

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO  
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

VIII. STROKOVNI SESTANEK  
SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

# ZBORNİK

Ljubljana, 1. oktober 1999



SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO  
SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

VIII. STROKOVNI SESTANEK SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

# **ZBORNİK**

Ljubljana, 1. oktober 1999



SEKCIJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO  
PRI SLOVENSKEM ZDRAVNIŠKEM DRUŠTVU

IZVRŠILNI ODBOR SEKCIJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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

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

## ORGANIZACIJSKI ODBOR

doc. dr. Rok Accetto, dr. med.  
mag. Jana Brguljan, dr. med.

## UREDNIK ZBORNIKA

mag. Primož Dolenc, dr. med.

## SPONZORJI SREČANJA

Bayer Pharma d.o.o.  
Boehringer Ingelheim Pharma, Podružnica v Ljubljani  
Bristol-Myers Squibb d.o.o.  
Eli Lilly (Suisse) S.A., Branch Office  
Hoechst marion Roussel d.o.o.  
Hoffman La Roche Ltd., Podružnica Ljubljana  
JDC d.o.o.  
Knoll AG, Podružnica Knoll Ljubljana  
Krka p.o. Novo mesto  
Lek d.d.  
Merck d.o.o.  
Merck Sharp & Dohme Idea Inc.  
Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji  
Velebit KMS

## TISK

Planprint d.o.o., Ljubljana

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

STROKOVNI SESTANEK  
PROGRAM

Petek, 1. oktober

8.00 – 9.00 *Registracija*

9.00 – 9.30 *Otvoritev*

9.30 – 10.15 Hypertension Optimal Treatment: prospective randomized clinical data to document the blood pressure target during antihypertensive treatment (Študija HOT: prospektivni randomizirani klinični podatki za doseganje tarčnega krvnega tlaka med antihipertenzivnim zdravljenjem, S. E. Kjeldsen)

10.15 – 10.20 Razpravljanje

10.20 – 11.05 Usefulness of fixed-dose combinations in the treatment of hypertension (Uporabnost kombiniranih zdravil s stalnimi odmerki pri zdravljenju hipertenzije, B. Waeber)

11.05 – 11.10 Razpravljanje

11.10 – 11.30 *Premor*

11.30 – 12.15 Predictive value of exercise testing in cardiovascular disease (Napovedna vrednost obremenitvenega testiranja pri srčnožilnih boleznih, R. Fagard)

12.15 – 12.20 Razpravljanje

12.20 – 12.45 Hipertrofija levega prekata – športno srce (B. Kolšek, P. Dolenc)

12.45 – 12.50 Razpravljanje

12.50 – 14.00 *Kosilo*

14.00 – 14.30 Smernice za obravnavo arterijske hipertenzije. I. del: tveganje bolnika s hipertenzijo in zdrav način življenja (R. Accetto)

14.30 – 15.00 Smernice za obravnavo arterijske hipertenzije. 2. del: nadzor hipertenzije z zdravili (J. Dobovišek)

15.00 – 15.15 Hipertenzivna nujna stanja (B. Bucić, B. Čegovnik)

15.15 – 15.30 Razpravljanje in potrditev smernic

15.30 – 16.00 *Premor*

16.00 – 16.20 Antagonisti angiotenzina II (R. Accetto)

16.20 – 16.40 Klinične raziskave z inhibitorji angiotenzinske konvertaze (J. Brguljan, A. Marn-Pernat)

16.40 – 17.00 Klinične raziskave z diuretiki in blokatorji beta adrenergičnih receptorjev (A. Žemva)

17.00 – 17.20 Klinične raziskave s kalcijevimi antagonisti (P. Dolenc)

17.20 – 17.30 *Zaključek srečanja*

17.30 – 18.10 *Poslovno-organizacijski sestanek članov Sekcije za arterijsko hipertenzijo*

19.00 *Svečana večerja*





## ABECEDNI SEZNAM AVTORJEV

doc. dr. Rok Accetto, dr. med.

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

mag. Jana Brguljan-Hitij, dr. med.

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

Bruno Bucić, dr. med.

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

Borut Čegovnik, dr. med.

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

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

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

mag. Primož Dolenc, dr. med.

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

Robert Fagard, MD, PhD, Prof. of Medicine

Hypertension and cardiovascular rehabilitation unit, University of Leuven, Leuven, Belgium

Sverre E. Kjeldsen, MD, PhD

Department of Cardiology, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway

prim. Borut Kolšek, dr. med.

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

mag. Andreja Marn-Pernat, dr. med.

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

Bernard Waeber, MD, PhD

Division of Clinical Pathophysiology, University Hospital, Lausanne, Switzerland

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

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

## SEZNAM KRATIC

24 NMKT – 24-urno neinvazivno merjenje krvnega tlaka  
A/M AH – akcelerirana/maligna arterijska hipertenzija  
ACE – konvertaza angiotenzina  
AH – arterijska hipertenzija  
AT - angiotenzin  
AT1 – podvrsta receptorja angiotenzina  
CKRV – cerebro-kardio-reno-vaskularne bolezni  
CVI – možganska kap (cerebrovaskularni inzult)  
DA – disekcija aorte  
DKT – diastolični krvni tlak  
HE – hipertenzivna encefalopatija  
HK – hipertenzivna kriza  
HLP – hipertrofija levega prekata  
ITM – indeks telesne mase  
KT – krvni tlak  
MLP – masa levega prekata  
PTO – prizadetost tarčnih organov  
SKT – sistolični krvni tlak  
TEE – transezofagealni ehokardiogram

## **HYPERTENSION OPTIMAL TREATMENT: PROSPECTIVE RANDOMIZED CLINICAL DATA TO DOCUMENT THE BLOOD PRESSURE TARGET DURING ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT**

Sverre E. Kjeldsen for the HOT Study Group  
Department of Cardiology, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway

The Hypertension Optimal Treatment Study was a prospective trial conducted by 1900 investigators in 26 countries. The aims were to evaluate the relationship between three levels of target diastolic blood pressure (BP) (<80, <85 or <90 mm Hg) and cardiovascular (CV) morbidity and mortality in hypertensive patients and to examine the effects on CV morbidity and mortality of 75 mg aspirin daily versus placebo. A total of 18,790 patients between 50 and 80 years, with average untreated blood pressure 170/105 mm Hg (100-115 mm Hg) had been randomized by the end of April 1994. Treatment was initiated with felodipine 5 mg daily and additional therapy was given in accordance with a set protocol. Diastolic blood pressure was lowered to about 81, 83 and 85 mm Hg in the three target groups. After 3.8 years of follow-up and 71,051 patients years altogether 683 primary endpoints (CV death, MI, stroke) had been accepted by the endpoint committee. At that time as many as 78% of the patients were still taking the calcium-antagonist, 42% ACE-inhibitors, 28% beta-blockers and 22% diuretics. Analysis with a Poisson model to assess blood pressure as a continuous variable vs. primary endpoints suggested the optimal target blood pressure to be 138.5/82.6 mm Hg. There were fewer myocardial infarctions (MIs) in target group <80 (p=0.05), especially in women (p=0.034, n=8,883). The study contained 1500 patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) (8%) and their cardiovascular (CV) mortality was reduced by >50% in target group <80. As many as 3000 patients had a history or ECG-changes compatible with previous ischemic CV disease and they achieved fewer strokes in target group <80. Aspirin lowered the primary endpoints by 15% (p=0.03) and MIs by 36% (p=0.002) but induced 59 more bleedings that required hospital treatment. Thus, the HOT Study shows the benefits of lowering the BP down to below 140/85 mm Hg in patients between 50 and 80 years to optimally protect against complications - 30 (20-40) patients had to be treated for 5 years to prevent one primary endpoint. Aspirin may be an additional treatment in selected patients with high risk for myocardial infarction.

### **Reference**

Hansson L et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low--dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.



## **USEFULNESS OF FIXED-DOSE COMBINATIONS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION**

Bernard Waeber

Division of Clinical Pathophysiology, University Hospital, Lausanne Switzerland

Essential hypertension is a highly heterogeneous disease involving several pressor systems. It is therefore not surprising that a drug acting by a given mechanism normalizes blood pressure in only a fraction of hypertensive patients. Co-administering two medications that lower blood pressure by different mechanisms allows an increase in antihypertensive efficacy. The differential impacts on the cardiovascular system increase the likelihood of neutralizing the main factor responsible for the blood pressure elevation and largely prevent the compensatory responses triggered by the separate components of the combination and/or the blood pressure reduction itself.

An important issue when considering lifelong treatment, as required for hypertension is tolerability. Ideally, the blood pressure of each patients should be normalized with a well tolerated drug regimen having no adverse effect on the metabolism of glucides and lipids as well as on the quality of life. Most antihypertensive agents have dose-dependent side-effects. Combinations of low doses of antihypertensive agents might, in terms of tolerability, be advantageous to the patient. A number of studies have confirmed that the increased effectiveness obtained by combined treatment with two drugs is not obtained at the expense of reduced tolerability compared with the individual components administered alone. This is the case for instance with the fixed-dose combination of the ACE-inhibitor trandolapril and the Ca-antagonist verapamil. It now appears that fixed low-dose combinations of antihypertensive agents might even serve as first-line medications. The rationale behind this view is that such combinations are often very effective and well tolerated, which should facilitate the long-term acceptance by the patient of the prescribed treatment.



## **PREDICTIVE VALUE OF EXERCISE TESTING IN CARDIOVASCULAR DISEASE**

Robert Fagard

Hypertension and Cardiovascular Rehabilitation Unit, University of Leuven, Leuven,  
Belgium

There is good evidence that measured physical fitness is inversely related to the incidence of coronary heart disease and mortality in the population. Such relationships have also been observed in patients with cardiovascular diseases such as hypertension, ischemic heart disease and congestive heart failure.

We measured peak oxygen uptake during an exercise test to exhaustion in 216 hypertensive patients. During 3,411 patient years of follow-up, 25 patients died and 53 patients suffered at least one fatal or nonfatal cardiovascular event. A 1 L/min higher peak oxygen uptake was independently associated with a 65% lower mortality ( $P=0.05$ ) and a 56% lower incidence of cardiovascular events ( $P=0.01$ ). It is noteworthy that blood pressure measured during exercise did not add prognostic precision to blood pressure at rest in this population.

Of 524 patients with ischemic heart disease, who performed an exercise test that could be sustained to exhaustion without limiting symptoms, 53 died during 3,213 patient years of follow-up.

All-cause cardiovascular and mortality decreased with increasing peak oxygen uptake, a 1 L/min higher peak oxygen uptake being independently associated with a 57% ( $P<0.05$ ) and 71% ( $P<0.01$ ) lower all-cause and cardiovascular mortality, respectively.

Finally, 284 patients with congestive heart failure who were referred for a pre-heart transplant work-up including exercise testing, were followed-up. During the total follow-up time of 513 years, (with censoring at the time of transplantation), 57 patients died and 149 suffered at least one fatal or non-fatal cardiovascular event. Again, exercise performance was associated with outcome, so that a 1 L/min higher peak oxygen uptake led to a 77% lower all-cause mortality ( $P<0.01$ ) and a 48% lower incidence of cardiovascular events ( $P<0.01$ ). In addition, a low exercise blood pressure was associated with a worse outcome, independently of resting blood pressure ( $P<0.01$ ).

In conclusion, measured physical fitness is positively and independently related to outcome in patients with hypertension, ischemic heart disease and congestive heart failure. The prognostic power of exercise blood pressure differs according to the studied population.





# HIPERTROFIJA LEVEGA PREKATA – ŠPORTNO SRCE

Borut Kolšek, Primož Dolenc

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

*Izvleček – Pri športni aktivnosti pogosto ugotavljamo spremembe v srčno-žilnem sistemu. Opažamo predvsem zmerno povečanje velikosti votline levega prekata, debeline sten levega prekata in njegove mase. Zdi se, da so te spremembe v povezavi z intenzivnostjo in vrsto vadbe.*

*Pregledali smo 46 slovenskih vrhunskih športnikov (72% moških) – kandidatov za olimpijske igre v Atlanti 1996, pri katerih smo iskali strukturne in funkcijske spremembe srca. Pogostnost zvečanega indeksa mase levega prekata je bila v skupini pregledanih atletov 26%, kar je primerljivo s podatki iz literature, ki obravnavajo podobne skupine športnikov. V naši skupini prednjačijo veslači in kolesarji z največjo maso levega prekata, pri njih je bila pogostnost hipertrofije levega prekata 67%. Glede na sestavo skupin nismo pričakovali niti opazili koncentrične hipertrofije levega prekata.*

## Uvod

Športna aktivnost povzroči vrsto fizioloških sprememb, ki nimajo vpliva samo na srce, temveč na ves organizem. Samo tako si lahko pravilno predstavljamo prilagoditve srca in ožilja na športni telesni napor. Vse spremembe vodijo k povečani sposobnosti človeškega telesa za opravljanje mišičnega dela. Za vrhunski športni rezultat, pa je pomembna tudi odlična koordinacija mišične aktivnosti in ne nazadnje visoka psihična motivacija. Z drugimi besedami: dosežena visoka telesna pripravljenost sama ne zadošča za izjemen športni rezultat.

Bergmann je leta 1884 v svoji doktorski dizertaciji (1) opazil, da imajo divje živali večje srce v primerjavi s podobno težkimi in starimi udomačenimi živalmi iste vrste. Prvi opis športnega srca pripada Henschenu, ki je proti koncu 19 stoletja objavil prvi članek (1), v katerem s preprosto klinično metodo (perkuzijo) ugotavlja, da je srce pri smučarjih tekačih povečano. Opazil je tudi, da se povečajo vse srčne votline in ne samo levi prekat. Pravilno je sklepal, da je povečanje srca v prid boljši zmogljivosti in da gre v bistvu za fiziološki proces. Nato je zelo točno opredelil, da gre tako za dilatacijo levega prekata kot zadebelitev sten, kar bi v moderni terminologiji imenovali ekcentrična hipertrofija levega prekata (HLP). Njegove ugotovitve v celoti držijo še danes. Kasneje so mnogi ugledni kardiologi še desetletja trdili, da gre za spremembe na srcu, ki so bolezenske ali vsaj na robu patologije.

V tem prispevku se bomo osredotočili na strukturne in funkcijske spremembe levega prekata srca, ki so povezane s športno telesno aktivnostjo. Le-ta je namreč specifična in se od športa do športa razlikuje. V osnovi jo delimo na dinamično in statično telesno aktivnost. Pri prvi se spreminja dolžina mišice ob minimalno spremenjeni napetosti v mišici in jo imenujemo tudi izotonična mišična aktivnost. Športnik te zvrsti trenira in tekmuje z dolgotrajnimi obdobji telesne aktivnosti nižje intenzivnosti. Minutni volumen in srčni utrip sta dalj časa zvišana, krvni tlak pa le malo. Klasičen primer za tako mišično aktivnost je tek. Klasičen primer za tako mišično aktivnost je tek. Pri statični telesni aktivnosti se dolžina mišic ne spreminja, napetost pa močno narašča. Tu gre za kratke in zelo hude obremenitve, pri katerih se močno dvigne krvni tlak in le malo minutni volumen. Primer take telesne aktivnosti, ki jo imenujemo tudi izometrična mišična aktivnost, je dviganje uteži. Zavedati se moramo, da je tudi pri teku v manjši meri prisotna izometrična mišična aktivnost (vzdrževanje pokončnega položaja

telesa). Zato večine športov ne bi mogli tako preprosto razvrstiti, ker gre praviloma za mešane oblike telesne aktivnosti, pri čemer je razmerje med obema vrstama mišične aktivnosti od športa do športa različno.

Srce športnika se z dolgotrajnim treningom prilagodi na velike napore. To opazimo večjim utripnim volumnom, nižjo srčno frekvenco, ter povečano votlino levega prekata. Včasih slišimo tudi funkcionalne sistolične šume, izjemne tone, vidimo elektrokardiografske spremembe in rentgenske znake kardiomegalije.

Od uveljavitve ehokardiografije se je vedenje o spremembah srca pri športu močno povečalo. Možna je postala neinvazivna ocena morfoloških in funkcijskih značilnosti športnega srca in morebitnih razlik, ki nastajajo glede na vrsto športne aktivnosti.

Ehokardiografske raziskave so pokazale, da se morfološko spremenijo pri športnikih vse srčne votline. Povečata se tudi desni prekat (2) in levi preddvor (3). Že prve raziskave (4) so odkrile razlike v velikosti in debelini sten levega prekata pri športnikih v primerjavi s kontrolnimi skupinami ali pri primerjanju različnih športnih zvrsti med seboj.

Raziskave so zajemale pretežno moške vrhunske športnike (2). Različni načini izračunavanja mase levega prekata (MLP) so pokazali, da je relativno povečana pri vrhunsko treniranih športnikih, tudi pri upoštevanju korekcij glede na telesno površino ali težo. Pri vzdržljivostnih športnikih se masa poveča pretežno na račun povečanja končne diastolične širine levega prekata. Le-ta je redko večja od 60 mm. Najvišje vrednosti so našli pri kolesarjih (70 mm). Abergel in sod (5) so mnenja, da je vzdržljivostno kolesarjenje največji izziv za povečanje MLP. Za kolesarje je značilno, da imajo tudi visoko stopnjo izometrične aktivnosti, zato imajo povečano debelino sten levega prekata in dosežajo tako visoke vrednosti MLP.

Leta 1975 je bila napravljena prva ehokardiografska študija srca pri športnikih (4). Od takrat beležimo številne raziskave, saj je ehokardiografija za opazovanje sprememb velikosti srčnih votlin, funkcije in za oceno morebitne hipertrofije levega prekata nadvse primerna. Je občutljivejša od elektrokardiografije, rentgenske preiskave srca in klinične preiskave. Pri preiskavi ne pričakujemo velikih odstopanj od normalnih vrednosti, ki pa dosežajo statistično pomembno razliko pri primerjavah. Vedno moramo upoštevati okoliščine, ki lahko vplivajo na rezultat (spol, genetika, starost, rasa) in fazo treninga. Spremembe na srcu namreč lahko nastanejo in izginejo že v dveh tednih. Upoštevati je potrebno tudi majhne razlike v tehniki snemanja in zajemanja rezultatov, ki nastajajo med različnimi ehokardiografskimi laboratoriji. Gre namreč za diskretne razlike. Raziskave so pokazale, da je širina levega prekata v diastoli večja od kontrolnih vrednosti za 10% pri vztrajnostnih športnikih, kar pomeni 33% večji končni diastolični volumen levega prekata. Pri teh športnikih se stene levega prekata le malo zadebelijo, za razliko od športnikov iz kroga statičnih mišičnih obremenitev, kjer gre predvsem za zadebelitev sten levega prekata. Taka zadebelitev je praviloma simetrična, za razliko od tiste pri hipertrofični kardiomiopatiji, ki je zelo pogosto asimetrična. Izolirano hipertrofijo septuma levega prekata najdemo pri vztrajnostnih športnikih izjemoma. Zanesljivo je dokazano, da športniki ne morejo razviti hipertrofične kardiomiopatije (kot posledice športne aktivnosti).

### **Lastni rezultati in razpravljanje**

Na naši kliniki smo leta 1996 pregledovali kandidate za nastop na olimpijskih igrah v Atlanti (tabela 1). Preiskovance smo pregledali klinično in jim napravili ultrazvočno preiskavo srca.

Tabela 1. Splošni podatki kandidatov za nastop na olimpijskih igrah v Atlanti .

	Povprečje ( $\pm$ STD)
Število preiskovancev	46
Odstotek moških	71,7%
Starost (leta)	24,6 $\pm$ 4,7
Telesna masa (kg)	75,8 $\pm$ 17,0
Telesna površina (m <sup>2</sup> )	1,9 $\pm$ 0,2
Sistolični krvni tlak (mm Hg)	116,8 $\pm$ 13,3
Diastolični krvni tlak (mm Hg)	73,4 $\pm$ 10,0
Srčni utrip (min <sup>-1</sup> )	56,1 $\pm$ 10,8
Masa levega prekata (g/m <sup>2</sup> )	105,1 $\pm$ 37,0

Tabela 2. Ehokardiografske značilnosti veslačev in kolesarjev. ESD – premer na koncu diastole, ESD – premer na koncu sistole, MLP – masa levega prekata.

	Veslači (N=8)		Kolesarji (N=4)	
	povp.	STD	povp.	STD
Aorta (mm)	34,1	2,5	33,0	1,4
Aortno okno (mm)	23,7	0,8	21,5	1,3
Levi atrij (mm)	40,4	1,6	38,0	4,3
Septum (mm)	10,4	1,2	10,3	2,1
EDD (mm)	60,1	1,8	56,8	5,6
Zadnja stena (mm)	9,2	1,2	8,8	1,7
ESD (mm)	38,1	3,3	36,5	4,7
MLP (g/m <sup>2</sup> )	188,4	36,8	153,0	15,1
MLP (g/m)	215,0	45,2	160,8	17,8

Tabela 3. Pogostnost hipertrofije levega prekata (HLP) pri vseh preiskovancih.

Skupina	Brez HLP	%	Ekcentrična HLP	%	Skupaj	%
Ostali	30	65,2	4	8,7	34	73,9
Kolesarji in veslači	4	8,7	8	17,4	12	26,1
Skupaj	34	73,9	12	26,1	46	100,0

Maso levega prekata smo določili z 2-D vodeno enodimenzionalno metodo po priporočilih Devereuxa (6). Podatke smo statistično obdelali z univariatno statistično analizo.

Ugotovili smo, da imajo največjo MLP veslači (tabela 2), ki prednjačijo tudi pri končni diastolični širini levega prekata. Naslednja skupina, ki ima visoko MLP so kolesarji (tabela 2), v obeh primerih gre za šport s kombinacijo izodinamičnega in izometričnega tipa mišičnega dela (v različnem razmerju). Vsi preiskovanci s HLP so imeli ekcentrično HLP, ker predstavnikov izrazito izometričnih športov v pregledovani skupini ni bilo, zato lastnih podatkov o morebitni koncentrični HLP ni.

Ostali kandidati niso bili predstavniki vzdržljivostnih športov in meritve niso pokazale pomembnih odstopanj od normalnega.

Pri naši skupini kandidatov za olimpijske igre je imelo HLP 26% (tabela 3). Moških je bilo 27% in žensk 23%, kar se ne ujema s podatki Marona in sod. (3), ki je ugotavljal v primerljivi raziskavi 45% pogostnost HLP, vendar skupine športnikov v literaturi niso vedno primerljive. Pelliccia in sodelavci so opazovali skupino 1309 športnikov in dobili povečano MLP, prilagojeno na telesno površino le pri 9% moških in 7% žensk, pri prilagoditvi na telesno

višino pa pri 20% moških in 4% žensk (7). Od 1309 športnikov, ki so nastopali v 38 različnih športih je bilo le 26% vrhunskih, zato je bilo število športnikov s HLP majhno. V naši skupini so bili vsi športniki v svetovnem razredu, kar je vzrok za tako razliko. Povečanja MLP so po navadi zmerno nad ali pod predvidenimi normami, razen pri omenjenih skupinah športnikov, saj so povečanja debeline sten ali velikosti levega prekata, kot smo povedali, praviloma majhna.

Pelliccia in sod (7) je med ostalim ugotovil, da ima 14% športnikov levi prekat večji od 60 mm, kar se ujema z našimi rezultati (15% oba spola: moški 13%, ženske 2%).

Pri skupini kandidatov za udeležbo na Olimpijskih igrah v Atlanti, ki so imeli povečano MLP (46%), nismo našli nenormalnih vrednosti vala E, vala A, E/A, deceleracije, IVR in frakcije zgodnje polnitve.

Pri športnikih s pretežno izometrično mišično aktivnostjo je velikost levega prekata skoraj normalna ali le malo povečana. Debelini zadnje stene in septuma pa sta bistveno večji: 14–17 mm (4), v primerjavi z vzdržljivostnimi športniki, kjer so povečanja majhna in praviloma ne presežejo normalnih vrednosti za več kot 15–19% (3).

Delitev na v dve vrsti HLP: v ekcentrično, ki je pogostejša pri dinamičnih (izotoničnih) mišičnih aktivnostih in koncentrično HLP pri statičnih (izometričnih) mišičnih aktivnostih je danes pregraba. Menimo, da se danes v vseh športih uporablja v fazi treniranja, različne tipe telesne aktivnosti, tako da se izgublja klasična delitev na pretežno statične ali dinamične športe.

Bolj zanimivo je vprašanje diastolične funkcije levega prekata, ki je pri patoloških HLP in pri nekaterih drugih bolezenskih stanjih, motena. Glede tega so v raziskavah zanimivi športniki, ki se ukvarjajo z izometričnimi športi (npr. dvigalci uteži). Pri njih so našli med izometričnim testom dvig krvnega tlaka in vzorec pretoka skozi mitralno zaklopko, kot ga vidimo pri bolnikih s hipertenzijo (8). V mirovanju pa je bil pretok normalen. Ko so podoben test napravili pri tekačih na dolge proge, sta bila pretok v diastoli in krvni tlak normalna.

V literaturi so številne raziskave potrdile domnevo, da je diastolična funkcija levega prekata pri športnem srcu normalna. Največ podatkov je za razmerje med hitrostjo zgodnje polnitve (val E) in pozne polnitve (val A). Indeks E/A je v vseh raziskavah normalen (9). Nekateri avtorji (10) omenjajo povečano hitrost zgodnje polnitve (val E). V raziskavi smo leta 1982 na naši kliniki primerjali diastolične časovne intervale pri vrhunskih športnikih z in brez elektrokardiografskih znakov za HLP in pri kontrolni skupini (11). Statistično značilnih razlik nismo našli.

Ekstremnih povečanj MLP je malo, možne so izjeme, zato je v takih primerih potrebno zelo natančno razmejiti med fiziološkimi prilagoditvami in morebitno boleznijo srčne mišice (2). Hipertrofična kardiomiopatija je namreč pogost vzrok nenadne smrti pri mladih športnikih (2). Potrebno je znati razlikovati med fiziološko hipertrofijo in zgornjo mejo, do katere lahko prilagoditev na trening gre, ter bolezensko HLP. Tukaj so pomembni tudi drugi faktorji, kot so spol, rasa in genetika. Nekatere značilnosti nam lahko pomagajo razlikovati patološke spremembe od sprememb na srcu zaradi športne aktivnosti (tabela 4).

#### Tabela 4. Spremembe srca zaradi športne aktivnosti v primerjavi z bolezenskimi spremembami.

navadno so meritve blizu zgornjih meja normalnih vrednosti ali le nekoliko nad njimi  
končni diastolični premer levega prekata redko preseže 60 mm  
medprekatni pretin ni debelejši od 16 mm in zadnja stena ne od 14 mm  
pri vztrajnostnih športnikih je kombinacija majhne votline levega prekata in debelih sten nemogoča  
asimetrična hipertrofija levega prekata je pri športnikih zelo nenavadna  
sistolična in diastolična funkcija levega prekata je vedno normalna  
srčna mišica pri športnem srcu pri preiskavi ne kaže znakov fibroze oz. drugih strukturnih sprememb, asinergij in ima normalno tkivno dopplersko preiskavo.

### **Zaključek**

Ultrazvočna preiskava na začetku kariere športnika je smiselna za ugotavljanje morebitnih srčnih boleznih, ki jih ni možno ugotoviti samo s kliničnim pregledom, kasneje pa za spremljanje morfoloških in funkcijskih prilagoditev srca. Ne smemo pozabiti, da športniki lahko tudi zbolijo med samo kariero, in da so za njih lahko usodne že začetne bolezenske spremembe, saj so podvrženi izjemnim naporom.

Zahvaljujemo se tajniku Kliničnega oddelka za hipertenzijo Eduardu Madarasu za skrben vnos podatkov.

### **Literatura**

1. Rost R. Athletes heart. Historical Perspective. In: The athletes heart. Cardiology Clinics, Maron BJ (eds). 10; 1992: 197-207.
2. Henriksen E, et al. An echocardiographic study of right and left ventricular adaptation to physical exercise in elite female orienteers. Eur Heart J 1999; 20: 309-16.
3. Maron BJ. Structural changes of the athletic heart as defined by echocardiography. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 190-203.
4. Morganroth J, et al. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. Ann Intern Med 1975; 82: 521-9.
5. Abergel E, et al. Vascular and cardiac remodeling in world class professional cyclists. Am Heart J 1998; 82: 818-23.
6. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613-8.
7. Pelliccia A, et al. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. Ann Intern Med 1999; 130: 23-31.
8. Abinader D, et al. The effects of isometric stress on left ventricular filling in athletes with isometric or isotonic training compared to hypertensive and normal controls. Eur Heart J 1996; 17: 457-61.
9. Fagard R, et al. Noninvasive assessment of systolic and diastolic left ventricular function in female runners. Eur Heart J 1987; 8: 1305.
10. Cohen JL, Segal KR. Left ventricular hypertrophy in athletes. An exercise-echocardiographic study. Med Sci Sports Exerc 1985; 17: 695.
11. Kolšek B, Žemva A. Mehanokardiografska študija športnega srca pri vrhunskih športnikih z in brez elektrokardiografskih znakov hipertrofije levega prekata. Športno-medicinske Objave, Ljubljana 1982; 19: 7-9.



# SMERNICE ZA OBRAVNAVO ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

## I. DEL: TVEGANJE BOLNIKA S HIPERTENZIJO IN ZDRAV NAČIN ŽIVLJENJA

Rok Accetto

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

*Izvleček. V drugi polovici dvajsetega stoletja smo priče progresivnemu zmanjševanju umrljivosti zaradi kardiovaskularnih bolezni v Severni Ameriki, zahodni Evropi, na Japonskem in v Avstraliji. Kljub tem obetavnim podatkom pa velja poudariti, da več kot 70% hipertonikov nima dobro nadzorovanega krvnega tlaka. Smernice vsebujejo priporočila za zmanjševanje tveganja z uravnavanjem hipertenzije v sklopu strategije nadzora tudi drugih dejavnikov tveganja. Klinična in laboratorijska ocena hipertenzivnega bolnika naj potrdi kronično zvišan krvni tlak, ugotovi vzrok (sekundarne) hipertenzije, ugotovi prisotnost okvare tarčnih organov, ugotavlja prisotnost drugih dejavnikov tveganja ter klinično stanje, ki lahko vpliva na prognozo in zdravljenje. Po ugotovljenem celotnem tveganju bolnika za nastanek bolezni srca in ožilja je potrebno načrtovano zdravljenje začeti s spremembo življenjskega stila, če ta ni primeren.*

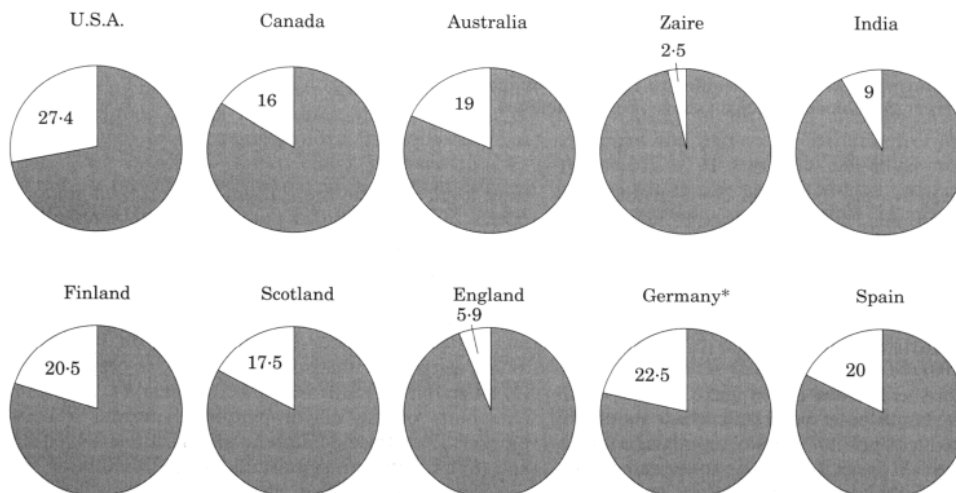
### Uvod

V drugi polovici dvajsetega stoletja smo priče progresivnemu zmanjševanju umrljivosti zaradi kardiovaskularnih bolezni v Severni Ameriki, zahodni Evropi, na Japonskem in v Avstraliji. V Evropi se je v zadnjih desetih letih umrljivost do 64. leta starosti zaradi bolezni srca in ožilja zmanjšala za 15%. Slovenci pa žal še vedno pre pogosto zbolevamo in umiramo zaradi bolezni srca in ožilja. Znatno se je istočasno povečal nadzor hipertenzije. V ZDA (Health Examination Survey) so v letih 1976-80 ugotovili, da ima le 10% hipertonikov krvni tlak krvni tlak nižji od 140/90 mm Hg, odstotek je v letih 1988-91 narasel na 27%. Kljub tem obetavnim podatkom pa velja poudariti, da torej več kot 70% hipertonikov nima dobro nadzorovanega krvnega tlaka, kar je bilo ugotovljeno tudi v drugih državah in regijah. Še več, pozitiven trend se je ustalil, ali po nekod celo spremenil v negativni trend. V Veliki Britaniji so v zadnjem času ugotovili, da ima le okrog 6% hipertonikov krvni tlak dobro kontroliran, to je nižji kot 140/90 mm Hg (slika 1).

Kardiovaskularne in cerebrovaskularne bolezni so pogojene s številnimi dejavniki, zato Smernice vsebujejo priporočila za zmanjševanje tveganja z nadzorom hipertenzije v sklopu strategije nadzora tudi drugih dejavnikov tveganja. Smernice ne obravnavajo obvladovanja hude hipertenzije (razen s splošnimi načeli), niti sekundarnih oblik hipertenzije. Te lahko najdemo drugje (Dobovišek J, Accetto R (eds). Arterijska hipertenzija. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, SZD, 1997). Osnovno sporočilo smernic je, da je odločitev o zniževanju krvnega tlaka ne temelji le na višini krvnega tlaka temveč na oceni tveganja za kardiovaskularno in cerebrovaskularno bolezen na sploh.

### Ciljni krvni tlak

V raziskavi HOT (The Hypertension Optimal Treatment) so bolnike zdravili prvenstveno s kalcijevim antagonistom felodipinom, ob neuspehu so dodajali inhibitor konvertaze, blokator beta ter diuretik. Ugotavljali so učinek takega zdravljenja pri treh skupinah bolnikov; v eni je bil ciljni diastolični krvni tlak pod 80 mm Hg, v drugi pod 85 mm Hg ter v tretji pod 90 mm Hg. V raziskavo je bilo vključenih 18790 bolnikov. Ob koncu raziskave so ugotavljali, da je



Slika 1. Odstotek bolnikov z dobro urejenim krvnim tlakom (<140/90 mm Hg) v posameznih državah.

bil v vseh treh skupinah krvni tlak nižji od izhodnega, razlika SKT in DKT med posameznimi skupinami pa je bila manjša, kot so načrtovali, le okrog 2 mm Hg. Kljub temu pa je bil opazen nesigifikanten trend padanja koronarnih dogodkov v skupini z nižjim doseženim krvnim tlakom.

### Klinična ocena bolnika z visokim krvnim tlakom

Klinična in laboratorijska ocena hipertenzivnega bolnika naj:

- potrdi kronično zvišan krvni tlak,
- ugotovi vzrok (sekundarne) hipertenzije,
- ugotovi prisotnost okvare tarčnih organov,
- ugotavlja prisotnost drugih dejavnikov tveganja ter klinično stanje, ki lahko vpliva na prognozo in zdravljenje.

### Anamneza

Anamneza je pomembna pri oceni hipertenzije in ugotovimo lahko:

- družinsko obremenjenost s hipertenzijo, sladkorno boleznijo, dislipidemijo, kardiovaskularnimi boleznimi, možgansko kapjo ter ledvičnimi boleznimi,
- trajanje hipertenzije in višina krvnega tlaka ter učinek prejšnjega zdravljenja,
- simptome koronarne bolezni, srčnega popuščanja, cerebrovaskularnih bolezni, perifernih vaskularnih bolezni, sladkorne bolezni, putike, dislipidemije, ledvičnih bolezni; bronhospazme, seksualno disfunkcijo, informacija o jemanju zdravil,
- simptome, ki nakazujejo sekundarno hipertenzijo,
- ugotovimo življenjski stil, dietne navade in razvade (sol, alkohol, maščobe, kajenje, telesna aktivnost, telesna teža),
- jemanje zdravil, vključno s kontraceptivi, nesteroidnimi antirevmatiki, eritropoetinom, ciklosporini, steroidi,
- socialno-ekonomsko stanje.



### *Somatski status*

Potreben je celoten somatski status. Poleg natančnega merjenja krvnega tlaka so pomembni elementi še:

- telesna teža in višina ter izračun indeksa telesne mase (ITM),
- somatski status kardiovaskularnega sistema (poleg statusa srca še status perifernih arterij ter abdominalne aorte ter njenih glavnih odcepov,
- perkusija in avskultacija pljuč,
- pregled abdomna,
- fundoskopija in okvirna nevrološka ocena.

### *Merjenje krvnega tlaka*

Ker krvni tlak spontano precej niha, je potrebno diagnozo arterijske hipertenzije postaviti na osnovi večkratnih meritev krvnega tlaka ob različnih priložnostih.

1. Merjenje krvnega tlaka s sfingmomanometrom po metodi Riva-Rocci.

Krvni tlak je potrebno meriti tako, kot je opisano v učbenikih (npr. Dobovišek J, Accetto R (eds). Arterijska hipertenzija. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, SZD, 1997).

Še posebej moramo biti pozorni na:

- pred merjenjem naj bolnik počiva v mirni sobi nekaj minut,
- uporabimo standardno manšeto (12-13 cm × 35 cm), če ni bolnikova nadlaket preobsežna – takrat izberemo širšo manšeto. Za otroke je primerna ožja manšeta,
- ob meritvi distoličnega krvnega tlaka uporabimo 5. fazo t.i. Korotkovovih tonov,
- krvni tlak merimo na obeh rokah,
- krvni tlak merimo sede, stoje in leže.

2. Merjenje krvnega tlaka doma in neinvazivno kontinuirano merjenje krvnega tlaka

Oba načina merjenja krvnega tlaka pa imata nekatere omejitve:

- dokončnega mnenja o prognostični vrednosti teh meritev še ni. Nujne so prospektivne raziskave, ki bodo pokazale, ali je tak način merjenja krvnega tlaka klinično uporabnejši od klasičnega pri ocenjevanju morbiditete in mortalitete,
- do sedaj opravljene raziskave so pokazale, da je povprečni celodnevni krvni tlak ali krvni tlak merjen doma nižji kot je krvni tlak izmerjen v ambulanti. Doma izmerjen krvni tlak 125/80 mm Hg ustreza ambulantno izmerjenemu krvnemu tlaku 140/90 mm Hg,
- zanesljivost naprav je potrebno redno kontrolirati po standardnem protokolu.

Aparati, ki merijo krvni tlak na prstu ali podlahti niso primerni.

Indikacije za 24 NMKT so:

- neobičajna variabilnost krvnega tlaka,
- visok krvni tlak v ambulanti ob sicer majhnem tveganju za bolezen srca in ožilja,
- simptomi, ki nakazujejo epizode hipotenzije,
- rezistentna hipertenzija – vrednotenje učinka zdravlil.

24 NMKT je uporabna metoda tudi za identifikacije t.i. hipertenzije bele halje - visok krvni tlak izmerimo v ambulanti, izven zdravstvene ustanove pa je nizek.

### Laboratorijske in druge preiskave

Vedno je potrebno opraviti naslednje rutinske laboratorijske preiskave:

- ugotavljanje krvi, beljakovin in glukoze v urinu, ter pregled urinskega sedimenta.
- preiskave krvi: kalij, kreatinin, sečnina, sečna kislina, krvni sladkor, lipidogram.
- Potrebno je posneti EKG.

Na osnovi klinične slike pa določimo še:

- TSH, PRA, aldosteron v serumu ter katecholamine in metabolite v urinu.
- Ehokardiografijo opravimo zaradi ocene prizadetosti srca ali pa če posumimo na drugo obolenje srca. Ugotavljanje hipertrofije levega prekata je pomembno, saj je povečana masa levega povezana z večjim tveganjem za kardiovaskularne bolezni.
- Tudi ultrazvočni pregled perifernih arterij je indiciran ob sumu na prizadetost žil.
- Pomemben je ultrazvočni prikaz ledvic za oceno prizadetosti ledvic zaradi hipertenzije ali pa zaradi primarne ledvične bolezni.

### Definicija in klasifikacija hipertenzije

Zveza med višino krvnega tlaka in tveganjem za kardiovaskularne dogodke je zvezna, meja med normotenzijo in hipertenzijo je arbitrarna (tabela 1).

Tabela 1. Definicija in klasifikacija arterijske hipertenzije

kategorija	SKT (mm Hg)	DKT (mm Hg)
Optimalni KT	<120	<80
Normalni KT	<130	<85
Visoko normalni KT	130-139	85-89
razred 1 (blaga)	140-159	90-99
-mejna hipertenzija	140-149	90-94
razred 2 (zmerna)	160-179	100-109
razred 3 (huda)	≥ 180	≥110
Izolirana sistolična	≥140	<90
-mejna sistolična	140-149	<90

### Ugotavljanje absolutnega tveganja za bolezni srca in ožilja

Odločitev o začetku in načinu obravnave bolnika z visokim krvnim tlakom ne sme sloneti le na višini krvnega tlaka. Pomembno vlogo ima prisotnost drugih dejavnikov tveganja, istočasne druge bolezni, npr sladkorna bolezen, kardiovaskularne in ledvične bolezni, okvare tarčnih organov, pa tudi presoja bolnikove osebnosti ter socialno in ekonomsko stanje. Smernice omogočajo enostavno oceno tveganja za bolezni srca in ožilja ob različnih kombinacijah dejavnikov tveganja pri bolnikih z visokim krvnim tlakom (tabela 2).

Na osnovi rezultatov obsežne in znane epidemiološke raziskave – Framinghamske raziskave je izračunano poprečno tveganje za smrt zaradi koronarne bolezni ali cerebrovaskularnih zapletov v 10. letih.

Tabela 2. Ocena tveganja hipertnikov (majhno: tveganje je manjše kot 15%; srednje: tveganje je 15 do 20%; veliko: tveganje je 20 do 30%; zelo veliko: tveganje je več kot 30%).

+dejavniki tveganja	razred 1	razred 2	razred 3
	140-159/90-99	160-179/100-109	>180/>110
∅	majhno	srednje	veliko
+ 1-2	srednje	srednje	zelo veliko
+ >3 ali PTO* ali diabetes	veliko	veliko	zelo veliko
CKRV** bolezn	zelo veliko	zelo veliko	zelo veliko

\* PTO: prizadetost tarčnih organov; \*\* CKRV: cerebro-kardio-reno-vaskularne bolezni

## Zdravljenje

### *Cilj zdravljenja*

Potrebna je torej odločitev o ciljnem krvnem tlaku za vsakega bolnika posebej na osnovi ugotovljenega tveganja za bolezni srca in ožilja. Razvrščanje bolnikov pa je potrebno tudi za določanje višine krvnega tlaka posameznika, pri katerem se odločimo medikamentozno zdravljenje. Večje je tveganje, pomembneje je doseči ciljni krvni tlak in istočasno obvladovati tudi druge dejavnike tveganja.

Želen krvni tlak je zato ob zdravljenju mladih in bolnikov srednjih let ter diabetikov je manj kot 130/85, pri starejših pa vsaj normalen krvni tlak, to je 140/90 mm Hg.

### *Strategija obravnavanja bolnika z visokim krvnim tlakom*

Pri odločitvi o zdravljenju mora sodelovati tudi bolnik, skupaj se odločita:

- o takojšnjem medikamentoznem zdravljenju hipertenzije in drugih dejavnikov tveganja (veliko in zelo veliko tveganje),
- o več tedenskem občasnem merjenju krvnega tlaka in iskanju morebitnih drugih dejavnikov tveganja pred odločitvijo o zdravljenju z zdravili (srednje tveganje),
- o opazovanju daljše časovno obdobje pred odločitvijo o zdravljenju z zdravili (majhno tveganje).

Potreben je načrt, kako ciljni krvni tlak doseči ter kako nadzorovati tudi druge dejavnike tveganja. Tak načrt mora vsebovati:

- nadzor krvnega tlaka in drugih dejavnikov tveganja,
- sprememba življenjskega stila zdravljenje z zdravili.

Sprememba življenjskega stila že lahko pripelje do ciljnega krvnega tlaka. Je prvi in nujen ukrep pri vseh, tudi pri tistih, ki se zdravijo z zdravili.

### *Sprememba življenjskega stila*

Čeprav ni direktnih pokazateljev, da z znižanjem krvnega tlaka, ki ga dosežemo s spremembo življenjskega stila, zmanjšamo tveganje za kardiovaskularne bolezni, se zdi to povsem logično. Zdrav način življenja je nedvomno zvezan z:

- nižjim krvnim tlakom,
- zmanjšano potrebo po antihipertenzivnih zdravilih,
- ugodnim vplivom na druge dejavnike tveganja,
- primarno preventivo hipertenzije in posledičnih kardiovaskularnih bolezni.

Prenehanje kajenja

Prenehanje kajenja je zelo pomembno pri preventivi kardiovaskularnih in nekardiovaskularnih boleznih tudi pri hipertonicih.

Zmanjševanje telesne teže

Prevelika telesna teža na račun maščevja je povezana z visokim krvnim tlakom že od mladosti dalje in je pomemben dejavnik pri ugotavljanju predispozicije za hipertenzijo.

Zmerno pitje alkoholnih pijač

Zveza med pitjem alkoholnih pijač, krvnim tlakom in prevalenco hipertenzije v populaciji je linearno, čeprav je tudi res, da zmerno pitje alkoholnih pijač (do treh standardnih enot dnevno) lahko zmanjšuje tveganje za koronarno srčno bolezen.

Zmanjševanje soli v prehrani

Epidemiološke raziskave kažejo zvezo s količino natrija, ki ga s hrano zaužijemo in višino krvnega tlaka ter prevalenco hipertenzije. Večji je vnos natrija (soli), višji je krvni tlak. Cilj je zmanjšanje vnosa natrija s prehrano na manj kot 100 mmol (5,8 g) dnevno, kar je **manj kot 6 g kuhinjske soli** dnevno.

Prehranske posebnosti in navade

Raziskave kažejo, da je ugoden učinek na krvni tlak izražen zaradi kombinacije uživanja sadja, zelenjave, balastnih snovi ter malo nasičenih maščob in ne zaradi odsotnosti mesa v prehrani (vegetarijanska prehrana). Priporočilo hipertonicom naj bo: jejte več sadja in zelenjave, rib ter zmanjšajte uživanje maščob.

Večja telesna aktivnost

Priporočljive so redne zmerne aerobne telesne vaje, kot so hoja, plavanje, kolesarjenje in podobno, v trajanju 30 do 45 minut tri do štirikrat tedensko. Sistolični krvni tlak se zniža za 4 do 8 mm Hg. Bolj naporna telesna aktivnost kot npr. tek, niso nič bolj učinkovite. Izometričnih vaj kot npr. dviganje uteži, naj se hipertoniciki izogibajo.

Psihološki dejavniki in stres

Osebnostne značilnosti, reaktivnost in stres so pomembni dejavniki pri razvoju arterijske hipertenzije in posledičnih kardiovaskularnih boleznih. Zato je premagovanje stresa pomemben člen v obvladovanju hipertenzije. Katera metoda za premagovanje stresa pa je dejansko učinkovita, ostaja kljub različnim raziskavam, še nedokazano.

### **Priporočena literatura**

1. Dobovišek J, Accetto R (eds): Arterijska hipertenzija. Slovensko zdravniško društvo. Sekcija za arterijsko hipertenzijo. Ljubljana, 1997.
2. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertension 1999; 17: 151-83.
3. Joint National Committee. The Sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.

## **SMERNICE ZA OBRAVNAVO ARTERIJSKE HIPERTENZIJE**

### **2. DEL: NADZOR HIPERTENZIJE Z ZDRAVILI**

Jurij Dobovišek

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

*Izvleček. Prikazana je skrajšana verzija smernic. Arterijsko hipertenzijo začnemo nadzorovati z zdravili na osnovi ocene celotnega kardiovaskularnega tveganja, ki ne pomeni zgolj višine krvnega tlaka. Če je tveganje veliko ali zelo veliko, moramo takoj hkrati z izboljšavo življenjskega sloga začeti z zdravili. Nadzor začinjamo praviloma z monoterapijo. Iz ene od šestih farmakoloških skupin prve izbire izberemo bolniku najbolj prilagojeno zdravilo. Pri težjih oblikah bolezni lahko začnemo nadzirati krvni tlak tudi s kombinacijo zdravil. Prednost imajo fiksne kombinacije. Izbiramo zdravila, ki pri ambulantnem zdravljenju v enem odmerku na dan omogočijo primeren 24-urni nadzor krvnega tlaka.*

#### **I. Odločitev o nadzoru hipertenzije z zdravili**

Če ocenimo, da je kardiovaskularno tveganje za bolnika veliko ali zelo veliko, začnemo nadzorovati hipertenzijo z zdravili hkrati pa naj izboljša tudi svoj življenjski slog. Pri srednje velikem tveganju uvedemo zdravila v primeru neuspeha nefarmakoloških ukrepov po 6 mesecih, pri majhnem tveganju pa lahko čakamo do največ 12 mesecev, razen če je krvni tlak v mejnem območju 140-149/90-94 mm Hg, ko si lahko pustimo tudi daljši čas.

**IZJEMA !** Za zgodnje uvajanje zdravil se odločamo zaradi ohranjanja delovanja ledvic že pri visoko normalnem krvnem tlaku in istočasni sladkorni bolezni in/ali ledvični odpovedi.

#### **II. Namen nadzora hipertenzije in ciljni krvni tlak**

Namen nadzora hipertenzije ni »kozmetika« krvnega tlaka, ampak zmanjšanje kardiovaskularne zbolelosti in umrljivosti. Zato je učinkovit nadzor krvnega tlaka samo eden od ukrepov, čeprav zelo pomemben. V kar največji meri moramo odstraniti vse reverzibilne druge dejavnike tveganja in zdraviti že nastale kardiovaskularne okvare kot tudi pridružene bolezni.

**Ciljni krvni tlak je 130/85 mm Hg.** Težiti moramo, da ga dosežemo pri vseh hipertenzivnih bolnikih z izjemo starejših bolnikov brez sladkorne bolezni, kjer ga moramo znižati pod 140/90 mm Hg. Pri starejših osebah z močno zvišanim sistoličnim krvnim tlakom se samo začasno lahko zadovoljimo z vmesnim znižanjem pod 160 mm Hg.

#### **III. Splošna načela nadzora hipertenzije z zdravili**

1. Zdravilo mora biti dosegljivo.
2. Prednost imajo zdravila, ki v enem odmerku omogočajo učinkovito znižanje krvnega tlaka skozi 24 ur.
3. Začenjamo z majhnim, vendar že učinkovitim odmerkom. Ne prekoračujemo tim. racionalnega odmerka. Če je racionalni odmerek delno učinkovit, dodamo drugo ustrezno zdravilo.
4. Ne nadaljujemo z zdravilom, ki v začetnem odmerku nima nobenega učinka na krvni tlak in/ali povzroča neželene učinke. Zamenjamo ga z zdravilom iz druge farmakološke skupine.

5. Proste ali fiksne kombinacije antihipertenzivnih zdravil praviloma uporabimo, če z monoterapijo ne uspemo doseči nadzora. Pri težjih oblikah bolezni lahko z njimi tudi začnemo antihipertenzivni nadzor.

#### IV. Izbira antihipertenzivnega zdravila

Kot **prvo izbiro** za kronični nadzor hipertenzije priporočamo zdravila iz naslednjih šestih farmakoloških skupin:

- **diuretiki,**
- **blokatorji receptorjev beta,**
- **antagonisti kalcijevih kanalov,**
- **zaviralci angiotenzinske konvertaze,**
- **antagonisti receptorjev angiotenzina (AT-1),**
- **blokatorji receptorjev alfa-1.**

Manj primerna ali neprimerna za monoterapijo so zdravila iz drugih farmakoloških skupin: agonisti receptorjev alfa-2 in imidazolinskih receptorjev, s tem da zadnje lahko uporabimo kot prvo izbiro v posebnih primerih, periferni adrenergični zaviralci ter neposredni vazodilatatorji in agonisti kalija.

V tabeli 1 so navedena zdravila, ki so primerna za kronični nadzor hipertenzije in so dosegljiva pri nas.

Na izbiro antihipertenzivnega zdravila vplivajo:

- bolnikovo kardiovaskularno tveganje,
- že nastale okvare tarčnih organov, prisotnost klinične kardiovaskularne, ledvične in sladkorne bolezni,
- prisotnost drugih bolezni, ki lahko vplivajo na uporabo določenih farmakoloških skupin antihipertenzivnih zdravil,
- variabilnost v odzivu na posamezna zdravila iz različnih skupin,
- verjetnost interakcij z zdravili, ki jih bolnik prejema zaradi drugih bolezni,
- pomembnost dokazov o zmanjšanju kardiovaskularnega tveganja za zdravila iz posameznih farmakoloških skupin,
- cena kroničnega zdravljenja, kar pomeni, da ob enakih ostalih pogojih izberemo cenejše zdravilo.

Vsa antihipertenzivna zdravila so v priporočenih odmerkih v monoterapiji približno enako učinkovita. Med seboj se razlikujejo:

- po farmakodinamiki in farmakokinetiki,
- v pogledu neželenih učinkov in
- po preverjeni učinkovitosti v zmanjšanju kardiovaskularne zbolewnosti in umrljivosti; to je dokazano za diuretike in blokatorje beta, dosti manj pa je dokazov za antagoniste kalcijevih kanalov in zaviralce konvertaze oz. jih ni za blokatorje alfa-1 in antagoniste receptorjev angiotenzina. Gre seveda za to, da so tozadevne velike raziskave potekale predvsem s starejšimi zdravili.

Tabela 1. Pregled antihipertenzivnih zdravil, ki so v prometu v R Sloveniji (september 1999) za kronični nadzor hipertenzije. \* zdravilo oz. oblika ta čas ni na pozitivni ali vmesni listi ZZZS. HCTZ – hidroklorotiazid.

Farmakološka skupina	Generična imena	Zaščitena imena
diuretiki	indapamid klortalidon furosemid spironolakton	Tertensif, Amoron Hygroton Edemid, Lasix Aldactone, Xenalon
blokatorji beta	propranolol oksprelol atenolol bisoprolol metoprolol celiprolol	Propranolol, Inderal LA Trasicor Tenormin, Ormidol, Velorin, Atenolol (*100 mg) Concor Bloxxan Selectol
kalcijevi antagonisti	verapamil diltiazem nifedipin amlodipin isradipin lacidipin nitrendipin	Lekoptin, Isoptin* Aldizem, Diltiazem* Adalat OROS, Cordipin R / XL, Nifecard R / XL Amlopin Tenzipin R Lacipil* Unipres
zaviralci konvertaze	kaptopril enalapril lizinopril ramipril trandolapril cilazapril perindopril fosinopril	Kaptopril, Alkadil Enap, Olivin Irumed Tritace Gopten Cilazil* Prexanil Monopril*
antagonisti angiotenzina	losartan valsartan irbesartan	Cozaar Diovan Aprovel*
blokatorji alfa-1	prazosin doksazosin terazosin	Vasoflex Tonocardin, Kamiren (*1 mg) Kornam
agonisti alfa-2 in I-1	klonidin moksonidin	Catapresan Cynt
agonisti kalija	minoksidil	Loniten
hibridna zdravila in fiksne kombinacije	karvedilol urapidil HCTZ / amilorid pindolol / klopamid enalapril / HCTZ trandolapril / verapamil losartan / HCTZ reserpin / HCTZ / dihidroergokristin reserpin / HCTZ / dihidroergotoksin metildopa / HCTZ / amilorid	Dilatrend Ebrantil Moduretic Tenzimet Enap / HL / H, Anaton Tarka Hyzaar Brinerdin* Sinepres* Alatan*

Več o posameznih farmakoloških skupinah antihipertenzivnih zdravil je napisano v predlogu smernic.

## V. Nadzor hipertenzije s kombinacijo zdravil

Z monoterapijo dosežemo v klinični praksi upošteva je placebo učinek znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka za 4-8%. To seveda za večji del bolnikov s hipertenzijo ne zadošča. S kombinacijo dveh aditivnih učinkov se učinek na krvni tlak podvoji, ob tem pa uporabimo razmeroma majhna odmerka posameznih zdravil. Učinkovite kombinacije vsebujejo zdravila iz različnih farmakoloških skupin, katerih učinki se med seboj dopolnjujejo navadno tako, da eno zdravilo okrepi bistven farmakološki učinek drugega ali pa zavre kompenzatorne mehanizme, ki bi sicer zmanjšali učinek na krvni tlak. Učinkovite in najbolj uporabne kombinacije antihipertenzivnih zdravil so prikazane v tabeli 2.

Tabela 2. Učinkovite in najbolj uporabne kombinacije antihipertenzivnih zdravil. dhp – dihidropiridin, AT – angiotenzin.

diuretik	+	blokator beta
diuretik	+	zaviralec konvertaze ali antagonist AT-1
diuretik	+	centralno delujoče zdravilo ali reserpin
kalcijev antagonist - dhp	+	blokator beta
kalcijev antagonist - vsi	+	zaviralec konvertaze ali antagonist AT-1
blokator alfa-1	+	blokator beta

## VI. Odporna hipertenzija

Razlikovati moramo med pravo in lažno odpornostjo krvnega tlaka na zdravila.

O pravi odporni hipertenziji govorimo, kadar:

- ne uspemo doseči ciljnega krvnega tlaka,
- je bolnik izboljšal svoj življenjski slog in redno jemlje predpisana zdravila,
- smo bolniku predpisali pravilno kombinacijo treh antihipertenzivnih zdravil v približno največjih priporočenih odmerkih, eno od njih pa je diuretik.

V takem primeru sodi bolnik v specializirano ambulanto za hipertenzijo. Če zdravnik v osnovnem zdravstvu s pravilno dvojno kombinacijo zdravil ob primernem sodelovanju bolnika ne uspe doseči ciljnega krvnega tlaka, naj pošlje bolnika k internistu.

Glavni vzroki odporne hipertenzije so:

- spregledana sekundarna hipertenzija
- stalno jemanje zdravil, ki ali zvišujejo krvni tlak ali pa zmanjšujejo učinek antihipertenzivnih zdravil,
- preobremenitev s prostornino zaradi še premajhnega odmerka diuretika, napredovanja ledvične odpovedi ali še vedno prevelikega vnosa soli.

## VII. Uporaba drugih zdravil

Za hipertenzivne bolnike z velikim tveganjem za koronarno bolezen in ki niso nagnjeni h krvavitvam iz prebavil ali od drugod, je priporočljivo, da jemljejo majhen odmerek aspirina. Uporaba zdravil, ki zmanjšujejo koncentracijo holesterola v krvi, je pri hipertenzivnih bolnikih priporočljiva, če imajo hiperholesterolemijo ali če je pri njih tveganje za koronarno bolezen veliko.



### **VIII. Vodenje hipertenzivnih bolnikov**

Ambulantno vodenje hipertenzivnega bolnika je praviloma individualno. V nekaj tednih je treba oceniti kardiovaskularno tveganje in hkrati izvajati ukrepe zdravljenja. Z zdravili, če smo jih pravilno izbrali in bolnik sodeluje, v tem času že vidimo njihov učinek. Bolnika moramo v začetku pogosto nadzorovati, najboljše vsak teden. Kasneje so obiski redkejši. Pri zdravilih, ki poln učinek dosežejo šele čez več tednov, razmeroma pozno dosežemo primeren nadzor krvnega tlaka. To je pretežno značilno za zdravila, ki se odmerjajo enkrat na dan.

Če smo dosegli ciljni krvni tlak v začetnem obdobju prvih tednov, moramo bolnike z zelo velikim in velikim kardiovaskularnim tveganjem nadzirati na 3 mesece, ostale pa na 6 mesecev.

Če ciljnega krvnega tlaka nismo dosegli v začetnem obdobju niti po nadaljnjih 3 mesecih:

- zamenjamo neučinkovito zdravilo ali preidemo na novo kombinacijo zdravil
- pri delnem učinku monoterapije zvečamo odmerek do racionalnega ali dodamo drugo zdravilo ali pa preidemo na novo kombinacijo zdravil
- bolnika spodbujamo k izboljšavi življenjskega sloga.

Če v 6 mesecih zdravnik v osnovnem zdravstvu ne uspe doseči ciljnega krvnega tlaka, je priporočljivo, da pošlje bolnika na pregled k internistu.

### **IX. Posebne skupine bolnikov**

Posebne skupine hipertenzivnih bolnikov so tiste, pri katerih manj ali bolj odstopamo od splošnih smernic zaradi njihovih posebnih značilnosti ali ker hipertenzija pri njih zahteva bistveno drugačen pristop kot esencialna. Omenjam skupine, ki se pojavljajo razmeroma pogosto. Podrobneje so obravnavane v predlogu smernic. Te skupine so:

- hipertenzija med nosečnostjo
- hipertenzija pri starejših bolnikih
- hipertenzija in cerebrovaskularna bolezen
- hipertenzija in koronarna bolezen
- hipertenzivna hipertrofija levega prekata
- hipertenzija in srčna odpoved
- hipertenzija in ledvična bolezen
- renovaskularna bolezen
- hipertenzija in sladkorna bolezen
- hipertenzija in dislipidemija
- hipertenzija in bronhialna astma oz. kronična obstruktivna pljučna bolezen
- hipertenzija in protin
- hipertenzivni bolnik in operativni poseg.
- hipertenzivna nujna stanja: na tem strokovnem sestanku je o njih osebni referat.

### **Priporočena literatura**

4. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
5. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization – International Society of Hypertension Mild Hypertension Liaison Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 141-83.
6. Dobovišek J, Accetto R, (ur.). Arterijska hipertenzija, IV. izdaja. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo SZD 1997; 1-434.



# HIPERTENZIVNA NUJNA STANJA

Bruno Bucić, Borut Čegovnik

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

*Izvleček. Hipertenzivna kriza je hudo oz. nenadno zvišanje krvnega tlaka, ki zahteva hitro ukrepanje. Krvni tlak je potrebno znižati hitro vendar postopno in se izogniti hipotenziji in morebitnim ishemičnim pojavom. Stanja, ki predstavljajo hipertenzivno nujnost so številna. Zdravljenje poteka s parenteralnimi ali oralnimi zdravili, odvisno od nujnosti, bolnikovega splošnega stanja in drugih posebnosti hipertenzivne krize. Vsako hujše zvišanje krvnega tlaka ne pomeni hipertenzivne krize in takojšnje zdravljenje največkrat ni potrebno.*

## Uvod

Hipertenzivna kriza (HK) predstavlja hudo in/ ali nenadno zvišanje krvnega tlaka (KT). Največkrat se to dogaja pri bolnikih s kronično arterijsko hipertenzijo (AH), redkeje pri prej normotenzivnih osebah. HK je relativno redek dogodek, 1-2% hipertenzivnih bolnikov utrpí ta zaplet (1-3).

Višina KT je glavni dejavnik v nastanku HK, drugi je hitrost zvišanja KT, ki je pomembnejši od absolutne višine le-tega (1, 4-6). Primeri za to so hipertenzija pri otrocih z akutnim glomerulonefritisom, toksemija v nosečnosti, hipertenzija sprožena z zdravili. Pri nekaterih kliničnih stanjih (disekcija aorte, akutni miokardni infarkt (MI), akutna srčna odpoved) je potrebno takojšnje znižanje krvnega tlaka, ki ga sama vrednost le-tega ne bi zahtevala (1, 3). HK lahko razdelimo na izjemno nujna (angl. »emergencies«) in nujna (»urgencies«) stanja (tabela 1). Pri prvih je potrebno znižati KT v nekaj urah, pri slednjih v nekaj urah oz. dneh (1, 2).

## Akcelerirana/maligna AH

Glavna razlika med nekomplikirano in akcelerirano/maligno AH (A/M AH) je pojav žilnih okvar v ledvicah in drugih tarčnih organih pri slednji. Pri akcelerirani AH so na očesnem ozadju vidni eksudati, krvavitve, zožitve/spazmi na arteriolah, ni edema papile. Slednji je značilen za maligno AH. Drugih razlik med akcelerirano in maligno AH ni, torej gre za isti bolezenski proces (1, 2).

Klinični znaki so: huda AH, glavobol, retinopatija, ledvična odpoved (azotemija, proteinurija, hematurija) . Pogosto je diastolični KT (DKT) 130-140 mm Hg ali več, glavobol (z ali brez encefalopatije), hujšanje, težave z vidom, srčno popuščanje. Ledvična odpoved je pri bolnikih z maligno AH prej posledica kot vzrok hude AH. Pogosto je prisotna anemija (mikroangiopatična hemoliza) (1, 2).

Zdravljenje je bolnišnično, cilj je znižanje KT in ustavitev okvar tarčnih organov. Zmanjšanje soli na začetku zdravljenja ni nujno (razen ob hipervolemiji), diuretsko zdravljenje ni rutinsko, potrebna je individualna ocena (zmanjšanje tekočine lahko pospeši patomehanizme pri maligni AH) (1, 2). Začetno parenteralno zdravljenje ni nujno, uspešno je tudi oralno (kaptopril, klonidine, labetalol, nifedipin, minoksidil). Oralno ali parenteralno zdravljenje je odvisno od bolnikovega stanja, dodatnih zapletov, opreme za nadzor (monitoring).

Tabela 1. Hipertenzivna izjemno nujna in nujna stanja (1, 3).

Hipertenzivna izjemno nujna stanja	Hipertenzivna nujna stanja
akcelerirana/maligna hipertenzija*	akcelerirana/maligna hipertenzija*
hipertenzivna encefalopatija	hipertenzija in koronarna srčna bolezen
hipertenzija in nenadna levostranska srčna odpoved	hipertenzija po presaditvi ledvic
disekcija aorte	oboperativna hipertenzija
hipertenzija in možganska kap	hipertenzija in opekline
kateholaminska kriza (feokromocitomska kriza, zaviralci mao in tiramin, zdravila, ki sprožijo hipertenzijo)	
eklampsija	

\* lahko v obeh skupinah

### *Hipertenzivna encefalopatija*

Hipertenzivna encefalopatija (HE) je možni letalni zaplet hude AH, pogosto pri bolnikih z maligno AH. Ob ustreznem zdravljenju se znaki HE hitro popravijo. Bolj pogosta je če je ob AH prisotna ledvična odpoved (1, 2). Mehanizem nastanka je odpoved možganske avtoregulacije (1-3).

Normalno je možganska prekrvavitev relativno enaka navzlic nihanju KT; to je zaradi avtoregulacije možganske prekrvavitve: ob zvišanju sistoličnega KT se možganske arteriole zožijo, ob padcu KT obratno, in tako vzdržujejo ustrezen možganski pretok. Pri HE je avtoregulacija nenormalna in je možganski pretok resno moten.

#### Klinični potek

Najbolj pogosti znaki HE so: hud porast KT, glavobol, slabost, bruhanje, retinopatija (edem papile), motnje vida, prehodni nevrološki izpadi/krči, spremenjen mentalni status. Hud glavobol je vodilni znak, ob tem zmedenost, zaspanost, stupor. Brez zdravljenja sledita koma in smrt. KT je visok, ni pa določene vrednosti KT ob kateri naj bi nastopila HE. Na očesnem ozadju so arteriolarni spazmi, eksudati in krvavitve. Edem papile je pogost, ni pa nujen. HE je treba ločiti od drugih akutnih nevroloških zapletov AH (možganski infarkt, krvavitev, uremična encefalopatija). Hitro izboljšanje ob antihipertenzivnem zdravljenju je zanesljiva potrditev diagnoze HE. Znaki HE izginejo ob zdravljenju v 1-12 ur (1).

#### Zdravljenje

Čimprejšnje znižanje KT do skoraj normalnih vrednosti, DKT naj bi bil 100 mm Hg ali nekoliko nad tem (1, 2, 4-6). Cilj zdravljenja je preprečiti trajne nevrološke okvare. Prednost imajo parenteralna zdravila (nitroprusid, labetalol, antagonist kalcijevih kanalov).

### **Huda AH in CVI**

Ob možganski kapi je avtoregulacija možganskega krvnega pretoka motena (zvišan intrakranialni tlak). Znižanje arterijskega tlaka lahko še dodatno poslabša možganski krvni pretok. Obratno trajna huda hipertenzija poslabša potek možganske kapi. Pogosto se hipertenzija spontano izboljša v prvih 48 urah (1). Če je hipertenzija huda (sistolični KT >200 mm Hg in/ali DKT >120 mm Hg), je smiselno znižati KT (DKT ne pod 100 mm Hg, srednji arterijski KT ne več kot 20% začetnega KT) (1, 2, 4-6). Zelo je nezaželena hipotenzija, če se slabša nevrološka simptomatika je nujna takojšnja opredelitev (preveliko znižanje KT, progresija osnovne bolezni). Idealna so hitro delujoča parenteralna zdravila (labetalol, antagonist kalcijevih kanalov, nitroprusid). Zdravila, ki imajo centralni mehanizem delovanja (klonidin, rezepin, metildopa) so nezaželena.

### **Akutna disekcija aorte**

Znana je povezava med AH in disekcijo aorte (DA). DA je najbolj letalna bolezen aorte. Večina nezdravljenih bolnikov umre v prvem letu, največ v prvih 2 tednih (1). Tipični bolnik z DA je starejši moški z anamnezo kronične AH in hudo in trajno prsno bolečino (1, 6). Diagnoza temelji na klinični sliki ter laboratorijskih testih (transezofagealni ehokardiogram - TEE; magnetna resonanca - MRI; računalniška tomografija – CT, aortografija). Če je bolnik s DA hipertenziven, je potrebno KT znižati do najnižjih vrednosti, ki še zagotavljajo normalno prekrvavitev vitalnih organov (1, 5). Sila in hitrost prekatne krčljivosti (dp/dt) ter pulzni val so glavni dejavniki, ki vplivajo na natrganino aortne stene. Idealno zdravilo je trimetafan, ganglijski blokator. Zamenjave so labetalol (blokator receptorjev alfa in beta), nitroprusid + blokator receptorjev beta, esmolol (blokator receptorjev beta z ultra kratkim delovanjem). Nezaželeni so direktni vazodilatatorji zaradi refleksne tahikardije.

### **Akutna levostranska srčna odpoved**

Huda AH lahko pripelje do akutne srčne odpovedi. Nujno je takojšnje znižanje KT. Primerno zdravilo je nitroprusid, arterijski in venski (»balansni«) vazodilatator, ki zmanjša »pre-« in »afterload«. Zaviralci konvertaze naj bi glede na farmakološke lastnosti učinkovali, klinične izkušnje tega ne potrjujejo prepričljivo.

### **Huda AH in ishemična srčna bolezen**

AH zviša potrebe srčne mišice po kisiku. Znižanje visokega KT naj bi torej zmanjšalo nekrozo le-te v akutni fazi MI. Potrebna je previdna redukcija KT, preveliko znižanje je nezaželeno. Ustrezna zdravila so nitroglicerol intravensko, blokatorji receptorjev beta, antagonist kalcijevih kanalov.

### **Stanja nenadne in hude AH**

#### *Feokromocitom*

V feokromocitomski krizi je KT hudo zvišan, pacient je bled, poten, tahikarden. Ustrezno zdravilo je blokator receptorjev alfa fentolamin (5-10 mg intravensko, po potrebi se odmerek ponovi po nekaj minutah). Zamenjava so nitroprusid + blokator receptorjev beta ali labetalol. Nikoli ne dajemo samo blokatorjev receptorjev beta (neblokirani receptorji alfa) (1, 3).

#### *Sindrom ukinitve klonidina*

Nenadna ukinitve klonidina lahko sproži hiperadrenergično stanje podobno feokromocitomski krizi. V klinični sliki je poleg hudega zvišanja KT prisotna slabost, palpitacije, potenje, anksioznost, glavobol. Ponovno uvajanje klonidina odpravi težave. Če je klinična slika huda se uporabljata fentolamin ali labetalol intravensko.

#### *HK zaradi medsebojnega učinkovanja monoamino oksidaznih (MAO) zaviralcev in določenih zdravil/hrane*

Pacienti, ki jemljejo MAO zaviralce in nekatera druga zdravila (efedrin, amfetamin), ali hrano z veliko tiramina, lahko dobijo HK zaradi motene razgradnje teh snovi ob zaviralcih MAO (1). Zdravljenje je enako kot pri feokromocitomu.

#### *HK zaradi metoklopramida*

Metoklopramid je dopaminski agonist, HK lahko nastane zaradi povečane žilne občutljivosti na kateholamine ali povečanega sproščanja le-teh iz nadledvične žleze.

### *Huda AH in eritropoetin*

Včasih eritropoetin sproži hudo AH. Razlag je več (zvišan periferni žilni upor, hipervolemija, povečana viskoznost, aktivacija simpatikusa).

### *Huda AH in ciklosporin*

Ciklosporin-A se rutinsko uporablja ob presaditvah organov, možen je pojav hude AH, verjetno zaradi povečanega izločanja renina in/ ali povečane simpatične aktivnosti. Antagonisti kalcijevih kanalov so učinkoviti.

### *Kokain in HK*

Jemanje kokaina lahko sproži hud porast KT, kar pri prej normotenzivni osebi lahko izzove hude srčno-žilne zaplete. Zaradi kokaina sproženi nevrohumoralni dejavniki povzročijo hudo vazokonstrikcijo in porast KT. Nujen je takojšnji ukrep (nitroprusid, labetalol).

### *Oboperativna AH*

V oboperativnem času lahko nastopi hud porast KT, zlasti po srčnih in operacijah na karotidnih arterijah. Ukinitiv antihipertenzivnega zdravljenja, volumska preobremenitev, bolečine, zvišana simpatična aktivnost so možni vzroki (1). Največkrat je potrebno zdravljenje (nitroglicerol, labetalol, esmolol, blokator receptorjev beta).

## **Obdelava, zdravljenje**

Bolniki z izjemno najnim hipertenzivnim stanjem (»emergencies«) potrebujejo zdravljenje v bolnišnici, kar pri manj nujnih stanjih ni vedno potrebno. Cilj zdravljenja je ne le znižanje KT temveč preprečevanje oziroma izboljšanje okvare tarčnih organov. Nujen je skrbni nadzor nad bolnikom med zniževanjem KT, ki naj bi se znižal na približno 100 mm Hg DKT ali 20-25% srednjega arterijskega tlaka (od začetne vrednosti KT) v prvih minutah oziroma urah (1, 2, 4-6). Najboljše je zdravljenje v intenzivni enoti (monitoring). V tabeli 2 in 3 so navedena zdravila za parenteralno uporabo pri HK.

### *Nitroprusid*

Eno najmočnejših zdravil za znižanje KT - učinek po nekaj sekundah od začetka infuzije in prekinitiv le- tega praktično takoj po ukinitvi zdravljenja. Začetni odmerek 0.3 µg/ kg/ min, vsakih 5 min se lahko odmerek zviša do zelenega učinka. Nujen je trajni nadzor KT. Glavni stranski učinek je tiocianatna zastrupitev (visoki odmerek, ledvična odpoved). Znaki zastrupitve: utrujenost, slabost, glavobol, izpuščaj, zmedenost, psihotično obnašanje. Zdravljenje: opustitev zdravila, dializa.

### *Labetalol intravensko*

V obliki trajne infuzije (0.5-2.0 mg/ min) ali bolusov / 20- 40 mg vsakih 10-15 min; največji celotni odmerek 300 mg. Veljajo iste kontraindikacije kot za vse blokatorje receptorjev beta.

### *Nikardipin infuzija*

5.0 mg/uro, postopno zviševanje po potrebi. Je zaželeno zdravilo pri HK in istočasni koronarni, cerebralni ali periferni ishemični bolezni.

### *Trimetafan kamsilat*

Ganglijski zaviralec, zdravilo izbire za zniževanje KT ob disekciji aorte. Antihipertenzivni učinek je večji če je pacientova glava dvignjena. Začetni odmerek je 1 mg/ min.

Tabela 2. Parenteralna zdravila za zdravljenje hipertenzivnih izjemno nujnih stanj (1-6).

zdravilo	odmerek	pričetek učinkovanja	trajanje učinka	opombe, stranski učinki
nitroprusid	0,25-10 µg/kg/min v i.v. infuziji	takoj	1-3 min	tiocianatna zastrupitev (daljša uporaba, višji odmerek), zlasti pri ledvični odpovedi
nitroglicerín	5-100 µg/min v i.v. infuziji	2-5 min	3-5 min	glavobol, toleranca, methemoglobinemija
diazoksid	50-100 mg i.v. vsakih 5-10 min	1-5 min	6-12 ur	hipotenzija, tahikardija, zadrževanje tekočine
hidralazin	5-20 mg i.v. vsakih 20 min, 10 mg/h i.v. infuzija	10-20 min	3-8 ur	tahikardija, poslabšanje angine pectoris
enalaprilat	1,25-5 mh/ na 6 ur	15 min	6 ur	pri veliki aktivnosti renina je učinek različen
nikardipin*	2-8 mg/h	5-10 min	30-60 min	tahikardija, rdečica, glavobol
isradipin*	0,3-1,2 mg/h	nekaj min	30-60 min	tahikardija
fentolamin	5-15 mg i.v.	1-2 min	3-10 min	tahikardija, rdečica,, glavobol, hipotenzija
trimetafan	0,5-5 mg/min i.v. infuzija	1-5 min	10 min	hipotenzija, zastoj seča, ileus, midriaza, suha usta
esmolol*	200-500 µg/kg/min 4 min, potem 50-300 µg/kg/min i.v.	1-2 min	10-20 min	hipotenzija.slabost
labetalol	20-80 mg i.v. bolus vsakih 10 min do 300 mg, 2 mg/min i.v. infuzija	5-10 min	3-6 ur	ortostatska hipotenzija, popuščanje srca, bronhospazem, srčni blok

\*zdravilo v Sloveniji ni odobreno

### *Diazoksid*

Povzroča hiter padec KT (znotraj 1-5 min), daje se v obliki bolus injekcije (10-30 sek.). Priporočajo se manjši bolusi ali počasna infuzija. Zdravilo je praktično obsoletno, so druga varnejša zdravila.

### *Hidralazin intravensko/intramuskularno*

Začetni odmerek 10-20 mg, učinek je počasnejši, padec KT včasih ni prepričljiv.

### *Fentolamin*

Blokator receptorjev alfa, primeren za HK zaradi zvišane kateholaminske aktivnosti (feokromocitom, ukinitev klonidina, zaviralci MAO in zdravila/ hrana ).

### *Nitroglicerín*

Veno- in slabši arterijski dilatator, potrebni so višji odmerki za znižanje KT. Primeren je za HK ob koronarni srčni bolezni. Začetni odmerek je 5-10-15 µg/ min.

Tabela 3. Hipertenzivna nujna stanja in zdravila izbire (2-6).

bolezensko stanje	priporočeno zdravilo	nezaželeno
hipertenzivna encefalopatija	labetalol, nitroprusid, antagonisti kalcijevih kanalov	metildopa, rezerpin, diazoksid, klonidin
možganska kap/poškodba glave	labetalol, nitroprusid, antagonisti kalcijevih kanalov	metildopa, rezerpin, diazoksid, klonidin
ishemija/infarkt srčne mišice	nitroglicerol, labetalol, nitroprusid, blokatorji receptorjev beta, antagonisti kalcijevih kanalov	hidralazin, diazoksid
akutna srčna odpoved	nitroprusid, nitroglicerol, enalaprilat	labetalol, blokatorji receptorjev beta, diazoksid
disekcija aorte	trimetafan, nitroprusid + blokatorji receptorjev beta, labetalol	hidralazin, diazoksid
adrenergična kriza	fentolamin, labetalol, nitroprusid	monoterapija z blokatorji receptorjev beta
oboperativna hipertenzija	labetalol, nitroglicerol, antagonisti kalcijevih kanalov, nitroprusid	trimetafan
maligna hipertenzija	zaviralci ACE, antagonisti kalcijevih kanalov, labetalol, nitroprusid	

Tabela 4. Peroralna zdravila pri hipertenzivnih nujnih stanjih (1-6).

zdravilo	odmerek	pričetek učinkovanja	trajanje učinka	opombe, stranski učinki
nifedipin	2,5-10(20) mg peroralno	5-15 min	3-6 ur	nasplošno dober učinek, kratkotrajno delovanje
kaptopril	6,25-25(50)mg, potem 12,5-50 mg/30-45 min	15 min	4-6 ur	včasih močen odgovor (hipotenzija)
klonidin	0,1-0,2 mg, potem 0,05-0,1 mg/h, do največ 0,7-0,8 mg	1/2-2 uri	8-12 ur	sedacija
labetalol	200-400 mg	1/2-2 uri	8-12 ur	srčno popuščanje, bronhospazem, srčni blok
minoksidil	5-10 mg	30-60 min	12-16 ur	tahikardija, zadrževanje tekočine

### *Fenoldopan*

Eksperimentalni vazodilatator, aktivira dopamin 1 (DA 1) receptorje v žilah. Učinkovit je pri HK, stranski učinek je tahikardija.

### **Zdravljenje hude AH z oralnimi zdravili**

Primerno je za bolnike z manj nujnimi hipertenzivnimi stanji (»urgencies«), z ali brez prizadetosti tarčnih organov. Oralno uporabljena zdravila v enkratnem ali večkratnem odmerku znižajo KT hitro (tabela 4).

### *Nifedipin*

Antagonist kalcijevih kanalov, uporabljen oralno zniža KT hitro. Ne deprimira ČŽS, lahko sproži refleksno tahikardijo. Zaradi kratkotrajnega učinka je potrebno več ur opazovati



pacienta, ki je prejel nifedipin in oceniti ali potrebuje dodatni odmerek. Ni potrebe za sublingvalno uporabo. Večji padec KT lahko sproži hipotenzijo in ishemične dogodke. Zaradi tega je potrebno zelo pazljivo oceniti njegovo uporabo pri HK.

#### *Klonidin*

ima hiter učinek, potrebno je ponavljati odmerke v 1-urnih presledkih. Uporablja se redko.

#### *Zaviralci konvertaze*

Kaptopril je učinkovit pri HK, tudi uporabljen sublingvalno. Enalaprilat intravensko se tudi lahko uporabi pri HK.

#### *Minoksidil*

Direktni vazodilatator, dokaj hiter učinek in daljše delovanje. Odmerek je 2,5-10 mg na 4-6 ur. Sinergistično deluje z diuretiki, blokatorji receptorjev beta, preprečujejo refleksno tahikardijo.

#### *Labetalol*

Per os-100-300 mg, dvojno adrenergično zaviranje, primeren ob istočasni koronarni srčni bolezni.

### **Zapleti**

antihipertenzivnega zdravljenja so hipotenzija in stranski učinki uporabljenih zdravil (npr. tiocianatna zastrupitev ob nitroprusidu). Lahko nastopi slabšanje nevrološkega stanja ob akutnem padcu KT. Zaradi tega imajo prednost zdravila s hitrim in kratkotrajnim delovanjem.

### **Zaključek**

- 1) Bolnik s HK naj bi bil v intenzivnem oddelku.
- 2) Oralno ali parenteralno zdravljenje-odločitev je odvisna od nujnosti, bolnikovega splošnega stanja (1).
- 3) Koliko znižati KT je odvisno od oblike HK in vsakega bolnika posebej.
- 4) Izbira parenteralnega zdravila je odvisna od kliničnih znakov in drugih posebnosti HK.
- 5) Zapleti, npr. hipotenzija ali ishemična možganska okvara so predvsem pri bolnikih, ki so prejeli več antihipertenzivov v večjem odmerku in brez ustreznega nadzora.
- 6) KT naj bi zniževali postopno (1-6).
- 7) Skoraj asimptomatski bolnik s hudo AH (DKT 130-140 mm Hg) ne potrebuje parenteralnih zdravil, pristop je individualen, največkrat je potrebno zvišati ali zamenjati dosedanja zdravila (1).
- 8) Asimptomatski bolnik ali tisti brez akutnih problemov največkrat ne potrebuje takojšnjega zdravljenja.
- 9) Neustrezna uporaba nekaterih zdravil kot so nifedipin in furosemid je huda napaka (1).
- 10) Ko je bolnikovo stanje stabilno je potrebna opredelitev vzroka HK (opustitev zdravil, renovaskularna AH) (1-3).
- 11) Pomembno je ločiti stanja HK od tistih, ki to niso (1).

### **Literatura**

7. Ram CVS. Immediate management of severe hypertesion. *Cardiology Clinics*, 1995, 13/4: 579-90.
8. Kaplan N. Hypertensive crises. In: Kaplan N. *Clinical Hypertension*. Williams & Wilkins, 1994: 281-97.
9. Bucić B. Nujna stanja v poteku arterijske hipertenzije. V: Dobovišek J, Accetto R (ur). *Arterijska hipertenzija*. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, 1997: 299-311.
10. Mann S, Atlas S. Hypertensive emergencies. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis & management*. New York: Raven Press, 1990: 2275-89.

11. McRae PR, Liebson PH. Hypertensive crisis. *Med Clin North Am*, 1986, Suppl 4: 749-69.
12. Calhoun D, Oparil S. Treatment of hypertensive crises. *N Engl J Med*, 1991;323: Suppl 17: 1177-84.
13. Kaplan N. Systemic Hypertension: Mechanisms and diagnosis. V: Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. London: W.B. Saunders, 1984: 849-901.

## ANTAGONISTI ANGIOTENZINA II

Rok Accetto

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

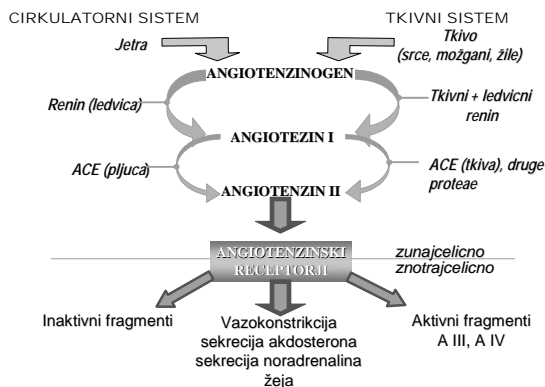
*Izvleček. Antagonisti receptorjev angiotenzina so dokaj nova skupina antihipertenzivnih zdravil, ki v najnovejših Smernicah za obravnavanje hipertenzije enakovredna drugim petim skupinam zdravil pri začetku zdravljenja z zdravili. So specifični antagonisti receptorjev angiotenzina AT1, zato imajo določene prednosti pred zaviralci konvertaze, ki se kažejo predvsem v odsotnosti stranskih pojavov ter dolgotrajnem delovanju. Njihov antihipertenzivni učinek pa je primerljiv z zaviralci konvertaze. Pri nas so na razpolago tri zdravila; losartan (Cozaar®), valsartan (Diovan®) ter irbesartan (Aprovel®). Izbira zdravila naj temelji na kliničnih dokazih o učinkovitosti in varnosti zdravila.*

### Uvod

Smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije, ki jih je letos objavila delovna skupina pri Svetovni zdravstveni organizaciji in Mednarodnem združenju za hipertenzijo, postavljajo antagoniste angiotenzina II v posebno, enakopravno skupino šestih skupin antihipertenzivov. Smernice tudi poudarjajo pomen prisotnosti drugih dejavnikov tveganja pri hipertoničniku, ki narekujejo tudi bolj ali manj agresivno zdravljenje ter izbiro antihipertenzivnega zdravila. Ustrezno antihipertenzivno zdravilo pa izberemo na osnovi dokazov, da učinkovito zmanjšuje krvni tlak, da je malo stranskih učinkov ter da je obolenost in umrljivost bolnikov, ki jemljejo to zdravilo zmanjšana. Seveda to ne na račun poslabšanja kvalitete življenja.

### Mehanizem delovanja

Antagonisti angiotenzina II so specifični blokatorji receptorjev angiotenzina II (AT1), zato imajo nekatere prednosti pred inhibitorji konvertaze. Zavirajo učinek angiotenzina II, tudi tistega, ki je nastal zaradi aktivacije tkivnih kininaz, ki katalizirajo pretvorbo angiotenzina I v vazoaktivni angiotenzin II (slika 1). Receptorjev angiotenzina II je več, najbolj sta raziskana dva, AT1 in AT2, ki imata ob aktivaciji različne učinke (tabela 1).



Slika 1. Renin-angiotenzin-aldosteronski sistem.

Tabela 1. Učinki aktivacije AT1 in AT2 receptorjev.

AT1 receptor	AT2 receptor
vazokonstrikcija, stimulacija sinteze in sekrecije aldosterona, tubulna reabsorpcija natrija, rast srčne mišice, proliferacija medije, stimulacija sproščanja vazopresina, zmanjšanje pretoka krvi skozi ledvice, inhibicija ledvičnega renina	stimulacija apoptoze, antiproliferativni učinek, embrionska diferenciacija in razvoj, rast endotelnih celic, vazodilatacija

Ker receptorji AT2 z antagonisti receptorjev angiotenzina II niso blokirani, je ohranjen ugoden učinek vezave angiotenzina II na te receptorje.

### **Antagonisti receptorjev angiotenzina II v Sloveniji**

Čeprav antagonisti receptorjev angiotenzina delujejo na enak način, se razlikujejo po farmakoloških lastnostih, ki lahko pomenijo tudi razlike v učinkovitosti. Direktnih primerjalnih raziskav med učinkovitostjo posameznih učinkovin je malo. Prav tako ni dolgoročnih raziskav glede obolevnosti in umrljivosti, saj so zdravila nova in v uporabi šele nekaj let. Številne napravljene raziskave pa potrjujejo primerljivo učinkovitost z drugimi antihipertenzivi (inhibitorji konvertaze, blokatorji beta receptorjev, diuretiki, kalcijevimi antagonisti). Njihova zelo pomembna prednost pa je v tem, da praktično nimajo stranskih učinkov in so stranski učinki primerljivi s placebom. V nadaljevanju bom kratko opisal tri antagoniste receptorjev angiotenzina, ki so registrirani pri nas; losartan, valsartan, irbesartan.

#### *Losartan (Cozaar®)*

Losartan je bil prvi klinično uporaben peroralni kompetitivni antagonist angiotenzina II in prvi tudi na našem tržišču. Velik del (okrog 14%) učinkovitosti losartana moramo pripisati aktivnemu metabolitu, ki pa je nekompetitivni inhibitor. Približno 14% doze zdravila se biotransformira v aktivni metabolit. Zaradi dolge plazemske razpolovne dobe metabolita (6-9 ur in 2 uri za losartan) se dozira enkrat dnevno.

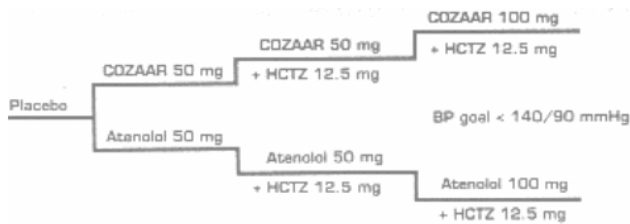
Najpomembnejše klinične raziskave z losartanom so prikazane z originalnimi prikazi načrtov (slika 2).

#### *Valsartan (Diovan®)*

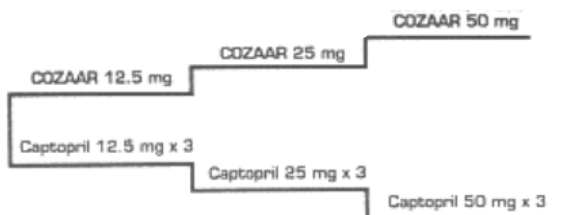
Valsartan se v velikem odstotku veže na plazemske beljakovine. Plazemska razpolovna doba je 8,3 ure, doziramo ga enkrat dnevno. Je kompetitivni antagonist receptorjev angiotenzina II AT1.

Antihipertenzivni učinek je primerljiv z inhibitorji konvertaze, kalcijevi antagonisti, blokatorji beta ter diuretiki.

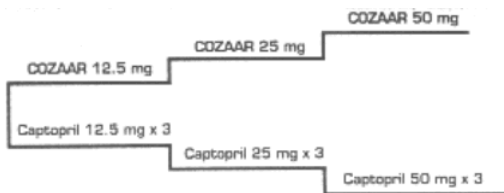
V zaključni fazi sta dve veliki raziskavi, prikazani sta originalni shemi raziskav (slika 3).



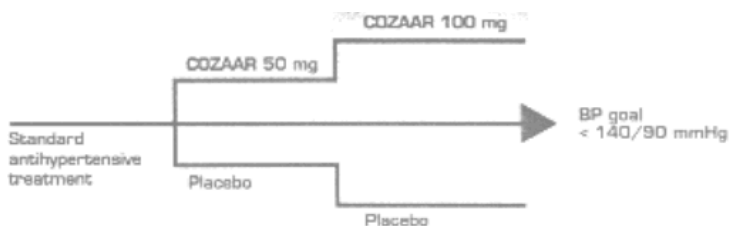
LIIFE (The Hypertension Survival Study for Cozaar®)



ELITE II (The Heart Failure Survival Study for Cozaar®)



OPTIMAAL (The Post-MI Survival Study for Cozaar®)



RENAAL (The Renal Protection Study for Cozaar®)

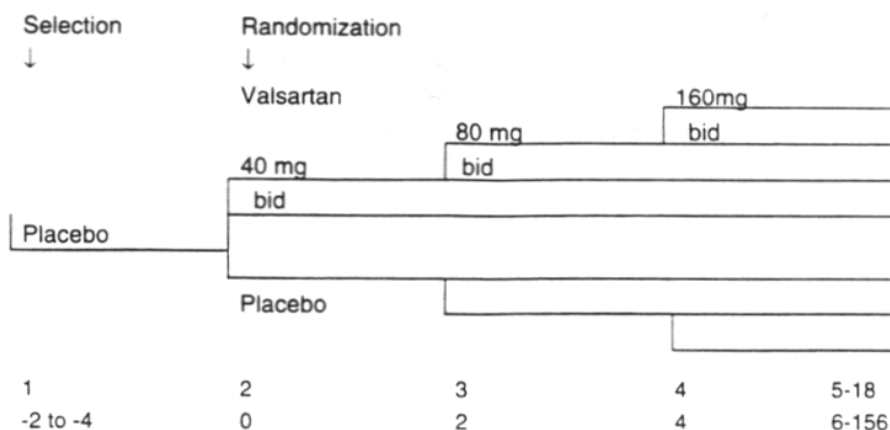
Slika 2. Najpomembnejše klinične raziskave z losartanom so prikazane z originalnimi prikazi načrtov.

### *Irbesartan (Aprovel®)*

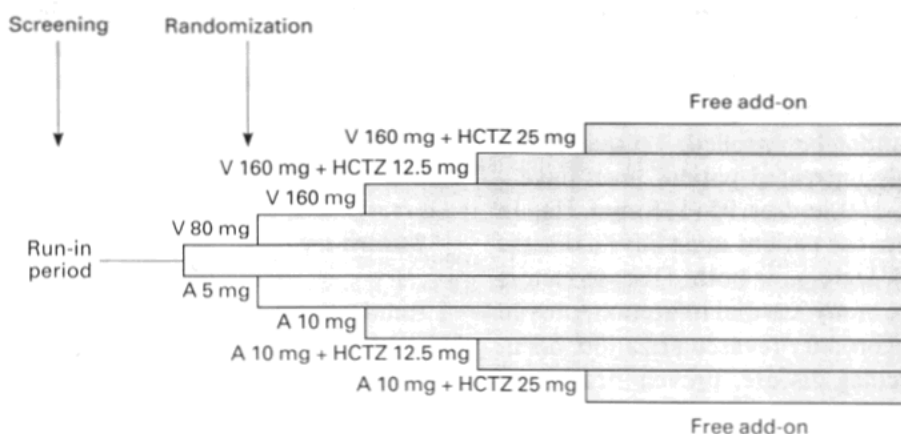
Irbesartan je dolgodelujoči antagonist angiotenzina II, ki za svoje delovanje ne potrebuje biotransformacije in se torej po tej strani bistveno razlikuje od losartana. Biorazpoložljivost je med 60 in 80%, je lipofilen in volumen distribucije je med 53 in 93 litri. Plazemska razpolovna doba je dolga, 11 do 15 ur, doziranje je enkrat dnevno.

Dolgoročne klinične raziskave, ki bi dokazovale ugoden učinek dolgotrajnega zdravljenja na obolevnost in umrljivost še ni.

VALUE ( The Valsartan Atihypertensive Long-term Use Evaluation Trial of Cardiovascular events in Hypertension) (V: valsartan, A: amlodipin, HCTZ: hidroklorotiazid)



Val-HeFT (The valsartan in Heart Failure Trial)



Slika 3. Originalni shemi dveh raziskav z valsartanom, ki sta v zaključni fazi.

### Zaključek

Za posamezno zdravilo se bomo odločili na osnovi rezultatov učinkovitosti zdravljenja ter na osnovi solidnega poznavanja bolnika. Pomemben člen pri odločitvi pa je tudi medsebojna primerjava zdravil. Končani sta raziskavi primerjave antihipertenzivne učinkovitosti losartana in valsartana. Učinkovitost valsartana, ocenjevana s celodnevним neinvazivnim monitoringom krvnega tlaka, je bila značilno večja od losartana. Tudi primerjalna raziskava učinkovitosti losartana in irbesartana je pokazala, da je irbesartan bolj znižal krvni tlak kot losartan. Končna odločitev o zdravilu pa naj bo individualna po temeljiti presoji tveganja bolnika za nastanek kardiovaskularne bolezni.

# KLINIČNE RAZISKAVE Z ZAVIRALCI ANGIOTENZINSKE KONVERTAZE

Jana Brguljan-Hitij, Andreja Marn Pernat

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

*Izvleček. Skupina zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze je enakovredna v zdravljenju arterijske hipertenzije z ostalimi priporočenimi skupinami zdravil. V sami skupini zdravil so razlike med zdravili le v kemični sestavi, trajanju delovanja in dnevni odmerkih. Ker imajo zaviralci konvertaze še dodatne ugodne učinke na tarčne organe, imajo prednost pred drugimi skupinami antihipertenzivnih zdravil predvsem pri ljudeh s hipertrofijo levega prekata, srčnim popuščanjem, znižano sistolično funkcijo po srčnomišičnem infarktu, sladkornih bolnikih in osebah z okvarjeno ledvično funkcijo.*

## Uvod

V začetku razvoja klasične medicine je bilo zdravljenje le empirično, kasneje smo postali bolj zahtevni in smo želeli tudi dokaze za empirične trditve. Načrtovati so pričeli različne klinične študije, ki bi lahko dokazale ali ovrgle različne trditve in na ta način utemeljili naše strokovne odločitve (1). Na osnovi predstavljenih študij bi radi utemeljili pomen in zdravljenje z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze.

Klinične raziskave z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze bi lahko razdelili v dva časovna obdobja. V obdobje od leta 1970 do sredine 1990 predvsem študije o delovanju zaviralci encima angiotenzinske konvertaze v smislu zdravljenja hipertenzije, od 1990 pa obdobje preučevanja njihovega kardio- in renoprotektivnega delovanja. Tako bomo tudi tematsko razdelili naš prispevek.

## I. Zaviralci encima angiotenzinske konvertaze v zdravljenju hipertenzije

V poznih 1960-ih letih so opazovali vazodilatatorne učinke neke snovi izolirane iz kače v Braziliji. Leta 1975 sta Cushman in Odetti na inštitutu Squibb sintetizirala kaptopril, ki pa so ga najprej uporabljali v zelo visokih odmerkih (450 do 1200 mg dnevno) in tako opazovali veliko stranskih učinkov. Kasneje so dokazali, da so nizki odmerki z veliko manj stranskimi učinki enako učinkoviti v zdravljenju hipertenzije. Nato so pričeli uporabljati še enalapril, lizinopril in ostale. Od leta 1993 WHO-ISH priporoča zaviralce encima angiotenzinske konvertaze kot eno izmed štirih skupin zdravil v zdravljenju esencialne arterijske hipertenzije (2).

Vpliv zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze na znižanje krvnega tlaka so dokazale mnoge študije. Krvni tlak je v primerjavi s placebom statistično značilno nižji. V številnih študijah pa so poleg zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze dodali še diuretik, navadno hidrokloriazid v odmerku 12,5 mg ali 25 mg, in na ta način dosegli še veliko večje znižanje tlaka. V tabeli 1 bomo omenili le nekatere izmed njih.

V dvojno slepi, randomizirani raziskavi TOMHS (treatment of mild hypertension study) so primerjali 6 skupin preiskovancev: placebo (n=234), na terapiji z diuretikom klortalidonom (15 mg/d; n=136), blokatorjem beta (acebutolol, 400 mg/d; n=132), alfa-1 antagonistom (doksazosin mesilat, 1 mg/d 1 mesec nato 2 mg/d; n=134), kalcijevim antagonistom (amlodipin maleat, 5 mg/d; n=131) in zaviralcem encima angiotenzinske konvertaze (enalapril maleat, 5 mg/d; n=135). Vsi so uživali dieto z omejitvijo soli in prejeli navodila za

Tabela 1. Študije o vplivu zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze in kombinaciji zdravil na znižanje krvnega tlaka.

avtor	število bolnikov	trajanje (tedni)	odmerek zdravila (mg/dan)	znižanje krvnega tlaka (SBP/DBP) (mm Hg)
<sup>3</sup> kaptopril (C)	222	16	C 200 R 10	20/19;26/18* 22/20;28/18*
<sup>4</sup> enalapril (E)	367	12	E 20-40 Pr 160-240	13/13% 11/12%
<sup>5</sup> enalapril (E)	455	8	E 20-40 HCT 50-100 E+HCT	15/11% 20/13% 33/21%
<sup>6</sup> lizinopril (L)	384	24	L 20-80 HCT 12,5-50 L+HCT	16,6/12,5 10,4/6,8 23,9/18,2
<sup>7</sup> ramipril (R)	86	4	R 2,5-5 P	15/18
<sup>8</sup> perindopril (Pe)	32	4	Pe 2-8 P	22/11 3/2

P=placebo,\* ob dodatku hidroklotiazida=HKT.

zdravo življenje. Ugotovili so, da je zdravljenje z zdravili bolj uspešno v preprečevanju kardiovaskularnih dogodkov kot samo higiensko dietetski način življenja, razlike med skupinami zdravil so bile minimalne. Diuretik je povišal nivo plazemskega holesterola po enem letu, vendar ne po štirih, medtem ko je blokator beta nepričakovano znižal LDL-holesterol in pričakovano trigliceride (9).

Na osnovi pregledanih študij lahko zaključimo, da so zaviralci encima angiotenzinske konvertaze učinkoviti v zniževanju tlaka. Razlike med njimi so v priporočenih dnevni odmerkih in v času delovanja. Zaviralci encima angiotenzinske konvertaze postanejo bolj učinkoviti v kombinaciji z diuretiki. V primerjavi z blokatorji beta kot monoterapija so enako ali občasno bolj učinkoviti, posebno pri zniževanju sistoličnega krvnega tlaka. Kljub dejstvu, da so zaviralci encima angiotenzinske konvertaze bolj učinkoviti v zdravljenju hipertenzije z visoko koncentracijo plazemskega renina in da blokatorji beta znižujejo plazemsko raven renina, je študija na 100 bolnikih pokazala, da je dodatek lisinoprila 10 do 20 mg dnevno ob atenololu 50 mg bil bolj učinkovit kot sam atenolol (10). Prav tako kažejo številne študije, da ima kombinacija kaptoprila in nifedipina boljši učinek kot vsako zdravilo posebej (11). Omenimo naj še primerjavo zaviralcev konvertaze in blokatorje AT-1 receptorjev (kaptopril vs losartan, enalapril vs losartan in kombinacija obeh, perindopril vs losartan). Približno enak učinek na znižanje tlaka, ob kombinaciji z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze povzroči še dodaten padec tlaka (11, 12).

Ob zdravljenju bolnika se moramo vedno vprašati tudi o kvaliteti njegovega življenja. V 24 tednov dolgi študiji so primerjali kaptopril (50 mg 2-krat dnevno) z metildopo (500 mg 2-krat dnevno) in propranolol hidroklorid (80 mg 2-krat dnevno) pri 626 moških. Bolniki, ki so prejeli kaptopril, so se počutili fizično bolje in imeli manj težav glede impotence. Prav tako jih je skoraj dvakrat manj prenehalo jemati zdravila kot tisti, zdravljeni z metildopo ali propranololom (13).

*Možni stranski učinki zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze*

Delimo jih v dve skupini:



1. skupni vsem zaviralcem encima angiotenzinske konvertaze (hipotenzija, kašelj, hiperkaliemija, poslabšanje ledvične funkcije, fetalne anomalije, angioedemi, izguba okusa),
2. vezani na sulfhidrilno skupino zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze (nevtropenija, rdečica, proteinurija).

Razen kašlja in poslabšanja ledvične funkcije ob bilateralni stenozi renalnih arterij se ostali stranski učinki pojavljajo zelo redko, vendar pa moramo biti nanje pozorni in vedno kontrolirati ledvično funkcijo približno tri tedne po uvedbi zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze. Kontraindicirana je uporaba zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze pri nosečnicah in jih je potrebno ukiniti takoj, ko izvedo, da so noseče (14).

#### *Podatki o obolevnosti in umrljivosti*

Vse do sedaj opravljene študije nam niso dale podatkov o obolevnosti in umrljivosti hipertnikov zdravljenih z zaviralci encima angiotenzinske konvertaze v primerjavi s konvencionalnim zdravljenjem (diuretiki in blokatorji beta, oz. kombinacijo obeh), zato so Hansson, Lindholm in ostali opravili študijo imenovano CAPPP (Captopril Prevention Project). Vanjo je bilo vključenih 5492 bolnikov na kaptoprilu in 5493 bolnikov na standardni terapiji. Kardiovaskularna umrljivost je bila nesignifikantno nižja v kaptoprilni skupini, število manjših miokardnih infarktov je bilo podobno, število možganskih kapi pa je bilo signifikantno bolj pogosto v kaptoprilni skupini (15). Vendar pa je ob tem potrebno takoj pripomniti, da so kaptopril predpisovali enkrat do dvakrat dnevno, tako da ni bil zagotovljen 24 urni učinek zdravila. Kaptoprilna skupina pa je tudi imela za 2 mm Hg višji začetni povprečni diastolični tlak, česar pri tako velikem naključno izbranem vzorcu ne bi smelo biti (16). Kasneje pa je HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) raziskava na več kot 90000 visoko rizičnih osebah potrdila zmanjšano umrljivost zaradi kardiovaskularnih zapletov v skupini zdravljenih z ramiprilom (17).

## **II. Zaviralci konvertaze pri zdravljenju sprememb na tarčnih organih**

### *Hipertenzivna srčna bolezen: hipertrofija levega prekata (HLP) in diastolična disfunkcija*

*Povečanje mase LP* je do določene stopnje prilagoditveni proces na povečan stres v steni LP pri arterijski hipertenziji. Prekomerno povečana masa srčne mišice pa vodi v HLP, ki predstavlja dva do štirikrat večje tveganje za razvoj srčnožilnih zapletov. Med pomembnejšimi nehemodinamskimi dejavniki za razvoj oz. regresijo HLP je tudi renin-angiotenzinski sistem. Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko delujejo na maso LP posredno preko periferne vazodilatacije in zmanjšanega sistemskega tlaka, pri čemer ne pride do refleksne adrenergične stimulacije ter zvišanja srčne frekvence. Možen pa je tudi njihov neposreden učinek preko zaviranja sinteze angiotenzina II, ki sicer vodi v hipertrofijo in odlaganje kolagena v srčni mišici.

Številne raziskave dokazujejo, da zaviralci konvertaze zmanjšajo maso LP (18). Regresija HLP je lahko neodvisna od znižanja krvnega tlaka (19) in je večja kot pri zdravljenju z diuretikom (20), blokatorjem beta atenololom (21) ter drugimi zdravili (22). Izsledki primerjalnih študij s kalcijevimi antagonisti pa so različni, oziroma ni pomembne razlike na regresijo mase LP v primerjavi z zaviralci konvertaze (22-24).

Ker so bile v teh raziskavah vključene manjše skupine preiskovancev, so le-te združili v meta analizah, ki so navedene v tabeli 2. Rezultati 109 raziskav s skupno 2300 bolniki so pokazali, da zaviralci konvertaze najbolj učinkovito zmanjšajo HLP (20), kar zagotavljajo tudi

Tabela 2. Rezultati meta analiz zmanjšanja mase LP v različnih skupinah zdravil.

avtor	zaviralec konvertaze	kalcijevi antagonisti	blokatorji receptorjev beta	diuretiki
<sup>20</sup> Dahlof	- 15%	- 8,5%	- 8%	- 11,3%
<sup>25</sup> Cruickshank	- 16%	-12% nedihidropiridini - 5% dihidropiridini	- 9%	- 11%
<sup>26</sup> Schmieder	- 13%	- 9%	- 5%	- 7%

Cruickshank in sodelavci (25). Tudi doslej najbolj zanesljiva meta analiza, ki je vključila le kontrolirane, dvojno slepe in randomizirane klinične raziskave potrjuje, da zaviralci konvertaze in kalcijevi antagonisti bolj učinkovito zmanjšajo povečano maso LP kot blokatorji receptorjev beta in diuretiki (26). Zaviralci konvertaze naj bi zmanjšali srčno maso tudi najhitreje, v nekaj mesecih (18). To je njihova dodatna prednost, saj znižanje krvnega tlaka ob sočasno povečani masi LP lahko privede do motenega koronarnega pretoka.

Hipertenzivno srčno bolezen že v zgodnjem nastanku spremlja tudi *diastolična disfunkcija LP*. Zaviralci konvertaze izboljšajo *moteno diastolično polnitev* preko zmanjšanja sistemskega tlaka in srčne mase (27, 28). Z zaviranjem lokalnega srčnega renin-angiotenzinskega sistema pa tudi neposredno pospešijo relaksacijo in zmanjšajo togost LP, kar privede do izboljšanja diastolične polnitve LP (29, 30).

Zdravljenje hipertenzivne srčne bolezni mora biti dolgotrajno tudi pri uporabi zaviralcev konvertaze, saj moramo težiti ne samo k zmanjšanju temveč k normalizaciji mase in diastolične funkcije LP (27).

#### *Zastojna srčna odpoved in disfunkcija LP po srčnomišičnem infarktu*

Številne obsežne, prospektivne, randomizirane in s placebom kontrolirane raziskave so pokazale, da zdravljenje z zaviralci konvertaze privede do zmanjšanja umrljivosti bolnikov s srčno odpovedjo zaradi okrnjene sistolične funkcije LP (tabela 3). Preživetje je zvečano na račun upočasnjenega napredovanja srčne odpovedi in zaradi manjšega števila nenadnih smrti in srčnomišičnih infarktov (31-34). Tudi po miokardnem infarktu zaviralci konvertaze preprečujejo preoblikovanje srčnih votlin, ki se kaže v manjši smrtnosti in manjšem številu srčnih odpovedi. Iz tabele 3 je razvidno, da so vse oralne skupine zaviralcev konvertaze dolgoročno izboljšale preživetje po srčnem infarktu (35-40). Le pri parenteralni obliki enalapрила, po katerem je v prvih urah po začetku koronarnega dogodka pogosto prišlo do hipotenzije, ni bilo izboljšanja v preživetju (41). V SOLVD in SAVE raziskavah so v skupini zdravljeni z zaviralci konvertaze opazali tudi manjše število srčnih infarktov (34, 35). Čeprav omenjena zdravila v eksperimentalnih pogojih širijo koronarne arterije, izboljšajo endotelno disfunkcijo pri hipertoničnih, diabetičnih in koronarnih bolnikih ter ugodno vplivajo na fibrinolizo še niso zanesljivo dokazali antiishemičnih učinkov pri akutnih koronarnih dogodkih (14, 42, 43).

#### *Mikroalbuminurija in okrnjena ledvična funkcija*

Zaviralci konvertaze zmanjšajo intraglomerulni tlak preko zmanjšanja sistemskega krvnega tlaka in dilatacije eferentne arteriole. Tako ugodno delujejo na delovanje ledvic ne samo pri diabetičnih in nediabetičnih nefropatijah temveč lahko zaščitijo ledvično funkcijo tudi pri bolnikih z esencialno arterijsko hipertenzijo. Poleg intraglomerulnega tlaka zmanjšajo tudi

Tabela 3. Klinične raziskave vpliva zaviralcev konvertaze na preživetje bolnikov z zastojno srčno odpovedjo in sistolično disfunkcijo LP po srčnomišičnem infarktu. N – število bolnikov.

ime raziskave	zdravila (mg/dan)	vklučitveni kriteriji	trajanje zdravljenj a	zmanjšana smrtnost
<b>Disfunkcija LP</b>				
<sup>31</sup> CONSENSUS	enalapril (2,5-40 mg) vs placebo	NYHA III, IV N = 253	1 dan – 20 mes	po 6 mes 26% vs 44%, po 12 mes 36% vs 52%, po 20 mes 50 vs 68 smrti, manj srčnih odpovedi.
<sup>32</sup> SOLVD-Treatment	enalapril (2,5-20 mg) vs placebo	NYHA II, III N = 2569	22 – 55 mes	35,2% vs 39,7%, manj srčnih odpovedi.
<sup>33</sup> V-HeFT II	Enalapril (20 mg) vs hidralazin, izosorbid dinitrat	NYHA II, III N = 804	0,5-5,7 let	Po 2 letih 18% vs 25%, manj nenadnih smrti.
<sup>34</sup> SOLVD-Prevention	enalapril (2,5-20 mg) vs placebo	asiptomatska disfunkcija LP N = 4228	14,6-62 mes	615 smrti vs 711 smrti, manj srčnih infarktov, manj hospitalizacij.
<b>Disfunkcija LP po srčnem infarktu (MI)</b>				
<sup>35</sup> SAVE	kaptopril (do 50 mg) vs placebo	3-16 dni po MI + disfunkcija LP N = 2231 < 40%	24-60 mes	19% vs 23% manjša smrtnost, za 25% manj reinfarktov.
<sup>41</sup> CONSENSUS II	enalapril iv, sledi per os vs placebo	do 24 ur po MI N = 6090	41-180 dni	Ni razlike v preživetju, hipotenzija pri enalaprilatu.
<sup>36</sup> AIRE	ramipril (2,5-5 mg) vs placebo	3-10 dni po MI + klinič. znaki srčne odpovedi N = 2006	vsaj 6 mes	Po 15 mes 17% vs 23%, po 59 mes 27,5% vs 38,9%.
<sup>37</sup> ISIS-4	kaptopril vs placebo	do 24 ur po MI N > 50000, bolniki neselekcioniirani	4 tedne	Po 5 tednih za 7% manjša smrtnost.
<sup>38</sup> GISSI-3	lizinopril (5-10 mg) vs placebo	do 24 ur po MI N = 19394, bolniki neselekcioniirani	6 tednov	Po 6 tednih za 11%, po 6 mes za 4% manjša smrtnost.
<sup>39</sup> TRACE	trandolapril (do 4 mg) vs placebo	3-7 dan po MI + disfunkcija LP ≤ 35% N = 1749	24-50 mes	34,7% vs 42,3% (manj nenadnih in kardiovaskularnih smrti), manj hude srčne odpovedi.
<sup>40</sup> SMILE	zofenopril vs placebo	do 24 ur po MI N = 1556	6 tednov	Po 6 ted 7,1% vs 10,6%, po 1 letu 10% vs 14%.

proteinurijo, glomerulno sklerozo in preprečijo napredovanje ledvične odpovedi. Pri hipertoničnih se najprej pojavi mikroalbuminurija, na katero učinkovito deluje dolgotrajno zdravljenje z zaviralci konvertaze. Tudi pri sladkornih bolnikih tip II so že minimalne doze ramiprila po 6 mesecih statistično značilno zmanjšale mikroalbuminurijo (44). V primerjavi z

nifedipinom je lizinopril pri hipertoničnih s sladkorno boleznijo tip II in začetno ledvično odpovedjo kljub enakemu znižanju krvnega tlaka bistveno bolj učinkovito zmanjšal izločanje albuminov v urinu (45). Ramipril je pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo močno upočasnil padanje glomerulne filtracije in potrebo po dializnem zdravljenju (46). Na zmanjšanje mikroalbuminurije pri insulinu odvisni sladkorni bolezni so ugodno vplivali enalapril, kaptopril in lizinopril (47-49).

#### *Sladkorna bolezen, neodzivnost na insulin in motena presnova maščob*

Ker naštetja stanja pogosto spremljajo bolnike z esencialno hipertenzijo, so zelo pomembne ugotovitve, da zaviralci konvertaze izboljšajo zmanjšano odzivnost na insulin pri hipertoničnih z normalno toleranco za glukozo, ne poslabšajo sladkorne bolezni ter se ne vpletajo v moteno presnovo maščob (11, 50).

#### *Možgansko-žilni zapleti*

Do leta 2001 bodo znani tudi rezultati 4-letne večnacionalne raziskave PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), katere namen je preučiti natančno vlogo znižanja krvnega tlaka z zaviralci konvertaze v sekundarni preventivi cerebrovaskularnih ishemičnih dogodkov pri 6000 osebah z že razvitimi srčnožilnimi zapleti. S HOT (Hypertension Optimal Treatment) raziskavo so namreč potrdili, da čim nižji je krvni tlak, predvsem diastolični, manjša sta obolevnost in umrljivost zaradi kardiovaskularnih bolezni (51). V Veliki Britaniji se je število smrtnih in nefatalnih makrovaskularnih zapletov pri diabetikih tipa II z arterijsko hipertenzijo pomembno zmanjšalo z učinkovitim zdravljenjem krvnega tlaka, in ni bilo odvisno od vrste antihipertenzivnega zdravila, zaviralca konvertaze oz. blokatorja beta (52).

### **Literatura**

1. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ: Users' guides to the medical literature. JAMA 1994; 271:59-63
2. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines. J Hypertens 1993;11:905-918.
3. Witte PU, Walter U. The multicenter study group: Comparative double-blind study of ramipril and captopril in mild to moderate essential hypertension. Am J of Cardiology 1987;59:115-20D.
4. Goodwin FJ. A comparative study of enalapril and propranolol in mild to moderate essential hypertension. Symposium of Congestive Heart Failure and Hypertension London, 1984, Abstract no L-17.
5. Vidt DG, for Multiclinic Study Group. A controlled multiclinic study to compare the antihypertensive effect of MK-421, hydrochlorothiazide and MK-421 combined with hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate essential hypertension. J of Hypertension 1984; 2(suppl 2): 81-8.
6. Pool JL, Gennari J, Goldestein R et al. Controlled multicenter study of the antihypertensive effects of lisinopril, hydrochlorothiazide and lisinopril plus hydrochlorothiazide in the treatment of 394 patients with mild to moderate essential hypertension. J of Cardiovascular Pharmacology 1987;9(suppl 3):s36-42.
7. Villiami AS, Cairns V, White PU, Bertolasi C. A double-blind study to compare the efficacy, tolerance and safety of two doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor with placebo. Am J of Cardiology 1987;59:110-4D.
8. Morgan T, Anderson A, Wilson D et al. The effect of perindopril on blood pressure in humans on different sodium intakes. J of Cardiovascular Pharmacology 1987;10(suppl 7):S119-21.
9. Neaton JD, Grimm R, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study. JAMA 1993;270:713-724.
10. Soininen K, Gerlin-Piira L, Suihkonen J et al. A study of the effects of lisinopril when used in addition to atenolol. J Human Hypertens 1992;6:321-324.
11. V: Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. Third edition 1999.
12. Azzi M, Guyene T-T, Chatellier G et al. Additive effects of losartan and enalapril on blood pressure and plasma active renin. Hypertension 1997;29:634-640.
13. Croog SH, Levine S, Testa MA et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. N Engl J Med 1986;314:1657-1664.
14. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Circulation 1998;97:1444-1420.

15. Hansson L, Lindholm LH et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP). *Lancet* 1999;353:611-616.
16. Culter J. Commentary. Which drug for treatment of hypertension. *Lancet* 1999;353:604-605.
17. The HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomised trial of an angiotensin converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol*; 1996;12:127-137.
18. Shahi M, Thom S, Poulter N et al. Regression of hypertensive function. *Lancet* 1990;336:458-461.
19. Lievre M, Gueret P, Gayet C et al. On behalf of the HYCAR Study Group. Ramipril-induced regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive individuals. *Hypertension* 1995;25:92-97.
20. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.
21. Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Dal Palu C et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. *J Hypertens* 1995;13:1325-1335.
22. Gottnieder JS, Reda DJ, Massie BM et al. Effect of single drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. *Circulation* 1997;95:2007-2014.
23. Schulte KL, Meyer-Sabellek W, Liederwald K et al. Relation of regression of left ventricular hypertrophy to changes in ambulatory blood pressure after long-term therapy with perindopril versus nifedipine. *Am J Cardiol* 1992;70:468-473.
24. Grandi AM, Bignotti M, Gaudio G et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular changes during antihypertensive treatment: perindopril versus isradipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:737-741.
25. Cruickshank JM, Lewis J, Moore V et al. Reversibility of left ventricular hypertrophy by different types of antihypertensive therapy. *J Human Hypertens* 1992;6:85-90.
26. Schmieder AM. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double blind studies. *JAMA* 1996;275:1507-1513.
27. Franz IW, Tonnesmann U, Muller JF. Time course of complete normalization of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 1998;11:631-639.
28. Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1993;71:602-604.
29. Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF, Hayashida W et al. Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation* 1994;90:2761-2771.
30. Philbin EF, Rocco TA. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Am Heart J* 1997;134:188-191.
31. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
32. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
33. Cohn JN, Johnson G, Ziesche J et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-310.
34. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340:1173-1178.
35. Pfeffer MA, Braunwald EA, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
36. AIRE Study Group. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-828.
37. ISIS Collaborative Group. ISIS-4: randomised study of oral captopril in over 50000 patients with suspected acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88(suppl I):I-394.
38. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-1122.
39. Koper L, Torp-Pederson C, Carlsen JE et al for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.

40. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:80-85.
41. Swedberg K, Held P, Kjeksus J et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992;327:678-684.
42. Mancini GB, Henry GC, Macaya C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258-265.
43. Vaughan DE, Rouleau JL, Ridker PM et al. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:442-447.
44. Ruilope LM, Alcazar JM, Hernandez E et al. Long-term influences of hypertensive therapy on microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1994;45(Suppl 45):171-173.
45. Agardh C-D, Garcia-Puig J, Charbonnel B et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996;10:185-192.
46. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 1998;352:1252-1256.
47. Rudberg S, Aperia A, Freyschuss U, Persson B. Enalapril reduces microalbuminuria in young normotensive Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients irrespective of its hypotensive effect. *Diabetologia* 1990;33:470-476.
48. The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996;39:587-593.
49. The EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997;349:1787-1792.
50. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P et al. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:616-620.
51. HOT Study. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
52. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998;317:713-720.

# KLINIČNE RAZISKAVE Z DIURETIKI IN ZAVIRALCI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA

Aleš Žemva

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

*Izvleček. Prispevek povzema klinične študije, iz katerih izhaja, da so diuretiki in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta učinkovita zdravila za zdravljenje arterijske hipertenzije. Majhni odmerki tiazidnih diuretikov so posebej primerni za starejše hipertonike; pogosto jih tudi uporabljamo v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta so učinkoviti v primarni in sekundarni preventivi koronarne bolezni. Primerni so za hipertonike z angino pectoris in po srčnem infarktu.*

## Uvod

Namen prispevka je pregledati klinične študije, ki dokazujejo, diuretiki in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ( v nadaljevanju zaviralci beta) zmanjšajo kardiovaskularno obolevnost in umrljivost, če z njimi zdravimo arterijsko hipertenzijo. Čeprav se je kasneje izkazalo, da imajo podobne učinke tudi druge skupine antihipertenzivov, pa velja, da je za diuretike in zaviralce beta to najbolj trdno dokazano (1). Zato v nekaterih okoljih dajejo diuretikom in zaviralcem beta prednost pred drugimi zdravili za arterijsko hipertenzijo (2).

## Klinične raziskave

Velikih in pomembnih raziskav, ki bi preučevale samo diuretike in samo zaviralce beta skoraj ni. Večinoma so jih uporabili hkrati in pogosto v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi.

Že v prvi večji s placebom kontrolirani študiji hude hipertenzije (Veterans Administration Cooperative Study) so 73 moških z diastoličnim tlakom med 115 in 129 mm Hg zdravili s hidroklorotiazidom, rezepinom in hidralazinom in jih primerjali s 70 moškimi, ki so prejeli placebo. Po enem letu in pol so ugotovili, da zdravljenje hipertenzije signifikantno zmanjša število komplikacij hipertenzije in umrljivost (3). Kasneje so isti raziskovalci v študijo blage hipertenzije vključili 380 moških z diastoličnim tlakom med 90 in 114 mm Hg. Polovica je prejela placebo, polovica pa zdravila za znižanje krvnega tlaka. Ugotovili so zmanjšanje morbiditete in mortalitete v zdravljeni skupini (4).

Ker so bili učinki zdravljenja hipertenzije v VA študijah tako ugodni, so v naslednjih 25 letih sledile številne študije. 1990 je Collins s sodelavci v meta-analizi zbral 12 najpomembnejših študij, ki so vključevale 38.987 hipertonikov in ugotovil, da zdravljenje hipertenzije zmanjša število možganskih kapi za 40%, koronarno bolezen pa za 16%. Čeprav so hipertenzijo zdravili z različnimi zdravili, so v vseh 12 študijah uporabljali diuretike (5). V meta - analizi niso ločili hipertonikov glede na starost.

Zato je Murlow (1994) (6) napravil dve meta-analizi, v kateri je posebej obravnaval hipertonike, ki so bili mlajši oziroma starejši od 60 let. V večini, čeprav ne v vseh so hipertenzijo zdravili z diuretiki, bodisi v monoterapiji ali kombinaciji z drugimi zdravili. V meta-analiza 12 študij s hipertoniki mlajšimi od 60 let, je bilo znižanje diastoličnega tlaka za 6 mm Hg povezano z zmanjšanjem možganske kapi za 40%. Zmanjšanje koronarne bolezni pa je bilo manjše od pričakovanj. V posebni meta-analizi so združili 13 študij, ki so vključevale hipertonike starejše od 60 let. V večini teh študij so uporabljali diuretike, v nekaterih tudi zaviralce beta. Ugotovili so, da znižanje sistoličnega tlaka za 12-14 mm Hg in

diastoličnega tlaka za 5-6 mm Hg zmanjša število kapi za 34% in koronarno bolezen za 19%. Zato avtorji menijo, da je za diuretike pri starejših hipertonikih dokazano, da koristijo tako pri sistolični kot diastolični hipertenziji. Po 80.letu starosti pa to najbrž ni res. V nasprotju z diuretiki, pa zaviralci beta pri starejših hipertonikih niso blagodejni.

Zelo važen je tudi odmerek diuretika, kar je pokazala meta-analiza Psaty in sod. (7). Majhen odmerek diuretika zmanjša število možganskih in srčnih kapi, velik odmerek pa nudi zaščito le pred možgansko kapjo.

Ko so razvili zaviralce beta, je bilo na razpolago že veliko dokazov o koristnosti zdravljenja hipertenzije. Zato iz etičnih razlogov niso bile izvedljive študije, v katerih bi primerjali zaviralce beta s placebom. Zato so v študijah HAPPHY, MAPHY in MRC zaviralce beta primerjali z diuretiki in ugotovili, da so vsaj enako učinkoviti (8-11). Izkazalo se je tudi, da so zaviralci beta posebej primerni za primarno in sekundarno preventivo koronarne bolezni.

V zadnjih letih so bile končane ali pa so še v teku številne klinične študije, v katerih dokazujejo, da so novejša zdravila enako učinkovita kot diuretiki in zaviralci beta.

## Literatura

1. Anon. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
2. Ann. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
3. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 1028-1034.
4. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213: 1143-1152.
5. Collins R, Petro R, MacMahon S in sod. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
6. Mulrow CD, Cornell JA, Herrera CR in sod. Hypertension in the elderly. Implications and generalizability of randomized trials. *JAMA* 1994; 272: 1932-1938.
7. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS in sod. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
8. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D in sod. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-572.
9. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G in sod. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988; 259: 1976-1982.
10. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291: 97-104.
11. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 304: 405-412.



# KLINIČNE RAZISKAVE S KALCIJEVIMI ANTAGONISTI

Primož Dolenc

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

*Izvleček. Prispevek se omejuje na študije o kalcijevih antagonistih v hipertenziji, ne obravnava študij o kalcijevih antagonistih pri ishemični srčni bolezni ali kroničnem srčnem popuščanju.*

*Na kratko so opisana že znana klinična dejstva iz starejših študij. Povzeti so izsledki novejših pomembnejših študij s kalcijevimi antagonistami. Opisane so večje študije o kalcijevih antagonistih, ki potekajo ali se končujejo in bodo prikazale množico klinično pomembnih podatkov ter razjasnile nekatere dvome, ki o kalcijevih antagonistih še obstajajo. Večina sumov o škodljivosti kalcijevih antagonistov, ki so se pojavili v sredini devetdesetih let, je ovržena.*

## Uvod

Kalcijevi antagonisti so se pojavili v sedemdesetih letih kot zdravila proti angini pectoris in kot antihipertenzivna zdravila v osemdesetih letih tega stoletja. Razlikujemo štiri tipe blokatorjev kalcijevega kanala:

- dihidropiridin (npr. nifedipin, nikardipin, isradipin), ki so močni vazodilatatorji,
- verapamil (papaverinu podobna spojina), ki deluje zaviralno na srčno mišico,
- diltiazem (benzotiazepin), ki ima manj vazodilatatornega učinka kot nifedipin in manj zaviralno deluje na srce kot verapamil,
- blokatorji kalcijevega kanala T vrste, npr. mibefradil, ki je bil umaknjen s tržišča zaradi resnih in potencialnih usodnih interakcij z drugimi zdravili.

Dolgo delujoči kalcijevi antagonisti imajo podobne prednosti kot inhibitorji konvertaze: so učinkovita antihipertenzivna zdravila, ne povzročajo hiperlipidemije ali rezistence na insulin in se ne vpletajo v simpatični živčni sistem. Kalcijevi antagonisti so posebej učinkoviti pri starejših bolnikih in bolnikih z nizko plazemsko reninsko aktivnostjo. Pri jemanju kalcijevih antagonistov je običajno zmerena tendenca k povečanju izločanja natrija. Nasprotno od večine drugih antihipertenzivnih zdravil njihova učinkovitost ni večja pri omejitvi soli v prehrani. Pri višjem vnosu kuhinjske soli je opaziti večjo učinkovitost kalcijevega antagonista, tako da je višina krvnega tlaka neodvisna od vnosa natrija (1). Tako so lahko kalcijevi antagonisti učinkovito zdravilo pri bolnikih, ki se ne držijo omejitve soli v prehrani. Hkratno jemanje nesteroidnih zdravil, ki zavirajo nastajanje vazodilatatornih prostaglandinov, pogosto povzročajo zmeren porast krvnega tlaka pri bolnikih, ki so zdravljeni z antihipertenzivnimi zdravili. Kalcijevi antagonisti so izjema, nesteroidna protivnetna zdravila ne zmanjšujejo njihove učinkovitosti (2). Posebej dihidropiridinski kalcijevi antagonisti (nifedipin, nicardipin) so odlična zdravila za zdravljenje hipertenzije pri astmi (3). Zavirajo krčenje traheobronhialnih gladkih mišic, degranulacijo mastocitov in verjetno ojačajo bronhodilatatorni učinek beta agonistov. Kalcijevi antagonisti so najučinkovitejša skupina antihipertenzivnih zdravil pri črncih (4). Študije pri možganskih kapeh niso potrdile dobrobiti zdravljenja s kalcijevimi antagonistami pri omejevanju poškodbe možganskega tkiva, medtem ko je nimodipin dokazano učinkovit pri zmanjševanju ishemije možganov in omejevanju vazospazmov pri subarahnoidalni krvavitvi (5).

Običajno bolniki kalcijeve antagoniste dobro prenašajo, kljub temu pa se lahko pojavijo različni stranski učinki zdravil (6). Nifedipinu podobna zdravila povzročajo najpogosteje

vazodilatacijo, kar lahko pripelje do omotičnosti, glavobolov, rdečice in oteklina. Pri verapamilu so najpogostejši pojavi oslABLJENA krčljivost srčne mišice, upočasnjeno prevajanje v srcu in zaprtje. Diltiazem ima na splošno najmanj stranskih pojavov, ki so vmesni kot pri obeh zgoraj omenjenih skupinah kalcijevih antagonistov (6).

S kalcijevimi antagonisti poleg hipertenzije zdravimo tudi angino pectoris, ponavljajoče se supraventrikularne tahikardne motnje srčnega ritma (verapamil), Raynaudov fenomen (dihidropiridini), migrenske glavobole, kongestivno srčno odpoved zaradi diastolične disfunkcije in krče požiralnika (7, 8). Najpomembnejše kontraindikacije za jemanje kalcijevih antagonistov so AV blok druge ali tretje stopnje, bolezen sinusnega vozla (verapamil, diltiazem) in kongestivno srčno popuščanje z zmerno do hudo okrnjeno sistolično funkcijo levega prekata (7, 9). Več študij je prikazalo povečano smrtnost pri bolnikih z akutnim miokardnim infarkt, kjer so takoj pričeli zdraviti z visokimi odmerki kratko delujočih kalcijevih antagonistov. V teh okoliščinah sta verjetno neugodno vplivala negativni inotropni učinek in refleksna simpatična živčna aktivnost (10).

### **Novije študije s kalcijevimi antagonisti v hipertenziji**

Na strokovnih sestankih Sekcije za arterijsko hipertenzijo smo že obravnavali kalcijeve antagoniste pri zdravljenju hipertenzije (V. strokovni sestanek, Maribor 1996) in nekatere dvome o njihovi varnosti, ki so se pojavili okoli leta 1995 (11). Do leta 1995 je prevladovalo mnenje, da so kalcijevi antagonisti sprejemljiva zdravila in da koristi zdravljenja z njimi odtehtajo težave z dobro znanimi stranskimi učinki. To mnenje je zamajalo nekaj objav majhnih odprtih retrospektivnih študij nekaj avtorjev, ki so v zaključkih močno pretiravali o nevarnostih kalcijevih antagonistov. Pojavile so se še obtožbe o višjem tveganju za srčne kapi, krvavitve, raka, samomore in možna druga tveganja (12). Precej trditev se je pojavilo v laičnem tisku še preden so izšli članki v znanstvenih revijah. Zaključki v člankih, ki so bili zapisani na osnovi tedaj obstoječih podatkov iz kliničnih študij, so bili predstavljeni na nenavaden in pristranski način in so bili kasneje močno kritizirani v celi seriji člankov, komentarjev in uredniških objav (12). Afera se je končala z mnenjem, da so potrebne dovolj velike in dolgotrajne randomizirane, prospektivne, kontrolirane študije za dokončen odgovor o dolgoročni varnosti zdravljenja s kalcijevimi antagonisti. Nekaj teh študij je končanih in so na kratko predstavljene v naslednjih odstavkih.

#### *STONE*

Šanghajska študija o nifedipinu pri starejših. V študijo je bilo vključenih 1.632 starejših kitajskih bolnikov obeh spolov (60-79 let). V skupini, ki je jemala nifedipin retard v primerjavi s skupino, ki je jemala placebo, je prišlo do statistično značilnega zmanjšanja incidence možganske kapi, resnih aritmij in skupnega tveganja za kardiovaskularne dogodke. 74 bolnikov iz skupine s placebom je pričelo jemati nifedipin zaradi hude hipertenzije. Celokupna smrtnost je bila nižja v skupini z nifedipinom (13).

#### *MIDAS*

Multicentrična študija o aterosklerozi z isradipinom in diuretikom. V študijo je bilo vključenih 883 bolnikov s hipertenzijo in aterosklerotično lezijo na karotidni arteriji (>40 let). Skupini bolnikov sta prejemale isradipin oz. hidroklorotiazid. Zaradi metodoloških problemov ni bilo možno dobiti podatkov o napredovanju ateroskleroze. Nekoliko več pomembnih žilnih zapletov je bilo v skupini z isradipinom (5,7:3,2%, p=0,07). Ni bilo statistično značilnih razlik v celokupni smrtnosti ali obolevnosti in smrtnosti zaradi kardiovaskularnih razlogov. Študija ni bila dovolj obsežna za oceno takih zaključkov (14).

### *SYST-EUR*

V študijo so bili vključeni starejši bolniki s hipertenzijo obeh spolov ( $\geq 60$  let, izolirana sistolična hipertenzija). 485 bolnikov je jemalo antihipertenzivna zdravila (nitrendipin / enalapril / hidroklorotiazid, placebo). Študija je bila prekinjena po 2 (mediana) od načrtovanih 6 letih spremljanja zaradi statistično značilne razlike v pogostnosti možganske kapi. Trendi v zmanjšanju pogostnosti kardiovaskularnih dogodkov in srčnega popuščenja niso bili statistično značilni, do česar bi verjetno prišlo, če bi se študija še nadaljevala. Že po 6 mesecih spremljanja bolnikov so se nakazovali dobrobiti zdravljenja, kar je pomembno za oceno smotrnosti zdravljenja starejših bolnikov s hipertenzijo (15).

### *VHAS*

Študija verapamila v hipertenziji in pri aterosklerozi. Vključenih je bilo 1.464 bolnikov starih od 40-65 let. Kar dve tretjini bolnikov v podskupini 500, ki so opravili ultrazvočno preiskavo karotidnih arterij, je imelo asimptomatske aterosklerotične spremembe. Verapamil in klortalidon sta povzročila podoben padec krvnega tlaka. Med skupinama ni bilo razlike v celokupni smrtnosti, pojavnost kardiovaskularnih zapletov je bila v obeh skupinah podobna (16).

### *HOT*

Študija z optimalnim zdravljenjem hipertenzije. Zelo velika študija (18.790 bolnikov obeh spolov, starih 50-80 let) z randomizacijo je bila enojno (antihipertenzivno zdravljenje) in dvojno slepa (aspirin) (17). Zdravljenje je bilo stopenjsko: felodipin, z dodajanjem inhibitorja konvertaze ali blokatorja receptorjev beta, hidroklorotiazida. Bolniki so bili randomizirani v tri skupine z vnaprej določenim tarčnim diastoličnim krvnim tlakom ( $\leq 90$ ,  $\leq 85$ ,  $\leq 80$  mm Hg) in petstopenjsko titracijo zdravil. Ciljnega krvnega tlaka ni doseglo le 8,5% bolnikov (druge študije: 20-25%), večina bolnikov je prejela več zdravil. Najnižja incidenca večjih kardiovaskularnih zapletov se je pojavila pri krvnem tlaku 138,5/82,6 mm Hg, nadaljnje zniževanje krvnega tlaka pa ni pripeljalo do dodatnega zniževanja ali zviševanja incidence zapletov (krivulje tipa J). Aspirin ni vplival na doseganje ciljnega krvnega tlaka. Študija HOT je prikazala tudi, da jemanje Aspirina 75 mg dnevno pri bolniku s hipertenzijo zmanjšuje pogostnost srčnih kapi za 36% in vseh hujših kardiovaskularnih zapletov za 15%. Aspirin ni vplival na incidenco možganskih kapi, pogostnost kardiovaskularne in skupne smrtnosti. Pri uporabi aspirina je bilo dvakrat več manjših krvavitev v ustni votlini in v prebavilih (17). V podskupini bolnikov s sladkorno boleznijo (1.501 bolnik) je bilo v tarčni skupini z diastoličnim krvnim tlakom  $\leq 80$  mm Hg v primerjavi s skupino  $\leq 90$  mm Hg za 51% manj večjih kardiovaskularnih zapletov.

Izsledki študija HOT tako napeljujejo k intenzivnemu zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih s hipertenzijo, še posebej pri bolnikih, ki imajo tudi sladkorno bolezen. Od jemanja nizkih odmerkov aspirina pri bolnikih s hipertenzijo lahko pričakujemo dobrobit.

### **Nekatere večje študije s kalcijevimi antagonistami, ki se končujejo ali še potekajo**

V naslednjih nekaj letih se bo zaključilo več kliničnih študij s kalcijevimi antagonistami, ki še potekajo (12).

### *STOP-Hypertension-2*

Hipertenzivni bolniki obeh spolov, stari 70-84 let so bili zdravljeni z diuretikom / blokatorjem beta receptorjev, kalcijevim antagonistom (felodipin, isradipin) ali inhibitorjem konvertaze (enalapril, lisinopril). Vključenih je bilo 6.628 bolnikov. Študija je že končana.

### *NORDIL*

Nordijska študija z diltiazemom. Bolniki obeh spolov, stari 50-69 let z esencialno hipertenzijo so bili naključno razdeljeni v skupini z diltiazemom ali diuretikom in/ali blokatorjem receptorjev beta. Sledenje bolnikov bo trajalo 5 let, sodeluje 11.000 bolnikov. Študija se zaključuje v oktobru 1999.

### *ELSA*

Evropska študija o aterosklerozi z lacidipinom. Pri bolnikih s hipertenzijo (3.600 bolnikov, 45-75 let) se primerja zdravljenje z lacidipinom in atenololom. Krvni tlak se spremlja z 24-urnim neinvazivnim merjenjem krvnega tlaka, poudarek je tudi na incidenci in rasti aterosklerotičnih sprememb na karotidih.

### *SYST-China*

Študija spominja na študijo SYST-EUR, ki ji je sorodna po načrtovanju, značilnostih bolnikov in uporabljenih zdravilih. Sodeluje 2379 bolnikov obeh spolov, starost  $\geq 60$  let. Zdravljeni so z nitrendipinom z dodajanjem kaptoprila, hidroklorotiazida oz. placebom. Preliminarni rezultati podpirajo izsledke študije SYST-EUR.

### *ACTION*

Študija o koronarni bolezni, ki raziskuje zdravljenje z Nifedipinom-GITS. Multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, kontrolirana s placebom bo sledila 5 let vsaj 6.000 bolnikom s kronično simptomatsko boleznijo koronarnih arterij. Skupini bolnikov bosta prejemale nifedipin-GITS oz. placebo.

### *ALLHAT*

To je študija v ZDA, ki primerja zmanjšanje tveganja za srčno-žilne zaplete v več skupinah bolnikov zdravljenih z antihipertenzivnimi zdravili in zdravili za zdravljenje hiperlipidemij. Pri kalcijevih antagonistih bo poglavitni amlodipin. Vključenih je 40.000 bolnikov.

### *ASCOT*

Študija bo preizkusila domnevo, da je amlodipin učinkovitejši od atenolola pri preprečevanju srčnožilnih zapletov pri 18.000 bolnikih s hipertenzijo in visokim tveganjem za koronarno žilno bolezen, vključno z bolniki s sladkorno boleznijo. V študiji hkrati preučujejo ti. lipidno hipotezo z vključevanjem bolnikov v skupino z atorvastatinom ali placebom.

### *INSIGHT*

Mednarodna študija z Nifedipinom GITS je dvojno slepa, randomizirana in kontrolirana. Cilj študije je primerjava kardiovaskularne in cerebrovaskularne zbolewnosti in smrtnosti pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in visokim tveganjem za zaplete. Zdravljeni bodo z nifedipinom GITS oz. amiloridom in hidroklorotiazidom, z dodajanjem atenolola ali enalaprila. Predvidena je vključitev 6.600 bolnikov obeh spolov, starih 55-80 let s krvnim tlakom  $\geq 150/95$  mm Hg oz.  $\geq 160$  mm Hg sistoličnega ne glede na diastolični krvni tlak.

### **Zaključek**

Že dosedanje klinične študije so dokazale, da so kalcijevi antagonisti brez dvoma varna in učinkovita zdravila. Trenutno potekajo številne študije s kalcijevimi antagonisti, ki bodo zagotovile obilo novih kliničnih podatkov. Še nobena študija ni bila prekinjena iz varnostnih razlogov, kar potrjuje začetne upe o učinkovitosti te skupine zdravil.

Kalcijevi antagonisti so zelo raznolika skupina zdravil – ne samo glede na različne podskupine, marveč so precejšnje razlike v farmakodinamiki, farmakokinetiki in hemodinamskih učinkih med kemijsko sorodnimi kalcijevimi antagonisti. Zato ocenjevanje kalcijevih antagonistov kot homogene skupine morda ni upravičeno. Razlike med posameznimi zdravili so izrazitejšje kot v drugih skupinah antihipertenzivnih zdravil.

Zaradi aktivacije simpatičnega živčevja in refleksne tahikardije, ki ju sprožajo kratko delujoči dihidropiridini, so le-ti nezaželeni pri dolgotrajnem zdravljenju hipertenzije. Pri dihidropiridinih uporabljamo preparate s počasnim sproščanjem in dolgo delujoče novejšje učinkovine.

## Literatura

1. Nicholson JP, Resnick LM, Laragh JH. The antihypertensive effect of verapamil at extremes of dietary sodium intake. *Ann Intern Med* 1987; 107:329.
2. Sahloul MZ, al-Kiek R, Ivanovich P, Mujais SK. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Cooperative malfeasance. Nephron* 1990; 56:345.
3. Barnes P. Clinical studies with calcium antagonists in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20:289s.
4. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328:914.
5. Van Gijn J. Subarachnoid hemorrhage. *Lancet* 1992; 339:653.
6. Parmley WW. New calcium antagonists: Relevance of vasoselectivity. *Am Heart J* 1990; 120: 1408.
7. Schwartz GL. Initial therapy for hypertension – Individualizing care. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 73.
8. Kaplan NM. Calcium entry blockers in the treatment of hypertension. Current status and future prospects. *JAMA* 1989; 262:817.
9. Anon. Calcium antagonist caution. *Lancet* 1991; 337:885.
10. Furberg CD, Psaty BM, Meyer, JV. Nifedipine: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92:1326.
11. Brumen M. Mesto antagonistov kalcijevih kanalov pri zdravljenju hipertenzije. V: Dolenc P, Accetto R (ur.): Zbornik. Maribor: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, 1996: 67-9.
12. Zwieten PA, Hansson L. Calcium antagonists and safety: the turning of the tide. *Blood Pressure* 1999; 8: 5-8.
13. Gong L, Zhang W, Zhu Y, et al. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237-45.
14. Hansson L, Zanchetti A. The antiatherosclerotic effect of calcium antagonists in men. What did MIDAS actually show? *Blood Press* 1995; 4: 133-6.
15. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
16. Agabiti-Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A. Clinical results of the verapamil hypertension and atherosclerosis study. *J Hypertens* 1997; 15: 1337-44.
17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension optimaltreatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.

