

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
ZDRUŽENJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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

ZBORNİK

Ljubljana, 2. december 2022

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
ZDRUŽENJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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

ZBORNIK

Ljubljana, 2. december 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



www.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 STROKOVNEGA SESTANKA

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, podružnica Ljubljana
Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji
Pfizer, podružnica Ljubljana
Servier Pharma d.o.o.

SPONZORJI STROKOVNEGA SESTANKA

AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji	Lek d.d., član skupine Sandoz Medtronic, trgovina z medicinsko tehnologijo in opremo d.o.o.
Bayer, Farmacevtska družba d.o.o.	Merck d.o.o.
Berlin-Chemie AG, Podružnica Ljubljana	Salvus MED d.o.o.
Diafit d.o.o.	VPD, Bled d.o.o.
Krka d.d., Novo mesto	

ZALOŽILO

Združenje za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo,
Dunajska 162, 1000 Ljubljana
XXXI. strokovni sestanek Združenja za arterijsko hipertenzijo. Zbornik
Ljubljana, 2. december 2022

Elektronska izdaja

Spletna stran: www.hipertenzija.org

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v

Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 131394563

ISBN 978-961-96053-1-8 (PDF)

Zdravniška zbornica Slovenije udeležbo na

XXXI. 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
Kognitivni upad in arterijska hipertenzija (<i>Nina Božič Ješe, Judita Knez</i>)	11
Starejši bolnik in arterijska hipertenzija (<i>Amela Kabaklić, Vid Leban</i>)	17
Renalna denervacija – kdaj je primerna za bolnika s hipertenzijo? (<i>Barbara Salobir</i>)	29
Kako in zakaj oceniti izvid celodnevne spremljanja krvnega tlaka? (<i>Primož Dolenc, Aleksandra Vujanić</i>)	37
Preeklampsija in srčno-žilno tveganje (<i>Petra Šinigoj, Maruša Kopač Šokić</i>).....	45
Ali je zelo visok krvni tlak res nevarno zvišan? (<i>Andrej Erhartič, Borut Čegovnik</i>).....	55
Predstavitev klinične raziskave UPRIGHT–HTM (<i>Miša Vidmar</i>)	65
Bolnik z ledvičnimi kamni (<i>Andrej Škoberne</i>)	75
Mala interferenčna ribonukleinska kislina – nova možnost zdravljenja povišanih vrednosti LDL-holesterola (<i>David Šuran</i>)	83
So zaviralci SGLT2 primerni tudi za bolnika s hipertenzijo? (<i>Jana Brguljan Hitij, Miša Vidmar</i>)	89
Ko se telesni bolezni pridruži še duševna (<i>Marko Saje</i>).....	99
Sodobni dosežki pri zdravljenju srčnega popuščanja (<i>Bojan Vrtovec</i>).....	107
Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti (<i>Mojca Jensterle Sever</i>)	113
Zdravljenje covid-19 s proteaznim inhibitorjem pri srčno-žilnem bolniku (<i>Tjaša Vižintin Cuderman</i>)	127
Učinek perkutane transluminalne renalne angioplastike na krvni tlak pri bolniku z maligno/sekundarno/odporno hipertenzijo (<i>Tine Prolič Kalinšek, Barbara Salobir</i>)	133
Primer bolnice z renovaskularno hipertenzijo zaradi fibromuskularne displazije (<i>Jaka Piletič</i>)	139

Poslabšanje gestacijske hipertenzije ali pojav preeklampsije? (<i>Renata Košir Pogačnik, Iva Kukovica</i>)	143
Dispneja in tahiaritmija pri bolnici z urejeno hipertenzijo – prikaz primera (<i>Ines Žabkar, Andrej Erhartič</i>)	147
Uravnavanje krvnega tlaka pri bolniku s simptomatsko stenozo notranje karotidne arterije – prikaz kliničnega primera (<i>Sara Minić, Janja Pretnar Oblak</i>)	151
Bolnica z neurejenim krvnim tlakom na podlagi celodnevne spremljanja krvnega tlaka (<i>Andrej Kravos</i>)	155
Predstavitev kliničnega primera (<i>Maja Kolšek Šušteršič</i>)	159
Celodnevno spremljanje krvnega tlaka v ambulantni družinske medicine – prikaz primera (<i>Jana Govc Eržen</i>)	163
Hipertenzivna kriza ob prejemanju nesteroidnih antirevmatikov pri bolniku na peritonealni dializi (<i>Nino Vreča, Tadej Petreski, Nejc Piko, Tadej Zorman, Barbara Kit, Sebastjan Bevc</i>)	167

PROGRAM STROKOVNEGA SESTANKA

- 8.00 – 8.30 Registracija
8.20 – 8.30 Uvodni nagovor (*Jana Brguljan Hitij, Ljubljana*)

Prvi sklop

Predsedstvo: Primož Dolenc, Ljubljana, Vlasta Malnarič Marentič, Novo mesto

- 8.30 – 8.45 Kognitivni upad in arterijska hipertenzija
(*Nina Božič Ješe, Judita Knez, Ljubljana*)
8.45 – 9.00 Starejši bolnik in arterijska hipertenzija
(*Amela Kabaklić, Vid Leban, Ljubljana*)
9.00 – 9.15 Renalna denervacija – kdaj je primerna za bolnika s hipertenzijo?
(*Barbara Salobir, Ljubljana*)
9.15 – 9.30 Kako in zakaj oceniti izvid celodnevne spremljanja krvnega tlaka?
(*Primož Dolenc, Aleksandra Vujanić, Ljubljana*)
9.30 – 9.45 Preeklampsija in srčno-žilno tveganje
(*Petra Šinigoj, Maruša Kopač Šokič, Ljubljana*)
9.45 – 10.00 Ali je zelo visok krvni tlak res nevarno zvišan?
(*Andrej Erhartič, Borut Čegovnik, Ljubljana*)
10.00 – 10.10 Razpravljanje
10.10 – 10.30 Premor

Drugi sklop

Predsedstvo: Darja Gnezda Mugerli, Nova Gorica, Petra Šinigoj, Ljubljana

- 10.30 – 10.45 Predstavitev raziskave UPRIGHT-HTM (*Miša Vidmar, Ljubljana*)
10.45 – 11.00 Bolnik z ledvičnimi kamni (*Andrej Škoberne, Ljubljana*)
11.00 – 11.15 Mala interferenčna ribonukleinska kislina – nova možnost zdravljenja povišanih vrednosti LDL-holesterola (*David Šuran, Maribor*)
11.15 – 11.25 Razpravljanje
11.25 – 11.40 So zaviralci SGLT2 primerni tudi za bolnika s hipertenzijo?
(*Jana Brguljan Hitij, Miša Vidmar, Ljubljana*)
11.40 – 12.30 Okrogla miza o zaviralcih SGLT2 in arterijski hipertenziji
(*Andraž Cerar, Marija Petek Šter, Draženka Pongrac Barlovič, Andrej Škoberne, Anja Zupan Mežnar*)
12.30 – 12.45 Premor

Tretji sklop

Predsedstvo: Jana Brguljan Hitij, Amela Kabaklić, Ljubljana

- 12.45 – 12.55 Poročilo o Poletni šoli hipertenzije 2022
(*Jaka Piletič, Novo mesto, Petra Šinigoj, Ljubljana*)
12.55 – 13.10 Sodobni dosežki pri zdravljenju srčnega popuščanja
(*Bojan Vrtovec, Ljubljana*)
13.10 – 13.25 Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti
(*Mojca Jensterle Sever, Ljubljana*)
13.25 – 13.40 Zdravljenje covid-19 s proteaznim inhibitorjem pri srčno-žilnem bolniku (*Tjaša Vižintin Cuderman, Domžale*)
13.40 – 13.55 Ko se telesni bolezni pridruži še duševna (*Marko Saje, Ljubljana*)
13.55 – 14.05 Razpravljanje
14.05 – 14.50 Delovno kosilo in druženje

Program strokovnega sestanka (nadaljevanje)

Arterijska hipertenzija v praksi – vzporedni popoldanski program

- 14.50 – 16.30 Zdravniški del – predstavitev zanimivih primerov bolnikov s hipertenzijo
- 14.50 – 16.30 Medicinske sestre in zdravstveni tehniki – obravnava bolnika z arterijsko hipertenzijo – medicinske sestre in zdravstveni tehniki
- 16.30 – 16.40 Zaključek strokovnega sestanka (*Jana Brguljan Hitij, Ljubljana*)

Arterijska hipertenzija v praksi – zdravniški del

Predsedstvo: Andrej Erhartič, Barbara Salobir, Ljubljana

- 14.50 – 15.00 Učinek perkutane transluminalne renalne angioplastike na krvni tlak pri bolniku z maligno/sekundarno/odporno hipertenzijo
(*Tine Prolič Kalinšek, Barbara Salobir Ljubljana*)
- 15.00 – 15.10 Primer bolnice z renovaskularno hipertenzijo zaradi fibromuskularne displazije (*Jaka Piletič, Novo mesto*)
- 15.10 – 15.20 Poslabšanje gestacijske hipertenzije ali pojav preeklampsije?
(*Renata Košir Pogačnik, Iva Kukovica, Jesenice*)
- 15.20 – 15.30 Dispneja in tahiaritmija pri bolnici z urejeno hipertenzijo – prikaz primera (*Ines Žabkar, Andrej Erhartič, Ljubljana*)
- 15.30 – 15.40 Uravnavanje krvnega tlaka pri bolniku s simptomatsko stenozo notranje karotidne arterije – prikaz kliničnega primera
(*Sara Minić, Janja Pretnar Oblak, Ljubljana*)
- 15.40 – 15.50 Bolnica z neurejenim krvnim tlakom na podlagi celodnevne spremljanja krvnega tlaka (*Andrej Kravos, Žalec*)
- 15.50 – 16.00 Predstavitev kliničnega primera (*Maja Kolšek Šušteršič, Ljubljana*)
- 16.00 – 16.10 Celodnevno spremljanje krvnega tlaka v ambulantni družinske medicine – prikaz primera (*Jana Govc Eržen, Celje*)
- 16.10 – 16.20 Hipertenzivna kriza ob prejemanju nesteroidnih antirevmatikov pri bolniku na peritonealni dializi (*Nino Vreča, Tadej Petreski, Nejc Piko, Tadej Zorman, Sebastjan Bevc, Barbara Kit*)
- 16.20 – 16.30 *Razpravljanje*

Združenje za arterijsko hipertenzijo

- 16.40 Poslovni sestanek Združenja za arterijsko hipertenzijo

ABECEDNI SEZNAM PREDAVATELJEV

prof. dr. Sebastjan Bevc, dr. med.^{1,2}
Nina Božič Ješe, dr. med.³
doc. dr. Jana Brguljan Hitij, dr. med.^{3,4}
Borut Čegovnik, dr. med.³
mag. Primož Dolenc, dr. med.³
Andrej Erhartič, dr. med.³
prim. Jana Govc Eržen, dr. med.⁵
prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.^{4,6}
asist. dr. Amela Kabaklić, dr. med.^{3,4}
dr. Judita Knez, dr. med.³
Barbara Kit, dr. med.⁷
Maja Kolšek Šušteršič, dr. med.^{8,9}
Maruša Kopač Šokić, dr. med.³
dr. Renata Košir Pogačnik, dr. med.¹⁰
doc. dr. Andrej Kravos, dr. med.^{11,12}
Iva Kukovica, dr. med.¹³
Vid Leban, dr. med.³
Sara Minić, dr. med.¹⁴
asist. Tadej Petreski, dr. med.^{1,2}
asist. Nejc Piko, dr. med.¹⁵
Jaka Piletič, dr. med.¹⁶
prof. dr. Janja Pretnar Oblak, dr. med.^{14,17}
Tine Prolič Kalinšek, dr. med.³
Marko Saje, dr. med.¹⁸
asist. dr. Andrej Škoberne, dr. med.¹⁹
prim. mag. Barbara Salobir, dr. med.³
dr. Petra Šinigoj, dr. med.³
doc. dr. David Šuran, dr. med.²⁰
Miša Vidmar, dr. med.³
dr. Tjaša Vižintin Cuderman, dr. med.²¹
Nino Vreča, štud. med.^{1,2}
prof. dr. Bojan Vrtovec, dr. med.²²
Aleksandra Vujanić, dr. med.³
asist. Tadej Zorman, dr. med.¹⁵
Ines Žabkar, štud. med.^{3,23}

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

²Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

³Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vodnikova 62, 1000 Ljubljana

⁴Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

⁵Zdravstveni dom Celje, Gregorčičeva 5, 3000 Celje

⁶Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

- ⁷Oddelek za intenzivno interno medicino, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
- ⁸Ambulanta Kus d.o.o., Prijateljeva ulica 2, 1000 Ljubljana
- ⁹Qualitas vitae d.o.o., Zeljarska ulica 5, 1000 Ljubljana
- ¹⁰Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 4, 1000 Ljubljana
- ¹¹Katedra za družinsko medicino. Medicinska fakultete v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor
- ¹²Zasebna zdravniška ordinacija, Andrej Kravos, dr. med., Prešernova ulica 6, 3310 Žalec
- ¹³Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta Maršala Tita 112, 4270 Jesenice
- ¹⁴Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
- ¹⁵Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
- ¹⁶Oddelek za nefrologijo in dializo, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto
- ¹⁷Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
- ¹⁸Center za klinično psihiatrijo, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Chengdujska 45, 1260 Ljubljana
- ¹⁹Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
- ²⁰Oddelek za kardiologijo in angiologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor
- ²¹Zdravstveni dom Domžale, Mestni trg 2, 1230 Domžale
- ²²Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana
- ²³Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

SEZNAM KRATIC

ACE	konvertaza angiotenzina
ACEI	zaviralec konvertaze angiotenzina
ACI	notranja karotidna arterija
ACTH	adrenokortikotropni hormon
AD	Alzheimerjeva demenca
ADD	motnja pomanjkanja pozornosti (»attention deficit disorder«)
ADHD	motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (»attention deficit hyperactivity disorder«)
AH	arterijska hipertenzija
ALO	akutna ledvična odpoved
ALT	alanin aminotransferaza
ARB	zaviralec angiotenzinskih receptorjev
ARNI	zaviralec angiotenzinskega receptorja in neprilizina
AST	aspartat aminotransferaza
ASŽB	aterosklerotična srčno-žilna bolezen
AT	akceleracijski čas (»acceleration time«)
ATTR	transtiretinska amiloidoza (»transthyretin amyloidosis«)
BB	zaviralec adrenergičnih receptorjev beta
BCM	bioimpedančne meritve (»body composition measurement«)
BTB	premostitev do vstavitve druge naprave (»bridge to bridge«)
BTR	premostitev do izboljšanja (»bridge to recovery«)
BTT	premostitev do presaditve srca (»bridge to transplantation«)
CDT	delež ogljikovih hidratov
covid-19	koronavirusna bolezen 19
CSKT	celodnevno spremljanje krvnega tlaka
CT	računalniška tomografija
CVI	možganska kap
CYP3A4	citokrom P 450 encimski sistem
DALY	leta življenja prilagojena nezmožnosti (»disability-adjusted life year«)
DDLP	diastolična disfunkcija levega prekata
DHP-CCB	dihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov
DKT	diastolični krvni tlak
DPP4	dipeptidil peptidaza 4
DSA	digitalna subtrakcijska angiografija
DT	dokončna oblika zdravljenja (»destination therapy«)
E/A	razmerje največje hitrosti pretoka v zgodnji in pozni diastoli
EASO	Evropsko združenje za preučevanje debelosti (»European Association for the Study of Obesity«)
eCRF	standardizirani elektronski vprašalnik (»electronic case report form«)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Evropska agencija za zdravila (»European Medicines Agency«)
EOSS	Edmontonski klasifikacijski sistem (»Edmonton Obesity Staging System«)
ESC	Evropsko kardiološko združenje
ESH	Evropsko združenje za hipertenzijo
ETDR	zgodnje zdravljenje diabetične retinopatije (»Early Treatment Diabetic Retinopathy«)
EU	Evropska unija
FDA	Uprava za hrano in zdravila (»Food and Drug Administration«)
FMD	fibromuskularna displazija
GERB	gastroezofagealna refluksna bolezen
GGT	gama glutamil-transferaza
GLP-1	glukagonu podoben peptid-1 (glucagon-like peptide-1)

Seznam kratic (nadaljevanje)

HbA1c	glikirani hemoglobin
HDL	lipoprotein visoke gostote
HELLP	»hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets«
HFpEF	srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata
HFrEF	srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata
HR	razmerje ogroženosti (»hazard ratio«)
HOMA-IR	homeostatska ocena insulinske rezistence (»Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance«)
HT	hipertenzija
HTM	merjenje krvnega tlaka doma s telemonitoringom (»home blood pressure telemonitoring«)
HUS	hemolitično-uremični sindrom
IE	mednarodna enota
IgA	imunoglobulin A
IMK	ishemična možganska kap
INR	mednarodno normalizirano razmerje (»international normalized ratio«)
iPS	inducirane pluripotentne matične celice (»induced pluripotent stem cells«)
iPTH	intaktni parathormon
ITM	indeks telesne mase
IVT	intravenska tromboliza
KAS	karotidna angioplastika s stentom
KDIGO	»Kidney Disease Improving Global Outcomes«
KLB	kronična ledvična bolezen
KOHip	Klinični oddelek za hipertenzijo
KOPB	kronična obstruktivna pljučna bolezen
Krg	kirurško zdravljenje
KT	krvni tlak
LDH	laktatna dehidrogenaza
LDL	lipoprotein nizke gostote
LK	ledvični kamni
LVAD	mehanska podpora levega prekata (»left ventricular assist device«)
MBG	mejna bazalna glikemija
MDPŠ	medicina dela, prometa in športa
MET	metabolični ekvivalent
MOD	večorganska prizadetost (»multiple-organ damage«)
MR	magnetna resonanca
MRA	antagonist mineralokortikoidnih receptorjev
mRS	modificirana Rankinova lestvica (»Modified Rankin Scale«)
MTG	motena toleranca za glukozo
NAFLD	nealkoholna maščobna jetrna bolezen
NIHSS	lestvica Nacionalnega zdravstvenega inštituta za možgansko kap (»National Institutes of Health Stroke Scale«)
NKA	notranja karotidna arterija
NMH	nizkomolekularni heparin
NOAK	neposredni oralni antikoagulant
NSAR	nesteroidni antirevmatik
NSTEMI	srčna kap brez dviga ST veznice
NT-proBNP	N-končni natriuretični propeptid tipa B (»N-terminal natriuretic propeptide type-B«)
NYHA	Newyorško združenje za srce (»New York Heart Association«)
oGF	ocenjena glomerulna filtracija
OGTT	oralni glukozni tolerančni test
OH	ortostatska hipotenzija

Seznam kratic (nadaljevanje)

OSA	obstruktivna apneja med spanjem
PAB	periferna arterijska bolezen
PCI	perkutana koronarna intervencija
PCOS	sindrom policističnih jajčnikov (»polycystic ovary syndrome«)
PCSK9	proprotein konvertaza subtilizin/keksin tipa 9
pIGF	placentarni rastni faktor (»placental growth factor«)
POCUS	obposteljni ultrazvok (»point-of-care ultrasound«)
PRA	plazemska reninska aktivnost
proBNP	predstopnja natriuretičnega peptida tipa B (»proB-type natriuretic peptide«)
PTA	perkutana transluminalna angioplastika
PTRA	perkutana transluminalna angioplastika ledvičnih arterij
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronski sistem
RDN	renalna denervacija
RI	rezistenčni indeks
RR	razmerje tveganj (»risk ratio«)
RVH	renovaskularna hipertenzija
SARS-CoV-2	hudi akutni respiratorni sindrom koronavirus-2
SAT	srednji arterijski tlak
SB	sladkorna bolezen
SCORE2	točkovnik »Systematic COronary Risk Evaluation 2«
SCORE2-OP	točkovnik »Systematic COronary Risk Evaluation 2 – Older Persons«
SD	standardni odklon
sFlt-1	topni fms podobni tirozinazni receptor 1 (»soluble fms-like tyrosine kinase 1«)
SGLT2	natrij-glukozni soprenašalec 2 (»sodium-glucose co-transporter 2«)
SGLT2I	zaviralec natrij-glukoznega soprenašalca 2
SKT	sistolični krvni tlak
SZO	Svetovna zdravstvena organizacija
SŽ	srčno-žilni
Th	terapija
Th12	dvanajsto prsno vretence
TIA	prehodni ishemični napad
TIBC	celotna vezalna sposobnost za železo (»total iron binding capacity«)
TMA	trombotična mikroangiopatija
TSH	tirotropni hormon
TTP	trombotična trombocitopenična purpura
tx	transplantacija
UACR	razmerje albumina in kreatinina v urinu
UPP	urinski proteomski profil
UZ	ultrazvok
VEGF	žilni endotelni rastni dejavnik (»vascular endothelial growth factor«)
ZDA	Združene države Amerike
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

KOGNITIVNI UPAD IN ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Cognitive Impairment and Arterial Hypertension

Nina Božič Ješe, Judita Knez

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

Izvleček

Tako arterijska hipertenzija kot demenca v globalnem smislu zaradi starajoče se populacije predstavljata vse večje socioekonomsko breme. S patofiziološkega vidika strukturne in funkcijske spremembe ožilja zaradi arterijske hipertenzije sčasoma vodijo v poškodbe možganov, ki se lahko odrazijo v pospešenem kognitivnem upadu. V skladu z navedenim so epidemiološke in klinične raziskave potrdile, da je obstojna arterijska hipertenzija v srednjem starostnem obdobju (40-65 let) dejavnik tveganja za demenco v starosti. Na podlagi trenutno razpoložljivih izsledkov se v okviru preprečevanja pojava in napredovanja kognitivnega upada specifično ni mogoče jasno opredeliti glede tarčnega območja krvnega tlaka in izbire antihipertenzijskih učinkovin. V sklopu obravnave demence se tako priporoča zgodnje presejanje in zdravljenje dejavnikov tveganja (med srčno-žilnimi predvsem arterijske hipertenzije), pri osebah z arterijsko hipertenzijo in sumom na kognitivni upad pa kognitivni testi in v primeru odstopanj nadaljnja laboratorijska, slikovna ter funkcijska diagnostika.

Ključne besede: krvni tlak, arterijska hipertenzija, kognitivni upad, demenca, s hipertenzijo povzročena okvara organov

Abstract

Arterial hypertension and dementia impose an increasing socioeconomic burden on the progressively ageing modern society. From a pathophysiological perspective, structural and functional changes of the vascular system that are a consequence of arterial hypertension damage the brain and may eventually result in cognitive impairment. In line with these observations, epidemiological and clinical studies identified arterial hypertension in midlife (40-65 years of age) as a risk factor for dementia

in older age. However, due to lack of evidence, it is currently not possible to define precise blood pressure targets or recommend antihypertensive drug regimens that would be specifically beneficial in terms of preventing cognitive impairment. Therefore, as a part of dementia prevention and treatment it is recommended to screen and treat for identified risk factors (among cardiovascular ones especially arterial hypertension), whereas in subjects with arterial hypertension cognitive function should be evaluated whenever a impairment is suspected, followed by detailed diagnostic procedures in case of confirmed abnormalities.

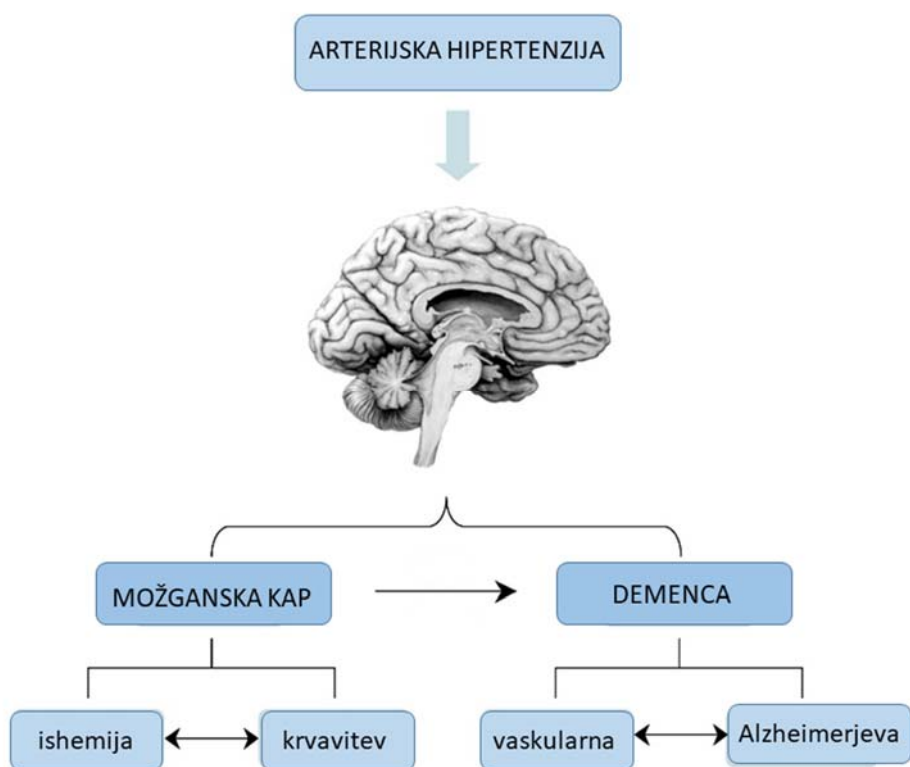
Key words: blood pressure, arterial hypertension, cognitive impairment, dementia, hypertension mediated organ damage

Uvod

Tako arterijska hipertenzija (AH) kot demenca v globalnem smislu zaradi starajoče se populacije predstavljata vse večje socioekonomsko breme, njuna prevalenca namreč pričakovano porašča. V letu 2015 je bil denimo povišan krvni tlak (KT) vodilni svetovni dejavnik prezgodnje smrti, ki mu lahko pripišemo skoraj 10 milijonov smrti in več kot 200 milijonov izgubljenih let zaradi nezmožnosti (DALY).¹ Po drugi strani je bilo leta 2019 na svetu več kot 57 milijonov oseb z demenco, projekcije pa do leta 2050 napovedujejo skorajda potrojitev števila obolelih.² Izsledki raziskav izpostavljajo potrebo po agresivnem preprečevanju razvoja in učinkovitem zdravljenju dejavnikov tveganja za demenco, kamor sodi tudi AH. Že v asimptomatski fazi AH je v možganovini namreč moč identificirati strukturne lezije, povezane z zvišanim tveganjem za možgansko kap in pospešen kognitivni upad.³ Skladno z navedenim v sklop celostne ocene s hipertenzijo povzročene okvare organov tako spada tudi ocena možganov.⁴ Namen tega prispevka je izpostaviti povezavo med boleznima, nasloviti njene potencialne patofiziološke mehanizme in sočasno povzeti trenutno veljavna priporočila za klinično prakso.

Z arterijsko hipertenzijo povezana okvara možganov

AH poveča tveganje za okvare možganov, med katerimi je možganska kap najbolj znana in hkrati najbolj dramatična akutna klinična manifestacija. Povezava med AH in nastankom možganske kapi je nedvomna: že v začetku druge polovice prejšnjega stoletja so v sklopu Framinghamske raziskave s sledenjem 5209 pripadnikom originalne kohorte v zgolj 14 letih



Slika 1. Arterijska hipertenzija in bolezni možganov

dokazali 3,5-krat višjo incidenco možganske kapi pri osebah s hipertenzijo (takrat definirana kot tlak vsaj 160/95 mmHg) v primerjavi z normotenzivnimi.⁵ Zdravljenje AH je celo najpomembnejša intervencija pri preprečevanju možganske kapi. Zmanjšanje sistoličnega KT za 2 mmHg pri povprečnem bolniku s hipertenzijo zmanjša 10-letno tveganje za kap za 25%.⁶ Tovrstna opažanja so botrovala uvrstitvi možganov v nabor z AH povezanih tarčnih organov. Pri bolnikih s hipertenzijo na magnetno resonančnih (MR) posnetkih že v asimptomatski fazi vidimo spremembe kot so hiperintenzivne lezije v beli možganovini, tihi mikroinfarkti (večinoma lakunarne kapi – majhne in globoko ležeče lezije), mikrokrvavitve in atrofija možganskega tkiva.³ Kot vzrok teh poškodb smatramo spremembe strukture in funkcije žil, ki nastanejo zaradi AH in spremenijo perfuzijo možganskega tkiva. Pospešena je namreč ateroskleroza velikih žil, v arteriolah sprva hipertrofira in nato izginja gladko mišičje, spremeni se prepustnost žilne stene, kopičijo se fibrohialini

depoziti. Rezultat teh procesov sta povečana togost žilja s posledičnimi poškodbami mikrocirkulacije ter zožen lumen in zvišan upor. Avtoregulacija perfuzije postane manj učinkovita in s tem tkivo ogroženo za ishemijo in pulzatilne poškodbe.⁷ Posledica teh sprememb možganov ni nujno možganska kap, temveč se lahko odrazijo tudi v pospešenem kognitivnem upadu (slika 1).

Kognitivni upad, demenca in arterijska hipertenzija

Kognitivne domene zajemajo učenje in spomin, jezik, izvršilne funkcije, pozornost, zaznavno-motorične in osebnostne lastnosti. Demenca je definirana kot upad kognitivnih funkcij, ki zajema vsaj eno kognitivno domeno in hkrati vpliva na posameznikovo vsakodnevno delovanje ter njegovo neodvisnost, medtem ko vmesno stanje med normalno kognicijo in demenco imenujemo blag kognitivni upad.⁸ Slednji je lahko predstopnja demence, lahko pa predstavlja prehodno stanje v sklopu depresije, zdravljenja z nekaterimi zdravili ali med okrevanjem od akutne bolezni. Demenca ni del normalnega staranja, se pa njena pojavnost s staranjem povečuje. Najpogostejša je Alzheimerjeva demenca (AD), sledita ji vaskularna in mešana demenca (najpogostejše AD s pridruženo možgansko-žilno boleznijo).⁷ AH smatramo kot dejavnik tveganja za vse najpogostejše vrste demenc. Začetno utemeljitev te povezave gre pripisati Framinghamskim izsledkom, ki temeljijo še na pred vsesplošno uporabo antihipertenzivov zbranih podatkih.⁵ Kasnejše tako presečne kot longitudinalne epidemiološke raziskave so pokazale, da h kognitivnemu upadu v starosti prispeva predvsem povišan KT v srednjem življenjskem obdobju.⁷ V raziskavi Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) je v vzorcu splošne populacije, ki je vključeval 13.476 posameznikov inicialno starih med 48 in 67 let, kumulativni kognitivni faktor v 20 letih za 6,5% bolj upadel bolnikom s hipertenzijo kot normotenzivnim osebam.⁹ Izmed kognitivnih domen so bile najbolj prizadete tiste, ki so tipično okrnjene v sklopu vaskularne demence. V podvzorcu ARIC Neurocognitive Study so bili sodelujoči (n~6000) podvrženi natančnejšemu nevrološkem sledenju in slikovni diagnostiki, tako da je bilo osebam moč postaviti diagnozo blagega kognitivnega upada oziroma demence.^{10,11} Povezava med KT in tveganjem za nastanek demence je kompleksna in nelinearna, kaže pa, da AH v srednjih letih približno 1,5-krat poveča tveganje za nastanek demence.¹⁰ Z vidika longitudinalnega gibanja KT in tveganja za demenco

se je ob upoštevanju drugih dejavnikov tveganja (spol, starost, izobrazba, kajenje, lipidni status, sladkorna bolezen itd.) izkazalo, da sta nevarna vzorec obstojne AH v odrasli dobi, ki perzistira v obdobju starosti, in pa obstojna AH v srednjem življenjskem obdobju, ki preide v hipotenzijo v starosti.¹¹ Pravočasno zdravljenje z antihipertenzijskimi zdravili lahko kognitivni upad ublaži, ni pa jasno, ali je morda katera od antihipertenzijskih učinkovin glede tega v prednosti.⁷

Klinična praksa

Tako nevrolška stroka kot trenutno veljavne smernice za zdravljenje AH ne priporočajo rutinskega kognitivnega testiranja pri asimptomatskih posameznikih. V primeru pa, da pri posamezniku ugotovimo znake kognitivnega upada, nas na to opozorijo svojci ali pa je v družini prisotna zgodnja demenca, sta na mestu natančnejša opredelitev in diagnostika. V ta sklop sodijo natančna anamneza (družinska anamneza, popis komorbidnosti, podatek o AH in njeni urejenosti v srednjih letih, zdravila), kognitivni testi (kratek preizkus spoznavnih sposobnosti, še bolje test MoCA (Montreal Cognitive Assessment)), telesni pregled, ter laboratorijske (vitamin B12, TSH) in slikovne preiskave (preferenčno MR, v primeru zadržkov pa CT).^{4,12} Osnovno postopanje je tako domena vseh zdravniških subspecialnosti, za celotno obravnavo kognitivnega upada pa je seveda pristojen nevrolog. Z vidika KT je ključno zgodnje odkrivanje AH, saj k dobremu kognitivnemu statusu v starosti največ pripomoremo z zdravljenjem v zgodnjem/srednjem življenjskem obdobju, medtem ko že nastalih okvar v možganih ne bomo mogli pozdraviti. Ker se na podlagi trenutno razpoložljivih izsledkov v okviru preprečevanja pojava in napredovanja kognitivnega upada ni mogoče opredeliti glede specifičnega tarčnega območja KT ali izbire antihipertenzijskih učinkovin, ne zdravimo drugače kot v skladu z obstoječimi smernicami za zdravljenje AH (vključno s pazljivostjo glede pretiranega zdravljenja in epizod hipotenzije pri ostarelih).

Zaključek

Arterijska hipertenzija vodi v poškodbe možganov, ki se lahko med drugim odrazijo v pospešenem kognitivnem upadu. Na podlagi razpoložljivih izsledkov smatramo, da je predvsem obstojna AH v srednjem starostnem obdobju (40–65 let) dejavnik tveganja za demenco v starosti. Zaenkrat ne

kaže, da bi bilo za preprečevanje kognitivnega upada potrebno kako drugače opredeliti tarčno območje KT ali prilagoditi izbiro antihipertenzijskih učinkovin. V sklopu obravnave oziroma predvsem preprečevanja demence se tako priporoča zgodnje presejanje in zdravljenje dejavnikov tveganja (med srčno-žilnimi predvsem AH), pri osebah z arterijsko hipertenzijo in sumom na kognitivni upad pa kognitivni testi in nadaljnja laboratorijska, slikovna ter funkcijska diagnostika.

Literatura

1. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990-2015. *JAMA* 2017; 317:1 65-82.
2. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 *Lancet Public Health* 2022; 7 (2): e105-e125.
3. Longstreth WTJr, Manolio TA, Arnold A et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 1274-82.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal* 2018; 39 (33): 3021-104.
5. Romero JR, Wolf PA. Epidemiology of Stroke: Legacy of the Framingham Heart Study. *Glob Heart* 2013; 8 (1): 67-75.
6. Girerd X, Giral P. Risk stratification for the prevention of cardiovascular complications of hypertension. *Current Medical Research and Opinion* 2004; 20 (7): 1137-1142.
7. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19 (3): 24.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
9. Gottesman RF, Schneider ALC, Albert M et al. Midlife Hypertension and 20-Year Cognitive Change. *JAMA Neurol* 2014; 21287: 1-10.
10. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.* 2017; 74 (10):1 246.
11. Walker KA, Sharrett AR, Wu A et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incidence dementia. *JAMA.* 2019; 322: 535-45.
12. Eric B Larson. Evaluation of cognitive impairment and dementia. V: UpToDate, Janet L Winterdinke (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (zadnji dostop 13.11.2022).

STAREJŠI BOLNIK IN ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

The Elderly Patient and Arterial Hypertension

Amela Kabaklić^{1,2}, Vid Leban¹

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

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

Izvleček

Arterijska hipertenzija je eden od najpogostejših dejavnikov tveganja za nastanek srčnega popuščanja, koronarne srčne bolezni, možganske kapi, periferne arterijske bolezni in kronične ledvične odpovedi. Hipertenzija postaja progresivno pogostejša s starostjo s prevalenco >60% pri starejših od 60 let in 75% pri starejših od 75 let. Prevalenca se zlasti povečuje v populaciji starejših od 80 let, ki pa se je v zadnjih 40 letih eksponentno povečuje. Ortostatska hipotenzija je zelo pogosta motnja in je pogosto neprepoznana. Prevalenca se povečuje s starostjo in variira od 5 do 30%. Predstavlja dejavnik tveganja za srčno žilno in splošno umrljivost in ima negativen vpliv na kvaliteto življenja. Simptomi, ki nastanejo zaradi cerebralne hipoperfuzije, lahko vodijo v poškodbe.

Pri obravnavi starostnika s hipertenzijo je obvezno potrebno upoštevati stopnjo krhkosti, neodvisnosti, kognitivno stanje, druge pridružene bolezni ter psihološki in socialni status. Natančna geriatrična ocena je potrebna pri vseh starejših in starih bolnikih s hipertenzijo. Starost sama po sebi nikoli ne sme biti ovira za zdravljenje, saj je visok krvni tlak pomemben dejavnik tveganja tudi v najvišji starosti. Dokazano je bilo, da diuretiki, zaviralci sistema renin-angiotenzin in zaviralci kalcijevih kanalčkov ugodno vplivajo na srčno-žilne izide pri starostnikih.

Ključni poudarek pri zdravljenju starejših bolnikov, zlasti zelo starih, je skrbno spremljanje kakršnih koli neželenih učinkov ali težav s prenašanjem antihipertenzijskih zdravil.

Ključne besede: starostniki, stari, hipertenzija, ortostatska hipotenzija.

Abstract

Arterial hypertension is one of the most common risk factors for heart failure, coronary artery disease, stroke, peripheral arterial disease and chronic kidney failure. Hypertension becomes progressively more common with advancing age, with prevalence of >60% in people aged >60 years and 75% in people aged >75 years. The prevalence particularly increases in the population over 80 years old, and this population has expanded exponentially over the past 40 years. Orthostatic hypotension is a highly prevalent disorder and is often unrecognized. Its prevalence is age dependent, ranging from 5% to 30%. Orthostatic hypotension is a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality, and it can have a negative impact on the quality of life. Symptoms resulting from cerebral hypoperfusion can lead to traumatic injuries.

Hypertension management in older adults shall consider the degree of frailty and autonomy, cognitive impairment, other comorbidities as well as psychological and social factors. Detailed geriatric assessment is to be performed in every older adult with hypertension.

Age itself shall never be a barrier to hypertension treatment, as high blood pressure is an important risk factor even in advanced age. Diuretics, renin – angiotensin system blockers and calcium channel blockers have a beneficial effect on cardiovascular outcomes in older patients. When managing older patients, especially the very old patients, it is essentially important to perform a careful monitoring for any adverse effects or tolerability problems associated with blood pressure lowering treatment.

Key words: elderly, older adult, hypertension, orthostatic hypotension

Uvod

Arterijska hipertenzija je eden od najpogostejših dejavnikov tveganja za nastanek srčnega popuščanja, koronarne srčne bolezni, možganske kapi, periferne arterijske bolezni in kronične ledvične odpovedi. Prevalenca arterijske hipertenzije se vztrajno povečuje, večinoma na račun staranja populacije, posebej na račun populacije starejše od 80 let, ki se v zadnjih 40 letih eksponentno povečuje.^{1,2} Ocenjujejo, da je prevalenca hipertenzije >60% pri starejših od 60 let in 75% pri starejših od 75 let.¹ Framinghamska raziskava je pokazala, da imajo posamezniki stari 55 oz. 65 let 90% verjetnost pojava hipertenzije.³

Definicija »starih« ali »starejših« bolnikov je zahtevna in so meje s katerimi so definirane populacije starejših oz. starih v različnih raziskavah različne. Starostna meja s katero so definirali populacijo starih se je s časom tudi spreminjala iz npr. >60 let pri starejših raziskav, nato 65, 70 let in končno 75 oz. 80 let v novejših raziskavah. Velikokrat kronološka starost slabo korelira z biološko starostjo in so krhkost in izguba neodvisnosti pomembni dejavniki, ki vplivajo na tveganja in koristi antihipertenzijskega zdravljenja.¹

ACC/AHA (»American College of Cardiology/American Heart Association«) smernice za zdravljenje hipertenzije iz leta 2018 imajo kot ciljne vrednosti krvnega tlaka v splošni populaciji opredeljene nižje vrednosti krvnega tlaka (<130/80 mmHg), kot so le-te v slovenskih in evropskih (ESC/ESH – »European Society of Cardiology / European Society of Hypertension«) smernicah (<140/90 mmHg). Razlika je tudi v ciljnih vrednostih za starejšo populacijo, kjer so ciljne vrednosti krvnega tlaka v smernicah ESC/ESH od 130/70 mmHg do 139/79 mmHg in pod 130/80 mmHg v ACC/AHA smernicah.³

V ESC/ESH smernicah iz leta 2018, ki so bile v veliki meri osnova za oblikovanje slovenskih smernic za zdravljenje hipertenzije leta 2018, je starostna meja za starejše ≥ 65 let in za stare ≥ 80 let.

Posebnosti starostnikov

Med starostniki in mlajšimi obstajajo pomembne razlike v obravnavanju bolezni. Cilj zdravljenja pri starostnikih je zagotavljanje kakovosti življenja in čim boljše funkcionalnosti, v bistveno manjši meri pa podaljšanje življenja, kot to velja za mlajše bolnike. V ospredju zdravljenja je konkreten starostnik z vsemi medicinskimi, funkcionalnimi, psihološkimi in socialnimi značilnostmi, ki ga individualno določajo, medtem ko je pri mlajših bolnikih v ospredju zdravljenja bolezen, saj so pri njih navedene značilnosti večinoma podobne in ne vplivajo pomembno na njihovo kakovost življenja. Veliko starostnikov je krhkih in prepoznavanje le-teh ali starostnikov, ki so ogroženi za razvoj krhkosti je bistven del ustrezne obravnave starostnikov. Krhkost je posledica s starostjo povezanega zmanjšanja funkcionalnih rezerv organskih sistemov. Za krhkost je značilno visoko tveganje za neugodne izide kot so obolevnost in umrljivost, hospitalizacije, daljše ležale dobe, pooperativni zapleti in drugo. Izguba neodvisnosti, polimorbidnost, sarkopenija, depresija, kognitivni upad, nestabilna hoja, padci, omotičnost, nespečnost, izguba telesne mase in drugi geriatrični

sindromi so pogoste spremljevalke starostnikov in ključni dejavniki, ki vplivajo na odločitve o načinu zdravljenja starostnikov. Starostniki so bili v preteklosti redko vključeni v velike raziskave zaradi praviloma slabše učinkovitosti zdravljenja, polimorbidnosti in polifarmacije, heterogenosti dejavnikov, ki vplivajo na izid raziskav, strahu pred pomembnimi stranskimi učinki in manjše pripravljenosti starostnikov za sodelovanje. Zato imamo za starostnike na voljo bistveno manj strokovnih priporočil za zdravljenje in obravnavo bolezni, ki temeljijo na podatkih iz velikih raziskav v primerjavi s priporočili pri mlajših bolnikih.⁴

Diagnoza hipertenzije in ortostatske hipotenzije

Za oceno krvnega tlaka v ambulantni so običajno potrebni vsaj 2–3 obiski ambulate v 1–4-tedenskih intervalih. Diagnoze se ne sme postaviti pri samo enem pregledu, razen če ni krvni tlak zelo visok (npr. $\geq 180/110$ mmHg) in če obstajajo dokazi o posledicah hipertenzije na organih ali srčno-žilna bolezen. V večini primerov je potrebno diagnozo hipertenzije potrditi z merjenjem krvnega tlaka doma ali s celodnevnim spremljanjem krvnega tlaka, kar posebej velja za starostnike, pri katerih je pojav hipertenzije bele halje pogostejši kot v splošni populaciji.^{3,5}

Ortostatska hipotenzija (OH) je zelo pogosta motnja in je pogosto neprepoznana. Prevalenca se povečuje s starostjo in variira od 5 do 30%. Pri mlajših od 60 let je dokaj redka, poročajo o več kot 30% prevalenci pri ljudeh starejših od 70 let. OH je definirana kot znižanje sistoličnega krvnega tlaka stoje za vsaj 20 mmHg in/ali diastoličnega krvnega tlaka za vsaj 10 mmHg ali z znižanjem sistoličnega krvnega tlaka pod 90 mmHg v primerjavi z meritvijo leže po 3 minutah.⁶⁻⁸

OH predstavlja dejavnik tveganja za srčno-žilno in splošno umrljivost in ima negativen vpliv na kvaliteto življenja. Simptomi, ki nastanejo zaradi cerebralne hipoperfuzije lahko vodijo v poškodbe. Hipertenzija v ležečem položaju je prisotna pri več kot 50% bolnikov z OH in avtonomno disfunkcijo. Ustrezna prva obravnava vseh bolnikov s hipertenzijo obvezno vključuje primerjavo krvnega tlaka v sedečem položaju z vrednostjo krvnega tlaka izmerjenega stoje po eni in treh minutah po spremembi položaja. Pri starejših bolnikih ali pri tistih pri katerih je verjetnost OH velika, je potrebno opraviti ortostatski test z merjenjem krvnega tlaka pri spremembi položaja telesa iz ležečega v stoječega po 1 in 3 min pri vsakem nadaljnjem kontrolnem pregledu.^{1,8}

Spregledana OH pri starostniku s hipertenzijo v sedečem ali ležečem položaju lahko z uvedbo antihipertenzijske terapije in/ali z izbiro neustreznih antihipertenzijskih zdravil vodi do številnih, tudi življenje ogrožajočih zapletov, hkrati lahko močno poslabša kvaliteto bolnikovega življenja.

Zdravljenje starostnika s hipertenzijo

Idealen pristop k zdravljenju starostnika je individualna obravnava. Zdravljenje arterijske hipertenzije je nefarmakološko in farmakološko.

Nefarmakološko zdravljenje

Nefarmakološko zdravljenje bolnikov s hipertenzijo vključuje izboljšanje življenjskega sloga z ukrepi kot so omejitev vnosa soli, največ zmeren vnos alkohola, zdrava prehrana, vzdrževanje idealne telesne teže, redna telesna aktivnost in opustitev kajenja. Glede nefarmakološkega zdravljenja starejših in starih imamo bistveno manj strokovnih priporočil, ki temeljijo na podatkih velikih raziskav, predvsem ko gre za populacijo starejših od 80 let. Pri teh lahko redukcija telesne teže zelo hitro lahko pripelje do sarkopenije in celo kaheksije, če le-ta ni skrbno načrtovana s prilagojenim fizičnim treningom in ustreznim vnosom beljakovin. Izrazita omejitev vnosa soli lahko inducira hiponatriemijo, malnutricijo in OH. Ciljno redno telesno aktivnost je potrebno bolj kot priporočilom, ki veljajo za splošno populacijo, prilagoditi starostnikovemu celotnemu funkcionalnemu statusu. Vnos alkohola je potrebno minimalizirati ne samo zaradi presorskega učinka alkohola, temveč tudi zaradi povečane pojavnosti padcev in zmedenosti.²

Farmakološko zdravljenje

Odločitev o pričetku farmakološkega zdravljenja ni odvisna le od krvnega tlaka, temveč tudi od starosti in celotnega srčno-žilnega tveganja. Pri bolnikih s hipertenzijo 1. stopnje ter majhnim ali zmernim srčno-žilnim tveganjem je smiselno pričeti zgolj z nefarmakološkim zdravljenjem in spremljati učinek. V primeru nedoseganja ciljnih vrednosti po 3-6 mesecih je potrebno uvesti antihipertenzijska zdravila. Pri bolnikih s hipertenzijo 1. stopnje ter velikim ali zelo velikim tveganjem in pri bolnikih s hipertenzijo 2. in 3. stopnje je smiselna sočasna uvedba nefarmakološkega in farmakološkega zdravljenja. Izjema so stari nad 80 let, pri katerih se za uvedbo zdravljenja odločamo kadar krvni tlak presega 160/90 mmHg.⁹

Tabela 1. Ciljne vrednosti krvnega tlaka pri merjenju v ambulantni. SKT – sistolični krvni tlak, DKT – diastolični krvni tlak, KLB – kronična ledvična bolezen, CVI – možganska kap, TIA – prehodni ishemični napad

starostna skupina	ciljni SKT (v ambulantni) (v mmHg)				ciljni DKT (mmHg)
	hipertenzija	+ diabetes	+ KLB	+ koronarna bolezen	
18–65 let	130	130	130	130	<80 do 70
	ali manj ob prenašanju ne <120	ali manj ob prenašanju ne <120	<140 do 130 ob prenašanju	ali manj ob prenašanju ne <120	
65–79 let	<140 do 130 ob prenašanju	<140 do 130 ob prenašanju	<140 do 130 ob prenašanju	<140 do 130 ob prenašanju	<80 do 70
≥80 let	<140 do 130 ob prenašanju	<140 do 130 ob prenašanju	<140 do 130 ob prenašanju	<140 do 130 ob prenašanju	<80 do 70
ciljni DKT (v mmHg)	<80 do 70	<80 do 70	<80 do 70	<80 do 70	<80 do 70

Številne novejša raziskava (SPRINT, HOPE-3,...) podpirajo priporočilo, da je starejše bolnike (>65 let, vključno s tistimi, ki so stari več kot 80 let) potrebno zdraviti z antihipertenzijskimi zdravili, če je njihov sistolični krvni tlak SKT ≥ 160 mmHg. Upravičeno je priporočati tudi zniževanje krvnega tlaka pri starejših bolnikih (>65 let, vendar ne starejših od 80 let) z nekoliko nižjim krvnim tlakom oz. s hipertenzijo 1. stopnje (SKT 140–159 mmHg). Pri starejših bolnikih je zaželeno, da je sistolični krvni tlak pod 140 mmHg vendar ne pod 130 mmHg, zaželen diastolični krvni tlak je 70 do 79 mmHg (tabela 1).¹

Dolga leta je bila višja oz. visoka starost zadržek pri odločitvi o uvedbi antihipertenzijskega zdravljenja zaradi tveganja slabšega prenašanja zdravljenja in celo škodljivih posledic farmakološkega znižanja krvnega tlaka zaradi potencialnega zmanjšanja perfuzije vitalnih organov pri starejših, kjer so homeostatski mehanizmi slabše ohranjeni. Ta pristop ni pravilen, ker so različne raziskave dokazale, da pri starejših in starih posameznikih antihipertenzijsko zdravljenje bistveno zmanjša srčno žilno obolevnost in splošno umrljivost. Poleg tega je bilo ugotovljeno, da starostniki zdravljenje na splošno dobro prenašajo. Potrebno pa je upoštevati, da je pri starejših bolnikih večja verjetnost, da bodo imeli sočasne bolezni, kot so ledvična okvara, ateroskleroza žil in ortostatska hipotenzija, ki jih lahko zdravila za zniževanje krvnega tlaka poslabšajo. Starejši bolniki pogosto jemljejo druga zdravila in je možen pojav interakcij med zdravili in posledic le-teh. Pomembno se je zavedati tudi dejstva, da randomizirane raziskave praviloma niso vključevale zelo krhkih bolnikov, bolnikov z izgubo neodvisnosti ali z OH. Zato ni povsem jasno, ali in v kolikšni meri bi takim bolnikom koristilo zdravljenje za zniževanje krvnega tlaka v kontekstu njihovih sočasnih bolezni in krajše pričakovane življenjske dobe. Zato zdravljenje starejših in starih hipertenzivnih bolnikov predstavlja večji izziv kot pri mlajših, ker je treba pri odločitvah glede zdravljenja upoštevati bolnikovo klinično stanje, sočasno drugo farmakološko terapijo in krhkost. Kljub temu, starost sama po sebi nikoli ne sme biti ovira za zdravljenje, saj je visok krvni tlak pomemben dejavnik tveganja tudi v najvišji starosti.¹

Zdravil za zniževanje krvnega tlaka ne bi smeli ukinjati zgolj na podlagi starosti. Dokazano je bilo, da prekinitev antihipertenzijskega zdravljenja vodi v pomembno povečanje srčno-žilnega tveganja. Raziskava HYVET (»Hypertension in the Very Elderly Trial«) je pokazala, da je bilo srčno žilno

tveganje najmanjše pri tistih starostnikih, ki so nadaljevali z antihipertenzijskim zdravljenjem in ne pri tistih pri katerih je bilo zdravljenje prekinjeno. Potrebno je poudariti, da se priporočila nanašajo na relativno sposobne in neodvisne starejše bolnike, ker fizično in duševno šibki in institucionalizirani bolniki večinoma niso bili vključeni v raziskave. Nedavna raziskava, v katero so bili vključeni starejši bolniki iz splošne populacije (torej vključno s tistimi s krhkostjo), je pokazala, da je ustrezno upoštevanje antihipertenzijskega zdravljenja povezano z zmanjšanim tveganjem za srčno žilne dogodke in umrljivost, tudi če je bila starost >85 let (povprečno 90 let).¹

Pri starih bolnikih, pri katerih je polifarmacija pogost fenomen in z zdravili povzročene težave neposredno korelirajo s številom zdravil, je primerno pričeti z monoterapijo. Pri vseh starejših bolnikih je pri uporabi kombiniranega zdravljenja priporočljivo, da se le-to začne z najnižjimi razpoložljivimi odmerki. Dokazano je bilo, da diuretiki, zaviralci sistema renin-angiotenzin in zaviralci kalcijevih kanalčkov ugodno vplivajo na srčno-žilne izide pri starostnikih.³ Pri vseh starejših bolnikih, še posebej pri zelo starih ali krhkih bolnikih, je potrebno skrbno spremljati morebiten pojav ortostatske hipotenzije in simptome možnih hipotenzivnih epizod preverjati s celodnevnim spremljanjem krvnega tlaka. Diuretikom Henlejeve zanke in zaviralcem adrenergičnih receptorjev alfa se je potrebno izogibati, ker so povezani z večjo pojavnostjo padcev in poškodb, razen če je zdravljenje s temi zdravili nujno potrebno zaradi sočasnih bolezni. Potrebno je pogosteje spremljati vrednosti kreatinina in ocenjene glomerulne filtracije (oGF) zaradi možnosti poslabšanja ledvične funkcije ob poslabšanju ledvične perfuzije pri znižanju krvnega tlaka. Sistolični krvni tlak je potrebno znižati na vrednost 130–139 mmHg in diastolični <80 mmHg, če bolnik te vrednosti dobro tolerira. Sistolični krvni tlak pod 130 mmHg ni zaželen. Potrebno je poudariti, da omenjene ciljne vrednosti krvnega tlaka veljajo za bolnike, ki nimajo simptomov hipotenzije in/ali OH. V kolikor so le-ti prisotni, je potrebno krvni tlak znižati postopno ali počasneje. Ciljne vrednosti krvnega tlaka pri teh bolnikih opredelimo individualno. Pri nekaterih bolnikih je najboljši dosegljiv krvni tlak višji od priporočenega cilja, vendar se je potrebno zavedati, da je kakršnokoli znižanje krvnega tlaka verjetno koristno in povezano z zmanjšanim tveganjem za večje srčno-žilne dogodke (zlasti možgansko kap in srčno popuščanje) in umrljivost.^{1,9}

Ključni poudarek pri zdravljenju starejših bolnikov, zlasti zelo starih, je skrbno spremljanje kakršnihkoli neželenih učinkov ali težav s prenašanjem antihipertenzijskih zdravil, pri čemer je potrebno upoštevati, da so lahko neželeni učinki pogostejši, kot so poročali v randomiziranih raziskavah, v katerih sta specifično medicinsko strokovno znanje in natančen nadzor bolnika lahko vplivala na manjšo pojavnost neželenih učinkov in težav s prenašanjem zdravil.¹ V tabeli 2 so navedena pogostejša antihipertenzijska zdravila, najpogostejši neželeni učinki in previdnostna opozorila ob uporabi teh zdravil pri starostnikih.³

Znižanje krvnega tlaka pod 120 mmHg ni smiselno. Pretirano znižanje krvnega tlaka je v več raziskavah pokazalo, da tveganje zdravljenja prevlada dobrobit, kar velja zlasti za starejše in za bolnike z visokim tveganjem ter pridruženimi boleznimi, predvsem s koronarno boleznijo.

Zaključek

Pri obravnavi starostnika s hipertenzijo je obvezno potrebno upoštevati stopnjo krhkosti, neodvisnosti, kognitivno stanje, druge pridružene bolezni ter psihološki in socialni status. Starost sama po sebi nikoli ne sme biti ovira za zdravljenje, saj je visok krvni tlak pomemben dejavnik tveganja tudi v najvišji starosti. Ključno pri zdravljenju starejših bolnikov, zlasti zelo starih, je skrbno spremljanje kakršnih koli neželenih učinkov ali težav zaradi slabšega prenašanja antihipertenzijskih zdravil.

Literatura

1. 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.
2. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. Circ Res. 2019 Mar 29;124(7):1045-106.
3. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, Williams KA. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. Clin Cardiol. 2020 Feb;43(2):99-107.
4. Veninšek G, Šabović M. Obravnava starostnika. V: Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M (uredniki). Interna medicina. Ljubljana, 2022: p.1571-86.
5. Dolenc P, Čegovnik B, Vujanić A. Pravilne meritve krvnega tlaka – enostavno in zapleteno. V: Dolenc P, urednik. XXIX. strokovni sestanek združenja za arterijsko hipertenzijo. Zbornik. Ljubljana, 17. december 2020. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, 2020: p. 41-51.

Tabela 2. Antihipertenzijska zdravila, pogostejši neželeni učinki in posebna opozorila

skupine zdravil	najpogostejši neželeni učinki	posebna opozorila pri starostnikih
zaviralci kalcijevih kanalčkov		
• dihidropiridinski	znaki simpatične aktivacije (rdečica, glavoboli, tahikardija) so manj pogosti kot pri mlajših osebah	• edemi spodnjih okončin
• nedihidropiridinski	bradikardija, AV blok, poslabšanje srčnega popuščanja, zaprtost (verapamil), utrujenost, dispneja	• edemi spodnjih okončin • zdravlila druge izbire: diltiazem tudi lahko povzroča edeme spodnjih okončin; • edemi so redki pri verapamilu, toda konstipacija pa je lahko poglavitni problem pri starih in lahko vodi do zastoja blata, anoreksije, delirija in funkcionalnega poslabšanja; • verapamil ne smemo kombinirati z blokatorji beta
diuretiki		
• tiazidi	hiponatriemija, hipokaliemija, hiperurikemija in zagoni protina, hipotenzija, dehidracija	• diuretike je potrebno titrirati glede na stopnjo volemije, ocena katere je pri zelo starih in krhkih posameznih včasih težavna; potrebno je kontrolirati elektrolite in kreatinin po vsaki spremembi odmerka diuretika; • hkratna uporaba s SSRI antidepressivi povečuje tveganje resne hiponatriemije;
• diuretiki zanke	podobno kot tiazidni diuretiki	• povečujejo tveganje poslabšanja urinske inkontinence, kar lahko negativno vpliva na socialne stike in prispeva samoizolaciji; nekateri bolniki ne jemljejo predpisanih diuretikov, če se želijo udeležiti aktivnosti zunaj domačega okolja; • indapamid je bil preizkušen v edini randomizirani raziskavi pri starejših od 80 let; • nizki odmerki (do 25 mg hidroklortiazida ali ekvivalent) so varni in jih bolniki dobro prenašajo; • diuretiki zanke niso indicirani za zdravljenje hipertenzije razen v primeru napredovale ledvične odpovedi (očistek kreatinina pod 30 mL/min/1,73m ²); v primeru pridruženega srčnega popuščanja jih lahko uporabljamo kot same ali v kombinaciji s tiazidnim diuretikom

Tabela 2 (nadaljevanje). Antihipertenzijska zdravila, pogostejši neželeni učinki in posebna opozorila

skupine zdravil	najpogostejši neželeni učinki	posebna opozorila pri starostnikih
zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACEI)	suh kašelj, hiperkalemija, izpuščaji, angioedem, omotica, utrujenost, akutna ledvična odpoved	ACEI so bili preizkušeni v edini randomizirani raziskavi pri starejših od 80 let
zaviralci angiotenzinskih receptorjev	hiperkalemija, izpuščaj, omotica, utrujenost, akutna ledvična odpoved	velja enako kot za ACEI; ne smemo jih kombinirati z ACEI ali inhibitorji renina; potrebna je previdnost ob hkratni uporabi zaviralcev aldosterona zaradi tveganja hiperkalemije
antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (BB)	bradikardija, srčna dekompenzacija, periferna vazokonstrikcija, bronhospazem, utrujenost, depresija, omotica, zmedenost, hipoglikemija	utrujenost, ki je pri starostnikih multifaktorska, lahko postane bolj izrazita; lahko se pojavijo nočne more, motnje spanja, depresija in zmedenost, še posebej pri beta blokatorjih, ki prečkajo možgansko – žilno bariero; lahko se stopnjujejo motnje prevajanja; potrebna je previdnost pri hkratni uporabi acetilholinesteraznih inhibitorjev (za Alzheimerjevo bolezen): tveganje pomembnih bradikardij
zaviralci mineralokortikoidnih receptorjev	hiperkalemija, hiponatriemija, prebavne težave vključno z drisko in krči, ginekomastija	zadržek za uvedbo zdravljenja je napredovala ledvična funkcija z oceno glomerulne filtracije pod 30 mL/min/1,73m ² ali hiperkalemija; potrebne so kontrole kreatinina in kalija pri vsaki spremembi odmerka
antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa	omotica, utrujenost, slabost, urinska inkontinenca, ortostatska hipotenzija, sinkope	ponavadi niso indicirani; tveganje hipotenzije (ortostatske, postprandialne) in sinkop
antiadrenergiški z osrednjim delovanjem	zaspanost, suha usta, omotice, zaprtost, depresija, anksioznost, utrujenost, retenca urina ali inkontinenca, ortostatska hipotenzija, zmedenost, delirij	visoko tveganje delirija in zmedenosti; lahko se poslabša depresija, ki je pri starostnikih atipična, pogosta in diagnostično težavna ob pridruženih kognitivnih motnjah

6. Brignole M, Moya A, De Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J 2018; 39 (21): 1883-948.
7. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension. Epidemiology, Prognosis, and Treatment. JACC 2015; 66 (7): 849-60.
8. Kabaklić A, Radevska T. Ortostatska hipotenzija. In: Dolenc F, ur. Zbornik / XXVIII. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo, Ljubljana, 2019 Nov 29; V Ljubljani: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za arterijsko hipertenzijo; 2019.p. 33-45.
9. Brguljan Hitij J, Dolenc P, Salobir B, Erhartič A. Arterijska hipertenzija. V: Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M (uredniki). Interna medicina. Ljubljana, 2022: p.279-297.

RENALNA DENERVACIJA – KDAJ JE PRIMERNA ZA BOLNIKA S HIPERTENZIJO?

Renal Denervation – when is it Appropriate for a Patient with Hypertension?

Barbara Salobir

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

Izvleček

Renalna denervacija (RDN) zaradi dokazanega dolgotrajnega učinka na znižanje krvnega tlaka in varnosti posega postopoma pridobiva vedno večjo veljavo pri zdravljenju nekaterih bolnikov s hipertenzijo. Objavljenih je že veliko priporočil, ki so nam v pomoč pri odločitvi kdaj in komu opraviti RDN, da bo korist za bolnika največja, tveganje pa najmanjše. Glede na nedavno predstavljeno skupno soglasje Sveta za hipertenzijo Evropskega združenja za kardiologijo (ang. »Council on Hypertension of the European Society of Cardiology«) in Evropske zveze za srčno-žilne intervencije (ang. »European Association of Cardiovascular Interventions«) je RDN lahko primerna oblika zdravljenja odraslih bolnikov z odporno hipertenzijo in nenadzorovanim krvnim tlakom in bolnikov z nenadzorovanim krvnim tlakom, ki ne prenašajo antihipertenzijskih zdravil.

Ne smemo pozabiti, da z RDN ne ozdravimo hipertenzije. Bolniki morajo tudi po uspešno opravljenem posegu še nadalje jemati antihipertenzijska zdravila in upoštevati ustrezne nefarmakološke ukrepe. Zelo pomembno je, da v proces odločanja o zdravljenju hipertenzije z RDN vključimo tudi bolnika in upoštevamo njegove želje in pričakovanja.

Ključne besede: renalna denervacija, primarna hipertenzija, odporna hipertenzija, nenadzorovan krvni tlak

Abstract

Renal denervation (RDN) is gradually gaining increasing importance in the treatment of some patients with hypertension due to its proven long-lasting effect on lowering blood pressure and safety of the procedure. Many recommendations have been published to help us decide when and how to perform RDN in order to maximize the benefit and minimise the risk of

the procedure for the patient. The newly released Clinical Consensus statement of the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Association of Cardiovascular Interventions states that RDN may be used in adult patients with uncontrolled resistant hypertension and in patients who are unable to tolerate antihypertensive medication.

It is crucial to explain to patients that RDN does not cure hypertension and that even after a successful procedure, they will have to take antihypertensive drugs and follow appropriate non-pharmacological measures. The shared decision to treat hypertension with RDN and consideration of the patient's expectations is very important.

Key words: renal denervation, primary hypertension, resistant hypertension, uncontrolled blood pressure

Uvod

Hipertenzije z razpoložljivimi antihipertenzijskimi zdravili in nefarmakološkimi ukrepi ne uspemo vedno zadovoljivo nadzorovati. Med bolnike z nenadzorovanim krvnim tlakom sodijo bolniki z odporno hipertenzijo, bolniki, ki zaradi neželenih učinkov ne prejemajo optimalne antihipertenzijske terapije in bolniki, ki zaradi nezadostne zavzetosti za zdravljenje (neadherence) zdravil ne jemljejo ali jih ne jemljejo redno. Dober nadzor krvnega tlaka je ključen za preprečevanje zapletov hipertenzije. Pri nekaterih navedenih bolnikih lahko nadzor krvnega tlaka izboljšamo z renalno denervacijo (ang. »renal denervation«; RDN).

Kaj je renalna denervacija?

RDN je minimalno invaziven poseg, pri katerem s posebnim katetrom z uporabo radiofrekvenčnih valov, ultrazvoka ali perivaskularne aplikacije nevrotoksičnih substanc (npr. alkohola) uničimo simpatično živčno nitje, ki poteka vzdolž glavne ledvične arterije in njenih vej, kar privede do zmanjšanje simpatične aktivnosti.

Vzdolž ledvične arterije skupaj poteka eferentno in aferentno simpatično živčno nitje. Zato z RDN vplivamo na zmanjšanje simpatične aktivnosti v ledvicah, hkrati pa tudi na zmanjšanje centralne simpatične aktivnosti. Zmanjšanje simpatične aktivnosti v ledvicah vpliva na manjšo resorpcijo vode in natrija v tubulih, manjše izločanje renina in povečanje pretoka v ledvicah zaradi zmanjšanja žilnega upora. Zmanjšanje aktivnosti

aferentnega simpatičnega nitja v ledvici vpliva na zmanjšanje centralne simpatične aktivnosti, kar vpliva na delovanje srca, ledvic in periferni žilni upor. Vsi ti učinki se kažejo z znižanjem krvnega tlaka.

Zmanjšanje simpatične aktivnosti vpliva tudi na znižanje srčne frekvence, pojavnost aritmij, srčnega popuščanja, kronične ledvične bolezni in sladkorne bolezni. Pri bolnikih s hipertenzijo in obstruktivno apnejo v spanju pa ne vpliva le na znižanja krvnega tlaka, ampak tudi na izboljšanje indeksa apneja/hipopneja.

Katerim bolnikom lahko renalna denervacija najbolj koristi?

RDN naj bi primarno opravili odraslim bolnikom z odporno hipertenzijo in nenadzorovanim krvnim tlakom kljub ustrezni tritirni antihipertenzijski terapiji, ki vsebuje tudi diuretik. Konvencionalno izmerjen krvni tlak v ambulantni mora znašati $\geq 140/\geq 90$ mmHg. Da je krvni tlak nenadzorovan moramo potrditi še s celodnevним spremljanjem krvnega tlaka (CSKT); celodnevni sistolični krvni tlak mora znašati ≥ 130 mmHg in/ali dnevni sistolični krvni tlak pa ≥ 135 mmHg. Ocenjena glomerulna filtracija (oGF) mora biti ≥ 40 mL/min/1,73m².

Pri vseh bolnikih je potrebno ovreči prisotnost sekundarne hipertenzije.

RDN lahko predstavlja izbiro zdravljenja tudi za bolnike z nenadzorovanim krvnim tlakom, ki zaradi neprenašanja antihipertenzijskih zdravil ne prejemajo optimalne terapije in nekatere bolnike, ki imajo neurejen krvni tlak zaradi neadherence.

Pomembno je, da v proces odločanja o načinu zdravljenja vključimo tudi bolnika in ga ne seznanimo le s potekom in možnimi zapleti posega, temveč tudi s pričakovanimi učinki RDN na znižanje krvnega tlaka ter potrebo po nadaljnjem zdravljenju z zdravili in nefarmakološkimi ukrepi.

Učinek renalne denervacije na znižanje krvnega tlaka

Rezultati randomiziranih raziskav druge generacije s kontrolno skupino z opravljenim navideznim posegom nedvoumno potrjujejo, da RDN zniža krvni tlak pri bolnikih z blago, zmerno in hudo hipertenzijo, ki v času spremljanja niso prejemali antihipertenzijskih zdravil, pa tudi pri bolnikih, ki so ves čas prejemali antihipertenzijska zdravila.

Raziskavi RADIANCE HTN SOLO in SPYRAL HTN-OFF MED sta bili opravljeni pri bolnikih z blago ali zmerno hipertenzijo, ki 4 tedne pred

začetkom raziskave in tekom raziskave niso prejeli antihipertenzijskih zdravil. Vključili so bolnike z nizkim srčno-žilnim tveganjem, $\text{oGF} \geq 40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pri RADIANCE HTN SOLO oz. $\geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ pri SPYRAL HTN-OFF MED in nenadzorovanim krvnim tlakom. V raziskavi SPYRAL HTN-OFF MED se je po treh mesecih spremljanja v skupini z opravljeno RDN CSKT znižal za $-5,5/-4,8 \text{ mmHg}$, v kontrolni skupini pa za $-0,5/-0,4 \text{ mmHg}$ ($p=0,0528$ / $p=0,0028$). V raziskavi RADIANCE HTN SOLO se je po dveh mesecih spremljanja v skupini z RDN CSKT znižal za $-7,0/-4,4 \text{ mmHg}$, v kontrolni skupini pa za $-3,1/-3,0 \text{ mmHg}$ ($p=0,006$ / $p=0,07$).

V raziskavi RADIANCE HTN-TRIO in SPYRAL HTN-ON MED so vključili bolnike s hipertenzijo in nenadzorovanim krvnim tlakom, ki so prejeli tudi antihipertenzijska zdravila. Bolniki vključeni v SPYRAL HTN-ON MED so tekom raziskave prejeli eno ali tri antihipertenzijska zdravila. CSKT se je po treh mesecih v skupini z RDN znižal za $-4,8/-4,3 \text{ mmHg}$, po šestih mesecih pa za $-9,0/-6,0 \text{ mmHg}$, v kontrolni skupini pa za $-0,2/-0,6 \text{ mmHg}$ po treh in $-1,6/-1,9 \text{ mmHg}$ po šestih mesecih ($p=0,0059$ / $p=0,0174$). Bolniki vključeni v raziskavo RADIANCE HTN-TRIO so prejeli kombinirano tableto, ki je vsebovala kalcijev antagonist, zaviralec receptorjev angiotenzina in tiazidni diuretik. Dva meseca po posegu se je v skupini z RDN dnevni sistolični krvni tlak znižal za -8 mmHg , v kontrolni skupini pa za -3 mmHg ($p = 0,022$).

Pomembno je, da je učinek RDN na znižanje krvnega tlaka prisoten tekom 24 ur. RDN pa učinkovito ublaži tudi jutranji porast krvnega tlaka (ang. »morning surge«).

Pri vseh navedenih raziskavah so opazili tudi učinkovito znižanje krvnega tlaka po RDN pri konvencionalnem merjenju v ambulantni. Sistolični krvni tlak se je po RDN znižal za -9 do $-10,8 \text{ mmHg}$, diastolični pa za -5 do $-5,5 \text{ mmHg}$.

Navedeni rezultati kažejo, da je učinek RDN na znižanje krvnega tlaka enak učinku enega antihipertenzijskega zdravila.

Po analogiji s primerljivimi učinki antihipertenzijskih zdravil, učinki RDN klinično niso zanemarljivi. Znižanje sistoličnega krvnega tlaka za 10 mmHg (meritve v ambulantni) vpliva na 20% manjšo pojavnost srčno-žilnih dogodkov, 13% nižjo celokupno umrljivost, 17% nižjo pojavnost koronarne

bolezni, 27% manjšo pojavnost možganskih kapi in 28% manjšo pojavnost srčnega popuščanja.

Spremljanje bolnikov po uspešni RDN je pokazalo, da učinek na znižanje krvnega tlaka vztraja 3 leta. To pomeni, da s histološkimi preiskavami na živalih potrjena regeneracija simpatičnega živčnega nitja, ne vpliva na zvišanje krvnega tlaka. Z rezultati dolgotrajnejšega opazovanja zaenkrat še ne razpolagamo.

Varnost renalne denervacije

RDN je invaziven endovaskularen poseg pri katerem lahko pride do zapletov. Priporočeno je vsaj triletno spremljanje morebitnega nastanka neželenih učinkov po posegu.

K periproceduralnim zapletom prištevamo vse komplikacije, ki nastanejo neposredno med samim posegom in vse nepričakovane dogodke v 30 dneh po posegu. Pri raziskavah druge generacije niso zabeležili pomembnejših periproceduralnih zapletov (npr. poškodbe žilne stene (ruptura, disekcija) aorte, ledvične ali druge arterije, retroperitonealne krvavitve, akutne ledvične odpovedi). Tudi zapleti na vbodnem mestu (npr. hematoma, psevdanevrizma) so bili redki.

H kroničnim zapletom RDN prištevamo upad ledvične funkcije in razvoj stenoze ledvične arterije. V meta-analizi vseh raziskav je letna pojavnost stenoze ledvične arterije znašala 0,2%, kar je enako kot v populaciji bolnikov z nezdravljeno hipertenzijo.

V izogib kontrastni nefropatiji in zaradi možne poškodbe endotelija z radiofrekvenčno ali ultrazvočno ablacijo v raziskave niso bili vključeni bolniki z močno okrnjeno ledvično funkcijo (oGF <40 mL/min/1,73 m²). V triletnem spremljanju bolnikov vključenih v raziskave, pa tudi pri spremljanju bolnikov iz vsakdanje klinične prakse vključenih v »GLOBAL SYMPPLICITY REGISTRY«, vpliva RDN na upad ledvične funkcije niso ugotovili.

RDN je varen poseg, ki ga bolniki dobro prenašajo.

Neodgovorjena vprašanja v zvezi z renalno denervacijo

Na mnoga vprašanja v zvezi z RDN še ne znamo odgovoriti. Odgovore pričakujemo od raziskav, ki so v teku:

- zaenkrat še ne poznamo dejavnika na osnovi katerega bi lahko napovedali, da bo zdravljenje z RDN pri posameznem bolniku učinkovito;
- ravno tako ob samem posegu ne moremo oceniti ali je bila denervacija uspešna oziroma zadostna;
- ali je RDN možno oz. smiselno ponoviti?
- kakšen je medsebojen antihipertenziven učinek RDN in posameznih antihipertenzijskih zdravil?
- kakšen je vpliv RDN na srčno-žilno obolenost in umrljivost?
- denervacijo lahko opravimo z radiofrekvenčno ali ultrazvočno ablacijo oz. z aplikacijo etanola, ne vemo pa, ali so vsi načini denervacije enako učinkoviti in varni.

Zaključek

Z RDN arterijske hipertenzije ne moremo pozdraviti, lahko pa znižamo krvni tlak. Učinek RDN je primerljiv učinku enega antihipertenzijskega zdravila.

Pri katerih bolnikih s hipertenzijo bo zdravljenje najbolj učinkovito, še ni jasno. Trenutno se poseg priporoča pri bolnikih z odporno hipertenzijo in nenadzorovanim krvnim tlakom in pri bolnikih z nenadzorovanim krvnim tlakom, ki ne prenašajo antihipertenzijskih zdravil.

Poseg bi lahko koristil tudi bolnikom s hipertenzijo in atrijsko fibrilacijo, srčnim popuščanjem, kronično ledvično odpovedjo, obstruktivno apnejo v spanju in sladkorno boleznijo, saj vsa ta stanja spremlja povečana simpatična aktivnost.

RDN je priporočljivo opraviti v ustanovah, kjer je zagotovljena celostna obravnava, ki omogoča izbiro in pripravo primernih bolnikov s hipertenzijo, izvedbo RDN ter strukturirano spremljanje po posegu.

Priporočena literatura

1. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017; 390: 2160-2170.
2. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 2335-2345.
3. Kandzari De, Bohm M, Mahfoud F, et al. SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive

drugs:6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomized trial. *Lancet* 2018; 391: 2346-2355.

4. Böhm M, Kario K, Kandzari E, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 1444-1451.
5. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet* 2021, 397: 2476-2486.
6. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, et al; members of the ESH Working Group on Device-Based Treatment of Hypertension. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens.* 2021 Sep 1;39(9):1733-1741.
7. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review an meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-967.

KAKO IN ZAKAJ OCENITI IZVID CELODNEVNEGA SPREMLJANJA KRVNEGA TLAKA?

How and why to Evaluate the Results of Ambulatory Blood Pressure Monitoring

Primož Dolenc, Aleksandra Vujanić

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

Izvleček

Celodnevno spremljanje krvnega tlaka se postopoma uveljavlja kot najpomembnejša preiskava pri potrjevanju ali izključitvi diagnoze arterijske hipertenzije. Interpretacija preiskave je lahko odvisna od množice različnih obdelav podatkov.

Za enostavno klinično prakso zadošča le krajši povzetek preiskave z najbolj osnovnimi podatki – povprečja krvnega tlaka (sistolični, diastolični, srednji arterijski tlak) in srčnega utripa med preiskavo, podnevi in ponoči. Pomembno je tudi spreminjanje krvnega tlaka med dnevom. Zaradi individualnih navad preiskovancev in različnega življenjskega sloga so ustreznejši podatki iz dnevnikov aktivnosti o zbujenosti in spanju kot prednastavljeni dnevno-nočni intervali. Ocena standardnih odklonov sodi že v podrobnejše podatke, je pa lahko v dodatno pomoč pri vrednotenju preiskave.

Ocena preiskave naj vsebuje njeno trajanje in uspešnost meritev, podrobnosti o krvnem tlaku in njegovem dnevno-nočnem spreminjanju, morebitnih posebnosti preiskave, ki so razvidni iz meritev oz. jih je navedel preiskovanec v dnevnik aktivnosti. Mnenje o preiskavi naj vsebuje oceno ali je krvni tlak med preiskavo normotenziven ali zvišan, oz. urejen ali neurejen pri zdravljenih bolnikih.

Z upoštevanjem priporočil za izvajanje celodnevne spremljanje krvnega tlaka bi moralo biti vrednotenje preiskav enotno, neodvisno od uporabljenega merilnika.

Ključne besede: merjenje krvnega tlaka, celodnevno spremljanje krvnega tlaka, krvni tlak, srčni utrip, hipertenzija

Abstract

Ambulatory blood pressure monitoring is gradually advancing to the most important method for confirming or excluding the diagnosis of arterial hypertension. The interpretation of the investigation may depend on a variety of different approaches to data analyses.

For simple clinical practice, only a brief summary with the most basic data is sufficient - average blood pressure (systolic, diastolic, mean arterial pressure) and heart rate during the 24-hours, daytime and night-time. Blood pressure changes during the 24-hour period are also important. Due to the individual habits of the patients and their different lifestyles, data from their diaries on wakefulness and sleep are more appropriate than preset fixed day-night intervals. The assessment of blood pressure and heart rate standard deviations is the domain of the more detailed analyses, but it can be of additional help in the evaluation of the ambulatory blood pressure monitoring.

When assessing the ambulatory blood pressure monitoring, the interpretation should include its duration and success rate of the measurements, blood pressure and heart rate averages and their day-night variation, any specifics during the monitoring that are evident from the measurements or were observed by the subject in the activity log. The interpretation of the ambulatory blood pressure monitoring should include an assessment of whether the blood pressure is either normotensive or hypertensive either controlled or uncontrolled in treated patients.

By following the recommendations for the implementation of ambulatory blood pressure monitoring, the presentation of the report should be standardized, independent of the device used.

Key words: blood pressure, blood pressure measurement, ambulatory blood pressure monitoring, heart rate, hypertension

Uvod

Celodnevno spremljanje krvnega tlaka (CSKT) se postopoma uveljavlja kot najpomembnejša metoda za potrjevanje diagnoze arterijske hipertenzije in izključevanje hipertenzije bele halje, predvsem zaradi omejene dosegljivosti pa manj za dolgoročno spremljanje urejenosti hipertenzije.^{1,2}

Tabela 1. Programske razmejitve za samodejno zaznavanje ustreznih meritev krvnega tlaka pri celodnevnom spremljanju krvnega tlaka

spremenljivka	najnižja vrednost	najvišja vrednost
sistolični krvni tlak (mmHg)	50	300
diastolični krvni tlak (mmHg)	40	150
pulzni tlak (mmHg)	10	150
srčni utrip (/min)	40	150
diastolična meritev višja od sistolične		

Pri CSKT lahko pridobimo veliko klinično uporabnih podatkov z množico različnih spremenljivk, ki jih izračuna sodobna programska oprema. Klinično usmerjen zdravnik se zato pogosto znajde pred obsežnimi poročili z diagrami, histogrami in rezultati preiskave narejenimi z različnimi programi za obdelavo podatkov, ki so bili priloženi različnim merilnikom za CSKT na tržišču. Prevelike podrobnosti morda nimajo velikega pomena za klinično prakso. V obremenjeni rutinski ambulanti je za diagnostične namene CSKT dovolj enostavnejša predstavitev osnovnih podatkov – zadoščalo bi enostransko poročilo.³ Za raziskovalne namene je možno izračunavati še veliko dodatnih statističnih podrobnosti o značilnostih 24-urnega poteka preiskave kot tudi različnih indeksov.^{1,3,4}

Predpogoji za kakovosten izvid celodnevnega spremljanja krvnega tlaka

Prvi in najpomembnejši korak pri oceni podatkov CSKT je ocena kvalitete posnetka. Kot pri drugih preiskavah bi morali pri CSKT, ki ne ustreza osnovnim kriterijem za kvaliteto preiskave, le-to ponoviti, ne da bi razmišljali o njeni zasilni klinični oceni.

Za lažjo oceno kakovosti preiskave je potrebno uporabiti samodejno urejanje in analizo podatkov, da bi bili rezultati analiz ustvarjenih z različnimi programi primerljivi. Trenutne smernice priporočajo prednastavljene prazne vrednosti za izločanje zelo odstopajočih meritev.^{3,5} Programska oprema bi morala samodejno prepoznati in izključiti iz obdelave izstopajoče vrednosti meritev izven predvidenega razpona (tabela 1). Po tem samodejnem opravi bi moral odčitovalec preveriti izključene meritve, da ne bi prišlo do izključevanja nepredvidenih, a realnih meritev preiskovanca ob njegovih različnih aktivnostih, ki jih je navedel v dnevniku aktivnosti.

Tabela 2. Osnovni podatki za klinično oceno celodnevne spremljanja krvnega tlaka. SD – standardni odklon

osnovni podatki pri celodnevem spremljanju krvnega tlaka
seznam vseh meritev: ura, minuta, sistolični, diastolični krvni tlak, pulzni tlak, srčni utrip – oznaka napake pri meritvi – s strani merilnika, samodejno ali ročno izločena meritev
grafični prikaz posameznih meritev krvnega tlaka in utripa – na navpični osi, čas na vodoravni osi. Označeni obdobji budnosti in spanja. Samodejna zamejitev višine osi za čim boljšo preglednost posnetka.
grafični prikaz enournih povprečij za sistolični in diastolični krvni tlak ter srčni utrip (neobvezno)
povprečne 24-urne vrednosti za sistolični in diastolični krvni tlak, pulzni tlak in srčni utrip
povprečne dnevne (obdobje budnosti) in nočne (obdobje spanja) vrednosti za sistolični in diastolični krvni tlak, pulzni tlak in srčni utrip
najvišja in najnižja vrednost za sistolični krvni tlak, diastolični krvni tlak, pulzni tlak in srčni utrip, ki se pojavita v celotnem posnetku ter ločeno podnevi in ponoči, ter njihov čas
SD 24-urnih, dnevnih in nočnih povprečnih vrednosti sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, pulznega tlaka in srčnega utripa ter ustrezne 24-urne SD z utežjo (neobvezno)
absolutna in relativna (%) razlika med dnevom in nočjo za sistolični in diastolični krvni tlak, pulzni tlak in srčni utrip
obremenitev s sistoličnim in diastoličnim krvnim tlakom (%) za 24 ur, podnevi in ponoči

Po končanem začetnem preverjanju podatkov je potrebno poročilu o CSKT priložiti preprost povzetek s podatki navedenimi v tabeli 2. V vsakodnevni klinični praksi so minimalne zahteve za obdelavo podatkov manj omejujoče od tistih, ki jih uporabljamo v raziskovalne namene, npr. pri farmakoloških ocenah učinka antihipertenzijskih zdravil.³ Najmanjše zahteve za tehnično ustrezno preiskavo CSKT v rutinski klinični uporabi so:

- vsaj 21-urno obdobje uspešnih meritev;
- vsaj 70% uspešnost predvidenih meritev – običajna pogostnost meritev bi morala biti na vsakih 15–20 minut podnevi in na 30 min ponoči;
- vsaj 20 veljavnih meritev podnevi in 7 ponoči.

Takšna merila, posebej zadnji navedek, ne temeljijo na zanesljivih znanstvenih podatkih, kljub temu pa so osnovna delovna priporočila za

klinično prakso, ki jih podpirajo trenutne smernice Evropskega združenja za hipertenzijo pri CSKT.²⁻⁵

V raziskovalne namene je na voljo množica obdelav podatkov o CSKT. Za osnovno klinično oceno preiskave zadoščajo le preprosti in osnovni povzetki preiskave (tabela 2).

Dnevno-nočne intervale je najbolje ločevati s časom spanja, zato je pomembno sodelovanje preiskovanca, ki v dnevnik aktivnosti vpiše dejansko obdobje budnosti in spanja. Če ti podatki niso na voljo, lahko uporabimo širok časovni interval (npr. 6.00 do 22.00 ure za budnost, 22.00 do 6.00 za spanje). Za oceno krvnega tlaka med budnostjo in spanjem lahko iz obdelave odstranimo verjetna vmesna obdobja, tako da skušamo upoštevati različne individualne razlike pri začetku spanja in zburanju – uporaba ozkih časovnih intervalov (npr. budnost med 9.00 in 21.00 uro, spanje med 1.00 in 6.00 uro). Ozki časovni intervali so pomembni v raziskovalnem okolju,⁶ pri obdelavi posameznih preiskav za vsakdanjo rabo pa bistveno ne izboljšajo ocene krvnega tlaka med budnostjo in spanjem.⁵⁻⁷

Izračuni standardnih odklonov (SD) 24-urnih, dnevnih in nočnih vrednosti predstavljajo osnovno oceno spremenljivosti krvnega tlaka. Čeprav je klinična vrednost SD omejena zaradi presledkov med meritvami krvnega tlaka in dejstva, da še ni na voljo referenčnih vrednosti, so lahko kljub temu koristne za grobo dodatno oceno spremenljivosti krvnega tlaka in srčnega utripa v 24 urah.

»Obremenitev s krvnim tlakom« je izračun odstotkov odčitkov, ki presegajo normalne referenčne pragove – v 24 urah ($\geq 130/80$ mmHg), podnevi ($\geq 135/85$ mmHg) in ponoči ($\geq 120/70$ mmHg). Čeprav na ta indeks vplivajo številne omejitve,^{3,7} lahko ta izračun z upoštevanjem povprečja krvnega tlaka in z grafičnimi prikazi krvnega tlaka dodatno pomaga izboljšati kakovost vrednotenja preiskave.^{6,7}

Dodatni koristni podatki pri preiskavi

Za izboljšanje diagnostične ocene CSKT s strani zdravnika, ki odčita preiskavo, so koristni spremljajoči podatki, ki jih pridobimo s preiskovančevo anamnezo in dnevnikom aktivnosti. Slednjega preiskovancu izročimo ob začetku snemanja in ga vrne z merilnikom ob koncu preiskave. V dnevnik preiskovanci beležijo simptome in dogodke, ki

lahko vplivajo na preiskavo in njen odčitek. V dnevnik aktivnosti običajno preiskovanec vnese svojo starost, spol, namen preiskave, podatke o zdravlilih, čas začetka spanja in zbujanja, kvaliteto spanja, čas glavnih obrokov, pojavljanje simptomov, čas pomembnejših okoliščin, ki bi lahko neugodno vplivale na krvni tlak in utrip (npr. čas v službi, rekreacija, stresni dogodki, ipd.).^{3,4,7}

Kako oceniti izvid celodnevne spremljanja krvnega tlaka?

Poročilo o preiskavi naj vsebuje število meritev in odstotek uspešnih meritev glede na predvideno pogostnost meritev. Zaželeno, a ne nujna, sta podatka o največjem in najmanjšem številu meritev v 1 uri in številu ur, ko je bil merilnik navezan.

Končno klinično poročilo naj bo logično razvrščeno:^{3,5,7}

- presoja splošne kakovosti 24-urnega posnetka. Če kakovost posnetka ni v skladu z zgoraj navedenimi priporočili (tabela 1), je potrebno svetovati preiskovancu naj preiskavo ponovi – tega neuspešnega posnetka se diagnostično ne ocenjuje
- ali so povprečne vrednosti 24-urnega, dnevnega in nočnega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka znotraj ali nad normalnimi mejami. Možno je dodati tudi posebno oceno za ožje časovne intervale v 24 urah, npr. učinkov določenih okoliščin ali zdravljenja z zdravili, opoldanskega dremeža, delovne aktivnosti, simptomov, ipd.
- opis 24-urnega vzorca nihanja krvnega tlaka in srčnega utripa. Običajno znižanje sistoličnega ali diastoličnega krvnega tlaka med spanjem oz. ponoči je več kot 10% v primerjavi s povprečjem podnevi, razlikujemo pa tudi blago upadanje (<10%), poraščanje (med spanjem je KT višji kot med budnostjo) ali ekstremno znižanje krvnega tlaka (>20%). Vzorci upadanja in neupadanja KT med spanjem (ponoči) so še posebej pomembni pri določenih stanjih, kot so zdravljeni bolniki, starejši, ledvični ali sladkorni bolniki ter bolniki z disavtonomijo ali Parkinsonovo boleznijo. Različne posebnosti pri dnevno-nočnem nihanju krvnega tlaka lahko razkrijejo spremembe v nadzornih mehanizmih srca in ožilja, ki so povezane s srčno-žilnimi boleznimi, drugimi pridruženimi boleznimi ali so posledica zdravljenja
- mnenje naj vsebuje tudi končno splošno mnenje ali je krvni tlak normotenziven ali hipertenziven in o njegovi stopnji nadzora pri zdravljenih bolnikih.

Za poenostavitev vrednotenja rezultatov v rutinski klinični praksi lahko ustrezna programska oprema ustvari poročilo, ki navaja, ali je posnetek veljaven in ali je vzorec CSKT normalen ali nenormalen. Tolmačenje mora vedno preveriti pooblaščen in usposobljen zdravstveni delavec, ki ga v skladu z različnimi lokalnimi predpisi zastopa zdravnik, medicinska sestra ali zdravstveni tehnik. Izvid mora biti potrjen kot podpisano zdravniško poročilo.^{3,5,7}

Zaključek

Proizvajalci merilnikov za CSKT in razvijalci programske opreme za analizo dobljenih podatkov bi morali upoštevati smernice in priporočila za standardiziran odčitek CSKT. Za rutinsko uporabo zadošča krajši, enostranski odčitek z najpomembnejšimi podatki, ki so navedeni v tem prispevku. Upoštevanje priporočil omogoča, da je predstavitev podatkov neodvisna od vrste uporabljenega merilnika in da lahko zdravniki izsledke preiskav upoštevajo brez težav.

Literatura

1. 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. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940. Erratum in: *J Hypertens* 2019; 37:226. PMID: 30234752.
2. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2019; 73: e35-e66.
3. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 1731-68. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964. Erratum in: *J Hypertens*. 2013; 31: 2467. PMID: 24029863.
4. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39: 1293-302.
5. Omboni S, Palatini P, Parati G; Working Group on Blood Pressure Monitoring of the Italian Society of Hypertension. Standards for ambulatory blood pressure monitoring clinical reporting in daily practice: recommendations from the Italian Society of Hypertension. *Blood Press Monit* 2015;20: 241-4.

6. Verdecchia P, Angeli F, Sardone M, Borgioni C, Garofoli M, Reboldi G. Is the definition of daytime and nighttime blood pressure prognostically relevant? *Blood Press Monit* 2008; 13: 153-5.
7. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32:1359-66.

PREEKLAMPSIJA IN SRČNO-ŽILNO TVEGANJE

Preeclampsia and Cardiovascular Risk

Petra Šinigoj, Maruša Kopač Šokić

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

Izvleček

Srčno-žilne bolezni so glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti žensk v razvitem svetu, pri mlajših ženskah se njihovo breme celo povečuje. Pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni je tudi hipertenzija v nosečnosti. V prispevku sta podrobneje predstavljeni nosečnostna hipertenzija in preeklampsija, njuna etiologija in povezava s srčno-žilnim sistemom, prikazano je tveganje za kasnejše srčno-žilne bolezni ter obravnava žensk z anamnezo hipertenzije v nosečnosti.

Ključne besede: hipertenzija v nosečnosti, nosečnostna hipertenzija, preeklampsija, srčno-žilno tveganje

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in women in the developed world. Its burden is increasing in younger women. Hypertensive disorders of pregnancy are an important risk factor for cardiovascular disease later in life. In the article we present gestational hypertension and preeclampsia, their etiology and relation to the cardiovascular system, the increase in cardiovascular risk and the postpartum management of the affected women.

Key words: hypertensive disorders of pregnancy, gestational hypertension, preeclampsia, cardiovascular risk

Uvod

Srčno-žilne bolezni so glavni vzrok obolevnosti in umrljivosti žensk v razvitem svetu.¹ V zadnjih desetletjih se je izkazalo, da se breme srčno-žilnih bolezni pri mlajših ženskah povečuje, od leta 2010 se je pri ženskah mlajših od 65 let povečala tudi umrljivost zaradi bolezni srca.² Ženske so izpostavljene nekaterim ženskemu spolu lastnim biološkim in

psihosocialnim dejavnikom tveganja za srčno-žilne bolezni.³ Pomembnejši med njimi je hipertenzija v nosečnosti, ki se lahko izrazi tudi kot preeklampsija. Čeprav se je umrljivost zaradi preeklampsije in eklampsije ob boljši obravnavi nosečnic v razvitih državah zmanjšala, sta se pojavnost in breme preeklampsije v zadnjih treh desetletjih povečali.⁴

Hipertenzija v nosečnosti

Povišan krvni tlak ugotovimo pri približno 5–10% nosečnosti in je še vedno eden izmed vodilnih z nosečnostjo povezanih vzrokov obolevnosti in umrljivosti žensk.^{5–7} Hipertenzija v nosečnosti obsega prednosečnostno hipertenzijo, nosečnostno hipertenzijo, preeklampsijo in prednosečnostno hipertenzijo s preeklampsijo.⁷ Prednosečnostna hipertenzija je bila ugotovljena ali prisotna že pred nosečnostjo ali pa je bila ugotovljena pred 20. tednom nosečnosti. Med nosečnostjo se lahko urejenost krvnega tlaka poslabša zaradi pridružene komponente nosečnostne hipertenzije, v 25% lahko poslabšanje vodi do preeklampsije. Diagnozo nosečnostne hipertenzije postavimo pri nosečnici s prej normalnim krvnim tlakom, ki ji po 20. tednu nosečnosti ob dveh meritvah (v razmaku vsaj 4 ur) izmerimo sistolični krvni tlak (SKT) ≥ 140 mmHg in/ali diastolični krvni tlak (DKT) ≥ 90 mmHg. Če sta povišanemu krvnemu tlaku pridruženi proteinurija ali v odsotnosti proteinurije tudi okvare nekaterih drugih organskih sistemov (ki se kažejo s trombocitopenijo, jetrno ali ledvično okvaro, pljučnim edemom, nenadzorovanim glavobolom ali motnjami vida), govorimo o preeklampsiji. Pridružene omenjene okvare ali močno povišane vrednosti krvnega tlaka (SKT ≥ 160 mmHg in/ali DKT ≥ 110 mmHg ob dveh meritvah, v razmaku, ki je lahko tudi pomembno krajši od 4 ur) opredeljujejo hudo obliko preeklampsije, ki predstavlja hipertenzijsko nujno stanje.⁸ Nosečnostna hipertenzija lahko v do polovici primerov napreduje do preeklampsije, še posebej, če se pojavi pred 32. tednom nosečnosti. Omenjeni stanji morda nista ločeni entiteti, temveč zgolj različni stopnji iste bolezni. Zaplet hipertenzije v nosečnosti je eklampsija, ki jo opredeljuje pojav tonično-kloničnih, fokalnih ali multifokalnih krčev.⁸

Hipertenzija v nosečnosti predstavlja tveganje tako za nosečnico kot tudi za plod. Preeklampsija in eklampsija lahko povzročita smrt ženske, najpogosteje zaradi možganske krvavitve, sindroma akutne dihalne stiske ali večorganske odpovedi. Motnje v razvoju posteljice lahko povzročijo

zastoj rasti ploda, prezgodnjo ločitev pravilno ležeče posteljice in intrauterino smrt ploda.⁹

Etiologija nosečnosti hipertenzije in preeklampsije ter vloga srčno-žilnega sistema

Opredelevanje preeklampsije se je od njenih prvih opisov v 19. stoletju le malo spremenilo. Kljub velikemu napredku v razumevanju njenih patofizioloških osnov, strokovno mnenje glede njene etiologije še vedno ni enotno.

Predpostavlja se, da je neposredni vzrok preeklampsije nenormalen razvoj posteljice z okrnjeno invazijo trofoblasta in nepopolno remodelacijo spiralnih arterij, kar v zdravi nosečnosti omogoča zadostno prekrvitev posteljice. Nenormalni razvoj posteljice vodi do njene zmanjšane perfuzije in ishemije ter sproščanja antiangiogenih markerjev, kar se odraža z endotelno disfunkcijo, vazokonstrikcijo, zvečanim oksidativnim stresom, prosvetnim stanjem in nastankom mikroembolov. Bolezen se tako pri nosečnici izrazi kot večorganski sindrom, praviloma v poznem drugem in tretjem trimesečju. Vlogo posteljice potrjuje tudi dejstvo, da težave po porodu v večji meri izzvenijo. K razvoju bolezni verjetno prispeva tudi že predhodno povečan endotelni stres, npr. ob povečani vzdraženosti simpatičnega živčnega sistema zaradi zmanjšanega znotrajžilnega volumna.¹⁰ Med dejavniki tveganja za razvoj preeklampsije so bili ugotovljeni genetski faktorji, imunološka odstopanja ter več pridobljenih dejavnikov tveganja.

Izkazalo se je, da je delovanje srčno-žilnega sistema ob preeklampsiji pomembno okrnjeno, kar ima vodilno vlogo pri razvoju zapletov preeklampsije, možno pa je, da svoj delež prispeva tudi kot vzročni dejavnik. Med pridobljenimi dejavniki tveganja za razvoj preeklampsije namreč pomembno mesto zavzemajo klasični dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni, kot so debelost, sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, kronična ledvična bolezen in obstruktivna spalna apneja.¹⁰ Omenjeno hipotezo podpirajo tudi žilne spremembe v posteljici žensk s preeklampsijo, ki so podobne aterosklerotičnim leham.¹¹ Povezavo nakazujejo še nekateri genetski dejavniki tveganja, kot so mutacije v genih za beljakovine v srcu ter v genih, ki nosijo zapis za beljakovine vpletene v regulacijo krvnega tlaka in metabolizem maščobnih kislin.¹⁰ Obenem bi tudi uteroplacentarna hipoperfuzija, povzročena s strani okrnjenega

delovanja srčno-žilnega sistema matere, lahko škodljivo vplivala na trofoblast in sam razvoj posteljice.

Preeklampsijo lahko smatramo tudi kot slabo prilagoditev srčno-žilnega sistema na nosečnost, samo nosečnost pa kot obremenitveni test za žensko, ki lahko razkrije prej asimptomatska odstopanja v delovanju srca in ožilja. Minutni volumen srca se v prvi polovici normalne nosečnosti poveča za 30–50% in po 20. tednu doseže plato. Povečanje minutnega volumna se doseže s povečanjem srčne frekvence (za 12–18 /min), utripnega volumna (za 10–30%), s 50% povečanjem znotrajžilnega volumna ter s prehodno ekscentrično hipertrofijo levega prekata, ki po porodu popolnoma regredira.¹⁰

Pri preeklampsiji pride zaradi povečanega perifernega žilnega upora do povečane poobremenitve levega prekata, kar lahko vodi do remodelacije in koncentrične hipertrofije levega prekata. V nasprotju z ekscentrično, ki predstavlja fiziološki kompenzatorni odgovor, je koncentrična hipertrofija neželena sprememba. Več raziskav je pri ženskah s preeklampsijo prikazalo spremenjen hemodinamski vzorec s povečanim perifernim žilnim uporom in zmanjšanim minutnim volumnom v primerjavi z zdravimi nosečnicami. Ultrazvočno lahko že pred tem ugotovimo diastolično disfunkcijo, zmanjšan kazalec globalne longitudinalne deformacije levega prekata, zvišanje polnilnega tlaka za levi prekat, povečanje levega preddvora ter tudi zvečanje tlaka v pljučnem obtoku.¹⁰ V nasprotju z normalno nosečnostjo je bilo ugotovljeno tudi, da je povečan krvni tlak ob preeklampsiji povezan z zmanjšanim znotrajžilnim volumnom, zmanjšano komplanco arterij, zmanjšanjem normalnega upada krvnega tlaka ponoči in spremembami v sistemu renin-angiotenzin-aldosteron.^{10,11}

Hipertenzija v nosečnosti kot dejavnik tveganja za kasnejše srčno-žilne bolezni

Dolgoročno je hipertenzija v nosečnosti povezana s povečanim srčno-žilnim tveganjem, kar so ugotovile številne velike kohortne raziskave.¹² Tveganje je pomembno večje, če se preeklampsija pojavi zgodaj v nosečnosti.

Pri ženskah z anamnezo hipertenzije v nosečnosti (brez upoštevanja tistih s prednosečnostno hipertenzijo in znano srčno-žilno boleznijo) je bila ugotovljena pomembno večja pojavnost arterijske hipertenzije v kasnejših

življenjskih obdobjih: razmerje ogroženosti (HR, iz ang. »hazard ratio«) za pojav arterijske hipertenzije je bilo v prvem letu po porodu 12–25, v času od enega do deset let po porodu 3–10, več kot 20 let po porodu pa 2.¹³ Med tistimi, ki so prvič zanosile v starosti 20–29 let, se je v desetih letih po porodu arterijska hipertenzija pojavila pri 14% (v primerjavi s 4% pri ženskah z normalnim krvnim tlakom v nosečnosti), med tistimi, ki so prvič zanosile v starosti 40–49 let pa pri 32% (v primerjavi z 11% pri ženskah z normalnim krvnim tlakom v nosečnosti). Pri bolnicah starejših od 30 let je anamneza nosečnostne hipertenzije predstavljala celo večji dejavnik tveganja za pojav arterijske hipertenzije kot preeklampsija, ne glede na njeno stopnjo.¹³ Ugotovljeno je bilo tudi povečano tveganje za srčno popuščanje (razmerje tveganj – RR, iz ang. »risk ratio« – 4,19; 95% interval zaupanja 2,09–8,38), koronarno bolezen (RR 2,50; 1,43–4,37), možgansko kap (RR 1,81; 1,29–2,55), vaskularno demenco (HR 3,46; 1,97–6,10), kronično ledvično bolezen (HR 2,41; 1,54–3,78) in smrt zaradi srčno-žilnih dogodkov (RR 2,21; 1,83–2,66).^{5,11} Razlike so bile značilne tudi ob upoštevanju razlik v starosti, indeksu telesne mase in prisotnosti sladkorne bolezni.

Preeklampsija lahko vodi do okvare organov zaradi krožečih antiangiogenih markerjev, sistemskega vnetnega, protrombotičnega odziva in endotelne okvare, obenem pa je temu lahko pridružena s hipertenzijo povezana okvara tarčnih organov. V primeru nosečnostne hipertenzije je nosečnica povišanemu krvnemu tlaku lahko izpostavljena še po porodu: večinoma se sicer krvni tlak v 6–12 tednih povrne v normalno območje, po nekaterih raziskavah pa lahko vztraja še do dve leti po porodu,¹⁴ kar dodatno povečuje tveganje za zaplete arterijske hipertenzije. Preeklampsija je povezana tudi s tveganjem za pojav obporodne kardiomiopatije, ki lahko napreduje v kronično srčno popuščanje in z njim povezane zaplete.¹⁰ Dodatno na možnost pojava kasnejših srčno-žilnih bolezni vpliva še neugoden profil pridruženih dejavnikov tveganja, ki je pogostejši pri ženskah z nosečnostno hipertenzijo in preeklampsijo (ugotovljene so bile višje vrednosti krvnega sladkorja, holesterola, večja pogostost prednosečnostne hipertenzije, metaboličnega sindroma in trebušne debelosti).¹¹ Glede na dosedanja dognanja se predpostavlja, da je približno dve tretjini s hipertenzijo v nosečnosti povezanega tveganja za srčno-žilne bolezni povzročenega s

strani klasičnih dejavnikov tveganja, preostala tretjina pa je posledica specifične nosečnostne patogeneze.⁷

Nizka porodna teža za gestacijsko starost in anamneza preeklampsije pri materi predstavljata dejavnik tveganja za kasnejše srčno-žilne bolezni tudi pri otroku.¹¹

Obravnava žensk z anamnezo hipertenzije v nosečnosti

Strokovne smernice že dolgo prepoznajo hipertenzijo v nosečnosti kot dejavnik tveganja za kasnejše srčno-žilne bolezni.¹⁵ Kljub temu ta ni vključena v obstoječe točkovnike za oceno srčno-žilne ogroženosti, priporočila za obravnavo žensk z anamnezo hipertenzije v nosečnosti pa so zgolj splošna, s poudarkom na dobrem nadzoru pridruženih dejavnikov tveganja. Evropski združenji za hipertenzijo in kardiologijo priporočata periodične kontrole krvnega tlaka in krvnega sladkorja, prilagoditev življenjskega sloga ter obravnavo metaboličnih dejavnikov tveganja.^{15,16} Kljub temu je bilo v več raziskavah ugotovljeno, da ženske s hipertenzijo v nosečnosti pogosto niso prepoznane kot osebe s povečanim tveganjem za srčno-žilne bolezni, vzrok za to je pogosto nepopolna anamneza. Obenem pa tudi ob ugotovljeni anamnezi hipertenzije v nosečnosti le v četrtini primerov prejmejo nasvet za zmanjšanje tveganja za srčno-žilne dogodke.^{17,18}

Tudi priporočila glede zdravljenja hipertenzije v nosečnosti se v nasprotju s tistimi za splošno populacijo niso pomembno spremenila.⁷ Farmakološko zdravljenje hipertenzije v nosečnosti je priporočeno pri vseh nosečnicah s SKT ≥ 150 mmHg in/ali DKT ≥ 95 mmHg (ob več meritvah); pri nosečnicah z nosečnostno hipertenzijo, prednosečnostno hipertenzijo z nosečnostno komponento ali preeklampsijo in pri tistih s subklinično okvaro tarčnih organov pa ob krvnem tlaku $>140/90$ mmHg.^{6,15} Razloge za precej konzervativna priporočila gre iskati v pomanjkanju podatkov o dolgoročni koristi zdravljenja hipertenzije v nosečnosti ter vplivu zmanjšanja uteroplacentarne perfuzije in zdravil na razvoj ploda. Nedavno objavljeni rezultati randomizirane raziskave pri nosečnicah z blago prednosečnostno hipertenzijo so sicer pokazali, da je bilo zdravljenje hipertenzije s ciljno vrednostjo $<140/90$ mmHg povezano z boljšim izhodom nosečnosti in brez povečanja tveganja za nizko porodno težo v primerjavi z zdravljenjem samo močno zvišanega krvnega tlaka (SKT ≥ 160 mmHg ali DKT ≥ 105 mmHg).¹⁹

Pri ženskah z velikim tveganjem za preeklampsijo se svetuje zdravljenje z Aspirinom v majhnem odmerku od 12. tedna nosečnosti do poroda, kar zmanjša tveganje za preeklampsijo in njene zaplete.⁷ Med nosečnice z velikim tveganjem za preeklampsijo sodijo tiste s preeklampsijo v prejšnji nosečnosti, z večplodno nosečnostjo, prednosečnostno hipertenzijo, sladkorno boleznijo tipa 1 ali 2, ledvično boleznijo, avtoimunimi boleznimi (sistemski lupus eritematosus, antifosfolipidni sindrom idr.) ter s kombinacijo več zmernih dejavnikov tveganja za preeklampsijo.²⁰

Glede na povečanje pojavnosti hipertenzije v nosečnosti in kopičenje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni pri mlajših ženskah, bo kratko- in dolgoročno breme hipertenzije v nosečnosti v prihodnosti verjetno še večje. Ob upoštevanju dilem o vzrokih za povečano srčno-žilno tveganje (kot posledica okvare ob nosečnosti hipertenziji in preeklampsiji ali kot posledica pridruženih dejavnikov tveganja) je smiselna celostna in multidisciplinarna obravnava žensk s hipertenzijo v nosečnosti. Le-ta bi morala vključevati tako ukrepe za preprečevanje pojava nosečnostne hipertenzije in preeklampsije, njuno zgodnje odkrivanje in zdravljenje ter ustrezno obravnavo in zdravljenje pridruženih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. Potrebne so tudi intervencijske raziskave usmerjene v proučevanje učinkovitih ukrepov za dolgoročno zmanjšanje srčno-žilnega tveganja po porodu, vključno z odkrivanjem in obravnavo ugotovljenih zgodnjih, asimptomatskih sprememb v delovanju srčno-žilnega sistema.

Zaključek

Hipertenzija v nosečnosti je pomemben dejavnik tveganja za kasnejše srčno-žilne bolezni. Ob ugotovljenem povečevanju bremena srčno-žilnih bolezni predvsem pri mlajših ženskah je promocija srčno-žilnega zdravja med nosečnicami in materami še toliko bolj pomembna. Kljub temu ostaja strategija obravnave žensk z anamnezo hipertenzije v nosečnosti nedorečena. Vzrok za to sta v prvi vrsti še nepopolno pojasnjena etiologija nosečnostne hipertenzije in preeklampsije ter pomanjkanje kvalitativnih raziskav glede ukrepov za zmanjšanje dolgoročnega tveganja za srčno-žilne bolezni.

Literatura

1. Maas AHM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other

- gynaecologic conditions: A consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10): 967-84.
2. Khan SU, Yedlapati SH, Lone AN, Khan MS, Wenger NK, Watson KE, et al. A comparative analysis of premature heart disease- and cancer-related mortality in women in the USA, 1999-2018. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;8(3): 315-23.
 3. Gerdtz E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C, et al. Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2022: ehac470.
 4. Ananth C v., Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ*. 2013;347: f6564.
 5. Garovic VD, White WM, Vaughan L, Saiki M, Parashuram S, Garcia-Valencia O, et al. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18): 2323-34.
 6. Cifková R, Johnson MR, Kahan T, Brguljan J, Williams B, Coca A, et al. Peripartum management of hypertension. A position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(6):384-93.
 7. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, Baird SMM, Magee LA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2022;79(2): e21-e41.
 8. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM, Simhan H. ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. 2020.
 9. Košir Pogačnik R, Lučovnik M. Nujna hipertenzijska stanja pri nosečnicah. V: Dolenc P, ur. XXVIII strokovni sestanek Združenja za arterijsko hipertenzijo Zbornik. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za arterijsko hipertenzijo; 2019: 95-103.
 10. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14): 1690-702.
 11. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7): 1094-112.
 12. Theilen LH, Meeks H, Fraser A, Esplin MS, Smith KR, Varner MW. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(1): 107.e1-e6.
 13. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: Nationwide cohort study. *BMJ*. 2017;358: j3078
 14. Berks D, Steegers EAP, Molas M, Visser W. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6): 1307-14.
 15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33): 3021-104.
 16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34): 3227-337.
 17. Triebwasser JE, Janssen MK, Sehdev HM. Postpartum counseling in women with hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet and Gynecol MFM*. 2021;3(1): 100285.

18. Brener A, Lewnard I, Mackinnon J, Jones C, Lohr N, Konda S, et al. Missed opportunities to prevent cardiovascular disease in women with prior preeclampsia. *BMC Womens Health*. 2020;20(1): 217.
19. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;386(19): 1781-92.
20. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;326(12): 1186-91.

ALI JE ZELO VISOK KRVNI TLAK RES NEVARNO ZVIŠAN?

Is Very High Blood Pressure Really Dangerously High?

Andrej Erhartič, Borut Čegovnik

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

Izvleček

O hipertenzijskih nujnih stanjih govorimo, kadar so zelo visokim vrednostim krvnega tlaka pridružene akutne okvare organov. Potrebno je takojšnje a previdno znižanje krvnega tlaka, praviloma hospitalno in s parenteralnimi zdravili. Prizadeti organ nam je vodilo s katerim zdravilom, kako hitro in do katerih ciljnih vrednosti je potrebno krvni tlak znižati. V odsotnosti s hipertenzijo povzročenih akutnih okvar organov pa kljub še tako visokim vrednostim krvnega tlaka ne gre za nujno stanje – govorimo o hudi nenadzorovani (ali asimptomatski) hipertenziji. Pri teh bolnikih praviloma zadostuje peroralno zdravljenje in ambulantno spremljanje.

Ključne besede: hipertenzijska nujna stanja, arterijska hipertenzija, krvni tlak, huda nenadzorovana hipertenzija, maligna hipertenzija

Abstract

Hypertensive emergencies are situations when very high blood pressure values are associated with acute organ damage and. Such situations require immediate but careful blood pressure reduction, in most cases in hospital and with intravenous drugs. The type of acute organ damage is the principal determinant of the drug of choice, the target blood pressure, and the timeframe in which blood pressure should be lowered. Patients who lack acute hypertension-mediated end organ damage do not have a hypertensive emergency but severe uncontrolled hypertension. They can usually be treated with oral blood pressure lowering agents and can often be discharged after a brief period of observation.

Key words: hypertensive emergencies, arterial hypertension, blood pressure, severe uncontrolled hypertension, malignant hypertension

Uvod

O hipertenzijskih nujnih stanjih (ang. »hypertensive emergencies«) govorimo, kadar so zelo visokim vrednostim krvnega tlaka (KT) pridružene akutne okvare organov.¹ V teh okoliščinah je potrebno takojšnje, vendar previdno znižanje KT, večinoma z uporabo parenteralnih zdravil. Za obravnavo bolnikov je ključno razlikovanje od stanj, pri katerih niso prisotne akutne okvare organov ob (zelo) visokih vrednostih KT. V tem primeru ne gre za hipertenzijsko nujno stanje, ustrežnejši izraz je huda asimptomatska (ali nenadzorovana) hipertenzija. V prispevku povzemamo priporočila Sveta za hipertenzijo Evropskega združenja za kardiologijo¹ in evropske ter slovenske smernice za zdravljenje hipertenzije,^{2,3} oboje iz leta 2018.

Definicije hipertenzijskih nujnih stanj

Hipertenzijska nujna stanja so heterogena skupina stanj oz. bolezni. Pomembnejše definicije so zbrane v tabeli 1. V tabeli 2 so zbrana

Tabela 1. Definicije, povezane s hipertenzijskimi nujnimi stanji. Povzeto po: ¹. LDH – laktatna dehidrogenaza, TTP – trombotična trombocitopenična purpura, HUS – hemolitično-uremični sindrom

definicije, povezane s hipertenzijskimi nujnimi stanji

hipertenzijska nujna stanja so stanja, kadar so zelo visokim vrednostim krvnega tlaka pridružene akutne s hipertenzijo povzročene okvare organov in je potrebno takojšnje znižanje krvnega tlaka z namenom omejitve škode in/ali izboljšanja okvare.

ključni tarčni organi so srce, mrežnica, možgani, ledvice in velike arterije.

prizadeti organ je ključni dejavnik pri izbiri zdravljenja: izbiri zdravila, ciljnem krvnem tlaku in časovnem okvirju, v katerem želimo cilj doseči.

maligna hipertenzija je hipertenzijsko nujno stanje, za katerega je ob visokih vrednostih krvnega tlaka značilna napredovala retinopatija (obojeustranske plamenaste krvavitve, eksudati (bombažno-volnate pege) in/ali edem papile vidnega živca).

hipertenzijsko encefalopatijo označujejo visoke vrednosti krvnega tlaka in nevrološke spremembe: krči, letargija, kortikalna slepota, motnja zavesti do kome (v odsotnosti drugega razložljivega vzroka).

trombotična mikroangiopatija predstavlja stanje z visokimi vrednostmi krvnega tlaka ter hemolizo z negativnim Coombsovim testom (povišana koncentracija LDH, nizka koncentracija haptoglobina, prisotnost shizocitov) v odsotnosti drugega vzroka (npr. TTP – HUS) in ki se izboljša ob znižanju krvnega tlaka.

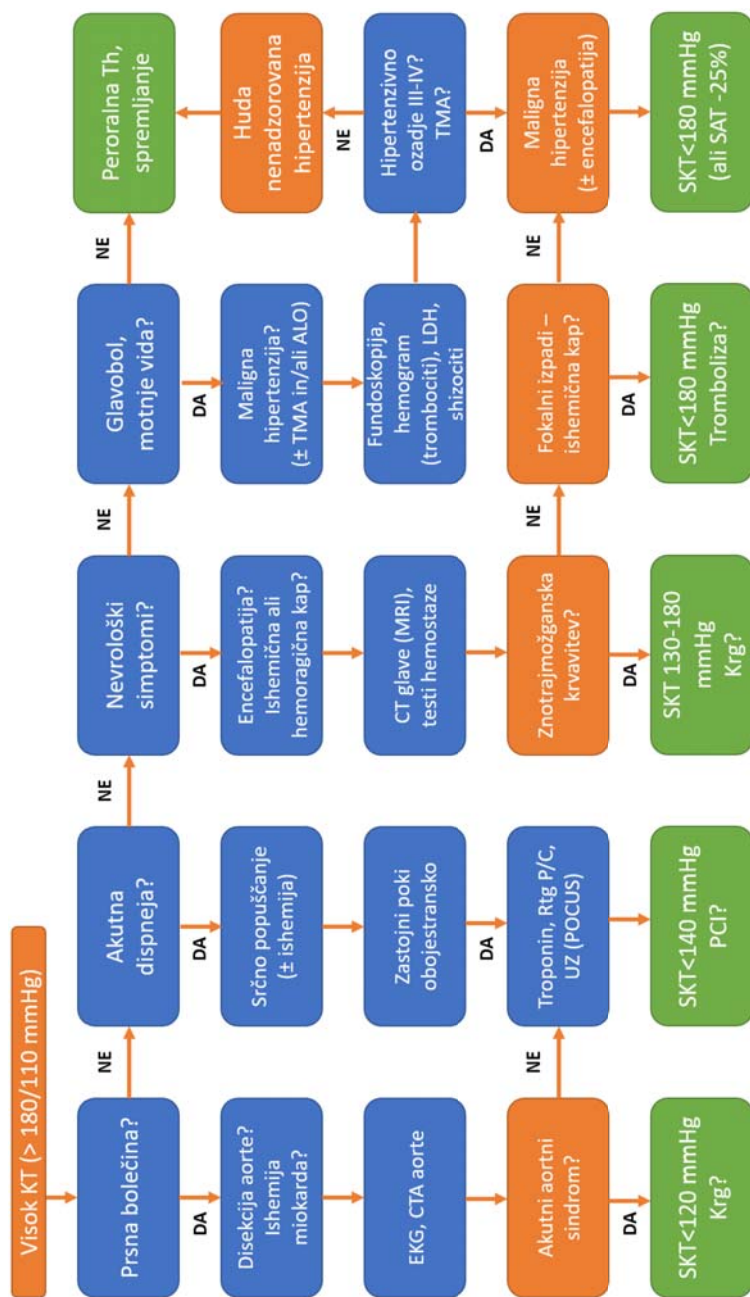
Tabela 2. Hipertenzijska nujna stanja - glede na organ, ki je prizadet ter glede na posebne okoliščine. Povzeto po: ^{1,4}

prizadeti organ / klinično stanje	stanja povezana z akutno okvaro tega organa
mrežnica	maligna hipertenzija
možgani	hipertenzijska encefalopatija ishemična možganska kap intracerebralna krvavitev subarahnoidna krvavitev
srce	akutni koronarni sindrom akutno srčno popuščanje oz. pljučni edem
aorta	akutni aortni sindrom (disekcija, anevrizma aorte)
ledvice	akutni glomerulonefritis, akutna ledvična odpoved renovaskularna arterijska hipertenzija po transplantaciji ledvice ledvična kriza pri vezivnotkivnih boleznih
presežek kateholaminov	endogeni (feokromocitom) eksogeni (kokain, amfetamini)
nujna stanja v nosečnosti	preeklampsija, HELLP, eklampsija
perioperativna hipertenzija	povišan krvni tlak pred, med in po operativnem posegu

hipertenzijska nujna stanja glede na prizadetost organov in glede na posebne okoliščine v oz. zaradi katerih je prišlo do porasta KT.^{1,4}

Huda asimptomatska (ali nenadzorovana) hipertenzija

Huda asimptomatska (ali nenadzorovana) hipertenzija pomeni torej visoke vrednosti KT brez akutne prizadetosti organov in ne gre za nujno stanje (v preteklosti smo jo označevali kot (ang.) »urgency« ali hipertenzijsko krizo – oba izraza smo opustili). Pri teh bolnikih zadostuje zdravljenje s peroralnimi zdravili in tudi hospitalna obravnava največkrat ni potrebna. Še vedno gre za diagnozo izključevanja. Kako torej ločiti nujna stanja od nenujnih? Predlagan algoritem (vključuje tudi cilj akutnega zdravljenja glede na posamezna klinična stanja) je prikazan na sliki 1. Opozoriti velja, da mejna vrednost KT, ki bi ločila nujno stanje od nenujnega, ne obstaja. Pomembna je razlika med običajnimi in trenutnimi vrednostmi KT, še bolj pa časovni interval, v katerem je do razlike prišlo.



Slika 1. Algoritem, ki prikazuje stopenjski pristop k bolniku s hipertenzijskim nujnim stanjem in temelji na prisotnih simptomih.
 Vir: ¹. KT – krvni tlak, EKG – elektrokardiogram, CTA – računalniško tomografska angiografija, MRI – magnetno resonančno slikanje, P/C – prsnega koša, POCUS – Point-Of-Care UltraSound, SKT – sistolični krvni tlak, SAT – srednji arterijski tlak, LDH – laktatna dehidrogenaza, TMA – trombotična mikroangiopatija, ALO – akutna ledvična odpoved, Th – terapija, Krg – kirurško zdravljenje, PCI – perkutana koronarna intervencija

Katere preiskave moramo opraviti, da bomo znali razlikovati nujno od nenujnega?

Najprej potrebujemo natančno anamnezo. Pozorni smo na:

- podatek o (običajnem) KT v (bližnji) preteklosti, prisotnost hipertenzije, dosedanje zdravljenje, morebitno opustitev zdravil;
- pridružene bolezni;
- jemanje drugih zdravil (predvsem tistih, ki lahko zvišajo KT);
- jemanje drugih substanc, ki lahko zvišajo KT (amfetamini, kokain, likviricija - sladki koren);
- prisotnost bolečin, glavobolov;
- morebitno nosečnost;
- usmerjeno vprašamo o motnjah vida, vrtoglavici, motnjah govora, motnjah gibanja, težkem dihanju, otekanju.

Opraviti moramo klinični pregled, ki vključuje tudi nevrološki pregled. KT izmerimo na obeh nadlaktah, če je možno tudi v stoječem položaju.

Pri vseh bolnikih s sumom na hipertenzijsko nujno stanje je potrebno opraviti:

- osnovne laboratorijske preiskave:
 - o hemogram (s trombociti);
 - o osnovna biokemija (kalij, natrij, kreatinin, sečnina, laktatna dehidrogenaza (LDH), bilirubin);
 - o pregled urina in urinskega sedimenta (eritrociti, levkociti, cilindri);
- 12-kanalni elektrokardiogram (EKG);
- pregled očesnega ozadja (fundoskopija).

Glede na indikacijo oziroma klinično simptomatiko pa opravimo še:

- določitev troponina (akutni koronarni sindrom);
- shizociti, haptoglobin (trombotična mikroangiopatija) – oboje je le redko dostopno v dežurni službi;
- rentgenogram prsnih organov (hipervolemija);
- usmerjeni ultrazvok srca in pljuč (struktura in funkcija srca, pljučni intersticijski sindrom);
- računalniška tomografija (CT) ali slikanje z magnetno resonanco (MR) glave (krvavitev, ishemija);
- CT angiografija prsne in trebušne aorte (akutni aortni sindrom);
- ultrazvok sečil (velikost in struktura ledvic, postrenalna obstrukcija).

V zadnjem desetletju je svoje mesto pri urgentni obravnavi bolnikov dobil usmerjeni (obposteljni) ultrazvok (ang. »Point-Of-Care UltraSound« – POCUS). Po ugotovitvah več metaanaliz POCUS zviša verjetnost pravilne diagnoze in omogoči hitrejše in ustreznejše ukrepanje pri bolnikih na urgenci in pri kritično bolnih v primerjavi z obravnavo, ki temelji le na klinični sliki.⁵⁻⁷ S pomočjo POCUS lahko v le nekaj minutah ocenimo sistolično funkcijo (iztisni delež in utripni volumen ter regionalne motnje krčenja) levega prekata (akutni koronarni sindrom, pljučni edem), plevralni izliv, pljučni intersticijski sindrom, pnevmotoraks ter pregledamo aorto (akutni aortni sindrom).⁸

V nadaljevanju opisujemo nekaj značilnosti posameznih hipertenzijskih nujnih stanj s priporočenim ukrepanjem.

Maligna arterijska hipertenzija

O njej govorimo, ko so visokim vrednostim KT (ponavadi $\geq 200/120$ mmHg) pridružene napredovale ishemične spremembe mrežnice. Za postavitve diagnoze je ključen pregled očesnega ozadja (fundoskopija), ki pokaže hipertenzijsko retinopatijo 3. (eksudati, krvavitve) ali 4. stopnje (edem papile vidnega živca). Pogosto so pridružene tudi okvare drugih organov. Zdravljenje pričnemo takoj, pogosto sprva tlak znižujemo s parenteralnimi zdravili. V prvih urah znižamo srednji arterijski tlak (SAT) za 20–25%. K normalizaciji krvnega tlaka stremimo znotraj nekaj tednov. Dolgoročno izberemo zdravila, ki zavirajo renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS), ki je pri maligni hipertenziji močno aktiviran. Če gre, se izogibamo diuretikom oziroma jih dodajamo kasneje, kot 3. oz 4. antihipertenziv, ko smo že uvedli zaviralce RAAS. Ob dobro sodelujočem bolniku lahko zdravljenje poteka ambulantno pod nadzorom specialista za hipertenzijo, sicer bolnika sprejmemo na oddelek.^{1,4}

Novejša priporočila, ki predlagajo sodobnejšo definicijo maligne hipertenzije (in ki uvajajo entiteto večorganska prizadetost zaradi hipertenzije – ang. »Hypertension« – MOD, »multiple-organ damage«)⁹ v praksi (še) niso zaživela. Zahtevan kriterij so znaki okvare mikrocirkulacije in/ali ishemije vsaj treh organov (srce, možgani, ledvice, endotelij, mrežnica), pri čemer spremembe na očesnem ozadju niso vključujoč pogoj. Prizadetost drugih organov je boljši napovednik srčno-žilnih dogodkov kot retinopatija.

Hipertenzijska encefalopatija

Je posledica možganskega edema zaradi čezmerne prekrvavitve možganov ob hudem ali nenadnem zvišanju KT. Če KT ne znižamo, pride do herniacije možganskega debla in smrti. Prehitro znižanje pa lahko vodi do ishemije. Zato takoj ne stremimo k normalizaciji tlaka, ampak znižamo srednji arterijski tlak za 20–25%. Pomembno je razlikovati hipertenzijsko encefalopatijo od možganske kapi. Pri hipertenzijski encefalopatiji se simptomi pojavijo postopoma in z znižanjem KT izzvenijo. Pri možganski kapi pa se fokalni nevrološki simptomi pojavijo nenadoma in se pogosto še poslabšajo ob znižanju KT (slabšanje prekrvavitve penumbre). Za razlikovanje je ključen CT oziroma MR.

Možganska kap (ishemična, hemoragična), znotrajlobanjska krvavitev

Za postavitev/potrditev diagnoze sta ključni CT ali MR preiskava. Pri akutni ishemični možganski kapi KT znižujemo le, če preseže $\geq 185/110$ mmHg pri kandidatih za trombolizo, oziroma $\geq 220/120$ mmHg pri tistih, ki niso kandidati za trombolitično zdravljenje (cilj je znižanje srednjega arterijskega tlaka za 15% v 1 uri).

Pri znotrajmožganski krvavitvi naj bi KT zniževali, ko sistolični KT (SKT) preseže 170–180 mmHg, ciljni SKT je 130–180 mmHg.

Akutni aortni sindrom

Diagnoza temelji na klinični sliki, preiskava izbora je CT angiografija. Pri bolniku z disekcijo aorte je potrebno KT in srčni utrip takoj znižati do najnižjih vrednosti, ki še zagotavljajo prekrvavitev vitalnih organov. Priporočena je ciljna vrednost SKT < 120 mmHg in utripa < 60 /min. Priporočila se zdravljenje z labetalolom, zaviralci receptorjev beta imajo prednost pred vazodilatatorji.

Akutni kardiogeni pljučni edem

Pri hudi sistolični disfunkciji levega prekata je izrazitejše zvišanje KT redko. Dolgotrajna AH lahko vodi v razvoj hujše diastolične disfunkcije, ki se še poslabša ob dodatnem nenadnem zvišanju KT in lahko vodi v nastanek pljučnega edema. Zaželeno je hitro znižanje KT, ciljni SKT < 140 mmHg), priporočila se uporaba gliceriltrinitrata, urapidila, nitroprusida (v praksi redko) ter furosemda, manj so zaželena zdravila z negativnim inotropnim učinkom.

Akutna ishemija miokarda/infarkt

Visok KT poveča potrebo srčne mišice po kisiku. Tako zniževanje KT zmanjša nekrozo miokarda, izogniti se moramo prehitremu in prevelikemu znižanju, da ishemije ne poslabšamo. Sicer se priporoča takojšnje znižanje SAT na 60–100 mmHg, uporabimo gliceriltrinitrat, lahko tudi adrenergične blokatorje (labetalol, urapidil).

Akutna simpatična hiperreaktivnost

V primeru feokromocitoma uporabimo fentolamin (blokator receptorjev alfa), šele po tem lahko uvedemo tudi blokator beta. Pri intoksikaciji s simpatikomimetiki poleg antihipertenzivov dajemo tudi benzodiazepine.

Hipertenzijska nujna stanja v nosečnosti

Sem prištevamo preeklampsijo (KT >140/90 mmHg, proteinurija, periferni edemi), HELLP sindrom oz. hudo preeklampsijo (ang. **h**emolysis, **e**levated liver enzymes, **l**ow **p**latelets) in eklampsijo (generalizirani tonično-klonični krči). Priporočena je uporaba alfa-metildope (250-500 mg/8 ur p.o.), v primeru potrebe po hitrejšem zniževanju pa adrenergičnih zaviralcev (npr. labetalol 10–20 mg i.v., propranolol 20–40 mg p.o.) ali nifedipina. Pri eklampsiji kot prvo zdravilo apliciramo magnezijev sulfat. Dokončno zdravljenje je porod in s tem odstranitev vzročnega dejavnika (posteljice). Zaradi možnih teratogenih učinkov na plod so kontraindicirana zdravila, ki delujejo na RAAS, odsvetovani so tudi diuretiki.

Perioperativna hipertenzija

Uporabljamo lahko načeloma vsa zdravila. Misli je potrebno, da je možen vzrok ukinitve zdravil oz. opustitev odmerkov, strah, bolečina, hipervolemija.

Zaključek

Sama absolutna vrednost KT, tudi kadar je zelo visok, še ne pomeni nujnega stanja. Naloga (urgentnega) zdravnika je, da s pomočjo anamneze, telesnega pregleda, meritev KT in osnovnih laboratorijskih in slikovnih preiskav pravilno oceni bolnika in prisotnost ali odsotnost akutnih s hipertenzijo povzročenih okvar organov. O hipertenzijskih nujnih stanjih govorimo v primeru, da so omenjene okvare prisotne, pri čemer je prizadeti organ vodilo, s katerim zdravilom, kako hitro in do katerih vrednosti želimo KT znižati. V večini primerov ti bolniki potrebujejo takojšnje, vendar

previdno znižanje KT. Na skrajnih koncih spektra so bolniki z disekcijo aorte (pri katerih je potrebno takojšnje in agresivno znižanje) in bolniki z akutno ishemično možgansko kapjo, kjer smo pri zniževanju KT bolj zadržani. V kolikor pri bolnikih izključimo akutne okvare organov, ne gre za nujno stanje. Taki bolniki potrebujejo pomiritev, intenziviranje ali spremembo terapije, ukinitvev zdravil, ki lahko zvišujejo KT; v večini primerov lahko te bolnike spremljamo ambulantno.

Literatura

1. van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5:37–46.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
3. Brguljan-Hitij J, Dolenc P, Erhartič A, Salobir B., ur. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2018. Skrajšana verzija. Združenje za arterijsko hipertenzijo, Ljubljana 2019.
4. Kaplan NM, Viktor RG. Hypertensive emergencies. In: Kaplan's Clinical Hypertension. 11th ed., Wolters Kluwer, 2015; p.263-74.
5. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*. 2015 Jun;147(6):1659-1670.
6. Maw AM, Hassanin A, Ho PM, McInnes MDF, Moss A, Juarez-Colunga E, Soni NJ, Miglioranza MH, Platz E, DeSanto K, Sertich AP, Salame G, Daugherty SL. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Lung Ultrasonography and Chest Radiography in Adults With Symptoms Suggestive of Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2(3): e190703.
7. Božič N, Oblak T. Nujna hipertenzijska stanja. V: Dolenc P., ur. XXVIII. strokovni sestanek Združenja za hipertenzijo. Zbornik. Ljubljana: Združenje za hipertenzijo, 2019: 47-57.
8. Buhumaid RE, St-Cyr Bourque J, Shokoohi H, Ma IWY, Longacre M, Liteplo AS. Integrating point-of-care ultrasound in the ED evaluation of patients presenting with chest pain and shortness of breath. *Am J Emerg Med*. 2019 Feb;37(2):298-303.
9. Cremer A, Amraoui F, Lip GY, Morales E, Rubin S, Segura J, Van den Born BJ, Gosse P. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. *J Hum Hypertens*. 2016; 30: 463-6.

PREDSTAVITEV KLINIČNE RAZISKAVE UPRIGHT-STM

Clinical Trial UPRIGHT-STM Presentation

Miša Vidmar

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

Izvelek

Raziskava UPRIGHT-STM je multicentrična randomizirana klinična raziskava, katere namen je dokazati, da poznavanje prisotnosti tveganega urinskega proteomskega profila ob sočasnem spremljanju krvnega tlaka na daljavo pomembno prispeva k boljšemu nadzoru nad dejavniki tveganja za srčno-žilne in ledvične zaplete, tako s strani bolnika kot zdravnika, ter s tem k uspešnejšemu preprečevanju nastanka primarnih zapletov, kot so mikroalbuminurija, napredovanje kronične ledvične bolezni, diabetične ali hipertenzijske retinopatije, hipertrofije levega prekata, diastolične disfunkcije levega prekata in težjih zapletov, kot so miokardni infarkt, srčno popuščanje, možganska kap, končna ledvična odpoved in srčno-žilna smrt. Sekundarni namen raziskave je potrditi, da je takšen način obravnave bolnikov mogoč v različnih socialno-ekonomskih in kulturnih okoljih. V klinični raziskavi sodelujejo različni medicinski centri iz Evrope, Azije in podsaharske Afrike z vključevanjem svojih bolnikov, med njimi, kot edini center v Sloveniji, tudi Klinični oddelek za hipertenzijo, Univerzitetnega Kliničnega centra v Ljubljani, ki je že pričel z vključevanjem prvih slovenskih bolnikov in pridobiva prve izkušnje.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, kronična ledvična bolezen, mikroalbuminurija, diastolična disfunkcija, srčno-žilno tveganje, urinski proteomski profil, dejavniki tveganja, spremljanje krvnega tlaka na daljavo

Abstract

UPRIGHT-STM (Urinary proteomics combined with home blood pressure telemonitoring for health care reform: a randomised controlled trial) is a multicenter randomized clinical trial conducted by independent non-profit research institute APPREMED (Alliance for the Promotion of Preventive

Medicine). The purpose is to demonstrate that knowledge of the urinary proteomic risk profile, combined with home blood pressure monitoring, significantly contributes to more effective cardiovascular and renal risk factor management, concerning patients and caregivers, and consequently leads to more effective prevention of complications, including microalbuminuria, chronic kidney disease progression, diabetic and hypertensive retinopathy, left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction and hard outcomes, including myocardial infarction, heart failure, stroke, end-stage renal disease and cardiovascular death. The secondary purpose is to confirm that it is feasible in different social, economic, and cultural environments. Medical centers from Europe, Asia and Sub-Saharan Africa contribute to the clinical trial by recruiting and enrolling their patients. Department of Internal Medicine, Division of Hypertension, University Medical Centre Ljubljana, the only participating medical center in Slovenia, has already started enrolling first Slovenian patients, gaining first experience.

Key words: arterial hypertension, diabetes, chronic kidney disease, microalbuminuria, diastolic dysfunction, cardiovascular risk, urine proteomic profile, risk factors, remote blood pressure monitoring

Uvod

Arterijska hipertenzija (AH) je, poleg starosti, daleč najpogostejši dejavnik tveganja za razvoj kronične ledvične bolezni (KLB) in diastolične disfunkcije levega prekata (DDLp).¹⁻³ Incidenca in prevalenca obeh omenjenih kroničnih, s starostjo povezanih bolezni, v starajoči se družbi vztrajno raste,⁴ povzročata slabšo kvaliteto življenja bolnikov in njihovih svojcev ter sta povezani s številnimi zdravstvenimi, družbenimi in ekonomskimi izzivi.

Spremljanje krvnega tlaka v domačem okolju je ena od komplementarnih metod za oceno vrednosti krvnega tlaka, postavitve diagnoze AH in njeno vodenje.^{5,6} Merjenje krvnega tlaka doma daje bolniku občutek moči, izboljša adherenco pri jemanju antihipertenzijske terapije, omogoča zaznavanje bolnikovih težav med samimi ambulantnimi obiski, s tem omogoča hitrejše ukrepanje in zmanjša število potrebnih ambulantnih obravnav.^{7,8}

Pri pravočasnem odkrivanju posameznikov, ki imajo večje tveganje za KLB in DDLp, posledičnemu hitrejšemu ukrepanju in s tem preprečevanju

nastanka obeh bolezni in pojava njunih zapletov veliko obeta individualna določitev urinskega proteomskega profila (UPP). Eden izmed urinskih proteomskih označevalcev, ki pri bolnikih s sladkorno boleznijo (SB) tipa 2 napoveduje pojav diabetične nefropatije celo dve leti pred pojavom mikroalbuminurije, je urinski proteomski označevalec CKD273.⁹ Podobno urinski proteomski označevalec HF1 napoveduje tveganje za nastanek DDLP in kasneje srčnega popuščanja, še preden pri posamezniku zaznamo ehokardiografske spremembe (moteno relaksacijo levega prekata in povišan polnilni tlak levega prekata), in mnogo prej, preden zaznamo srčno popuščanje s povišanjem vrednosti proBNP.¹⁰

Namen raziskave

Urinska proteomika v kombinaciji s spremljanjem krvnega tlaka na daljšavo za doseg zdravstvene reforme: randomizirana kontrolirana raziskava (UPRIGHT-HTM; angleško: »Urinary proteomics combined with home blood pressure telemonitoring for health care reform: a randomised controlled trial«, [NCT04299529]) je mednarodna, multicentrična, randomizirana klinična raziskava, ki poteka v okviru neodvisne in neprofitne raziskovalne ustanove APPREMED (»Alliance for the Promotion of Preventive Medicine«, URL: www.appremed.org), s sedežem v Mechelenu v Belgiji, pod vodstvom prof. dr. Jan A. Staessena.

Namen raziskave je potrditi, da poznavanje posameznikovega UPP ob sočasnem merjenju krvnega tlaka doma (»home blood pressure telemonitoring« – HTM) izboljša vodenje dejavnikov tveganja za ledvične in srčno-žilne zaplete v primerjavi z le HTM tako s strani bolnika kot zdravnika in s tem uspešneje preprečuje zaplete, kot so mikroalbuminurija, napredovanje KLB, diabetične ali hipertenzijske retinopatije, hipertrofije levega prekata, DDLP in težjih zapletov, kot so miokardni infarkt, srčno popuščanje, možganska kap, končna ledvična odpoved in srčno-žilna smrt. Sekundarni namen raziskave je pokazati, da je takšen način obravnave bolnikov stroškovno učinkovit in izvedljiv v različnih kulturnih okoljih.

Potek raziskave

V klinični raziskavi, ki bo predvidoma trajala pet let (1 leto vključevanja bolnikov, 4 leta spremljanja) bo skupno vključenih nekaj več kot 1000 bolnikov iz predvidoma dvanajstih medicinskih centrov v Evropi, Aziji in

Tabela 1. Dejavniki tveganja za srčno-žilne in ledvične zaplete, ki predstavljajo vključitvene kriterije. OGTT – oralni glukozni tolerančni test, HOMA-IR – homeostatska ocena insulinske rezistence (»Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance«), HbA1c – vrednost glikiranega hemoglobina, ITM – indeks telesne mase, HDL – lipoprotein visoke gostote, LDL – lipoprotein nizke gostote, ACI – notranja karotidna arterija, CSKT – celodnevno spremljanje krvnega tlaka, oGF – ocenjena glomerulna filtracija, MET – metabolični ekvivalent

dejavniki srčno-žilnega tveganja	
• sladkorna bolezen tipa 2 • vrednost krvnega sladkorja na tešče $\geq 5,6$ mmol/L • naključna vrednost krvnega sladkorja $\geq 11,1$ mmol/L • pozitiven OGTT • HOMA-IR $> 2,8$ • metabolični sindrom • serumska koncentracija inzulina na tešče ≥ 21 μU • HbA1c $\geq 6,5\%$ • ITM 30,0-39,9 kg/m² • obseg pasu ≥ 88 (♀), ≥ 102 cm (♂) • kajenje • celokupni holesterol > 5 mmol/L • HDL $< 1,2$ (♀), $< 1,0$ mmol/L (♂) • LDL > 3 mmol/L • serumski trigliceridi $> 4,0$ mmol/L • hitrost aortnega pulznega vala > 10 m/s • debelina intime ACI ≥ 900 μm • "tihi" plaki na arterijah ob slikovnih preiskavah	• gleženjski indeks $< 0,9$ • povišan krvni tlak v ambulantni (≥ 140 / ≥ 90 mmHg) (zadnja od treh zaporednih meritev) • povišan krvni tlak doma (≥ 135 / ≥ 85 mmHg) • povišan krvni tlak ob CSKT (≥ 120 / ≥ 80 mmHg) • prikrita arterijska hipertenzija • tahikardija (≥ 80 utripov/min) • Sokolow-Lyonov indeks $> 3,5$ mV • Cornellov produkt > 2444 mV $\times$ ms • periferni EKG odvod aVL $> 1,2$ mV • masni indeks levega prekata ≥ 95 (♀), ≥ 115 g/m² (♂) • pozitivna družinska anamneza srčno-žilnih bolezni (♀ pred 65. letom, ♂ pred 55. letom) • serumski kreatinin ≥ 105 (♀), 115 μmol/L (♂) • oGF < 60 mL/min/1,73 m² • sedeč življenjski slog (< 150 min zmerne aerobne telesne aktivnosti)

podsaharski Afriki. Kot edini slovenski center v raziskavi sodeluje tudi Klinični oddelek za hipertenzijo Univerzitetnega Kliničnega Centra v Ljubljani, pod vodstvom doc. dr. Jane Brguljan-Hitij, dr. med. Sodelovanje načrtujejo tudi v Zdravstvenem domu Trebnje in v Medicinskem centru Ljubljana. Predvidena je vključitev 30 slovenskih bolnikov. Na Kliničnem oddelku za hipertenzijo smo pričeli z vključevanjem prvih.

Vključitveni kriteriji za vstop v raziskavo so starost bolnika od 55 do 75 let in prisotnost vsaj petih dejavnikov srčno-žilnega tveganja (tabela 1). Zaželeno je, da ima bolnik arterijsko hipertenzijo in/ali SB tipa 2, ki pa nista

pogoj za vključitev. Za sodelovanje v raziskavi morajo imeti bolniki dostop do interneta in elektronske pošte, imeti osebni pametni telefon z operacijskim sistemom Android in biti vešči njihove uporabe.

Izključitvene kriterije predstavljajo že prisotna napredovala srčno-žilna ali ledvična bolezen ob vstopu v raziskavo (KLB stopnje IIIB in višje stopnje, prisotnost mikroalbuminurije, sistolična disfunkcija levega prekata, diskinezija sten levega prekata, bolezenski zaklopk, atrijska fibrilacija ali undulacija, KLB stopnje IIIa in sočasna diastolična disfunkcija levega prekata), sladkorna bolezen tipa 1, maligna bolezen, prisotnost simptomov, povezanih s KLB in DDLP in prisotnost zdravstvenih stanj, ki onemogočajo bolnikovo sodelovanje (zloraba psihoaktivnih sredstev, psihiatrična obolenja) in sodelovanje v drugih raziskavah.

Bolniki, ki izpolnjujejo ustrezne vključitvene kriterije in pisno privolijo v sodelovanje v raziskavi, prejmejo merilnik krvnega tlaka za domačo uporabo (Omron HEM-9210T), ki ga priskrbi APPREMED, in jim omogoča redno vsakodnevno (oz. najmanj enkrat tedensko) merjenje krvnega tlaka doma, ki je zahtevano s strani raziskave. S povezavo merilnika krvnega tlaka z mobilno aplikacijo Upright-HTM preko bluetooth povezave se meritve sproti prenašajo na spletno stran (www.wipam.net), do katere imata s svojim individualnim računom dostop bolnik in zdravnik-raziskovalec, ki je bolnika vključil v raziskavo in ga spremlja.

Po začetnem obdobju presejanja so bolniki naključno razporejeni v eksperimentalno in kontrolno skupino, ki sta primerljive velikosti, ter primerljivi po spolu in starosti. Ob začetku raziskave vsi bolniki oddajo enkratni 10-mililitrski vzorec urina, ki ga shranimo v ustrezni monoveti pri -20°C in nato posredujemo v laboratorij Mosaiques-Diagnostiques (Hannover, Nemčija) za določitev UPP profila. Bolniki eksperimentalne skupine in njihovi zdravniki-raziskovalci so kmalu po randomizaciji seznanjeni z izvidom bolnikovega UPP, medtem ko bolniki kontrolne skupine in njihovi zdravniki te informacije nimajo in bodo z izvidom UPP seznanjeni šele ob koncu klinične raziskave, po predvidenem 4-letnem obdobju spremljanja. Ob vstopu v raziskavo in nato vsakih 6 mesecev bolniki izpolnijo vprašalnika EQ-5D o kakovosti življenja (www.euroqol.org) in vprašalnik Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) o bolečini v prsnem košu, dispneji in kašlju,¹¹ ki sta zanje v slovenskem jeziku

Tabela 2. Primarni izidi, katerih prisotnost se ocenjuje ob vsakoletnih ambulantnih kontrolah. KLB – kronična ledvična bolezen, KDIGO – »Kidney Disease Improving Global Outcomes«: mednarodna neprofitna organizacija, ki izdaja na dokazih temelječe smernice klinične prakse na področju bolezni ledvic, oGF – ocenjena glomerulna filtracija, ETDR – »Early Treatment Diabetic Retinopathy«: sistem stopenjskega ocenjevanja diabetične retinopatije, DDLP – diastolična disfunkcija levega prekata, UZ – ultrazvok

primarni izidi
»mehki« izid:
• diabetična nefropatija tj. pojav mikroalbuminurije • progres KLB v višjo stopnjo upoštevajoč KDIGO priporočila • podvojitev serumske koncentracije kreatinina • znižanje oGF za 30% ali znižanje pod 45 mL/min/1,73 m² • novonastala hipertenzivna retinopatija, kot jo definira Keith-Wagenerjeva klasifikacija, novonastala diabetična retinopatija, kot jo definira ETDR sistem ocenjevanja • elektrokardiografski ali ehokardiografski znaki hipertrofije levega prekata • srčne aritmije (atrijska fibrilacija, atrijska undulacija, pogoste prekatne ali nadprekatne ekstrasistole, prisotne več kot 20% srčnih ciklov) in • novonastala DDLP na UZ srca, kot jo definirajo evropske populacijske študije tj. znižano razmerje E/A, ki govori v prid motnji relaksacije ali blago-zmerno povišan polnilni tlak levega prekata ($E/e' > 8,5$) z normalnim ali znižanim E/A razmerjem
»trdi« srčno-žilni izidi:
• srčno-žilna smrt (I00-I99) • akutni miokardni infarkt (I21, I22) • srčno popuščanje s potrebo po hospitalizaciji (I50) • možganska kap (brez prehodne pretočne motnje) (I60-I63) • koronarna ali periferna revaskularizacija
»trdi« ledvični izidi:
• makroalbuminurija • potrebna po nadomestnem ledvičnem zdravljenju • smrt zaradi ledvičnih vzrokov (N17, N18)

dostopna v mobilni aplikaciji Upright-HTM. Enkrat letno bolniki opravijo ambulantni klinični pregled za oceno prisotnosti dejavnikov tveganja ter pojava primarnih izidov (tabela 2). Ob vstopu v raziskavo, ob randomizaciji in nato ob vsakoletnih kliničnih pregledih lečeči zdravnik-raziskovalec informacije o bolniku (prisotnost dejavnikov tveganja, prisotnost primarnih izidov, informacije o bolnikovi farmakološki terapiji, ehokardiografski

podatki) v obliki standardiziranih elektronskih vprašalnikov (eCRF) posreduje v centralno elektronsko bazo.

Pri obravnavi bolnikov zdravniki-raziskovalci sledijo trenutno veljavnim kliničnim smernicam in imajo pri vodenju bolnikov povsem proste roke pri izbiri diagnostičnih in terapevtski postopkov.

Kako raziskava poteka v praksi in kaj opažamo

Zaenkrat smo v raziskavo vključili pet slovenskih bolnikov (4 moške in 1 žensko, starih od 54 do 61 let), ki so bili zaradi AH ali druge internistične patologije obravnavani v Ambulanti za hipertenzijo in pri katerih smo zaznali dejavnike kardiovaskularnega tveganja, ki hkrati predstavljajo vključitvene kriterije za vstop v raziskavo.

Ob vključitvi v raziskavo smo preverili bolnikovo poznavanje pravilnega postopka merjenja krvnega tlaka in sposobnost rokovanja s pametnim telefonom in merilnikom. Za lažje razumevanje omenjenih postopkov in časovno načrtovanih aktivnosti bolnika (merjenje krvnega tlaka, izpolnjevanje vprašalnikov, obisk ambulate) so bolniki prejeli dodatno poenostavljeno slikovno gradivo z navodili. Izpolnili so zgoraj omenjena vprašalnika v mobilni aplikaciji. Zdravniki-raziskovalci smo ob presejanju in pred randomizacijo bolnikov v centralno elektronsko bazo posredovali za vsakega bolnika posebej izpolnjene elektronske vprašalnike (eCRF). Bolniki so oddali vzorec urina, ki je bil ustrezno shranjen in bo ob naboru večjega števila vzorcev v naslednjih tednih poslan na UPP analizo v Hannover v Nemčijo. Bolniki so prejeli Omron-ov merilnik krvnega tlaka in si zjutraj redno merijo krvni tlak. Meritve se sproti prenašajo v spletno bazo in so bolnikom in zdravnikom-raziskovalcem za vpogled in izpis vedno na voljo.

Začetna pozitivna opažanja

- vsi sodelujoči bolniki si redno merijo krvni tlak, ki pri vseh sodelujočih dosega ciljne vrednosti;
- bolnik, ki je sprva imel slabše urejen krvni tlak, je samoiniciativno stopil v stik z zdravnikom, tako, da mu je bila antihipertenzijska terapija ustrezno prilagojena;
- bolniki se zanimajo za svoje zdravstveno stanje, povprašujejo po izvidih opravljenih preiskav in po predvidenem načrtu nadaljnje zdravniške obravnave;

- bolniki se bolj zavedajo dolgoročnih posledic slabše urejenih dejavnikov srčno-žilnega tveganja in želijo aktivno prispevati k njihovi urejenosti;
- zdravnik ima hiter dostop do večjega števila bolnikovih meritev krvnega tlaka doma in s tem boljši vpogled v dejansko urejenost arterijske hipertenzije ter možnost hitrejšega diagnostičnega in terapevtskega ukrepanja.

Pomanjkljivosti in slabosti

- začetni postopek vzpostavitve povezave med merilnikom krvnega tlaka, bolnikovim mobilnim telefonom in aktivacijo spletnega računa ter ustreznim opolnomočenjem bolnika za njihovo uporabo je relativno dolg in zahteva določeno znanje, zato omenjeno opravimo ob dodatnem obisku v ambulantni, kar zahteva dodaten čas in napor obeh sodelujočih;
- sodelovanje ni mogoče pri osebah, ki niso vešče uporabe spletnih in mobilnih aplikacij oziroma do njih nimajo ustreznega dostopa; v tem primeru gre največkrat za manj izobražene posameznike s socialnega roba, ki imajo hkrati tudi največ dejavnikov srčno-žilnega tveganja in so tako najbolj ogroženi za zaplete;
- mobilna aplikacija Upright-HTM je kompatibilna le z operacijskim sistemom Android, kar onemogoča vključitev nekaterih bolnikov;
- s strani raziskave zahtevano relativno pogosto merjenje krvnega tlaka predstavlja dodatno breme za bolnika in s tem možnost upada motivacije za predvideno večletno sodelovanje v raziskavi.

Zaključek

Merjenje krvnega tlaka na daljavo v obliki telemetrije se v zadnjih letih kaže kot klinično uporabna metoda za spremljanje urejenosti AH in počasi vstopa v klinično prakso. Določitev urinskega proteomskega profila pa je preiskava, ki v prihodnje veliko obeta predvsem na področju preventivne medicine, saj bi lahko pripomogla k zgodnejšemu prepoznavanju bolnikov, ki imajo povečano tveganje za nekatere kardiovaskularne zaplete, v obdobju, ko so ti še asimptomatski in jih z v klinični medicini s trenutno dostopnimi metodami še ne zaznamo. Klinična raziskava UPRIGHT-HTM nam bo dala vpogled v to področje in nas približala sodobnejšemu, v preventivo in v posameznika usmerjenemu pristopu k obravnavi bolnika, ki je v celotno obravnavo tudi sam aktivno vključen. Veseli nas, da lahko tudi mi, skupaj s svojimi bolniki, pri tem aktivno sodelujemo.

Predstavitev protokola raziskave UPRIGHT-HTM je prosto dostopna na spletni strani APPREMED (www.appremed.org/researchproject3) in je bila objavljena v reviji Blood Pressure.¹²

Literatura

1. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int.* 2007;71(2):159-66.
2. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(4):368-71.
3. Braam B, Joles JA, Danishwar AH, Gaillard CA. Cardiorenal syndrome-current understanding and future perspectives. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(1):48-55.
4. Ferrari R, Böhm M, Cleland JG, Paulus WJ, Pieske B, Rapezzi C, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(7):665-71.
5. 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. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269-324.
7. Evangelista LS, Lee JA, Moore AA, Motie M, Ghasemzadeh H, Sarrafzadeh M, et al. Examining the effects of remote monitoring systems on activation, self-care, and quality of life in older patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Nurs.* 2015;30(1):51-7.
8. Márquez-Contreras E, Martell-Claros N, Gil-Guillén V, de la Figuera-Von Wichmann M, Casado-Martínez JJ, Martín-de Pablos JL, et al. Efficacy of a home blood pressure monitoring programme on therapeutic compliance in hypertension: the EAPACUM-HTA study. *J Hypertens.* 2006;24(1):169-75.
9. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J, Beulens JWW, et al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRIORITY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(4):301-12.
10. Zhang ZY, Nkuipou-Kenfack E, Staessen JA. Urinary Peptidomic Biomarker for Personalized Prevention and Treatment of Diastolic Left Ventricular Dysfunction. *Proteomics Clin Appl.* 2019;13(2):e1800174.
11. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. *Monogr Ser World Health Organ.* 1968;56: 1-188.
12. Thijs L, Asayama K, Maestre GE, Hansen TW, Buyse L, Wei DM, et al. Urinary proteomics combined with home blood pressure telemonitoring for health care reform trial: rational and protocol, *Blood Pressure*, 30:5, 269-281, DOI: 10.1080/08037051.2021.1952061.

BOLNIK Z LEDVIČNIMI KAMNI

Patient with Kidney Stones

Andrej Škoberne

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

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

Izvleček

Ledvični kamni so pogosta bolezen, ki bolnikom povzroča precej težav in lahko pomembno okrni njihovo kvaliteto življenja. Nastanek ledvičnih kamnov je posledica prirojenih ali pridobljenih metaboličnih bolezni in motenj, ki povečajo kristalizacijo gradnikov ledvičnih kamnov v urinu. V ozadju je torej sistemska bolezen, katere glavna manifestacija so sicer ledvični kamni, obenem pa je lahko povezana tudi z drugimi zapleti. Bolniki z ledvičnimi kamni imajo povečano tveganje za nastanek kronične ledvične bolezni, srčno-žilnih bolezni ter zmanjšanja kostne gostote in imajo pogostejše sladkorno bolezen, debelost, metabolični sindrom, putiko in arterijsko hipertenzijo v primerjavi z osebami, ki nimajo ledvičnih kamnov. V zadnjih desetletjih prevalenca in incidenca ledvičnih kamnov v razvitih državah skokovito naraščata, s čimer se bodo povečali tudi zapleti. Z metabolično obravnavo odkrivamo metabolične motnje, ki so vzrok za nastajanje ledvičnih kamnov pri posameznem bolniku. Indicirana je pri vseh bolnikih, ki so preboleli več epizod ledvičnih kamnov, imajo ob prvi epizodi več kot en kamen ali zelo velike kamne oziroma, imajo dejavnike tveganja za pogoste ponovitve ledvičnih kamnov. Zdravljenje metaboličnih motenj, ki so privedla do nastanka ledvičnih kamnov, zmanjša nastajanje novih kamnov in lahko prepreči nekatere zaplete povezane z ledvičnimi kamni.

Ključne besede: ledvični kamni, nefrolitiaz, arterijska hipertenzija, srčno-žilne bolezni, kronična ledvična bolezen

Abstract

Kidney stones are a common malady that can cause substantial distress for patients and can lead to significant morbidity. Kidney stone formation

is a consequence of metabolic disorders and abnormalities that enhance the crystallization of stone forming substances in the urine. It is important therefore to understand that the underlying cause is a systemic disorder which usually manifests as kidney stones but can also cause other unfavorable outcomes. Patients with kidney stones have a higher risk for developing chronic kidney disease, cardiovascular diseases, and lower bone density and have a higher frequency of diabetes, obesity, metabolic syndrome, gout and arterial hypertension as compared to subjects without kidney stones. In the past decades the prevalence and incidence has risen significantly in developed countries, which will lead to more stone-related complications. The main goal of metabolic evaluation is to determine the exact metabolic abnormalities that drive stone formation. It is primarily indicated in patients with recurrent kidney stones or known risk factors for recurrence. Treatment of metabolic abnormalities that lead to stone formation can diminish new stone formation and growth as well as some stone-related complications.

Key words: kidney stones, nephrolithiasis, arterial hypertension, cardiovascular disease, chronic kidney disease

Uvod

Ledvični kamni so pogosta bolezen, ki bolnikom lahko povzroča obilo težav ter vpliva na njihovo kvaliteto življenja. V pomembnem deležu primerov so ledvični kamni povezani z nastankom kronične ledvične bolezni, v redkih primerih pa lahko privedejo tudi do končne ledvične odpovedi ali do življenje ogrožajočih zapletov. Ocenjujejo, da je prevalenca na Švedskem, v Kanadi in v Združenih državah Amerike trenutno večja kot 10%.¹ Visoka prevalenca v tako imenovanih »zahodnih« državam je verjetno povezana z življenjskim slogom njihovih prebivalcev, saj se ledvični kamni pogostejše pojavljajo pri osebah ki uživajo veliko soli in beljakovin s prehrano, kar je tipično za sodobne diete v bogatejših državah. Kamni so pogostejši tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, debelostjo, metaboličnim sindromom, putiko in arterijsko hipertenzijo.¹ V zadnjih desetletjih se incidenca in prevalenca ledvičnih kamnov izrazito povečujeta. V Združenih državah Amerike poročajo, da se je prevalenca v obdobju od 1976 do 2010 povečala za kar 2,7-krat.^{2,3} K višji incidenci in prevalenci v prihodnosti naj bi doprineslo tudi globalno segrevanje.⁴

Pri veliki večini bolnikov lahko z različnimi diagnostičnimi preiskavami brez večjih težav opredelimo, kaj je vzrok za nastajanje ledvičnih kamnov. Zavedati se moramo, da so ledvični kamni le simptom oziroma prezentacija obolenja, ki je privedlo do njihovega nastanka. Situacijo lahko primerjamo z anemijo, ki je tudi ne smemo imeti za bolezen samo po sebi, temveč le kot prezentacijo nekega drugega bolezenskega stanja, ki je v ozadju pojava anemije. V primeru ledvičnih kamnov so razlogi za nastanek večinoma različne metabolične bolezni ali motnje, ki privedejo bodisi do povečane koncentracije tistih topljencev, ki so gradniki ledvičnih kamnov, ali pa do zmanjšanja koncentracije snovi, ki preprečujejo nastanek ledvičnih kamnov. Diagnostične postopke, s katerimi iščemo tovrstna obolenja in stanja imenujemo metabolična obravnava. Ta je primarno indicirana pri bolnikih, pri katerih se kamni ponavljajo. Cilj metabolične obravnave je predlagati spremembe življenjskega sloga in uvesti zdravljenje, ki bo zmanjšalo nastajanje novih ledvičnih kamnov. S tovrstnim zdravljenjem lahko tudi zmanjšamo nekatere zaplete ledvičnih kamnov in pridruženih metaboličnih motenj.

Ledvični kamni in kronična ledvična bolezen

Bolniki z ledvičnimi kamni (LK) imajo približno dvakrat večje tveganje za nastanek kronične ledvične bolezni (KLB) v primerjavi z osebami, ki nimajo kamnov.⁵ V raziskavi potencialnih darovalcev ledvice za presaditev so ugotavljali prisotnost patološke albuminurije pri 3,5% oseb brez LK, medtem ko je bila ta prisotna pri 13% bolnikov s simptomatskimi kamni in pri zgolj 3,6% bolnikov z asimptomatskimi kamni.⁶ Histološke raziskave ledvičnih papil pokažejo dokaj hude okvare intersticija in tubulov, s formiranjem kristalov v tubulih in nastankom intersticijske fibroze, kar vodi v poslabšanje ledvičnega delovanja.⁷ Dejavniki, ki vplivajo na nastanek KLB pri bolnikih z LK so sočasna prisotnost arterijske hipertenzije in sladkorne bolezni, pogostejše rekurence kamnov, hidronefroze ob ledvičnih napadih, pogoste okužbe sečil, struvitni kamni in redke genetske bolezni, ki povzročajo ledvične kamne, kot so cistinurija in primarna hiperoksalurija.⁵ Okvaro ledvičnega tkiva lahko povzročijo tudi urološki posegi. V redkih primerih so LK povezani tudi s končno odpovedjo ledvic, predvsem pri genetskih boleznih. Ob nastanku KLB zaradi LK so pomembne posledice, kot na primer povečano tveganje za srčno-žilne bolezni in zvečana smrtnost, enake kot pri drugih vzrokih za KLB. Nekoliko

presenetljivo raziskave kažejo, da so LK tudi neodvisen dejavnik za akutni miokardni infarkt, ne glede na prisotnost KLB ali drugih znanih faktorjev za srčno-žilne bolezni kot sta sladkorna bolezen in arterijska hipertenzija.⁸

Ledvični kamni in arterijska hipertenzija

LK so povezani z arterijsko hipertenzijo (AH). Več prospektivnih raziskav je pokazalo, da imajo bolniki z LK AH pogostejše kot bolniki brez LK. V nedavno opravljeni meta-analizi raziskav so potrdili za 43% večje tveganje za nastanek AH med bolniki z LK.⁹ Več možnih dejavnikov bi lahko sočasno vplivalo na nastanek LK in AH. Hiperkalciurija je pogost razlog za nastanek LK in je pogostejša tudi pri bolnikih z AH.¹⁰ Prav tako je AH pogostejša pri bolnikih s primarnim hiperparatiroidizmom, ki je eden od možnih vzrokov za nastanek LK.¹¹ Po paratiroidektomiji, ki privede do ozdravitve hiperparatiroidizma, tipično pade krvni tlak oziroma se zmanjša potreba po antihipertenzivih.¹² Paratiroidni hormon aktivira renin-angiotenzin-aldosteronski sistem in obratno.¹³ Hipocitraturija, ki je eden od najpogostejših vzrokov za nastajanje ledvičnih kamnov, je povezana z motnjami v acido-baznem ravnovesju, predvsem z inkompletno in kompletno metabolično acidozo, ki je pogostejša tudi pri bolnikih z AH.¹⁰ Nenazadnje je AH povezana tudi s KLB, ki je pogostejša pri bolnikih z LK.

Debelost, metabolični sindrom, sladkorna bolezen in ledvični kamni

Tako debelost, kot tudi metabolični sindrom in sladkorna bolezen so povezani z LK. Številni metabolični dejavniki za nastanek LK – hiperkalciurija, hiperoksalurija in hiperurikozurija – so pogostejši pri bolnikih z debelostjo v primerjavi z osebami brez debelosti.¹⁴ Pri vsakem porastu indeksa telesne mase za 5 enot se tveganje za LK poveča za 21%.¹⁵ Pri bolnikih z debelostjo in metaboličnim sindromom so pogostejši predvsem uratni kamni, ki nastajajo kot posledica kronično nizkega pH-ja urina.¹⁰ Povečano izločanje kislin z urinom je deloma posledica prehrane z veliko vsebnostjo beljakovin, ki je značilna za prehrano v razvitih v državah, deloma pa je posledica motenj v acido-baznem ravnovesju, ki so povezane z debelostjo, inzulinsko rezistenco in metaboličnim sindromom. Z večanjem števila faktorjev metaboličnega sindroma se progresivno znižuje tudi povprečni pH urina bolnikov.¹⁰ Tudi sladkorna bolezen je

dejavnik tveganja za nastanek uratnih kamnov, ki so po nekaterih podatkih kar petkrat pogostejši pri bolnikih s SB v primerjavi z bolniki brez SB.¹⁰

Ledvični kamni in bolezni kosti

Bolniki z LK imajo povečano tveganje za zlome in imajo pogostejše osteopenijo in osteoporozo.¹⁶ Glavna povezava med LK in zmanjšano mineralno gostoto kosti je idiopatska hiperkalciurija.¹⁷ Redkejši razlog je polno razvit primarni hiperparatiroidizem. Predvideva se, da del kalcija, ki ga ledvice izločajo v povečanem obsegu pri bolnikih s hiperkalciurijo, pride iz zalog kalcija v kosteh, kar sčasoma privede do zmanjšanja mineralne kostne gostote. Tiazidni diuretiki, ki jih uporabljamo za zdravljenje hiperkalciurije, dokazano izboljšajo mineralno kostno gostoto.¹⁸ Z zdravljenjem LK lahko, vsaj v nekaterih primerih, zmanjšamo tudi druge zaplete, ki so posledica metaboličnih vzrokov za nastajanje LK.

Metabolična obravnava bolnikov z ledvičnimi kamni in zdravljenje

Z izrazom metabolična obravnava označujemo natančnejšo diagnostično obravnavo bolnikov z LK, katere glavni namen je identificirati metabolične vzroke za nastajanje LK. Indicirana je pri vseh bolnikih, ki so že preboleli več epizod LK, imajo že ob prvi epizodi več kot en kamen ali zelo velike kamne oziroma so ob prvi epizodi še otroci ali mladostniki in pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za pogoste ponovitve LK.¹ V Sloveniji jo opravljamo nefrologi. Najpogostejše med metaboličnimi motnjami odkrijemo hiperkalciurijo, hipocitraturijo in hiperurikozurijo.¹ Hiperkalciurijo zdravimo praviloma s tiazidi ali tiazidom podobnimi diuretiki. Učinkovitost tovrstnega zdravljenja za preprečevanje ledvičnih kamnov je potrjena z dvema meta-analizama.^{19,20} Hipocitraturijo zdravimo s preparati kalijevega citrata. Tudi v tem primeru je učinkovitost zdravljenja dokazana z meta-analizami.^{21,22} Hiperurikozurijo zdravimo z alopurinolom. Zdravljenje je bilo preizkušeno v prospektivni randomizirani raziskavi.²³

Zaključek

Ledvični kamni so pogosta bolezen, ki določenemu deležu bolnikov povzroča zelo veliko težav. Vzroki za nastajanje kamnov so metabolične bolezni in motnje, ki imajo pogosto tudi sistemske učinke, največkrat na srčno-žilni sistem in kosti. Bolniki z ledvičnimi kamni imajo pogosto tudi

arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen, metabolični sindrom in debelost in imajo povečano tveganje za srčno-žilne dogodke. Z metabolično obravnavo lahko identificiramo vzroke za nastajanje ledvičnih kamnov in uvedemo zdravljenje, ki bo zmanjšalo nastajanje novih kamnov in pozitivno vplivalo tudi na nekatere zaplete ledvičnih kamnov, predvsem na kostno bolezen. Seveda moramo sočasno nasloviti tudi druga sovpadajoča internistična obolenja in zmanjšati tveganje za nastanek neugodnih srčno-žilnih izidov.

Literatura

1. EAU Guidelines. Türk C, Neisius A, Petrik A, Seitz A, Skolarikos A, Thomas K, et al. Urolithiasis. Arnhem: European Association of Urology, 2022. Dosegljivo 10.09.2022 na URL: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>
2. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int* 2003; 63: 1817-23.
3. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012; 62: 160-5.
4. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Newman LS, Lanaspa MA, Diaz HF, Lemery J, et al. Climate Change and the Kidney. *Ann Nutr Metab* 2019; 74 Suppl 3: 38-44.
5. Zisman AL, Evan AP, Coe FL, Worcester EM. Do Kidney Stone Formers Have A Kidney Disease. *Kidney Int* 2015; 88: 1240-9.
6. Lorenz EC, Lieske JC, Vrtiska TJ, Krambeck AE, Li X, Bergstralh EJ, et al. Clinical characteristics of potential kidney donors with asymptomatic kidney stones. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2695-700.
7. Evan AP, Coe FL, Lingeman J, Bledsoe S, Worcester EM. Randall's plaque in stone formers originates in ascending thin limbs. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 315: F1236-42.
8. Rule AD, Roger VL, Melton LJ, Bergstralh EJ, Li X, Peyser PA, et al. Kidney Stones Associate with Increased Risk for Myocardial Infarction. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1641-4.
9. Shang W, Li Y, Ren Y, Yang Y, Li H, Dong J. Nephrolithiasis and risk of hypertension: a meta-analysis of observational studies. *BMC Nephrology* 2017; 18: 344.
10. Sakhaee K. Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2008; 17: 304-9.
11. Fisher B, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism and hypertension. *Gland Surg* 2020; 9: 142-9.
12. Graff-Baker AN, Bridges LT, Chen Q, Faries MB, Said M. Parathyroidectomy for Patients With Primary Hyperparathyroidism and Associations With Hypertension. *JAMA Surg* 2020; 155: 32-9.
13. Zheng MH, Li FXZ, Xu F, Lin X, Wang Y, Xu QS, et al. The Interplay Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Parathyroid Hormone. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 539.
14. Carbone A, Al Salhi Y, Tasca A, Palleschi G, Fuschi A, De Nunzio C, et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva Urologica e Nefrologica* 2018; 70: 393-40.

15. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. Body fatness, diabetes, physical activity and risk of kidney stones: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Epidemiology* 2018; 33 :1033–47.
16. Dhayat NA, Schneider L, Popp AW, Lüthi D, Mattmann C, Vogt B, et al. Predictors of Bone Mineral Density in Kidney Stone Formers. *Kidney Int Reports* 2022; 7: 558-67.
17. Letavernier E, Traxer O, Daudon M, Tligui M, Hubert-Breierre J, Guerrot D, et al. Determinants of Osteopenia in Male Renal-Stone–Disease Patients with Idiopathic Hypercalciuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1149 -54.
18. van der Burgh AC, Araghi SO, Zillikens MC, Koromani F, Rivadeneira F, van der Velde N, et al. The impact of thiazide diuretics on bone mineral density and the trabecular bone score: the Rotterdam Study. *Bone* 2020; 138: 115475.
19. Escribano J, Balaguer A, Pagone F, Feliu A, Rogue I, Figuls M. Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; CD004754.
20. Li DF, Gao YL, Liu HC, Huang XC, Zhu RF, Zhu CT. Use of thiazide diuretics for the prevention of recurrent kidney calculi: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med* 2020; 18: 106.
21. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, Somani B, Nabi G, Biyani CS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; CD010057.
22. Carvalho M, Olandoski Ermano B, Kuwaki EY, Pinheiro Pontes H, Wei Ting Wen Lui J, Boros LH, et al. Effect of potassium citrate supplement on stone recurrence before or after lithotripsy: systematic review and meta-analysis. *Urolithiasis* 2017; 45: 449-55.
23. Ettinger B, Tang A, Citron JT, Livermore B, Williams T. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986;315: 1386-9.

MALA INTERFERENČNA RIBONUKLEINSKA KISLINA – NOVA MOŽNOST ZDRAVLJENJA POVIŠANIH VREDNOSTI LDL-HOLESTEROLA

Small Interfering Ribonucleic Acid – a Novel LDL-Cholesterol Lowering Drug

David Šuran

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

Izvleček

Povišan holesterol v lipoproteinskih delcih nizke gostote (LDL-holesterol) poveča tveganje za nastanek aterosklerotične srčno-žilne bolezni. Priporočena stopnja znižanja LDL-holesterola je odvisna od bolnikove srčno-žilne ogroženosti. Temelj zdravljenja so statini v najvišjem odmerku, ki ga bolnik prenaša. Statine pogosto kombiniramo z zaviralcem absorpcije holesterola – ezetimibom. V primeru vztrajanja povišanih vrednosti LDL-holesterola pri najbolj ogroženih bolnikih statine in ezetimib pogosto kombiniramo z zdravili, ki zavirajo encim »proprotein konvertazo subtilizin/keksin tipa 9« (PCSK9). V krvi krožeči PCSK9 lahko zavremo z monoklonskimi protitelesi (evolokumab, alirokumab). Inklisiran je mala interferenčna ribonukleinska kislina, ki zmanjša nastajanje PCSK9 v jetrih in tako poveča odstranjevanje LDL-holesterola iz plazme ter zniža LDL-holesterol za približno 50%, zdravilo pa se dvakrat letno aplicira v podkožje. Neželeni učinki so redki in se kažejo kot blage reakcije na mestu vboda.

Ključne besede: LDL-holesterol, srčno-žilna ogroženost, aterosklerotična srčno-žilna bolezen, zaviralec PCSK9, inklisiran

Abstract

High level of low-density-lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol) is associated with an increased risk for atherosclerotic cardiovascular disease. An LDL-cholesterol treatment goal depends on the individual cardiovascular risk profile. High potency statins are still the cornerstone of hypercholesterolemia treatment, and ezetimibe as an intestinal cholesterol absorption inhibitor is a common add-on therapy. In high and very-high

risk patients not achieving LDL treatment goal, statins and ezetimibe are frequently prescribed along with a »proprotein convertase subtilisin/kexin type 9« (PCSK9)-reducing agent. While monoclonal antibodies (evolocumab, alirocumab) inhibit the action of the circulating PCSK9, a recently introduced small interfering ribonucleic acid – inclisiran efficiently reduces production of PCSK9 in the liver. Twice-yearly subcutaneous inclisiran injections reduce LDL-cholesterol for up to 50%. Inclisiran is according to the available data an effective and safe new LDL-lowering drug with only rare adverse reactions, limited to the injection site.

Key words: LDL-cholesterol, cardiovascular risk, atherosclerotic cardiovascular disease, inclisiran

Uvod

Številne epidemiološke raziskave so potrdile povezavo med koncentracijo holesterola v lipoproteinskih delcih nizke gostote (LDL-holesterolom) in tveganjem za nastanek aterosklerotične srčno-žilne bolezni (ASŽB). V kliničnih raziskavah so ugotovili korist zniževanja LDL-holesterola z zdravili, pri čemer z znižanjem LDL-holesterola za vsak 1 mmol/L zmanjšamo tveganje za srčno-žilne dogodke za približno 22%, učinek pa je enak ne glede na uporabljeno zdravilo.^{1,2} Pred pričetkom zdravljenja moramo opredeliti stopnjo bolnikove srčno-žilne ogroženosti, saj na oceni ogroženosti temelji intenzivnost zdravljenja.

Ocena bolnikove ogroženosti

Zelo visoko ogroženi bolniki so tisti z že razvito ASŽB, bodisi po prebolelem srčno-žilnem dogodku ali z napredovalo aterosklerozo, ki smo jo dokazali s slikovnimi preiskavami. V to skupino spadajo tudi sladkorni bolniki z zapleti sladkorne bolezni ter bolniki z napredovalo kronično ledvično boleznijo 4. in 5. stopnje. Pri navidezno zdravih posameznikih v primarni preventivi stopnjo ogroženosti določimo s s točkovniki za oceno srčno-žilne ogroženosti, ki upoštevajo bolnikovo starost, spol in dejavnike tveganja. Zadnja evropska priporočila za preventivno kardiologijo (»ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice«) svetujejo uporabo SCORE2 tabel pri bolnikih med 40.–70. letom in SCORE2-OP za starejše od 70 let. Pri bolnikih z zelo velikim srčno-žilnim tveganjem priporočila svetujejo znižanje LDL-holesterola za vsaj 50% oziroma pod 1,4 mmol/L. Pri najbolj ogroženi skupini bolnikov s

ponavljajočimi se dogodki kljub zdravljenju priporočajo znižanje LDL-holesterola pod 1 mmol/L.³

V skupino visoko ogroženih sodi večina bolnikov s sladkorno boleznijo brez zapletov, bolniki z družinsko hiperholesterolemijo brez znane ASŽB, bolniki s kronično ledvično boleznijo in očistkom kreatinina nad 30 ml/min/1,73m² ter na videz zdravi bolniki v primarni preventivi glede na tabelo SCORE2/SCORE2-OP. Pri visoko ogroženih bolnikih priporočila svetujejo znižanje LDL-holesterola za vsaj polovico oziroma pod 1,8 mmol/L. Pri bolnikih z nizko in zmerno ogroženostjo pa priporočila svetujejo prilagoditev življenjskega sloga s ciljno vrednostjo LDL-holesterola pod 2,6 mmol/L.^{2,3}

Zdravljenje hiperholesterolemije

Pred pričetkom zdravljenja preverimo, ali je pri bolniku hiperholesterolemija posledica pridruženih sistemskih bolezni, in sicer hipotiroze, slabo zdravljene sladkorne bolezni, nefrotskega sindroma, kronične jetrne bolezni (npr. primarne biliarne ciroze) ali jemanja zdravil (glukokortikoidi, kontraceptivi). V teh primerih zdravimo osnovno bolezen in s tem dosežemo pomembno znižanje LDL-holesterola.²

Naslednji ukrep je sprememba življenjskega sloga, kar vključuje zmanjšan vnos nasičenih maščob, redno in zmerno fizično aktivnost, zmanjšanje telesne teže. Pri visoko in zelo visoko ogroženih bolnikih, ki s spremembo življenjskega sloga ne dosežejo ciljnih vrednosti LDL-holesterola, predpišemo zdravila. Prvi izbor so visoko učinkoviti statini, s katerimi dosežemo vsaj 50% znižanje LDL-holesterola. Predpišemo jih v največjem odmerku, ki ga bolnik še prenaša. Kadar statin ne zadošča, ga kombiniramo z zaviralcem absorpcije holesterola v črevesu – ezetimibom. Ezetimib v kombinaciji s statinom dodatno zniža LDL-holesterol za 20–25%. Kadar kombinacija statina in ezetimiba ne zadostuje, predpišemo zdravila, ki zmanjšajo učinek encima »proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 9« (PCSK9).^{2,3}

Učinek PCSK9 in možnosti zdravljenja z zdravili

Encim PCSK9 nastaja večinoma v jetrih in tam tudi deluje – zmanjša količino LDL-receptorjev na jetrnih celicah. LDL-receptorji so ključni za homeostazo LDL-holesterola, saj predstavljajo osrednjo pot izločanja odvečnega LDL-holesterola iz krvi. Posledica delovanja PCSK9 in

zmanjšanja količine LDL-receptorjev je povišanje LDL-holesterola v krvi.⁴ Z inklisiranom zavremo nastanek PCSK9 v jetrih, z monoklonskimi protitelesi pa delovanje že nastalega PCSK9 v krvi. Z zavoro PCSK9 ne glede na uporabljeno zdravilo učinkovito znižamo koncentracijo LDL-holesterola.

Monoklonska protitelesa proti PCSK9 (evolokumab in alirokumab) si bolniki vbrizgajo v podkožje večinoma dvakrat, lahko pa v višjem odmerku tudi enkrat mesečno. Učinkovito zavrejo delovanje v krvi krožečega PCSK9 in tako znižajo LDL-holesterol za približno 50-60% ter pomembno zmanjšajo srčno-žilne dogodke.

Inklisiran je dvojnovijačna mala interferenčna ribonukleinska kislina (RNA), ki v citoplazmi jetrne celice razgradi informacijsko RNA za PCSK9 in tako prepreči njen nastanek.^{4,5} Inklisiran se odmerja tako, da je potrebno drug odmerek aplicirati po treh mesecih in nato dvakrat letno z vbrizganjem v podkožje iz prednapolnjenega injekcijskega peresnika. V kliničnih raziskavah faze 3 (ORION-9, -10, -11) je inklisiran znižal LDL-holesterol za približno 50% v primerjavi s kontrolno skupino. Neželeni dogodki so bili redki, in sicer je bilo v skupini z inklisiranom več prehodnih blagih in zmernih reakcij na mestu vboda. Na površini ima vezano monosaharidno molekulo (N-acetil galaktozamin), ki mu omogoča selektivni vstop v jetrno celico, njegova koncentracija v krvi pa posledično zelo hitro pade in je nemerljiva 48 ur po aplikaciji.⁵ Oslabljen ledvično delovanje nima pomembnega vpliva na razporeditev zdravila, prav tako ni znanih interakcij z drugimi zdravili.⁶ Po dosedanjih podatkih iz raziskav je inklisiran učinkovito in varno zdravilo za zniževanje LDL-holesterola pri najbolj ogroženih bolnikih v sekundarni preventivi in pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo.⁵

Kriteriji za predpis inklisirana in zaviralcev PCSK9 (monoklonskih protiteles) v Sloveniji

Upoštevamo s strani ZZSZS dogovorjene kriterije za predpis zdravila, ki so enaki za monoklonska protitelesa (evolokumab, alirokumab) in inklisiran. Zdravilo lahko predpišemo bolnikom z znano ASŽB, pri katerih je LDL-holesterol kljub največjemu prenosljivemu odmerku statina in ezetimiba višji kot 3,6 mmol/L oziroma v primeru hitro napredujoče bolezni ali dodatnih stanj s povečanim srčno-žilnim tveganjem pri LDL-holesterolu nad 2,6 mmol/L. Zaviralec PCSK9 predpišemo tudi bolnikom v sekundarni

preventivi z doseženim ciljnim LDL-holesterolom in močno povišanim lipoproteinom(a)>1000 mg/L ob dokumentiranem napredovanju ateroskleroze. Druga skupina so bolniki z družinsko hiperholesterolemijo, kadar je LDL-holesterol kljub zdravljenju s statinom in ezetimibom višji od 4,5 mmol/L oziroma v primeru dodatnih stanj s povečano srčno-žilno ogroženostjo, če vrednost LDL holesterola presega 3,6 mmol/L. Če bolnik ne prenašanja statinov, mu predpišemo ezetimib in v primeru izpolnjevanja zgoraj omenjenih kriterijev za predpis zaviralca PCSK9, dodatno inklisiran ali monoklonsko protitelo proti PCSK9.⁷

Zaključek

Zdravljenje hiperholesterolemije zmanjša tveganje za srčno-žilne dogodke. Ciljne vrednosti LDL-holesterola so odvisne od bolnikove srčno-žilne ogroženosti. Poleg spremembe življenjskega sloga pri ogroženih bolnikih statine kombiniramo z ezetimibom in zdravili, ki zmanjšajo učinek v krvi krožečega PCSK9 (monoklonska protitelesa) ali njegov nastanek (inklisiran). Inkisiran je novo zdravilo za zniževanje LDL-holesterola, ki ga predpišemo pri ogroženih bolnikih v kombinaciji s statinom in ezetimibom. V kliničnih raziskavah se je izkazal kot učinkovito in varno zdravilo z dvakrat letnim odmerjanjem.

Literatura

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012 Aug 11; 380 (9841): 581-90.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021 Sep 7; 42 (34): 3227-337.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020 Jan 1; 41 (1): 111-88.
4. Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *Int J Mol Sci* 2021 May 30; 22(11): 5880.
5. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar 9; 77 (9):1 182-93.
6. Wright RS, Collins MG, Stoekenbroek RM, Robson R, Wijngaard PLJ, Landmesser U, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jan; 95 (1): 77-89.
7. Sprememba seznama A_2022_1. ZZZS 2022. Dostopno na <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fapi.zzzs.si%2FZZZS%2Finfo%2Fegrad>

iva.nsf%2F0%2F203748c4edfce033c1257b2d004706a2%2F%24FILE%2FSprememb
a%2520Seznam%2520A_2022_01.002.xlsx%2FSprememba%2520Seznam%2520
A_2022_01.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK. Zadnjič dostopano: 12.11.2022.

SO ZAVIRALCI SGLT2 PRIMERNI TUDI ZA BOLNIKA S HIPERTENZIJO?

Are SGLT2 Inhibitors also Suitable for Patients with Hypertension?

Jana Brguljan Hitij,^{1,2} Miša Vidmar¹

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

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

Izvleček

So zaviralci SGLT2 primerni tudi za bolnika s hipertenzijo? Lahko rečemo da. Imajo dokazane pozitivne srčno-žilne učinke tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo kot tudi brez. Hipertenzija in sladkorna bolezen se pogosto pojavljata skupaj in bolniki s hipertenzijo imajo večje tveganje za srčno-žilne dogodke v primerjavi z bolniki s sladkorno boleznijo in brez hipertenzije. Mehanizem učinka na krvni tlak ni pojasnjen in verjetno vključuje več mehanizmov. Pri bolniku s hipertenzijo moramo v prvi vrsti znižati krvni tlak do ciljnih vrednosti, zato posegamo najprej po izboru 5 osnovnih skupin zdravil za znižanje krvnega tlaka. Zaviralce SGLT2 dodajamo glede na individualne potrebe posameznika ob prisotni pridruženih sladkorni bolezni, že pridruženih okvari srca ali ledvic. V prispevku opisujemo dokaze za opisan izbor zdravljenja.

Ključne besede: hipertenzija, krvni tlak, zdravljenje, zaviralci SGLT2

Abstract

Do SGLT2 inhibitors have a role in treatment of patients with hypertension? We can say yes. Positive cardiovascular effects have been proven in patients with hypertension having diabetes or not. Hypertension and diabetes mellitus coexist frequently and those with hypertension are at substantially higher risk for worsening cardiovascular disease and chronic kidney disease progression compared to people with type 2 diabetes who are normotensive. The mechanism of action leading to the blood pressure reduction is still unclear. In treatment of hypertension first goal should be target blood pressure achievement. Our first choice would

be 5 basic drug groups of antihypertensives, preferably in fixed dose combinations. SGLT2 inhibitors should be added on the individual basis according to concomitant diabetes or heart or kidney disease. In the article we describe some evidence-based facts for this choice.

Key words: hypertension, blood pressure, treatment, SGLT2 inhibitors

Uvod

Sladkorna bolezen (SB) je kompleksna endokrina in metabolična motnja, ki predstavlja vsesplošen zdravstveni problem in se njena pojavnost v svetu samo povečuje. Kljub številni terapiji, ki je na razpolago, ostaja obvladovanje SB velik izziv za zdravstvene delavce. Prevalenca sladkorne bolezni tipa II naj bi narasla na 366 milijonov po celem svetu do leta 2020. Prizadene številne organe in so ji navadno pridružena številna druga obolenja. Zaradi velike razširjenosti pojavnosti sladkorne bolezni je očiten tudi razvoj njenega zdravljenja vključujoč številna zdravila in razne oblike insulina, da bi lahko sladkorne bolnike čim lažje in bolje zdravili. Večina zdravil v zdravljenju sladkorne bolezni vpliva na insulinsko rezistenco, na izločanje insulina in absorpcijo ogljikovih hidratov iz gastrointestinalnega trakta.

Ledvice prispevajo k homeostazi glukoze pretežno z reabsorpcijo v glomerulu filtrirane glukoze. Natrijev-glukozni soprenašalec 2 («Sodium-glucose co-transporter 2«, SGLT2) zaviralci predstavljajo eno izmed oblik zdravljenja sladkorne bolezni, ki je dokazala učinkovitost tudi na srčno-žilnem področju. Zaviralci SGLT2 so relativno nova zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni in zmanjšujejo nivo krvnega sladkorja, krvnega tlaka in tudi telesne teže. SGLT2 so izraženi v proksimalnem tubulu in vplivajo na absorpcijo približno 90% filtrirane glukoze. Na ta način pospešujejo izločanje glukoze in tako vplivajo na krvni sladkor v krvi. Trenutno so na tržišču v ZDA in Evropi trije zaviralci SGLT2: kanagliflozin, dapagliflozin in empagliflozin. Poleg tega so na Japonskem še ipragliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin.¹

Povezava hipertenzije in sladkorne bolezni

Hipertenzija (HT) in SB sta bolezni, ki sta velikokrat med seboj povezani in se pojavljata v paru. Bolniki, ki imajo SB pridruženo hipertenzijo, imajo večje tveganje za nastanek srčno-žilnih bolezni in odpovedi ledvic v primerjavi z bolniki, ki so normotenzivni. Med bolniki, ki se jim odkrije SB,

jih ima že v začetku pridruženo HT približno 40%. Etiologije HT in SB pa ni mogoče povezati le s pojavom diabetične okvare ledvic, ker se pri približno polovici bolnikov pojavi hipertenzija že pred pojavom mikroalbuminurije. Povečana trdota ožilja in retenca natrija (Na), vodita do povečanja volumna krvi in predstavljata dodatna mehanizma pojava HT pri bolnikih s SB. Retenca natrija je povzročena z povečano količino filtrirane glukoze in povečanega nivoja insulina. Povečana količina filtrirane glukoze je reabsorbirana v proksimalnem tubulu z Na-glukoza kotransporterjem (SGLT) in vodi k povečani reabsorpciji natrija. Tako hipertenzija kot sladkorna bolezen pa sta glavna rizična dejavnika za mikrovaskularne in makrovaskularne zaplete. Nujno delovanje je namreč sinergistično in se še potencira ob prisotni dislipidemiji.

Zgodnje zdravljenje in odkrivanje HT in SB je pomembno za preprečevanje srčno-žilnih (SŽ) bolezni in napredovanja diabetične nefropatije. Klinične študije so pokazale, da je učinkovita kontrola krvnega tlaka (KT) zelo pomembna za zmanjševanje mikro- in makrovaskularnih zapletov, kar je še posebej pomembno pri bolnikih s SB, kjer opazujejo veliko večjo pojavnost srčno-žilnih dogodkov v primerjavi z osebami brez SB.

V letu 2008 je Uprava za hrano in zdravila (FDA) zahtevala, da se pri razvoju zdravil za zdravljenje SB dokaže oz. oceni tudi tveganje za srčno-žilne dogodke. Pred leti je namreč prišel na tržišče rosiglitazon, pri katerem so ugotavljali večjo pojavnost srčno-žilnih dogodkov in zato so tudi postavili to opozorilo že pred leti, takrat v povezavi z omenjenim zdravilom.

Srčno-žilni zapleti

Najpogostejši srčno-žilni zapleti so kronično srčno popuščanje in kronična ledvična odpoved. Pri kroničnem srčnem popuščanju ločimo srčno odpovedovanje z ohranjenim oz. z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata. Kronično ledvično odpoved definiramo s slabšim delovanjem ledvic, ki traja vsaj tri mesece. Ločimo več stopenj ledvičnega popuščanja glede na oceno glomerulne filtracije. Prevalenca srčnega popuščanja v ZDA je ocenjena na 6,5 milijonov posameznikov in naj bi se povečala na 8 milijonov do leta 2030. Kljub številnim možnim terapevtskim mehanizmom obe stanji zmanjšujeta kvaliteto življenja in predstavljata približno 9,3 milijona hospitalizacij in veliko število smrti. Prevalenca ledvičnega popuščanja pa je v ZDA več kot 38 milijonov.

Učinki zaviralcev SGLT2

Učinek so preučevali ločeno najprej na celokupno srčno-žilno umrljivost, nato pa na srčno in zatem ledvično popuščanje.

V smeri celokupne srčno-žilne varnosti je bil empagliflozin testiran kot zdravilo za sladkorno bolezen. Leta 2015 je bila prvič objavljena študija EMPA-REG, ki je pokazala ne samo varnost pač pa tudi zmanjšanje pojavnosti večjih srčno-žilnih dogodkov. Kasneje so omenjeno dokazali tudi za dapagliflozin in ertugliflozin.²

Nato so se začela intenzivnejša raziskovanja v smeri zdravljenja srčnega popuščanja in ledvičnih obolenj. V smeri kroničnega srčnega popuščanja, so bile opravljene raziskave tako z kanagliflozinom, dapagliflozinom kot empagliflozinom.

Kanagliflozin je zmanjšal število hospitalizacij pri srčnem popuščanju za 30%. Dapagliflozin v študiji DAPA-HF («Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure») v odmerku 10 mg/dan dodan standardni terapiji za srčno popuščanje pri bolnikih z ali brez SB pokaže poslabšanje srčnega popuščanja in srčno-žilne smrtnosti pri ljudeh, ki so prejeli dapagliflozin v 16,3%, pri placebu pa 21,2% in prav tako zmanjšanje hospitalizacij zaradi srčno-žilnih obolenj. Sledile so študije DELIVER («Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure») in DETERMINE-preserved («Dapagliflozin Effect on Exercise Capacity Using a 6-minute Walk Test in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction») vse v dobrobit dapagliflozona proti placebu v dodatku standardni terapiji. Empagliflozin v raziskavi EMPEROR-Reduced («Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction») bolnikov NYHA razred II-IV in LVEF $\leq 40\%$ z dodatkom empagliflozina 10 mg/dan ali placeba k standardni terapiji prikaže zmanjšanje srčno-žilnih smrti in hospitalizacij za 25%, placebo 19% tako pri bolnikih s pridruženo SB kot brez, več pa je bilo poročanja o genitalnih okužbah. Sledila je še EMPEROR-Preserved s podobnimi rezultati. Raziskava EMPEROR-Reduced je potrdila rezultate DAPA-HF v populaciji bolnikov z nekoliko težjo obliko srčnega popuščanja.³

Nato še metaanaliza, ki je združila podatke dapagliflozina in empagliflozina v letu 2020 in potrdila učinkovitost obeh na večjem številu bolnikov.⁴

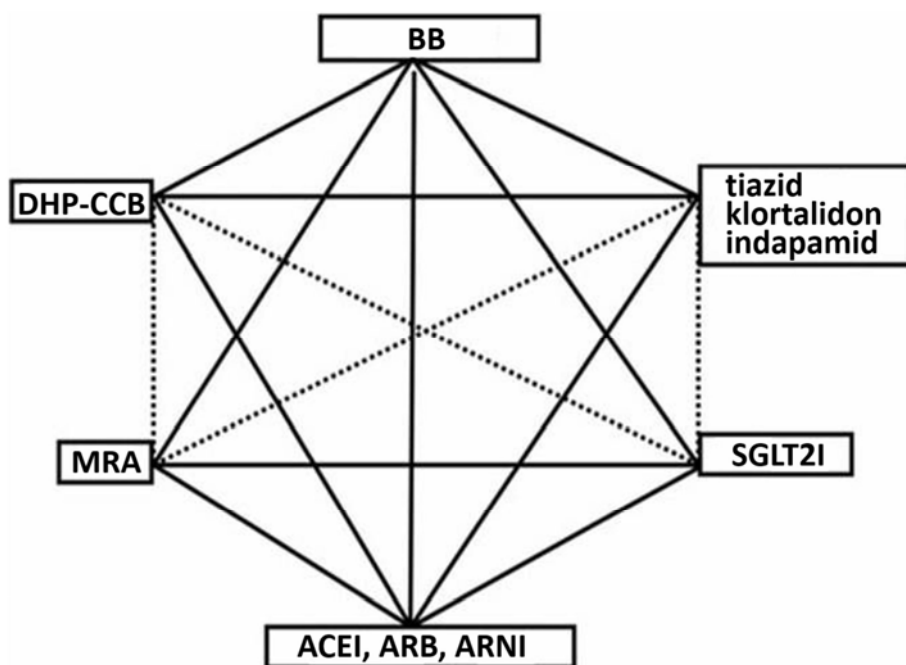
Tako so bili zaviralci SGLT2 postavljeni na mesto izbora za zdravljenje srčnega popuščanja z oslabljenim in ohranjenim iztisnim deležem.

Sledila so raziskovanje v smeri ledvičnega popuščanja. Kanagliflozin v študiji CREDENCE («Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy») kjer so dokazali povečanje kreatinina, končno ledvično odpoved, smrtnost zaradi srčnih ali ledvičnih dogodkov v 11% pri kanagliflozinu in 15% v skupini, ki je prejela placebo, brez razlik v amputacijah oz. zlomih. V raziskavi DAPA-CKD («A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease») so primerjali dapagliflozin 10 mg/dan s placebom pri bolnikih z oGF 25–75 mL/min/1,73 m² in razmerjem albumina in kreatinina v urinu (UACR) 200–5000 mg/g z ali brez SB; raziskava je bila predčasno zaključena – sledenje 2,4 leta, primarni cilj znižanje oGF za 59%, končna ledvična odpoved, smrtnost zaradi renalnega ali srčno-žilnega vzroka. Zaključena je bila s pojavnostjo zapletov 9% v skupini z dapagliflozinom in 14,5% v placebo skupini. V raziskavi EMPA-KIDNEY («The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin»), raziskavi faze 3, so preučili napredovanje ledvične bolezni in srčno-žilne smrtnosti pri bolnikih s prisotno ledvično boleznijo ali brez nje in z ali brez SB: 6609 randomiziranih bolnikov, sledenje 2 leti; pojavnost dogodkov v placebo skupini je bila 13,1% in v empagliflozin skupini 16,9%. Rezultati so bili skladni v skupini z oz. brez SB.^{5,6}

Izbira zaviralca SGLT2 v zdravljenju bolnika s hipertenzijo

Ponovno moramo poudariti, da najprej svetujemo nefarmakološko zdravljenje vsem bolnikom. To pomeni znižanje telesne teže, povečanje telesne aktivnosti in zmanjšanje vnosa soli. Dokazano je bilo, da povečanje telesne aktivnosti izboljša funkcijo pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Vendar pa samo nefarmakološko ukrepanje navadno ne zadostuje. V prvi vrsti je pri bolniku s hipertenzijo potrebna normalizacija krvnega tlaka. Priporočamo, da upoštevamo zadnje smernice Evropskega združenja za hipertenzijo (ESH) iz leta 2018, ki jih je povzelo s konsenzom različnih



Slika 1. Pregled skupin zdravil, ki jih smatramo kot skupine prvega izbora pri kombinacijskem zdravljenju hipertenzijske srčne bolezni. Vezane črte povezujejo skupine zdravil, ki imajo dokaze za zmanjšanje srčno-žilnih zapletov pri hipertenziji oziroma hospitalizacije in smrtnosti zaradi srčno-žilnih zapletov v randomiziranih kliničnih študijah s srčnim popuščanjem pretežno hipertenzivne etiologije.⁸ BB – zaviralec adrenergičnih receptorjev beta, DHP-CCB – dihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov, MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptorjev, ACEI – zaviralec konvertaze angiotenzina, ARB – zaviralec receptorjev angiotenzina, ARNI – zaviralec receptorjev angiotenzina in neprilizina, SGLT2I – zaviralec natrij-glukoznega soprenašalnega sistema 2

slovenskih strokovnjakov tudi Slovensko združenje za hipertenzijo. Če je le mogoče pričnemo s stalno kombinacijo dveh zdravil v prirejenem odmerku oz. pri ranljivih osebah z monoterapijo in zvišujemo odmerke do ciljnih vrednosti krvnega tlaka, ki za večino populacije velja 130/80 mmHg.⁷

Vpliv zaviralcev SGLT2 na znižanje krvnega tlaka ni zelo velik. Mehanizem znižanja KT ni jasen, vendar pa se nakazuje vpliv na renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) sistem, znižanje simpatične živčne aktivnosti in natriuretični učinek. Uporabljali naj bi jih v primeru, ko je HT pridružena SB ali bolezen srca ali ledvic. Zato jih bomo dodajali glede na potrebe ob pridruženem srčnem ali ledvičnem popuščanju, oz. če je do cilja potrebno le nekaj mmHg pri sladkornem bolniku, vendar z ozirom na preostalo

Tabela 1. Uporaba zaviralcev SGLT2 pri zdravljenju srčnega popuščanja.³ SGLT2 – natrij-glukozni soprenašalni sistem 2, ACEI – zaviralec konvertaze angiotenzina, ARNI – zaviralec receptorjev angiotenzina in neprilizina, BB – zaviralec adrenergičnih receptorjev beta, MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptorjev

zdravljenje	1. do 7. dan	7. do 14. dan	14. do 28. dan	21. do 42. dan
ARNI/ACEI ^a	začeti (nizek odmerek)	začeti ali nadaljevati in titrirati, če prenaša	titrirati, če prenaša	titrirati, če prenaša
BB	začeti (nizek odmerek)	titrirati, če prenaša	titrirati, če prenaša	titrirati, če prenaša
MRA	začeti (nizek odmerek)	začeti in nadaljevati ali titrirati, če prenaša	nadaljevati ali titrirati, če prenaša	nadaljevati ali titrirati, če prenaša
dapagliflozin ali empagliflozin ^b	začeti	nadaljevati	nadaljevati	nadaljevati

^aARNI se lahko uporablja kot zdravilo prve izbire namesto ACEI. Priporočeno je, da se pri bolnikih, ki ob prejemanju ACEI ostajajo simptomatski, ACEI zamenja za ARNI. ^bPri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pride v poštev tudi sotagliflozin (v Sloveniji ni dostopen).

antidiabetično terapijo. Kot vedno poudarjamo individualni pristop. V primeru srčnega popuščanja priporočamo izbor, kot ga prikazuje slika 1.

FDA je v ZDA odobrila uporabo ARNI, antagonistov mineralokortikoidnih receptorjev in zaviralcev SGLT2 za zdravljenje srčnega popuščanja ne glede na iztisni delež levega prekata. To pomeni, da te skupine zdravil zmanjšajo raven hospitalizacije in smrtnosti pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki so nekje v 90% etiološko povezani s hipertenzijo.⁸

Tako imamo v zdravljenju srčnega popuščanja sedaj 4 temeljna zdravila s katerimi zdravimo bolnika:

- zaviralec receptorjev angiotenzina in neprilizina / zaviralec konvertaze angiotenzina / zaviralec receptorjev angiotenzina (ARNI/ACEI/ARB);
- antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (BB);
- antagonisti mineralokortikoidnih receptorja (MRA) in
- zaviralce SGLT2 (tabela 1).

Diuretike predpisujemo le ob hipervolemiji. Zdravljenje temelji lahko na nižjih začetnih odmerkih. Strategija sočasnega ali hitrega zaporednega

uvajanja vseh štirih vrst zdravil pri bolnikih s srčnim popuščanjem z znižanim iztisnim deležem mora biti prilagojena značilnostim posameznega bolnika. Zdravila lahko pri »naivnih« pacientih uvedemo zaporedno v nekajdnevni presledkih ali sočasno, pri vseh ostalih uvedemo vso temeljno terapijo. Zaradi pomanjkanja izkušenj je pri sočasnem ali hitrem zaporednem uvajanju vseh štirih vrst zdravil potrebno spremljanje elektrolitov, ledvične funkcije in krvnega tlaka. Odvisno od bolnikovega prenašanja se lahko ciljni odmerek doseže ali ne, včasih pa je za zagotovitev prenašanja vseh zdravil potrebno odmerke tudi znižati. Z dokazi podprtim zdravljenjem je potrebno pričeti razen v primeru kontraindikacij ali neprenašanja zdravila. Pri izbranih bolnikih se, glede na klinično stanje in sočasna bolezenska stanja, lahko zdravila zaporedno uvaja tudi počasneje.

Kar se tiče obvladovanja ledvičnega popuščanja pa je pomembno, da najprej izberemo zaviralce RAAS in odmerke povečujemo do največjega možnega odmerka in dodamo zaviralec SGLT2. Ob tem pa je seveda potrebno, da nadzorujemo tudi glikemijo do ciljnih vrednosti. Na koncu ne smemo pozabiti tudi na normalizacijo lipidnega statusa.

Zaključek

Zaviralci SGLT2 so pokazali dobro učinkovitost v zdravljenju sladkorne bolezni, ob tem pa tudi pridruženo zmanjšanje srčno-žilnega tveganja, srčnega popuščanja in ledvičnega obolenja. Učinkovitost je bila dokazana tako pri bolnikih s SB kot tudi brez SB. Zato so postavljeni v prvi izbor pri zdravljenju srčnega popuščanja tako z znižanim kot ohranjenim iztisnim deležem. Njihova uspešnost je bila dokazana tudi pri zdravljenju ledvičnega popuščanja.

Vpliv na znižanje krvnega tlaka je majhen, zato jih za samo znižanje krvnega tlaka ne bi izbrali. Kadar pa je HT pridružena še okvara srca ali ledvic potem se za njih odločimo. Vedeti moramo, da moramo navadno za doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka uporabiti več različnih zdravil, zato se moramo vedno vprašati, kako bo bolnik zdravila jemal in skušati poenostaviti sistem jemanja in število tablet, ki jih mora zaužiti. Pristop k bolniku mora biti individualen tako v izboru zdravil kot tudi v izboljšanju adherence bolnika.

Literatura

1. Briasoulis A, Al Dhaybi O, Bakris GL. SGLT2 Inhibitors and Mechanisms of Hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2018 Jan 19;20(1):1. doi: 10.1007/s11886-018-0943-5. PMID: 29349558.
2. Gupta R, Maitz T, Egeler D, Mehta A, Nyaeme M, Hajra A, Goel A, Sreenivasan J, Patel N, Aronow WS. SGLT2 inhibitors in hypertension: Role beyond diabetes and heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2022 May 18:S1050-1738(22)00072-X. doi: 10.1016/j.tcm.2022.05.005. Epub ahead of print. PMID: 35597430.
3. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, Anker SD, Butler J, Coats AJS, Filippatos G, Greene SJ, McDonagh TA, Ponikowski P, Rosano G, Seferovic P, Vaduganathan M, Voors AA, Metra M. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2022 Mar;24(3):431-441. doi: 10.1002/ehf.2397. Epub 2022 Jan 17. PMID: 34894038; PMCID: PMC9303969.
4. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, Gantz I, Terra SG, Masiukiewicz U, Cannon CP. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021 Feb 1;6(2):148-158. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4511. PMID: 33031522; PMCID: PMC7542529
5. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2022 Nov 4. doi: 10.1056/NEJMoa2204233. Epub ahead of print. PMID: 36331190.
6. Reid T. Cardiometabolic Risk Reduction: A Review of Clinical Guidelines and the Role of SGLT-2 Inhibitors. *J Fam Pract*. 2021 Jul;70(6S):S1-S6. doi: 10.12788/jfp.0216. PMID: 34432617.
7. Brguljan-Hitij, J., Dolenc, P., Erhartič, A., Salobir, B., v imenu delovne skupine / on behalf of working group, 2019. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2018. Skrajšana verzija. Ljubljana: Združenje za hipertenzijo.
8. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R, Pathak A, Grassi G, Esler M. Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension*. 2022 Jun;79(6):1153-1166. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19020. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35378981.

KO SE TELESNI BOLEZNI PRIDRUŽI ŠE DUŠEVNA

When a Physical Illness is Joined by a Mental Illness

Marko Saje

Center za klinično psihiatrijo, Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana,
Chengdujska 45, 1260 Ljubljana

Izvleček

Duševne motnje so pogoste tako kot primarne (»endogene«) motnje – nastale neodvisno od drugih telesnih vzrokov, kot tudi motnje, pridružene številnim telesnim težavam oziroma boleznim ali celo njihova posledica. Neodvisno od vzroka predstavljajo motnjo v delovanju možganov, z različnimi mehanizmi nastanka. Najpogostejše duševne motnje v navezavi na drugo telesno bolezen so iz skupine motenj razpoloženja, kot je depresija, ter različna stanja s povišano anksioznostjo, najpogosteje prilagoditvene narave. V istem kontekstu so možne tudi druge motnje s potencialno pogostejšimi akutnimi zapleti kot so npr. psihoza in redkeje manija ali celo razna akutna polimorfna stanja z izraženo mešano simptomatiko. Delirij je etiološko nespecifični možganski sindrom, ki nastane zaradi enega ali več telesnih vzrokov, večinoma akutno, in lahko poteka z burno psihiatrično simptomatiko in motnjo vedenja. Delirij zahteva etiološko usmerjeno zdravljenje, psihiatrično zdravljenje je le podporne narave. Zaradi možnih številnih zapletov, tudi povečane smrtnosti, načeloma predstavlja splošno urgentno stanje.

Ključne besede: duševna motnja, telesna bolezen, delirij

Abstract

Mental disorders are common, as primary disorders that manifest themselves spontaneously without clear cause outside the brain as well as disorders that manifest as a part or even consequence of certain somatic cause or illness. The most common from the latter group are affective disorders with depression being most recurrent and different states of elevated anxiety. In addition, other less frequent disorders but with potentially more acute course are also possible, like psychosis or mania, or even certain polymorphic states with mixed symptoms. Delirium

is etiologically nonspecific state, that occurs acutely as a consequence of one or more somatic causes, and usually manifests itself with psychiatric symptoms and even acute disturbance of behavior. Delirium demands etiologically orientated treatment; psychiatric treatment is merely a supportive one. Due to possible several complications and elevated mortality delirium presents an urgent general medical condition.

Key words: mental disorder, physical illness, delirium

Delirij

Delirij je pogost, etiološko nespecifični možganski sindrom, ki večinoma nastane akutno in zaradi enega ali več organskih vzrokov. Je neodvisni dejavnik tveganja za povečano neposredno in kasnejšo umrljivost, zato delirij praviloma predstavlja urgentno stanje.¹ Dodatno lahko privede tudi do pojava ali poslabšanja že obstoječega kognitivnega upada in demence, podaljšanja bolnišničnih obravnav in povečane potrebe po sprejemu v trajno institucionalno oskrbo in nenazadnje do pojava depresije in tudi posttravmatske stresne motnje.² Delirij je povratno stanje, zato je njegova zgodnja prepoznavna zelo pomembna. Po ocenah se delirij pojavi pri vsakem sedmem hospitaliziranem bolniku ter pri polovici bolnikov zdravljenih v enotah intenzivne terapije. Njegova incidenca narašča s starostjo, po 65. letu tveganje dodatno porašča za okrog 2% na leto starosti.¹ V preteklosti so bila v rabi številna poimenovanja delirija kot npr. akutna možganska odpoved, še vedno pa se občasno uporablja izraz »hospitalizem«, ki v somatskem žargonu opisuje pojav zmedenosti pri bolniku po sprejemu v bolnišnico. Kljub dobremu poznavanju je delirij še vedno pogosto pozno ugotovljen ali celo neprepoznan. Glede na izraženo raven psihomotorne aktivnosti ločimo tri oblike: hiperaktivno, s povečano aktivnostjo, nemirom in tudi agitacijo, hipoaktivno, ki lahko spominja na depresijo, s psihomotorno upočasnjenostjo ter mešano obliko s prepletanjem obeh.³ Vsem je skupna prizadetost kognicije, ki je praviloma nespremenjena glede na obliko, Hipoaktivna oblika je po podatkih pogostejša, vendar tudi pogostejše spregledana.¹ Tabela 1 povzema klinično sliko delirija in jo primerja z nekaterimi drugimi diferencialno pomembnimi stanji.

Delirij pogosto nastane zaradi več vzrokov hkrati, v osnovi pa razlikujemo štiri oblike:

Tabela 1. diferencialna primerjava delirija in nekaterih pogostejših psihiatričnih motenj^{1,4}

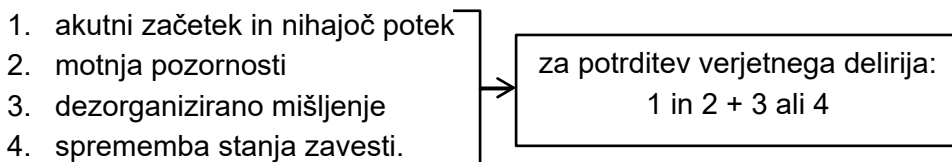
	delirij	demenca	depresija	shizofrenija
nastop	akuten	prikrit, postopen	variabilen	variabilen
potek	nihajoč	progresiven	diurnalen	vztrajen
reverzibilnost	običajna	neobičajna	običajna, lahko epizodično	običajna, epizodično
zavest	motena	ohranjena	običajno ohranjena	običajno ohranjena
pozornost/ spomin	okrnjena: pozornost > spomin	okrnjena: spomin > pozornost	variabilno (koncentracija)	variabilno (delavni spomin)
ne-orientiranost	+++	++	– –/+	–
budnost – spanje	moten cikel (poslabšanje zvečer, ponoči)	ohranjen do pozne stopnje	zgodnje prebujanje	moteno uspanje
blodnje	vezane na okolico, nestabilne, fragmentirane	misidentifikacijski fenomeni, lahko pogoste in stabilnejše	redke, depresivne > pregnjalne	pogoste, primarne, pregnjalne > druge
halucinacije	pogoste: vidne > slušne, ostale	redke (vidne ali slušne)	neznačilne	značilne: slušne > ostale
pojav	starost > kadarkoli	starost	kadarkoli	adolescenca > kasneje

- delirij zaradi določenega telesnega vzroka;
- delirij zaradi odtegnitve od določene substance;
- delirij povzročen s substanco ali substancami, tudi z zdravili (polipragmazija!);
- delirij mešane etiologije.

Diagnoza delirija je klinična. Prvi in najpomembnejši korak pri zdravljenju delirija je njegova ustrezna prepoznava. Poleg delirija zaradi enega ali več telesnih vzrokov, ki je pogostejši pri starejših osebah, je v našem prostoru sorazmerno pogost tudi delirij zaradi odtegnitve od alkohola, ki pa lahko nastane sočasno ob drugem oziroma zaradi drugega, tudi potencialno

ogrožajočega stanja. Zato pri alkoholiku, kadar je možno, preverimo vzroke za prenehanje pitja.

Metoda za prepoznavanje delirija (The »Confusion Assessment Method«)⁴ (prirejeno po Inouye SK et al.):



Višja starost je najpomembnejši in neodvisni dejavnik tveganja za pojav delirija. Pomembni dejavniki tveganja so še prisotnost demence ali telesnega funkcionalnega upada, motnja vida ter anamneza zlorabe alkohola. Pri hospitaliziranih bolnikih so pogosti sprožilni dejavniki še zmanjšana pokretnost, kamor sodi tudi uporaba fizičnega oviranja ter menjava sob, povečan hrup oziroma vsi dejavniki, ki lahko motijo že tako okrnjen cikel spanja budnosti. Tabela 2 prikazuje pregled pogostejših predisponirajočih in sprožilnih dejavnikov za pojav delirija. Načeloma velja, da katerokoli zdravstveno stanje, ki zahteva hospitalizacijo na somatskem oddelku in predvsem na enoti za intenzivno terapijo, predstavlja tveganje za delirij.

Glede na pristop k zdravljenju in izbor zdravil ločimo tri etiološke skupine delirija:^{1,5}

- delirij zaradi odtegnitve od alkohola ali druge določene substance
 - praviloma hiperaktivna ali mešana oblika;
 - izbora zdravila je benzodiazepin;
 - nujna zadostna hidracija in drugi podporni ukrepi, nadomeščanje tiamina pri ogroženih ipd.
- delirij zaradi enega ali več patoloških stanj v telesu
 - hipoaktivna, hiperaktivna ali mešana oblika;
 - zdravljenje je etiološko usmerjeno (antibiotik, drugo);
 - psihiatrična zdravila izbora so antipsihotiki, predvsem atipični, vendar le pri hiperaktivni obliki z izraženim hudim nemirom, motnjo spanja, agitacijo ipd.
 - preučimo obstoječa zdravila, zmanjšamo oziroma ukinemo nenujna zdravila z antiholinergičnim ali sedativno hipnotičnim delovanjem;
 - benzodiazepini so pri tej obliki odsvetovani;

Tabela 2. Pogostejši predisponirajoči in sprožilni dejavniki tveganja za pojav delirija.^{1,2,4} BZO – benzodiazepini

pogostejši predisponirajoči dejavniki	pogostejši sprožilni dejavniki
višja starost	okužba (sečil, dihal, drugo)
anamneza preteklega delirija	zapora urina
demenca	obstipacija
moški spol	motnje elektrolitov
depresija, akutno povečana anksioznost	hipoglikemija
telesna krhkost	hipoksemija
okvara vida, sluha	kirurški poseg
zmanjšana pokretnost	poškodba glave
dehidracija, podhranjenost	deprivacija spanja
bolečina	neobvladana bolečina
zasvojenost z alkoholom, BZO, hipnotiki, drugimi psihotropnimi substancami	psihoaktivne substance, tudi odtegnitev
ledvična insuficienca	fizično oviranje
srčno popuščanje	zdravila (antiholinergiki!)
bolezen jeter	
atrofija možganovine	
polipragmazija	

- delirij kot posledica neposrednega ali posrednega učinka ene ali več substanc ali zdravil
 - hiperaktivna ali mešana, redkeje hipoaktivna oblika;
 - zdravljenje simptomatsko, podporni ukrepi;
 - terapija izbora benzodiazepin in/ali antipsihotik.

Poglaviten del preprečevanja in tudi zdravljenja delirija so ti. nefarmakološki ukrepi, ki so vsi ukrepi usmerjeni v zmanjševanje bolnikove krhkosti. Ti so redna uporaba pripomočkov za sluh in/ali vid, hidracija in skrb za prehrano, zgodnja vertikalizacija in mobilizacija, fizioterapija z različnimi terapevtskimi dejavnostmi za krepitev psihofizičnih lastnosti, preprečevanje prekomernega dnevnega spanja in predvsem vzdrževanje orientiranosti bolnikov (vključevanje svojcev). Dodatno še izogibanje prekomernemu menjavanju bolniških sob, reden stik z osebjem, izogibanje podaljšanemu bolnišnični ležalni dobi z zgodnjo rehabilitacijo ipd. Uporaba fizičnega oviranja je občasno potreben del obravnave delirantnega bolnika, predvsem z izraženo hiperaktivno obliko delirija in zapleti. Hkrati pa uporaba oviranja predstavlja dejavnik tveganja za sam

delirij – pojav ali podaljšanje, zato je toliko pomembnejše, da fizično oviranje, kadar je indicirano, uporabimo za najkrajši možen čas.⁵

Depresija

Depresija je pogosto stanje, ki ima različne pojavne oblike in lahko v njeni skrajnosti ogroža ne le zdravje ampak celo življenje. Dvanajst-mesečna prevalenca velike depresivne motnje je po večini podatkov 5,5%, življenjska prevalenca od 16–20%. Kratkotrajno (nekajdnevno) neprijetno, tudi depresivno počutje kot posledica odziva na različne obremenjujoče dejavnike, je sorazmerno pogosto na ravni posameznika in ni nujno patološko, težave običajno izzvenijo ob ustrezni podpori ali razrešitvi vzrokov. S pojmom depresija pa praviloma pomislimo na najpogostejšo izmed patoloških razpoloženskih stanj, to je veliko depresivno motnjo (ti. depresijo major), ki po nekaterih podatkih predstavlja že drugi največji doprinos h kroničnemu bremenu bolezni (DALY), predvsem na račun let preživetih z boleznijo (YLD; $DALY = YLD + YLL$). Njen delež smrti zaradi vseh razlogov (ti. »all cause mortality«) znaša 10% in je neodvisni dejavnik tveganja za zgodnejšo umrljivost kot tudi dejavnik tveganja za poslabšanje drugih kroničnih bolezni, kot so sladkorna bolezen, rak, srčno-žilne bolezni, demenca itd. Klinična slika je lahko izrazito heterogena, odvisna od same pojavne oblike kot tudi drugih dejavnikov tveganja, vzdrževanja in morebitnih individualnih varovalnih dejavnikov.⁶

Ločimo naslednje podskupine simptomov:⁷

- čustveni in vedenjski simptomi
 - depresivno razpoloženje;
 - anhedonija (upad zanimanja in zadovoljstva za prej običajne dejavnosti);
 - psihomotorna upočasnenost ali agitacija;
- fiziološki (ti. vegetativni) simptomi
 - motnje apetita (upad ali povišanje telesne teže – slednje pri atipični depresiji);
 - motnje spanja (zgodnje prebujanje ali povečana potreba po spanju – atipična depresija);
 - povečana utrudljivost;
- kognitivni simptomi
 - občutki manjvrednosti;
 - motnje koncentracije;

- ambivalenca (znižana zmožnost odločanja);
- ponavljajoče se pesimistične misli, misli na smrt ali samomor;
- pridruženi simptomi
 - anksioznost;
 - bolečina oziroma bolečinski sindrom.

Za postavitev diagnoze velike depresivne motnje je potrebna prisotnost vsaj enega izmed dveh glavnih simptomov (depresivnega počutja in/ali anhedonije) ter vsaj treh izmed ostalih simptomov (oziroma vsaj štirih v primeru prisotnosti le enega izmed glavnih simptomov). Težave so izražene večino dneva in skoraj vsak dan v obdobju 14 dni ter povzročajo stisko in pomembno bremenijo posameznikovo delovanje in kakovost življenja. Glede na število vseh izraženih simptomov in klinično tudi glede na samo breme težav nato ločimo blago, zmerno in globoko depresivno epizodo. Glede na klinične značilnosti ločimo veliko depresivno motnjo na melanholično ter na atipično obliko, na obliko s poudarjeno anksioznostjo, obliko z mešanimi simptomi ter psihotično depresijo. Okrog 80% ljudi utрпи vsaj eno ponovitev velike depresivne epizode, pri tretjini pacientov pa lahko pride do pojava ti. na zdravljenje odporne depresije.^{6,7}

Etiopatološki mehanizmi nastanka depresije so v splošnem različni - tako biološke, lahko z izvorom že v zgodnjem otroštvu (vpliv določenih dogodkov) kot tudi neposredno in posredno dinamske in druge etiologije ter presegajo okvire tega prispevka. Neredko je depresija lahko tudi posledica določenega telesnega patološkega stanja ali zgolj neravnovesja (npr. motnje v delovanju ščitnice, obščitnice, kroničnih nevroloških obolenj, tumorja, hiponatriemije ipd.).

Do vsaj polovice samomorov pride v sklopu depresije, ki je neodvisni in pomemben dejavnik tveganja za samomorilno ogroženost, predvsem če je neprepoznana ali nezdravljena.

Zdravljenje depresije je nefarmakološko, z obvladovanjem stresorjev, prilagoditvijo življenjskega sloga, psihoterapijo ipd., ter farmakološko z uporabo antidepresivov in občasno dodatnih podpornih zdravil. Pri blagi do morda zmerno izraženi depresiji načeloma zadostujejo nefarmakološki ukrepi, pri vztrajnih zmernih in predvsem globlje izraženih simptomih pa je indicirano zdravljenje z zdravili, kateremu v namen optimalnega okrevanja pridružimo še nefarmakološke ukrepe, prilagojene individualnim potrebam pacienta.⁸

Prilagoditvena motnja

Prilagoditvena motnja je prekomerna oziroma neustrezna čustvena in/ali vedenjska sprememba kot posledica specifičnih obremenjujočih dejavnikov ali večjih življenjskih sprememb. Kot takšna je lahko pogosto pridružena različnim telesnim obolenjem in podobna depresiji. Simptomi so različni, praviloma mešane anksiozno depresivne narave s povišano anksioznostjo, preokupacijo s stresorjem, nihanjem razpoloženja, žalostjo, umikom, motnjo spanja in tudi upadom splošnega delovanja. Težave ne dosega ravnino velike depresivne motnje ne po številu simptomov ne po intenzivnosti, vendar lahko kljub temu privedejo do pomembne psihične dekompenzacije, tudi s povečano samomorilno ogroženostjo, odvisno tudi od varovalnih in podpornih dejavnikov. Težave praviloma nastopijo do tri mesece po vzroku in trajajo do 6 mesecev, lahko pa tudi dlje v primeru, da vzročni dejavnik vztraja.⁷

Literatura

1. Stern TA, Freudenreich O, Smith F, Fricchione G, Rosenbaum J. Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry. Delirious Patients. 6. izd. Saunders, 2010.
2. Fong TG, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. Nat Rev Neurol 2009; 5(4): 210 - 20.
3. Sheehan B, Karim S, Burns A. Old Age Psychiatry. Oxford University Press, 2009.
4. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. Ann Intern Med. 1990;113(12):941-948.
5. Oh ES, Fong TG, Hsieh TT, Inouye SK. Delirium in older persons: Advances in diagnosis and treatment. JAMA. 2017; 3018 (12):1161-74.
6. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. Major depressive disorder. Nat Rev Dis Primers. 2016 Sep 15; 2: 16065.
7. Craighead WE, Miklowitz DJ, Craighead LW. Psychopathology: history, diagnosis and empirical foundations, 2nd ed. Wiley publications, 2013
8. Ciraulo D, Shader R. Pharmacotherapy of depression, 2nd ed. Springer Link, 2011.

SODOBNI DOSEŽKI PRI ZDRAVLJENJU SRČNEGA POPUŠČANJA

Modern Advances in the Treatment of Heart Failure

Bojan Vrtovec

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

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

Izvleček

V zadnjih letih je prišlo do bistvenega napredka pri zdravljenju srčnega popuščanja, kar bi lahko pomembno izboljšalo prognozo bolnikov s tem zelo pogostim kliničnim sindromom. Načini zdravljenja srčnega popuščanja so neposredno povezani s stopnjo napredovanja bolezni. Pri blažji obliki bolezni so dovolj nefarmakološki ukrepi in zdravljenje z zdravili, pri napredovalem srčnem popuščanju pa pridejo v poštev tudi invazivne in kirurške metode zdravljenja

Ključne besede: srčno popuščanje, amiloidoza, farmakološko zdravljenje, nefarmakološko zdravljenje, srčno-žilna smrtnost, presaditev matičnih celic

Abstract

In the recent years there has been an important progress in the heart failure management strategies, which could potentially significantly improve the prognosis of this very prevalent clinical syndrome. The implementation of different therapeutic approaches is dependent on the disease stage: medical management in the early stages is complemented by more invasive approaches in the advanced stages of the disease.

Key words: heart failure, amyloidosis, pharmacological treatment, non-pharmacological treatment, cardiovascular mortality, stem cell transplantation

Uvod

Kronično srčno popuščanje je bolezensko stanje, pri katerem okvarjeno srce ne zmore črpati dovolj krvi, da bi zadostilo presnovnim potrebam

drugih organov in tkiv brez stalne aktivacije kompenzatornih mehanizmov. Gre za klinični sindrom, ki je lahko posledica različnih bolezni.

Incidenca srčnega popuščanja v razvitem svetu narašča povprečno približno za 2% letno in počasi že dosega razsežnosti epidemije. Načini zdravljenja srčnega popuščanja so neposredno povezani s stopnjo napredovanja bolezni. Pri blažji obliki bolezni so dovolj nefarmakološki ukrepi in zdravljenje z zdravili, pri napredovalem srčnem popuščanju pa pridejo v poštev tudi invazivne in kirurške metode zdravljenja. Dolgoročna uspešnost zdravljenja temelji na sočasnem zdravljenju in zdravljenju simptomov in znakov ter vzroka srčnega popuščanja.

Zdravljenje z zdravili

Z zdravili želimo v čim večji meri zmanjšati simptome srčnega popuščanja in pogostnost poslabšanj ter bolnikom podaljšati življenje. Pri zdravljenju srčnega popuščanja z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata (HFrEF) zdravljenje temelji na štirih stebrih:

- zaviralci angiotenzina in neprilizina (ARNI) oz. sakubitril-valsartan ali zaviralci konvertaze angiotenzina (ACEI);
- blokatorji andrenergičnih receptorjev beta;
- antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev in
- zaviralci natrij-glukoznega prenašalnega sistema 2 (SGLT2).

Pri odločitvi med izbiro ARNI ali ACE ima prednost uvedba ARNI, saj so raziskave pokazale, da je terapevtska modulacija dveh nevrohormonalnih osi, ki sta vpleteni v srčno popuščanje, superiorna klasični blokadi RAAS sistema, kar poleg učinkovitejšega obvladovanja simptomov in znakov srčnega popuščanja vodi tudi v manj hospitalizacij in boljše preživetje bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem. Vrstni red uvajanja štirih temeljnih stebrov zdravljenja HFrEF ni enovit in je odvisen od kliničnih lastnosti bolnika. Pri uvajanju zdravljenja se ne priporoča več pristopa s titracijo zdravil do najvišjih odmerkov, ampak je cilj, da ima bolnik čimprej uvedena vsa štiri različna zdravila, katerih učinki se dopolnjujejo. Pomembno novost pri zdravljenju HFrEF predstavlja tudi vericigvat, ki deluje kot stimulator topne gvanilat ciklaze, kar vodi v izboljšanje delovanja NO poti in ima za posledico vazodilatacijo in protektivni učinek na miokard. Klinične učinke vericigvata so pri bolnikih z nedavno dekompenzacijo srčnega popuščanja preučevali v raziskavi VICTORIA, kjer so dokazali

pomembno zmanjšanje srčno-žilne smrtnosti in hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja v primerjavi s placebom.

V zadnjem času je prišlo tudi do pomembnega napredka pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem levega prekata (HFpEF). Če je do nedavnega veljalo, da pri teh bolniki pride v poštev le zdravljenje komorbidnosti in uvedba zdravljenja z diuretiki, pa sedaj velja, da lahko prognozo in klinično stanje teh bolnikov pomembno izboljšamo z uvedbo zdravljenja z zaviralci SGLT2. Rezultati raziskav EMPEROR PRESERVED in DELIVER so namreč pokazali pomembno zmanjšano incidenco primarnega opazovanega dogodka (srčno-žilna umrljivost in hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja) v skupini bolnikov, ki je prejela zaviralce SGLT2, ugodni rezultati so bili prisotni pri vseh analizah podskupin bolnikov, kar še dodatno podkrepi pomen dokazov za uporabo zaviralcev SGLT2 pri bolnikih s HFpEF.

V sklopu obravnave specifičnih kardiomiopatij največji napredek beležimo pri zdravljenju kardiomiopatije v sklopu ATTR amiloidoze. Tu je na voljo več učinkovitih načinov zdravljenja in preprečevanja progressa bolezni, med katerimi ima največ kliničnih dokazov zdravilo tafamidis. Diagnostika ATTR amiloidoze predstavlja izziv, saj bolezen napreduje počasi, simptomatski bolniki pa imajo običajno že zelo prizadeto srce. Značilno je desnostransko srčno popuščanje, bolniki imajo anamnezo motenj ritma, slabo prenašajo zdravila za srčno popuščanje in kronično povišane vrednosti troponina in zelo visoke vrednosti NT-proBNP. Opozorilni so lahko tudi znaki prizadetosti živčevja in mišično skeletnega sistema, še posebno obojestranski sindrom karpalnega kanala.

Pri bolnikih z napredovalo obliko srčnega popuščanja lahko uporabimo inotropna zdravila (dobutamin, milrinon, levosimendan), ki sicer nimajo ugodnega vplivov na preživetje, povzročijo pa lajšanje simptomov. Zdravljenje z levosimendanom lahko uporabljamo tudi obliki intermitentnih repetitivnih aplikacij, kar je povezano s pomembnim zmanjšanjem števila hospitalizacij pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem.

Nefarmakološke metode zdravljenja

Pri bolnikih z napredovalo stopnjo srčnega popuščanja je poleg zdravljenja z zdravili na voljo tudi več invazivnih nefarmakoloških metod, kot so zdravljenje z mehansko podporo levega prekata (LVAD), presaditev srca ali presaditev matičnih celic.

Cilji uporabe mehanskih podpornih sistemov so različni in glede na namen mehanske cirkulatorne podpore izberemo tudi vrsto črpalke. Pri bolniku se lahko odločimo za premostitev do presaditve srca (»bridge to transplantation« – BTT), premostitev do izboljšanja ali celo do ozdravitve (»bridge to recovery« – BTR), premostitev do vstavitve druge naprave (bridge to bridge – BTB) ali pa mehanska cirkulatorna podpora predstavlja dokončno obliko zdravljenja srčnega popuščanja (»destination therapy« – DT). Mehanski podporni sistemi so zaradi napredka v kirurški tehniki, perioperativnem vodenju bolnikov in zaradi številnih tehničnih izboljšav postali dostopni širšemu krogu centrov, ki se ukvarjajo z zdravljenjem napredujelega srčnega popuščanja. Zadnji rezultati raziskav pri bolnikih z dolgotrajno mehansko podporo levega prekata so pokazali bistveno izboljšanje petletnega preživetja, ki je sedaj primerljivo s preživetjem po presaditvi srca.

Presaditev srca je izbirna metoda zdravljenja pri bolnikih s končno srčno odpovedjo. Uspešno zdravljenje s presaditvijo srca temelji na pravilni izbiri prejemnika, ustrezni izbiri dajalca in podpornem zdravljenju v zgodnjem in poznem obdobju po presaditvi. Zaradi uvedbe novih neinvazivnih metod za odkrivanje zavrtnitvenih reakcij, kot je meritev prostocelične DNA, je v zadnjem času prišlo do izrazitega zmanjšanja števila biopsij po presaditvi in izboljšanja prognoze teh bolnikov.

Pri bolnikih za napredujočim srčnim popuščanjem pride v poštev tudi zdravljenje s presaditvijo matičnih celic. Temelj zdravljenja z matičnimi celicami predstavlja njihova sposobnost transdiferenciacije: v ustreznem citokinskem okolju preskočijo v novo celično linijo. Zdravljenje z matičnimi celicami pomembno poveča gostoto kapilar v miokardu (neovaskularizacija) in s tem izboljša prekrvavitev srčne mišice. Zadnje raziskave pa kažejo, da z uporabo induciranih pluripotentnih matičnih celic (iPS) lahko regeneriramo tudi območja brazgotine v srčni mišici.

Zaključek

Smrtnost bolnikov s srčnim popuščanjem je visoka: 5 let po odkritju srčnega popuščanja preživi manj kot polovica bolnikov. Umrljivost v III. razredu po NYHA je 15–20% na leto, v IV. funkcionalnem razredu pa več kot 50% na leto. Številne nove metode zdravljenja nam bodo nedvomno omogočile bistveno izboljšanje prognoze teh bolnikov, pri čemer je posebej pomembno, da bolnike s srčnim popuščanjem zgodaj odkrijemo,

obravnavamo interdisciplinarno in da bolezen zdravimo agresivno z vsemi sodobnimi pristopi.

Priporočena literatura

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42: 3599-726.
2. Ho JE, Redfield MM, Lewis GD, Paulus WJ, Lam CSP. Deliberating the Diagnostic Dilemma of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation 2020; 142: 1770-80.
3. Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, et al.; MOMENTUM 3 Investigators. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. N Engl J Med 2018 Mar 11.
4. Vrtovec B, Frljak S, Poglajen G, Zemljic G, Cerar A, Sever M, Haddad F, Wu JC. A pilot clinical trial of cell therapy in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2022; 24: 1441-9.

STROKOVNA PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

Expert Recommendations for the Treatment of Obesity

Mojca Jensterle Sever

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

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

Izvleček

Debelost je kronična bolezen, za katero je značilno čezmerno kopičenje maščevja v telesu. Povzroča motnje v telesnih funkcijah in presnovnih procesih. Cilj zdravljenja debelosti ni nižanje telesne teže, ampak izboljšanje zdravja, kvalitete življenja in zmanjšanje umrljivosti. Izbrati moramo ustrezno in varno terapevtsko možnost, ki lahko pripelje do tega cilja. Pristopi vključujejo večkomponentne nefarmakološke ukrepe, po potrebi pa tudi intenzivnejše farmakološko in kirurško zdravljenje.

Ključne besede: debelost, sladkorna bolezen, semaglutid

Abstract

Obesity is a chronic disease characterized by an excessive accumulation of fat in the body. It causes disturbances in body functions and metabolic processes. The goal of obesity treatment is not to reduce body weight, but to improve health, quality of life and reduce mortality. We must choose an appropriate and safe therapeutic option that can lead to this goal. Approaches include multi-component non-pharmacological measures as well as more intensive pharmacological and surgical treatment when necessary.

Key words: obesity, diabetes mellitus, semaglutide

Debelost je kronična bolezen

Debelost kot kronična bolezen

Svetovna zdravstvena organizacija je že leta 1997 debelost uvrstila med bolezni (SZO, 2000). Po opredelitvi Evropskega združenja za preučevanje

debelosti (ang. »European Association for the Study of Obesity«, EASO) je debelost napredujoča bolezen, ki močno vpliva na posameznika in na družbo. Opredelitev debelosti za kronično bolezen je pomembna, ker omogoča ustrezno obravnavo in zdravljenje bolnikov z debelostjo, hkrati pa razumevanje debelosti kot bolezni prispeva k destigmatizaciji oseb z debelostjo. Ena izmed odmevnejših raziskav, v kateri so proučevali prepoznavanje debelosti kot kronično bolezen, je vključevala 12.000 oseb z debelostjo in 3.000 zdravstvenih delavcev. Ugotovili so, da 88% zdravstvenih delavcev in 68% oseb z debelostjo načeloma opredeljuje debelost kot bolezen. Za razliko od načelne opredelitve pa je imela v praksi le tretjina bolnikov z debelostjo postavljeno diagnozo debelost, samo 20% bolnikov pa je bilo deležnih obravnave zaradi debelosti in kontrolnih pregledov ali vsaj pogovora na temo debelost. V povprečju je minilo 6 let od začetka spopadanja posameznika z debelostjo do prvega pogovora o debelosti z zdravnikom.¹

Epidemiologija debelosti

Debelost je med največjimi javnozdravstvenimi izzivi 21. stoletja. Razširjenost debelosti se je od 80. let prejšnjega stoletja v številnih evropskih državah potrojila. V posameznih državah Evropske unije (EU) ima čezmerno telesno maso 30–70% odraslih, medtem ko je debelih 10–30% odraslih. Slovenija je bila v letu 2019 po deležu anketiranih, ki so opredeljeni kot debeli, in je znašal celokupno 19,9%, na 8. mestu med 27 anketiranimi državami EU. Delež prebivalcev, ki so bili glede na indeks telesne mase (ITM) opredeljeni kot debeli, je bil v Sloveniji 7% nad evropskim povprečjem. Po podatkih nacionalne raziskave »Z zdravjem povezan življenjski slog« se je delež debelosti v Sloveniji povečeval od leta 2008, ko je znašal 17,1%. V letu 2012 se je povečal na 18,3% in v letu 2016 na 18,5%, medtem ko je v letu 2020 znašal že 19,5%. Regionalne primerjave kažejo, da je največji delež prebivalcev z debelostjo v Pomurski regiji, sledita Jugovzhodna regija in Podravska regija, najnižji delež pa je v Primorsko-notranjski regiji. Zaskrbljujoče se je v zadnjih letih ponovno povečal tudi delež mladostnikov, ki so glede na ITM čezmerno hranjeni in debeli. V letu 2018 je imelo čezmerno telesno maso ali debelost 17,6% mladostnikov, starih 15 let. Očitna je bila razlika med spoloma, saj je bilo v povprečju s čezmerno telesno maso ali debelih 22,7% fantov in 13,9% deklet.²

Etiologija debelosti

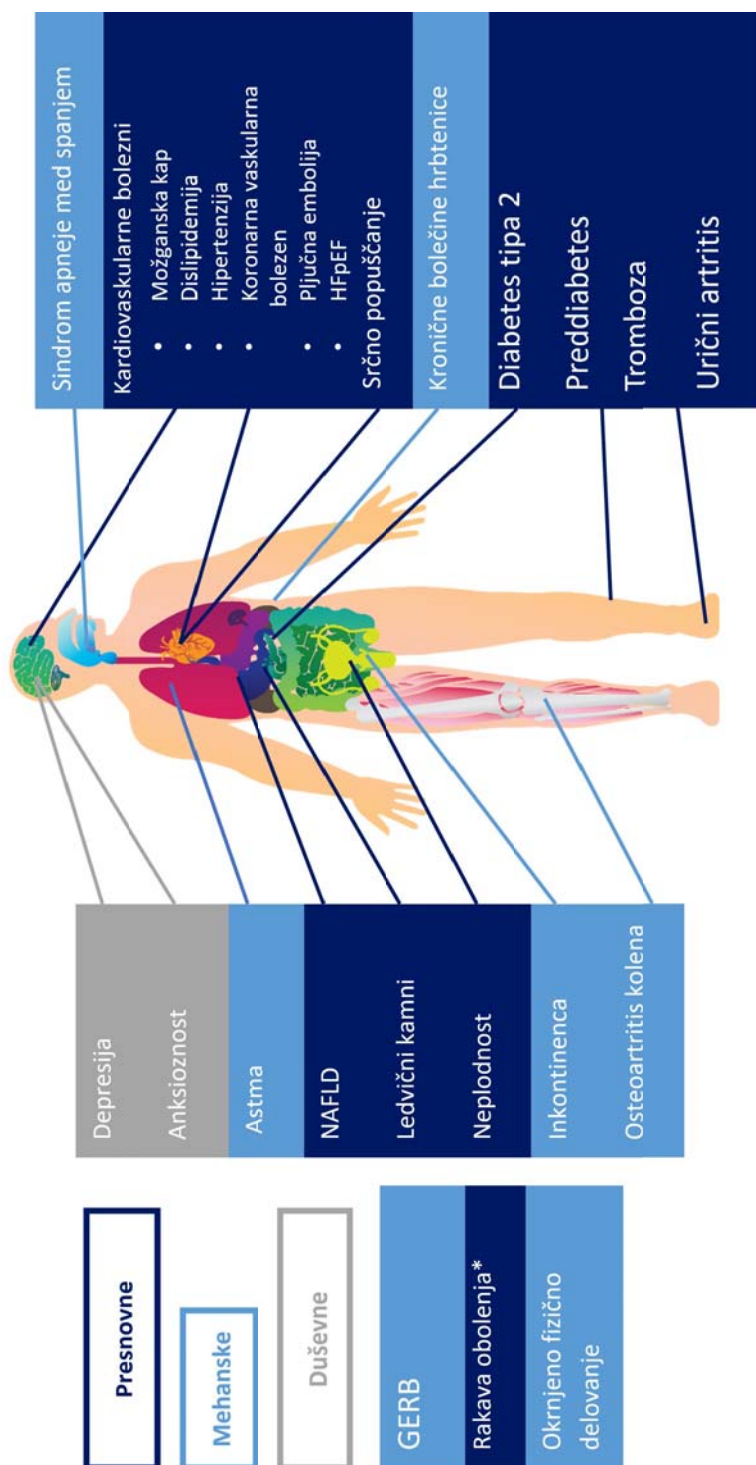
Na razvoj debelosti vplivajo številni dejavniki. Najenostavnejša razlaga je, da debelost nastane zaradi kroničnega energijskega neravnovesja, vzdržuje pa se s stalno povečanim vnosom energije, ki zadostuje za izpolnitev z debelostjo pridobljenih večjih energijskih potreb. V uravnavanje energijske bilance in zaloge maščob so vključene zapletene interakcije med biološkimi dejavniki (vključno z genetskimi in epigenetskimi) ter vedenjskimi, socialnimi in okoljskimi dejavniki (vključno s kroničnim stresom).³ Omenjeni dejavniki kronično dvigujejo za posameznika značilno nastanitveno točko telesne mase. K debelosti pomembno prispevajo tudi presnovne prilagoditve po hujšanju, ki so vzrok recidivov. Po hujšanju namreč bolniki v dveh letih pridobijo nazaj kar polovico telesne mase, v petih letih pa večina bolnikov pridobi kar 75% izgubljene telesne mase. Samo 10% bolnikov vztraja in vzdrži brez recidivov.⁴

Hiter porast debelosti v zadnjih 30 letih je predvsem posledica kulturnih in okoljskih vplivov. Prehrana z veliko energijsko gostoto, večje porcije, majhna telesna dejavnost, sedeč način življenja in motnje hranjenja so pomembni dejavniki tveganja debelosti. Ti vedenjski in okoljski dejavniki povzročajo spremembe v strukturi maščobnega tkiva (hipertrofijo in hiperplazijo adipocitov ter vnetje) in njegovem izločanju sistemsko aktivnih proinflammatoryh snovi.⁵

Zelo redko so vzrok debelosti bolezni endokrinega sistema. Nekatere od njih imajo z debelostjo dvosmerne povezave in so lahko posledica debelosti ali so hkratna primarna bolezen, ki prispeva k debelosti.⁶

Debelost kot dejavnik tveganja za kardiometabolične, mehanske in duševne bolezni

Debelost zelo poveča tveganje za razvoj številnih nenalezljivih bolezni, kot so srčno-žilne bolezni, sladkorna bolezen in rak, hkrati pa povzroča različne psihosocialne težave in telesne okvare. V evropskih državah sta čezmerna telesna masa in debelost pri odraslih odgovorni za približno 80% primerov sladkorne bolezni tipa 2, 35% primerov ishemične bolezni srca in 55% primerov hipertenzivne bolezni. Čezmerna telesna masa poveča tudi tveganje presnovnega sindroma, dislipidemije, možganske kapi, nealkoholne zamaščenosti jeter, gastroezofagealne refluksne



Slika 1. Bolezni povezane z debelostjo. *Vključuje raka dojk, črevesja in danke, endometrija, požiralnika, ledvic, jajčnikov, trebušne slinavke in prostate. GERB – gastroezofagealna refluksna bolezen, HFpEF – srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem, NAFLD – nealkoholna maščobna jetna bolezen

Tabela 1. Klasifikacija EOSS (»Edmonton Obesity Staging System«). OSA – obstruktivna apneja v spanju, GERB – gastroezofagealna refluksna bolezen, PCOS – sindrom policističnih jajčnikov

stopnja debelosti	značilnosti
0	brez z debelostjo povezanih dejavnikov tveganja (npr. krvni tlak, raven serumskih lipidov in glukoze v mejah normale), brez duševnih simptomov ali psihopatologije, brez funkcionalnih omejitev in/ali vpliva na počutje
1	prisotnost z debelostjo povezanih subkliničnih dejavnikov tveganja (npr. mejna hipertenzija, prediabetes, zvišani jetrni encimi), blagih simptomov, povezanih s telesno dejavnostjo (dispneja ob zmernih naporih, občasne bolečine, utrujenost), blaga psihopatologija, manjše funkcionalne omejitve ali blažje slabše počutje
2	prisotnost z debelostjo povezanih kroničnih bolezni (hipertenzija, sladkorna bolezen, OSA, osteoartritis, GERB, PCOS, anksiozna motnja), zmerne omejitve pri vsakodnevni dejavnosti
3	prisotnost okvare organov, na primer srčno popuščanje, zapleti sladkorne bolezni, stanje po miokardnem infarktu, omejujoč osteoartritis, pomembna psihopatologija, pomembna okrnjenost vsakodnevni dejavnosti in splošnega počutja
4	huda oviranost (tudi končna odpoved nekaterih organov) zaradi z debelostjo povezanih kroničnih bolezni, huda omejujoča psihopatologija, hude omejitve vsakodnevni dejavnosti in splošnega počutja

bolezni, spalne apneje, astme, sindroma policističnih jajčnikov, osteoartritisa, depresije in drugih resnih bolezni (slika 1). Te bolezni vodijo do krajše pričakovane življenjske dobe, slabše kakovosti življenja in invalidnosti, hkrati pa so povezane z velikimi stroški, tako zaradi odsotnosti z dela kot zaradi porabe zdravstvenih virov.⁷

Obravnava bolnika z debelostjo

Opredelevanje debelosti

Debelost opredelimo s stopnjo prehranjenosti glede na ITM, obsegom pasu in Edmontonskim klasifikacijskim sistemom (ang. »Edmonton Obesity Staging System«, EOSS) (tabela 1). Pri izbranih primerih lahko za opredelitev debelosti uporabimo tudi oceno telesne sestave z bioelektrično impedanco ali DXA (na primer ob sumu na lipodistrofijo, sarkopenično debelost ali dvomu v zanesljivost ocene tveganja na podlagi ITM in obsega pasu).⁸

Tabela 2. Ovire za uspešno izgubo telesne mase

ovire	ukrep	pomen ukrepa
neprepoznavanje debelosti kot kroničnega stanja	izobraževanje bolnikov in zdravstvenega osebja o debelosti	le trajna sprememba življenjskih navad vodi v dolgoročno spremembo telesne mase
časovne ovire	ocena bolnikove motiviranosti in pripravljenosti za spremembo prilagoditev strategije glede na bolnikov časovni okvir uporaba nadomestnih obrokov	načrtovanje zdrave diete, pripravljanje zdrave hrane in telesna vadba so dejavnosti, ki potrebujejo čas
slaba podpora okolice (družinskih članov, služba)	prepoznavanje težav in svetovanje	podpora okolice je pomembna za uspeh hujšanja
spremljajoče bolezni	prepoznavanje in zdravljenje depresije, posttravmatske stresne motnje, pomanjkanja pozornosti in motnje hiperaktivnosti (ADD/ADHD)	izboljšanje depresije ali impulzivnega obnašanja pomaga pri zdravljenju debelosti
• duševne bolezni	aktivno iskanje morebitnih motenj hranjenja	motnje hranjenja lahko ovirajo poskuse hujšanja
• motnje hranjenja	aktivno iskanje in zdravljenje odvisnosti od alkohola ali kemijskih substanc	bolezni odvisnosti lahko ovirajo poskuse hujšanja
• bolezni odvisnosti	aktivno iskanje obstruktivne apneje v spanju	zdravljenje obstruktivne apneje v spanju zmanjša tveganje srčno-žilnih bolezni in poškodb, spočitost olajša poskuse hujšanja
• spanje		
• bolečina	lajšanje bolečine	
• bolezní gibal	diagnosticiranje in obravnava slabše gibljivosti, npr. zaradi okvare sklepov, hrbtenice	odsotnost omejujočih simptomov omogoča večjo stopnjo telesne aktivnosti
• srčno-žilne bolezni	obrnava simptomov srčno-žilnih bolezni (angina pektoris, klavdikacijska bolečina)	
• dihal	diagnosticiranje in zdravljenje vzrokov dispneje	
• prebavila	prepoznavanje in obravnava simptomov refluksne bolezni	preprečevanje uporabe hrane za izogibanje simptomom gastroezofagealne refluksne bolezni
• endokrine motnje	prepoznavanje in zdravljenje hipotiroze, Cushingove bolezni, sindroma policističnih jajčnikov, hipogonadizma, okvar hipotalamusa (tumor ali travma) in inzulina	izključevanje endokrinoloških vzrokov je upravičeno samo ob sumu na podlagi ostalih kliničnih dejavnikov
zdravila	izbira zdravil, ki nimajo potenciala za povečanje telesne mase	preprečevanje iatrogenega povečanja telesne mase

Obseg pasu opredeljuje tveganje srčno-žilnih zapletov debelosti. Večjo ogroženost so dokazali pri moških z obsegom pasu >94 cm in pri ženskah z obsegom pasu >80 cm, zelo povečano ogroženost pa pri moških z obsegom pasu >102 cm in pri ženskah z obsegom pasu >88 cm. Merjenje obsega pasu moramo izvesti v srednji točki med spodnjim robom rebrnega loka in grebenom črevnične kosti na koncu normalnega izdiha (pri starostnikih so zaradi manjše telesne višine, kifoza in skolioza možna odstopanja).

Z Edmontonskim klasifikacijskim sistemom natančneje opredelimo prisotnost z debelostjo povezanih zapletov in oviro funkcionalnosti zaradi debelosti (tabela 1). Opredelitev pridruženih stanje je pomembna, ker vpliva na odločitev o izbiri zdravljenja.

Anamneza in status pri bolniku z debelostjo

V anamnezi jasno določimo okoliščine in časovni potek nastanka debelosti in prepoznamo morebitne ovire za uspešno izgubo telesne mase (tabela 2), vključno z natančnim pregledom zdravil, ki jih prejema bolnik (tabela 3).⁷

Laboratorijske preiskave ob začetni obravnavi bolnika z debelostjo

Opravimo naslednje laboratorijske preiskave:⁶⁻⁸

- lipidogram, serumska raven elektrolitov, dušični retenti, jetrni encimi;
- hemogram;
- feritin, železo, TIBC* (pred metabolno kirurgijo);
- 25-OH vitamin D, iPTH (parathormon), vitamin B12, folna kislina* (pred metabolno kirurgijo);
- oralni glukozni tolerančni test (OGTT)*, če bolnik nima znane sladkorne bolezni.

Če z OGTT potrdimo sladkorno bolezen, bolnika vodimo v skladu s smernicami za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo. Pri mejni bazalni glikemiji (MBG) ali moteni toleranci za glukozo (MTG) pri bolniku opravimo edukacijo in zdravstveno vzgojo o spremembi življenjskega sloga. Pri izbranih bolnikih z MBG ali MTG in pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov (PCOS) z ITM 25 kg/m² ali več ne glede na OGTT se ob spremembi življenjskega sloga lahko odločimo za uvedbo metformina.

Tabela 3. Zdravila, povezana s povečanjem telesne mase

skupina zdravil	lahko povzročijo povečanje telesne mase	manjše povečanje telesne mase, izguba telesne mase ali nevtralen vpliv na telesno maso
antipsihotiki	klozapin risperidon olanzapin	ziprasidon aripiprazol asenapin amisulprid in sulpirid flufenazin haloperidol
antidepresivi in stabilizatorji razpoloženja	citalopram litij zaviralci MAO triciklični antidepresivi venlafaksin mirtazapin paroksetin	bupropion fluoksetin agomelatin
protiepileptična zdravila	karbamazepin gabapentin valproat	lamotrigin topiramat
zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni	inzulin sulfonilsečnine tiazolindioni	metformin akarboza agonisti GLP-1 inhibitorji SGLT2 inhibitorji DPP-4
antihipertenzijska zdravila	blokatorji alfa in blokatorji beta	zaviralci ACE antagonisti receptorjev angiotenzina kalcijevi antagonist
kontracepcija	oralna kontracepcija	pregradne metode maternični vložek

Za izključitev endokrinih vzrokov debelosti v primeru kliničnega suma določimo:

- TSH – tirotropni hormon (vedno);
- kortizol po 1 mg deksametazonskem testu* (pred bariatrično kirurgijo, sicer po klinični presoji);
- presejalne preiskave za hipogonadizem pri moških* (anamnestično in klinični pregled pri vseh, laboratorijsko pri potrjenem kliničnem sumu);
- presejalne preiskave za PCOS in motnje gonadne funkcije pri ženskah* (ob kliničnem sumu).

Tabela 4a. Priporočena izbira ukrepov pri zdravljenju glede na indeks telesne mase (ITM)

zdravljenje / stopnja ITM (kg/m ²)	25,0–26,9	27,0–29,9	30,0–34,9	35,0–39,9	≥40
sprememba življenjskega sloga	+	+	+	+	+
farmakoterapija	–	v primeru pridruženih bolezni	+	+	+
kirurški poseg	–	–	izjemoma	v primeru pridruženih bolezni	+

Tabela 4b. Priporočena izbira začetnih ukrepov pri zdravljenju prekomerne telesne teže in debelosti glede na indeks telesne mase (ITM) in obseg pasu. S – sprememba življenjskega sloga (prilagoditev prehrane in telesne dejavnosti), Z – razmislek o uvedbi zdravil, K – razmislek o kirurškem zdravljenju, * ob ITM>27 kg/m², ** za posamezne bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2

ITM (kg/m ²)	obseg pasu (cm)		sočasne bolezni
	moški<94 cm	moški ≥94 cm	
	ženske<80 cm	ženske ≥80 cm	
25,0–29,9	S	S	S ± Z*
30,0–34,9	S	S ± Z	S ± Z ± K**
35,0–39,9	S ± Z	S ± Z	S ± Z ± K
≥40	S ± Z ± K	S ± Z ± K	S ± Z ± K

Zdravljenje debelosti

Stopenjski pristop

Stopenjski pristop k zdravljenju debelosti vključuje spremembe življenjskega sloga (prilagoditev telesne dejavnosti, prehrane in vedenja), zdravljenje z zdravili in kirurško zdravljenje. Izbira zdravljenja naj temelji na ITM, obsegu pasu in prisotnosti sočasnih bolezni (tabela 4a in 4b).⁸

Povprečen domet nefarmakoloških ukrepov je od 5–10% izgube telesne mase, farmakoterapije druge generacije od 10–20%, bariatrične kirurgije od 30–40%. Splošnega hierarhičnega algoritma, ki bi razvrstil načine zdravljenja debelosti po prednosti in bi veljal za vse bolnike, trenutno ni mogoče znanstveno utemeljiti. Potreben je individualiziran pristop. Za pravilno izbiro zdravljenja in njihovih kombinacij moramo poznati prednosti, omejitve, varnost in domet posameznih pristopov ter jih

Tabela 5. Cilji zdravljenja glede na prisotnost spremljajočih bolezni

diagnoza	ciljna izguba telesne teže (%)	preprečevanje sladkorne bolezni tipa 2
presnovni sindrom	10	zmanjšan odstotek glikiranega hemoglobina, manjša potreba po antidiabetičnih zdravilih, remisija sladkorne bolezni (če je bila ta kratkotrajna)
sladkorna bolezen tipa 2	5–15	
dislipidemija	5–15	znižanje ravni trigliceridov in holesterola LDL, zvišanje ravni holesterola HDL
hipertenzija	5–15	znižanje krvnega tlaka, manjša potreba po antihipertenzijskih zdravilih
nealkoholna zamaščenost jeter	10–40	zmanjšanje količine maščobe v jetrnih celicah in vnetja
sindrom policističnih jajčnikov	5–15	ovulacija, zmanjšanje hirsutizma, znižana raven androgenih hormonov, povečana občutljivost za inzulin
spalna apneja	7–11	znižanje indeksa apneja-hipopneja
astma	7–8	povečanje forsiranega izdihanega volumna v prvi sekundi (FEV1)
gastroezofagealna refluksna bolezen	10	izboljšanje simptomov

uporabljati komplementarno in prilagojeno posamezniku. Pristopi so v nekaterih segmentih lahko splošni, v nekaterih pa morajo biti obvezno prilagojeni posamezniku.^{7,8}

Pri izbiri vrsta zdravljenja upoštevamo tudi pridružene zaplete in z njimi povezano opredeljeno klinično pomembno znižanje telesne teže (tabela 5).

Novosti v zdravljenju debelosti

Na voljo je vedno več učinkovitih in varnih zdravil, ki jih kombiniramo z nefarmakološkim zdravljenjem. Sodobna farmakoterapija omogoča zapolnitev vrzeli v ciljni redukciji telesne teže med 10–20%. Uporaba zdravil za zdravljenje debelosti in spremljajočih bolezni lahko dopolnjuje ugodne učinke prilagojenega življenjskega sloga, ne sme pa biti

nadomestilo za priporočen način življenja. Zdravila proti debelosti so primerna za bolnike z ITM nad 30 kg/m² ali nad 27 kg/m² ob prisotnosti spremljajočih bolezni. Na zdravljenje debelosti z zdravili se vsi bolniki ne odzovejo. Po trimesečnem zdravljenju naj bi dosegli petodstotno izgubo telesne teže pri bolnikih brez sladkorne bolezni in vsaj triodstotno izgubo telesne teže pri diabetikih. Če takšen izid ni dosežen, je treba uporabo zdravila proti debelosti ukiniti.⁸ Dodana zdravila proti debelosti omogočajo večjo in dolgotrajnejšo izgubo telesne teže kot sama prilagoditev življenjskega sloga.⁷

Zdravila za zdravljenje debelosti je treba ponuditi bolnikom z debelostjo za kronično zdravljenje njihove bolezni, kadar morebitne koristi odtehtajo tveganje. Zdravila, ki so trenutno na voljo, so se izkazala kot uspešna v prospektivnih randomiziranih nadzorovanih raziskavah, ki so trajale od enega leta do štirih let. Optimalno trajanje zdravljenja ni znano.⁸

Trenutno je najučinkovitejši semaglutid 2,4 mg, odobren za zdravljenje debelosti leta 2021 (FDA) in 2022 (EMA), ki je na voljo za osebe z ITM nad 30 kg/m² ali ITM večjim od 27 kg/m² z najmanj eno komorbidnostjo, povezano s prekomerno telesno težo. Semaglutid je dolgodelujoči agonist receptorjev glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1), ki se jemlje tedensko. Klinična preskušanja so pokazala, da je semaglutid v odmerku 2,4 mg povzročil 10- do 17-odstotno zmanjšanje izgube teže v kombinaciji z nefarmakološko terapijo v 68-tedenskem obdobju, v 2 letih pa 15% znižanje. Semaglutid v odmerku 2,4 mg je znatno zmanjšal obseg pasu, krvni tlak, lipide in hemoglobin A1c.

Pri 80% bolnikov s prediabetesom je povzročil remisijo prediabetesa v normoglikemijo. V raziskavi SELECT trenutno za semaglutid potekajo preskušanja učinkov na srčno-žilne izide pri bolnikih z debelostjo in brez diabetesa (predviden zaključek leta 2023); pri bolnikih s sladkorno boleznijo je semaglutid 1,0 mg povzročil pomembne izboljšave pri večjih neželenih srčnih dogodkih. Pogosti neželeni učinki vključujejo slabost in gastrointestinalne težave, ki jih je mogoče ublažiti s titracijo odmerka. Zadnji objavljeni farmakovigilančni podatki baze FDA kažejo na povečano tveganje za holecistitis. Glavni razlogi za to so hujšanje, zaviranje holecistokinina in zmanjšano praznjenje žolčnika, zato je pri uvedbi te terapevtske skupine potrebna natančna anamneza, svetuje se ustrezna prehrana in dobra klinična presoja. Rezultati kliničnih raziskav kažejo tudi

na povečano tveganje za pankreatitis, zato jih bolnikom z večjim tveganjem za akutni pankreatitis odsvetujemo. Vzročne povezave za večje tveganje za rak trebušne slinavke pri zdravljenju z agonisti GLP-1 za zdaj še ni uspelo potrditi. Absolutna kontraindikacija za uporabo zdravila je medularni karcinom ščitnice pri bolnikih s sindromom multiple endokrine neoplazije tipa 2. Dokazi iz vseh kliničnih raziskav kažejo, da je hujšanje s semaglutidom učinkovitejše skupaj z nadzorovanim svetovanjem pri hujšanju.⁹ V letošnjem letu so bila izdana tudi slovenska priporočila za farmakološko zdravljenje debelosti, ki umeščajo farmakoterapijo v algoritem zdravljenja debelosti in povzemajo ter primerjajo učinkovitost in varnost vseh trenutno dostopnih zdravil za zdravljenje debelosti.⁹

Zaključek

Debelost je kronična progresivna bolezen, ki je premalo diagnosticirana in še manj zdravljena. Na njen razvoj vpliva preplet več dejavnikov, povezanih s posameznikom in družbo. Ko je energijsko ravnotežje porušeno, je zaradi prilagoditvenih presnovnih in hormonskih sprememb zelo težko obdržati prehodno izgubljeno telesno težo in ponavadi sledijo relapsi. Debelost povzroča vrsto kroničnih bolezni, zato bi morali že od začetka obravnave teh bolezni pristopiti tudi k zdravljenju debelosti z nefarmakološkimi, farmakološkimi in kirurškimi pristopi. Sodobna in učinkovitejša obravnava debelosti v prihodnosti bo spremenila obravnavo številnih kroničnih bolezni.

Literatura

1. Hughes CA, Ahern AL, Kasetty H, McGowan BM, Parretti HM, Vincent A, et al. Changing the narrative around obesity in the UK: a survey of people with obesity and healthcare professionals from the ACTION-IO study. *BMJ Open* 2021; 11: e045616.
2. Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2019. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2021. Dosegljivo 10.10.2022 na URL: <https://www.nijz.si/sl/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-2019> [28. 6. 2021].
3. Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev* 2006; 27: 710-18.
4. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 579-84.
5. Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *C R Biol* 2006; 329: 570-7.
6. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol* 2020; 182: G1–G32.
7. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of

endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016; 22 (Suppl 3):1-203.

8. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019; 12: 40-66.
9. Janež A, Epšek M, Klen J, Kunst G, Marušič D, Rotar Pavlič D, et al. Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili, 2022; Isis

ZDRAVLJENJE COVID-19 S PROTEAZNIM INHIBITORJEM PRI SRČNO-ŽILNEM BOLNIKU

Treatment of COVID-19 with a Protease Inhibitor in a Cardiovascular Patient

Tjaša Vižintin Cuderman

Zdravstveni dom Domžale, Mestni trg 2, 1230 Domžale

Izvleček

Zdravila za zdravljenje bolezni covid-19 pri izbranih skupinah ranljivih bolnikov zmanjšajo tveganje za težak potek bolezni. Nekatera med njimi zaradi interakcij z drugimi zdravili zahtevajo posebno previdnost pri predpisovanju. Pri tem izstopa predvsem proteazni inhibitor nirmatrelvir/ritonavir, ki zaradi vpletanja v encimski sistem citokroma P450 vstopa v interakcije tudi s številnimi zdravili iz skupine zdravil za zdravljenje srčno-žilnih bolezni.

Ključne besede: covid-19, interakcije, protivirusna zdravila

Abstract

Treatment of covid-19 is essential in selected patients as it reduces the risk of severe disease, hospitalization, and death. However, some antiviral drugs, namely protease inhibitor nirmatrelvir/ritonavir interacts with many drugs due to its interfering with cytochrome P450. Among others, there are many interactions with cardiovascular drugs. Hence, cautious prescribing is essential.

Key words: covid-19, drug interactions, antiviral drugs

Uvod

Za zdravljenje ranljivih bolnikov z blagim do zmernim covid-19, ki niso hospitalizirani in (še) ne potrebujejo dodatka kisika, vendar imajo povečano tveganje za napredovanje v hujšo obliko bolezni, imamo na voljo protivirusna zdravila in monoklonska protitelesa.

Med monoklonskimi protitelesi sta na voljo dve učinkovini: tiksagevimab/cilgavimab (Evushield) in bebtelovimab, ki pri nas do nedavnega še ni bil dostopen. Med protivirusnimi zdravili uporabljamo parenteralno zdravilo remdesivir (Veklury) in peroralni zdravili

nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) ter molnupiravir (Lagevrio). Obe peroralni zdravili je treba začeti jemati najkasneje v petih, remdesivir pa najkasneje v sedmih dneh po pojavu simptomov in znakov covid-19. Protivirusno zdravilo prve izbire je nirmatrelvir/ritonavir, če pa je to kontraindicirano, je najprimernejše zdravilo remdesivir in nato molnupiravir. Indikacije za zdravljenje so v domeni infektologov, v tem prispevku pa se bomo osredotočili na pomembne interakcije med zdravili za zdravljenje covid-19 in zdravili za zdravljenje srčno-žilnih bolezni. Po številu interakcij še posebej izstopa proteazni inhibitor nirmatrelvir/ritonavir, saj monoklonska protitelesa in drugi dve protivirusni zdravili klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili praktično nimajo. Problematika je izjemno aktualna, ker imajo bolniki, ki zaradi spremljajočih bolezni in/ali starosti sodijo v skupino ranljivih bolnikov in zdravila za zdravljenje covid-19 potrebujejo, praviloma že predpisana številna druga zdravila.

Proteazni inhibitor za zdravljenje covid-19

Aktivna učinkovina zdravila nirmatrelvir/ritonavir je nirmatrelvir (PF-07321332), ki je zaviralec virusnega encima proteaze. Deluje proti Mpro, ki je glavna proteaza SARS-CoV-2. Z zavoro tega encima se prekine razmnoževanje virusa. Učinkovina ritonavir, ki je močan zaviralec citokrom P 450 encimskega sistema (CYP3A4) sama po sebi nima farmakološkega učinka. Uporablja se le kot ojačevalec (booster) za nirmatrelvir – z zaviranjem presnove preko CYP3A4 namreč zagotavlja višje koncentracije nirmatrelvira v plazmi.

Ritonavir je odgovoren za večino pomembnih interakcij z drugimi zdravili. Med drugim kot zaviralec CYP3A lahko zviša plazemske koncentracije zdravil, ki se v glavnem presnavljajo preko CYP3A. Predvsem so problematična zdravila, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in katerih zvišane koncentracije v plazmi so povezane z resnimi neželenimi učinki. Ritonavir ima afiniteto tudi za druge izooblike citokroma P450 in lahko zavira še nekatere druge CYP izoencime, nekatere CYP izoencime pa inducira in s tem poveča biotransformacijo zdravil, ki se presnavljajo po teh poteh. Poleg tega ritonavir zavira prenašalec P-glikoprotein. Nirmatrelvir in ritonavir sta obenem substrata CYP3A, zato lahko zdravila, ki inducirajo CYP3A, znižajo koncentracije nirmatrelvirja in ritonavirja v plazmi ter zmanjšajo terapevtski učinek protivirusnega zdravila.

Zdravljenje z zdravilom nirmatrelvir/ritonavir traja 5 dni. Po prenehanju jemanja zdravila traja še 2 dni, da se ritonavir izloči iz organizma; pri starejših bolnikih lahko tudi dlje.

Iz navedenih farmakoloških značilnosti zdravila sledi, da lahko pričakujemo številne pomembne interakcije z drugimi zdravili. V preglednicah 1-3 so navedene najpomembnejše interakcije z zdravili za zdravljenje srčno-žilnih bolezni in ustrezno ukrepanje. Kombinacije z nekaterimi zdravili so absolutno kontraindicirane, pri drugih pa je predpis nirmatrelvirja/ritonavirja možen, če lahko srčno-žilno zdravilo začasno opustimo ali prilagodimo njegov odmerek.

Pri vseh bolnikih zelo natančno preverimo seznam zdravil, ki jih prejemajo (tabeli 1 in 2). Če je potrebno, si pri preverjanju interakcij pomagamo s spletnimi orodji.

Pri tistih zdravilih, kjer je v času zdravljenja s protivirusnim zdravilom potrebna prilagoditev odmerka, začasna ukinitve zdravila ali zamenjava z drugim zdravilom, zagotovimo, da je bolnik navodila zanesljivo razumel in mu predpišemo tudi nadomestna zdravila oziroma zdravila v prilagojenem odmerku (tabela 3).

Zaključek

Zdravila za zdravljenje bolezni covid-19 so za ranljive bolnike skupaj s cepljenjem izjemnega pomena, saj pomembno zmanjšajo tveganje za težak potek bolezni, hospitalizacijo in smrt. Kljub temu je treba pred predpisom protivirusnih zdravil, predvsem proteaznega inhibitorja nirmatrelvirja/ritonavirja, v izogib nevarnim oziroma življenje ogrožajočim zapletom skrbno preveriti tudi morebitne interakcije z drugimi zdravili, ki jih posameznik prejema.

Priporočena literatura

1. Tomažič J. State of the Art Zdravljenje nehospitaliziranih bolnikov s covidom-19. Zdravniška zbornica Slovenije september 2022, spletna objava: zdravniskazbornica.si/informacije-publikacije-in-analize/obvestila/2022/09/07/state-of-the-art-zdravljenje-nehospitaliziranih-bolnikov-s-covid-19 (doseženo 12.11.2022)
2. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *N Engl J Med* 2022; 387: 468-70.
3. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. EPIC-HR Investigators. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386: 1397-408.

Tabela 1. Interakcije zdravila nirmatrelvir/ritonavir s protitrombotičnimi zdravili

zdravilo	součinkovanje z zdravilom nirmatrelvir/ritonavir	priporočeno ukrepanje
acetilsalicilna kislina	/	/
klopidogrel	zmanjšan učinek klopidogrela	izberemo drugo protivirusno zdravilo, če: <3 mesece po stentiranju <6 mesecev po AKS
prasugrel	/	/
tikagrelor	povečan učinek tikagrelorja	izberemo drugo protivirusno zdravilo ali zamenjava za prasugrel
zaviralci vitamina K	zviša/zniža INR	kontrola INR 2-3 dni po pričetku terapije
neposredni oralni antikoagulanti (NOAK)	povečan učinek NOAK	glej preglednico 3

Tabela 2. Interakcije zdravila nirmatrelvir/ritonavir z drugimi zdravili za zdravljenje srčno-žilnih bolezni

zdravilo	součinkovanje z zdravilom nirmatrelvir/ritonavir	priporočeno ukrepanje
amiodaron dronedaron propafenon ivabradin eplerenon ranolazin kolhicin ciklosporin takrolimus	povečan učinek	izberemo drugo protivirusno zdravilo (nirmatrelvir/ritonavir kontraindiciran)
lerkanidipin	povečan učinek	opustimo za čas zdravljenja + 3 dni (skupno 8 dni)
kalcijevi antagonisti (razen lerkanidipina) sakubitril/valsartan digoksin	povečan učinek	previdnost (hipotenzija, bradikardija!)
lovastatin simvastatin	povečan učinek	opustimo statin za čas zdravljenja + 3 dni (skupno 8 dni)
atorvastatin rosuvastatin	povečan učinek	opustimo statin za čas zdravljenja (skupno 5 dni)

Tabela 3. Predpisovanje zdravila nirmatrelvir/ritonavir pri bolnikih, ki prejemajo neposredne oralne antikoagulate (NOAK). Strokovno stališče Kliničnega oddelka za žilne bolezni v UKC Ljubljana z dne 6.9.2022

indikacija za NOAK	vrsta NOAK in odmerek	ukrep
venska tromboembolija		
<6 mesecev od dogodka	vsi NOAK	drugo protivirusno zdravilo ALI uvedba zdravila nirmatrelvir/ritonavir* in prevedba z NOAK na terapevtske odmerke NMH** za 10 dni
>6 mesecev od dogodka	vsi NOAK	drugo protivirusno zdravilo ALI uvedba zdravila nirmatrelvir/ritonavir* in prevedba z NOAK na preventivne odmerke NMH*** za 10 dni
atrijska fibrilacija	dabigatran 2×150 mg	uvedba zdravila nirmatrelvir/ritonavir*, zmanjšanje odmerka dabigatrana na 2×110 mg za 9 dni
	apiksaban 2×5 mg	uvedba zdravila nirmatrelvir/ritonavir*, zmanjšanje odmerka apiksabana na 2×2,5 mg za 9 dni
	edoksaban 60 mg	uvedba zdravila nirmatrelvir/ritonavir*, zmanjšanje odmerka edoksabana na 30 mg za 9 dni
	dabigatran 2×110 mg apiksaban 2×2,5 mg edoksaban 30 mg rivaroksaban 20 mg rivaroksaban 15 mg	drugo protivirusno zdravilo (nirmatrelvir/ritonavir kontraindiciran)
preprečevanje aterosklerotičnih zapletov	rivaroksaban 2×2,5 mg	uvedba zdravila nirmatrelvir/ritonavir brez prilagajanja odmerka rivaroksabana

*prvi odmerek dobi bolnik 24 ur po zadnjem odmerku NOAK

**terapevtski odmerek nizkomolekularnega heparina (NMH): natančno prilagojen na bolnikovo telesno težo in ledvično funkcijo

***preventivni odmerek NMH: Fragmin 5.000 E/24h ali Fraxiparine 0,4–0,6 mL/24 h

4. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19. Clin Infect Dis. 2022 Aug 20: ciac673.
5. Abraham S, Nohria A, Neilan T, et al. Cardiovascular Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir in Patients With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2022 Nov, 80 (20) 1912–1924.
6. Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral COVID antiviral drugs. Clin Infect Dis 2022; doi/10.1093/cid/ciac180/6542722.
7. Gottlieb RL, Vaca CE, R. Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med 2022; 386: 305-15.
8. Ross SB, Bortolussi-Courval É, Hanula R, et al. Drug Interactions With Nirmatrelvir-Ritonavir in Older Adults Using Multiple Medications. JAMA Netw Open. 2022; 5: e2220184.
9. Paxlovid patient eligibility screening checklist tool
<https://www.fda.gov/media/158165/download> (doseženo 12.11.2022)
10. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker> (doseženo 12.11.2022)
11. Paxlovid: Summary of product characteristics 2022;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf (doseženo 12.11.2022)

UČINEK PERKUTANE TRANSLUMINALNE RENALNE ANGIOPLASTIKE NA KRVNI TLAK PRI BOLNIKU Z MALIGNO/SEKUNDARNO /ODPORNO HIPERTENZIJO

Effect of Percutaneous Transluminal Renal Angioplasty on Blood Pressure in a Patient with Malignant/Secondary/Resistant Hypertension

Tine Prolič Kalinšek, Barbara Salobir

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

Renovaskularna hipertenzija

Aterosklerotična hemodinamsko pomembna zožitev ene ali obeh ledvičnih arterij je najpogostejši vzrok renovaskularne hipertenzije (RVH). Prevalenca narašča s starostjo, pogostejša je pri kadilcih, bolnikih s sladkorno boleznijo, hiperlipidemijo, hudo in/ali rezistentno hipertenzijo, kronično ledvično boleznijo, aterosklerozo koronarnih in karotidnih arterij ali periferno arterijsko boleznijo.

Zožitev lumna ledvične arterije za $\geq 70\%$ privede do zmanjšanja prekrvavitve prizadete ledvice in posledične aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. Glavna učinka angiotenzina II sta sistemska vazokonstrikcija in retenca natrija in vode. Hipertenzija je pri enostranski hemodinamsko pomembni zožitvi ledvične arterije posledica vazokonstrikcije zaradi delovanja angiotenzina II, pri obojestranski zožitvi pa, zaradi prevladujočega zadrževanje natrija, hipervolemije.

Na RVH pomislimo pri bolnikih z nenadnim hudim hitrim iztirjenjem prej nadzorovane hipertenzije, bolnikih z rezistentno hipertenzijo in/ali nepojasnjenem slabšanju ledvične funkcije. Na pomembno zožitev ledvične arterije posumimo tudi pri porastu dušičnih retentov po uvedbi zaviralca renin-angiotenzinskega sistema, enostransko manjši ledvici, nepojasnjeni hipokaliemiji ali sistolično-diastoličnim šumom v trebuhu.

Stenoza ledvične arterije je lahko vzrok pljučnega edema, refraktarnega srčnega popuščanja, akutnega koronarnega sindroma, disekcije aorte,

ishemične možganske kapi ali možganske krvavitve ter maligne hipertenzije. Ta življenje ogrožajoča stanja zahtevajo takojšnje nadzorovano znižanje krvnega tlaka z antihipertenzijskimi zdravili. Boljši nadzor krvnega tlaka in zmanjšanje srčno-žilne ogroženosti tem bolnikom lahko zagotovimo z razrešitvijo stenoze ledvične arterije, ki jo opravimo po stabilizaciji stanja, če je pričakovana korist revaskularizacijskega posega večja od možnih zapletov le-tega.

Ultrazvočni (UZ) pregled ledvic in doplerska preiskava ledvičnih arterij sta ključna za oceno smiselnosti revaskularizacije, saj omogočata oceno mase in izgleda parenhima ledvic, stopnje stenoze ter okvare ledvične mikrocirkulacije. V primeru, da je na osnovi UZ preiskav revaskularizacijski poseg smiseln, pred endovaskularno ali kirurško revaskularizacijo opravimo še CT ali MR angiografijo.

Perkutana transluminalna angioplastika ledvičnih arterij

Perkutana transluminalna angioplastika ledvičnih arterij (PTRA) je invaziven endovaskularen poseg s katerim z balonsko dilatacijo in vstavitvijo opornice razrešimo aterosklerotično zožitev ledvične arterije. Poseg je učinkovit, če se krvni tlak 6 do 12 tednov po posegu normalizira oz. bolnik za nadzor krvnega tlaka potrebuje manj antihipertenzijskih zdravil. Zavedati se moramo tudi možnih zapletov PTRA, kot so krvavitev, mehanska poškodba aorte, ledvične arterije ali ledvice, kontrastna okvara ledvic, holesterolni embolizmi in reperfuzijska okvara. Zato poseg opravimo le, če je korist le-tega večja od možnih zapletov.

Klinični primer

61-letni kadilec, z dolgoletno arterijsko hipertenzijo, hiperlipidemijo, generalizirano aterosklerozo: hemodinamsko pomembno stenozo desne ledvične arterije (PTRA ob ugotovitvi le-te leta 2020 odložena zaradi nadzorovanega KT ob 5-letni antihipertenzijski terapiji in predvidene urološke obravnave zaradi ugotovljenega karcinoma prostate), periferno arterijsko boleznijo (PAB), okluzijo desne notranje karotidne arterije (ACI), st. po karotidni angioplastiki s stentom (KAS) leve ACI, st. po možganski kapi (CVI) in recidivantnih prehodnih ishemičnih napadih (TIA), kronično obstruktivsko pljučno boleznijo (KOPB) in oligometastatskim karcinomom prostate (po radioterapiji, trenutno na terapiji z goserelinom) je bil sprejet na Klinični oddelek za hipertenzijo (KOHip) preko IPP zaradi maligne

arterijske hipertenzije (AH). V zadnjem mesecu je bil večkrat obravnavan na urgenci zaradi porastov krvnega tlaka (KT) do 250/130 mmHg in spremljajočega glavobola ter stalnega meglenega vida. Po terapiji s kaptoprilom in nifedipinom se je KT prehodno znižal do 170/100–90 mmHg. Drugih težav ni navajal.

Dosedanja terapija: bisoprolol 10 mg, perindopril 10 mg, indapamid 2,5 mg, amlodipin 10 mg, doksazosin 4 mg, rosuvastatin 40 mg in goserelin 3,6 mg na 3 mesece.

Ob sprejemu so pri pregledu izstopali znaki generalizirane ateroskleroze (šum nad levo karotidno arterijo, trebušno aorto, obojestransko paraumbilikalno, obema iliakalnima in femoralnima arterijama, stopalni pulzi odsotni), KT (po terapiji) sede levo 166/108 mmHg, desno 161/108 mmHg, srčna akcija ritmična, fr. 101/min.

Med biokemičnimi izvidi ni bilo pomembnejši odstopanj; ledvično delovanje, razen blage proteinurije (1) in eritrociturije, primerno (S-kreatinin 92 $\mu\text{mol/L}$), plazemska reninska aktivnost (PRA) 0,95 $\mu\text{g/L/h}$, S-aldosteron 0,65 nmol/L.

Na očesnem ozadju je bil obojestransko izražen začetni edem papile in nekaj lisastih krvavitev. Prisotni so bili znaki hipertenzijske srčne bolezni (hipertrofija levega prekata in diastolična disfunkcija ter zmerno povečan levi preddvor). Ugotovili smo pospešeno hitrost pulznega vala: 15 m/s in znižan gleženjski indeks: levo 0,64, desno 0,65. Na CT glave ni bilo novih sprememb (že opisana encefalomalacija desno frontalno), opornica v levi ACI prehodna. UZ je bila desna ledvica manjša, vzdolžno je merila 8,9 cm, parenhim nakazano hiperehogen, debelina 10 mm, leva ledvica večja, vzdolžno je merila 12,3 cm, struktura parenhima primerna, debelina 15 mm. Z UZ ledvičnih arterij so bili ugotovljeni direktni in indirektni znaki ostialne hemodinamsko pomembne zožitve desne ledvične arterije (hitrost na mestu turbulentnega pretoka 353/195 cm/s, oblika doplerskega spektra v segmentnih arterija parvus-tardus, rezistenčni indeks (RI) desno 0,48, značilno nižji kot levo 0,69, akceleracijski čas (AT) desno podaljšan - 0,17 s, levo 0,048 s. Na CT angiografiji je bil ostialno viden 9 mm dolg, mehko tkiven plak, ki je povzročil 90% zožitev desne ledvične arterije. Ob 6-tirni antihipertenzijski terapiji; nebivolol 10 mg, klortalidon 12,5 mg, spironolakton 25 mg, perindopril 8 mg, amlodipin 10 mg in doksazosin 8 mg; je bilo celodnevno povprečje KT 153/94 mmHg.

Zaradi nezadostnega nadzora krvnega tlaka ob 6-tirni antihipertenzijski terapiji, napredovanja s hipertenzijo povzročenih okvar na več organih in omogočanju nadaljnjega zdravljenja z goserelinom, ki lahko vpliva na slabšo urejenost KT, smo se odločili za PTRa.

Stenoza ledvične arterije je bila uspešno razrešena z vstavitvijo opornice. Ob uvajanju vodilnega katetra je prišlo do poškodbe ledvičnega parenhima in posledične krvavitve, zaradi česar je bila opravljena embolizacija treh manjših arterij. Nastal je subkapsularni in perirenalni hematoma. Kljub precejšnjemu upadu hemoglobina, gospod transfuzije koncentriranih eritrocitov ni potreboval. Koncentracija hemoglobina se je v času hospitalizacije normalizirala. Po stabilizaciji smo gospodu uvedli 2-tirno antiagregacijsko zdravljenje. Zaradi okužbe hematoma je bilo potrebno 6-tedensko zdravljenje s piperacilinom in tazobaktamom. Po navedeni antibiotični terapiji so znaki okužbe izzveneli. Ob UZ spremljanju smo opazili postopno resorpcijo hematoma. KT se je po posegu znižal do 110/63 mmHg, zato gospod prehodno antihipertenzijske terapije ni prejemal. Dva tedna po posegu je KT porasel nad 140/90 mmHg (najvišja izmerjena vrednost 174/105 mmHg), zato smo postopoma uvedli antihipertenzijsko terapijo. Ob 4-tirni terapiji s kombinacijo nebivolola 2,5 mg, perindopрила 8 mg, amlodipina 10 mg in indapamida 1,5 mg dnevno celodnevni povprečni KT znaša 132/77 mmHg. Ledvična funkcija je bila ves čas stabilna. Po PTRa se je vzpostavil dober pretok v desni ledvični arteriji, hitrost se je normalizirala, ostialno je ob preiskavi znašala 47/11 cm/s, opazna je bila tudi pomemba sprememba pretoka na nivoju mikrocirkulacije (normalizacija oblike doplerskega spektra, zvišanje RI na 0,69 (RI levo 0,66) in skrajšanje AT na 0,040 s (AT levo 0,046 s).

Gospoda smo odpustili z naslednjo terapijo: nebivolol 2,5 mg, perindopril 8 mg, amlodipin 10 mg, indapamid 1,5 mg, rosuvastatin 40 mg, klopidoгrel 75 mg, acetilsalicilna kislina 100 mg in pantoprazol 40 mg. Predvideno je nadaljnje ambulantno spremljanje.

Zaključek

Odločitev o izbiri načina zdravljenja bolnika z RVH, ki je posledica aterosklerotične zožitve ledvične arterije, ni enostavna. PTRa lahko pripomore k boljšemu nadzoru KT in s tem prepreči ali upočasni nastanek zapletov hipertenzije. Pri odločanju o zdravljenju s PTRa se moramo poleg

koristi zavedati tudi morebitnih zapletov. Izbiro zdravljenja aterosklerotične stenoze ledvične arterije moramo vedno prilagoditi posameznemu bolniku.

Priporočena literatura

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). 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). Eur Heart J 2018; 39: 763-816., <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>

PRIMER BOLNICE Z RENOVASKULARNO HIPERTENZIJO ZARADI FIBROMUSKULARNE DISPLAZIJE

Fibromuscular Dysplasia as a Cause of Renovascular Hypertension – a Case Presentation

Jaka Piletič

Oddelek za nefrologijo in dializo, Splošna bolnišnica Novo mesto,
Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

Uvod

Fibromuskularna displazija (FMD) je idiopatska, segmentna, neaterosklerotična in nevnetna bolezen arterijske stene, ki vodi v stenozo majhnih in srednjih arterij. Lahko prizadene katere koli arterije, vendar so najpogostejše prizadete renalne in notranje karotidne arterije. Pojavi se lahko kadarkoli v življenju. Srednja starost ob postavitvi diagnoze znaša 52 let. V odrasli populaciji so v 90% prizadete ženske. Fibromuskularna displazija je v 5–10% primerov vzrok za renovaskularno hipertenzijo.

Predstavitev primera

49-letna gospa je bila zaradi težko vodljive arterijske hipertenzije januarja 2019 prvič pregledana v nefrološki ambulanti Splošne bolnišnice Novo mesto.

5 let pred pregledom so ji postavili diagnozo arterijske hipertenzije, pred tem je bila zdrava. Rodila je dvakrat. Nikoli ni kadila. Družinska anamneza za arterijsko hipertenzijo je bila negativna.

Dve leti pred pregledom je bila zaradi suma na NSTEMI hospitalizirana v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana. Opravljena koronarografija in MR srca nista pokazala patoloških sprememb, najverjetnejša diagnoza je bila spastična angina pectoris.

Ob pregledu v nefrološki ambulanti je prejemala štiriteržno antihipertenzijsko terapijo s perindoprilom (12 mg dnevno), indapamidom (2,5 mg dnevno), amlodipinom (10 mg dnevno) in bisoprololom (2,5 mg dnevno). V kliničnemu statusu, razen povišanega krvnega tlaka 168/110 mmHg, ni bilo posebnosti. ITM je ob pregledu znašal 18 kg/m². Vrednost kreatinina

je bila 99 $\mu\text{mol/L}$, prisotna je bila eritrociturija, proteinurija 3+, dnevna proteinurija je bila ocenjena na 0,98 g. Ostale laboratorijske preiskave so bile normalne.

Nefrologinja se je odločila za diagnostiko morebitnih vzrokov sekundarne arterijske hipertenzije. Hormonski testi (kateholamini v urinu, razmerje med aldosteronom in plazemsko aktivnostjo renina in hitri ACTH test) so bili v mejah normale. Za izključitev glomerulnih bolezni je oddala kri za imunoserološke preiskave, ki so bile negativne.

Opravila je dvojno doplersko preiskavo ledvičnih arterij. Ledvici sta bili normalne velikosti z ohranjeno širino in normalno ehogenostjo parenhima, prekrvljenost obeh ledvic je bila dobra. Mestoma se je pojavljal izgled kompleksov "parvus-tardus". Obojestransko je bil nad arterijama v distalnih delih prisoten stenotičen "jet" s hitrostjo pretoka do 4 m/s, kar je govorilo v prid hemodinamsko pomembne stenoze obeh renalnih arterij.

Zaradi suma na fibromuskularno displazijo je opravila MRA renalnih arterij, ki je pokazala normalno široki solitarni arteriji brez zožitev ali drugih sprememb značilnih za FMD. Kljub temu so zaradi visokega suma na FMD v UKC Ljubljana ponovili ultrazvočno dvojno doplersko preiskavo renalnih arterij. Ultrazvočne ugotovitve so bile podobne predhodnim. Gospo so napotili na CTA renalnih arterij, ki je pokazala zožitve z vmesnimi področji dilatacij na obeh renalnih arterijah. Tako imenovani »string-of-Beads« je patognomoničen za multifokalno obliko FMD. Poleg tega so bile v levi ledvici prisotne hipodenzne parenhimske spremembe velikosti do 5 mm, ki bi lahko predstavljale multiple infarkte.

S preiskavo je bil potrjen sum na FMD. Lečeča nefrologinja je bolnico predstavila na Kliničnem oddelku za nefrologijo (KON) UKC Ljubljana za mnenje o invazivni terapiji.

Dva meseca kasneje je bila sprejeta na Klinični oddelek za nefrologijo zaradi perkutane transluminalne angioplastike (PTA) desne renalne arterije. Poseg ni bil uspešen, zato so renalno arterijo stentirali. Kontrolna digitalna subtraksijska angiografija (DSA) je pokazala dober izid, vendar je prišlo do zaprtja veje, ki prehranjuje zgornji pol ledvice. Ob tem je bila ledvična funkcija ohranjena. Ostalih zapletov ni bilo. Gospo so odpustili v domačo oskrbo z ocenjeno glomerulno filtracijo nad 90 mL/min/1,73m², dvojno antiagregacijsko terapijo in sledečimi antihipertenzivi: bisoprolol

2,5 mg, amlodipin 2×5 mg, perindopril 2×4 mg. Predvideli so še hospitalizacijo za razširitev stenoze leve renalne arterije.

Pol leta kasneje je zaradi bolečin v trebuhu obiskala urgentno kirurško ambulantno. Bolečine so se pojavljale desno ledveno in se širile navzpred v spodnji del trebuha. Po jakosti jih je opisala kot zelo hude. V kliničnem pregledu je bila bolečinsko prizadeta, trebuh je bil mehak, a palpatorno boleč po celotni desni strani in suprapubično. Postavili so sum na renalne kolike. UZ trebuha je pokazal normalno veliki ledvici s primerno širokim parenhimom, brez dilatacije votlih sistemov in brez vidnih ledvičnih kamnov. Po analgetični in spazmolitični terapiji je bolečina nekoliko popustila. Naročili so jo na pregled v urološko ambulantno. V naslednjih dneh so se bolečine ponavljale, vendar zdravniške pomoči ni več poiskala. Približno štirinajst dni kasneje je bila pregledana v urološki ambulanti. Do takrat so bolečine izzvenele, posebnosti niso ugotavljali.

Kontrolni pregled v nefrološki ambulanti za pripravo na PTA leve renalne arterije je opravila 3 mesece po obisku kirurške urgence. Še istega dne je opravila dvojno doplersko preiskavo renalnih arterij, na katerem je izstopala zmanjšana desna ledvica (sedaj 9 cm) brez pretoka v desni renalni arteriji.

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo je bila ponovno hospitalizirana maja 2021. CT angiografija je potrdila sum na trombozo v stentu desne renalne arterije in kronično parenhimsko okvaro sedaj zmanjšane desne ledvice s kompenzatorno povečano levo ledvico. Na scintigrafiji je bila desna ledvica afunkcionalna. Predstavljena je bila na konziliju nefrologov. Ti se glede na zaplet po posegu in afunkcionalno desno ledvico niso odločili za ponovitev posega na levi strani. Prilagodili so antihipertenzijsko terapijo. Odpuščena je bila s kombinacijo perindoprila (8 mg), amlodipina (10 mg) in indapamida (2,5 mg), s spironolaktonom (25 mg), doksazosinom (8 mg) in bisoprololom (10 mg).

Zadnji pregled v nefrološki ambulanti je opravila aprila 2022. Ob jemanju zgoraj navedene antihipertenzijske terapije je bil krvni tlak dobro urejen. V domačem okolju so se vrednosti meritev gibale med 130 in 140/80 mmHg. Ledvična funkcija je bila stabilna, kreatinin je znašal 86 µmol/L.

Zaključek

Fibromuskularna displazija je redek vzrok sekundarne arterijske hipertenzije, ki se pojavlja predvsem pri mlajših ženskah in ženskah srednjih let. Pri opisani pacientki je bila diagnoza postavljena hitro. Invazivna terapija je bila učinkovita, vendar je pacientka zaradi neprepoznanega zapleta izgubila ledvico. Ob akutni bolečini v trebuhu pri pacientu z žilno opornico v renalni arteriji je zato pomembno vedno izključiti trombozo v žilni opornici.

POSLABŠANJE GESTACIJSKE HIPERTENZIJE ALI POJAV PREEKLAMPSIJE?

Worsening of Gestational Hypertension or Preeclampsia?

Renata Košir Pogačnik,¹ Iva Kukovica²

¹Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 4, 1000 Ljubljana

²Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta Maršala Tita 112, 4270 Jesenice

Uvod

Hipertenzivne bolezni v nosečnosti so vodilni vzrok maternalne in perinatalne umrljivosti in se pojavljajo v 6–8% vseh nosečnosti. Hipertenzija je lahko prisotna pred nosečnostjo oziroma nastane do 20. tedna nosečnosti, lahko pa se hipertenzija na novo pojavi po 20. tednu nosečnosti.

Opis primera

38-letna nosečnica je bila v 31. tednu svoje prve nosečnosti obravnavana pri izbranem osebem ginekologu, kjer so ugotavljali povišane vrednosti krvnega tlaka. V materinski knjižici je bila zabeležena meritev 156/110 mmHg, ob tem so ugotovili tudi prisotnost proteinurije. Izdali so ji napotnico za ambulantno za patološko nosečnost v Porodnišnici Ljubljana ter v terapijo uvedli L-metildopa (250 mg/12 h).

Nosečnost je do takrat potekala brez posebnosti, nosečnica je zaradi hipotiroze prejela natrijev levotiroksinat, sicer drugih zdravstvenih težav ni imela.

Ker si je še pred pregledom v ambulantni za patološko nosečnost doma večkrat namerila povišan tlak (do 153/107 mmHg) ter ob tem opazala zatekanje v roke in megljenje pred očmi, je obiskala urgentno-triažno ambulantno v Porodnišnici Ljubljana. V 31 5/7 tednu nosečnosti je bila sprejeta na Klinični oddelek za perinatologijo, oddelek za patološko nosečnost. V laboratorijskih izvidih ob sprejemu nismo zaznali proteinurije ali prizadetosti drugih organskih sistemov. Ker je povišani krvni tlak vztrajal (do 149/99 mmHg), smo v naslednjih dneh postopno povečevali odmerek L-metildope, v terapijo smo dodali še nifedipin.

Tretji dan hospitalizacije smo nosečnici ponovno odvzeli kri in urin za laboratorijske preiskave. V sedimentu urina so bili tokrat prisotni proteini (+2), ob tem smo ugotovili povišano razmerje med topno fms podobno tirozin kinazo 1 (sFlt-1) in placentarnim rastnim faktorjem (PIGF). S tem kriterijem smo pri nosečnici potrdili, da gre za preeklampsijo in ne za poslabšanje gestacijske hipertenzije. Odločili smo se za maturacijsko terapijo z betametazonom.

V naslednjih dneh bolnišničnega zdravljenja je nosečnica občasno navajala občutek meglenja pred očmi in otekanje v roke. Dva dni po aplikaciji betametazona v laboratorijskih izvidih nismo zaznavali proteinurije. Povišane vrednosti tlaka so še naprej vztrajale.

Sedmi dan je pri nosečnici prišlo do izrazitega porasta krvnega tlaka (do 171/99 mmHg), s tem so bili doseženi kriteriji za hudo preeklampsijo. Nosečnost smo v 32 5/7 tednov gestacije dokončali s carskim rezom, pred tem je prejela infuzijo magnezijevega sulfata za preprečevanje eklamptičnega napada. Ob posegu smo ugotovili, da ima otročnica tudi pljučni edem, parenteralno je prejela furosemid. Rodila je vitalnega dečka, ki je tehtal 1900 g, z oceno po Apgarjevi 9/9. Premeščen je bil v Enoto za intenzivno terapijo in nego novorojencev.

Po posegu je bila otročnica premeščena na Oddelek za intenzivno perinatalno medicino, kjer je še 24 ur po porodu prejela magnezijev sulfat ter antihipertenzijsko terapijo.

Po dveh dneh je bila otročnica v izboljšanem stanju premeščena na oddelek otročnic, kjer smo postopno nižali antihipertenzijsko terapijo.

Zaključki

Pri nosečnici je prišlo do pojava novonastale hipertenzije v 31. tednu nosečnosti. Zaradi sprva odsotne proteinurije in drugih kriterijev diagnoze preeklampsije nismo postavili takoj ob sprejemu. Prva delovna diagnoza je bila poslabšanje gestacijske hipertenzije. Sicer nas proteinurija lahko tudi zavede, saj jo lahko najdemo tudi v primeru akutnega poslabšanja hipertenzije. V primeru nosečnice je bila določitev razmerja sFlt-1/PIGF pomemben laboratorijski kazalec za razlikovanje med poslabšanjem gestacijske hipertenzije in preeklampsijo. PIGF spada v družino vaskularnih endotelnih rastnih faktorjev (VEGF) in deluje proangiogeno, sFlt-1 pa deluje antiangiogeno in povzroča vazokonstrikcijo. Iz določitve njunega razmerja lahko zanesljivo odkrijemo nosečnice z velikim

tveganjem za razvoj preeklampsije. V pomoč nam je tudi pri napovedi poteka preeklampsije in pri načrtovanju poroda.

Antihipertenzijsko terapijo pri nosečnicah uvedemo, kadar krvni tlak naraste preko 140/90 mmHg, ciljne vrednosti so 120–140/85 mmHg. Paziti moramo, da pri uvajanju zdravil ne pride do prevelikih znižanj ali nihanj krvnega tlaka, saj s tem lahko poslabšamo pretok krvi skozi posteljico in s tem ogrozimo plod. Ob nižanju močno povišanega krvnega tlaka pri nosečnici moramo poleg nadzora nosečnice skrbno nadzorovati tudi plod. Plod spremljamo s pomočjo snemanja CTG, poleg tega smo pri omenjeni nosečnici v času bolnišničnega zdravljenja večkrat ponovili tudi ultrazvočno preiskavo.

Edino dokončno zdravljenje preeklampsije je porod. Ker se preeklampsija pojavi lahko tudi v višini nosečnosti, ko bi porod pomenil rojstvo izjemno nedonošenega novorojenčka, večkrat sprejemamo kompromise med tveganjem nedonošenosti za plod in tveganjem za zaplete pri nosečnici. Pri nosečnicah s postavljeno diagnozo preeklampsije po dopolnjenem 37. tednu nosečnosti se priporoča porod. Pri nosečnicah pred 37. tednom nosečnosti lahko nosečnost podaljšamo, če ugotavljamo dobro stanje nosečnice in ploda ter ob tem ni znakov za težko preeklampsijo. Ob diagnozi težke preeklampsije (vsaj eden od naslednjih znakov: krvni tlak nad 160/110 mmHg, okvarjena ledvična funkcija nejasne etiologije, motnje centralnega živčnega sistema, pljučni edem ali cianoza, epigastrična bolečina in vsaj dvakratno povišane vrednosti transaminaz, trombocitopenija manj kot $100 \times 10^9/L$) se odločimo za stabilizacijo nosečnice, morebitno maturacijsko terapijo in dokončanje nosečnosti, ne glede na višino nosečnosti.

Priporočena literatura

1. Mujezinović F, Fabjan Vodušek V, Kornhauser Cerar L, Miksić M (ur.) Izbrana poglavje iz ginekologije in perinatologije 2: Preeklampsija in zastoj plodove rasti in presajalne preiskave v prvem trimesečju nosečnosti in pri novorojenčku. Maribor: Univerzitetna založba, (2021).
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2018; 39: 3021–104.
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, et al. Pregnancy Hypertension 2018; <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.05.004>
4. Magee LA, Von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. N Engl J Med 2015; 372: 407-17.
5. Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? Clin Exp Pharmacol Physiol 2014; 41: 16-21.

DISPNEJA IN TAHIARITMIJA PRI BOLNICI Z UREJENO HIPERTENZIJO – PRIKAZ PRIMERA

Dyspnea and Tachyarrhythmia in a Patient with Controlled Hypertension – Case Report

Ines Žabkar, Andrej Erhartič

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

Atrijska fibrilacija je najpogostejša klinično pomembna aritmija, ki lahko vodi do trombemboličnih zapletov. Z dobrim nadzorom hipertenzije lahko zmanjšamo verjetnost za nastanek atrijske fibrilacije in zapletov. V prispevku predstavljamo primer starejše bolnice z zgodovino pljučne embolije in dobro urejeno hipertenzijo.

83-letna gospa je oktobra 2022 prišla na redno kontrolo v ambulanto za hipertenzijo, kjer se sicer vodi zaradi povišanega tlaka, ta je dobro urejen, običajno okoli 130/80 mmHg.

V družinski anamnezi izstopa smrt babice pri 33 letih neznanega vzroka, sin je umrl zaradi srčne napake.

V letu 2017 je zaradi simptomatike prsnih bolečin in na ishemijo pozitivne cikloergometrije opravila koronarografijo, ki je pokazala normalne koronarne arterije, lahko bi šlo za mikrovaskularno angino pectoris. Ultrazvočno je bila ugotovljena ekscentrična hipertrofija levega prekata (iztisni delež 50-55%). Na kontrolnem ultrazvoku srca oktobra 2021 so ji potrdili blago funkcionalno mitralno in trikuspidalno regurgitacijo ter blago pljučno hipertenzijo. Iztisni delež je bil ob tem ohranjen (59%).

Oktobra 2019 je navajala dispnejo ob manjših naporih, ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija pljuč je potrdila subsegmentno pljučno embolijo. Zdravljena je bila sprva z nizkomolekularnim heparinom. Ultrazvok ven spodnjih okončin je pokazal površinski tromboflebitis v poteku leve vene safene parve, globoko vensko trombozo so izključili. Do marca 2020 je prejela rivaroksaban.

Gospa ima od 2013 znano nealergijsko astmo, na kontrolni spirometriji marca 2022 so bili pljučni volumni v mejah normale. Od pridruženih bolezni ima še hiperlipidemijo, steatozo jeter, polip žolčnika, divertikle sigme ter

ciste na ledvicah. 2019 je imela kompresijsko impresijski osteoporotičen zlom Th12, protruzijo L4 diska in osteoartrotične spremembe prstov rok.

Ob tokratnem pregledu oktobra 2022 je povedala, da že pol leta opaža slabše počutje, pomemben upad telesne zmogljivosti in zadihanost ob manjših naporih. Počutje se je še dodatno poslabšalo teden dni pred prihodom na kontrolo, čutila je nenehno razbijanje srca, ki jo je zbujalo tudi ponoči, zadihanost in občutek nemira. Ob tem si je izmerila povišan krvni tlak, 160/90 mmHg in pospešen srčni utrip 130 /min. Čutila je pekočo, tiščočo, intermitentno bolečino pod prsnico, ki se je širila v rame, jakost je ocenila z 9/10. Pomagala sta ji dva vpiha gliceriltrinitrata. Od takrat je imela v zadnjem tednu nizek krvni tlak, pod 110/60 mmHg. Navajala je tudi vrtoglavice, predvsem ob predklonu, v tem položaju je dobila občutek, da bo izgubila zavest.

Od redne terapije jemlje pantoprazol 40 mg, losartan 2×50 mg, ranolazin 2×500 mg in nebivolol 5 mg zjutraj, acetilsalicilno kislino 100 mg opoldne, rosuvastatin 30 mg, montelukast 10 mg zvečer, kapljice holekalciferola 4000 IE, fenoterol in ipratropijev bromid v inhalaciji ter gliceriltrinitrat po potrebi.

V statusu je na kontrolnem pregledu izstopala aritmična, tahikardna srčna akcija (137 /min) in minimalni pretibialni edemi. EKG je pokazal atrijsko fibrilacijo s tahikardnim odgovorom prekatov, zaradi simptomatike srčnega popuščanja smo se dogovorili za hospitalizacijo. V laboratorijskih izvidih sta odstopala močno povišan D-dimer (4355 µg/L) in NTpro BNP (9637,5 ng/L).

Ob sprejemu je imela nizek krvni tlak (88/75 mmHg). Prejela je metildigoksin (0,25 mg i.v.) in infuzijo fiziološke raztopine ter 7.500 IE dalteparina. Naslednje jutro po sprejemu je spontano preskočila v sinusni ritem. S CT angiografijo smo potrdili subsegmentno pljučno trombembolijo. Odmerek dalteparina smo povečali na 7500+5000 IE. Tekom hospitalizacije je opravila več preiskav in pregledov (običajni tumorski markerji, ginekološki pregled, UZ trebuha), ev. maligne bolezni kot sprožilca pljučne embolije nismo našli. V angiološki ambulati so izključili trombozo globokih in povrhnjih ven spodnjih okončin. UZ preiskava srca ni pokazala sprememb v primerjavi s preiskavo iz oktobra 2021. V antikoagulacijski ambulanti so ji uvedli NOAK - edoksaban 30 mg zjutraj.

Predstavili smo primer bolnice z dolgoletno urejeno arterijsko hipertenzijo, ki smo jo obravnavali zaradi simptomatike srčnega popuščanja ob novoodkriti atrijski fibrilaciji, glede na anamnezo je trajala verjetno okoli 7 dni. Ob tem smo potrdili tudi manjšo subsegmentno pljučno embolijo, ki je bila verjetni sprožilni dejavnik za atrijsko fibrilacijo. Glede na slednjo predvidevamo trajno antikoagulacijsko zdravljenje.

URAVNAVANJE KRVNEGA TLAKA PRI BOLNIKU S SIMPTOMATSKO STENOZO NOTRANJE KAROTIDNE ARTERIJE – PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

Blood Pressure Control in a Patient with Symptomatic Internal Carotid Artery Stenosis – a Clinical Case Report

Sara Minić¹, Janja Pretnar Oblak^{1,2}

¹Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrolško terapijo, Nevrolška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Uvod

Uravnavanje krvnega tlaka v akutnem obdobju možganske kapi je ključnega pomena za dober izid bolezni. Ciljne vrednosti krvnega tlaka v akutnem obdobju so odvisne od tipa možganske kapi, neposredne etiologije in načina zdravljenja.

V primeru akutne ishemične možganske kapi (IMK) krvnega tlaka praviloma ne nižamo. Še posebej ključno je to v primeru hemodinamsko pomembne stenoze notranje karotidne arterije (NKA), kjer znižanje sistemskega tlaka ogroža preživetje potencialne penumbre. Mehanizem nastanka IMK v primeru karotidne stenoze večinoma sicer ni hipoperfuzijski, ampak gre za arterijo-arterijsko embolijo distalno od Willisovega kroga. Pri simptomatskih bolnikih s stenozo NKA je indicirano revaskularizacijsko zdravljenje z vstavitvijo žilne opornice ali s trombendarteriektomijo. Posega, če je le mogoče, ne izvajamo v akutni fazi IMK, saj ob prehitri reperfuziji nekrotične možganovine pogosto pride do hemoragične transformacije ishemičnega infarkta. V času pred posegom bolnikom torej ne nižamo krvnega tlaka in v tem času antihipertenzivne terapije bolniki najpogosteje ne prejemajo, skrbimo za dobro hidracijo. Med in po posegu je potreben skrben nadzor nad vrednostjo krvnega tlaka. Ob posegu lahko namreč zaradi draženja baroreceptorjev v karotidnem sinusu pride do refleksne bradikardije in

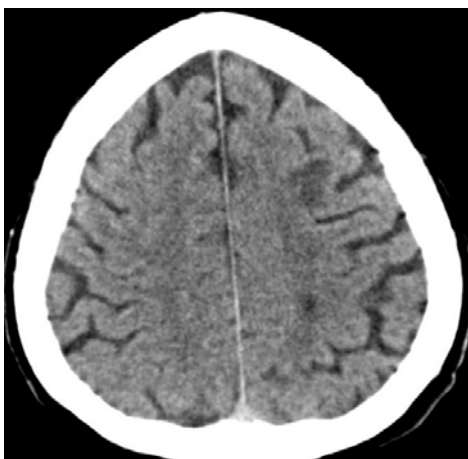
hipotenzije, po drugi strani pa so vrednosti sistoličnega krvnega tlaka nad 140 mmHg povezane z nastankom hiperperfuzijskega sindroma. Ob stenozi NKA visoke stopnje je distalno prisotna kronična ishemija s posledično maksimalno dilatacijo arteriol, ki nimajo sposobnosti avtoregulacije z vazokonstrikcijo. Povišanje srednjega arterijskega tlaka lahko pripelje do povečane perfuzije oziroma hiperperfuzijskega sindroma, ki se kaže z glavobolom, epileptičnim napadom in celo znotrajmožgansko krvavitvijo. Le ob dobrem poznavanju patofiziološkega dogajanja in skrbnem uravnavanju krvnega tlaka v različnih fazah zdravljenja je izid dober.

Klinični primer

75-letni bolnik z arterijsko hipertenzijo je bil zaradi ohromelosti desne zgornje okončine in prehodne motorične disfazije sprejet na Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno terapijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Pet dni pred sprejemom je utrpel nenadno izgubo govora in ohromelost desne zgornje okončine, ki je izzvenela v eni uri. Dve uri pred sprejemom je ponovno opazal, da ne more izgovarjati besed, kar je do sprejema v večji meri izzvenelo. Sicer ima znano ishemično bolezen srca, je po vstavitvi žilne opornice, ima hiperlipidemijo in arterijsko hipertenzijo. V redni terapiji je prejemal Prenewel 4/1,25 mg. Nekaj dni pred sprejemom je opazal nižje vrednosti krvnega tlaka, zato zdravila ni vzel.

V nevrološkem statusu smo, kljub navajanju normalizacije stanja, opazili nižje položen desni ustni kot, blago parezo desne zgornje okončine ter plantarni odziv v ekstenziji desno (NIHSS 2, mRS 1). Krvni tlak ob sprejemu je bil 118/86 mmHg. Obravnavan je bil kot kandidat za intravensko trombolizo (IVT). Opravljena je bila multimodalna slikovna diagnostika. CT glave je prikazal demarkirano ishemično področje v področju leve srednje možganske arterije (slika 1). Na CTA pa je bila opisana subtotalna zožitev leve NKA (slika 2). Zaradi že demarkirane IMK gospod ni bil kandidat za intravensko trombolizo. Glede na simptomatsko hemodinamsko pomembno zožitev leve NKA je bil glede urgentne revaskularizacije konzultiran interventni radiolog, ki se za urgentno angioplastiko NKA z vstavitvijo žilne opornice (KAS) zaradi velikega tveganja za hemoragično transformacijo ni odločil. V terapijo je bilo uvedeno dvotirno antiagregacijsko zdravljenje z Aspirinom in Plavixom.



Slika 1. CT glave ob sprejemu: nekaj dni staro demarkirano ishemično področje v področju levega precentralnega girusa ter srednjega frontalnega girusa



Slika 2. CT angiografija ob sprejemu: subtotalna zožitev leve notranje karotidne arterije

Tabela 1. Antihipertenzijska terapija glede na vrednosti krvnega tlaka

dan hospitalizacije	krvni tlak (mmHg)	terapija	klinična slika
0	118/86	∅	akutna ishemična kap
1	143/79	∅	brez sprememb
2	150/80	∅	
3	149/104, 155/90, 135/95	∅	
4	154/97, 118/73, 135/90	Prenessa 4 mg	

Zaradi hemodinamsko pomembno zožene leve NKA smo z namenom vzdrževanja višjih vrednosti krvnega tlaka antihipertenzijsko terapijo ukinili in bolnika intenzivno hidrirali (tabela 1). Ob tem je nevrološko stanje ostalo stabilno.

UZ vratnih arterij je potrdil stenozo leve NKA in prikazal lipiden plak na kalcinirani osnovi, ki je arterijo zoževal za vsaj 80%. Gospoda smo

predstavili na nevrološko-angiološko-nevroradiološkem konziliju, ki je indiciral angioplastiko NKA s postavitvijo žilne opornice. Poseg so načrtovali sedem dni po sprejemu, pred posegom pa so indicirali kontrolni CT glave zaradi izključitev hemoragične transformacije.

Šest dni po sprejemu je gospod opravil kontrolni CT glave, s katerim smo izključili prisotnost hemoragične transformacije, sedmi dan pa je bila opravljena KAS. Zaradi draženja baroreceptorjev v karotidnem sinusu so bile med posegom oziroma 24 h po posegu vrednosti sistoličnega krvnega tlaka nižje in so se gibale med 100 in 120 mmHg. Gospod ni prejemal antihipertenzijske terapije. Nevrološko stanje je ostalo nespremenjeno. Dan po posegu smo opravili kontrolno UZ preiskavo vratnih arterij, ki je pokazala dobro prehodno žilno opornico v levi NKA. Dan po posegu je prejel svojo predhodno antihipertenzijsko terapijo ob čemer je bil krvni tlak med 120 in 140 mmHg. Ostal je nevrološko stabilen in bil nekaj dni kasneje premeščen v zdravilišče za rehabilitacijo.

Zaključek

V akutnem obdobju možganske kapi je, še posebej v primeru karotidne stenoze, uravnavanje krvnega tlaka ključnega pomena za dober izid bolezni. Le ob dobrem poznavanju patofiziološkega dogajanja in skrbnem uravnavanju krvnega tlaka v različnih fazah zdravljenja, je izid dober.

BOLNICA Z NEUREJENIM KRVNIM TLAKOM NA PODLAGI CELODNEVNEGA SPREMLJANJA KRVNEGA TLAKA

A Patient with Elevated Blood Pressure Based on Ambulatory Blood Pressure Monitoring

Andrej Kravos

Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta v Mariboru,
Taborska ulica 8, 2000 Maribor

Zasebna zdravniška ordinacija, Andrej Kravos, dr. med., Prešernova
ulica 6, 3310 Žalec

Osnovni podatki o bolnici

Gospa je stara 66 let in je upokojena delavka. Živi na podeželju z možem. Imata manjšo kmetijo, ki jo rada obdelujeta in si tako izboljšata finančno stanje. Otroci so se že osamosvojili in živijo ločeno od staršev.

Kronične bolezni in dosedanje zdravljenje

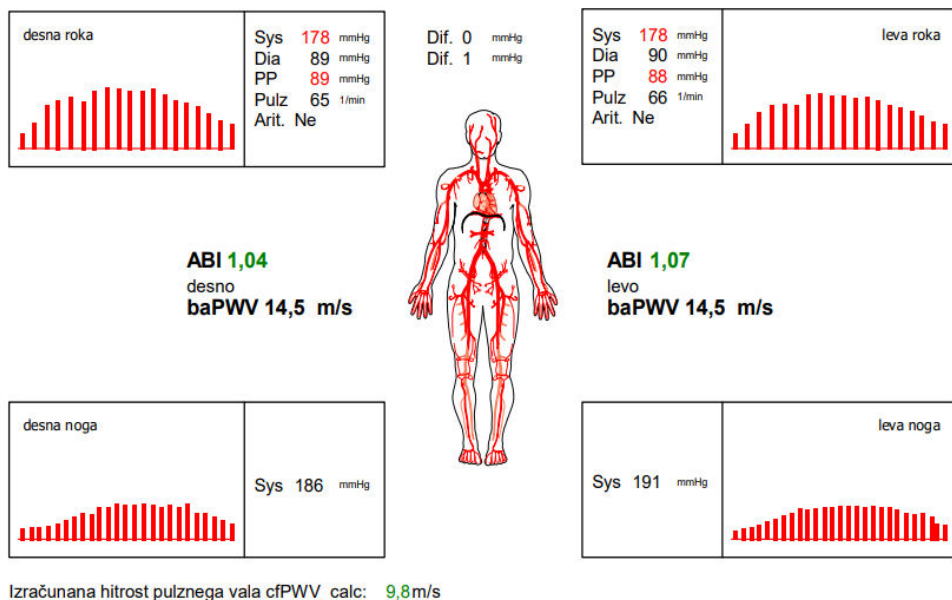
Gospa ima naslednje kronične bolezni:

- arterijsko hipertenzijo;
- sladkorno bolezen tipa 2 na dieti;
- dislipidemijo;
- debelost (ITM 30,8 kg/m²);
- degenerativne spremembe ledvene hrbtenice;
- trn petnice.

V redni terapiji ima ramipril 5 mg zjutraj, atorvastatin 20 mg zvečer in metamazol 500 mg ob bolečinah. Redno hodi na kontrolne preglede k svojemu zdravniku in diplomirani medicinski sestri v ambulantni družinske medicine. Doma si meri krvni tlak (KT) večkrat na teden.

Obravnava v ambulantni

Na kontrolni pregled v ambulantno je prišla pred 6 tedni. Diplomirana medicinska sestra je pregledala samomeritve KT. V zadnjem mesecu se je sistolični KT gibal med 125 in 145 mmHg, diastolični pa med 75 in 85



Slika 1. Gleženjski indeks in hitrost širjenja pulznega vala

mmHg. Medicinska sestra je naročila laboratorijske preiskave po protokolu, posnela je EKG in opravila meritev gleženjskega indeksa zaradi povečane koronarne ogroženosti. Pri meritvi gleženjskega indeksa je bil sistolični KT povišan, ni pa bilo pa razlik v KT med nadlaktoma (slika 1).

Meritve opravljene v ambulanti: telesna masa 85 kg, telesna višina 166 cm (ITM 30,8 kg/m²). Povprečje 3 zaporednih meritev KT v ambulanti je bilo 179/77 mmHg.

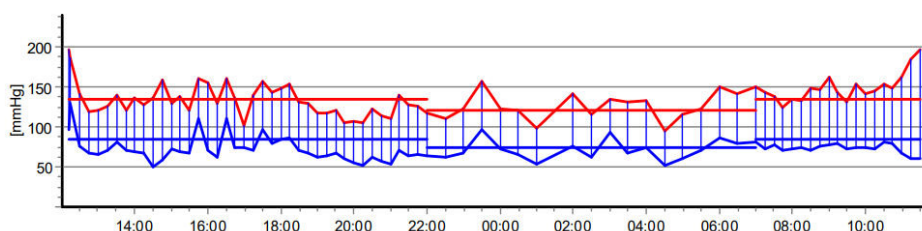
Laboratorijske preiskave:

- kompletna krvna slika v mejah normale;
- hepatogram v mejah normale;
- dušični retenti in elektroliti v mejah normale;
- lipidogram ob terapiji: LDL 1,7 mmol/L, trigliceridi 2,1 mmol/L;
- glukoza na tešče 7,4 mmol/L;
- HbA1c 6,9%;
- urat 412 mmol/L;
- urin brez sprememb.

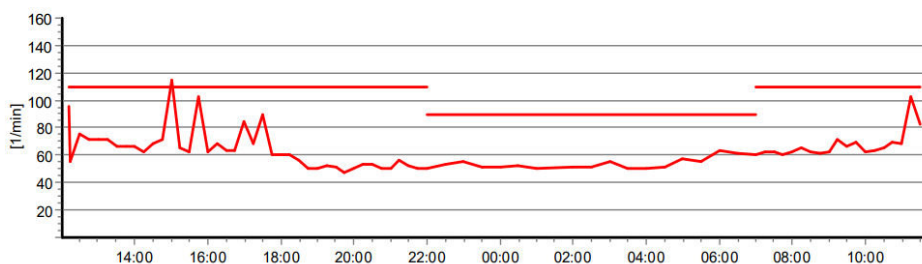
Tabela 1. Izhodiščne vrednosti celodnevnega spremljanja krvnega tlaka

povprečje	skupno	dnevno	nočno
sistolični krvni tlak (mmHg)	136,0	139,0	125,4
diastolični krvni tlak (mmHg)	72,4	72,8	70,8
utrip (/min)	62,7	65,4	53,3
nočni upad (%)	6,2		

SYS/DIA



Pulz



Slika 2. Grafični prikaz CSKT

Diplomirana medicinska sestra je pri bolnici opravila še celodnevno spremljanje krvnega tlaka (CSKT) (tabela 1, slika 2). KT, zlasti sistolični je bil povišan. Viden je bil tudi učinek bele halje. Diplomirana medicinska sestra je bolnico naročila na posvet k zdravniku.

Zdravnik pri pregledu ni ugotovil drugih večjih odklonov. Tudi znakov srčnega popuščanja in zapletov sladkorne bolezni ni bilo.

Zdravnik je zamenjal zdravila in namesto ramiprila 5 mg uvedel stalno kombinacijo perindopril arginin 5 mg / amlodipin 5 mg. Svetoval je tudi nefarmakološke ukrepe: zdravo uravnoteženo hrano, redno telesno dejavnost in hujšanje. Na kontrolo jo je naročil čez 4 tedne s ponovnim izvidom CSKT (tabela 2).

Bolnica je prišla na kontrolni pregled čez 5 tednov. Zdravila je jemala redno in ni opazala neželenih učinkov. Pričela je hoditi vsaj trikrat tedensko po 1

Tabela 2. Vrednosti celodnevnega spremljanja krvnega tlaka ob kontrolnem pregledu

povprečje	skupno	dnevno	nočno
sistolični krvni tlak (mmHg)	126,4	130,3	119,1
diastolični krvni tlak (mmHg)	70,2	72,1	68,7
utrip (/min)	62,7	65,4	53,3
nočni upad (%)	6,4		

uro in je shujšala za 1 kg. Samomeritve KT so bile: sistolični KT od 110 do 150 mmHg in diastolični krvni tlak od 70 do 74 mmHg. KT v ambulantni (povprečje 3 meritev): 168/74 mmHg, utrip 76 /min. Tudi vrednosti CSKT so bile v mejah normale.

Zaključek

Prikazan je primer bolnice z neurejenim KT v ambulantni. Sprememba zdravil in okrepitev nefarmakoloških ukrepov sta bila učinkovita. Kontrolne vrednosti CSKT so bile normalne. Meritve KT v ambulantni so pogosto zavajajoče. CSKT ima v ambulantah družinske medicine pomembno vlogo pri vodenju bolnikov z arterijsko hipertenzijo

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, državljani 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 mmHg, druga pa 183/100 mmHg. 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 mmHg. Tudi ob pregledu v ambulantni so bile izmerjene vrednosti krvnega tlaka v območju hipertenzije:¹ 182/100 mmHg na levi roki in 180/100 mmHg 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 antihipertenzijskih 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 (SCORE2%)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 mmHg, 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 mmHg. V sporočilu je navajal je občutek šibkosti in težave s koncentracijo, kar je pripisoval zdravlilu. 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].

CELODNEVNO SPREMLJANJE KRVNEGA TLAKA V AMBULANTI DRUŽINSKE MEDICINE – PRIKAZ PRIMERA

Ambulatory Blood Pressure Monitoring in a Family Medicine Out-Patient Clinic – Case Report

Jana Govc Eržen

Zdravstveni dom Celje, Gregorčičeva 5, 3000 Celje

Uvod

O arterijski hipertenziji govorimo, če je v ambulantni izmerjen sistolični krvni tlak (KT) ≥ 140 mmHg in/ali diastolični KT ≥ 90 mmHg. Esencialno arterijsko hipertenzijo ima več kot 90% bolnikov, pri tej obliki vzroka bolezni ne poznamo, pomemben vpliv na pojavnost arterijske hipertenzije imajo dejavniki življenjskega sloga (dosoljevanje hrane, telesna nedejavnost, tvegano pitje alkoholnih pijač, debelost). Manj kot 10% bolnikov ima sekundarno hipertenzijo, pri kateri je zvišan krvni tlak posledica bolezni ledvic, endokrinih bolezni, bolezni srca ali nastane kot posledica uživanja nekaterih zdravil. Prevalenca hipertenzije v populaciji je med 30 in 45%, pri starejših od 60 let pa celo $>60\%$.

V ambulantni družinske medicine postavimo diagnozo arterijske hipertenzije na osnovi meritve KT v ambulantni, na osnovi meritev KT doma ali na osnovi celodnevnega spremljanja krvnega tlaka (CSKT). Za postavitev diagnoze arterijske hipertenzije so potrebne povišane vrednosti KT ob vsaj dveh obiskih v ambulantni oziroma povišane vrednosti ob domačih meritvah (7 dni zapored meritve KT zjutraj in zvečer, upoštevamo povprečje meritev šestih dni, meritev prvega dne ne upoštevamo).

CSKT je utemeljeno v vseh primerih, ko hipertenzije z drugimi metodami merjenja KT ne moremo zanesljivo potrditi ali opredeliti. CSKT je priporočljivo za odkrivanje in vrednotenje prikrite hipertenzije, hipertenzije bele halje, pri rezistentni hipertenziji, pri nosečnicah z zvišanim KT v ambulantni, pri posturalni in postprandialni hipertenziji (pri zdravljenih in nezdravljenih), pri znatni spremenljivosti KT ob konvencionalnem merjenju KT. Prav tako je CSKT priporočljivo za oceno urejenosti KT pri zelo ogroženih bolnikih, pri preiskovancih z izrazitim porastom KT ob telesni obremenitvi, za oceno simptomov, ki nakazujejo hipertenzijo med

Tabela 1. Vrednosti krvnega tlaka, ki opredeljujejo hipertenzijo ob različnih načinih merjenja krvnega tlaka

način merjenja KT	SKT (mmHg)	DKT (mmHg)	
meritve v ambulantni	≥140	in/ali	≥90
24-urno merjenje KT			
podnevi (budnost)	≥135	in/ali	≥85
ponoči (spanje)	≥120	in/ali	≥70
24-urno povprečje	≥130	in/ali	≥80
KT doma -povprečje	≥135	in/ali	≥85

KT – krvni tlak, SKT – sistolični krvni tlak, DKT – diastolični krvni tlak

zdravljenjem, za oceno KT v nočnem času pri sumu na hipertenzijo v nočnem času (pri motnjah dihanja v spanju, kronični ledvični bolezni, sladkorni bolezni, endokrinih vzrokih hipertenzije). Vrednosti krvnega tlaka, ki opredeljujejo hipertenzijo ob različnih načinih merjenja so prikazane v tabeli 1.

Primer bolnika

45-letni bolnik (PM) je prišel na predčasni kontrolni pregled, ker si je doma izmeril povišan sistolični KT – 170 mmHg. Bolnik se zdravi zaradi arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni tip 2, hiperlipidemije in periferne arterijske okluzivne bolezni. Zaradi arterijske hipertenzije se zdravi tudi oba starša. Bolnik je po poklicu avtomehanik, kadi do 20 cigaret na dan, alkohol uživa le občasno. Izračunan ITM (indeks telesne mase) je 31 kg/m², opravi dve meritvi krvnega tlaka: 1. meritev: 145/84 mmHg, 2. meritev: 140/82 mmHg. V redni terapiji prejema naslednja zdravila: perindopril 5 mg, acetylsalicylic acid 100 mg, rosuvastatin/ezetimibe 40/10 mg, metformin/empagliflozin 5/1000 mg 2×1 tbl, bisoprolol 5 mg.

Bolnika je bil napoten na CSKT.

V izvidu CSKT so bili zabeleženi sledeči podatki: ambulantno merjenje KT je trajalo 23 h 54 min 55 s, od 41 meritev je bilo 41 veljavnih, kar predstavlja 100% uspešnost izmerjenih meritev. Povprečni sistolični KT je bil 147 mmHg, povprečen diastolični KT pa 97 mmHg, Maksimalni sistolični KT 179 mmHg je bil izmerjen ob 8:30 uri, minimalni 123 mmHg pa ob 3:00 uri, povprečen srčni utrip je bil 78 utripov/minuto. Uporabljene omejitve pri izvedbi merjenja: dan: 135/85 mmHg, noč: 120/75 mmHg, kar 93% izmerjenih vrednosti sistoličnega in 98% diastoličnega KT je preseglo te omejitve.

Glede na prisotnost sočasnih bolezni je pri bolniku prisotno zelo veliko tveganje za srčno-žilne dogodke. Prav zaradi tega je zelo pomembno doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka, krvnega sladkorja, LDL holesterola (znižanje LDL za vsaj 50% od izhodiščne vrednosti in s terapevtskim ciljem za LDL <1,4 mmol/L).

Pri osebah s sladkorno boleznijo, ki prejemajo antihipertenzijska zdravila, je priporočljivo ciljno znižanje SKT do 130 mmHg in <130 mmHg, če oseba to prenaša, vendar ne <120 mmHg, ciljni DKT <80 mmHg, vendar ne <70 mmHg. Glede na podatke o izmerjenih vrednostih KT v sklopu CSKT sem bolniku uvedla v terapijo kombinacijo perindopрила, amlodipina in indapamida in ga naročila na kontrolno CSKT čez 5 mesecev. V izvidu CSKT so zabeleženi sledeči podatki: od 41 meritev je bilo 41 veljavnih, kar predstavlja 100% uspešnost izmerjenih meritev. Povprečni sistolični KT je bil 128 mmHg, povprečen diastolični KT pa 86 mmHg, povprečen srčni utrip je bil 78 utripov /minuto.

Zaključek

Zdravniki družinske medicine smo pri sprejemanju odločitev glede obravnave bolnikov z arterijsko hipertenzijo najbolj odvisni od meritev KT v ambulantni in meritev KT, ki jih bolnik opravi v domačem okolju. Razpoložljivost naprav za CSKT je omejena, izvedba pa priporočljiva predvsem za ugotavljanje hipertenzije bele halje in prikrite hipertenzije ter za oceno urejenosti KT pri zelo ogroženih bolnikih. Prav zaradi tega bi morala biti aparatura za CSKT standardna oprema vsake ambulate družinske medicine.

Priporočena literatura

1. Accetto R, Salobir B, Brguljan Hitij J, Dolenc P. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2013. Zdrav Vestn 2014; 83: 727-58.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al., Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens 2018; 36: 1953-2041.
3. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2019; ehz455.

HIPERTENZIVNA KRIZA OB PREJEMANJU NESTEROIDNIH ANTIREVMATIKOV PRI BOLNIKU NA PERITONEALNI DIALIZI

Hypertensive Crisis in a Patient on Peritoneal Dialysis Receiving Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs

Nino Vreča,¹ Tadej Petreski,^{1,2} Nejc Piko,³ Tadej Zorman,³ Barbara Kit,⁴
Sebastjan Bevc^{1,2}

¹Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000
Maribor

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

³Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični
center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

⁴Oddelek za intenzivno interno medicino, Klinika za interno medicino,
Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Hipertenzivna kriza

Arterijska hipertenzija (AH) je širom sveta vse pogostejša bolezen. Akutna manifestacija se lahko kaže kot hipertenzivna kriza, ki se v osnovi obravnava kot nujno ali urgentno stanje. Opredeljena je kot nenadno povišanje vrednosti krvnega tlaka nad 180/120 mmHg.¹ Nezdravljena AH in hipertenzivna kriza lahko vplivata na celoten srčno-žilni sistem, ledvici, možgane in oči, približno 50% bolnikov s hipertenzivno krizo pa predhodno nima znane AH.^{1,2}

Najpogostejši vzroki za pojav hipertenzivne krize so neustrezno jemanje predpisane antihipertenzijske terapije, interakcije med zdravili kot so nesteroidni antirevmatiki (NSAR) in kemoterapija, ali sekundarni vzroki kot so bolečina, hipervolemija, kronična ledvična bolezen (KLB), hiperaldosteronizem, renovaskularna hipertenzija in feokromocitom.¹

Pri obravnavi hipertenzivne krize moramo biti pozorni predvsem na pojav simptomov kot so močan glavobol, nevrološki izpadi, delirij, navzeja in bruhanje, bolečina v prsnem košu, bolečina v hrbtu, dispneja ipd., saj bi ob prisotnosti le-teh lahko šlo že za hujšo okvaro tarčnih organov.¹

Kronična ledvična bolezen in arterijska hipertenzija

AH je eden izmed poglavitnih dejavnikov, ki lahko vplivajo na slabšanje ledvične funkcije. Prav tako pa je KLB lahko vzrok povišanih vrednosti krvnega tlaka, kjer se pogostost AH večja z upadom ledvične funkcije (zmanjšanjem glomerulne filtracije).³ Pri bolnikih s KLB 4. in 5. stopnje se AH pojavljala v približno 87%.⁴

Patofiziologija AH pri bolnikih s KLB je multifaktorska. Nanjo vplivajo predvsem elektrolitsko in vodno neravnovesje, pretirano vzdražen simpatični živčni sistem in motnje v delovanju renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema.⁵ Pogosto je pri bolnikih s KLB porušena avtoregulacija, kar lahko vodi do zmanjšanja glomerulne filtracije, glomeruloskleroze in elektrolitskih motenj. Urejenost krvnega tlaka pri bolnikih s KLB lahko poslabšajo tudi slabe prehranske navade, pretiran vnos tekočin in soli ter uživanje NSAR.³

Pri bolnikih s KLB je pogosta odporna (rezistentna) AH, pri kateri so prisotne visoke vrednosti krvnega tlaka kljub terapiji s vsaj tremi različnimi antihipertenzijskimi zdravili.³ Na nastanek odporne AH pomembno vplivajo zmanjšano izločanje natrija, hipervolemija in prekomerna telesna teža. Prav tako je potrebno izključiti sekundarne vzroke AH. Pri bolniki s KLB in odporno AH so zabrisane razlike med dnevnimi in nočnimi vrednostmi krvnega tlaka, kar ugotovimo s celodnevним spremljanjem krvnega tlaka.³

Nesteroidni antirevmatiki in arterijska hipertenzija

Jemanje NSAR lahko poviša vrednosti krvnega tlaka tako pri normotenzivnih ljudeh kot pri bolnikih z AH in pri bolnikih s KLB. Pri bolnikih z odporno AH in pridruženo KLB je povišanje krvnega tlaka še bolj očitno.⁶ Mehanizem vpliva NSAR na krvni tlak ni povsem pojasnjen, povezan naj bi bil predvsem z zadrževanjem soli in vode ter povišano sintezo endotelina-1 in s tem povišanim perifernim žilnim uporom. Ob jemanju NSAR lahko pride do izničenja učinka antihipertenzijskih zdravil, saj je vazopresorni učinek NSAR močnejši od vazodilatatornega učinka zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze in zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Metaanaliza je pokazala, da selektivni zaviralci ciklooksigenaze – koksibi vplivajo na krvni tlak bolj kot neselektivni ali placebo.⁶

Predstavitev primera

55-letni bolnik, z znano KLB 5D stopnje na peritonealni dializi, IgA nefropatijo in AH, je bil sprejet na Oddelek za nefrologijo zaradi hipertenzivne krize.

Bolnik je prvič obiskal nefrološko ambulantno leta 1999, pozneje je bila v sklopu diagnostike KLB opravljena ledvična biopsija in potrjena diagnoza IgA glomerulonefritis in hipertenzivna nefroskleroza. Ob rednem vodenju v nefrološki ambulantni smo pri bolniku opazili progres ledvične bolezni do končne ledvične odpovedi. Sprva je bolnik opravljal hemodialize, nato je leta 2016 prešel na peritonealno dializo. Ob zadnji kontroli meseca septembra 2022 je zaradi suma na hipertrofijo dlesni ob terapiji z amlodipinom le-ta bil zamenjan za terapijo s telmisartanom in lacidipinom. Redno je prejemal še doksazosin, moksonidin, karvedilol in minoksidil. Diuretične terapije, ob odsotnosti rezidualnega seča, ni imel predpisane. Bolnik je bil tlačno urejen s sistoličnim krvnim tlakom med 130 in 150 mmHg.

Oktobra 2022, 14 dni pred hospitalizacijo, je zaradi močnih bolečin v kolenu nekaj dni jemal protibolečinsko terapijo z NSAR (naproksen). Povedal je, da je ob tem opazil nekoliko povišan krvni tlak, zato je terapijo z NSAR opustil. Kljub temu so se pojavili močnejši glavoboli, izmeril si je zelo visok krvni tlak, vrednosti sistoličnega krvnega tlaka so znašale od 200 do 230 mmHg.

Ob sprejemu na oddelek smo nadaljevali z njegovo stalno antihipertenzijsko terapijo in povišali odmerek minoksidila. Vrednosti krvnega tlaka niso upadle, zato smo v terapijo dodatno uvedli gliceriltrinitrat v kontinuirani infuziji. Zaradi simptomatike hipertenzivne encefalopatije je bolnik opravil urgentni CT glave, ki ni pokazal posebnosti. Kljub višanju odmerka gliceriltrinitrata so vrednosti krvnega tlaka ostale visoke, zato smo se odločili za stopnjevanje terapije in uvedli urapidil v kontinuirani infuziji. Vrednosti krvnega tlaka so ob vsej terapiji znašale vse do 238/118 mmHg, zato smo bolnika zaradi potrebe po invazivnem spremljanju krvnega tlaka in za nadaljevanje zdravljenja, premestili na Oddelek za intenzivno interno medicino. Po dodatnem povišanju odmerkov intravenozne terapije in dodatni uvedbi labetalola v kontinuirani infuziji so vrednosti krvnega tlaka ustrezno upadle in se stabilizirale. Postopoma smo lahko ukinili intravenozno terapijo in uvedli spironolakton ter prilagodili odmerke ostale peroralne antihipertenzijske terapije. Za

oceno in izključitev hipervolemije kot vzroka za hipertenzivno krizo smo pri bolniku opravili bioimpedančne meritve (ang. »body composition measurement« – BCM) ter ultrazvočno preiskavo pljuč in spodnje votle vene. V času obravnave je bil bolnik dodatno pregledan s strani oftalmologa, ki je opisal hipertenzivno retinopatijo 2. stopnje. Bolnik je bil ponovno premeščen na Oddelek za nefrologijo. CT nadledvičnic je bil v mejah normale, izključili smo feokromocitom kot možen sekundarni vzrok AH, serumske razmerje renina in aldosterona je bilo, z ozirom na prejemanje številnih antihipertenzivov, ustrezno. Vrednosti krvnega tlaka so ostale stabilne in znižane, zato smo bolnika z optimizirano peroralno antihipertenzivno terapijo (karvedilol 25 mg 2×1 tbl, moksonidin 0,3 mg 2×1 tbl, lacidipin 4 mg 2×1 tbl, spironolakton 25 mg tbl, telmisartan 80 mg tbl, doksazosin 8 mg 2×1 tbl) odpustili domov.

Ves čas hospitalizacije smo pri bolniku izvajali zdravljenje s peritonealno dializo.

Zaključek

Pri bolnikih z odporno AH je potrebno posumiti na možnost hipertenzivne krize ob minimalnih simptomih, kot sta glavobol ali slabost. Ključno je izključiti sekundarne vzroke povišanega krvnega tlaka, kjer ne smemo pozabiti na možen vpliv zdravil, predvsem ob samozdravljenju. Vodenje bolnikov s KLB in AH je velikokrat zahtevno, saj je pri nekaterih anuričnih posameznikih onemogočena uporaba diuretikov in je zato ocena njihovega volumskega stanja še pomembnejša, hkrati so neželeni učinki nekaterih antihipertenzijskih zdravil lahko bolj izraženi.

Literatura

1. Taylor DA. Hypertensive Crisis: A Review of Pathophysiology and Treatment. Crit Care Nurs Clin North Am. 2015;27(4):439-47. doi: 10.1016/j.cnc.2015.08.003.
2. Ipek E, Oktay AA, Krim SR. Hypertensive crisis: an update on clinical approach and management. Curr Opin Cardiol. 2017;32 (4): 397-406. doi: 10.1097/HCO.0000000000000398.
3. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. Adv Exp Med Biol. 2017; 956: 307-25. doi: 10.1007/5584_2016_84.
4. Tedla FM, Brar A, Browne R, Brown C. Hypertension in chronic kidney disease: navigating the evidence. Int J Hypertens 2011; 2011: 132405. doi: 10.4061/2011/132405.
5. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019; 74 (1):120-31. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.12.044.
6. Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. Arch Intern Med. 2005; 165 (5): 490-6. doi: 10.1001/archinte.165.5.I0150013.