

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
ZDRUŽENJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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

ZBORNIK

Ljubljana, 1. december 2023

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO
ZDRUŽENJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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

ZBORNİK

Ljubljana, 1. december 2023

ZDRUŽENJE ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

UPRAVNI ODBOR ZDRUŽENJA ZA ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

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



www.hipertenzija.org

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



www.whleague.org

ORGANIZACIJSKI IN PROGRAMSKI ODBOR

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

UREDNIK ZBORNIKA

Primož Dolenc

POKROVITELJI STROKOVNEGA SESTANKA

Amgen zdravila d.o.o.
AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji
Bayer, Farmacevtska družba d.o.o.
Berlin-Chemie AG, Podružnica Ljubljana
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, podružnica Ljubljana
Diafit d.o.o.
Krka d.d., Novo mesto
Lek d.d., član skupine Sandoz
Medinova d.o.o.
Merck d.o.o.
Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji
Pfizer, podružnica Ljubljana
Servier Pharma d.o.o.
Salvus MED d.o.o.
VPD, Bled d.o.o.

ZALOŽILO

Združenje za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo,
Dunajska 162, 1000 Ljubljana
XXXII. strokovni sestanek Združenja za arterijsko hipertenzijo. Zbornik
Ljubljana, 1. december 2023

Elektronska izdaja

Spletna stran: www.hipertenzija.org

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v
Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID 173703939
ISBN 978-961-96053-5-6 (PDF)

Zdravniška zbornica Slovenije udeležbo na

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

KAZALO

Program strokovnega sestanka.....	2
Abecedni seznam predavateljev	5
Seznam kratic.....	7
Prevalenca arterijske hipertenzije v Sloveniji (<i>Vid Leban, Judita Knez</i>)	11
Podatki Meseca meritev maj 2023 (<i>Nina Božič Ješe</i>)	17
Vnos soli in kalija pri odraslih prebivalcih Slovenije (<i>Saša Kugler, Urška Blaznik</i>).....	23
Hipertenzija in debelost (<i>Ana Ogrič Lapajne</i>)	33
Ženske: od hipertenzije do srčno-žilnega obolenja (<i>Petra Šinigoj, Miša Vidmar</i>).....	37
Kako zagotoviti optimalno obravnavo bolnikov z visokim LDL holesterolom? (<i>Barbara Krevel</i>)	45
Mehanizmi delovanja zaviralcev SGLT2 (<i>Mišo Šabovič</i>)	55
Zaviralci SGLT2 in ledvična bolezen (<i>Željka Večerić Haler</i>)	67
Definicija hipertenzije, merjenje krvnega tlaka (<i>Primož Dolenc</i>)	79
Diagnostika hipertenzije in ocena srčno-žilnega tveganja (<i>Aleksandra Vujanić, Borut Čegovnik</i>).....	93
Ali je potreben nov način medikamentoznega pristopa v zdravljenju hipertenzije v letu 2023? (<i>Jana Brguljan Hitij, Maruša Kopač Šokić</i>).....	103
Arterijska hipertenzija in pridružene bolezni – algoritmi zdravljenja (<i>Andrej Erhartič, Barbara Salobir</i>)	113
Obravnava starostnika s hipertenzijo (<i>Amela Kabaklić, Nina Filipič Babnik</i>) ...	129
Kateri diuretik naj izberem ob zdravljenju hipertenzije in ledvičnem popuščanju? (<i>Vlasta Malnarič Marentič</i>)	139
Ultrazvočni doppler ledvic – kaj vse nam lahko pove? (<i>Andreja Aleš Rigler</i>)	149
Primarni aldosteronizem – klinični pristop (<i>Tomaž Kocjan</i>)	155
Ocena kalcijevega bremena za napoved koronarnega obolenja pri bolniku s hipertenzijo (<i>Daniel Košuta</i>)	165
Kaj naj izberem za zdravljenje dislipidemije? (<i>Borut Jug</i>)	171
Hipertrofija levega prekata – zaradi hipertenzije ali česa drugega? (<i>Marta Cvijić</i>)	177

PROGRAM STROKOVNEGA SESTANKA

8.00 - 8.45 Registracija

8.20 - 8.30 Uvodni nagovor (*Andrej Erhartič, Ljubljana*)

Uvodni sklop

Predsedstvo: Nina Božič Ješe, Jana Brguljan Hitij

8.30 - 8.45 Prevalenca arterijske hipertenzije v Sloveniji
(*Vid Leban, Judita Knez, Ljubljana*)

8.45 - 9.00 Podatki Meseca meritev maj 2023 (*Nina Božič Ješe, Ljubljana*)

9.00 - 9.15 Vnos soli in kalija pri odraslih prebivalcih Slovenije
(*Saša Kugler, Urška Blaznik, Ljubljana*)

9.15 - 9.30 Hipertenzija in debelost (*Ana Ogrič Lapajne, Idrija*)

9.30 - 9.45 Razpravljanje

9.45 - 10.15 Role of artificial intelligence in predicting cardiovascular outcomes
(*Tatiana Kouznetsova, Leuven, Belgium*)

10.15 - 10.30 Discussion

10.30 - 11.00 Premor

Hipertenzija in pridružene bolezni – 1. del

Predsedstvo: Primož Dolenc, Darja Gnezda Mugerli

11.00 - 11.15 Ženske: od hipertenzije do srčno-žilnega obolenja
(*Petra Šinigoj, Miša Vidmar, Ljubljana*)

11.15 - 11.30 Kako zagotoviti optimalno obravnavo bolnikov z visokim LDL
holesterolom? (*Barbara Krevel, Ljubljana*)

11.30 - 11.45 Mehanizmi delovanja zaviralcev SGLT2 (*Mišo Šabovič, Ljubljana*)

11.45 - 12.00 Zaviralci SGLT2 in ledvična bolezen
(*Željka Večerić Haler, Ljubljana*)

12.00 - 12.45 Okrogla miza: od arterijske hipertenzije do srčnega in ledvičnega
popuščanja (*Jana Brguljan Hitij, Andrej Erhartič, Draženka
Pongrac Barlovič, Danica Rotar Pavlič, Mišo Šabovič, Željka
Večerić Haler*)

12.45 - 13.30 Kosilo

Smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije 2023

Predsedstvo: Petra Šinigoj

13.30 - 13.40 Definicija hipertenzije, merjenje krvnega tlaka
(*Primož Dolenc, Ljubljana*)

13.40 - 13.50 Diagnostika hipertenzije in ocena srčno-žilnega tveganja
(*Aleksandra Vujanić, Borut Čegovnik, Ljubljana*)

13.50 - 14.00 Ali je potreben nov način medikamentoznega pristopa v
zdravljenju hipertenzije v letu 2023?
(*Jana Brguljan Hitij, Maruša Kopač Šokić, Ljubljana*)

14.00 - 14.10 Arterijska hipertenzija in pridružene bolezni – algoritmi zdravljenja
(*Andrej Erhartič, Barbara Salobir, Ljubljana*)

Program strokovnega sestanka (nadaljevanje)

14.10 - 14.20 Obravnavanje starostnika s hipertenzijo
(*Amela Kabaklić, Nina Filipič Babnik, Ljubljana*)

14.20 - 14.40 Razpravljanje

14.40 - 15.00 Premor

Hipertenzija in pridružene bolezni – 2. del

Predsedstvo: Amela Kabaklić, Meta Penko

15.00 - 15.15 Kateri diuretik naj izberem ob zdravljenju hipertenzije in ledvičnem popuščanju? (*Vlasta Malnarič Marentič, Novo mesto*)

15.15 - 15.30 Ultrazvočni doppler ledvic – kaj vse nam lahko pove?
(*Andreja Aleš Rigler, Ljubljana*)

15.30 - 15.45 Primarni aldosteronizem – klinični pristop
(*Tomaž Kocjan, Ljubljana*)

15.45 - 16.00 Ocena kalcijevega bremena za napoved koronarnega obolenja pri bolniku s hipertenzijo (*Daniel Košuta, Ljubljana*)

16.00 - 16.15 Kaj naj izberem za zdravljenje dislipidemije? (*Borut Jug, Ljubljana*)

16.15 - 16.30 Hipertrofija levega prekata – zaradi hipertenzije ali česa drugega?
(*Marta Cvijić, Ljubljana*)

16.30 - 16.45 Kaj nas muči v našem vsakdanjiku? (*Žan Trontelj, Vnanje Gorice*)

16.45 - 17.00 Poročilo o Poletni šoli hipertenzije 2023
(*Vid Leban, Ljubljana, Luka Varda, Maribor*)

17.00 - 17.10 Zaključek strokovnega sestanka (*Andrej Erhartič, Ljubljana*)

17.10 - 17.30 Poslovni sestanek Združenja za arterijsko hipertenzijo

Strokovni sestanek medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov

9.30 - 9.45 Uvodni nagovor (*Ernica Jovanović, Ljubljana*)

9.45 - 10.05 Zdravstvena nega bolnika s pljučnim edemom in uporaba neinvazivne mehanske ventilacije (*Mojca Zelko, Ljubljana*)

10.05 - 10.25 Posebnosti zdravstvene nege pri starostniku s hipertenzijo in srčnim popuščanjem
(*Nina Švigelj, Aleksandra Benedičič, Ljubljana*)

10.25 - 11.00 Premor

11.00 - 11.45 Moč komunikacije v zdravstveni negi (*Helena Zajec, Ljubljana*)

11.45 - 12.05 Pasti in najpogostejše napake pri meritvah krvnega tlaka
(*Maruška Sluga, Ljubljana*)

12.05 - 12.25 Vloga medicinske sestre v telemedicinskem timu pri zdravljenju bolnikov s hipertenzijo (*Matej Reisp, Ljubljana*)

12.25 - 12.45 Obravnavanje arterijske hipertenzije v referenčni ambulanti
(*Nataša Murn, Ljubljana*)

12.45 - 13.30 Kosilo

13.30 - 14.40 Smernice za obravnavanje arterijske hipertenzije 2023
(skupni del strokovnega sestanka)

ABECEDNI SEZNAM PREDAVATELJEV

doc. dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med.¹
doc. dr. Urška Blaznik, univ. dipl. kem., spec. san. kem.²
Nina Božič Ješe, dr. med.³
doc. dr. Jana Brguljan Hitij, dr. med.^{3,4}
doc. dr. Marta Cvijić, dr. med.^{4,5}
Borut Čegovnik, dr. med.³
mag. Primož Dolenc, dr. med.³
Andrej Erhartič, dr. med.³
Nina Filipič Babnik, dr. med.³
prof. dr. Borut Jug, dr. med.^{4,6}
asist. dr. Amela Kabaklić, dr. med.^{3,4}
dr. Judita Knez, dr. med.³
prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med.^{4,7}
assoc. prof. Tatiana Kouznetsova, MD, PhD⁸
Maruša Kopač Šokić, dr. med.³
asist. Daniel Košuta, dr. med.^{4,6}
Barbara Krevel, dr. med.⁶
Saša Kugler, mag. inž. preh.²
Vid Leban, dr. med.³
asist. mag. Vlasta Malnarič Marentič, dr. med.^{4,9}
Ana Ogrič Lapajne, dr. med.¹⁰
prim. mag. Barbara Salobir, dr. med.³
prof. dr. Mišo Šabovič, dr. med.^{4,6}
asist. dr. Petra Šinigoj, dr. med.^{3,4}
asist. Žan Trontelj, dr. med.^{11,12}
Luka Varda, dr. med.¹³
doc. dr. Željka Večerić Haler, dr. med.^{1,4}
Miša Vidmar, dr. med.³
Aleksandra Vujanić, dr. med.³

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

²Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

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

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

⁵Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

⁶Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

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

- ⁸Hypertensie en Cardiovasculaire Epidemiologie, Departement Cardiovasculaire Wetenschappen, Katholieke Universiteit Leuven, Kapucijnenvoer 35 blok d - bus 7001, 3000 Leuven, België
- ⁹Oddelek za nefrologijo in dializo, Medicinski sektor, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto
- ¹⁰Zdravstveni dom Idrija, Ulica Otona Župančiča 3, 5280 Idrija
- ¹¹Galenia, ambulantna diagnostika in zdravljenje, d. o. o., Nova pot 5, 1351 Brezovica
- ¹²Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana
- ¹³Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

SEZNAM KRATIC

ACEi	zaviralec konvertaze angiotenzina
ADL	vsakdanje življenjske dejavnosti (točkovnik)
AF	atrijska fibrilacija
AH	arterijska hipertenzija
AKS	akutni koronarni sindrom
AMPK	protein kinaza, aktivirana z adenozin monofosfatom
AP	angina pektoris
ARB	antagonist angiotenzinskih receptorjev
ARNI	zaviralec angiotenzinskih receptorjev in neprilizina
AT-1	angiotenzinski receptor tipa 1
ATP	adenozin trifosfat
AV	atrioventrikularni
AVS	selektivna kateterizacija nadledvičnih ven
BB	blokator beta
BNP	možganski natriuretični peptid
BSA	telesna površina
BSŽ	bolezen srca in ožilja
CABG	aortokoronarna obvodna operacija
CACS	ocena kalcijevega bremena koronarnih arterij
CCB	kalcijev antagonist
CI	interval zaupanja
COX-2	ciklooksigenaza-2
CSKT	celodnevno spremljanje krvnega tlaka
CT	računalniška tomografija
CYP3A4	citokrom P450 3A4
DHP-CCB	dihidropiridinski kalcijev antagonist
DKT	diastolični krvni tlak
ECV	zunajcelični volumen
EF	iztisni delež
EKG	elektrokardiogram
ESC	Evropsko združenje za kardiologijo
ESH	Evropsko združenje za hipertenzijo
FMD	fibromuskularna displazija
FSGS	fokalna segmentna glomeruloskleroza
GFR	glomerulna filtracija
GIP	želodčni inhibitorni polipeptid
GLP1	glukagonu podoben peptid-1
GLP-1 RA	agonist receptorjev glukagonu podobnega peptida-1
GLS	globalni kazalnik deformacije levega prekata v longitudinalni smeri
HbA _{1c}	glikozilirani hemoglobin
HCM	hipertrofična kardiomiopatija
HDL	lipoprotein visoke gostote
HFpEF	srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem
HFREF	srčno popuščanje z znižanim iztisnim deležem
HIF	s hipoksijo povezani dejavnik
h-LDL	holesterol v lipoproteinih nizke gostote
HLP	hipertrofija levega prekata
HPOO	s hipertenzijo povzročena okvara organov
HR	razmerje tveganja
HS-cTNI	visoko občutljiv troponin I
HS-cTNT	visoko občutljiv troponin T
HYHA	Newyorško združenje za srce

Seznam kratic (nadaljevanje)

IgA	imunoglobulin A
IgAN	IgA nefropatija
IMT	debelina intime in medije
INOCA	ishemija srčne mišice brez obstruktivne koronarne bolezni
ISH	izolirana sistolična hipertenzija
ITM	indeks telesne mase
IVS	interventrikularni septum
IZ	interval zaupanja
KIKKB	Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo
KLB	kronična ledvična bolezen
KLO	končna ledvična odpoved
KOPB	kronična obstruktivna pljučna bolezen
KPSS	kratek preizkus spoznavnih sposobnosti (vprašalnik)
KRM	kardio-renalno-metabolni
KT	krvni tlak
KTD	krvni tlak doma
LAV	prostornina levega atrija
LCD	zaslon s tekočimi kristali
LDL	lipoprotein nizke gostote
LED	svetlobna dioda
LGE	pozno obarvanje
LP	levi prekat
Lp(a)	lipoprotein (a)
LV	levi prekat
LVEF	iztisni delež levega prekata
L VH	hipertrofija levega prekata
LVM	masa levega prekata
LVOTO	obstrukcija v iztočnem traktu levega prekata
MI	srčni infarkt
MINOCA	miokardni infarkt brez obstruktivne koronarne bolezni
MMSE	mini ocena duševnega stanja (točkovnik)
MoCa	Montrealska lestvica spoznavnih sposobnosti (točkovnik)
MRA	antagonist mineralokortikoidnih receptorjev
MRI	magnetna resonanca
mRNK	informacijska ribonukleinska kislina
mTOR	mehanična tarča rapamicina
NAP	nestabilna angina pectoris
ne-DHP-CCB	nedihidropiridinski kalcijev antagonist
NFκB	transkripcijski faktor jedrni faktor
NIJZ	Nacionalni inštitut za javno zdravje
NT-proBNP	N-terminalni fragment pro-B tipa natriuretičnega peptida
oGFR	ocenjena hitrost glomerulne filtracije
OH	ortostatska hipotenzija
PA	primarni aldosteronizem
PAB	periferna arterijska bolezen
PCI	perkutana koronarna intervencija
PCOS	sindrom policističnih jajčnikov
PCSK9	proprotein konvertaza subtilizin/keksin tipa 9
PI3K/Akt	fosfatidilinozitol-3-kinaza Akt
PRA	plazemska reninska aktivnost
PTRA	perkutana transluminalna angioplastika
PWV	hitrost pulznega vala
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronski sistem

Seznam kratic (nadaljevanje)

RAASi	zaviralec sistema renin-angiotenzin-aldosteron
RAS	sistem renin-angiotenzin
RCR	randomizirana kontrolirana raziskava
RI	rezistenčni indeks
RNA	ribonukleinska kislina
RRI	ledvični rezistenčni indeks
RV	desni prekat
RVSI	indeks ledvične venske staze
RWT	relativna debelina stene
SA	sinuatralni
SAM	sistolično anteriorno gibanje
SB	sladkorna bolezen
SCORE2	sistematično vrednotenje koronarnega tveganja (točkovnik)
SCORE2-OP	sistematično vrednotenje koronarnega tveganja – starejši (točkovnik)
SGLT2	natrijev glukozni koprenašalec 2
SGLT2i	zaviralec natrijevega glukoznega koprenašalca 2
siRNA	mala interferenčna ribonukleinska kislina
SIRT	od nikotin adenin dinukleotida (+) odvisne histonske deacetilaze
SKT	sistolični krvni tlak
SZO	Svetovna zdravstvena organizacija
SŽ	srčno-žilni
SŽB	srčno-žilna bolezen
T/TP	tiazid/tiazidu podoben
TT	telesna teža
UACR	razmerje albumina in kreatinina v urinu
UKC	Univerzitetni klinični center
UZ	ultrazvok
ZDA	Združene države Amerike
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

PREVALENCA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE V SLOVENIJI

Prevalence of Arterial Hypertension in Slovenia

Vid Leban, Judita Knez

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

Izvleček

Arterijska hipertenzija (AH) je glavni dejavnik tveganja za srčno-žilne zaplete. Eden od ključnih korakov pri načrtovanju učinkovitih ukrepov za nadzor AH na nacionalnem nivoju je poznavanje njene prevalence. V Sloveniji imamo na voljo izsledke peščice populacijskih raziskav, na osnovi katerih je zaradi metodoloških omejitev nemogoče podati zanesljive zaključke. Upoštevajoč poročila iz tujine in pa karakteristike posameznih raziskav, sta se dejanskim številkam najverjetneje še najboljše približali analiza ribniške kohorte za mlajši del populacije (prevalenca 9%) in pa analiza v sklopu CINDI za odraslo populacijo pod 65 let (prevalenca ~40%).

Ključne besede: arterijska hipertenzija, prevalenca, srčno-žilni zapleti, epidemiologija

Abstract

Arterial hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease. Knowing its prevalence in a given population is essential for the preparation of effective national health care plans. Population studies of arterial hypertension in Slovenia are scarce and lack proper methodology. Consequently, no reliable conclusions can be drawn on the basis of their results. In comparison with foreign reports, results from the Ribnica cohort (9% prevalence in the younger population) and the CINDI cohort (40% prevalence in adults under age of 65 years) appear to somewhat reflect real values.

Key words: arterial hypertension, prevalence, cardiovascular complications, epidemiology

Uvod

Arterijska hipertenzija (AH) je glavni dejavnik tveganja za srčno-žilne zaplete. Ocene kažejo, da gre v svetovnem merilu približno 10 milijonov smrti letno pripisati AH.¹ Po navedbah Svetovne zdravstvene organizacije se 46 odstotkov oseb z AH boleznimi ne zaveda, manj kot polovica obolelih se zdravi in le ena od petih zdravljenih oseb ima krvni tlak (KT) zadovoljivo urejen.² Ob tem je potrebno izpostaviti, da gre za bolezen, ki jo je moč enostavno odkrivati, v veliki večini primerov učinkovito zdraviti in s tem preprečevati pozne posledice že na primarnem nivoju zdravstva. Eden od ključnih korakov za obravnavo AH in načrtovanje ukrepov v posamezni populaciji je poznavanje njene prevalence. Število oseb z AH namreč pretežno na račun večanja in staranja populacije ter sodobnega načina življenja raste. Nedavno so bili objavljeni rezultati obsežne metaanalize, ki je vključevala 1201 študijo prevalence, odkrivanja in zdravljenja AH po svetu v zadnjih 30 letih.³ Pri osebah med 30. in 79. letom starosti je leta 2019 globalna starostno standardizirana prevalenca AH pri ženskah znašala 32%, pri moških pa 34%. Namen pričujočega prispevka je povzeti podatke o prevalenci AH v Sloveniji.

Pregled raziskav prevalence v Sloveniji

Začetki preučevanja in prve objave o razširjenosti AH v Sloveniji segajo v osemdeseta leta prejšnjega stoletja.⁴ Ker so takrat za postavitev diagnoze veljali drugačni kriteriji, številke težko interpretiramo v današnjem kontekstu. V letu 1989 je bila nato osnovana longitudinalna epidemiološka raziskava AH na vzorcu splošne populacije s področja Ribnice.⁵ Vzorec je zajemal 490 oseb v starosti od 18 do 38 let, ki so bile klinično pregledane in izvajale samomeritve KT dvakrat v razmaku okvirno 4 leta. Prvega pregleda se je udeležilo 95% vabljenih oseb, drugega 75%. Pri podvzorcu 205 oseb je bilo izvedeno še 24-urno celodnevno spremljanje KT (CSKT). Po nam dostopnih podatkih je to edina raziskava KT v Sloveniji, ki je tlak ocenila celostno in tehnično ustrezno. Kljub temu, da je bila dosežena visoka odzivnost, gre le za manjši in na mlajše odrasle osredotočen populacijski vzorec. Ker število oseb z AH bistveno narašča s starostjo, je seveda prevalenca v ribniški raziskavi (povprečna starost ~ 30 let) nizka. V podvzorcu z opravljenimi meritvami v ambulantni, doma in pa s CSKT je imelo ob drugem pregledu

9% oseb AH, 8% maskirano hipertenzijo, 7% pa hipertenzijo bele halje.⁵ V svetovnem merilu za leto 2000 je bila denimo prevalenca AH pri osebah med 20 in 29 let ocenjena na 10%, med 30 in 39 let pa na 15%.⁶

V okviru mednarodnega integriranega interventnega programa za preprečevanje kroničnih bolezni (CINDI) so bili leta 2006 objavljeni rezultati 12-letne dinamike KT v ljubljanski regiji pri osebah med 25. in 64. letom starosti.⁷ Analiza ni bila longitudinalna, temveč je vključevala 3 posamične presečne študije med leti 1990 in 2003. V vsaki izmed treh je bilo vključenih približno 2500 preiskovancev. V tej raziskavi je bila prevalenca AH v skupini preiskovancev 1990/1991 37,9%, v drugi skupini 1996/1997 43,3%, v tretji 2002/2003 pa 39,5%. Tudi teh števil ni moč enostavno ekstrapolirati na nacionalni nivo. Poleg omejenosti na eno regijo so bili sicer vzorci zasnovani tako, da bi čim bolj odražali strukturo splošne populacije v navedenem starostnem intervalu, vendar je bila odzivnost vabljenih razmeroma nizka za dosego reprezentativnosti (1990/91 69,5%, 1996/97 61,6%, 2002/03 52%). Tudi v tej raziskavi ni bilo starejšega dela populacije z najvišjim deležem obolelih. Izpostaviti je potrebno še, da je ocena KT temeljila zgolj na konvencionalnih meritvah, v analizi pa ni bil vključen podatek o zdravljenju AH. Tako nista bili upoštevani hipertenzija bele halje in maskirana hipertenzija, osebe z dobro vodeno boleznijo so zgolj na podlagi meritev prišteli normotenzivnim. Za primerjavo je prevalenca v vzorcu splošne populacije iz mednarodne baze podatkov CSKT, ki je zajemal 6546 oseb povprečne starosti 58 let (razpon 40 do 80 let), znašala 49%.⁸ V isti analizi so poročali tudi 17% delež oseb z maskirano AH med tistimi z normalnimi konvencionalnimi meritvami in kar 36% delež oseb s hipertenzijo bele halje med tistimi s povišanimi konvencionalnimi meritvami.

Leta 2010 so bili predstavljeni rezultati Epidemiološke raziskave hipertenzije v Sloveniji, katere namen sta bili oceni prevalence in nadzora KT pri zdravljenih osebah.⁹ Analiziran vzorec je zajemal 3067 oseb starejših od 20 let, povprečna starost je znašala 55,5 let. Sodelovale so osebe iz različnih (ne pa vseh) regij države. Prevalenca AH v vzorcu je znašala 66%, 61% obolelih je bolezen zdravilo, od tega jih je imela slaba tretjina urejen KT. Tudi rezultate te raziskave je potrebno interpretirati previdno. Odzivnost je dosegla le 31%, zato številke ne odražajo nacionalnih. Poleg tega je bilo vključenih le malo oseb pod 40 let in

krivulja starosti ni ustrezala normalni porazdelitvi, čemur gre pripisati visoko poročano prevalenco AH.

Iz zadnjega desetletja imamo na voljo izsledke Nacionalnega inštituta za javno zdravje, zbrane v okviru nacionalne raziskave o zdravju in zdravstvenem varstvu.¹⁰ Ker so podatki zbrani z vprašalniki in ne dejanskimi meritvami KT, je stopnja prevalence na račun izpadlih oseb z neprepoznano AH podcenjena. Tako je denimo v letu 2019 sodelovalo 9900 oseb starih 15 let in več, stopnja odgovora je bila 67%, AH pa je poročalo 25% sodelujočih. Zadnja leta z namenom ozaveščanja javnosti o pomenu zgodnje prepoznave in zdravljenja AH pod okriljem Mednarodnega združenja za hipertenzijo v mesecu maju po celi državi na javnih mestih potekajo meritve KT in zbiranje osnovnih podatkov o zdravstvenem stanju sodelujočih. V letu 2018 so bile denimo meritve opravljene 4960 prostovoljcem, povprečna starost vzorca je znašala 59 let (razpon 18 do 99 let), zajemal pa je pomembno več žensk (61%) kot moških.¹¹ Povišan KT ali pa zdravljeno AH je imelo 60% sodelujočih, od tega se jih je zdravilo 68%. Vsakoletni vzorci so sicer za našo državo sorazmerno veliki, vendar pa je njihova struktura povsem naključna in ni odraz splošne slovenske populacije.

Zaključek

Podatki o prevalenci AH v Sloveniji so zelo pomanjkljivi. Na voljo imamo izsledke peščice populacijskih raziskav, na osnovi katerih je zaradi metodoloških omejitev nemogoče podati zanesljive zaključke. Upoštevajoč poročila iz tujine in karakteristike posameznih raziskav, sta se dejanskim številkam najverjetneje najboljše približali analiza ribniške kohorte za mlajši del populacije (prevalenca 9%) in analiza v sklopu CINDI za odraslo populacijo pod 65 let (prevalenca ~40%).

Literatura

1. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2017. *Lancet*. (2018) 392:1923.
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. (2021) 398(10304):957-980.

4. Jezeršek P, Accetto R, Cibic B, Dobovišek J, Kolšek B, Lapanja Z, et al. Epidemiološka študija arterijske hipertenzije v SR Sloveniji. *Zdrav Vestn* 1988; 57: 403–405.
5. Brguljan J. (2016) Napovedna vrednost štiriindvajset-urnega neinvazivnega merjenja krvnega tlaka za oceno srčno-žilnega tveganja pri ljudeh v predhipertenzivnem območju. Doktorska disertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani.
6. Hinton TC, Adams ZH, Baker RP, Hope KA, Paton JFR, et al. Investigation and Treatment of High Blood Pressure in Young People: Too Much Medicine or Appropriate Risk Reduction? *Hypertension*. 2020 Jan;75(1):16-22.
7. Bulc M, Fras Z, Zaletel-Kragelj L. Twelve-year blood pressure dynamics in adults in Ljubljana area, Slovenia: contribution of WHO Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Program. *Croat Med J*. 2006; 47 (3): 469–477.
8. Melgarejo JD, Maestre GE, Thijs L, Asayama K, Boggia J et al. Prevalence, Treatment, and Control Rates of Conventional and Ambulatory Hypertension Across 10 Populations in 3 Continents. *Hypertension*. 2017 Jul;70(1):50-58.
9. Accetto R, Salobir B. Epidemiološka raziskava hipertenzije v Sloveniji – delno poročilo. Zbornik XVIII. strokovnega sestanka Sekcije za arterijsko hipertenzijo. Portorož, 26.-27. november 2009. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo, Slovensko zdravniško društvo; 2009: 9–17.
10. <https://podatki.nijz.si/>
11. Božič N, Knez J, Dolenc P et al. May Measurement Month 2018: an analysis of blood pressure screening results from Slovenia. *E Heart J Suppl*. 2020; Vol 22; 112-114.

PODATKI MESECA MERITEV MAJ 2023

May Measurement Month 2023 Data

Nina Božič Ješe

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

Izvelek

S svojo visoko pojavnostjo arterijska hipertenzija ostaja v epidemičnih razsežnostnih in je vzrok za okoli 10,4 milijona smrti letno. Odkrijemo jo lahko s preprosto meritvijo krvnega tlaka, za zdravljenje pa imamo na razpolago številna učinkovita antihipertenzijska zdravila. Ključna strategija pri boljšem obvladovanju bolezni, poleg izboljšanja nadzora krvnega tlaka, ostaja tudi ozaveščanje. Mesec meritev maj je globalna iniciativa Mednarodnega združenja za hipertenzijo (»International Society of Hypertension«), ki poteka z namenom povečanja ozaveščenosti svetovne populacije. Omenjeni iniciativi se je Slovenija pridružila leta 2017, že pred tem pa so v okviru Združenja za hipertenzijo potekale podobne akcije že vse od leta 2005.

Tudi v letih 2022 in 2023 smo v mesecu maju izvedli presečno (nerandomizirano) raziskavo, kjer smo odraslim, starejšim od 18 let, merili krvni tlak, ob tem pa so udeleženci izpolnili še vprašalnik. V letu 2022 se je akcije udeležilo 2207 udeležencev (63,5% žensk), s povprečno starostjo 59,1 let, v letu 2023 pa 4232 udeležencev (65% žensk) s povprečno starostjo 56,4 let. Hipertenzijo je v letu 2022 imelo 1306 (59,2%) udeležencev, v letu 2023 pa 2500 (59,1%). Med tistimi, ki niso prejeli antihipertenzijskih zdravil, jih je imelo leta 2022 zvišan krvni tlak 297 (29,8%), v letu 2023 pa 702 (29,7%). Med tistimi, ki so prejeli antihipertenzijska zdravila, jih je imelo v letu 2022 neurejen krvni tlak 420 (60,5%), v letu 2023 pa 900 (64%). Z akcijami smo ponovno odkrili pomembno število ljudi s potencialno novoodkrita arterijsko hipertenzijo in tistih z možno slabo nadzorovano hipertenzijo kljub terapiji.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, ozaveščanje, presejanje populacije, meritev krvnega tlaka, Mesec meritev maj

Abstract

Accounting for an estimated 10.4 million deaths each year, arterial hypertension (HTN) is a worldwide epidemic. However, it is a treatable condition that can be readily recognised with cost effective blood pressure (BP) measurements. Alongside continuous improvements in BP control and treatment, worldwide strategies aim to achieve a higher level of HTN awareness. May Measurement Month (MMM) is a global initiative organised by International Society of Hypertension (ISH) to raise awareness of high BP. Slovenia began with yearly cost-free BP measurements and awareness campaigns in 2005 when World Hypertension Day was announced by World Hypertension League (WHL) and in 2017 we joined the MMM initiative.

In years 2022 and 2023 during month of May we performed a cross-sectional (nonrandomised) survey following the standardised MMM protocol. Health care personnel obtained BP measurements in a sample of adult subjects (≥ 18 years) across all regions of the country, mostly in health care facilities and pharmacies. In 2022, 2207 individuals (63.5% female), with mean age 59.1 years, were screened. 1306 (59.2%) had hypertension. Of individuals not receiving antihypertensive medication 297 (29.8%) were hypertensive. Of those who reported receiving antihypertensive medication, 420 (60.5%) had uncontrolled BP. In 2023, 4232 individuals (65% female), with mean age 56.4 years, were screened. 2500 (59.1%) had hypertension. Of individuals not receiving antihypertensive medication, 702 (29.7%) were hypertensive. Of those who reported receiving antihypertensive medication, 900 (64%) had uncontrolled BP. We again identified quite a substantial number of individuals with possible new HTN and uncontrolled BP despite therapy.

Key words: arterial hypertension, awareness, screening, blood pressure measurement, May Measure Month

Uvod

Arterijska hipertenzija (AH) je eden ključnih spremenljivih dejavnikov tveganja za srčno-žilna (SŽ) obolenja in eden pomembnejših dejavnikov smrtnosti v svetu, ki mu pripisujemo kar 10,4 milijona smrti letno.¹ Pojavnost AH v svetu narašča in s tem tudi njen vpliv na SŽ obolevnost in umrljivost.^{2,3} Raziskave jasno kažejo, da z znižanjem krvnega tlaka (KT) zmanjšamo SŽ dogodke.⁴ Ena izmed ključnih strategij pri

obvladovanju AH je povečanje zavedanja.⁴ Mesec meritev maj je globalna iniciativa, ki poteka pod okriljem Mednarodnega združenja za hipertenzijo («International Society of Hypertension») z namenom povečati zavedanje svetovne populacije o nevarnostih neprepoznane in slabo nadzorovane AH.

Za Slovenijo nam primanjkuje dobrih epidemioloških podatkov o dejanski pojavnosti AH. Smo pa v Združenju za hipertenzijo aktivni na področju vsakoletnih akcij ozaveščanja splošne javnosti in brezplačnih meritev KT, ki potekajo že vse od leta 2005, od leta 2017 pa v okviru akcije Mesec meritev maj. V času epidemije smo morali akcijo začasno prekiniti, nato pa smo k njej ponovno pristopili v letu 2022 in nadaljevali tudi v letu 2023. V omenjeni akciji že vsa leta sodelujemo z Združenjem zdravnikov družinske medicine, Lekarniško zbornico Slovenije in Nacionalnim inštitutom za javno zdravje (NIJZ), v zadnjih letih pa tudi z Društvom za zdravje srca in ožilja. Akcija v obsegu kot jo izvajamo ne bi bila mogoča brez podpore podjetij Krka, d.d. in Servier Pharma d.o.o.

Potek akcije

V letih 2022 in 2023 smo v Združenju za hipertenzijo pod okriljem Mednarodnega združenja za hipertenzijo izvedli nerandomizirano presečno raziskavo (s pozitivnim mnenjem Komisije za medicinsko etiko). V letu 2022 smo kot predhodna leta k sodelovanju povabili zdravstvene domove, referenčne ambulante, centre za krepitev zdravja, lekarne ter Društvo za zdravje srca in ožilja, ki so v svojih prostorih organizirali meritve KT, izpolnjevali vprašalnike ter tudi s pomočjo izobraževalnega materiala o hipertenziji ozaveščali udeležence akcije. Vse meritve so potekale brezplačno, meritve in ozaveščanje smo sodelujoči (tj. medicinske sestre, farmacevti, zdravniki, člani Društva za zdravje srca in ožilja) izvajali prostovoljno. V letu 2023 so bila v lekarnah po Sloveniji organizirana dodatna merilna mesta, kjer so meritve opravljali študenti farmacije in medicine, ki so pred tem opravili tudi ustrezno izobraževanje. V obeh letih smo organizirali tudi dodatne akcije meritev KT na javnih mestih (Kongresni trg, trgovski centri v Ljubljani in Mariboru). Poleg meritev in ozaveščanja na terenu pa smo vodili tudi medijsko kampanjo z radijskimi in televizijskimi oglasi; člani Združenja za hipertenzijo smo tudi preko intervjujev, sodelovanja v radijskih in

televizijskih oddajah ter s prispevki v tiskanih medijih širili vest o akciji in pomenu prepoznavanja in zdravljenja AH.

Udeleženci so izpolnili vprašalnik s podatki o spolu, starosti, pridruženih boleznih, zdravilih, razvadah, telesni teži in višini. Opravljene so bile 3 zaporedne meritve krvnega tlaka in pulza z avtomatskim oscilometričnim merilnikom z nadlahtno manšeto. Vsi z izmerjenim povišanim KT so prejeli promocijski material ter strokovne nasvete za nadaljnje ukrepe.

Rezultati

V letu 2022 se je akcije udeležilo 2207 udeležencev, povprečna starost je bila 59,1 (SD $\pm 15,9$) let, 63,5% je bilo žensk. 694 (31,4%) udeležencev je prejelo antihipertenzijsko terapijo, med temi jih je 82 (11,8%) prejelo 3 ali več učinkovin. Večina je imela v preteklosti že izmerjen krvni tlak. 705 (31,9%) udeležencev je navedlo, da prejema statin. Od vseh 2207 udeležencev jih je imelo hipertenzijo (že znana diagnoza ali ob meritvah povišan KT nad 140/90 mmHg) 1306 (59,2%), od tega se jih je 63,9% tega tudi zavedalo. Med tistimi z znano diagnozo hipertenzije (1009) jih je 694 (68,8%) prejelo antihipertenzijska zdravila. Med zdravljenimi jih je imelo 274 (39,8%) krvni tlak $<140/90$ mmHg, $<130/80$ mmHg pa le 103 (14,8%). Med vsemi udeleženci s hipertenzijo jih je imelo obvladan krvni tlak ($<140/90$ mmHg) 380 (29,1%). Izmed 1513 udeležencev, ki niso prejeli terapije, jih je imelo skupno 238 (15,7%) zvišan krvni tlak.

V letu 2023 se je akcije udeležilo 4232 udeležencev, povprečna starost je bila 56,4 (SD $\pm 15,7$) let, 65% je bilo žensk. 1406 (34,3%) udeležencev je prejelo antihipertenzijsko terapijo, med temi jih je 165 (11,9%) prejelo 3 ali več učinkovin. Večina je imela v preteklosti že izmerjen krvni tlak. 666 (17,2%) udeležencev je navedlo, da prejema statin. Od vseh 4232 udeležencev jih je imelo hipertenzijo (že znana diagnoza ali povišan krvni tlak nad 140/90 mmHg ob meritvah) 2500 (59,1%), od tega se jih je 61,1% tega tudi zavedalo. Med tistimi z znano diagnozo hipertenzije (1798) jih je 1406 (78,2%) prejelo antihipertenzijska zdravila. Med zdravljenimi jih je imelo 506 (36%) krvni tlak $<140/90$ mmHg, $<130/80$ mmHg pa le 193 (13,7%). Med vsemi udeleženci s hipertenzijo jih je imelo obvladan krvni tlak ($<140/90$ mmHg) 671 (37,3%). Izmed 2364 udeležencev, ki niso prejeli terapije, jih je imelo skupno 901 (34,1%) zvišan krvni tlak.

Zaključek

Mesec meritev maj predstavlja največjo akcijo z naključnimi meritvami krvnega tlaka v Sloveniji. Poudariti je potrebno, da gre za nerandomizirana vzorca, zato direktna primerjava ni mogoča, lahko pa glede na veliko število udeležencev in precej konsistentne številke skozi leta vsaj nekoliko sklepamo o pojavnosti in urejenosti KT v naši populaciji. V obeh predstavljenih letih je imela več kot polovica vseh udeležencev (zdravljenih in nezdravljenih) zvišan KT (leta 2022 59,2% in leta 2023 59,1%). Od tistih z zvišanim KT se jih skoraj tretjina tega ni zavedala (leta 2022 29,8% in leta 2023 29,7%). Med zdravljenimi jih je imelo v letu 2022 60,5%, v letu 2023 pa 64% nenadzorovan krvni tlak. Pred epidemijo v letu 2019 je ta odstotek znašal 53,8%.⁵ Kljub nerandomiziranemu vzorcu bi lahko to nakazovalo vpliv, ki ga je imela pandemija covid-19 na urejenost KT, kar podpirajo tudi objavljeni podatki iz tujine.⁶ Z akcijami Mesec meritev maj smo ponovno odkrili pomembno število ljudi z možno novoodkrita AH (238 oz. 15,7% udeležencev v letu 2022 in 901 oz. 34,1% udeležencev v letu 2023) in kar nekaj takih z možno nezadovoljivo nadzorovano AH kljub terapiji (leta 2022 420 oz. 60,5% udeležencev, leta 2023 pa 900 oz. 64%). Omenjeni izsledki zagotovo podpirajo smiselnost takih akcij z namenom povečanja ozaveščenosti splošne populacije o nevarnostih neprepoznane in slabo nadzorovane AH.

Združenje za arterijsko hipertenzijo se iskreno zahvaljuje vsem sodelujočim v Zdravstvenih domovih, Centrih za krepitev zdravja, lekarnah, Društvu za zdravje srca in ožilja in Kliničnem oddelku za hipertenzijo, brez katerih akcija Maj mesec meritev ne bi bila izvedljiva. Zahvaljujemo se tudi Združenju zdravnikov družinske medicine, Lekarniški zbornici Slovenije in NIJZ za vsakoletno podporo. Akcija v omenjenem obsegu ne bi bila mogoča brez finančne in logistične pomoči s strani podjetij Krka, d.d. in Servier Pharma d.o.o., Slovenija.

Literatura

1. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1923–1994.

2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016; 134:441–450.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389:37–55.
4. Chow CK, Koon KT, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310(9):959-68.
5. Božič Ješe N, Knez J, Dolenc P, et al. May Measurement Month 2019: an analysis of blood pressure screening results from Slovenia. *Eur Heart J Suppl.* 2021 May 20;23(Suppl B):B131-B133.
6. Chamberlain AM, Cooper-Deoff RM, Fontil V, et al. Disruption in Blood Pressure Control With the Covid-19 Pandemic: The PCORnet Blood Pressure Control Laboratory. *Mayo Clin Proc.* 2023 May; 98(5):662-675.

VNOS SOLI IN KALIJA PRI ODRASLIH PREBIVALCIH SLOVENIJE

Salt and potassium intake in the adult population of Slovenia

Saša Kugler, Urška Blaznik

Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

Prekomeren vnos soli je med ključnimi prehranskimi dejavniki, ki pripomorejo k razvoju visokega krvnega tlaka. V Sloveniji je bil vnos soli na podlagi 24-urne urinske koncentracije pri odraslih prebivalcih nazadnje objavljen za leto 2010, nacionalno reprezentativnih podatkov o vnosu kalija pa do sedaj ni bilo. Namen tega prispevka je torej predstavitev najnovejših rezultatov ocenjevanja vnosa soli in kalija na podlagi 24-urne urinske koncentracije pri odraslih prebivalcih Slovenije. Presečna raziskava Manjsoli.si je bila izvedena med septembrom in novembrom 2022, v 4 stopnjah: vprašalnik, telesne meritve in meritve krvnega tlaka ter utripa, 24-urno zbiranje urina in laboratorijska analiza urina. V raziskavo smo povabili 2000 odraslih prebivalcev Slovenije, starih med 25 in 64 let. Začetni vzorec je pripravil Statistični urad Republike Slovenije, na podlagi Centralnega registra prebivalstva. Končna velikost vzorca je vsebovala 518 odraslih. Ocenjeni povprečni vnos soli je znašal 10,3 g/dan (95% IZ 9,60–11,1); pri moških 11,7 g/dan (95% IZ 10,7–12,7) in pri ženskah 8,72 g/dan (95% IZ 7,60–9,80). Razlike med spoloma so bile statistično značilne ($p < 0,001$). Povprečna 24-urna urinska koncentracija kalija pri odraslih v Sloveniji je znašala 65,4 mmol/dan (95% IZ 63,2–67,5), kar ustreza povprečnemu ocenjenemu vnosu kalija 2,93 g/dan (95% IZ 2,84–3,03). Rezultati raziskave so pokazali, da je vnos soli med odraslimi prebivalci Slovenije še vedno višji od vnosa, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, vnos kalija pa je nezadosten, saj večina odraslih priporočil ni dosegla.

Ključne besede: natrij, natrijev klorid, kalij

Abstract

High salt intake is one of the most important diet-related factors for developing high blood pressure. Previously published estimates of salt intake based on 24-hour urinary excretion in Slovenian adults were done

in 2010. Estimates of potassium intake in adults were lacking. In this article we present the results from our recent study on salt and potassium intakes estimated from 24-hour urinary concentration. The Manjsoli.si study was a cross-sectional study, conducted in four stages between September and November 2022: survey questionnaire, physical measurements, 24-hour urine collection and laboratory analysis. We invited 2000 adults, aged between 25 and 64 years. The sample was selected from this population by the Statistical Office of Slovenia, using sampling from the Central Population Register. The final sample size included 518 adults. The mean estimated intake of salt was 10.3 g/day (95% CI 9.6-11.1). Men had a higher intake of 11,7 g/day (95% CI 10,7-12,7) than women 8,72 g/day (95% CI 7,60-9,80). The differences between sexes were statistically significant. Mean 24-hour urinary potassium excretion was 65.3 mmol/day (95% CI 63.1-67.4) and the estimated mean potassium intake was 2.93 g/day (95% CI 2.84-3.03). The study results show that the salt intake in the adult population of Slovenia remains much higher than recommended by the WHO, and potassium intakes are insufficient, as most participants did not meet the recommendations.

Key words: sodium, sodium chloride, potassium

Uvod

Visok vnos natrija je eden izmed ključnih prehranskih dejavnikov za razvoj visokega krvnega tlaka, ki je med vodilnimi dejavniki tveganja za smrt v svetovnem merilu.¹ Sistematični pregledi literature in meta-analize so pokazali linearno povezanost med vnosom soli in krvnim tlakom.^{2,3} Posredno je z vnosom soli povezano tudi tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni.⁴

Čeprav ima natrij ključne vloge pri ohranjanju tekočinskega ravnotežja, prevajanju živčnih impulzov in krčenju mišic, je njegov vnos pogosto prekomeren. Z namenom zmanjšanja tveganja za razvoj visokega krvnega tlaka je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) leta 2012 objavila priporočilo, da naj dnevni vnos natrija ne presega 2,0 g/dan (oziroma 5,0 g soli/dan).⁵ocene svetovnega povprečja sicer kažejo, da odrasla populacija dnevno zaužije 3,95 g (95% interval zaupanja (IZ): 3.89 do 4.01) natrija, kar ustreza 10,1 g soli/dan, kar je približno dvakrat več kot je priporočeno.⁶ V razvitih državah Evrope in Severne Amerike so

ključni vir natrija (soli) predelana živila, ki predstavljajo približno 75% dnevnega vnosa, preostanek pa je pripisan domači uporabi soli in naravno prisotnemu natriju.⁷

Poleg natrija (soli) pomemben prehranski dejavnik predstavlja tudi kalij. Rezultati sistematičnih pregledov in meta-analiz so namreč pokazali da višji vnos kalija prispeva k znižanju tveganja za razvoj visokega krvnega tlaka.^{8,9} SZO zato priporoča vnos najmanj 3,51 g kalija/dan za preprečevanje razvoja visokega krvnega tlaka in boljše obvladovanje le-tega.¹⁰

V Sloveniji je bil vnos soli na podlagi 24-urne urinske koncentracije pri odraslih prebivalcih nazadnje objavljen za leto 2010, od tedaj pa novih ocen vnosa nismo imeli. Podatkov o vnosu kalija, ki bi bili pridobljeni preko merjenja izločenega kalija v 24-urnem urinu na nacionalno reprezentativnem vzorcu, še nimamo. Namen tega prispevka je predstavitev najnovejših rezultatov ocenjevanja vnosa soli in kalija na podlagi 24-urne urinske koncentracije pri odraslih prebivalcih Slovenije.

Raziskava Manjsoli.si

Raziskava Manjsoli.si je presečna raziskava, ki je bila izvedena med septembrom in novembrom 2022, na nacionalno reprezentativnem vzorcu odraslih prebivalcev Slovenije, starih med 25 in 64 let. Raziskava je bila izvedena na podlagi protokola SZO.¹¹ Začetni vzorec je pripravil Statistični urad Republike Slovenije na podlagi kriterijev iz Centralnega registra prebivalstva. Velikost začetnega vzorca je znašala 2000 oseb.

Vsaka izmed oseb v začetnem vzorcu je po pošti prejela pismo z opisom raziskave in informacijo o prihodu terenskega sodelavca. Ob prvem obisku je terenski sodelavec osebo seznanil s potekom raziskave in preveril morebitno izpolnjevanje katerega izmed naslednjih izključitvenih kriterijev (oblikovani po protokolu SZO¹¹ in dopolnjeni):

- nosečnost
- prebolela srčna kap/miokardni infarkt
- angina pectoris
- prebolela možganska kap
- jetrna ciroza
- kronična ali končna ledvična odpoved
- poškodba v medeničnem delu, ki bi onemogočala zbiranje urina
- onemogočena hoja in premikanje

- sprememba v terapiji (odmerek ali vrsta zdravil) za zdravljenje arterijske hipertenzije v zadnjih 14 dneh.

V primeru Izpolnjevanja katerega izmed navedenih kriterijev, oseba v raziskavo ni bila vključena.

Protokol raziskave je vseboval štiri stopnje: vprašalnik, telesne meritve in meritve krvnega tlaka ter utripa, 24-urno zbiranje urina in laboratorijsko analizo.

Vprašalnik je bil oblikovan na podlagi protokola SZO¹¹ in dopolnjen. Razdeljen je bil na dva sklopa – zdravstveni (vprašanja o zdravstvenem stanju, morebitnih terapijah) in splošni (vprašanja o sociodemografskih podatkih, prehranskih navadah, znanju, odnosu in vedenjih povezanih s soljo).

Telesna višina je bila izmerjena po protokolu slovenske prehranske raziskave SI.Menu. Telesna masa je bila izmerjena z digitalno tehtnico (Tanita BC-730, Japonska), obseg pasu pa z neraztegljivim merilnim trakom (SECA 201, Seca, Nemčija). Krvni tlak in srčni utrip sta bila izmerjena z merilnikom M7 Intelli IT (Omron Co, Japonska). Opravljene so bile tri zaporedne meritve krvnega tlaka na levi roki.

Ocena vnosa soli in kalija je bila izvedena z merjenjem koncentracije izločenega natrija in kalija v vzorcu 24-urnega urina. Udeleženci so na dan zbiranja prvi vzorec urina zavrgli, zapisali datum in uro ter naslednjih 24 ur zbirali ves urin v namensko plastično posodo. Ob koncu zbiranja so terenski sodelavci vzorce prenesli na Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo (KIKKB) Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana.

Koncentraciji natrija in kalija v urinu sta bili določeni z indirektno potenciometrijo, s pomočjo ionoselektivnih elektrod na biokemijskem analizatorju Abbott Alinity c (Abbott, Illinois, ZDA). Rezultati so bili izraženi v mmol/L. Ob zaključku terenskega zbiranja vzorcev 24-urnega urina smo preverili ali zbrani vzorci izpolnjujejo katerega izmed naslednjih izključitvenih kriterijev:¹¹

- zbrani volumen urina <500 mL
- zgrešeno >1 zbiranje
- čas zbiranja je <23 h ali >25 ur
- 24-h izločeni kreatinin je izven ± 2 SD porazdelitve izločenega kreatinina specifične po spolu.

V primeru izpolnjevanja katerega izmed kriterijev, so bili vzorci izvzeti iz nadaljnje analize.

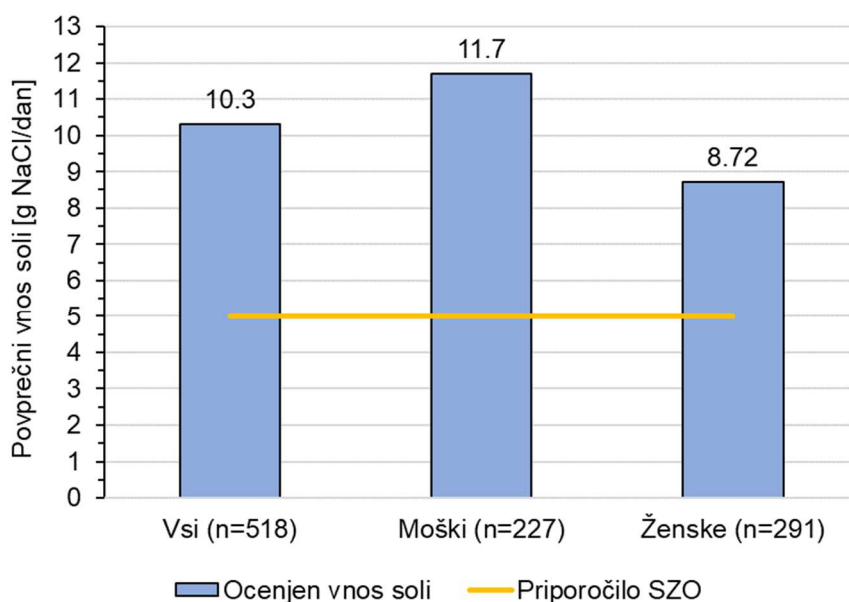
Pridobljeni podatki so bili analizirani z deskriptivno analizo. Številčne spremenljivke so izražene kot povprečje in 95% IZ, kategorične pa kot odstotek. Za oceno dnevnega vnosa natrija in kalija smo koncentracije izločenega natrija in kalija (mmol/dan) pretvorili v mg/dan z upoštevanjem primernih pretvornikov (1 mmol natrija = 23 mg natrija; 1 mmol kalija = 39 mg kalija). Da bi upoštevali izgube natrija, ki niso povezane z urinom, smo vrednosti natrija pomnožili s faktorjem 1,05 (ob predpostavki, da se približno 95% zaužitega natrija izloči z urinom).¹¹ Podobno smo vrednosti kalija pomnožili z 1,15, ob predpostavki, da se približno 85% zaužitega kalija izloči z urinom.¹¹ Za pretvorbo natrija v sol (NaCl) smo vrednost vnosa natrija pomnožili s faktorjem 2,542. Razlike med številčnimi spremenljivkami so bile ovrednotene z analizo ANOVA. Vrednost $p < 0,05$ smo upoštevali kot statistično značilno. Podatki so bili tudi populacijsko uteženi glede na spol, starostno skupino, izobrazbo in kohezijsko regijo.

Rezultati ocene vnosa soli in kalija

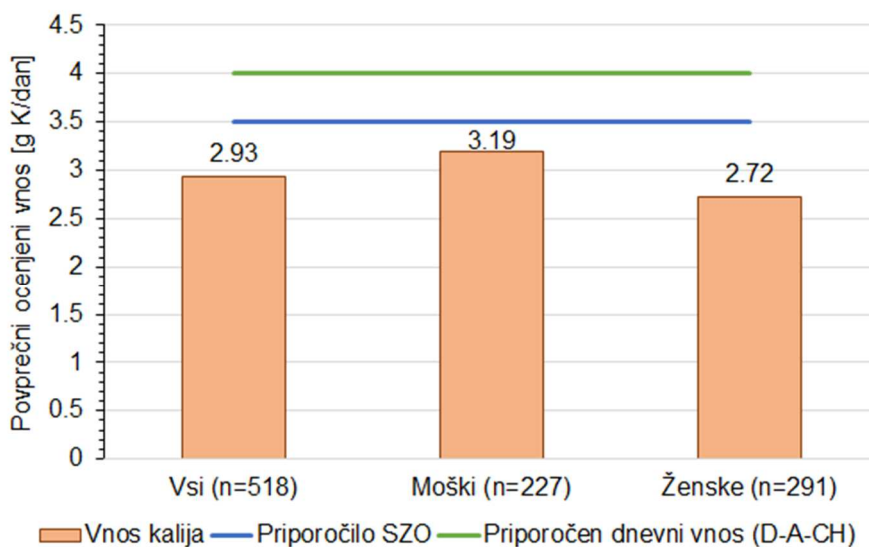
Končna velikost vzorca je znašala 518 oseb (52.1% moških in 47.9% žensk). Povprečna 24-urna urinska koncentracija natrija je znašala 168 (95% IZ 156–180) mmol/dan; pri moških 191 mmol/dan (95% IZ 175–206) in pri ženskah 142 mmol/dan (95% IZ 124–160). Ocenjeni povprečni vnos soli je znašal 10,3 g/dan (95% IZ 9,60–11,1); pri moških 11,7 g/dan (95% IZ 10,7–12,7) in pri ženskah 8,72 g/dan (95% IZ 7,60–9,80) (slika 1). Razlike med spoloma so bile statistično značilne ($p < 0,001$).

Le 11% odraslih (7,8% moških in 15% žensk) je dosegalo vnos, ki ga priporoča SZO (< 5 soli/dan).⁵

Povprečna 24-urna urinska koncentracija kalija pri odraslih v Sloveniji je znašala 65,4 mmol/dan (95% IZ 63,2–67,5), kar ustreza povprečnemu ocenjenemu vnosu kalija 2,93 g/dan (95% IZ 2,84–3,03). Tako kot pri natriju (soli), so razlike med spoloma tudi v tem primeru statistično značilno različne ($p < 0,001$). Povprečna 24-urna urinska koncentracija kalija pri moških je tako znašala 69,7 mmol/dan (95% IZ 66,6–72,9) in pri ženskah 60,7 mmol/dan (95% IZ 57,8–63,5), kar ustreza vnosu 3,13 g/dan (95% IZ 2,99–3,27), oziroma 2,72 g/dan (95% IZ 2,59–2,84) pri ženskah (slika 2).

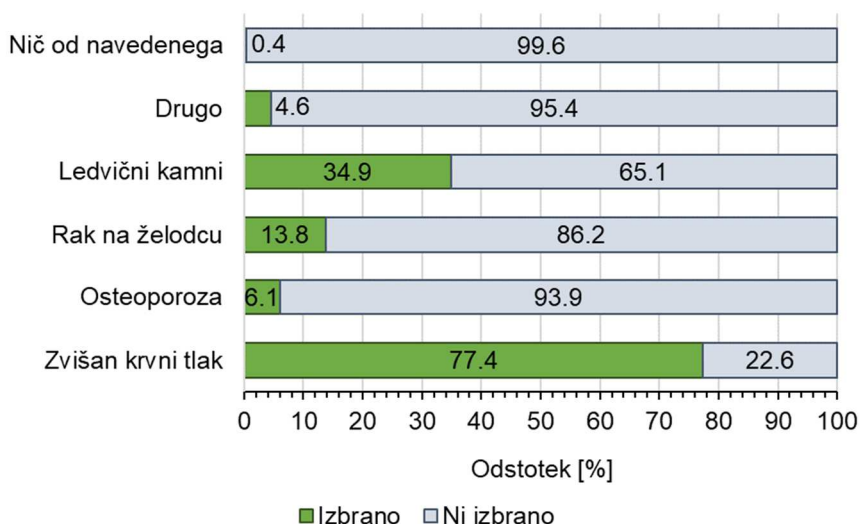


Slika 1. Povprečni ocenjeni vnos soli (NaCl) pri odraslih prebivalcih Slovenije, starih med 25 in 64 let, in vnos soli, ki ga priporoča SZO (<5 g/dan);⁵ po spolu



Slika 2. Povprečni ocenjeni vnos kalija pri odraslih prebivalcih Slovenije, priporočen vnos SZO (>3,51 g kalija/dan)¹⁰ in ocenjeni priporočen dnevni vnos¹²

15% odraslih (19% moških in 11% žensk) v Sloveniji dosega priporočila SZO glede vnosa kalija (>90 mmol kalija/dan oziroma 3,51 g kalija/dan).



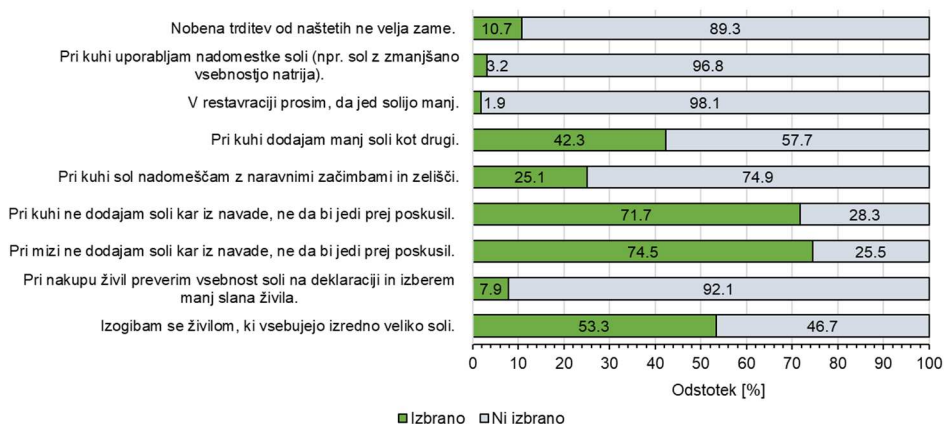
Slika 3. Samoporočane zdravstvene težave, ki se po mnenju odraslih prebivalcev Slovenije lahko razvijejo kot posledica prekomernega vnosa soli (n=518). Vsak sodelujoči je lahko izbral več kot en odgovor

Znanje in navade povezane s soljo

Poleg meritve vnosa soli in kalija, smo v raziskavi preverjali tudi znanje, navade in odnos odraslih do soli. Rezultati so pokazali, da se 91% odraslih zaveda, da prekomerno uživanje soli lahko vodi v zdravstvene težave. Povezanost prekomernega vnosa soli in visokega krvnega tlaka je prepoznalo 77,4% odraslih (74% moških in 81% žensk). 34,9% odraslih (27% moških in 43% žensk) je menilo, da so med posledicami prekomernega vnosa soli lahko tudi ledvični kamni. Preostali možni odgovori so bili le redko izbrani (slika 3).

Več kot polovica odraslih (61,7%) v Sloveniji je menilo, da zaužijejo ravno prav soli. Med tistimi, ki zaužijejo več kot 10 g soli/dan, je takih slaba polovica (43,6%).

Poročane aktivnosti za zmanjševanje vnosa soli med odraslimi prebivalci so prikazane na sliki 4. Kot je razvidno na sliki, večina odraslih jedi med kuho ali pri mizi ne dosoljuje, ne da bi jed predhodno poskusili (71,7 in 74,5%). Prav tako je manj kot polovica odraslih poročala, da pri kuhi dodaja manj soli kot drugi in le četrtnina pri kuhi sol nadomešča z začimbami in zelišči. Čeprav je več kot polovica odraslih poročala, da se



Slika 4. Samoporočane aktivnosti za zmanjšanje vnosa soli pri odraslih prebivalcih Slovenije (n=518). Vsak sodelujoči je lahko izbral več kot en odgovor

izogiba živilom z visoko vsebnostjo soli, le okvirno 8% odraslih preverja vsebnost soli na označbi živil.

Zaključek

Rezultati naše raziskave so pokazali, da je vnos natrija (soli) med odraslimi prebivalci Slovenije še vedno prekomeren; v primerjavi z rezultati zadnje objavljene raziskave o vnosu soli med odraslimi prebivalci Slovenije iz leta 2010,¹³ pa je sicer nakazano izboljšanje. Vnos kalija med odraslimi prebivalci Slovenije je nezadosten, saj le 15% odraslih dosega priporočilo SZO (>3,51 g kalija/dan). Kljub temu je spodbudno, da se večina odraslih zaveda, da prekomerno uživanje soli lahko vodi v zdravstvene težave, predvsem v zvišan krvni tlak.

Literatura

1. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020 Oct;396(10258):1223–49.
2. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013 Apr 3;346:f1325–f1325.
3. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: Systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013; 346 :f1326 doi:10.1136/bmj.f1326

4. Ma Y, He FJ, Sun Q, Yuan C, Kieneker LM, Curhan GC, et al. 24-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion and Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jan 20;386(3):252–63.
5. World Health Organization. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2012. 48 p.
6. Powles J, Fahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezzati M, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open*. 2013 Dec;3(12):e003733.
7. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol*. 2009 Jun 1;38(3):791–813.
8. D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P. Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 8;57(10):1210–9.
9. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: Systematic review and meta-analyses. *BMJ (Online)*. 2013 Apr 13;346(7903).
10. World Health Organization. Guideline: Potassium intake for adults and children. Geneva: World Health Organization; 2012. 44 p.
11. WHO Regional Office for Europe. World Health Organization. How To Obtain Population-Level Sodium Intake in 24-Hour Urine Samples Protocol. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2021. 36 p.
12. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Referenčne vrednosti za energijski vnos ter vnos hranil. Tabelarična priporočila za otroke (od 1. leta starosti naprej), mladostnike, odrasle, starejše odrasle, nosečnice ter doječe matere. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020. 10 p.
13. Ribič CH, Zakotnik JM, Vertnik L, Vegnuti M, Cappuccio FP. Salt intake of the Slovene population assessed by 24 h urinary sodium excretion. *Public Health Nutr*. 2010 Nov;13(11):1803–9.

HIPERTENZIJA IN DEBELOST

Hypertension and obesity

Ana Ogrič Lapajne

Zdravstveni dom Idrija, Otona Župančiča 3, 5280 Idrija

Izvleček

Debelost je kompleksna, kronična, relapsirajoča bolezen, ki predstavlja dejavnik tveganja za razvoj številnih drugih nenalezljivih bolezni. Zdravljenje bolezni je kompleksno, saj zahteva številne vedenjske spremembe, v zadnjih letih ga dopolnjujemo tudi z zdravili. Ena izmed glavnih ovir pri zdravljenju debelosti predstavlja stigma bolezni.

Ključne besede: debelost, kardio-renalni-metabolni sindrom, zdravljenje, stigma

Abstract

Obesity is a complex, chronic, relapsing disease, which represents a major risk factor for the development of many other noncommunicable diseases. Management is complex because it demands many behavioural changes and is in the last years complemented with pharmacotherapy. One of the major barriers in the management is obesity related stigma.

Key words: obesity, cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, treatment, stigma

Uvod

Debelost je kompleksna, kronična, relapsirajoča bolezen, ki je posledica kombinacije genetskih, metabolnih, nevrovedenjskih in okoljskih dejavnikov. Priznavanje debelosti kot kronične bolezni je ključno za zagotavljanje ustrezne obravnave in zdravljenja. Za bolezen je značilna abnormalna ali prekomerna telesna maščoba, ki okvari zdravje, povzroča številne zdravstvene zaplete in skrajšuje življenjsko dobo.

Epidemiološki podatki

Po podatkih Zdravstvenega statističnega letopisa Slovenije za leto 2021, ki je analiziralo podatke iz ankete Z zdravjem povezan vedenjski slog za leto 2020, je imelo v Sloveniji prekomerno telesno težo 39,2% oseb starih med 25 in 74 let, 19,5% oseb pa debelost (glede na ITM). V primerjavi s

podatki iz leta 2016 je prišlo v kategoriji debelosti do porasta za 1%. Debelost tako ne predstavlja samo bolezni posameznika, ki vodi v številne zdravstvene zaplete, ampak tudi javno-zdravstveni problem.

Kardio-renalni-metabolni sindrom

Kardio-renalni-metabolni (KRM) sindrom predstavlja klinično prezentacijo patofizioloških interakcij med metabolnimi dejavniki tveganja kot sta debelost in sladkorna bolezen, kronična ledvična bolezen (KLB) in srčno-žilnimi boleznimi (SŽB). Sindrom lahko razdelimo na 4 stopnje:

- stopnja 0: brez dejavnikov tveganja
- stopnja 1: povečana ali disfunkcionalna adipoznost (prekomerna telesna teža, debelost, abdominalna debelost, motena toleranca za glukozo)
- stopnja 2: metabolni dejavniki tveganja (arterijska hipertenzija, metabolni sindrom, hipertrigliceridemija) in/ali KLB
- stopnja 3: subklinična SŽB (aterosklerotična SŽB, srčno popuščanje) in/ali KLB 4. ali 5. stopnje
- stopnja 4: klinično izražena SŽB (ishemična bolezen srca, srčno popuščanje, možganska kap, atrijska fibrilacija, periferna arterijska okluzivna bolezen) in/ali KLB 4. ali 5. stopnje.

Stopnja 1 je povezana z razvojem inzulinske rezistence, sistemskega vnetja in oksidativnega stresa, kar privede do razvoja metabolnih dejavnikov tveganja in KLB.

Zdravljenje

Zdravljenje debelosti naj temelji na z dokazi podprtem zdravljenju, mora priznati bolnikove izkušnje in preseči poenostavljene nasvete (»manj jej, več se gibaj«) ter nasloviti vzroke za bolezen. Osebam, ki živijo z debelostjo, je potrebno zagotoviti dostop do intervencij, vključno s prehransko terapijo, fizično aktivnostjo, psihološke intervencije, farmakoterapijo in bariatrično terapijo. Zagotoviti pa moramo tudi občutljivo obravnavo brez obsojanja.

Priznanje debelosti kot kronične bolezni s strani zdravstvenih delavcev je prvi korak, ko predlagamo in s soglasjem pacienta pričnemo z obravnavo bolezni. Potrebna je ustrezna ocena, tudi vzrokov, zapletov in ovir pri zdravljenju. Sledi razgovor o načinih zdravljenja in dogovor glede ciljev

terapije, nato pa sledi vodenje, opogumljanje in zagovorništvo pri izvajanju zdravstvene oskrbe.

Načini zdravljenja so stopenjski, kjer bazo predstavlja prehranska terapija, telesna aktivnost, podpremo pa jih s psihološkimi intervencijami (uvajanje vedenjskih sprememb, obvladovanje stresa, spanja, lahko tudi vedenjsko-kognitivna psihoterapija), zdravljenje z zdravili in lahko tudi s kirurškim zdravljenjem.

V zadnjem času se vse bolj uveljavlja (sploh v državah, kjer imajo dostop) zdravljenje z zdravili. Poleg orlistata, naltrekson/bupropiona, liraglutida in semaglutida je tako v mesecu novembra letos odobritev s strani Ameriške agencije za zdravila prejel še tirzepatid. Tirzepatid je dvojni agonist GLP1/GIP receptorjev, ki že ima indikacijo tudi za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2.

Stigma

Osebe, ki živijo z debelostjo pogosto doživijo stigo, pristranost in diskriminacijo, kar ima fiziološke, psihološke in psihosocialne posledice, ki se kažejo kot slabši izidi zdravstvene obravnave s povečano umrljivostjo, negativnim vplivom na duševno zdravje, neenakostjo v razmerjih in manj priložnostmi v izobraževanju in zaposlitvi.

Potrebno bi bilo, da odločevalci o zdravstvenih politikah ocenijo svoj lastni odnos in prepričanja o debelosti. Pri obravnavi debelosti se moramo izogibati uporabi stigmatizirajočega jezika in slik ter sklepanju, da bo ali mora zdravo vedenje voditi v spremembo teže. Zdravstveni delavci naj zagotovijo klinično okolje, ki je dostopno, varno in spoštljivo za vse paciente, ne glede na težo ali velikost. Osebe z debelostjo se morajo zavedati, da lahko pristranost vpliva na njihovo zdravstveno oskrbo, zdravje in dobro počutje in naj o ponotranjeni stigmi, pristranosti in občutkih sramu spregovorijo z zdravstvenimi delavci. Fokus naj bo usmerjen v izboljšanje zdravih navad in kvalitete življenja in ne v izgubo teže. Teža ni vedenje in ne bi smela biti cilj vedenjskih sprememb. Ponudimo zdravljenje, ki temelji na sodobnih spoznanjih o zdravljenju debelosti in ne poenostavljajmo kompleksnosti zdravljenja debelosti.

Zaključek

Kljub prihodu učinkovitih zdravil nas v prihodnjih letih čaka veliko izzivov, da bomo zdravljenje debelosti umestili v zdravstveni sistem (dostopnost

do zdravnikov, programov, zdravil, kritja stroškov zdravljenja s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) in s tem postali še učinkovitejši pri obvladovanju ostalih kroničnih bolezni na katere debelost vpliva.

Priporočena literatura

1. Wharton S., Lau D C.W, Vallis P, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ 2020 August 4;192: E875-91.
2. Zdravstveni statistični letopis 2021, NIJZ, <https://nijz.si/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-2021>.
3. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2023;148:00-00.
4. Janež A, Epšek M, Klen. J, et al. Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili. Slovensko osteološko društvo, 2022.
5. Kirk S, Ramos Sala X, Alberga AS, et al. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guideline: Reducing Weight Bias in Obesity Management, Practice and Policy. <https://obesitycanada.ca/guidelines/weightbias>.

ŽENSKE: OD HIPERTENZIJE DO SRČNO-ŽILNEGA OBOLENJA

Women: From Hypertension to Cardiovascular Disease

Petra Šinigoj,^{1,2} Miša Vidmar,¹

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

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

Izvleček

Srčno-žilne bolezni so glavni vzrok umrljivosti žensk v razvitem svetu, eden izmed glavnih dejavnikov tveganja zanje pa je arterijska hipertenzija. V prispevku so opisane nekatere patofiziološke posebnosti in specifični dejavniki tveganja za arterijsko hipertenzijo in srčno-žilne dogodke pri ženskah. Prikazane so razlike med spoloma v pogostnosti in obsegu s hipertenzijo povzročene okvare organov ter razlike v pojavnosti srčno-žilnih dogodkov. Predstavljene so nekatere posebnosti v obravnavi arterijske hipertenzije pri ženskah.

Ključne besede: srčno-žilno tveganje, ženske, reproduktivno zdravje, hipertenzija v nosečnosti

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality among women in the developed world. Arterial hypertension is recognized as one of their main risk factors. In the article we present some pathophysiological particularities and specific risk factors for arterial hypertension and cardiovascular disease in women, gender differences in the frequency and extent of hypertension-mediated organ damage and the incidence of cardiovascular events. We emphasize some specific aspects in the management of arterial hypertension in women.

Key words: cardiovascular risk, women, reproductive health, hypertension in pregnancy

Uvod

Srčno-žilne bolezni so glavni vzrok umrljivosti žensk v razvitem svetu, eden izmed glavnih dejavnikov tveganja zanje pa je arterijska

hipertenzija (AH).¹ Ženske so izpostavljene nekaterim ženskemu spolu lastnim biološkim in psihosocialnim dejavnikom tveganja za srčno-žilne bolezni. Razlike med spoloma se kažejo tako v različnem trendu spreminjanja krvnega tlaka skozi leta, pogostnosti in obsegu s hipertenzijo povzročene okvare organov ter pojavnosti srčno-žilnih dogodkov v različnih življenjskih obdobjih.² Kljub temu, da so razlike prepoznane, pa so večinoma še premalo raziskane, da bi se njihova specifična obravnava vpeljala v klinično prakso.

Razlike med spoloma v pogostnosti arterijske hipertenzije

Pogostnost AH je v starostnem obdobju 30–79 let ocenjena na 32% pri ženskah in 34% pri moških.³ Tveganje za pojav AH pa je pri ženskah v različnih starostnih obdobjih pomembno drugačno kot pri moških. Mladi moški imajo višje vrednosti krvnega tlaka kot enako stare ženske, vendar že od 30. leta dalje krvni tlak z leti pri ženskah bolj strmo narašča, kar je posebej opazno po menopavzi.⁴ Več kot 40% žensk v pomenopavznem obdobju ima AH, njena pogostnost pri ženskah pa po 65. letu preseže tisto pri moških.^{3,4} Pri ženskah (predvsem pri starejših in nosečnicah) pogostejše kot pri moških ugotovimo prisotnost hipertenzije bele halje, nasprotno pa je prikrita hipertenzija pogostejša pri moških.⁵

Patofiziološke posebnosti in dejavniki tveganja za srčno-žilne dogodke pri ženskah

Že sama telesna konstitucija žensk z manjšo povprečno višino, krajšo dolžino arterijskega žilnega sistema in anatomskimi razlikami samega srca napram moškim vpliva na hemodinamske spremenljivke, kar vodi do povečane togosti žilnih sten in ženske izpostavlja večjemu tveganju za razvoj mikrovaskularne okvare.² Prepoznane, a slabše raziskane, so tudi razlike v regulaciji srčno-žilnega sistema s strani avtonomnega živčevja, opisane so razlike v občutljivosti na sol in različno izražanje komponent renin-angiotenzinskega sistema.⁶

Pri ženskah v premenopavznem obdobju je pomembna zaščitna vloga estrogena, ki prek vazodilatacijskega učinka in znižanja krvnega tlaka, zaviranja aterosklerotičnih procesov in zmanjšanja oksidativnega stresa zmanjšuje srčno-žilno tveganje pri ženskah.^{2,6} Možno je, da poleg pomanjkanja estrogena po menopavzi k zvišanju krvnega tlaka in zvečanju tveganja za srčno-žilne dogodke prispevajo tudi androgeni.⁷

Podobno opažamo tudi pri mlajših ženskah s porušenim razmerjem med koncentracijo estrogena in androgenov in sicer pri stanjih kot so prezgodnja odpoved jajčnikov, sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) in neplodnost.⁸ Kljub zaščitni vlogi, ki jo ima estrogen v premenopavznem obdobju, pa dodajanje eksogenega estrogena v pomenpavznem obdobju ne zmanjša tveganja za srčno-žilne dogodke in nima vpliva na krvni tlak.⁹ Pri ženskah v premenopavznem obdobju pa se lahko uporaba estrogena v oralnih kontraceptivih odrazi z zvišanjem krvnega tlaka, učinek je odvisen od odmerka.

Nosečnost je za žensko obremenitveni test, ki lahko razkrije povečano srčno-žilno ogroženost in tudi povzroči dodatne zaplete. Hipertenzija v nosečnosti predstavlja tveganje tako za nosečnico kot tudi za plod. Povezana je s povečanim tveganjem za pojav AH v kasnejših življenjskih obdobjih, povečanim tveganjem za srčno popuščanje, koronarno bolezen, možgansko kap, vaskularno demenco, kronično ledvično bolezen in smrt zaradi srčno-žilnih dogodkov.^{10,11} Povečano tveganje je najverjetneje vsaj deloma posledica specifične nosečnostne patogeneze – preeklampsija namreč vodi do sistemskega odziva s sistemske žilne disfunkcijo in večorganskim sindromom, vključno s prizadetostjo srca.¹² Prepoznane so bile že tudi nekatere dolgoročne posledice na zdravju otrok žensk s preeklampsijo.²

Z zvišanim krvnim tlakom in pojavnostjo srčno-žilnih dogodkov je povezano tudi zdravljenje neplodnosti in oploditev z biomedicinsko pomočjo.¹³ Kot dejavniki tveganja so prepoznani tudi leiomiomi maternice, endometrioza in motnje menstrualnega cikla.²

Razlike med spoloma najdemo tudi ob primerjavi pogostnosti in vpliva klasičnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni.⁶ Vpliv spolnih hormonov se kaže v pogostejši inzulinski rezistenci in neugodnem profilu krvnih maščob pri mlajših moških in pomenopavznih ženskah. Ženske so bolj podvržene debelosti in avtoimunskim boleznim, manj pa kajenju in obstruktivni spalni apneji. Slednja pa je pri ženskah redkeje prepoznana, pogostejša je pri nosečnicah in pomenopavznih ženskah, s povečanim tveganjem za AH in srčno-žilne dogodke pa je povezana že v blažji obliki kot pri moških.¹⁴ Nezanemarljiv vpliv na srčno-žilna obolenja in njihovo obravnavo imajo tudi narodnost, socioekonomski status in izobrazba.¹⁵

Pri mlajših ženskah je kot pomemben sekundarni vzrok AH potrebno omeniti še fibromuskularno displazijo (renovaskularna AH ob stenozi ledvične arterije). Fibromuskularna displazija je neaterosklerotična bolezen arterij, ki se pri odraslih v 90% pojavlja pri ženskah, odrazi pa se lahko s stenozo, anevrizmo ali disekcijo v kateremkoli arterijskem povirju.

Razlike med spoloma v s hipertenzijo povezanih izidih

Med spoloma najdemo tudi razlike v pogostnosti in obsegu s hipertenzijo povzročene okvare organov. Pri ženskah je AH povezana z obsežnejšimi okvarami mikrocirkulacije, vključno s koronarno mikrovaskularno boleznijo.² Pogostejše ugotovimo povečanje levega preddvora in druge znake diastolične disfunkcije, večja je pogostnost hipertrofije levega prekata, ki je obenem manj odzivna na zdravljenje.¹⁶ Pri ženskah predstavlja AH večji dejavnik tveganja za koronarno bolezen in srčni infarkt, srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem, možgansko kap, kognitivni upad in periferno arterijsko bolezen kot pri moških.^{17,18} Tveganje za srčno-žilne dogodke se pri ženskah poveča že pri pomembno nižjih vrednostih krvnega tlaka kot pri moških.^{2,19}

Posebnosti obravnave arterijske hipertenzije pri ženskah

Osnovna obravnava AH se pri ženskah in moških ne razlikuje, v nadaljevanju je navedenih zgolj nekaj izbranih posebnosti. Pri ženski z AH je pomemben del obravnave pridobitev ginekološke anamneze. Povprašati moramo o ginekoloških težavah, nosečnostih in morebitnih zapletih ter menopavznem statusu. Koristen je lahko tudi podatek o morebitnih podobnih težavah pri ožjih družinskih članih. V statusu pozornost namenimo še znakom hiperandrogenizma in drugih znakih PCOS ter iskanju morebitnih šumov nad renalnima arterijama tudi pri mlajših ženskah, pri katerih lahko odkrijemo fibromuskularno displazijo.

Ugotovljeno je bilo, da je pri ženskah invazivno izmerjeni sistolični tlak v aorti višji kot pri moških ob enakem konvencionalno (neinvazivno) izmerjenem krvnem tlaku z nadlahtno manšeto.²⁰ Kljub že omenjenemu povečanju tveganja za srčno-žilne dogodke že pri nižjih vrednostih krvnega tlaka pri ženskah, zaenkrat ob le maloštevilnih raziskavah nimamo na voljo zadostnih dokazov za redefinicijo normalnih in ciljnih vrednosti krvnega tlaka pri ženskah. Pomisliti pa velja na to, da je morda

ob konvencionalni meritvi krvnega tlaka tveganje za zaplete AH pri ženskah podcenjeno.^{2,19}

Med nefarmakološkimi ukrepi zdravljenja AH je pri ženskah posebej pomembna omejitev soli v prehrani, ki vodi v učinkovitejše znižanje krvnega tlaka kot pri moških.²¹ Nasprotno naj bi imela telesna aktivnost na znižanje krvnega tlaka pri ženskah nekoliko manjši učinek kot pri moških.²²

Skrb vzbujajoč je podatek, da se ženskam ob enakih vrednostih krvnega tlaka redkeje uvede antihipertenzivno zdravljenje kot moškim. Nedavno je bil ženski spol opredeljen tudi kot napovedni dejavnik manjše intenzitete antihipertenzijskega zdravljenja. Ženske so imele višji in slabše urejen krvni tlak in prejemale manj antihipertenzijskih zdravil.²³ Jasno dokazanih razlik med spoloma v farmakokinetiki antihipertenzivov do sedaj ni bilo ugotovljenih. Zanesljivih dokazov, na podlagi katerih bi upoštevali spol svetovali drugačno vrsto ali odmerek antihipertenziva, torej nimamo. Razlike so bile ugotovljene le v pojavljanju neželenih učinkov, ki so pri ženskah pogostejši: ugotovljena je bila večja pojavnost kašlja ob uporabi zaviralcev konvertaze angiotenzina, oteklin gležnjev ob uporabi kalcijevih antagonistov, ob uporabi diuretikov pa večja pojavnost hipokaliemije in hiponatriemije, a manj zagonov protina.⁹

Posebno pozornost pa je potrebno nameniti izbiri antihipertenzivne terapije pri ženski, ki načrtuje nosečnost, je noseča ali doji. Zdravila izbora v času nosečnosti so alfa-metildopa, dihidropiridinski kalcijevi antagonisti (dolgodelujoča oblika nifedipina) in blokatorji beta receptorjev. Zaviralci renin-angiotenzinskega sistema (zaviralci konvertaze angiotenzina in antagonisti angiotenzinskih receptorjev) so v času nosečnosti kontraindicirani. Za uporabo v času dojenja sta primerna nifedipin in verapamil (slednji ob upoštevanju vseh kontraindikacij). Uporabljamo lahko tudi diuretike, vendar lahko ti zmanjšajo količino mleka. Pri uporabi alfa-metildope smo pozorni na možen pojav poporodne depresije. Zaviralce konvertaze angiotenzina (enalapril) lahko v času dojenja uporabimo pri ženskah s srčnimi ali ledvičnimi boleznimi. Uporaba antagonistov angiotenzinskih receptorjev v času dojenja se ne priporoča.⁹

Za dober nadzor nad krvnim tlakom bodo morda potrebni omejitve ali prekinitev uporabe nesteroidnih antirevmatikov in zamenjava oralnega

kontraceptiva z drugo metodo kontracepcije.⁹ Rezultati dosedanjih raziskav kažejo na to, da uporaba hormonske nadomestne terapije v fizioloških odmerkih ni povezana s povišanjem krvnega tlaka oz. poslabšanjem AH, smiselno pa je spremljanje krvnega tlaka in ukrepanje ob njegovem morebitnem povišanju.⁹

Zaključek

Ženske so izpostavljene nekaterim specifičnim dejavnikom tveganja za srčno-žilne bolezni, ki so pogosto neprepoznani, obenem pa velikokrat tudi premalo raziskani, da bi na podlagi njihove prisotnosti lahko svetovali drugačno obravnavo, ki bi se odrazila v boljši prognozi. Krvni tlak in tveganje za srčno-žilne bolezni se začneta povečevati že pri mlajših ženskah. Zgodnejše odkritje AH in pridruženih dejavnikov tveganja ter njihova boljša obravnava že v premenopavznem obdobju bi pripomogla k boljšemu dolgoročnemu zdravju tako žensk kot tudi njihovih otrok.²

Literatura

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34): 3227–337.
2. Chapman N, Ching SM, Konradi AO, Nuyt AM, Khan T, Twumasi-Ankrah B, et al. Arterial Hypertension in Women: State of the Art and Knowledge Gaps. *Hypertension.* 2023;80(6):1140–9.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957–80.
4. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol.* 2020;5:255–62.
5. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res.* 2015;38(1):1–7.
6. Gerds E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C, et al. Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(46):4777–88.
7. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 2001;37:1199–208
8. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, Vermunt JV, Minissian MB, Quesada O, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res.* 2022;130(4):652–72.
9. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071.

10. Garovic VD, White WM, Vaughan L, Saiki M, Parashuram S, Garcia-Valencia O, et al. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18): 2323–34.
11. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: Nationwide cohort study. *BMJ.* 2017;358: j3078
12. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14): 1690–702.
13. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):449.
14. Lu Q, Zhang X, Wang Y, Li J, Xu Y, Song X, et al. Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021;58:101436.
15. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet.* 2019;394(10199):639–51.
16. Gerds E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med.* 2019;25(11):1657–66.
17. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937–52.
18. Stolfo D, Uijl A, Vedin O, Strömberg A, Faxén UL, Rosano GMC, et al. Sex-Based Differences in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Phenotyping, and Prognostic and Therapeutic Implications. *JACC Heart Fail.* 2019;7(6):505–515.
19. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex Differences in Blood Pressure Associations With Cardiovascular Outcomes. *Circulation.* 2021;143(7):761–763.
20. Picone DS, Stoneman E, Cremer A, Schultz MG, Otahal P, Hughes AD, et al. Sex differences in blood pressure and potential implications for cardiovascular risk management. *Hypertension.* 2023;80:316–24.
21. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3–10.
22. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1):e004473.
23. Bager JE, Manhem K, Andersson T, Hjerpe P, Bengtsson-Bostrom K, Ljungman C, et al. Hypertension: sex-related differences in drug treatment, prevalence and blood pressure control in primary care. *J Hum Hypertens* 2023; 37:662–70.

KAKO ZAGOTOVITI OPTIMALNO OBRAVNAVO BOLNIKOV Z VISOKIM LDL HOLESTEROLOM?

How Can We Optimize Treatment of Patients with High Levels of LDL Cholesterol?

Barbara Krevel

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

Izvleček

Poglavitni namen zdravljenja hiperholesterolemije je preprečevanje obolevnosti in umrljivosti zaradi z aterosklerozo pogojenih bolezni srca in žilja. Priporočila Evropskega kardiološkega združenja za najbolj ogrožene bolnike določajo zelo nizke ciljne vrednosti LDL holesterola, ki jih večinoma lahko dosežemo le z intenzivnim, pogosto večtirnimi antilipemičnim zdravljenjem, ki pa predvsem v obdobju uvajanja in prilagajanja terapije zahteva redno spremljanje učinkovitosti zdravljenja in pojavljanja morebitnih neželenih učinkov zdravljenja. Pri obravnavi bolnikov, napotenih v ambulantno za moteno presnovo krvnih maščob, marsikdaj prihaja do nepotrebnih zamud pri predpisu terapije in titraciji odmerkov antilipemičnih zdravil ter posledično tudi pri doseganju ustreznih vrednosti LDL holesterola. V prispevku predstavljamo nekaj predlogov za optimizacijo obravnave predvsem kompleksnejših bolnikov s hiperholesterolemijo, napotenih v ambulantno za moteno presnovo krvnih maščob.

Ključne besede: hiperholesterolemija, ateroskleroza, srčno-žilna ogroženost, optimizacija obravnave

Abstract

The primary aim of treating hypercholesterolemia is to prevent morbidity and mortality from atherosclerosis-related cardiovascular disease. The European Society of Cardiology recommendations set very low LDL-cholesterol targets for high-risk patients, which can mostly only be achieved with intensive, often multi-drug anti-lipemic therapy, which requires regular monitoring of the effectiveness of treatment and the occurrence of potential side effects, especially during the period of initiation and adjustment of therapy. In the management of patients referred to the outpatient clinic for abnormal blood lipid metabolism, there

are often unnecessary delays in the prescription of therapy and the titration of doses of anti-lipemic drugs, resulting in sub-optimal treatment of patients. We present some propositions for optimizing the management of the more complex hypercholesterolemic patients referred to our outpatient clinic for abnormal blood lipid metabolism.

Key words: hypercholesterolemia, atherosclerosis, cardiovascular risk, optimization of patient management

Uvod

Bolezni srca in žilja (BSŽ) so tako v Evropi kot tudi v Sloveniji še vedno vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti, dolgotrajno zvišana raven cirkulirajočega holesterola v lipoproteinih nizke gostote (h-LDL) pa je eden od najpomembnejših spremenljivih dejavnikov tveganja za razvoj z aterosklerozo pogojenih BSŽ, ki jim lahko pripišemo približno dve tretjini smrti zaradi srčno-žilnih obolenj.^{1,2} Številne randomizirane raziskave o zniževanju h-LDL s statini so pokazale zmanjšanje pojavnosti nevarnih srčno-žilnih dogodkov tako v okviru sekundarne kot tudi primarne preventive.³⁻⁵ Žal pa podatki kažejo tudi, da številni bolniki z veliko in zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo ne dosegajo ciljnih vrednosti h-LDL.⁶

Glede na raven h-LDL ločimo zmerno in hudo hiperholesterolemijo; o hudi hiperholesterolemiji govorimo, kadar bolnikova raven LDL holesterola presega 4,9 mmol/L.¹ Seveda pa je lahko pri bolniku z veliko ali zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo raven LDL holesterola previsoka tudi pri vrednosti, ki bi pri zdravi osebi veljala za normalno; glede na to je namesto o bolniku z »visokim h-LDL« ustrezneje govoriti o bolniku, ki ne dosega ciljnih vrednosti h-LDL glede na ocenjeno srčno-žilno ogroženost. Kategorije srčno-žilne ogroženosti in priporočene vrednosti h-LDL glede na smernice Evropskega kardiološkega združenja prikazuje tabela 1.

Algoritem zdravljenja dislipidemij je razmeroma preprost. Zdravilo prvega izbora za zdravljenje hiperholesterolemije je statin. V primeru nedoseganja ciljnih vrednosti LDL holesterola kljub zdravljenju s statinom ali ob neprenašanju dveh različnih statinov je indicirano zdravljenje z ezetimibom. Če raven LDL holesterola ostaja previsoka tudi ob kombiniranem zdravljenju ali pa bolnik ne prenaša tudi zdravljenja z ezetimibom, prihaja v poštev zdravljenje z enim od bioloških zdravil, bodisi z zaviranjem proproteinske konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9) z monoklonskimi protitelesi (evolokumab, alirokumab),

Tabela 1. Kategorije srčno-žilne ogroženosti in priporočene vrednosti h-LDL glede na smernice Evropskega kardiološkega združenja.¹ (legenda k tabeli 1 je na naslednji strani)

OGROŽENOST	ZELO VELIKA	Posamezniki z vsaj enim (katerim koli) od naslednjih stanj: 1. klinično ali s slikovnodiagnostično metodo dokumentirana aterosklerotična BSŽ 2. bolniki s SB z okvaro tarčnih organov** ali s prisotnimi tremi poglavitnimi dejavniki tveganja ali zgodnji začetek SB1, ki traja dolgo (>20 let) 3. huda kronična ledvična bolezen (KLB) (oGFR <30 mL/min/1,73 m²) 4. družinska hiperholesterolemija (DH) z aterosklerotično BSŽ ali s pridruženim vsaj še enim poglavitnim dejavnikom tveganja 5. izračunana zelo velika srčno-žilna ogroženost z uporabo točkovnikov: po točkovniku SCORE ≥10-odstotna ogroženost za usodni srčno-žilni dogodek oz. po Framinghamskem točkovniku ≥40-odstotna ogroženost za koronarni dogodek v prihodnjih 10 letih	↓h-LDL za >50% glede na izhodiščno raven ciljni h-LDL <1,4 mmol/L
	VELIKA	Posamezniki: 1. z zelo zvišanimi vrednostmi posameznih dejavnikov tveganja, zlasti z vrednostjo celokupnega holesterola >8,0 mmol/L oz. h-LDL >4,9 mmol/L ali vrednostjo KT ≥180/110 mmHg 2. s SB, a brez okvare tarčnih organov*, s SB, ki traja ≥10 let, ali z dodatnim poglavitnim dejavnikom tveganja 3. z zmerno KLB (oGFR 30–59 mL/min/1,73 m²) 4. z DH brez pridruženih dejavnikov tveganja 5. z izračunano veliko srčno-žilno ogroženostjo z uporabo točkovnikov: po točkovniku SCORE ≥5-odstotna in ≤10-odstotna ogroženost za usodni srčno-žilni dogodek v prihodnjih 10 letih oz. po Framinghamskem točkovniku ≥20-odstotna in ≤40-odstotna ogroženostjo za koronarni dogodek v prihodnjih 10 letih	↓h-LDL za >50% glede na izhodiščno raven ciljni h-LDL <1,8 mmol/L
	ZMERNNA	1. mlajši bolniki s SB (pri SB1 <35 let; pri SB2 <50 let) s trajanjem SB ≤10 let in brez drugih poglavitnih dejavnikov tveganja 2. izračunana zmerna srčno-žilna ogroženost z uporabo točkovnikov: po točkovniku SCORE ≥1-odstotna in ≤5-odstotna ogroženost za usodni srčno-žilni dogodek v prihodnjih 10 letih oz. po Framinghamskem točkovniku ≥10-odstotna in ≤20-odstotna ogroženost za koronarni dogodek v prihodnjih 10 letih	ciljni h-LDL <2,6 mmol/L
	MAJHNA	Izračunana majhna srčno-žilna ogroženost z uporabo točkovnikov: po točkovniku SCORE ≤1-odstotna ogroženost za usodni srčno-žilni dogodek v prihodnjih 10 letih oz. po Framinghamskem točkovniku ≤10-odstotna ogroženost za koronarni dogodek v prihodnjih 10 letih	ciljni h-LDL <3,0 mmol/L

Tabela 1. Legenda: * dokumentirana aterosklerotična BSŽ: predhodni AKS (MI ali NAP), stabilna AP, opravljena koronarna revaskularizacija (PCI, CABG ali druge oblike revaskularizacije), možganska kap/TIA, periferna arterijska bolezen. Nedvoumno dokumentirana aterosklerotična BSŽ s slikovno diagnostično metodo vključuje npr. prikaz aterosklerotične lehe z arteriografijo ali slikanjem s CT (za večžilno koronarno bolezen velja prikaz > 50-odstotnih zožitev na vsaj dveh epikardnih koronarnih arterijah) ali z UZ prikazom bolezni v karotidnih arterijah; ** mikroalbuminurija, retinopatija ali nevropatija.

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

bodisi z zaviranjem tvorbe PCSK9 z majhno interferenčno ribonuklenisko kislino proti PCSK9 (inklisiran).¹ Glede na omejitve, ki jih moramo upoštevati pri predpisovanju naprednih oblik antilipemičnega zdravljenja,^{7,8} take bolnike v okviru ambulate za moteno presnovo krvnih maščob obravnavamo na konziliju za moteno presnovo krvnih maščob.

Število napotitev v ambulantno za moteno presnovo krvnih maščob se vztrajno povečuje. Kljub nenehnemu povečevanju števila obravnav, ki se je v zadnjih sedmih letih več kot podvojilo, je čakalna doba na prvi ambulantni pregled še vedno (pre)dolga. Bolniki s potrjeno žilno boleznijo imajo pred pregledom v ambulantni za moteno presnovo krvnih maščob večinoma že predpisano peroralno antilipemično zdravljenje, vendar številni ne prejemajo največjega tolerančnega odmerka; pri bolnikih brez znane žilne bolezni pa se napotni zdravniki tudi v primeru ugotovljene hude hiperholesterolemije oz. velike srčno-žilne ogroženosti marsikdaj ne odločijo za uvedbo zdravljenja. V izogib zamudam pri doseganju ciljnih vrednosti h-LDL zato ob napotitvi v ambulantno za moteno presnovo krvnih maščob priporočamo tudi uvedbo antilipemičnega zdravljenja, v kolikor ga bolnik še ne prejema, med čakanjem na obravnavo pa prilaganje zdravljenja (povečanje odmerka statina do maksimalnega tolerančnega odmerka, po potrebi dodatek ezetimiba).¹

Vrzeli v obravnavi bolnikov, napotnih v ambulantno za moteno presnovo krvnih maščob

Bolniki so v ambulantno za moteno presnovo krvnih maščob pretežno napoteni iz ambulant splošne in družinske medicine, kardioloških, angioloških in nevroloških ambulant ter iz bolnišničnih oddelkov, kjer obravnavajo bolnike s srčno-žilnimi obolenji. Pri slednjih je običajno že med bolnišnično obravnavo uvedeno intenzivno peroralno antilipemično zdravljenje. Bolnikom po prebolelem srčnem infarktu, ki so po odpustu iz bolnišnice obravnavani v programu ambulantne kardiološke rehabilitacije na Polikliniki, ob vključitvi v rehabilitacijo opravimo kontrolo lipidograma in določitev lipoproteina (a) ter antilipemično zdravljenje po potrebi intenziviramo ali pa bolnika kandidiramo za zdravljenje z biološkim zdravilom. Pri takih bolnikih intenziviranje antilipemičnega zdravljenja običajno poteka razmeroma hitro in večina teh bolnikov tudi doseže ali se vsaj približa priporočenim ciljnim vrednostim h-LDL.

Pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, ki niso utrpeli srčno-žilnega dogodka, kot so npr. bolniki z ultrazvočno ugotovljeno neobstruktivno karotidno aterosklerozo, pa intenziviranje antilipemičnega zdravljenja marsikdaj poteka bistveno počasneje, in številni bolniki ob pregledu v naši ambulantni še nimajo predpisanih maksimalnih tolerančnih odmerkov ustreznih peroralnih antilipemičnih zdravil. Bolniki z veliko srčno-žilno ogroženostjo, vendar brez znane žilne bolezni, kot so npr. bolniki z družinsko hiperholesterolemijo, pogosto do pregleda v specialistični ambulantni terapije celo nimajo predpisane. Vse to vodi do nepotrebnih zamud pri doseganju ciljnih vrednosti h-LDL in povečuje število kontrolnih obiskov v ambulantni za moteno presnovo krvnih maščob.

Obravnavo v naši ambulantni skušamo pospešiti tudi tako, da tiste bolnike, ki izpolnjujejo pogoje za napredne oblike antilipemičnega zdravljenja, preusmerimo neposredno na konzilij za moteno presnovo krvnih maščob, bolnikom pa nato ob prvem ambulantnem pregledu tudi že uvedemo eno od bioloških zdravil. Na ta način lahko obravnavo in optimizacijo antilipemičnega zdravljenja skrajšamo za več mesecev. Seveda za to ob napotitvi potrebujemo podatke, kot so vrednosti krvnih maščob, antilipemična zdravila, ki jih bolnik prejema, prisotnost aterosklerotičnih žilnih obolenj in morebitno neprenašanje antilipemičnih zdravil. Žal pa so številni bolniki v ambulantno za moteno presnovo krvnih maščob napoteni

z zelo pomanjkljivo napotno dokumentacijo, marsikdaj celo brez izvida lipidograma. Iskanje podatkov, ki omogočijo ustreznejše trižiranje napotnih bolnikov, je zelo zamudno, do vseh relevantnih podatkov pa neredko tudi ne moremo dostopati.

Bolniki so v našo ambulanto marsikdaj napoteni s stopnjo nujnosti »zelo hitro«. Ambulanta za moteno presnovo krvnih maščob zaenkrat tovrstne obravnave ne more zagotavljati; vsekakor pa bolnikom, ki dejansko potrebujejo nekoliko bolj prednostno obravnavo, le-to skušamo čim prej tudi zagotoviti. V takih primerih je na napotni dokumentaciji nujna opredelitev glavne težave, zaradi katere je bolnik napoten na prednostno specialistično obravnavo, ter dodatek vseh relevantnih izvidov. Če ob pregledu dokumentacije ocenimo, da lahko nekatere ukrepe opravi napotni zdravnik, ga o predlaganih ukrepih obvestimo pisno ali telefonsko.

Možnosti izboljšanja obravnave ogroženih bolnikov, ki ne dosegajo ciljnih vrednosti h-LDL glede na ocenjeno srčno-žilno ogroženost

Bolniki, ki antilipemično zdravljenje potrebujejo v okviru primarne preventive, z izjemo bolnikov s sumom na družinsko hiperholesterolemijo, načeloma ne potrebujejo obravnave v ambulanti za moteno presnovo krvnih maščob. V primeru nedoseganja priporočenih vrednosti h-LDL ukrepamo skladno s priporočili za zdravljenje dislipidemij.¹ Bolnikom s sumom na družinsko hiperholesterolemijo je glede na veliko srčno-žilno ogroženost ob napotitvi v ambulanto za moteno presnovo krvnih maščob potrebno uvesti statin in zdravljenje ustrezno prilagajati glede na dosežne vrednosti h-LDL. Priporočamo tudi, da bolnik opravi eno od preiskav za ugotavljanje morebitne aterosklerotične SŽB.

V ambulanto za moteno presnovo krvnih maščob je potrebno napotiti bolnike, ki antilipemično zdravljenje potrebujejo v okviru sekundarne preventive in ki ob maksimalni tolerančni peroralni antilipemični terapiji izpolnjujejo kriterije za uvedbo zdravljenja z biološkim zdravilom (tabela 2). V primeru pojavljanja neželenih učinkov zdravljenja je glede na omejitve pri predpisovanju bioloških antilipemičnih zdravil do pregleda v ambulanti za moteno presnovo krvnih maščob vsekakor smiselno preizkusiti vsaj dva različna statina in ezetimib; ob neprenašanju dveh

Tabela 2. Omejitve predpisovanja za predpis zaviralcev PCSK9^{7,8}

V sekundarni preventivi	V primarni preventivi	Ob neprenašanju statinov
kot dodatek optimalnemu zdravljenju s kombinacijo statina (v največjem tolerančnem odmerku) in ezetimiba: • pri bolnikih brez dodatnih stanj*, ki povečujejo srčno-žilno ogroženost, če je koncentracija h-LDL >3,6 mmol/L • pri bolnikih z dodatnimi stanji*, ki povečujejo srčno-žilno ogroženost, če je koncentracija h-LDL >2,6 mmol/L • če je koncentracija Lp(a) >1000 mg/L (>150 nmol/L) in dokumentirano napredovanje ateroskleroze, tudi ob koncentraciji h-LDL v ciljnem območju.	kot dodatek optimalnemu zdravljenju s kombinacijo statina (v največjem tolerančnem odmerku) in ezetimiba: • pri bolnikih z zelo verjetno heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo brez dodatnih stanj**, ki povečujejo srčno-žilno ogroženost, če je koncentracija h-LDL >4,5 mmol/L • pri bolnikih z zelo verjetno heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo in dodatnimi stanji**, ki povečujejo srčno-žilno ogroženost, če je koncentracija h-LDL >3,6 mmol/L • pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, kjer se priporoča uporaba evolokumaba	pred uporabo oz. predpisom zdravila dokumentirano zdravljenje z vsaj dvema statinoma, ob katerem je prišlo do neželenih učinkov
*Dodatna stanja, ki povečujejo posameznikovo srčno-žilno ogroženost v okviru sekundarne preventive: 1. huda/razširjena večžilna aterosklerotična bolezen 2. hitro napredovanje aterosklerotične žilne bolezni (ponoven akutni koronarni sindrom, potreba po nenačrtovani ponovni revaskularizaciji, vnovična ishemična možganska kap) 3. družinska hiperholesterolemija 4. sladkorna bolezen z okvaro tarčnih organov ali z dodatnimi dejavniki tveganja 5. koncentracija Lp(a) >500 mg/L	**Dodatna stanja, ki povečujejo posameznikovo srčno-žilno ogroženost v okviru primarne preventive: 1. bolniki z družinsko hiperholesterolemijo, ki ni bila zdravljena >40 let 2. sladkorna bolezen z okvaro tarčnih organov in/ali dodatnimi dejavniki tveganja 3. kajenje 4. arterijska hipertenzija 5. koncentracija Lp(a) >500 mg/L 6. prezgodnja potrjena koronarna bolezen pri sorodnikih v prvem kolenu (pred 55. letom starosti za moške oz. pred 65. letom starosti za ženske)	

močnih statinov pa lahko poizkusimo tudi z manjšim odmerkom šibkega statina ali z alternativnim odmerjanjem zdravila (npr. jemanje vsak drugi dan).^{1,7} Pri bolnikih z znano aterosklerotično BSŽ, ki ob maksimalnem

odmerku močnega statina v kombinaciji z ezetimibom sicer ne dosegajo ciljnih vrednosti h-LDL, vendar pa ne izpolnjujejo kriterijev za predpis biološkega zdravila, je smiselno določiti tudi raven lipoproteina (a), ki bo v primeru vrednosti >1000 mg/L (>150 nmol/L) omogočila uvedbo naprednih oblik antilipemičnega zdravljenja.^{7,8}

Dokumentacijo bolnikov, ki ustrezajo kriterijem za zdravljenje z biološkim zdravilom, je smiselno posredovati neposredno na konzilij za moteno presnovo krvnih maščob, ki poteka vsak ponedeljek ob 12.00 uri na Polikliniki; v tem primeru je potrebno priložiti tudi izpolnjen formular za obravnavo bolnika na konziliju (obrazec najdete na povezavi www.kclj.si/dokumenti/Formular_lipidni_konzilij.pdf). V kolikor se bomo odločili za nadaljnjo ambulantno obravnavo, bomo za prvi pregled uporabili napotnico, izdano za napotitev na konzilij.

Ob napotitvi bolnika v ambulantno za moteno presnovo krvnih maščob je potrebno navesti ali napotnici priložiti sledeče podatke:

- izvid lipidograma in lipoproteina (a), v kolikor je le-ta bil določen
- antilipemična terapija, ki jo je bolnik prejemal ob določitvi lipidograma,
- prisotnost aterosklerotične SŽB (npr. ishemična bolezen srca, karotidna ateroskleroza, periferna arterijska žilna bolezen, ...) in njeno morebitno napredovanje
- v primeru neprenašanja antilipemičnih zdravil je potrebno navesti učinkovine, ob katerih je bolnik opazal neželene učinke zdravljenja, ter glavno težavo (npr. mialgija ob rosuvastatinu).

Bolnike z ugotovljeno hiperholesterolemijo je seveda nujno tudi podučiti o načelih zdravega življenjskega sloga (zdrava prehrana, redna telesna aktivnost, vzdrževanje zdrave telesne teže, opustitev kajenja) in nujnosti rednega jemanja predpisane terapije.

Zaključek

Kljub široki uporabi statinov in tudi kombinacij antilipemičnih zdravil številni bolniki z veliko in zelo veliko srčno-žilno ogroženostjo ne dosegajo priporočenih vrednosti h-LDL; takih bolnikov naj bi bilo okoli 30–40%.^{9,10} Priporočila za zdravljenje dislipidemij nam ponujajo razmeroma preprost algoritem peroralnega antilipemičnega zdravljenja, s katerim je še posebej pri ogroženih bolnikih potrebno pričeti čim prej. V kolikor bolnik antilipemično zdravljenje že prejema ali se ob uvedenem zdravilu pojavljajo neželeni učinki zdravljenja, je do pregleda v ambulantni

nujno ustrezno prilagajanje zdravljenja (prilagoditev odmerka statina, zamenjava statina in titracija odmerka do maksimalnega tolerančnega odmerka, po potrebi dodatek ezetimiba). Ob napotitvi v ambulantno za moteno presnovo krvnih maščob pa je potrebno navesti osnovne podatke, ki bodo omogočili presojo o možnosti uvajanja naprednih oblik antilipemičnega zdravljenja, oceno možnih ukrepov za optimizacijo zdravljenja med čakanjem na ambulantno obravnavo ter eventuelno prednostno obravnavo bolnikov.

Literatura

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
2. Vračko P, Maučec Zakotnik J, Kofol Bric T, Šelb Šemerl J, Nadrag P, Korošec A, Hlastan Ribič C. Epidemiologija srčno-žilnih bolezni in dejavnikov tveganja zanje v Sloveniji. In: Fras Z, ed. Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2013. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije – Slovenska hiša srca, 2013. pp. 5-13.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5. PMID: 15325833
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994, 344:1383–9.
6. Bruckert E, Parhofer KG, Gonzalez-Juanatey JR, Nordestgaard B, Arca M, Giovas P, Ray K. Proportion of High-Risk/Very High-Risk Patients in Europe with Low-Density Lipoprotein Cholesterol at Target According to European Guidelines: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2020 May;37(5):1724-1736. doi: 10.1007/s12325-020-01285-2. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32200537; PMCID: PMC7467492.
7. Centralna baza zdravil 2019 [cited 2019 17.08.2019]. Available from: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/CCBB1CDE07F43E19C1257EC300837D62?opendocument>.
8. Centralna baza zdravil 2019 [cited 2019 23.08.2019]. Available from: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/928367E4AE29A94AC1257F3A000532C2?opendocument>
9. Ruscica M, Ferri N, Santos RD, Sirtori CR, Corsini A. Lipid Lowering Drugs: Present Status and Future Developments. *Curr Atheroscler Rep* 2021;23:17.
10. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, et al; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279-89.

MEHANIZMI DELOVANJA ZAVIRALCEV SGLT2

Mechanisms of action of SGLT2 inhibitors

Mišo Šabovič

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika,

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

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

Izvleček

Zaviralci SGLT2 so v zadnjih letih deležni velike pozornosti. Zdravila, ki so bila primarno namenjena zdravljenju sladkorne bolezni, so se pokazala kot zelo učinkovita pri zdravljenju in preprečevanju napredovanja kronične ledvične bolezni in srčnega popuščanja (z okrnjeno ali ohranjeno sistolično funkcijo). Učinkovitost je enaka pri bolnikih z ali brez sladkorne bolezni. Mehanizmi, preko katerih zaviralci SGLT2 delujejo zaščitno na okrnjeno funkcijo ledvic in srca, še niso povsem pojasnjeni. Zaviralci SGLT2 zmanjšajo škodljivo preobremenjenost organov in celic. V ledvicah se zmanjša škodljiva hiperfiltracija, v srcu pa pretirana obremenitev kardiocitov. Vpleteni so številni mehanizmi: hemodinamski, nevrohormonalni, metabolični, energetski, vnetni, oksidativni,... Ni še jasno, kateri mehanizmi so najpomembnejši (primarni) in kateri mehanizmi so manj pomembni - bodisi sekundarni (oz. posledica primarnih učinkov) ali pleiotropni (oz. odvisni od zaviralcev SGLT2). V članku je prikazan kratek pregled številnih mehanizmov in njihova hipotetična shematična razvrstitev. V prihodnosti pričakujemo, da bodo mehanizmi natančneje pojasnjeni. Glede na širok spekter mehanizmov delovanja je povsem možno, da se bodo v prihodnosti potrdile tudi nove indikacije za zaviralce SGLT2.

Ključne besede: zaviralci SGLT2, zaščitni mehanizmi, renalni mehanizmi, kardialni mehanizmi

Abstract

SGLT2 inhibitors have attracted a lot of attention in recent years. Drugs that were primarily intended for the treatment of diabetes have been shown to be very effective in treating and preventing the progression of chronic kidney disease and heart failure (with reduced or preserved systolic function). Efficacy is the same in patients with and

without diabetes. The mechanisms by which SGLT2 inhibitors exert a protective effect on impaired renal and cardiac function are not yet fully understood. SGLT2 inhibitors reduce the harmful overload of organs and cells. In the kidneys, the harmful hyperfiltration is reduced and in the heart, the excessive strain on the heart muscle cells is reduced. Many mechanisms are involved: haemodynamic, neurohormonal, metabolic, energetic, inflammatory, oxidative... It is not yet clear which mechanisms are most important (primary) and which are less important - either secondary (or the result of primary effects) or pleiotropic (or dependent on SGLT2 inhibitors). This article provides a brief overview of many mechanisms and their hypothesised schematic classification. We anticipate that the mechanisms will be explained in more detail in the future. Given the broad spectrum of mechanisms of action, it is quite possible that new indications for SGLT2 inhibitors will also be confirmed in the future.

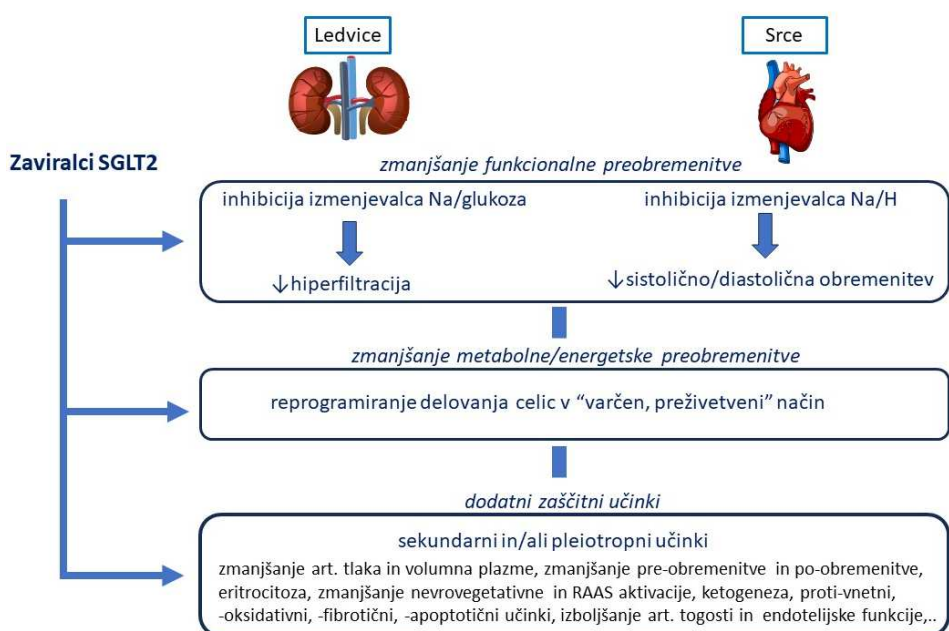
Keywords: SGLT2 inhibitor, protective mechanisms, renal mechanisms, cardiac mechanisms

Uvod

V zadnjih letih so rezultati velikih randomiziranih raziskav razkrili nepričakovane, a nedvomne in izrazite kardioresalne zaščitne učinke zaviralcev natrijevega glukoznega koprenašalca 2 (SGLT2), ki močno presegajo osnovno vlogo zaviralcev SGLT2 kot anti-diabetičnih zdravil.¹ Kardioresalni zaščitni učinki so neodvisni od anti-diabetičnih učinkov in so v enaki meri prisotni pri bolnikih z ali brez sladkorne bolezni.¹ Mehanizmi, ki omogočajo zaščitne učinke zaviralcev SGLT2, še vedno niso dovolj natančno preučeni in so predmet številnih raziskav. Obstajajo številne hipoteze o mehanizmi in njihovi pomembnosti, natančne vsebinske shematične razvrstitve mehanizmov pa še ne poznamo (slika 1).

Anti-diabetični učinek zaviralcev SGLT2 je dobro preučen.² In sicer delujejo tako, da ovirajo aktivno reabsorpcijo glukoze v proksimalnih tubulih, ki poteka preko inhibicije SGLT2 receptorjev in povezanega transportnega sistema Na/glukoza v proksimalnem tubulu. Posledično se zveča izločanje glukoze v urinu in zmanjša vsebnost v plazmi.²

Zaščitno vlogo zaviralcev SGLT2 na slabšanje ledvičnega in srčnega popuščanja je težko enostavno razložiti. Zdi se, da je bistveno, da



Slika 1. Hipotetični celostni prikaz delovanja kardiorenalnih zaščitnih učinkov zaviralcev SGLT2.

zaviralci SGLT2 zmanjšajo neustrezno preobremenjenost ledvic in srca, ki vodi v hitrejšo slabšanje bolezni. Lahko tudi rečemo, da zaviralci SGLT2 zmanjšajo neustrezno kompenzatorno homeostazo pri ledvičnem in srčnem popuščanju. V ledvicah se tako zmanjša škodljiva glomerularna hiperfiltracija, ki je posledica nesorazmernega odgovora na pomanjkanje funkcionalnih nefronov.¹ Presenetljivo je opažanje, da so zaščitni kardialni učinki še bolj izraziti kot renalni učinki.³ Bistven učinek zaviralcev SGLT2 pri srčnem popuščanju je zmanjšanje neustrezne (pre)obremenitve kardiocitov.¹ Kadar je funkcija srca ali ledvic okrnjena in je del kardiocitov oz. nefronov afunkcionalen, se kompenzatorno zveča obremenjenost preostalih, kar pa je praviloma škodljivo. Dodatna kompenzatorna obremenitev je prevelika. Preveliki kompenzatorni obremenitvi ne sledi ustrezna sprememba metabolizma, porabe energije in aktivacija zaščitnih mehanizmov v celicah. Takšni kompenzatorni mehanizmi so verjetno ustrezni za akutno zaščito ledvic in srca pred različnimi stresorji, ne pa za kronično obremenitev.¹

V razmerah prekomerne obremenitve vstopa v celice prebitek hranil. Ob tem se aktivirajo celični mehanizmi »potratnega, anabolnega« načina

delovanja, ki celice dodatno izčrpavajo in vodijo v nadaljnje poslabšanje delovanja celic.³ Zaviralci SGLT2 morda lahko aktivirajo reprogramiranje delovanja preobremenjenih celic v »varčen, preživetveni« način delovanja. Ta način delovanja izboljša porabo energije, izboljša delovanje mitohondrijev in njihovo biosintezo ter učinkovito s procesom avtofagije odstranjuje nakopičene odpadne produkte metabolizma in okvarjene organele. Koncept »celične razbremenitve« je še posebej pomemben v celicah ledvic in srca, ki imajo že v normalnih razmerah visok nivo metabolizma in porabe kisika.⁴ Možni so seveda tudi drugi načini razbremenitve celic. Trenutno verjetno še ne poznamo vseh zaščitnih mehanizmov. Najpomembnejše pa je, da še ne poznamo natančnega celostnega skupnega načina delovanja zaščitnih mehanizmov.

V renokardialne zaščitne učinke zaviralcev SGLT2 so vpleteni številni mehanizmi na nivoju tkiva in posameznih celic: hemodinamski, nevrohormonalni, homeostatski, metabolni, energetski, vnetni, oksidativni,³ ... Očitno gre za večfaktorske, komplementarne in prepletene poti. Najverjetneje so prisotni primarni učinki, ki so specifični za organ (ledvica, srce) in primarni mehanizmi, ki se verjetno izražajo v vseh celicah, tako v ledvicah kot v srcu. Ostali učinki so sekundarni in posledica primarnih učinkov ali pleiotropni učinki, ki niso odvisni od primarnih učinkov. Primarni učinki imajo najpomembnejšo vlogo, sekundarni in pleiotropni pa učinke še okrepijo. Za popolno razumevanje mehanizmov bodo potrebne še nove raziskave. V članku so predstavljeni najpomembnejši mehanizmi in hipotetičen koncept celostnega delovanja zaščitnih mehanizmov in njihove povezave.

Anti-diabetični učinki

V običajnih pogojih se vsa filtrirana glukoza v glomerulih reabsorbira v ledvičnih tubulih in zato v urinu glukoza ni prisotna.⁵ Receptorji SGLT2 se nahajajo v začetku proksimalnih tubulov in so odgovorni za aktivno reabsorpcijo 80–90% filtrirane glukoze, medtem ko se preko distalneje ležečih SGLT1 receptorjev reabsorbira preostalih 10–20% glukoze.² Reabsorpcija glukoze v bistvu predstavlja prilagoditev človeškega telesa za preprečevanje izgube energije. Ko vsebnost glukoze v krvi in posledično v tubulih preseže zmožnost aktivne reabsorpcije, se glukoza prične izločati z urinom. Reabsorpcija glukoze poteka preko izmenjevalca

oz. transportnega sistema Na/glukoza (angl. Natrium Glucose exchanger) s pomočjo Na^+/K^+ -ATPaze na membrani, ki ustvari elektrokemično silo za vstop glukoze ob istočasni izmenjavi oz. kotransportu natrija v tubulno svetlino. Zaviralci SGLT2 preko inhibicije receptorjev SGLT2 ovirajo delovanje izmenjevalca Na/glukoza. Zato se glukoza ne reabsorbira in se izloči v urinu, kar zmanjša vsebnost glukoze v plazmi.⁶ Poleg tega najpomembnejšega anti-diabetičnega učinka, zaviralci SGLT2 nekoliko izboljšajo tudi inzulinsko rezistenco in toleranco za glukozo, kar je predvsem posledica zmanjšanja prekomerne telesne teže. V primerjavi z drugimi anti-diabetičnimi zdravili imajo zaviralci SGLT2 zmeren učinek na zmanjšanje plazemske glukoze.^{2,7}

Renalni zaščitni mehanizmi

Zaščitni renalni učinki zaviralcev SGLT2 so neodvisni od anti-diabetičnih učinkov.² Za preprečevanje napredovanja kronične ledvične odpovedi je verjetno najpomembnejše zmanjšanje škodljive hiperfiltracije in posledične celične preobremenitve. Bolniki s sladkorno boleznijo ali kronično ledvično boleznijo (zaradi drugih razlogov) imajo zvečano glomerulno filtracijo na nefron, s katero nadomeščajo nedelujoče nefrone. Hiperfiltracija je posledica spremenjenega odgovora tubulo-glomerularne povratne zveze in avtoregulacije. Zmanjšano dovajanje natrija v makulo densa namreč povzroči zmanjšano sproščanje adenoizina, kar povzroči vazodilatacijo aferentne arteriole in povečanje intraglomerularnega tlaka ter hiperfiltracijo. Ob hiperfiltraciji je prisotna tudi povečana reabsorpcija glukoze, oboje pa izdatno poveča metabolne potrebe v ledvici. Takšen kompenzatorni učinek sicer zveča delovanje preostalih nefronov, vendar na račun preobremenitve, kar je praviloma ustrezno za kratkotrajne, ne pa za dolgotrajne motnje v delovanju ledvic.³

Zaviralci SGLT2 inhibirajo receptorje SGLT2, ki so povezani s transportnim sistemom Na/glukoza, preko katerega se glukoza reabsorbira v proksimalnem tubulu, natrij pa izloča v urin. Ker zaviralci SGLT2 zmanjšajo reabsorpcijo natrija, se zviša vsebnost natrija v distalnih zavitih tubulih. To zaznajo receptorji v makuli densi in preko aktivacije tubulo-glomerularne povezave preprečijo dilatacijo aferentnih arteriol in povzročijo dilatacijo eferentne arteriole. To skupaj privede do zmanjšanja intraglomerularnega tlaka in zmanjšanja glomerularne filtracije na nefron. Posledično lahko pride do prehodnega padca

celokupne glomerulne filtracije. Za zvečano natriurezo in posledično aktivacijo tubulo-glomerulne povezave je odgovorna tudi inhibicija izmenjevalca Na^+/H^+ 3 (angl. Natrium Hydrogen Exchanger 3) z zaviralci SGLT2. Zmanjšanje glomerulne hiperfiltracije je učinkovit zaščitni mehanizem.⁷

Zaviralci SGLT2 zmanjšajo nesorazmerno velike presnovne potrebe v ledvičnih celicah, optimizirajo priliv hranil v celice, presnovne potrebe in metabolizem. Zaviralci SGLT2 ščitijo ledvične celice pred ishemijo, ki je pogosta pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo. Zvečajo izražanje hipoksija inducibilnega faktorja 1, ki ščiti ledvice pred ishemičnimi okvarami.³

Povzamemo lahko, da so za renalne zaščitne učinke odgovorni mehanizmi na treh nivojih. Najpomembnejši, prvi nivo je zmanjšanje glomerulne hiperfiltracije oz. funkcijske preobremenitve in s tem posledične postopne poškodbe glomerulov. Drugi nivo predstavljajo mehanizmi za zmanjšanje metabolne in energetske celične preobremenitve in zaščita pred ishemijo.⁸ V tretjem nivoju pa so številni mehanizmi, kot je zmanjšanje vnetnega, oksidativnega, fibrotičnega, proapoptotičnega odziva, znižanje arterijskega tlaka, zmanjšanje plazemskega volumna, zmanjšanje arterijske togosti in izboljšanje endotelijske funkcije, ki so bodisi sekundarni učinki (posledica primarnih učinkov) ali pleiotropni učinki ali kombinacija obojih. Ti učinki so verjetno posamezno manj učinkoviti od mehanizmov na prvih dveh nivojih, vendar pa imajo skupaj pomembno vlogo.

Kardialni zaščitni mehanizmi

Zaviralci SGLT2 imajo izrazit zaščitni učinek na srce, ki se kaže predvsem pri bolnikih s srčnim popuščanjem in je prisoten pri bolnikih z ali brez sladkorne bolezni.⁹ Zaviralci SGLT2 so učinkoviti pri bolnikih s srčnim popuščanjem z okrnjenim ali ohranjenim iztisnim deležem levega prekata. Za srčno popuščanje je značilna nevrohormonalna aktivacija.⁹ Vsa zdravila, ki so se do sedaj izkazala za učinkovita pri srčnem popuščanju (zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, antagonisti aldosterona, zaviralci RAAS sistema in zaviralci neprilizina) delujejo na nevrohormonalno aktivacijo. Zdi se, da imajo zaviralci SGLT2 drugačen način delovanja. V zaščitne kardialne učinke zaviralcev SGLT2 so vpleteni številni mehanizmi na nivoju miokarda in kardiocitov:

hemodinamski, metabolni, nevrohormonalni, homeostatski, energetski, vnetni, oksidativni, profibrotični,⁹ ... Opisani so številni zaščitni učinki in predstavljene številne hipoteze, ki dajejo prednostni pomen določenim mehanizmom.^{1,9,10} »Diuretična« hipoteza poudarja pomen osmotske diureze in natriureze, kar vodi do zmanjšanja pre-obremenitve levega prekata ter raztezanja in posledičnega preoblikovanja miokarda. »Tlačna« hipoteza poudarja znižanje arterijskega tlaka in zmanjšanje plazemskega volumna ter posledično zmanjšanje po-obremenitve. »Žilna« hipoteza izpostavlja zmanjšanje togosti aorte, kar zmanjša po-obremenitev miokarda in izboljšanje endotelijske funkcije, kar vpliva na boljše delovanje mikrocirkulacije. Hipoteza »varčnega metabolnega substrata« poudarja pomen sinteze ketonskih teles kot »super goriva« za celice v srcu in ledvicah, ki imajo boljši metabolni izkoristek kot ostali metabolni substrati. Hipoteza »presnovnih učinkov« izpostavlja optimalno delovanja presnove v celicah, boljše delovanje mitohondrijev in njihovo biosintezo. Hipoteza »protivnetnih učinkov« daje primarni pomen zmanjšanju vnetnega odziva, ki ga spremlja zmanjšan oksidativni stress in aktivacija signalnih poti za fibrozo in apoptozo. Hipoteza »inhibicije RAAS sistema« izpostavlja oviranje aktivacije RAAS sistema preko oviranja receptorjev angiotenzina II, hipoteza »inhibicije simpatičnega sistema« pa zmanjšanje prekomerno delujočega simpatičnega sistema, ki se aktivira v ledvicah. Hipoteza »neposrednega zmanjšanja oksidativnega stresa« izpostavlja zmanjšanje oksidativnega stresa v miokardu preko inhibicije receptorjev SGLT1 (receptorji SGLT2 v miokardu niso prisotni). Hipoteza »zvečanega hematokrita« poudarja pomen zvišanega hemoglobina in hematokrita, ki sta posledica zvečane vsebnosti eritropoetina, in posledično izboljšanje oksigenacije miokarda. »Adipozna« hipoteza izpostavlja zvečano lipolizo in zmanjšanje visceralne maščobe, predvsem epikardialne maščobe. Hipoteza »natrij/vodik (Na/H) izmenjevalcev« izpostavlja pomen neposrednega zmanjšanja aktivnosti Na^+/H^+ izmenjevalca v miokardnih celicah, ki ga inhibirajo zaviralci SGLT2. To vodi do zmanjšanja vsebnosti kalcija v citosolu in večji vsebnosti v mitohondrijih, kar izboljša njihovo delovanje in biogenezo.^{1,9,10} Predlagani so bili torej številni mehanizmi, verjetno pomen vseh ni enak in verjetno med njimi obstajajo kompleksne povezave. Nekateri zaščitni mehanizmi so neposredna posledica delovanja zaviralcev SGLT2, nekateri pa so sekundarni.

Predvidevamo, da so kardialni zaščitni učinki prisotni na treh nivojih. Najpomembnejši je zmanjšanje funkcionalne preobremenjenosti kardiocitov. Preobremenjenost se lahko na nivoju tkiva zmanjša nespecifično s hemodinamskimi učinki in nevrohumoralno inhibicijo ali specifično z inhibiranjem Na^+/H^+ izmenjevalca. V drugem nivoju je mehanizem za izboljšanje neustrezne presnove in porabe energije v kardiocitih ter zaščito pred celularnim stresom, ki vodi v poslabšanje delovanja celic. Tretji nivo pa vključuje številne mehanizme, kot so zmanjšanje vnetnega, oksidativnega, fibrotičnega, proapoptotičnega odziva in povezanih signalnih poti, ter znižanje arterijskega tlaka, zmanjšanje volumna, zmanjšanje aktivnosti simpatičnega vegetativnega sistema in RAAS, izboljšanje endotelijske funkcije, zmanjšanje arterijske togosti, ki so bodisi sekundarni učinki (posledica primarnih učinkov) ali pleiotropni učinki ali kombinacija obojih. Mehanizmi v tretjem nivoju so verjetno manj učinkoviti od mehanizmov na prvih dveh nivojih, vendar pa imajo skupaj pomembno vlogo.

Hipotetična celostna shema zaščitnih mehanizmov

Mehanizmi delovanja zaviralcev SGLT2 še niso dovolj natančno pojasnjeni in so predmet številnih temeljnih in kliničnih raziskav. Obstajajo številne razlage. V nadaljevanju predstavljamo našo hipotetično razlago, ki temelji na podatkih iz literature. Poskusili smo zbrati vse podatke in predvidevanja v model, ki se nam zdi najbolj verjeten. Pri vsakem modelu delovanja zaščitnih mehanizmov zaviralcev SGLT2 je pomembno ugotoviti odnose med mehanizmi, nadrejenost in primarno vlogo. Potrebno je oceniti oz. ob trenutnem znanju hipotetično predvideti, kateri mehanizmi so najpomembnejši oz. primarni, in kateri mehanizmi so manj pomembni, bodisi sekundarni (oz. posledica primarnih učinkov) ali pleiotropni (oz. odvisni le od zaviralcev SGLT2) ter hipotetično predvideti prednostne nivoje na katerih delujejo mehanizmi.

Najpomembnejši učinek zaviralcev SGLT2 je izboljšanje delovanja ledvic in srca oz. celic v ledvicah in srcu preko zmanjšanja kronične funkcionalne in metabolno-energetske preobremenjenosti. Le-ta je posledica neustreznih kompenzatornih mehanizmov, ki so učinkoviti ob kratkotrajnih, ne pa ob dolgotrajnih obremenitvah. Predvidevamo, da je zmanjšanje funkcionalne preobremenjenosti v ledvicah doseženo predvsem preko inhibicije izmenjevalcev $\text{Na}^+/\text{glukoza}$ (in tudi

izmenjevalcev Na^+/H^+ , ki se nahajajo v ledvicah) in posledičnega zmanjšanja glomerulne hiperfiltracije. Predvidevamo, da obstaja analogija v delovanju receptorjev SGLT2 v ledvicah in srcu. Po analogiji z ledvicami je enak učinek v srcu dosežen, prav tako z inhibicijo transportnega sistema, in sicer izmenjevalcev Na^+/H^+ , kar ima za posledico zmanjšanje citosolne vsebnost kalcija, ki zmanjša sistolično in diastolično preobremenitev kardiocitov. Torej, prvi nivo zaščite z zaviralci SGLT2 sta inhibicija izmenjevalca $\text{Na}^+/\text{glukoza}$ in posledična zmanjšanje glomerulne hiperfiltracije in inhibicija izmenjevalca Na^+/H^+ in posledično zmanjšanje obremenitve kardiocitov.

Nadalje, zaviralci SGLT2 delujejo zaščitno z zmanjšanjem prekomernega celičnega metabolizma. Celice v ledvicah in srcu imajo največjo porabo kisika in najintenzivnejši celični metabolizem, zaradi česar so izpostavljene največjemu celičnemu stresu. Celični stres se še dodatno zveča ob preobremenitvi. Značilni povečan dotok hranil, pospešen metabolizem in neustrezno porabo energije zaviralci SGLT2 izboljšajo z »reprogramiranjem« celic. Le-ta spremeni metabolizem v celicah iz »potratnega« (v prisotnosti presežka hranil) v »varčnega, preživetvenega«. Ko celice delujejo v »varčnem, preživetvenem« načinu, se aktivirajo mehanizmi optimalnega metabolizma, izboljša se delovanje mitohondrijev in njihova biosinteza, zmanjša se oksidativni in endoplazmatski stres ter zveča čiščenje odpadnih stranskih učinkov in nedelujočih organelov in proteinov, ki se neustrezno kopičijo. »Varčni, preživetveni« način delovanja celic je dosežen z aktivacijo AMPK (angl. »adenosine monophosphate-activated protein kinase«) in SIRT (sirtuini) in ter inhibicijo PI3K/Akt (angl. »phosphatidylinositol-3-kinase Akt«) in mTOR (angl. »mechanistic target of rapamycin«) signalnih poti.^{4,8}

Iz raziskav na številnih organizmih vemo, da je zmanjšanje hranil in način »varčnega, preživetvenega« delovanja celic vedno povezan s podaljšanim preživetjem. Skupno ta mehanizem imenujemo avtofagija in se tipično aktivira v obdobju stradanja oz. pomanjkanja hranil. Čeprav še ni dovolj dokazov, se zdi možno, da zaviralci SGLT2 delujejo kot senzorji presežka hranil, ki posledično vključijo genetsko konzervirane mehanizme dolgotrajnega preživetja, ki ščitijo celice.

Ostali posamezni mehanizmi so verjetno manj pomembni, vendar pa skupno pomembno doprinašajo k učinkom zaviralcev SGLT2.

Predvidevamo, da ti mehanizmi delujejo na tretjem nivoju. Med te zaščitne učinke spadajo zmanjšanje tlaka in volumna plazme, zmanjšanje pre-obremenitve in po-obremenitve, zvečana sinteza ketonskih teles, zvečanje hematokrita, eritrocitoza, zmanjšanje nevrovegetativne aktivacije in aktivacije RAAS, proti-vnetni in antioksidativni učinki, anti-fibrotični in anti-apoptotični učinki, ...

Zaključek

Mehanizmi zaščitnega renalnega in kardialnega delovanja zaviralcev SGLT2 še niso dovolj natančno preučeni. Iz rezultatov kliničnih raziskav, ki so pokazale veliko učinkovitost pri bolnikih z ledvičnim ali srčnim popuščanjem (ob že obstoječi najboljši terapiji) je očitno, da so zaviralci SGLT2 izjemno učinkovita zdravila. Mehanizmi zaviralcev SGLT2 so verjetno drugačni kot mehanizmi, ki so značilni za zdravila, ki so se do sedaj izkazala za učinkovita pri ledvičnem in srčnem popuščanju. Potrebne so še nove raziskave, ki bodo te mehanizme natančno proučile in jih razložile. Ti podatki bodo verjetno zelo pomembni za nove indikacije ter za razvoj novih zdravil in ukrepov za zaščito ledvic in srca.

Literatura

1. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci.* 2020 Jun;5(6):632–44.
2. Tsushima Y, Lansang MC, Makin V. The role of SGLT-2 inhibitors in managing type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med.* 2021 Jan;88(1):47–58.
3. Gronda E, Lopaschuk GD, Arduini A, Santoro A, Benincasa G, Palazzuoli A, et al. Mechanisms of action of SGLT2 inhibitors and their beneficial effects on the cardiorenal axis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2022 Feb;100(2):93–106.
4. Packer M. Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation.* 2022 Nov;146(18):1383–405.
5. Chao EC. SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. *Clinical Diabetes.* 2014 Jan 1;32(1):4–11.
6. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Feb;24(1):73–9.
7. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. *Front Med (Lausanne).* 2021 Dec 20;8.
8. Packer M. SGLT2 Inhibitors Produce Cardiorenal Benefits by Promoting Adaptive Cellular Reprogramming to Induce a State of Fasting Mimicry: A Paradigm Shift in Understanding Their Mechanism of Action. *Diabetes Care.* 2020 Mar 1;43(3):508–11.

9. Li J, Zhou L, Gong H. New insights and advances of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Sep 15;9.
10. Talha KM, Anker SD, Butler J. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: A Review of Current Evidence. *International Journal of Heart Failure*. 2023;5(2):82.

ZAVIRALCI SGLT2 IN LEDVIČNA BOLEZEN

SGLT2 Inhibitors and Kidney Disease

Željka Večerić Haler

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

Izvleček

Zaviralci natrijevega glukoznega kotransporterja-2 (SGLT2) omogočajo dopolnilno kardioresnalno zaščito pri bolnikih z diabetično in nediabetično kronično ledvično boleznijo. V doslej opravljenih raziskavah so prikazali, da zaviralci SGLT2 upočasnijo upad ledvičnega delovanja, preprečijo nastanek mikroalbuminurije, upočasnijo napredovanje proteinurije, zmanjšajo intraglomerularni tlak, izboljšajo tubulni metabolizem in oksigenacijo ter zmanjšajo vnetje in fibrozo ledvic. Zaradi njihove farmakokinetike se vsi zaviralci SGLT2 jemljejo enkrat na dan. Kot zdravilo z največ kliničnimi dokazi za nediabetično kronično ledvično bolezen je 10 mg dapagliflozina trenutno najpogostejše uporabljen zaviralec SGLT2 v našem okolju, zaradi primerljivih izsledkov raziskav se mu pridružuje empagliflozin v odmerku 10 ali 25 mg. Zaviralci SGLT2 se na splošno štejejo za varne, vendar lahko v nekaterih primerih povzročijo neželene učinke. Uvedba zaviralca SGLT2 se odsvetuje pri bolnikih z zelo oslABLJENO ledvično funkcijo. Če pride do akutne ledvične okvare, hipovolemije ali hipotenzije, se priporoča začasna prekinitev zdravljenja.

Ključne besede: zaviralci natrijevega glukoznega kotransporterja-2, SGLT2, kronična ledvična bolezen, KLB, sladkorna bolezen

Abstract

Sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors provide additional cardioresnal protection in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease. Namely, SGLT2 inhibitors can slow down the decline of kidney function, prevent the occurrence of microalbuminuria, slow down the progression of proteinuria, reduce intraglomerular pressure, improve oxygenation and metabolism of the tubules, and reduce inflammation and fibrosis of the kidneys. Because of their pharmacokinetics, all SGLT2 inhibitors are taken once daily. As the drug with the most clinical

evidence for non-diabetic chronic kidney disease, 10 mg dapagliflozin is currently the most commonly used SGLT2 inhibitor in our environment, and due to comparable research results, it is joined by empagliflozin in a dose of 10 or 25 mg. SGLT2 inhibitors are generally considered safe but may cause side effects in some cases. The introduction of an SGLT2 inhibitor is not recommended in patients with severely impaired renal function, and temporary discontinuation of treatment is recommended if acute renal failure, hypovolemia, or hypotension occurs.

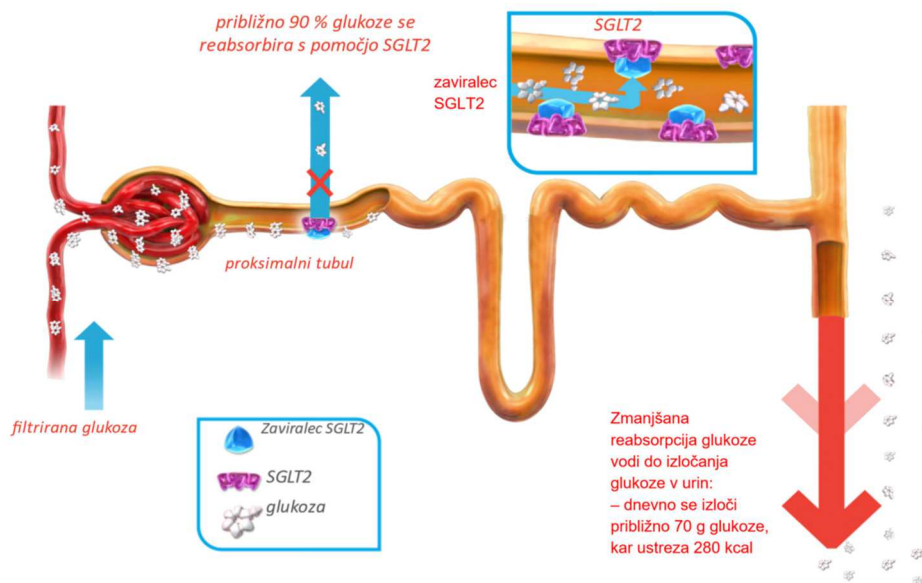
Key words: sodium glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT2, chronic kidney disease, CKD, diabetes mellitus

Uvod

Zaviralci natrijevega glukoznega kotransporterja-2 (SGLT2) so antiglikemična zdravila, ki delujejo tako, da v ledvicah zavirajo reabsorpcijo glukoze, kar povzroči povečano izločanje glukoze v urin. Posledica opisanega delovanja je znižanje ravni glukoze in HbA_{1c} v krvi.¹

Od uvedbe prvega zaviralca SGLT2 leta 2012 se je razred gliflozinov precej razširil. Trenutno imamo v Evropi in ZDA na voljo kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin in ertugliflozin. Zaviralci SGLT2 so bili prvotno zasnovani kot zdravila za zmanjšanje hiperglikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, a so jim nedavno zaradi odkritja zelo ugodnih učinkov dodeljene dodatne terapevtske indikacije, in sicer zdravljenje srčnega popuščanja in kronične ledvične bolezni (KLB).

KLB je resna, napredujoča bolezen, vzrok katere so v večini primerov sladkorna bolezen tip 2, arterijska hipertenzija in glomerulonefritisi. Prizadene okoli 10% ljudi, od katerih jih trenutno 2,6 milijona (okoli 0,5% bolnikov s KLB) potrebuje nadomestno zdravljenje končne ledvične odpovedi z dializo ali presaditvijo ledvice. Ocenjujejo, da v enem letu umre 1,2 milijona bolnikov, ki imajo diagnozo KLB. Bolniki s KLB umirajo zaradi srčno-žilnih vzrokov, kot so npr. prezgodnja srčna smrt in posledice srčnega popuščanja, in sicer v večini primerov že pred nastopom končne ledvične odpovedi.²



Slika 1. Mehanizem delovanja zaviralcev SGLT2

Delovanje zaviralcev SGLT2

Klasični učinki zaviralcev SGLT2

Prenašalec SGLT2 se nahaja na luminalni strani tubulnih epitelijskih celic, kjer posreduje reabsorpcijo večine (običajno $\geq 90\%$) filtrirane glukoze (slika 1). Zaviralci SGLT2 se nanje vežejo z večjo afiniteto kot glukoza, tako lahko že majhna (terapevtska) koncentracija zaviralca SGLT2 prepreči reabsorpcijo velike količine filtrirane glukoze (do približno 100 g/dan). Glukozurični učinek zaviralcev SGLT2 je samo-omejujoč, tako da ne predstavlja tveganja za klinično pomembno hipoglikemijo. Delovanje zaviralcev SGLT2 je enako ne glede na status inzulina, tj. nezmanjšano zaradi inzulinske rezistence ali absolutnega pomanjkanja inzulina, kar omogoča znižanje glukoze pri sladkorni bolezni tipa 2 in tipa 1. Učinkovitost zniževanja glukoze pa je večja pri posameznikih z višjo koncentracijo glukoze v krvi. Podatki z zaviralci SGLT2 pri sladkorni bolezni tipa 2 kažejo na znižanje HbA_{1c} za približno 0,5 do 1% (6–11 mmol/mol).³ Zaviralci SGLT2 se lahko uporabljajo v kombinaciji z drugimi antiglikemiki, vključno z insulinom, in lahko pogosto zmanjšajo potrebno količino insulina pri sladkorni bolezni tipa 2 in tipa 1.

Zaradi izgube kalorij (vsled glukozuričnega učinka) pride tudi do zmanjšanja telesne mase, običajno okoli 3 kg.

Poleg znižanja glukoze in telesne mase so zaviralci SGLT2 v kliničnih raziskavah znižali krvni tlak (sistolični za 3–5 mmHg in diastolični za 2–3 mmHg), ne da bi povzročili hipotenzijo. Zaviralci SGLT2 so tudi zmanjšali tveganje za novo nastalo srčno popuščanje in poslabšanje obstoječega srčnega popuščanja. Dobrobit je očitna v nekaj tednih po začetku prejemanja zaviralca SGLT2, pojavi se pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali brez nje in ni odvisna od obsega učinkov na glukozo, težo ali krvni tlak.

Renoprotektivni učinki zaviralcev SGLT2

Zaviralci SGLT2 imajo poleg antiglikemičnega tudi pomembne renoprotektivne učinke, ki se izražajo tudi pri nediabetičnih, normalno prehranjenih in normotenzivnih bolnikih. Te ugodne učinke lahko opazimo pri bolnikih z normalno ali zmanjšano hitrostjo glomerularne filtracije (GFR).⁴

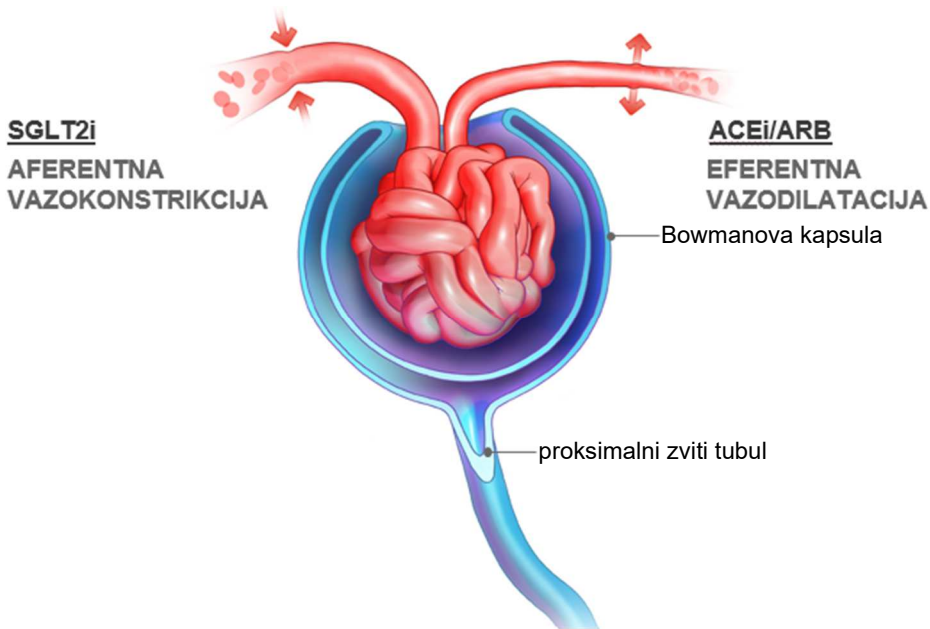
Med najpomembnejše zaščitne učinke zaviralcev SGLT2 na ledvice prištevamo:

- upočasnitev upadanja GFR
- zmanjšan pojav mikroalbuminurije
- upočasnitev porasta proteinurije
- zmanjšanje intraglomerularnega tlaka
- izboljšanje oksigenacije in presnove v ledvičnih tubulih
- zmanjšanje vnetja in napredovanja tubulointersticijske fibroze.

Mehanizmi, preko katerih zaviralci SGLT2 delujejo preventivno na ledvice, so verjetno večfaktorski in med ostalim vključujejo natriurezo in glukozurijo, vpliv na intraglomerularno hemodinamiko, celični metabolizem in eritropoezo, vnetje in fibrozo.

Osmotska diureza, natriureza in hipovolemija

Ob uvedbi zaviralca SGLT2 se pojavi glukozurija, ki je povezana z osmotsko diurezo in natriurezo. Osmotska diureza lahko znaša do 400 ml/dan, odvisno od hiperglikemije in se zmanjšuje, ko se zmanjšuje hiperglikemija. Natriureza je skromna in večinoma začasna, z malo ali nič trajne spremembe frakcijskega izločanja natrija ali koncentracije elektrolitov v plazmi, kar je verjetno odraz kompenzacijskega povečanja



Slika 2. Vpliv zaviralcev SGLT2, ACEi in ARB na renalno hemodinamiko. Kratice: SGLT2i – zaviralec natrijevega glukoznega kotransporterja-2, ACEi – zaviralec angiotenzin konvertaze, ARB – zaviralec receptorjev za angiotenzin

aldosterona. Ti učinki verjetno prispevajo k zmanjšanju volumna plazme in znižanju krvnega tlaka, kar nedvomno prispeva k zaščiti ledvic.

Tubuloglomerulni feedback

Zavora SGLT2 povzroča natriurezo. Celice macule dense na vrhu ascendentnega dela Henlejeve zanke zaznajo povečano koncentracijo natrija, kar ustvari osmotski gradient, ki povzroči, da celice nabreknejo in izločajo ATP. ATP se pretvori v adenzin, ki se veže na adenzinske A1 receptorje na gladkih mišičnih celicah aferentne glomerulne arteriole. To spremeni pretok kalcija in povzroči vazokonstrikcijo aferentne arteriole. Posledično se zmanjša pretok krvi v glomerul, zmanjša intraglomerularni tlak, kar deluje zaščitno na glomerule. Glede na to, da zaviralci angiotenzin konvertaze (ACEi) in angiotenzinskih receptorjev (ARB) povzročajo dilatacijo eferentne arteriole, je protektivni učinek za glomerule v kombinaciji z zaviralci SGLT2 sešteven (slika 2).

Preskrba tubulnih epiteljskih celic s kisikom in eritropoeza

Zaviralci SGLT2 domnevno povečajo proizvodnjo eritropoetina, kar je povezano z ledvično hipoksemijo. Hiperglikemija poveča filtracijo

glukoze, kar poveča reabsorpcijo glukoze v proksimalnem tubulu. To posledično poveča izrabo kisika in zmanjša dovod kisika do ledvične sredice s posledično medularno hipoksemijo. Hipoksemija je povezana s povečano proizvodnjo in signalizacijo s hipoksijo povezanih dejavnikov (angl. »hypoxia induced factor«, HIF), kar stimulira izločanje eritropoetina.⁵

Vnetje in fibroza

Povečana reabsorpcija glukoze v proksimalnih tubulih pri bolnikih s sladkorno boleznijo povzroči poškodbe celic in fibrozo s kopičenjem intracelularnih lipidov. Zavora SGLT2 zmanjša odvisnost ledvičnih celic od pridobivanja energije iz glukoze, poveča izrabo maščobnih kislin in zmanjša lipotoksično poškodbo celic. Več predkliničnih in kliničnih raziskav je pokazalo, da je zdravljenje z zaviralci SGLT2 povezano z zmanjšanjem dejavnikov vnetja in fibroze, zlasti jedrnega faktorja κB (NF κB), interleukina 6, monocitnega kemoatraktantnega proteina 1, in še nekaterih drugih. Z ledvično intersticijsko fibrozo je povezana tudi hiperurikemija, pri čemer zaviralci SGLT2 prav tako učinkujejo protektivno, saj s povečanjem izločanja urata skozi ledvice zmanjšajo koncentracijo sečne kisline v plazmi.⁶

Zaviralci SGLT2 in ledvična bolezen

Zaviralci SGLT2 in kronična ledvična bolezen

Velike s placebom kontrolirane raziskave so pokazale nedvoumne klinične koristi zaviralcev SGLT2 za ledvice, srce in ožilje (tabeli 1 in 2). Doslej je bilo opravljenih več kliničnih raziskav, ki so preučevale učinke zaviralcev SGLT2 na ledvične izide (pomembno zmanjšanje ocenjene GFR (oGFR), vpliv na albuminurijo, nastop končne ledvične odpovedi, smrt zaradi odpovedi ledvic), in sicer pri bolnikih z diabetično in nediabetično KLB. Pri tem je potrebno poudariti, da so velike raziskave vključile bolnike z oGFR nad 20 mL/min/1,73 m², zato podatkov za bolnike z zelo napredovalo KLB nimamo. Nedavna metaanaliza, ki je zajela vse doslej opravljene večje raziskave s celokupno 25.749 bolniki z oGFR <60 mL/min/1,73 m² in 12.863 bolnikov s proteinurijo (UACR >300 mg/g), je pokazala, da zaviralci SGLT2 pomembno zmanjšajo umrljivost in srčno-žilne dogodke ter upočasnijo napredovanje KLB, in sicer neodvisno od stopnje KLB ali prisotnosti sladkorne bolezni. Zaviralci

Tabela 1. Povzetek kliničnih raziskav z zaviralci SGLT2 pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo s sladkorno boleznijo

Raziskava	Zasnova	Populacija	Zaviralec SGLT	Ključni rezultati
EMPA-REG OUTCOME ⁸	Randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava	6185 bolnikov oGFR > 30 mL/min/1,73 m ²	Empagliflozin 10/25 mg dnevno	Počasnejši upad oGFR, manj ledvičnih neugodnih izidov
Petrykiv in sod. ⁹	Dvojno slepa, s placebom kontrolirana navzkrižna raziskava	33 bolnikov UACR > 100 mg/g na terapiji z RAASI	Dapagliflozin 10 mg dnevno 6 tednov	↓ UACR za 36.2%, ↓ sistolični krvni tlak za 5.2 mm Hg in oGFR za 5.3 mL/min/1,73 m ² Vsi učinki izginijo ob prekinitvi terapije
DECLARE TIMI-58 ¹⁰	Randomizirana dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava	17160 bolnikov oGFR ≥60 mL/min/1,73 m ² , aterosklerotična KV bolezen ali številni dejavniki tveganja	Dapagliflozin 10 mg dnevno	↓ tveganje KLO in smrti zaradi KLO pri bolnikih zdravljenih z dapagliflozinom
EMPEROR-Reduced ¹¹	Randomizirana dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava	3730 bolnikov HFrEF ≤40%	Empagliflozin 10 mg dnevno	↓ letni upad oGFR, ↑ okužbe spolovil
CREDENCE ¹²	Randomizirana dvojno slepa raziskava	4401 bolnikov oGFR 30–90 mL/min/1,73 m ² UACR 300–5000 mg/g	Kanagliflozin 100 mg dnevno	↓ tveganje za KLO, podvojitve kreatinina ali smrti zaradi KLO

UACR – razmerje albumina in kreatinina v urinu, oGFR – ocenjena hitrost glomerulne filtracije, KV – kardiovaskularni, RAASI – zaviralec asistem renin-angiotenzin-aldosteron, KLO – končna ledvična odpoved, HFrEF – srčno popuščanje z znižanim iztisnim deležem;

EMPA-REG OUTCOME – Efficacy and Safety of Empagliflozin in Patients With Type 2 diabetes and Renal Impairment, DECLARE-TIMI – Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events, EMPEROR-Reduced – EMPagliflozin outcome tRial in Patients With chrOnic hearT Failure With Reduced Ejection Fraction, CREDENCE – Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation

SGLT2 niso pomembno zmanjšali tveganja za poslabšanje KLB ali nastop končne ledvične odpovedi pri bolnikih s srčnim popuščanjem. Ugotovljeno je tudi, da so zaviralci SGLT2 varni in povezani z malo stranskimi učinki.⁷

Tabela 2. Povzetek kliničnih raziskav z zaviralci SGLT2 pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo brez sladkorne bolezni

Raziskava	Zasnova	Populacija	Zaviralec SGLT	Ključni rezultati
DIAMOND ¹³	Randomizirana dvojno slepa, s placebom kontrolirana navzkrižna raziskava	53 bolnikov proteinurija 500–3500 mg/24 h, oGFR > 25 mL/min/1,73 m ² RAASi	Dapagliflozin 10 mg dnevno 6 tednov	↓ TT 1,5 kg, ni spremembe proteinurije, ↓ oGFR 6,6 mL/min/1,73 m ² , ki se normalizira po 6 tednih. Brez značilne spremembe krvnega tlaka
DAPA-HF ¹⁴	Dvojno slepa, s placebom kontrolirana raziskava	4742 bolnikov HFrEF ≤40% oGFR ≥30 mL/min/1,73 m ² SKT ≥95 mm Hg	Dapagliflozin 10 mg dnevno	↓ letnega upada oGFR. Na izid ni vplivala izhodiščna oGFR
DAPA-CKD ¹⁵	Randomizirana dvojno slepa s placebom kontrolirana multicentrična raziskava	4304 bolnikov oGFR 25–75 mL/min/1,73 m ² UACR 200–5000 mg/g	Dapagliflozin 10 mg dnevno	↓ tveganje upada oGFR, KLO, smrti zaradi ledvičnih in KV vzrokov. Na izhod ne vpliva sočasna SB2
EMPA-KIDNEY ¹⁶	Randomizirana dvojno slepa s placebom kontrolirana multicentrična raziskava	6609 bolnikov oGFR 20–45 mL/min/1,73 m ² ali oGFR 45–90 mL/min/1,73 m ² in UACR > 200 mg/g	Empagliflozin 10 mg dnevno	↓ tveganje upada oGFR, ↓ smrti zaradi KV vzrokov, ↓ hospitalizacij. Na izhod ne vpliva sočasna SB2 ali stopnja KLB

KLB – kronična ledvična bolezen, SB – sladkorna bolezen, UACR – razmerje albumina in kreatinina v urinu, oGFR – ocenjena hitrost glomerulne filtracije, RAASi – zaviralec sistema renin-angiotenzin-aldosteron, SKT – sistolični krvni tlak, KLO – končna ledvična odpoved;

DIAMOND - Dapagliflozin in Non-diabetic Patients With Proteinuria, DAPA-HF – Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure, Dapa-CKD – Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease, EMPA-KIDNEY – Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

Zaviralci SGLT2 in glomerulonefritis

Raziskava DAPA-CKD.¹⁵ je vključila tudi bolnike z nediabetično KLB, med ostalim je bilo vključenih 270 bolnikov z IgA nefropatijo (IgAN) ter 115 bolnikov s fokalno segmentno glomeruloskleroza (FSGS). Posebnega poudarka je vredna informacija, da je večina bolnikov imela diagnozo postavljeno z ledvično biopsijo. Od 270 bolnikov z IgAN jih je bilo v raziskavi DAPA-CKD 137 randomiziranih na dapagliflozin in 133 na

placebo, spremljali so jih mediano 2.1 let. V opazovanem obdobju je do >50% upada oGFR prišlo pri 4% bolnikov na dapagliflozinu in 15% na placebo (HR 0,29; 95 CI 0,12–0,73; p=0,005). Dapagliflozin je pomembno zmanjšal albuminurijo, in sicer za 26% primerjalno s placebom (95% CI, –37,0% do –14,0%; p <0,001), prav tako je bil letni upad oGFR pri bolnikih na dapagliflozinu pomembno manjši (–3,5 pri dapagliflozinu primerjalno z –4,7 mL/min/1,73 m² / leto pri placebo).

Pri bolnikih s FSGS zdravljenih z dapagliflozinom so ugotavljali pomembno zmanjšanje albuminurije (26,1% zmanjšanje pri bolnikih zdravljenih z dapagliflozinom v primerjavi z 9,9% pri kontrolah) ter dvakrat počasnejši letni upad oGFR kot pri kontrolah (upad oGFR za 1,9 mL/min/1,73 m², 95% CI 3,0–0,9 pri dapagliflozinu primerjalno s 4,0 mL/min/1,73 m², 95% CI 4,9–3,0 pri kontrolah).

Previdnostni ukrepi pri predpisovanju zaviralcev SGLT2

Zaradi hemodinamskega učinka na glomerulno prekrvavitev pride po uvedbi zaviralcev SGLT2 do prehodnega pričakovanega poslabšanja ledvičnega delovanja. Ta začetni upad GFR ne zahteva ukinitve zdravlila, temveč prilagoditev odmerka ali ukinitve drugih zdravil (npr. ukinitve antihipertenzivnih zdravil, ki nimajo renoprotektivnega učinka). Starejše bolnike, tiste z nizkim krvnim tlakom in bolnike na terapiji z diuretiki je potrebno skrbno pregledati in pred uvedbo zaviralca SGLT2 preveriti ledvično delovanje. Oceniti je potrebno tudi prisotnost simptomov in znakov presnovne acidoze ali ketoacidoze. Uvajanje zaviralcev SGLT2 ni priporočljivo pri bolnikih z oGFR <20 mL/min/1,73 m².

Najresnejši neželeni učinek, ki se na srečo pojavlja izjemoma, je ketoacidoza. Do ketoacidoze je v raziskavah prišlo v primerih opuščanja insulina, okužb, stradanja, zlorabe alkohola, nizkega vnosa ogljikovih hidratov, pri nediagnosticirani SB tip 1. Z namenom zmanjšanja tveganja za nastanek ketoacidoze se zato priporoča začasna prekinitev zdravljenja z zaviralci SGLT2 pred načrtovanimi operativnimi posegi, in sicer 3 do 4 dni pred načrtovano operacijo.

Prejemanje zaviralcev SGLT2 je povezano z nekoliko večjim tveganjem za glivične okužbe spolovil in okužbe sečil. Najpogostejši je vulvovaginitis pri ženskah, ki običajno ne zahteva trajne prekinitve zdravljenja. Zaradi nevarnosti pojava zapletenih okužb sečil je potrebna previdnost pri

predpisovanju zaviralcev SGLT2 bolnikom z inkontinenco in vsadki v področju sečil (cistostoma, urinski kateter, ...).

Zaviralci SGLT2 so povezani s povečanim tveganjem za dehidracijo, hipotenzijo in sinkopo. Pri euvolemičnih bolnikih je zato ob uvedbi zaviralca SGLT2 običajno potrebno nekoliko znižati odmerke diuretika. Načelno pa podobno kot pri zaviralcih RAAS terapijo z zaviralci SGLT2 začasno prekinemo, če pride do akutne ledvične okvare, hipovolemije ali hipotenzije.

Klinična priporočila za predpisovanje zaviralcev SGLT2 bolnikom z ledvično boleznijo

Zaviralci SGLT2 so zaradi svojega protektivnega delovanja že uvrščeni v temeljna klinična priporočila za zdravljenje srčnega popuščanja, sladkorne bolezni in tudi kronične ledvične bolezni. Temeljne evropske nefrološke smernice KDIGO («Kidney Disease: Improving Global Outcomes»),¹⁷ ki so v tem obdobju v fazi javnega pregleda osnutka, predlagajo (priporočilo 1A) uvedbo zaviralca SGLT2 pri vseh bolnikih s KLB z oGFR ≥ 20 mL/min/1,73 m² z ali brez sladkorne bolezni, ki imajo srčno popuščanje ali zgolj albuminurijo ≥ 200 mg/g. Pri bolnikih z napredovalo KLB (oGFR ≥ 20 do 45 mL/min/1,73 m²) pa smernice dopuščajo umestitev zaviralca SGLT2 v terapijo, četudi bolnik nima zaznavne albuminurije.

Medtem ko se pri sladkorni bolezni zaviralci SGLT2 običajno kombinirajo z metforminom, je pri nediabetični KLB zaviralec SGLT2 priporočljivo kombinirati z zaviralcem RAAS, če bolnik terapijo prenaša. Ker so bili zaviralci RAAS do nedavnega edina zdravila z jasnim renoprotektivnim učinkom, so bili kot temeljna terapija del večine obravnavanih raziskav z zaviralci SGLT2. Izsledki opravljenih raziskav kažejo, da je kombinacija zaviralca RAAS in SGLT2 varna, zelo verjetno pa ima v boju proti napredovanju KLB celo sinergistični učinek.

Smernice KDIGO po uvedbi zaviralca SGLT2 ne zahtevajo bolj pogostega spremljanja bolnikov s KLB, pričakovano prehodno zmanjšanje GFR ob uvedbi pa naj ne bo razlog za prekinitve zdravljenja. KDIGO smernice predlagajo nadaljevanje zdravljenja z zaviralcem SGLT2, tudi če oGFR pade pod 20 mL/min/1,73 m², razen v primeru pojava stranskih učinkov ali pričetka nadomestnega zdravljenja končne

ledvične odpovedi. Kot že omenjeno predhodno smernice priporočajo previdnost oz. začasno prekinitev terapije z zaviralcem SGLT2 v času predvidenih operativnih posegov ali kritične akutne bolezni s hipovolemijo in hipotenzijo.

Poleg diabetične KLB so bili v velikih raziskavah z zaviralci SGLT2 vključeni tudi bolniki z ishemično nefropatijo, kroničnim pielonefritisom, kroničnim intersticijskim nefritisom in kot smo že omenili, velik delež bolnikov z IgAN in FSGS. Priporočila KDIGO zato načelno veljajo za vse omenjene etiopatogenetske različice KLB. Glede na to, da v doslej opravljenih velikih kontroliranih raziskavah bolniki s presajeno ledvico niso bili vključeni, zaenkrat priporočil za uvedbo zaviralcev SGLT2 pri teh bolnikih nimamo.

Zaključek

Pri bolnikih z diabetično in nediabetično KLB, ki že prejemajo zaviralec RAAS v optimalnem odmerku, nudijo zaviralci SGLT2 dodatno kardiorrenalno zaščito. Pri bolnikih s KLB je ugodno delovanje povezano z zmanjšanjem proteinurije, z zmanjšanjem hitrosti upada GFR in posledično manjšim deležem bolnikov s končno odpovedjo ledvičnega delovanja in potrebo po nadomestnem zdravljenju. Zaviralci SGLT2 so se izkazali za učinkovite za zmanjšanje albuminurije in ohranjanje delovanja ledvic tudi pri določenih podskupinah primarnih boleznih ledvic, vključno z glomerulonefritisom. Posodobljena priporočila KDIGO 2023 zaviralce SGLT2 uvrščajo med temeljna zdravila za zdravljenje bolnikov s KLB.

Literatura

1. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011;91(2):733-94.
2. Collaboration GBDCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709-33.
3. Scheen AJ. Reduction in HbA1c with SGLT2 inhibitors vs. DPP-4 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy according to baseline HbA1c: A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab.* 2020;46(3):186-96.
4. Bailey CJ, Day C, Bellary S. Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep.* 2022;22(1):39-52.
5. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2020;141(8):704-7.

6. Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, Leierer J, Hansen MK, Heinzel A, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2019;62(7):1154-66.
7. Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, et al. Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:728089.
8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.
9. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;137(2):119-29.
10. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):606-17.
11. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24.
12. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondur N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):691-704.
13. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):582-93.
14. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(7):1217-25.
15. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46.
16. Herrington WG, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. Reply. *N Engl J Med*. 2023;388(24):2301-2.
17. KDIGO-2023-CKD-Guideline-Public-Review-Draft_5-July-2023.pdf.

DEFINICIJA HIPERTENZIJE, MERJENJE KRVNEGA TLAKA

Definition of Hypertension, Blood Pressure Measurements

Primož Dolenc

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

Izvleček

Diagnozo hipertenzije potrdimo na podlagi več meritev krvnega tlaka v ambulantni, ki je še vedno zlati standard za merjenje KT. Razmejitvene vrednosti krvnega tlaka so ostale enake kot v prejšnjih smernicah. Pri hipertenziji poleg stopnje krvnega tlaka ocenjujemo tudi stopnjo hipertenzije glede na prizadetost tarčnih organov. Krvni tlak pri preiskovancu izmerimo v ambulantni s konvencionalnimi meritvami, samodejnim merjenjem brez prisotnosti opazovalca ter z metodami meritev zunaj ambulante. Na voljo imamo različne merilnike za krvni tlak, predvsem avskultacijske in samodejne oscilometrične z manšeto na nadlahti. Smernice ne priporočajo brezmanšetnih merilnikov.

Meritve v ambulantni morajo biti standardizirane, ob upoštevanju priporočil za merjenje, da ne bi neustrezno razvrščali krvnega tlaka in ga po nepotrebnem precenjevali zaradi številnih možnih napak. Pri bolnikih, ki pridejo v ambulantno prvič, izmerimo krvni tlak na obeh nadlahteh, pri starejših ali tistih s pridruženimi boleznimi oz. zapleti pa tudi stoje za izključitev ortostatske hipotenzije. Pomembna je uporaba ustrezne velikosti manšete in standardizirana tehnika in okoliščine meritev.

Pri samodejnih meritvah in meritvah krvnega tlaka zunaj ambulante uporabljamo neodvisno ocenjene merilnike krvnega tlaka. Preiskave opravimo po ustreznih protokolih – pri spremljanju krvnega tlaka doma 7 (najmanj 3) dni zaporedoma dvojnik meritev zjutraj in zvečer, pri celodnevnom spremljanju na običajen delovni dan 24 ur z meritvami na vsakih 20 min. Večina indikacij za merjenje krvnega tlaka zunaj ambulante je skupnih za obe metodi – pri sumu na hipertenzijo bele halje, prikrito hipertenzijo, pri veliki spremenljivosti krvnega tlaka; pri velikem srčno-žilnem tveganju, ko je pomembno, da je krvni tlak urejen. Celodnevno spremljanje krvnega tlaka je pomembno za oceno krvnega tlaka ponoči, ko zvišane vrednosti pomenijo veliko srčno-žilno tveganje.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, definicija, krvni tlak, merjenje krvnega tlaka

Abstract

The diagnosis of hypertension is confirmed on basis of several blood pressure measurements in the office, which is still the gold standard for blood pressure measurement. Blood pressure cutoff values remained the same as in the previous guidelines. In the case of hypertension, in addition to the grade of blood pressure, the stage of hypertension is also evaluated according to the involvement of the target organs. The patient's blood pressure is measured in the office using conventional measurements, automated office measurements without the presence of an observer, and measurement methods outside the office. There is a variety of blood pressure devices available, mainly auscultatory and automatic oscillometric ones with a cuff on the upper arm. The guidelines do not recommend cuffless devices.

Measurements in the outpatient clinic should be standardized, according to the recommendations, to avoid misclassification of blood pressure and unnecessary overestimation due to many possible errors. For patients who come to the outpatient clinic for the first time blood pressure should be measured on both upper arms. For the elderly or those with associated diseases, or with complications blood pressure should be checked in the standing position also, to rule out orthostatic hypotension. The use of the appropriate cuff size and standardized measurement technique are essential.

For automated office blood pressure measurements and out-of-office blood pressure measurements, only independently evaluated blood pressure monitors should be used. Out of office blood pressure measurements should be performed according to appropriate protocols – when monitoring blood pressure at home for 7 (or at least 3) days, duplicate measurements in the morning and in the evening, and during ambulatory blood pressure monitoring on a normal working day for 24 hours with measurements every 20 minutes. Most of the indications for measuring blood pressure outside the office are common to both methods – when white coat hypertension is suspected, masked hypertension, when blood pressure is highly variable; at high cardiovascular risk, when it is important that the blood pressure is

controlled. Ambulatory blood pressure monitoring is important to assess blood pressure at night: elevated values indicate high cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, definition, blood pressure, blood pressure measurement

Uvod

Diagnozo hipertenzije potrdimo na podlagi več meritev krvnega tlaka (KT) v ambulant¹ – enako kot v prejšnjih evropskih in mednarodnih smernicah iz leta 2018² – sistoličnega 140 mmHg in/ali diastoličnega 90 mmHg ali več. Ker je povezava med KT in srčno-žilnimi ali ledvičnimi zapleti oz. smrtnostjo zvezna in se začne pri sistoličnem krvnem tlaku (SKT) v ambulant¹ >115 mmHg in diastoličnem (DKT) >75 mmHg, je definicija hipertenzije dogovorna, predvsem z namenom poenostaviti diagnozo in odločitev o njenem zdravljenju. Kot kažejo izsledki randomiziranih raziskav te mejne vrednosti krvnega tlaka v ambulant¹ ustrezajo višini krvnega tlaka, pri kateri koristi ukrepanja (spremembe življenjskega sloga ali zdravljenje z zdravili) presegajo koristi neukrepanja.¹

Povezava med zvišanjem KT in tveganjem za možgansko kap, koronarno bolezen, srčnim popuščanjem ter razvojem in napredovanjem kronične ledvične bolezni je zvezna. To velja za vse starosti in etnične skupine. Za vsakih 20 mmHg zvišanja SKT ali 10 mmHg zvišanja DKT v ambulant¹ se tveganje za usodno koronarno bolezen ali možgansko kap podvoji.³ SKT je boljši napovedovalec dogodkov od DKT po 50. letu starosti, novejša raziskava kaže povečano tveganje za srčno-žilne dogodke tako za zvišanje SKT kot DKT pri mlajših odraslih. Poleg zvišanega SKT pri ljudeh srednjih let in pri starejših je tudi povečan pulzni tlak neugoden prognostični kazalec.⁴

Bolnika razvrstimo glede na najvišjo izmerjeno vrednost sistoličnega in/ali diastoličnega krvnega tlaka. Ta razvrstitev KT se uporablja za mladostnike, stare ≥ 16 let (tabela 1).¹

Poleg stopenj hipertenzije, ki temeljijo na vrednostih krvnega tlaka (optimalen, normalen, visoko normalen krvni tlak ali hipertenzija 1. 2. ali 3. stopnje), ločimo še naslednje stopnje hipertenzije glede na prizadetost tarčnih organov:¹

Tabela 1. Razvrstitev krvnega tlaka v ambulantni in stopnje hipertenzije ostajajo enake kot v prejšnjih smernicah.¹

Razvrstitev krvnega tlaka	Sistolični krvni tlak (mmHg)		Diastolični krvni tlak (mmHg)
Optimalen	<120	in	<80
Normalen	120–129	in/ali	80–84
Visoko normalen	130–139	in/ali	85–89
Hipertenzija 1 . stopnje	140–159	in/ali	90–99
Hipertenzija 2 . stopnje	160–179	in/ali	100–109
Hipertenzija 3 . stopnje	≥180	in/ali	≥110
Izolirana sistolična hipertenzija ^a	≥140	in	<90
Izolirana diastolična hipertenzija ^a	<140	in	≥90

^aizolirano sistolično ali diastolično hipertenzijo uvrstimo v 1., 2. ali 3. stopnjo glede na vrednosti SKT in DKT v ustreznem razponu

- 1. stopnja: nezapletena hipertenzija, tj. brez s hipertenzijo povzročene okvare organov (HPOO) ali ugotovljene srčno-žilne bolezni (SŽB), vključno s kronično ledvično boleznijo (KLB) 1. in 2. stopnje
- 2. stopnja: prisotnost HPOO ali KLB 3. stopnje ali sladkorna bolezen
- 3. stopnja: ugotovljena SŽB ali KLB 4. ali 5. stopnje.

Potrjevanje diagnoze hipertenzije

Zaradi spremenljivosti KT je treba zvišan KT izmerjen v ambulantni (SKT ≥140 mmHg in/ali DKT ≥90 mmHg) potrditi z vsaj dvema do tremi obiski, razen če so vrednosti KT zabeležene med prvim obiskom, izrazito povišane (hipertenzija 3. stopnje) oz. je SŽ tveganje veliko, vključno s prisotnostjo HPOO. V klinični praksi je izvajanje celodnevne spremljanja krvnega tlaka (CSKT) ali merjenje krvnega tlaka doma (KTD) v velikem obsegu lahko težavno. Kljub temu so meritve KT zunaj ambulate pomemben vir kliničnih informacij. Ob ugotovljenem zvišanem KT v ambulantni bolnike naročimo tudi na CSKT ali KTD kadarkoli sta preiskavi dosegljivi, da potrdimo diagnozo hipertenzije in prepoznamo specifične fenotipe krvnega tlaka. CSKT in/ali KTD sta lahko še posebej pomembna, kadar so podatki o krvnem tlaku v ambulantni ob več obiskih spremenljivi.¹

Merjenje in spremljanje krvnega tlaka

Natančna določitev krvnega tlaka je temelj za diagnozo in zdravljenje hipertenzije.⁵ Intraarterijska meritev KT je edina metoda, ki zagotavlja

prave vrednosti arterijskega KT, vendar njena invazivna narava onemogoča široko klinično uporabo. Tako se za klinične namene merjenje krvnega tlaka skoraj v celoti opira na posredne neinvazivne metode, prvotno opisane pred več kot stoletjem, ki temeljijo na napihljivi manšeti za okluzijo brahialne arterije, oceni pulza na radialni arteriji ali stetoskopu za zaznavanje Korotkovovih šumov.⁶ Z nekaterimi teoretičnimi in praktičnimi izboljšavami se danes ta metoda uporablja še skoraj povsod – njihova uporaba v kliničnih raziskavah pa je postavila osnovo za diagnostična in terapevtska priporočila.

Uporabljamo različne merilnike za posredno merjenje krvnega tlaka: živosrebrni ali aneroidni sfigmomanometer, hibridne merilnike (z zaslonom LED ali LCD, digitalnim odštevalnikom), samodejne oscilometrične merilnike, samodejne avskultacijske merilnike in polsamodejne (z ročnim napihovanjem manšete).

Ročno avskultacijsko merjenje krvnega tlaka z živosrebrnim sfigmomanometrom ali sfigmomanometrom brez živega srebra je še vedno zlata standardna metoda za ocenjevanje natančnosti merilnikov z novimi tehnologijami merjenja.⁵ Zaradi okolijskih težav, povezanih s toksičnostjo živega srebra, so merilniki z živim srebrom prepovedani za vsakdanjo klinično uporabo. Uporabljamo lahko hibridne ročne avskultacijske ali kakovostne aneroidne merilnike (odporne na udarce), čeprav so ročne metode podvržene napakam – povezanim z opazovalcem, kot so preferenca končnih števil, predsodki opazovalca in pristranskost.⁵ Da bi se izognili tem napakam, so bile razvite samodejne metode merjenja krvnega tlaka z manšeto (večinoma oscilometrične). Ta metoda se trenutno uporablja za CSKT in pri merilnikih za spremljanje KTD. To je tudi prednostna metoda tudi za merjenje KT v ambulantni. Če krvnega tlaka ni mogoče izmeriti z manšeto za nadlaket, se lahko uporabi validirana elektronska naprava na podlakti.⁵

Vse metode merjenja krvnega tlaka z manšeto imajo omejitve, predvsem zato, ker zagotavljajo trenutne vrednosti krvnega tlaka v statičnih pogojih in ne upoštevajo dinamične narave krvnega tlaka, tj. njegove spremenljivosti kot odziv na različne dnevne izzive in dejavnosti. Pogoste so napake zaradi neustrezne velikosti, oblike in položaja manšete. Stiskanje nadlakti med napihovanjem manšete lahko povzroči nelagodje, zlasti pri delu in med spanjem.⁷ Novi merilniki brez manšet, ki uporabljajo

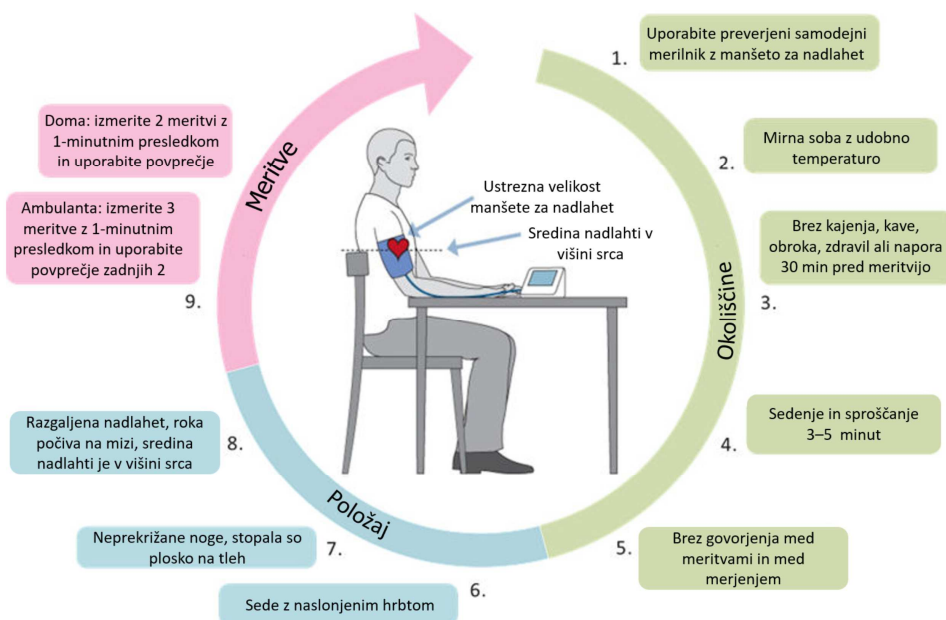
senzorje, obdelavo signalov, strojno učenje in druge tehnologije, vgrajene v prenosne naprave, pametne telefone, žepne naprave ali druge vrste naprav, so že na voljo.⁷ Ti merilniki imajo velik potencial za izboljšanje ozaveščenosti, diagnostiko in zdravljenje hipertenzije. Vendar pa obstaja več vprašanj preden jih lahko priporočimo za klinično uporabo.⁷ Velika težava je razvoj različnih protokolov za neodvisno ocenjevanje teh naprav, ki se med seboj razlikujejo tudi po načinu delovanja. Dosedanji protokoli za merilnike z manšetami (AAMI/ESH/ISO)⁸ za merilnike brez manšet niso primerni, kar pomeni, da njihova natančnost ostaja nedokazana. Večina brezmanšetnih merilnikov zahteva redno kalibracijo z uporabo vrednosti KT, izmerjenih s standardnim merilnikom z manšeto. Nekateri od njih zahtevajo tudi podatke o uporabniku, kot so starost, spol in druge značilnosti. V bistvu te naprave ne »merijo« krvnega tlaka, ampak sledijo spremembam krvnega tlaka v primerjavi z izhodiščnim (umerjenim) KT ali poskušajo napovedati KT z uporabo demografskih podatkov in tehnologije strojnega učenja. Zaradi teh omejitev se jih v klinični praksi za diagnozo ali zdravljenje hipertenzije trenutno ne sme uporabljati.^{1,7}

Merjenje KT v ambulantni

Konvencionalno ali rutinsko merjenje KT v ambulantni je najbolj raziskana metoda za ocenjevanje krvnega tlaka in tista, s katero potrdimo diagnozo hipertenzije, razvrščamo krvni tlak kot dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, ocenjujemo zaščitni učinek antihipertenzijskega zdravljenja ter upoštevamo mejne in ciljne vrednosti krvnega tlaka pri zdravljenju. Kljub številnim omejitvam in vedno večji uporabi meritev krvnega tlaka zunaj ambulate ostaja merjenje krvnega tlaka v ambulantni najpogosteje uporabljena metoda za diagnozo in obvladovanje hipertenzije.

Kljub razširjeni dolgotrajni uporabi je metoda merjenja KT v ambulantni pogosto slabo standardizirana, kar vodi do nenatančnega ocenjevanja krvnega tlaka. Le-ta je pogosto precenjen, kar vodi do pretiranega postavljanja diagnoze hipertenzije in njenega prekomernega zdravljenja.^{1,2,9}

Diagnoza hipertenzije ne sme temeljiti na enem obisku v ambulantni, razen če je krvni tlak v območju hipertenzije 3. stopnje (180/110 mmHg), ali če ima bolnik veliko ali zelo veliko tveganje zaradi HPOO ali SŽB. Za natančno oceno krvnega tlaka v ambulantni potrebujemo pri veliki večini



Slika 1. Priporočila za merjenje krvnega tlaka v ambulanti in doma. Uporabite samodejno elektronsko (oscilometrično) napravo, ki je neodvisno preverjena z uveljavljenim protokolom (www.stridebp.org)

bolnikov vsaj dva do tri obiske v ambulanti v 1–4-tedenskih presledkih (odvisno od višine krvnega tlaka in srčno-žilnega tveganja) z uporabo povprečja zadnjih dveh od treh meritev pri vsakem obisku (slika 1).¹

Zaradi številnih možnosti napak, povezanih z bolnikom, merilnikom, postopkom meritve in opazovalcem, ki lahko vplivajo na višino krvnega tlaka in vodijo do nezanesljive diagnoze,¹⁰ je izjemnega pomena uporaba standardizirane metodologije meritev KT v ambulanti.^{1,9-11}

Pri starejših osebah (>65 let), zdravljenih bolnikih s hipertenzijo (zlasti pri zelo starih bolnikih), bolnikih s sladkorno boleznijo, bolnikih z nevrodegenerativnimi motnjami ali s simptomi, ki kažejo na posturalno hipotenzijo, je treba krvni tlak izmeriti tudi 1 in 3 minute po vstajanju – odkrivanje ortostatske hipotenzije. Ob prvem obisku v ambulanti je treba izmeriti krvni tlak na obeh nadlahteh, po možnosti z merilniki, ki lahko izmerijo KT istočasno. Razliko SKT med nadlahtema >10 mmHg je treba potrditi s ponovljenimi meritvami. V primeru potrjene razlike, je treba vse nadaljnje meritve meriti na nadlahti z višjim krvnim tlakom, ker vrednosti natančneje odražajo raven krvnega tlaka v večjih arterijah. Vztrajna razlika SKT več kot 15 do 20 mmHg med nadlahtema je lahko posledica

ateroskleroze in zožitev v velikih intratorakalnih arterijah ali arterijah nadlahti, zaradi česar pride v poštev dodatna diagnostika arterijske bolezni.⁹

Samodejno merjenje krvnega tlaka v ambulantih brez opazovalca

Samodejno merjenje KT v ambulantih (tri ali več odčitkov) brez prisotnosti zdravstvenega osebja v sobi ima prednost pri standardizirani oceni krvnega tlaka v ambulantih, saj zagotavlja tiho okolje, večkratne meritve krvnega tlaka in meritve brez govorjenja. Ta metoda merjenja še ni dobro podprta z napovednimi podatki srčno-žilnih dogodkov in zahteva prostor (opremo, prostor in osebje), kar lahko oteži ali celo onemogoči pregledovanje večjega števila bolnikov, ki se obravnavajo v splošni praksi ali celo v usmerjenih ambulantah.^{1,9}

Spremljanje KT doma

Spremljanje krvnega tlaka doma (KTD) omogoča več meritev krvnega tlaka zunaj ambulate, v običajnem okolju vsakega posameznika. Bolniki ga dobro sprejemajo za dolgotrajno uporabo in ima razmeroma nizke stroške, ki jih običajno krijejo uporabniki. Podatki KTD so bolj ponovljivi kot pri merjenju KT v ambulantih, bolje napovedujejo HPOO, SŽ izide in umrljivost kot KT v ambulantih. S KTD ocenimo vsakodnevno spremenljivost KT, ki ima neugoden prognostični pomen in zaznamo fenotipe hipertenzije, kot sta prikrita hipertenzija ali hipertenzija bele halje. Možna nadaljnja prednost KTD je, da lahko izboljša adherenco pri zdravljenju in s tem nadzor hipertenzije, zlasti v kombinaciji z izobraževanjem, svetovanjem, algoritmi za samotitracijo ali spremljanjem bolnika na daljavo (telemonitoring).^{1,9}

KTD je treba izvajati z uporabo samodejnih merilnikov z manšeto na nadlahti, ki so bile neodvisno ocenjene v skladu z uveljavljenim protokolom (www.stridebp.org).⁹ Merilniki s samodejnim shranjevanjem, izračuni povprečij večkratnih odčitkov, ki se samostojno, preko mobilnega telefona ali osebnega računalnika povezujejo na internet in omogočajo prenos podatkov, so bolj zaželeni – da bi tako zdravniku olajšali oceno vrednosti krvnega tlaka.^{1,12} Okoliščine meritev in drža morajo biti podobni tistim, ki so opisani pri meritvah v ambulantih (slika 1).^{1,12}

Ker je KTD pri večini bolnikov brez ali skoraj brez učinka bele halje, so njegove vrednosti nižje od vrednosti KT v ambulantih – ta razlika postaja

Tabela 2. Razmejitve hipertenzije pri merjenju krvnega tlaka v ambulantni in zunaj nje

Način merjenja KT	Sistolični KT (mmHg)		Diastolični KT (mmHg)
merjenje KT v ambulantni ^a	≥140	in/ali	≥90
celodnevno spremljanje KT			
24-urno povprečje	≥130	in/ali	≥80
podnevi (ali zbujenost)	≥135	in/ali	≥85
ponoči (ali spanje)	≥120	in/ali	≥70
spremljanje KT doma	≥135	in/ali	≥85

^akonvencionalne meritve krvnega tlaka v ambulantni, ne samodejno merjenje brez prisotnosti opazovalca

vse manj izrazita, čim nižji je KT v ambulantni. Razmejitve med normotenzijo in hipertenzijo pri KTD, ki ustreza krvnemu tlaku v ambulantni 140/90 mmHg, je 135/85 mmHg. Podobno velja tudi za ciljni krvni tlak, ki ni opredeljen, a je verjetno nekaj mmHg nižji kot izmerjen v ambulantni (tabela 2).^{1,13}

KTD je smiselno opraviti pred načrtovanimi obiski v ambulantni ali kadarkoli obstaja sum na klinično pomembno spreminjanje KT. V idealnem primeru je treba KTD meriti 7 dni zaporedoma in ne manj kot 3 dni, z dvojniki meritev (z 1 min presledkom) zjutraj (pred zaužitjem zdravila pri zdravljenih) in zvečer.^{5,9} Odčitke prvega dne (ki so običajno višji in nestabilni) zavržemo in upoštevamo povprečja preostalih vrednosti.^{5,9}

KTD pomaga izboljšati obstojnost nadzora krvnega tlaka med dolgotrajnim zdravljenjem. Omejitve KTD so, da zahteva usposabljanje bolnika, se pogosto izvaja z nenatančnimi merilniki, lahko povzroča tesnobo in prepogoste meritve, ki imajo lahko tudi za posledico spremembe zdravljenja s strani bolnika.⁹ Druga pomanjkljivost je omejenost le na meritve podnevi, najpomembnejša omejitev pa je, da ni izsledkov raziskav vodenih s KTD o zdravljenju in njihovih rezultatih.

Celodnevno spremljanje krvnega tlaka

Čeprav morajo bolniki med meritvami krvnega tlaka mirovati, CSKT zagotavlja več odčitkov krvnega tlaka v pogojih, ki odražajo običajno okolje, vključno z dnevnimi aktivnostmi in spanjem.^{5,9} CSKT ima enake prednosti pred meritvami KT v ambulantni kot KTD, tj. večjo ponovljivost 24-urnih povprečij KT, tesnejšo povezanost in napoved HPOO, boljšo

napoved izidov in umrljivosti^{5,9} ter sposobnost prepoznavanja hipertenzije bele halje in prikrite hipertenzije. Dodatni prednosti sta razlikovanje med navidezno in resnično rezistentno hipertenzijo ter kvantificiranje značilnosti krvnega tlaka, kot sta 24-urna spremenljivost krvnega tlaka in jutranji porast krvnega tlaka – za oba je bilo ugotovljeno, da imata neugodno prognostično vrednost, neodvisno od 24-urnega povprečja KT.¹⁴ Najpomembnejša je kvantifikacija statusa upadanja KT ponoči, kar je klinično pomembno – nočno znižanje krvnega tlaka in absolutne nočne vrednosti krvnega tlaka bolje napovedujejo dogodke kot KT podnevi. Izrazito povečano tveganje imajo bolniki brez znižanja krvnega tlaka ponoči ali s hipertenzijo ponoči.¹⁵ CSKT lahko olajša prepoznavanje vsakodnevnih hipotenzivnih epizod in učinkovitost nadzora krvnega tlaka pri zdravljenju v obdobjih med jemanji zdravil.

Pri raziskavah z antihipertenzivnimi zdravili ima prednost, da CSKT nima placebo učinka ali pa je le-ta minimalen.^{1,5,9} CSKT zaradi cene ni primeren za pogosto uporabo, ni široko dostopen v okoljih primarne zdravstvene oskrbe in lahko nekaterim bolnikom povzroča nelagodje, zlasti med spanjem.⁵ Kar zadeva KTD, so najpomembnejše omejitve, da ni bilo izvedenih prospektivnih randomiziranih raziskav, ki bi temeljile na rezultatih učinkov zdravljenja, vodenega s CSKT, v primerjavi z zdravljenjem, vodenim s KTD, in da ni neposredno določenih razmejitvenih in ciljnih vrednosti za zdravljenje.¹⁶ Ker CSKT ne izzove učinka bele halje, so vrednosti KT pri tej preiskavi nižje kot v ambulantih. Razmejitve za zvišan KT pri CSKT je 24-urno povprečje 130/80 mmHg ali več, kar ustreza vrednostim krvnega tlaka v ambulantih 140/90 mmHg. Kot pri KTD, so tudi pri CSKT ciljne vrednosti pri zdravljenju približek ujemanja s ciljnim KT v ambulantih (tabela 2).

CSKT izvajamo s popolnoma samodejnimi merilniki, programiranimi za samodejno beleženje KT v vnaprej izbranih intervalih 24 ur med običajnim delovnim dnem.^{1,5,9} Bolniki naj vodijo dnevnik svojih dejavnosti, simptomov, obrokov, časa jemanja zdravil, časa spanja ali katerihkoli neobičajnih težav. Programska oprema naprave izračuna povprečne dnevne, nočne in 24-urne vrednosti krvnega tlaka ter urni profil krvnega tlaka.^{5,9} Za ustrezno 24-urno preiskavo zahteva več smernic najmanj 20 veljavnih odčitkov KT med budnostjo in sedem veljavnih odčitkov med spanjem.^{5,17} Ker pa lahko programska oprema naprave nekatere odčitke izloči, lahko pride do izpada ur brez vrednosti KT, zlasti ponoči. Poleg

tega obstajajo dokazi, da imajo lahko pri CSKT predolgi intervali med meritvami (v 60-minutnih intervalih, tj. skupno 24 vrednosti v 24 urah) za posledico nepravilno 24-urno povprečje krvnega tlaka. Da bi omejili tveganje, da slaba kakovost zbranih podatkov izniči prednosti CSKT, je primerna nastavitev meritev na vsakih 20 minut podnevi in ponoči. S tem se izognemo paradoksu, da bi bili podatki o KT v prognostično pomembnem delu preiskave (ponoči) preslabi.¹

Indikacije za meritve krvnega tlaka zunaj ambulate

KTD in CSKT imata več skupnih kliničnih indikacij (tabela 3). Tako KTD kot CSKT lahko prepoznata hipertenzijo bele halje in prikrito hipertenzijo in ju je treba uporabiti, kadar je na podlagi KT v ambulantni verjetnost enega ali drugega stanja večja, tj. pri bolnikih s hipertenzijo 1. stopnje za hipertenzijo bele halje in z visoko normalnim krvnim tlakom pri prikriti hipertenziji.^{5,9} Tako KTD in CSKT sta diagnostično pomembna pri bolnikih, pri katerih normalen KT v ambulantni spremlja prisotnost HPOO ali veliko SŽ tveganje in pri bolnikih z vztrajno povišanim KT v ambulantni (zlasti hipertenzija 2. in 3. stopnje dolgotrajno ali trajno) brez HPOO. Pogosta indikacija je tudi stanje, pri katerem se zaradi velike spremenljivosti KT v ambulantni ni možno jasno odločiti o diagnozi hipertenzije.

CSKT je indiciran kadar obstaja sum na posturalno ali postprandialno hipotenzijo, ki se pogosteje pojavljata pri starejših bolnikih, bolnikih s sladkorno boleznijo, bolnikih z disavtonomijo in bolnikih, ki imajo zaradi samomeritev tesnobo, ali pri bolnikih, ki ne morejo opraviti in pravilno poročati o rezultatih KTD. KTD je primernejši za bolnike, ki poročajo o neugodju ali težavah s spanjem zaradi CSKT, kot tudi za preverjanje dolgoročne urejenosti KT. CSKT je najboljši pristop za ovrednotenje KT ponoči, tj. stanja upadanja KT med spanjem, ki pogosto odstopa pri stanjih, kot so sladkorna bolezen, sindrom apneje med spanjem, debelost in kronična ledvična bolezen.

Kljub temu je pomembno vedeti, da imajo različni vzorci upadanja in drugi fenotipi KT, ki temeljijo na meritvah KT v ambulantni in zunaj nje omejeno ponovljivost.¹⁸ Zato je treba ta odstopanja potrditi z več kot eno preiskavo zunaj ambulate, npr. vsaj dve preiskavi v razmiku več dni ali tednov.

Tabela 3. Klinične indikacije za merjenje krvnega tlaka doma in celodnevno spremljanje krvnega tlaka

Stanja, pri katerih je hipertenzija bele halje pogostejša, npr.

- hipertenzija 1. stopnje pri merjenju krvnega tlaka v ambulantni
- izrazito zvišan krvni tlak v ambulantni brez HPOO

Stanja, pri katerih je prikrita hipertenzija pogostejša, npr.

- visoko normalen krvni tlak v ambulantni
- normalen krvni tlak v ambulantni pri posameznikih s HPOO ali velikim srčno-žilnim tveganjem

Pri zdravljenih posameznikih

- potrditev nenadzorovane in prave rezistentne hipertenzije
- vrednotenje 24-urnega nadzora krvnega tlaka (zlasti pri bolnikih z velikim srčno-žilnim tveganjem)
- ocenjevanje simptomov, ki nakazujejo hipotenzijo (zlasti pri starejših bolnikih)

Sum na posturalno ali postprandialno hipotenzijo pri zdravljenih bolnikih

Pretiran odziv krvnega tlaka na napor

Precejšnje nihanje vrednosti meritev krvnega tlaka v ambulantni

Posebne indikacije za CSKT namesto KTD

- ocena krvnega tlaka med spanjem in upadanja ponoči (npr. apneja med spanjem, kronična ledvična bolezen, sladkorna bolezen, endokrina hipertenzija ali avtonomna disfunkcija)
- bolniki, ki niso zmožni ali ne želijo izvajati meritev doma, ali so zaradi samomeritev zaskrbljeni
- nosečnost

Posebne indikacije za KTD namesto CSKT

- dolgoročno spremljanje zdravljenih posameznikov za izboljšanje adherence pri zdravljenju in nadzora hipertenzije
- bolniki, ki nočejo opraviti CSKT, ali imajo med preiskavo izrazite težave

Indikacije za ponovno vrednotenje krvnega tlaka zunaj ambulate (ista ali alternativna metoda – KTD/CSKT)

- potrditev hipertenzije bele halje ali prikrite hipertenzije pri nezdravljenih ali zdravljenih posameznikih

CSKT – celodnevno spremljanje krvnega tlaka, KTD – krvni tlak doma, HPOO – s hipertenzijo povzročena okvara organov

Zaključek

Kljub tehnološkemu in kliničnemu napredku doseženemu v zadnjih desetletjih, se uporaba spremljanja KT zunaj ambulate še vedno sooča z nekaterimi neodgovorjenimi vprašanji. Najpomembnejša vprašanja so ali je prognoistična zmožnost KT zunaj ambulate dodano k KT v

ambulanti, znatna ali skromna – zlasti če je KT v ambulantni ustrezno izmerjen in ali ima zdravljenje vodeno s KTD oz. CSKT za posledico večje zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti kot zdravljenje le z upoštevanjem KT v ambulantni. Sedanje smernice podpirajo metode merjenja KT zunaj ambulate. Kljub obilici kliničnih informacij pri merjenju KT zunaj ambulate pri njih še ni dokončnih vrednosti ciljnega KT. Podatki merjenja KT zunaj ambulate dopolnjujejo meritve KT v ambulantni.

Literatura

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41: 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-13.
4. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119:243-50.
5. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39:1293-302.
6. Zanchetti A, Mancia G. The centenary of blood pressure measurement: a tribute to Scipione Riva-Rocci. *J Hypertens* 1996; 14:1-12.
7. Stergiou GS, Mukkamala R, Avolio A, Kyriakoulis KG, Mieke S, Murray A, et al. Cuffless blood pressure measuring devices: review and statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens* 2022; 40:1449-60.
8. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* 2018; 36:472-8.
9. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39: 1293-302.

10. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, Ward HE, Watson MO. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens* 2017; 35:421-41.
11. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2019 May;73(5):e35-e66. doi: 10.1161/HYP.000000000000087. PMID: 30827125.
12. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, Kollias A, Pengo M, Ochoa JE, et al. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2021; 39:1742-67.
13. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 13:1377-90.
14. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107:1401-6.
15. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res* 2015; 116:1034-45.
16. Mancia G. Evidence in favour of ambulatory blood pressure grows but gaps in knowledge remain. *Lancet* 2023; 401:2014-15.
17. Yang WY, Thijs L, Zhang ZY, Asayama K, Boggia J, Hansen TW, et al. Evidence-based proposal for the number of ambulatory readings required for assessing blood pressure level in research settings: an analysis of the IDACO database. *Blood Press* 2018; 27:341-50.
18. Mancia G, Facchetti R, Cuspidi C, Bombelli M, Corrao G, Grassi G. Limited reproducibility of MUCH and WUCH: evidence from the ELSA study. *Eur Heart J* 2020; 41:1565-71.

DIAGNOSTIKA HIPERTENZIJE IN OCENA SRČNO-ŽILNEGA TVEGANJA

Hypertension Diagnostics and Evaluation of Cardiovascular Risk

Aleksandra Vujanić, Borut Čegovnik

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

Izvleček

Namen diagnostične obravnave je identificirati dejavnike tveganja za nastanek arterijske hipertenzije in drugih srčno-žilnih bolezni, identificirati s hipertenzijo povzročeno okvaro organov ali obstoječe srčno-žilne, možganskožilne ali ledvične bolezni ter odkriti morebitne sekundarne vzroke hipertenzije.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, diagnostika, s hipertenzijo povzročena okvara organov, ocena srčno-žilnega tveganja

Abstract

The purpose of the diagnostic evaluation is to identify risk factors for the development of arterial hypertension and other cardiovascular diseases, to recognize hypertension mediated organ damage or existing cardiovascular, cerebrovascular, or renal diseases and to discover possible secondary causes of hypertension.

Key words: arterial hypertension, diagnostic evaluation, hypertension mediated organ damage, cardiovascular risk assessment

Uvod

Za postavitev diagnoze arterijske hipertenzije potrebujemo natančno anamnezo in celovit status z meritvami krvnega tlaka. Zaradi spremenljivosti krvnega tlaka je treba povišan krvni tlak potrditi vsaj z dvema ali tremi meritvami, razen če so vrednosti krvnega tlaka (KT), zabeležene med prvim obiskom, izrazito povišane (hipertenzija 3. stopnje). Nadaljnja obravnava vključuje oceno s hipertenzijo povzročene okvare organov (HPOO) in oceno srčno-žilnega tveganja. Po postavitvi delovne diagnoze je potrebno arterijsko hipertenzijo opredeliti oz. izključiti morebitne vzroke sekundarne hipertenzije.

Diagnostika arterijske hipertenzije

Anamneza

Osebna anamneza:

- čas prve diagnoze hipertenzije
- stabilen ali hitro naraščajoč krvni tlak
- zapisi trenutnih in preteklih vrednosti krvnega tlaka doma
- trenutna/pretekla antihipertenzijska zdravila, vključno z njihovo učinkovitostjo in neprenašanjem
- uživanje drog/snovi, sočasna zdravljenja, vključno z zdravili brez recepta, npr. glukokortikoidi, nesteroidna protivnetna zdravila/-zaviralci COX-2, paracetamol, imunosupresivna zdravila, zdravila proti raku, nosni vazokonstriktorji
- redno jemanje/opuščanje zdravil (adherenca)
- hipertenzija v nosečnosti/preeklampsija.

Dejavniki tveganja

- družinska anamneza hipertenzije, srčno-žilnih bolezni, možganske kapi ali bolezni ledvic
- kajenje
- prehranska anamneza (sol), uživanje alkohola
- pomanjkanje telesne vadbe/sedeč način življenja
- pridobivanje ali izguba teže v preteklosti
- anamneza erektilne disfunkcije
- anamneza spanja, smrčanje, apneja med spanjem (podatki pridobljeni tudi od partnerja)
- stres v službi ali doma (subjektivna raven stresa)
- anamneza maligne bolezni.

Anamneza možne sekundarne hipertenzije

- zgodnji pojav hipertenzije 2. ali 3. stopnje (<40 let) ali nenaden razvoj hipertenzije ali poslabšanje predhodno urejene hipertenzije pri starejših bolnikih
- anamneza ponavljajočih se bolezni ledvic/sečil
- ponavljajoče se epizode porastov KT, znojenja, glavobola, bledice, tesnobe ali palpitacij – sum na feokromocitom
- anamneza spontane ali z diuretiki izzvane hipokaliemije, epizode mišične oslabelosti in tetanije (hiperaldosteronizem)
- simptomi, ki kažejo na bolezen ščitnice ali hiperparatiroidizem
- anamneza ali trenutna nosečnost, stanje po menopavzi in uporaba peroralnih kontracepcijskih sredstev ali hormonska nadomestna terapija.

Anamneza in simptomi s hipertenzijo povzročene okvare organov, srčno-žilnih bolezni, možganske kapi in bolezni ledvic

Anamneza in simptomi HPOO, srčno-žilnih bolezni (SŽB), možganske kapi in bolezni ledvic:

- možgani in oči: glavobol, vrtoglavica, sinkopa, motnje vida, TIA, senzorični ali motorični izpad, možganska kap, karotidna revaskularizacija, kognitivne motnje, izguba spomina, demenca (pri starejših)
- srce: bolečine v prsih, dispneja, edemi, miokardni infarkt, koronarna revaskularizacija, sinkopa, palpitacije, aritmije (zlasti AF), srčno popuščanje
- ledvice: žeja, poliurija, nikturija, hematurija, okužbe sečil, znana KLB, družinska anamneza KLB (npr. policistična bolezen ledvic)
- periferne arterije: hladne okončine, intermitentna klavdikacija, klavdikacijska razdalja, bolečina v mirovanju, razjeda ali nekroza, revaskularizacija perifernih arterij.

Celovit status

Telesni habitus

- teža in višina z izračunom ITM
- obseg pasu.

Znaki s hipertenzijo povzročenih okvar organov:

- nevrološki pregled in kognitivni status
- pregled očesnega ozadja (nujna stanja, sum na maligno hipertenzijo)
- avskultacija srca in karotidnih arterij
- palpacija karotidnih in perifernih arterij.

Znaki sekundarne hipertenzije:

- pregled kože: madeži café-au-lait pri neurofibromatozi (feokromocitom)
- palpacija ledvic (povečani ledvici pri policistični bolezni ledvic)
- avskultacija srca, aorte in ledvičnih arterij (šumi, ki nakazujejo koarktacijo aorte ali renovaskularno hipertenzijo)
- znaki Cushingove bolezni ali akromegalije
- znaki bolezni ščitnice.

Osnovne preiskave

Laboratorijske preiskave:

- hemoglobin in/ali hematokrit
- krvni sladkor na tešče, HbA_{1c}

- lipidogram: celokupni holesterol, LDL-holesterol, HDL-holesterol in trigliceridi
- kalij, natrij in kalcij v serumu
- sečna kislina
- kreatinin (in/ali cistatin C) za izračun oGF
- jetrni testi (AST, ALT, bilirubin, alkalna fosfataza, GGT)
- urinski izvid; vključno s pregledom sedimenta in določitvijo albuminurije.

EKG: 12-kanalni EKG (dodana vrednost za klinično oceno hipertenzivnega bolnika in za napovedovanje tveganja).

Dodatne preiskave

- ultrazvok ledvic (ocena morfologije in delovanja ledvic, color in spektralni Doppler UZ)
- biomarkerji in genetski markerji (lipoprotein (a), hs-cTnT, hs-cTnI, BNP, NT-proBNP, dodatni markerji ledvičnega delovanja, genetski markerji).

Ocena s hipertenzijo povzročene okvare organov

Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo HPOO običajno kaže na visoko tveganje za srčno-žilne dogodke ne glede na to, na katerem organu se okvara nahaja, zato je njena ocena pomembna zlasti pri bolnikih, ki imajo, glede na starost in splošno oceno tveganja navidezno nizko tveganje. Za oceno HPOO uporabljamo osnovne presejalne teste in razširjeno diagnostiko. Osnovni presejalni testi HPOO so priporočljivi za vse bolnike s hipertenzijo (tabela 1), razširjeno diagnostiko HPOO uporabljamo glede na ugotovitve in indikacije (tabela 2).

Z osnovnimi in razširjenimi testi ocenimo prisotnost in razširjenost HPOO. V posameznih primerih lahko odkrijemo in potrdimo prisotnost drugih kroničnih bolezni, kar povečuje stopnjo tveganja.

Glede na rezultate preiskav in eventualno prisotnost patoloških parametrov za posamezno preiskavo potrdimo sočasno prisotnost več HPOO, kar dodatno zvišuje stopnjo tveganja za srčno žilne dogodke (tabela 3).

V post-hoc analizah je bila regresija nekaterih (vendar ne vseh) HPOO povezana z zdravljenjem arterijske hipertenzije in posledično z zmanjšanjem srčno-žilnega tveganja, kar prinaša dodatno potrditev

Tabela 1. Osnovni presejalni testi za s hipertenzijo povzročene okvare organov

Osnovni presejalni testi HPOO	Cilj
12-kanalni EKG	srčna frekvenca in motnje AV prevajanja, odkrivanje srčnih aritmij, miokardne ishemije in infarkta, ugotavljanje hipertrofije levega prekata
Razmerje albumin/kreatinin v urinu (UACR)	odkrivanje in razvrščanje kronične ledvične bolezni
Serumski kreatinin in oGF	odkrivanje in razvrščanje kronične ledvične bolezni

Tabela 2. Razširjena diagnostika s hipertenzijo povzročene okvare organov

Razširjena diagnostika HPOO	Cilj
UZ srca	ocena strukture in delovanja prekatov in preddvorov, odkrivanje valvularne bolezni, meritev dimenzije korena aorte
MRI srca	ocena struktur in funkcijskih sprememb, karakterizacija tkiva
Hitrost pulznega vala (PWV)	ocena togosti aorte/velikih arterij
UZ vratnih arterij	ocena debeline intime-medije karotidne arterije, plakov in zožitev
CT koronarnih arterij (koronarni kalcij)	ocena prisotnosti in obsega koronarnega kalcija za napovedovanje srčno-žilnih dogodkov
UZ trebušne aorte	ugotavljanje anevrizme in ateroskleroze aorte
UZ ledvic	ugotavljanje velikosti in strukture ledvic
UZ ledvičnih arterij (barvni in spektralni doppler)	sum na renovaskularno hipertenzijo, ocena RI
Gleženjsko brahialni indeks	sum na periferno arterijsko bolezen
Slikanje mikrožilja mrežnice	ugotavljanje mikrovaskularnih sprememb
Testiranje kognitivnih funkcij (vprašalniki KPSS, MoCA)	ugotavljanje zgodnjih stopenj demence
Slikanje možganov (CT, MRI)	odkrivanje strukturnih sprememb možganov

Tabela 3. Kriteriji za opredelitev s hipertenzijo povzročene okvare organov

Preiskava	Patološke vrednosti
EKG (HLP)	SV1+ RV5 (Sokolow–Lyon) ≥ 35 mm R val v aVL ≥ 11 mm SV3+RaVL RaVL (Cornell voltage) >28 mm (M), >20 mm (Ž) LVH Cornell voltage (+6 mm in W) $\times$ QRS duration (Cornell duration product) >2440 mm
Ocena ledvic	
Delovanje	oGF <60 mL/min/1,73 m ²
Albuminurija	Urin: albumin/kreatinin >3 g/mol
Rezistenčni indeks	RRI $>0,7$
Ehokardiografija (HLP)	LVH LVM/BSA (g/m ²) >115 (M), >95 (Ž) LVM/višina (g/m ^{2,7}) >50 (M), >47 (Ž) RWT $\geq 0,43$ LVDDiam/višina $>3,4$ (M), $>3,3$ (Ž) cm/m LV DD e' hitrost septalno <7 cm, e' hitrost lateralno <10 Razmerje E/e' >14 LAV/BSA >34 mL/m ² LAV/height ² $>18,5$ (M), $>16,5$ (Ž) mL/m ² LV GLS $<20\%$
Ocena togosti aorte/velikih arterij (hitrost pulznega vala)	Brahialni pulzni tlak (>60 let) >60 mmHg Hitrost pulznega vala (PWV) (starost 60–70 let) >18 m/s (starost 50–60 let) >10 m/s
Ateroskleroza karotidnih arterij (UZ karotid)	Plak: IMT $\geq 1,5$ mm ali fokalno povečanje zadebelitev $\geq 0,5$ mm ali 50% debeline IMT IMT $\geq 0,9$ mm
Ateroskleroza koronarnih arterij CT srca	CT Referenčne vrednosti glede na spol in starost
PAB	
Gleženjsko-brahialni indeks	$<0,9$
Očesno ozadje	Stopnja 3 in 4

učinkovitosti zdravljenja arterijske hipertenzije pri posameznih bolnikih. To je najbolje prikazano pri regresiji hipertrofije levega prekata določeni bodisi z EKG ali pa z ehokardiografijo.

Tabela 4. Ocena tveganja s točkovnikoma SCORE2 in SCORE2-OP

Príporočilo	Razred príporočil	Raven dokazov
Ocena srčno-žilnega tveganja s SCORE2 in SCORE2-OP je priporočljiva za bolnike s hipertenzijo, ki še nimajo velikega ali zelo velikega tveganja zaradi ugotovljene SŽB ali KLB, dolgotrajne ali zapletene sladkorne bolezni, HPOO (npr. hipertrofija levega prekata ali prisotnost izrazito povišanega dejavnika tveganja, npr. holesterol, albuminurija)	I	B

Tudi zmanjšanje hitrosti pulznega vala v nekaj letih je povezano z izboljšano prognozo pri bolnikih z odporno hipertenzijo.

Smernice za uporabo in ponavljanje testov za oceno HPOO bodo morale upoštevati več dejavnikov, kot je spremenljivost označevalca HPOO z zdravljenjem arterijske hipertenzije, ponovljivost in neodvisnost izvajalca, čas potreben za nastanek spremembe, napovedna vrednost in ekonomski aspekt.

Kdaj napotiti na nadaljnjo obravnavo ali v bolnišnico

- bolniki s sumom na sekundarno hipertenzijo
- bolniki mlajši od 40 let s hipertenzijo 2. ali 3. stopnje
- bolniki z nenadnim nastankom hipertenzije ali iztirjenjem prej nadzorovane hipertenzije
- bolniki z odporno hipertenzijo
- potreba po podrobnejši oceni HPOO
- hipertenzijska nujna stanja (običajno bo potrebna bolnišnična oskrba)
- zahteva napotnega zdravnika po razširjeni obravnavi.

Ocena srčno-žilnega tveganja

Obstajajo različne računalniške metode za ocenjevanje celotnega tveganja oziroma verjetnosti razvoja srčno-žilnih dogodkov (Framingham Risk Score, SCORE2, ASCVD Risk Score, PREDICT (New Zealand), PAR Risk Predictor (China), JBS3 Risk Score, Reynolds, SMART in drugi).

Smernice za preprečevanje bolezni srca in ožilja iz leta 2021 priporočajo uporabo SCORE2 in SCORE2-OP za oceno 10-letnega tveganja za

usodne in neusodne srčno-žilne dogodke pri navidezno zdravih posameznikih z dejavniki tveganja.

Ocena celotnega srčno-žilnega tveganja je priporočljiva pri vsakem bolniku s hipertenzijo:

- bolniki z arterijsko hipertenzijo 3. stopnje (KT $\geq 180/110$ mmHg) in bolniki z arterijsko hipertenzijo 2. stopnje (KT ≥ 160 – $179/100$ – 109 mmHg) z izjemo bolnikov brez drugih dejavnikov tveganja imajo veliko ali zelo veliko tveganje za SŽB
- bolniki z arterijsko hipertenzijo, ne glede na stopnjo in z dokazano aterosklerotično SŽB in/ali sladkorno boleznijo in/ali zmerno do hudo ledvično boleznijo in/ali genetsko/redko lipidno motnjo, imajo veliko ali zelo veliko tveganje za SŽB
- pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo 1. stopnje in visoko normalnim krvnim tlakom lahko uporabimo oceno tveganja z računalniško metodo (ocena tveganja s SCORE2 in SCORE2-OP) (tabela 4).

Pomanjkljivost tega in drugih pristopov h kvantifikaciji srčno-žilnega tveganja je, da je ocenjeno tveganje običajno nizko pri mlajših odraslih, zlasti pri mladih ženskah, ki jih je mogoče označiti kot skupine z nizkim tveganjem za SŽ dogodke, tudi če imajo več kot en dejavnik tveganja.

Povezava do aplikacije Evropskega združenja za kardiologijo (ESC) za oceno srčno-žilnega tveganja:



Literatura

1. Kasiakogias A, Rosei EA, Camafort M, Ehret G, Faconti L, Ferreira JP, et al. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: position paper by the European Society of Hypertension. J Hypertens 2021; 39:1522–1545.
2. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. J Hypertens 2017; 35:1727–1741.
3. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011–1053.
4. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular

morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *J Electrocardiol* 2014; 47:630–635.

5. Cardoso CRL, Salles GF. Prognostic Value of Changes in Aortic Stiffness for Cardiovascular Outcomes and Mortality in Resistant Hypertension: a Cohort Study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2022; 79:447–456.
6. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021; 42:2439–2454
7. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021; 42:2455–2467.

ALI JE POTREBEN NOV NAČIN MEDIKAMENTOZNEGA PRISTOPA V ZDRAVLJENJU HIPERTENZIJE V LETU 2023?

Is a New Way of Medication Approach in Hypertension Treatment
Needed in 2023?

Jana Brguljan Hitij,^{1,2} Maruša Kopač Šokić¹

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

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

Izvleček

Smernice so vodilo v zdravljenju in predstavljajo tudi pregled vseh novosti in dognanj na določenem področju. Zato smo bili zelo veseli novih smernic za zdravljenje arterijske hipertenzije. Na osnovi evropskih smernic, ki jih je napisalo 60 avtorjev, smo naredili skupaj z več strokovnjaki različnih strok, ki jih povezuje hipertenzija, pregled za slovenski prostor in pripravili slovenske smernice. V prispevku opisujemo način medikamentoznega pristopa k zdravljenju. Osnovnih pet skupin antihipertenzivov, kot so zaviralci konvertaze angiotenzina, antagonisti angiotenzinskih receptorjev, blokatorji beta, kalcijevi antagonisti, tiazidi in tiazidom podobni diuretiki, kombiniramo v kombinirani tableti, če je le možno, že takoj ob začetku zdravljenja, sicer pa kasneje v postopku zdravljenja in doseganja ciljne vrednosti krvnega tlaka. Navedene so možne kombinacije in v določenih primerih tudi monoterapija, ki jih lahko uporabimo, in tudi način medikamentoznega zdravljenja hipertenzije.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, smernice, terapija

Abstract

The guidelines are useful guide in treatment and represent an overview of all novelties in a certain area. That is why new guidelines for the treatment of arterial hypertension written by 60 experts from all around Europe were well accepted. Based on this facts Slovenian experts prepared guidelines specific for our area. In this article, we describe the medical therapy of arterial hypertension. The basic five groups of antihypertensives, such as angiotensin converting enzyme inhibitors,

angiotensin receptor antagonists, beta blockers, calcium antagonists, thiazides and thiazide-like diuretics should be combined. Fixed dose combination pills should be used from the start or later. The possible combinations that can be used and the way how pharmacotherapy should be applied in hypertension are described.

Key words: arterial hypertension, guidelines, therapy

Uvod

Ob našem kliničnem delu nam smernice velikokrat olajšajo odločitev in vodijo zdravljenje našega bolnika. Vendar pa so smernice mednarodnih organov pogosto zapletene in občasno tudi nejasne, saj združujejo mnenja in zapise številnih soavtorjev in tudi recenzentov. V dobrodošlem nasprotju so zadnje smernice Evropskega združenja za hipertenzijo (ESH) 2023, ki so bolj jasne in podprte s številnimi grafikami, ki bodo praktiku v pomoč. Na osnovi le teh smo tudi v Sloveniji s številnimi kolegicami in kolegi različnih strok, ki jih združuje hipertenzija, sestavili dokument, ki povzema najnovejša dognanja s področja hipertenzije in bo predstavljal preprost dokument za vključitev v našo prakso. Čeprav nove smernice ne vsebujejo senzacionalnih novosti, predstavljajo dragocena priporočila za obvladovanje hipertenzije z globalnimi posledicami.¹

V prispevku se bomo osredotočili na medikamentozni pristop k zdravljenju.

Osnovne skupine zdravil

Da bi lahko priporočili skupino zdravil za zdravljenje arterijske hipertenzije, mora le-ta izpolnjevati naslednje kriterije:

- Imeti dokazano učinkovitost za znižanje krvnega tlaka kot monoterapija
- Imeti dokaze na osnovi randomiziranih raziskav, da zmanjšuje umrljivost in obolevnost
- ugoden profil prenašanja in varnost.

Nove smernice poudarjajo pomen začetnega kombiniranega zdravljenja z dvema zdraviloma, ki je povezano z izrazitim zmanjšanjem tveganja za srčno-žilno smrt in hospitalizacijo, ker izboljša dolgoročen in hiter nadzor krvnega tlaka.² Kombinirano zdravljenje je temelj nadzora nad hipertenzijo in je korak v pravo smer obvladovanja tega pomembnega

dejavnika tveganja. Kombinacije zdravil se priporočajo z uporabo kombiniranih tablet. Seveda pa je predvsem potreben individualen pristop k bolniku, ki pa pri ljudeh z blago povečanim krvnim tlakom ali pri krhki populaciji zahteva počasnejše zniževanje krvnega tlaka in tako se takrat odločimo za uporabo monoterapije.

V osnovni izbor zdravil sodijo: zaviralci konvertaze angiotenzina (ACEi), antagonisti angiotenzinskih receptorjev (ARB), blokatorji beta (BB), kalcijevi antagonisti (CCB), tiazidi in tiazidom podobni diuretiki.

Zaviralci konvertaze angiotenzina (ACEi) so zdravila, ki se že leta uporabljajo in zato tudi najpogostejše, lahko pa povzročajo kašelj in angioedem.

Antagonisti angiotenzinskih receptorjev (ARB) so podobno učinkoviti kot ACEi, a imajo nekoliko drugačen mehanizem inhibicije renin-angiotenzin sistema (RAS). Imajo najmanjšo pojavnost stranskih učinkov.

Kalcijevi antagonisti (CCB): ločimo dve veliki skupini: dihidropiridinske in nedihidropiridinske. Dihidropiridinski kalcijevi antagonisti so zelo dobro učinkoviti, metabolno nevtralni, kar je za dolgotrajno zdravljenje zelo zaželeno, imajo pa pogostejše stranske učinke, kot so periferni edemi – predvsem pri amlodipinu. Nedihidropiridinski kalcijevi antagonisti imajo lahko negativen inotropni učinek, vendar so zelo dobro učinkoviti predvsem pri mlajši populaciji v kombinaciji z ACEi in so uporabni tudi pri ljudeh z atrijsko fibrilacijo.

Diuretiki: v zdravljenju hipertenzije uporabljamo dolgo delujoče diuretike. Tiazidi in tiazidom podobni diuretiki so učinkoviti pri preprečevanju srčno-žilnih obolenosti in umrljivosti. Tiazidom podobna diuretika, klortalidon in indapamid, sta močnejša, imata daljše delovanje v primerjavi s hidroklortiazidom, vendar so poročali v nekaterih raziskavah o večji pojavnosti nezaželenih učinkov klortalidona. Kljub temu ni bistvene razlike med hidroklortiazidom in klortalidonom. Nedavno je s placebom kontrolirana raziskava pokazala, da klortalidon učinkovito znižuje krvni tlak in albuminurijo pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo in KLB 4. stopnje ($\text{oGF} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).³ Poleg tega ga je smiselno dodati pri ledvičnem popuščanju, ko navadno uporabljamo diuretik Henlejeve zanke.⁴

Tabela 1. Specifične indikacije za uvajanje beta blokatorjev

Izbrane indikacije za uvedbo blokatorjev beta
kronični koronarni sindrom, antiishemična terapija
po miokardnem infarktu: motnje ritma, angina, nepopolna revaskularizacija, srčno popuščanje
akutni koronarni sindrom
srčno popuščanje, pri koronarni bolezni (ishemija), motnje ritma in tahikardija
atrijska fibrilacija: prevenција, nadzor ritma, nadzor srčne frekvence
ženske v rodni dobi ali načrtovanju nosečnosti
hipertenzija v nosečnosti
Druga stanja pri katerih je smiselna terapija z blokatorji beta
hipertenzija z zvišano srčno frekvenco >80 utripov/min
hipertenzijska nujna stanja
perioperativna hipertenzija
izrazit hipertenzijski odgovor na telesno obremenitev ali stres
sindrom posturalne ortostatske tahikardije
obstruktivna apneja v spanju
periferna arterijska bolezen s klavdikacijo
KOPB
portalna hipertenzija, s cirozo povezane varice požiralnika in ponavljajoče krvavitve iz varic
glavkom
tirotoksikoza, hipertiroidizem
hiperparatiroidizem pri uremiji
migrenski glavobol
esencialni tremor

Diuretiki zanke so manj učinkoviti antihipertenzivi. Priporočljivi so pri bolnikih s KLB 4. in 5. stopnje in pri bolnikih s preobremenitvijo s tekočino – uporabljamo furosemid in torasemid. Kot že zapisano, jih lahko kombiniramo tudi s klortalidonom za izboljšanje nadzora krvnega tlaka pri bolnikih z napreduvalo KLB.

Blokatorji beta (BB) so enako učinkoviti v znižanju krvnega tlaka kot ostale skupine antihipertenzivov, a nekoliko manj v prevenciji možganske kapi. Potrebno je opozoriti na možen stranski učinek erektilne disfunkcije, ki pa je ob uporabi novejših selektivnih beta blokatorjev navadno ni.

Specifične indikacije za uvedbo BB so navedene v tabeli 1.

Dodatne skupine zdravil

Alfa blokatorji so učinkoviti za zniževanje krvnega tlaka in primerni za zdravljenje ob pridruženi benigni hipertrofiji prostate. Lahko povzročajo ortostatsko hipotenzijo in poslabšajo inkontinenco, kar je pomembno predvsem pri starejših bolniki.

Centralno delujoča zdravila niso tako učinkovita, uporabljamo predvsem metildopo med nosečnostjo, in jih dodamo v kombinacijah.

Vazodilatatorji so heterogena skupina zdravil. Uporablja se predvsem minoksidil, ki pa ima veliko stranskih učinkov, kot sta poraščenost, tahikardija in zastajanje tekočine, zato se vedno kombinira z beta blokatorjem in diuretikom. Intravenski natrijev nitroprusid je zelo učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka in se uporablja pri urgentnih stanjih.

Zaviralec angiotenzinskih receptorjev in neprilizina (ARNI): to je kombinacija dveh sestavin, valsartana kot ARB in sakubitrida, ki inhibira neprilizin, ki istočasno inhibira učinek angiotenzina II in AT-1 receptorje in razgradnjo natriuretičnega peptida, kar povzroča vazodilatacijo. Dokazan je bil dodaten antihipertenzivni učinek ob valsartanu 320 mg.

Poleg tega pa moramo razmišljati o dodajanju posebnih skupin zdravil pri zdravljenju hipertenzije kot so SGLT2 inhibitorji in nesteroidni zaviralci mineralokortikoidnih receptorjev.

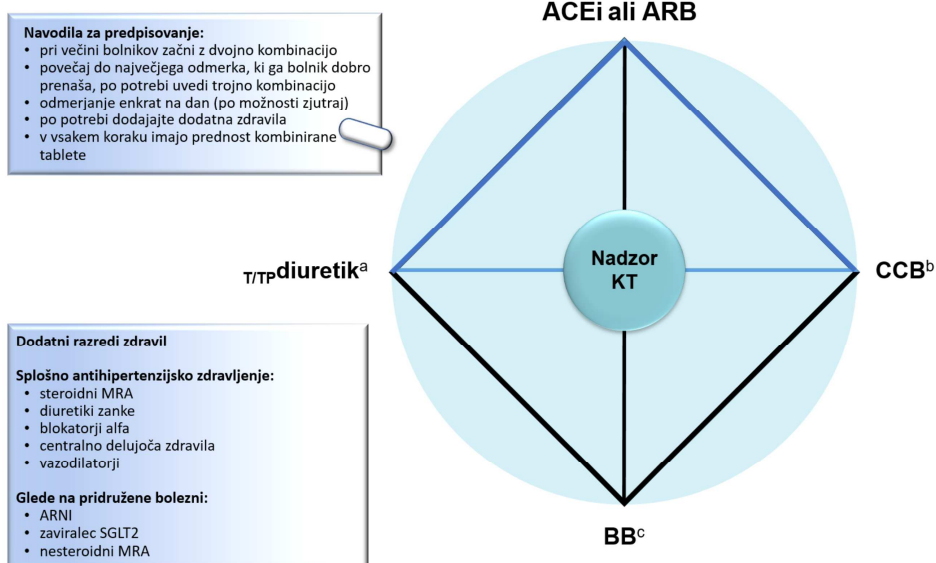
Vse skupaj bi povzeli v sliki 1.

Ko predpisujemo zdravila, se moramo zavedati tudi, da imajo vse skupine zdravil določena stanja, kjer jih ne moremo uporabiti, in določena stanja, kjer moramo biti z uporabo previdni.

Ta stanja podajamo v tabeli 2.

Kombinacije zdravil

Kot že zgoraj opisano, je zaželeno, da kombiniramo antihipertenzivna zdravila že takoj v začetku zdravljenja. Načeloma lahko kombiniramo vse skupine zdravil med seboj, vendar se moramo vedno vprašati, čemu naj ta kombinacija služi. Želimo, da je kombinacija zdravil metabolno nevtralna in varna za našega bolnika. Zato kombinacije BB in diuretikov niso najbolj zaželeni, vendar nam mora biti vodilo, da je naprej pomembna normalizacija krvnega tlaka.



Slika 1. Razredi zdravil za zniževanja krvnega tlaka

^auporaba diuretikov: razmislite o prehodu na diuretik zanke, če je oGF med 30 in 45 mL/min/1,73 m². Če je oGF <30 mL/min/1,73 m², uporabite diuretik zanke.

^bCCB, ki ni DHP, se ne sme kombinirati z BB, ^cBB je treba uporabiti v skladu s smernicami pri ustreznih indikacijah ali upoštevati pri več drugih stanjih. Začnite z dvojno kombinirano terapijo, vključno z zaviralcem RAS (bodisi ACEi ali ARB) in priporočenim T/TLdiuretikom ali CCB (debele modre črte). Trojna terapija vključuje kombinacijo treh razredov, kot je označeno z modrimi črtami.

Kombinacija RAS inhibitorjev nima dokazanih učinkov na srčno-žilno obolevnost, zato naj se ne bi uporabljala, možna je tudi večja pojavnost odpovedi ledvic, hiperkaliemija, hipotenzija. Še vedno pa jih lahko previdno uporabljamo pri proteinuriji oz. drugi specifični indikaciji.

Če je le možno vsakodnevno uporabimo kombinirano tableto s fiksnimi kombinacijami odmerkov in jih zvišamo do končnega možnega odmerka. To pomeni manj stranskih učinkov, hitrejše doseganje ciljnega tlaka in boljše sodelovanje bolnikov pri zdravljenju.

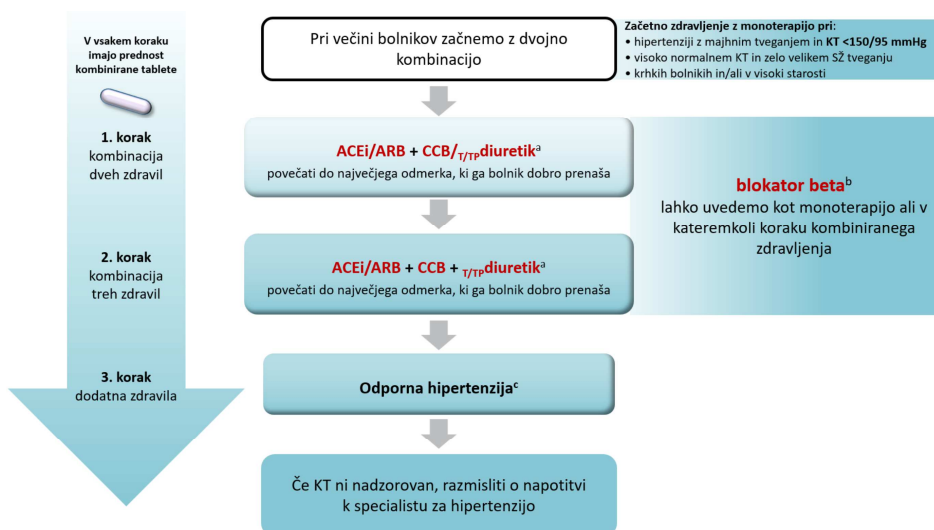
Potek medikamentoznega zdravljenja enostavne hipertenzije je naveden v sliki 2.

Zaključek

Najpomembnejša pri zdravljenju hipertenzije je kontrola krvnega tlaka do ciljnih vrednosti, primernih za posameznega bolnika. Potreben je vedno individualen pristop k zdravljenju. Izbiramo lahko med petimi osnovnimi

Tabela 2. Kontraindikacije pri predpisovanju antihipertenzivnih zdravil

Zdravilo	Kontraindikacije	Previdnost pri predpisovanju
ACEi	- nosečnost - pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost - predhodni angioedem - huda hiperkaliemija ($K^+ > 5,5$ mmol/L) - obojestranska stenoza ledvičnih arterij ali stenoza na solitarni (funkcionalni) ledvici	ženske v rodni dobi brez zanesljive kontracepcije
ARB	- nosečnost - pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost - predhodni angioedem - huda hiperkaliemija ($K^+ > 5,5$ mmol/L) - obojestranska stenoza ledvičnih arterij ali stenoza na solitarni (funkcionalni) ledvici	ženske v rodni dobi brez zanesljive kontracepcije
Blokator beta	- Huda astma - SA ali AV blok višje stopnje - bradikardija (srčni utrip < 60 /min)	- astma - motena toleranca za glukozo - atleti in telesno aktivni bolniki
DHP-CCB		- tahiaritmija - srčno popuščanje (HFrEF, NYHA III do IV) - hudi edemi nog
ne-DHP-CCB (verapamil, diltiazem)	- SA ali AV blok višje stopnje - huda disfunkcija LP (iztisni delež LP $< 40\%$), HFrEF - bradikardija (srčni utrip < 60 /min) - kombinacija z zdravili, pri katerih bi preko P-gp ali CYP3A4 lahko prišlo do pomembne interakcije	zaprtje
T/TPdiuretiki	- hiponatriemija - KLB zaradi obstruktivne uropatije - alergija na sulfonamide	- putika - motena toleranca za glukozo - nosečnost - hiperkalcemija - hipokaliemija - onkološki bolniki z metastazami v kosteh
MRA	- hiperkaliemija ($K^+ > 5,5$ mmol/L) - oGF < 30 mL/min/1,73 m²	kombinacija z zdravili pri katerih bi preko P-gp ali CYP3A4 (pri eplerenonu) lahko prišlo do pomembne interakcije



Slika 2. Medikamentozno zdravljenje enostavne hipertenzije

Navedeni algoritem je primeren pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo, bolnikih ki imajo s hipertenzijo povzročeno okvaro organov, pri bolnikih s sladkorno boleznijo, debelostjo, PAB in možgansko-žilno boleznijo

^apri oGF med 30 do 45 mL/min/1,73 m² razmislite o zamenjavi TTPdiuretika z diuretikom zanke, pri oGF <30 mL/min/1,73 m² uvedi diuretik zanke

^bBB: predpiši ob ustrezni indikaciji (s smernicami priporočeni uvedbi in/ali stanjih pri katerih je uvedba BB zaželena)

skupinami antihipertenzivnih skupin, ki jim dodajamo tudi ARNI in SGLT2 inhibitorje in antagoniste mineralokortikoidnih receptorjev, če je to smiselno. Če z osnovnimi skupinami zdravil in njihovimi kombinacijami ne dosežemo ciljnega krvnega tlaka, posežemo po alfa blokatorjih, centralno delujočih zdravilih in vazodilatatorjih. Če je le mogoče, začnemo s kombinirano tableto dveh antihipertenzivnih učinkovin in povečujemo odmerke po potrebi ter dodajamo še eno učinkovino v trojno kombinacijo. Priporočeno je, da kombiniramo najprej ACEi ali ARB in CCB in nato dodajamo diuretik. Ob pridruženih stanjih pa prilagajamo kombinacije, odvisno od pridruženega obolenja.

Literatura

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al., Authors/Task Force Members. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertens 2023; 41:1874–2071.

2. Thomopoulos C, Bazoukis G, Grassi G, Tsioufis C, Mancia G. Monotherapy vs combination treatments of different complexity: a meta-analysis of blood pressure lowering randomized outcome trials. *J Hypertens* 2021; 39:846–855.
3. Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, Lew RA, Woods P, Glassman PA, et al. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2022; 387:2401–2410.
4. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 385:2507–2519.

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA IN PRIDRUŽENE BOLEZNI – ALGORITMI ZDRAVLJENJA

Arterial Hypertension and Concomitant Diseases – Treatment Algorithms

Andrej Erhartič, Barbara Salobir

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

Izvleček

Arterijska hipertenzija je pogosto prisotna sočasno s številnimi drugimi boleznimi, v mnogih primerih gre tudi za vzročno povezavo. Značilnosti pridruženih bolezni usmerjajo tudi obravnavo hipertenzije in vplivajo na uvedbo antihipertenzijskih zdravil, ki odstopa od običajne, primerne za bolnike z nezapleteno hipertenzijo. V prispevku je opisano optimalno antihipertenzijsko zdravljenje pri nekaterih pridruženih boleznih.

Ključne besede: arterijska hipertenzija, srčno-žilne bolezni, kronična ledvična bolezen, sladkorna bolezen, odporna hipertenzija

Abstract

Arterial hypertension commonly presents simultaneously with other comorbidities, in many cases there is also a causal connection. The characteristics of comorbidities impact the management of hypertension and influence the choice of antihypertensive drugs which differs from the therapy appropriate for patients with uncomplicated hypertension. In the article the optimal hypertension treatment in the presence of comorbidities is presented.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, diabetes, resistant hypertension

Uvod

Arterijska hipertenzija je eden izmed najpomembnejših dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. Vodi lahko do razvoja hipertenzijske bolezni srca, koronarne bolezni, pojava aritmij (predvsem atrijske fibrilacije), prispeva lahko k razvoju valvularnih hib, cerebrovaskularnih bolezni, periferne arterijske bolezni ter kronične ledvične bolezni. Vodi lahko v nastanek srčnega popuščanja, tako z ohranjenim (HFpEF) kot

tudi z zmanjšanim iztisnim deležem (HFrEF). Pojav hipertrofije levega prekata močno poveča tveganje za njegov razvoj. Hkrati pa je, zaradi velike prevalence hipertenzije v populaciji, slednja pogosto prisotna ob drugih boleznih, zaradi katerih je potrebno antihipertenzijsko zdravljenje prilagoditi oz. uporabiti drugačne algoritme od osnovnega. V prispevku so opisane posebnosti antihipertenzijskega zdravljenja v prisotnosti koronarne bolezni, srčnega popuščanja, atrijske fibrilacije, kronične ledvične bolezni ter sladkorne bolezni, posebej pa še obravnava bolnikov z odporno hipertenzijo.

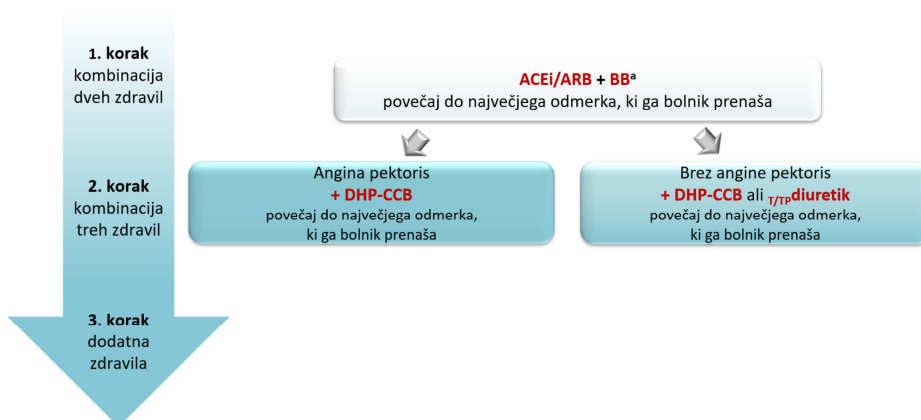
Hipertenzija in koronarna bolezen

Zdravljenje hipertenzije pomembno zmanjša tveganje za pojav koronarne bolezni.¹ Za zdravljenje arterijske hipertenzije z namenom preprečevanja koronarne bolezni se lahko uporabljajo vse glavne skupine antihipertenzijskih zdravil, vključno z ACEi, ARB, BB, CCB in tiazidnimi/tiazidom podobnimi diuretiki (kratice so razložene v sliki 1).

Pri bolnikih z znano obstruktivno ali neobstruktivno koronarno boleznijo uvedemo antihipertenzijska zdravila že pri tistih s krvnim tlakom v visoko normalnem območju.² Ciljne vrednosti krvnega tlaka so enake kot v splošni populaciji. V prvi vrsti se poslužimo zdravil s prognozično ugodnim učinkom, kot so ACEi (oz. ARB ob neprenašanju ACEi) in BB, katerih odmerke povečamo do največjega, ki ga bolnik dobro prenaša. Ciljna srčna frekvenca je vsaj pod 80 utripov/min.³ Če ima bolnik kljub uvedenemu zdravljenju še vedno simptomatiko angine pectoris, se nadalje v prvi vrsti poslužimo DHP-CCB. V odsotnosti simptomatike angine pectoris kot dodatno zdravilo izberemo DHP-CCB ali diuretik (slika 1).

Hipertenzija in srčno popuščanje

Ustrezno zdravljenje arterijske hipertenzije pomembno zmanjša tveganje za pojav srčnega popuščanja. Za zdravljenje arterijske hipertenzije se za preprečevanje srčnega popuščanja lahko uporabljajo vse glavne skupine antihipertenzijskih zdravil, vključno z ACEi, ARB, BB, CCB in tiazidnimi/tiazidom podobnimi diuretiki, ob nedoseganju ciljnih vrednosti krvnega tlaka pa se poslužimo tudi drugih antihipertenzijskih zdravil.⁴ Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in povečanim tveganjem za srčno-



Slika 1. Algoritem antihipertenzijskega zdravljenja pri bolnikih s koronarno boleznijo

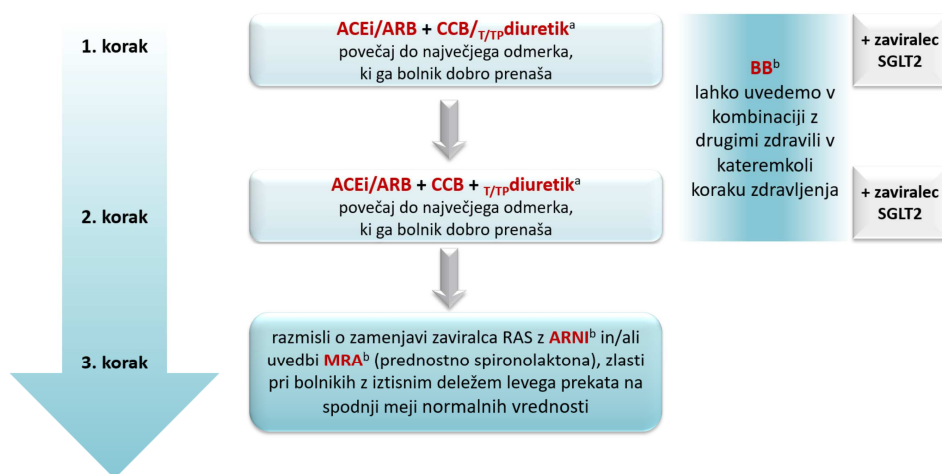
^aciljna srčna frekvenca je pod 80 utripov/min, v primeru, da so BB kontraindicirani ali jih bolnik ne prenaša, razmisli o uvedbi ne-DHP-CCB namesto DHP-CCB. Če je srčna frekvenca pod 50 utripov/min, BB in ne-DHP-CCB ne uvajamo. Kombinacija BB z ne-DHP-CCB ni priporočena. Enaka strategija je primerna za zdravljenje bolnikov s hipertenzijo in tako obstruktivno kot neobstruktivno koronarno boleznijo (INOCA in MINOCA)

ACEi – zaviralec konvertaze angiotenzina, ARB – antagonist angiotenzinskih receptorjev, BB – blokator beta, DHP-CCB – dihidropiridinski kalcijev antagonist, INOCA – ishemija miokarda brez obstruktivne koronarne bolezni, MINOCA – miokardni infarkt brez obstruktivne koronarne bolezni, ne-DHP-CCB – nedihidropiridinski kalcijev antagonist, TTP diuretik – tiazidni/tiazidom podobni diuretik

žilne dogodke so za izboljšanje prognoze, vključno z zmanjšanjem tveganja za pojav srčnega popuščanja, priporočeni zaviralci SGLT2.

Za zdravljenje HFrEF smernice priporočajo kombinacijo zdravil iz štirih temeljnih skupin (ACEi ali ARB ali ARNI, BB, MRA in SGLT2i), ki imajo vsa tudi antihipertenzijski učinek.⁵ Če pri bolniku s HFrEF krvni tlak kljub ustreznemu povečanju njihovih odmerkov še ni v ciljnem območju (kar je ob pogosto zmanjšanem minutnem volumnu redko), se dodatno lahko poslužimo tiazidnih in tiazidom podobnih diuretikov, ob izraženih znakih kongestije in/ali napredovali ledvični bolezni pa diuretikov zanke. Varna je tudi uporaba DHP-CCB. Uporaba ne-DHP-CCB pri bolnikih s HFrEF ni priporočena.

Arterijska hipertenzija predstavlja najpogostejši vzrok in hkrati najpogostejše pridruženo obolenje pri HFpEF.^{4,6} Za zdravljenje HFpEF so priporočeni SGLT2i,^{7,8} in v primeru kongestije diuretiki (glede na



Slika 2. Algoritem antihipertenzijskega zdravljenja pri bolnikih s HFpEF

^a pri oGF >45 mL/min/1,73 m² uvedi T_{TP} diuretik, pri oGF med 30 do 45 mL/min/1,73 m² razmisli o zamenjavi T_{TP} diuretika z diuretikom zanke, pri oGF <30 mL/min/1,73 m² ali kongestiji uvedi diuretik zanke

^b BB, MRA in SGLT2i predpiši z upoštevanjem smernic za zdravljenje HFpEF (lahko tudi pri bolnikih z nadzorovanim KT)

ACEi – zaviralec konvertaze angiotenzina, ARB – antagonist angiotenzinskih receptorjev, ARNI – zaviralec angiotenzinskih receptorjev/nepirilizina, BB – blokator beta, CCB – kalcijev antagonist, HFpEF – srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem, KT – krvni tlak, MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptorjev, oGF – ocena glomerulne filtracije, RAS – sistem renin-angiotenzin, T_{TP} diuretik – tiazidni/tiazidom podobni diuretik, SGLT2i – zaviralec natrijevih glukoznih koprenašalcev 2

klinično sliko in ledvično funkcijo izbiramo med diuretiki zanke ali tiazidnimi/tiazidom podobnimi diuretiki). Obe skupini zdravil imata antihipertenzivni učinek. Za zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolnikih s HFpEF so priporočeni ACEi ali ARB, primerni so tudi CCB, glede na klinično sliko in pridružene bolezni se lahko kadarkoli odločimo še za uvedbo BB. Zlasti pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata na spodnji meji normalnih vrednosti razmislimo tudi o zamenjavi uvedenega zaviralca RAS za ARNI in o dodatni uvedbi MRA (prednostno spironolaktona) (slika 2).

Hipertenzija in atrijska fibrilacija

Atrijska fibrilacija (AF) je najpogostejša klinično pomembna aritmija. Povezana je s povečanim tveganjem za možgansko kap, srčno popuščanje in z večjo celokupno srčno-žilno umrljivostjo. Arterijska

hipertenzija je zaradi svoje velike pogostnosti ter funkcijskih in strukturnih sprememb, ki jih povzroča na srcu, najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek AF.⁹ Pri bolnikih s povečanim tveganjem za pojav AF (kot so bolniki s krvnim tlakom v visoko normalnem območju, s hipertrofijo levega prekata in povečanim levim preddvorom), je priporočena dodatna obravnava za prepoznavo morebitne AF.¹⁰ Z uporabo preverjenih merilnikov krvnega tlaka z vgrajenim algoritmom za zaznavanje aritmij lahko izboljšamo prepoznavo AF. Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo je antihipertenzijsko zdravljenje priporočeno za preprečevanje pojava AF.

Pri bolnikih z AF je merjenje krvnega tlaka zahtevnejše zaradi povečane variabilnosti med posameznimi utripi. Za zanesljivo oceno krvnega tlaka so potrebne tri meritve z avskultacijsko metodo v ambulantni. Preverjeni avtomatski merilniki z oscilacijsko metodo zadovoljivo natančno izmerijo sistolični krvni tlak in le blago precenijo diastolični krvni tlak (za 2,1 mmHg) ter se lahko uporabljajo za merjenje krvnega tlaka v ambulantni in doma.¹¹

Antihipertenzijsko zdravljenje bolnikov z AF in arterijsko hipertenzijo zmanjša tveganje za pojav možganske kapi in drugih srčno-žilnih zapletov. Ciljne vrednosti krvnega tlaka so enake kot v splošni populaciji. Primerne so vse glavne skupine antihipertenzijskih zdravil, z namenom preprečevanja ponovitve AF razmislimo o uporabi BB in zaviralcev RAS (slika 3). Frekvenco prekatnega odgovora želimo pri vseh bolnikih z AF sprva zmanjšati pod 110 /min, ciljna frekvenca prekatnega odgovora pa je pod 80 /min (določena z EKG; drugi načini določitve niso dovolj natančni).¹² Za zmanjšanje frekvence prekatnega odgovora se v prvi vrsti poslužimo BB, v primeru nezadostnega učinka lahko dodamo digoksin ali ne-DHP-CCB (njihova kombinacija z BB ni priporočena) in amiodaron. Upoštevamo veljavna priporočila za obravnavo AF.¹³

Ob ugotovljeni AF je pomembno preprečevanje možganske kapi in drugih tromboemboličnih zapletov z antikoagulacijskimi zdravili po veljavnih priporočilih. Neurejena arterijska hipertenzija ob tem predstavlja dejavnik tveganja za velike krvavitve, vključno z intrakranialnimi. Zaželeno je, da je sistolični krvni tlak ob uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja pod 160 mmHg. Pri uporabi ne-DHP-CCB je potrebna previdnost zaradi možnih interakcij s peroralnimi antikoagulacijskimi zdravili.



Slika 3. Algoritem antihipertenzijskega zdravljenja pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo

^a srčno frekvenco v mirovanju sprva znižaj na <110 utripov/min, s ciljem <80 utripov/min, urejenost srčne frekvence spremljaj z EKG

ACEi – zaviralec konvertaze angiotenzina, ARB – antagonist angiotenzinskih receptorjev, BB – blokator beta, DHP-CCB – dihidropiridinski kalcijev antagonist, ne-DHP-CCB – nedihidropiridinski kalcijev antagonist, _{T/TP}diuretik – tiazidni/tiazidom podobni diuretik

Hipertenzija in ledvice

Hipertenzija je pomemben, neodvisni dejavnik tveganja za nastanek kronične ledvične bolezni (KLB) in napredovanje le-te do končne ledvične odpovedi. Hipertenzijska ledvična bolezen se kaže z upadom ocenjene glomerulne filtracije (oGF) in/ali albuminurijo. V sklopu osnovne diagnostike pri vseh bolnikih določimo kreatinin v serumu, oGF in albuminurijo (običajno z določanjem razmerja albumin/kreatinin v drugem jutranjem vzorcu urina).¹⁴

Pri bolnikih s KLB pogosto naletimo na odporno, nočno in prikrito hipertenzijo. Opazna je pretirana občutljivost na sol, retenca natrija/vode, aktivacija renin-angiotenzinskega (RAS) in simpatičnega živčnega sistema. Kasni zapleti KLB so povezani z razvojem povečane togosti arterij in obstruktivne apneje v spanju. Na zvišanje krvnega tlaka lahko vplivajo tudi specifična zdravila (npr. eritropoetin, glukokortikoidi, inhibitorji kalcineurina), ki jih uporabljamo pri napredovali KLB.¹⁵

Na osnovi razpoložljivih raziskav je pri bolnikih z nediabetično in diabetično KLB s proteinurijo priporočeno znižati sistolični krvni tlak

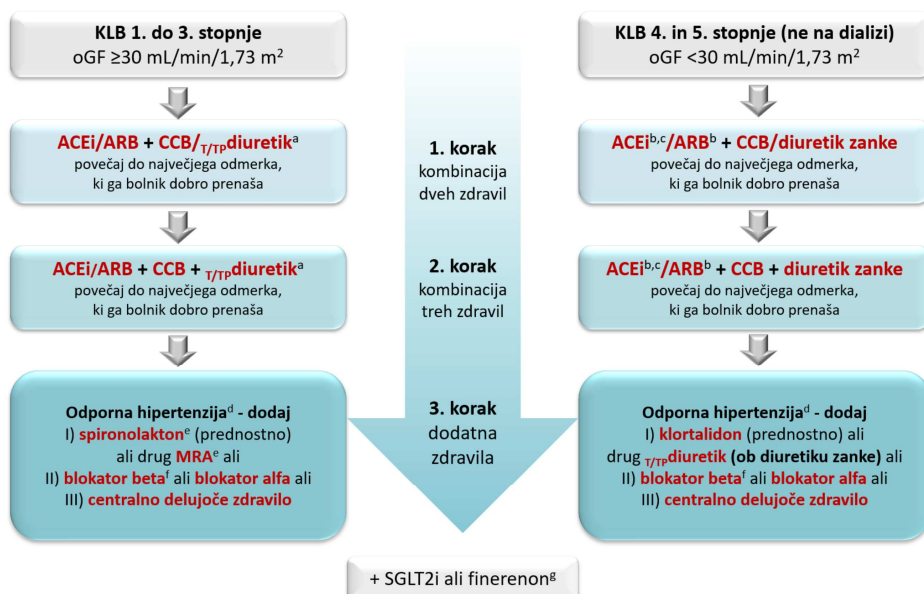
(SKT) <130 mmHg, diastolični (DKT) pa <80 mmHg, če bolnik to dobro prenaša. Znižanje SKT <120 mmHg in DKT <70 mmHg zaenkrat ni priporočeno.¹⁶

Vsem bolnikom s KLB je potrebno uvesti ustrezne spremembe življenjskega sloga s poudarkom na omejitvi vosa soli. Za doseganje priporočenih ciljnih vrednosti krvnega tlaka večina bolnikov s KLB potrebuje kombinacijsko zdravljenje, ki naj vsebuje zaviralec RAS (ACEi in ARB) s CCB ali tiazidnim/tiazidom podobnim diuretikom, če je oGF ≥ 45 mL/min/1,73 m². Če je oGF <30 mL/min/1,73 m², uvedemo diuretik zanke. Kadar je oGF med 30 in 45 mL/min/1,73 m², moramo oceniti ali je tiazidni oz. tiazidom podobni diuretik potrebno nadomestiti z diuretikom zanke. Zaviralci RAS zaradi dokazane upočasnitve KLB sodijo med zdravila prvega izbora. Zaželeno je, da se jih predpiše v maksimalnem prenosljivem odmerku (slika 4). Kombinacije ACEi ter ARB zaradi možnih resnih neželenih učinkov ne uporabljamo.¹⁷

Po uvedbi zaviralca RAS se oGF v prvih tednih pogosto zniža za 10–15%. Enak učinek ima lahko tudi pomembno znižanje krvnega tlaka samo. Zato je v prvih 4 do 8 tednih po uvedbi zdravljenja pomembno spremljati oGF in elektrolite v serumu. Če oGF upade za >30%, je treba zaviralec RAS ukiniti in preveriti ali je prisotna zožitev ledvičnih arterij. Uvedba zaviralcev RAS pri bolnikih s KLB lahko povzroči hiperkaliemijo in vodi v prekinitev zdravljenja z zaviralci RAS. Z uvedbo novega vezalca kalija (natrijev cirkonijev ciklosilikat) se kalij v serumu zniža, kar omogoči nadaljnje zdravljenje z zaviralci RAS.¹⁸

Dihidropiridinski kalcijevi antagonisti pri bolnikih s KLB s proteinurijo lahko proteinurijo povečajo, temu zapletu se izognemo, če jih predpisujemo v kombinaciji z zaviralci RAS.

Diuretiki so pri bolnikih s KLB zaradi povečane občutljivosti za natrij zelo učinkoviti. Ko se oGF zniža <45 mL/min/1,73 m², postanejo tiazidni in tiazidom podobni diuretiki, z izjemo klortalidona, manj učinkoviti in jih je treba nadomestiti z diuretiki zanke. Zdravljenje odporne hipertenzije s spironolaktonom je lahko zelo učinkovito.¹⁹ Zaradi možne posledične hiperkaliemije se uvedba spironolaktona pri KLB stopnje 3b ali več na splošno ne priporoča in je možna le v posebnih okoliščinah (nizka koncentracija kalija v serumu ali v kombinaciji z novimi vezalci kalija) in ob ustreznem laboratorijskem spremljanju.^{20,21}



Slika 4. Antihipertenzijsko zdravljenje pri bolnikih s hipertenzijo in kronično ledvično boleznijo

^a pri oGF <45 mL/min/1,73 m² oceni potrebo po zamenjavi T/TPdiuretika z diuretikom zanke

^b previdnost pri uvajanju zaviralcev RAS, začni z nizkim odmerkom

^c odmerek zdravil prilagodi ledvični funkciji

^d glej definicijo odporne hipertenzije!

^e previdnost pri predpisovanju MRA pri oGF <45 mL/min/1,73 m² ali K >4,5 mmol/L

^f BB predpiši ob ustrezni indikaciji (pri stanjih pri katerih je uvedba BB zaželena) na katerikoli stopnji zdravljenja

^g SGLT2i in finerenon uvedi ob ustrezni indikaciji in skladno z njuno odobritvijo za zdravljenje KLB; finerenona ne kombiniramo z drugimi MRA

ACEi – zaviralec konvertaze angiotenzina, ARB – antagonist angiotenzinskih receptorjev, BB – blokator beta, CCB – kalcijev antagonist, KT – krvni tlak, K – kalij, KLB – kronična ledvična bolezen, MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptorjev, oGF – ocena glomerulne filtracije, RAS – sistem renin-angiotenzin, SGLT2i – zaviralec natrijevih glukoznih koprenašalcev 2, T/TPdiuretik – tiazidni/tiazidom podobni diuretik

Zaviralci SGLT2 (SGLT2i) in nesteroidni antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev (MRA), tudi ob dobro nadzorovanem krvnem tlaku, upočasnijo napredovanje KLB in vplivajo na manjšo srčno-žilno obolevnost in umrljivost bolnikov s KLB. Ta zdravila le blago znižajo krvni tlak (za nekaj mmHg) in vplivajo na zmanjšanje albuminurije. Zaradi navedenih učinkov je pri bolnikih s KLB, poleg uvedbe ustreznih

sprememb življenjskega sloga in antihipertenzijskih zdravil, priporočena tudi uvedba SGLT2i ali finerenona. SGLT2i uvedemo bolnikom z diabetično in nediabetično KLB z albuminurijo,²² finerenon pa bolnikom z diabetično nefropatijo in albuminurijo.²³

Renovaskularna hipertenzija je pogost vzrok sekundarne hipertenzije. V 90% je zožitev ledvične arterije posledica ateroskleroze, v 10% pa fibromuskularne displazije (FMD). Pri bolnikih s hemodinamsko pomembno zožitvijo ledvične arterije ($\geq 70\%$) s FMD optimalno zdravljenje predstavlja perkutana transluminalna angioplastika (PTR) brez vstavitve opornice.^{24,25} Mesto PTR pri bolnikih z aterosklerotično zožitvijo ledvične arterije ni povsem jasno. Glede na dogovor stroke revaskularizacijo ponudimo bolnikom s potrjeno sekundarno renovaskularno hipertenzijo in zelo ogroženim bolnikom s potrjeno hemodinamsko pomembno ($\geq 70\%$) zožitvijo ledvične arterije. Samo z antihipertenzijskimi zdravili zdravimo bolnike z asimptomatsko aterosklerotično zožitvijo ledvične arterije ($< 70\%$), bolnike z blago ali zmerno hipertenzijo, ki jo je mogoče nadzorovati z zdravili in bolnike z neviabilnim ledvičnim parenhimom, pri katerih z revaskularizacijo ni pričakovati izboljšanja.²⁶

Transplantacija ledvice zaradi daljšega preživetja in boljše kvalitete življenja bolnikov s končno ledvično odpovedjo predstavlja optimalno nadomestno zdravljenje. Po transplantaciji ledvice se krvni tlak zniža (pri CSKT $-8/-5$ mmHg), potreba po antihipertenzijskih zdravilih pa se zmanjša. Kljub vplivu transplantacije na znižanje krvnega tlaka, je hipertenzija prisotna pri več kot 95% bolnikov. Povišan krvni tlak je povezan z upadom ledvične funkcije, okvaro organov in srčno-žilnimi dogodki, vpliva pa tudi na slabše preživetje presadka in bolnikov. Zaradi zelo pogoste prikrite hipertenzije, odsotnosti upadanja krvnega tlaka v nočnem času in nočne hipertenzije, je potrebno krvni tlak spremljati s CSKT in meritvami doma.

Na razvoj hipertenzije pri bolnikih s transplantirano ledvico poleg tradicionalnih dejavnikov vplivajo še dejavniki, ki so povezani s KLB in dejavniki, ki so posledica same transplantacije in zdravil, ki jih bolniki prejemajo zaradi transplantacije (npr. glukokortikoidi, ciklosporin, takrolimus).²⁷

Pri bolnikih s transplantirano ledvico je priporočeno znižanje SKT pod 130 mmHg z uvedbo ustreznih sprememb življenjskega sloga (enako kot pri KLB) in kombinacijo antihipertenzijskih zdravil. Zaradi dokazanih učinkov na boljše preživetje presadka je zaželeno, da se v zgodnjem obdobju po transplantaciji uvede DHP-CCB. Učinkoviti so tudi tiazidni/tiazidom podobni diuretiki. Po uvedbi zaviralcev RAS je potrebna pozornost zaradi večje incidence hiperkaliemije.²⁸ Pri bolnikih s transplantirano ledvico in nenadzorovanim krvnim tlakom ali nenadnim nastankom hipertenzije je potrebno izključiti prisotnost stenoze ledvične arterije, ki jo je večinoma mogoče uspešno razrešiti s PTRa.

Hipertenzija in sladkorna bolezen

Hipertenzija je pogosta pri sladkorni bolezni tipa 1 in veliko bolj pri sladkorni bolezni tipa 2. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo so značilnosti hipertenzije drugačne kot pri tistih brez sladkorne bolezni. Najpogostejše značilnosti so večje zvišanje SKT, večji pulzni tlak, večja variabilnost KT, neupadanje (»non-dipping«) KT ponoči, občutljivost na sol, nagnjenost k hiperkalemiji in ortostatski hipotenziji. Hipertenzija je povezana z značilnimi s hipertenzijo povzročenimi okvarami organov (HPOO) in zapleti. Farmakološko zdravljenje je treba začeti, ko je SKT ≥ 140 mmHg ali DKT ≥ 90 mmHg. Priporočene ciljne vrednosti so SKT < 130 mmHg (vendar ne < 120 mmHg) ter DKT < 80 mmHg (vendar ne < 70 mmHg). Te vrednosti nudijo boljšo zaščito v primerjavi z višjimi vrednostmi krvnega tlaka, zlasti pred možgansko kapjo.²⁹

Strategija zdravljenja z antihipertenzijskimi zdravili je enaka kot v splošni populaciji. Pogosto je težje doseči ciljne vrednosti krvnega tlaka. Vse skupine antihipertenzijskih zdravil zmanjšajo pojavnost srčno-žilnih dogodkov pri sladkorni bolezni tipa 2. Zdravljenje mora vključevati zaviralce RAS, ker preprečujejo pojav in napredovanje ledvičnih zapletov sladkorne bolezni učinkoviteje kot antihipertenzivi iz drugih farmakoloških skupin. Novejši antidiabetiki, tj. SGLT2³⁰ in agonisti receptorjev GLP-1 (GLP-1 RA),³¹ zmanjšajo makrovaskularne in mikrovaskularne zaplete pri sladkorni bolezni tipa 2. Novi nesteroidni MRA finerenon zagotavlja zaščito srca in ledvic pri bolnikih z diabetično nefropatijo (tabela 1).

Tabela 1. Strategija zdravljenja hipertenzije pri bolnikih s sladkorno boleznijo

Priporočila	Razred priporočila	Raven dokazov
pri bolnikih s sladkorno boleznijo je potrebno spremljanje krvnega tlaka s ciljem odkrivanja arterijske hipertenzije, saj je pogosta spremljajoča bolezen, povezana s povečanim srčno-žilnim tveganjem in tveganjem za ledvične dogodke.	I	A
pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je pogosto neupadanje (non-dipping) KT ali poraščanje KT ponoči, zato je potrebno celodnevno spremljanje krvnega tlaka.	I	B
antihipertenzijsko zdravljenje pri sladkorni bolezni tipa 2 je priporočeno zaradi zaščite pred makrovaskularnimi in mikrovaskularnimi zapleti.	I	A
pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 se priporoča takojšnje ukrepanje na področju življenjskega sloga in zdravljenje z antihipertenzijskimi zdravili, kadar je SKT ≥ 140 mmHg in DKT ≥ 90 mmHg.	I	A
strategija zdravljenja z zdravili pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je enaka kot pri bolnikih brez sladkorne bolezni, cilj je znižanje KT pod $<130/80$ mmHg.	I	A
nadzor krvnega tlaka pri sladkorni bolezni je težko doseči, zato je praviloma potrebno kombinacijsko zdravljenje.	I	B
zaviralci SGLT2 se priporočajo za zmanjšanje srčno-žilnih in ledvičnih dogodkov pri sladkorni bolezni tipa 2. Ta zdravila znižujejo vrednosti krvnega tlaka.	II	A
zaradi svojih nefroprotektivnih in kardioprotektivnih lastnosti se pri bolnikih z diabetično kronično ledvično boleznijo in albuminurijo lahko uporablja nesteroidni selektivni antagonist mineralokortikoidnih receptorjev finerenon, ki tudi nekoliko zniža krvni tlak.	I	A
o morebitnih koristih kombiniranja zaviralcev SGLT2 in finerenona so na voljo le omejeni podatki.	II	C

Odporna hipertenzija

O odporni (rezistentni) hipertenziji govorimo, kadar s priporočenim režimom zdravljenja, ki vključuje spremembe življenjskega sloga in kombinacijo treh zdravil (zaviralec RAS, diuretik in CCB) v optimalnih odmerkih ali v odmerkih, ki jih bolnik še dobro prenaša, ne uspemo



Slika 5. Strategija zdravljenja odporne hipertenzije

^a pri oGF >45 mL/min/1,73 m² uvedi T/TPdiuretik, pri oGF med 30 do 45 mL/min/1,73 m² razmisli o zamenjavi T/TPdiuretika z diuretikom zanke, pri oGF <30 mL/min/1,73 m² uvedi diuretik zanke

^b previdnost pri uvajanju MRA pri oGF <45 mL/min/1,73 m² ali K >4,5 mmol/L

^c MRA so pri oGF <30 mL/min/1,73 m² kontraindicirani

^d BB predpiši ob ustrezni indikaciji (pri stanjih pri katerih je uvedba BB zaželena) na katerikoli stopnji zdravljenja

ACEi – zaviralec konvertaze angiotenzina, ARB – antagonist angiotenzinskih receptorjev, BB – blokator beta, CCB – kalcijev antagonist, KT – krvni tlak, K – kalij, MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptorjev, oGF – ocena glomerulne filtracije, T/TPdiuretik – tiazidni/tiazidom podobni diuretik

znižati v ambulantni izmerjenega KT pod 140/90 mmHg in je nezadosten nadzor KT potrjen tudi z meritvami izven ambulate (prednostno s CSKT) pri bolniku z ugotovljeno dobro adherenco; potrebno je tudi izključiti psevdorezistentno (navidežno odporno) hipertenzijo in sekundarne vzroke hipertenzije. Ob doslednem upoštevanju definicije je prevalenca odporne hipertenzije okoli 5%. V diagnostični obravnavi moramo najprej zanesljivo izmeriti krvni tlak, opraviti preiskave za izključitev sekundarne

hipertenzije in psevdohipertenzije (lažno visoke vrednosti KT zaradi kalcifikacij brahialne arterije, kar je pogosto pri starostnikih in bolnikih s KLB) ter izključiti obstruktivno spalno apnejo. Potrebno je prepoznati jemanje zdravil ali substanc, ki zvišajo KT in oceniti adherenco za zdravljenje, tako farmakološko kot nefarmakološko.³² Pri tej skupini bolnikov je potrebno poudariti velik pomen nefarmakoloških ukrepov. Predlagan algoritem zdravljenja je prikazan na sliki 5.

Zaključek

Uvedba in izbira antihipertenzijskih zdravil nista odvisni zgolj od vrednosti krvnega tlaka, temveč tudi od pridruženih bolezni. Priporočeni algoritmi zdravljenja se razlikujejo glede na prisotnost posameznih pridruženih bolezni in so namenjeni optimalnemu nadzoru krvnega tlaka ter simptomov drugih bolezni ter zmanjšanju srčno-žilnih dogodkov in umrljivosti.

Literatura

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913.
2. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35:2150–2160.
3. Manolis AJ, Boden WE, Collins P, Dechend R, Kallistratos MS, Lopez Sendon J, et al. State of the art approach to managing angina and ischemia: tailoring treatment to the evidence. *Eur J Intern Med* 2021; 92:40–47.
4. Kasiakogias A, Rosei EA, Camafort M, Ehret G, Faconti L, Ferreira JP, et al. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: position paper by the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2021; 39:1522–1545.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42:3599–3726.
6. Kjeldsen SE, von Lueder TG, Smiseth OA, Wachtell K, Mistry N, Westheim AS, et al. Medical therapies for heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension* (Dallas, Tex: 1979) 2020; 75:23–32.
7. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387:1089–1098.
8. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385:1451–1461.

9. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacological research* 2018; 128:322–326.
10. Verberk WJ, Omboni S, Kollias A, Stergiou GS. Screening for atrial fibrillation with automated blood pressure measurement: Research evidence and practice recommendations. *Int J Cardiol* 2016; 203:465–473.
11. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, Destounis A, Karpettas N, Kalogeropoulos P, et al. Blood pressure measurement in atrial fibrillation: review and meta-analysis of evidence on accuracy and clinical relevance. *J Hypertens* 2019; 37:2430–2441.
12. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016; 388:818–828.
13. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42:373–498.
14. Loutradis C, Sarafidis P. Hypertension in patients with advanced chronic kidney disease. In: Mancia G, Grassi G, Tsoufis K, Dominiczak A, Rosei EA, editors. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension*. Boca Raton: CRC Press; 2019.
15. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet (London, England)* 2015; 386:1588–1598.
16. Aggarwal R, Petrie B, Bala W, Chiu N. Mortality outcomes with intensive blood pressure targets in chronic kidney disease patients. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2019; 73:1275–1282.
17. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369:1892–1903.
18. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, Cleland JGF, Ives N, Brettell E, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022; 387:2021–2032.
19. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386:2059–2068.
20. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:1540–1550.
21. Hoy SM. Sodium zirconium cyclosilicate: a review in hyperkalaemia. *Drugs* 2018; 78:1605–1613.
22. Piperidou A, Sarafidis P, Boutou A, Thomopoulos C, Loutradis C, Alexandrou ME, et al. The effect of SGLT-2 inhibitors on albuminuria and proteinuria in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hypertension* 2019; 37:1334–1343.
23. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43:474–484.

24. Gornik HL, Persu A, Adlam D, Aparicio LS, Azizi M, Boulanger M, et al. First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 2019; 37:229–252.
25. Persu A, Giavarini A, Touz e E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M, et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Journal of Hypertension* 2014; 32:1367–1378.
26. Pappaccogli M, Robberechts T, Lengel e JP, Van der Niepen P, Sarafidis P, Rabbia F, et al. Endovascular versus medical management of atherosclerotic renovascular disease: update and emerging concepts. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2023; 80:1150–1161.
27. Opelz G, Dohler B, Collaborative Transplant S. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *€ Am J Transplant* 2005; 5:2725–2731.
28. Pisano A, Bolignano D, Mallamaci F, D'Arrigo G, Halimi J-M, Persu A, et al. Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2020; 35:878–887.
29. Ilkun OL, Greene T, Cheung AK, Whelton PK, Wei G, Boucher RE, et al. The Influence of Baseline Diastolic Blood Pressure on the Effects of Intensive Blood Pressure Lowering on Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43:1878–1884.
30. Caruso I, Cignarelli A, Sorice GP, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. Cardiovascular and Renal Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonists vs. Other Glucose-Lowering Drugs in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *Metabolites* 2022;12.
31. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20:189.
32. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res* 2019; 124:1124–1140.

OBRAVNAVA STAROSTNIKA S HIPERTENZIJO

Treatment of the Elderly with Hypertension

Amela Kabaklić,^{1,2} Nina Filipič Babnik¹

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

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

Izvleček

Arterijska hipertenzija postaja s starostjo vedno bolj pogosta in je njena pojavnost pri starostnikih zato zelo velika. Starost sama po sebi nikoli ne sme biti zadržek za zdravljenje, saj je visok KT pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilne zaplete tudi pri najstarejših. Zdravljenje hipertenzije pri starostnikih je veliko večji izziv kot pri mlajši populaciji bolnikov. Slepо upoštevanje ciljnih vrednosti krvnega tlaka pri starostnikih je lahko past, ki vodi v številne zaplete. Pred uvedbo antihipertenzivnega zdravljenja je potrebno opraviti geriatrično oceno. Starejše bolnike moramo skrbno spremljati in pravočasno ugotoviti morebitne neželene učinke antihipertenzivnega zdravljenja.

Ključne besede: starostnik, hipertenzija

Abstract

Arterial hypertension (AH) becomes progressively more common with advancing age, with a very high prevalence in the elderly. Age itself shall never be a barrier to hypertension treatment, as high BP is an important risk factor even in advanced age. Treatment of hypertension in the elderly is a much greater challenge than in younger patients. Blind adherence to blood pressure (BP) target values in the elderly may be a trap that leads to many complications. Prior to the introduction of antihypertensive treatment, the geriatric assessment shall be performed. Elderly patients have to be carefully monitored and potential side effects of antihypertensive treatment shall be identified in time.

Keywords: elderly, hypertension

Uvod

Pojavnost arterijske hipertenzije (AH) se vztrajno povečuje, večinoma na račun staranja populacije, posebej na račun populacije starejših od 80

let, ki se v zadnjih desetletjih izredno povečuje. Ocenjujejo, da je pojavnost AH 60% pri starejših od 60 let in 75% pri starejših od 75 let.^{1,2} AH pri starostnikih je dejavnik tveganja za nastanek srčnega popuščanja, koronarne srčne bolezni, možganske kapi, periferne arterijske bolezni, kronične ledvične odpovedi, kognitivnega upada in demence.³ Pri starostnikih je prognostično veliko bolj pomemben sistolični krvni tlak kot diastolični. Hkrati je izolirana sistolična hipertenzija (ISH) predominantna oblika hipertenzije pri starostnikih, posebej po 70. letu starosti. Čeprav kronološka starost ni edini dejavnik, ki opredeljuje pristop k zdravljenju hipertenzije, sta dve starostni ločnici, ki ju je smiselno upoštevati. Ena je definirana s starostjo ≥ 65 let (toda < 80 let), ko se procesi staranja arterij pospešijo in vodijo v togost arterijske stene ter v posledičen hiter porast sistoličnega krvnega tlaka (SKT) in pulznega tlaka s sočasnim znižanjem diastoličnega krvnega tlaka (DKT). Po 65. letu veliko ljudi preneha z aktivnim profesionalnim delom, kar ima tudi določen vpliv na psihofizično zdravje in obolevnost. Vendar je funkcionalni status večine ljudi, starih med 65 in 79 let, dober. Drugo starostno ločnico predstavlja starost ≥ 80 let. Pri teh starostnikih je veliko več takih s krhkostjo, slabšim funkcionalnih in kognitivnim statusom ter polimorbidnostjo. Ta skupina je veliko bolj heterogena in predstavlja za zdravljenje tudi večji izziv.¹

Kronološka starost pogosto slabo korelira z biološko starostjo. Prepoznavna krhkih starostnikov in tistih, ogroženih za razvoj krhkosti, je bistven del ustreznega zdravljenja. Krhkost je posledica s starostjo povezanega zmanjšanja funkcionalnih rezerv organskih sistemov. Zanj je značilno visoko tveganje za neugodne izide, kot so obolevnost, pogoste hospitalizacije in umrljivost. Izguba neodvisnosti, kognitivni upad, polimorbidnost in drugi geriatrični sindromi so pomembni dejavniki, ki vplivajo na tveganja in koristi antihipertenzivnega zdravljenja.⁴

Ortostatska hipotenzija in starostniki

Ortostatska hipotenzija (OH) je pogosta motnja pri starostnikih, a je pogosto neprepoznana. Poročajo o več kot 20% prevalenci pri starejših od 60 let in več kot 30% prevalenci pri starejših od 70 let. OH predstavlja dejavnik tveganja za srčno-žilno in splošno umrljivost. Spregledana OH pri starostniku z AH v sedečem oz. ležečem položaju lahko z uvedbo antihipertenzivne terapije in/ali izbiro neustreznih antihipertenzivnih zdravil vodi do pomembnega poslabšanja kakovosti življenja, do sinkop

in travmatskih poškodb ter drugih življenje ogrožajočih zapletov. Pri vseh starejših bolnikih je potrebno opraviti ortostatski test z merjenjem KT pri spremembi položaja telesa iz ležečega v stoječi položaj po 1 in 3 minutah. OH je definirana kot znižanje SKT stoje za vsaj 20 mmHg in/ali DKT za 10 mmHg v primerjavi z meritvijo leže po 3 minutah ali z znižanjem SKT pod 90 mmHg.⁵⁻⁸

Zdravljenje arterijske hipertenzije pri bolnikih starih od 65 do 79 let

Priporočila glede nefarmakološkega zdravljenja bolnikov, starih od 65 do 79 let, se bistveno ne razlikujejo od priporočil, ki veljajo za mlajšo populacijo in vključujejo izboljšanje življenjskega sloga z ukrepi, kot so omejitve vnosa soli, zadosten vnos kalija, zdrava prehrana, vzdrževanje primerne telesne teže, redna telesna aktivnost, obvladovanje stresa, največ zmerno uživanje alkohola in opustitev kajenja.¹

Raziskave so pokazale, da antihipertenzivno zdravljenje pri bolnikih, starih od 65 do 79 let, pomembno zmanjša celokupno umrljivost, srčno-žilno obolevnost in umrljivost. Pokazale so tudi, da bolniki v splošnem antihipertenzivno zdravljenje dobro prenašajo. Najnovejše ESH (»European Society of Hypertension«) smernice za zdravljenje hipertenzije priporočajo uvedbo antihipertenzivne terapije pri KT 140/90 mmHg (tabela 1, tabela 2). Primarni cilj je znižanje KT <140/80 mmHg. Novejše raziskave (STEP, SPRINT) so pokazale, da pri tej populaciji bolnikov dodatno znižanje SKT <130 mmHg (ciljni KT 110–129 mmHg) dodatno zmanjša pojavnost srčno-žilnih dogodkov. Metaanaliza 32 randomiziranih raziskav (96.549 bolnikov) je pokazala manjšo pojavnost srčno-žilnih dogodkov ob doseganju SKT 140 mmHg in dodatno zmanjšanje pojavnosti srčno-žilnih dogodkov ob znižanju SKT <130 mmHg v primerjavi s tistimi, ki so imeli SKT v območju 130–139 mmHg, kar velja tudi za bolnike, pri katerih je bil DKT <80 mmHg v primerjavi s tistimi v območju 80–89 mmHg. Zato nove smernice priporočajo, da je primarni cilj znižanje SKT v območje 130–139 mmHg. V primeru dobrega prenašanja antihipertenzivne terapije in odsotnosti znakov hipoperfuzije organov priporočajo kot sekundarni cilj znižanje KT v območje 120–129/70–79 mmHg. Pomembno je poudariti, da ta priporočila ne veljajo za bolnike z ISH.¹

Tabela 1. Obravnava hipertenzije pri starostnikih: priporočila in raven dokazov

Bolniki stari 65-79 let	Nivo priporočila	Raven dokazov
Priporočena mejna vrednost krvnega tlaka v ambulantni za začetek zdravljenja z zdravili je 140/90 mmHg.	I	A
Primarni cilj zdravljenja je znižanje krvnega tlaka pod 140/80 mmHg	I	A
Znižanje krvnega tlaka 130/80 mmHg je možno, če bolnik zdravljenje dobro prenaša.	I	B
Bolniki stari 65-79 let z izolirano sistolično hipertenzijo		
Primarni cilj zdravljenja je znižati SKT v območje od 140 do 150 mmHg.	I	A
V poštev lahko pride tudi znižanje SKT v ambulantni v območje od 130 do 139 mmHg, če bolniki zdravljenje dobro prenašajo. Previdnost je potrebna v primeru, da je DKT že pod 70 mmHg.	I	B
V namenskih randomiziranih kliničnih raziskavah pri starejših bolnikih z ISH so bili večinoma uporabljeni zaviralci kalcijevih kanalčkov in tiazidi/tiazidom podobni diuretiki. Zaradi pogostih pridruženih bolezni in potrebe po kombiniranem zdravljenju za nadzor SKT se lahko uporabljajo tudi vsi drugi glavni razredi zdravil.	I	A
Začetek zdravljenja s kombinacijo dveh zdravil se priporoča tudi pri večini bolnikov z ISH, z izjemo krhkih posameznikov.	I	C
Bolniki ≥80 let		
Priporočena mejna vrednost SKT za začetek zdravljenja z zdravili je 160 mmHg.	I	B
Nekaterim bolnikom lahko uvedemo zdravila tudi pri SKT od 140 do 160 mmHg.	II	C
Ciljni SKT je v območju od 140 do 150 mmHg in ciljni DKT <80 mmHg.	I	A
V poštev lahko pride tudi znižanje SKT v območje od 130 do 139 mmHg, če bolniki zdravljenje dobro prenašajo. Previdnost je potrebna v primeru, da je DKT že pod 70 mmHg.	II	B

SKT – sistolični krvni tlak, DKT – diastolični krvni tlak, ISH – izolirana sistolična hipertenzija

Pri bolnikih z ISH zaradi preprečitve pretiranega znižanja DKT priporočajo uvedbo anihipertenzivne terapije pri SKT 160 mmHg in

Tabela 2. Dodatna priporočila pri starejših bolnikih

Dodatna priporočila	Nivo priporočila	Raven dokazov
Pri krhkih bolnikih je potrebno odločitev o pričetku zdravljenja ter ciljne vrednosti krvnega tlaka prilagoditi posamezniku.	I	C
SKT naj ne bo nižji od 120 mmHg in/ali DKT naj ne bo nižji od 70 mmHg.	III	C
Pri bolnikih pri katerih je SKT precej nad ciljnim vrednostmi in je hkrati DKT nizek oz. pod 70 mmHg, je potrebno SKT nižati previdno in postopoma	II	C
O zmanjšanju intenzivnosti zdravljenja lahko razmislimo pri bolnikih, starih 80 let ali več, z nizkim SKT (<120 mmHg) ali ob hudi (simptomatski) ortostatski hipotenziji ali visoki stopnji krhkosti.	II	C
Prekinitev zdravljenja z zdravili za zniževanje krvnega tlaka zgolj na podlagi starosti, tudi pri starih ≥80 let, ni priporočljiva, če bolnik zdravljenje dobro prenaša.	III	B
Pri starejših bolnikih zdravljenje pričnemo z nižjimi odmerki ali monoterapijo, stopnjevanje mora biti počasnejše.	II	C
Odkrivanje ortostatske hipotenzije pri starejših bolnikih naj bo sistematično, tudi v odsotnosti simptomov. Pri bolnikih z ortostatsko hipotenzijo je potrebno razmisliti o zmanjšanju ali ukinitvi zdravil.	I	C
Pri starostnikih s hipertenzijo je vedno treba oceniti funkcionalni status in stopnjo neodvisnosti, vključno s kognitivnimi funkcijami.	I	C
Pri bolnikih z zmanjšanim funkcionalnim statusom in zmanjšano stopnjo neodvisnosti in/ali demenco je zdravljenje potrebno prilagoditi individualno	I	C

SKT – sistolični krvni tlak, DKT – diastolični krvni tlak

definirajo kot primarni cilj znižanje SKT v območje 140–149 mmHg. Upoštevajoč podatke randomiziranih raziskav, ki so pokazale prognozično ugodne učinke dodatnega znižanja SKT, smernice priporočajo premislek o dodatnem znižanju SKT v območje 130–139 mmHg v primeru dobrega prenašanja antihipertenzivne terapije in ob odsotnosti znakov hipoperfuzije organov.¹ Potrebno se je zavedati, da omenjene ciljne vrednosti KT veljajo za bolnike, ki nimajo simptomov

hipotenzije ali OH. V kolikor so le-ti prisotni, je ciljne vrednosti potrebno opredeliti individualno in KT znižati postopno, upoštevajoč simptome in KT, izmerjen stoje.^{1,3}

Zaradi pogostega nedoseganja ciljnih vrednosti KT (tudi ko gre za hipertenzijo 1. stopnje) ob zdravljenju z monoterapijo, smernice pri zdravljenju starejših ne-krhkih bolnikov priporočajo začetno uvedbo kombiniranega zdravljenja z dvema učinkovinama v nižjih odmerkih, skrbno spremljanje in pravočasno ugotavljanje morebitnih stranskih učinkov ali neprenašanja. Pri starejših bolnikih, ki so zelo krhki in starih bolnikih (>80 let), pri katerih je polifarmacija pogosta in z zdravili povzročene težave neposredno korelirajo s številom zdravil, je primerno pričeti z monoterapijo.¹

V odsotnosti specifičnih indikacij ni jasnih dokazov o dolgoročni koristnosti ali škodljivosti določene skupine zdravil. Torej, starostnike lahko zdravimo z zdravili iz katere-koli od petih priporočenih skupin antihipertenzivnih zdravil. Potrebno pa se je zavedati, da so starostniki bolj dovzetni za stranske učinke zaviralcev beta receptorjev, med katerimi so najbolj pomembni utrujenost in motnje spanja (moteče sanje, nespečnost), ki lahko pomembno okrnijo kvaliteto življenja. Zato naj zaviralci beta receptorjev ne bi bili prva izbira pri zdravljenju starejših, razen v primeru obstoja drugih bolezni, zaradi katerih je potrebno zdravljenje z beta zaviralcem.¹

Zdravljenje hipertenzije pri bolnikih starih 80 let in več

Nefarmakološko zdravljenje hipertenzije pri bolnikih, starejših od 80 let, je drugačno kot pri mlajši populaciji bolnikov. Pri njih lahko zmanjšanje telesne teže hitro privede do izgube mišične mase, sarkopenije in podhranjenosti, zato hujšanja, razen pri zelo debelih, ne priporočajo. Omejitev vnosa soli lahko povzroči hiponatriemijo in podhranjenost, zato priporočilo o omejitvi vnosa soli velja le za tiste, pri katerih je vnos soli >10 g na dan. Velik poudarek je na vzdrževanju ustrezne telesne aktivnosti, ki jo je potrebno prilagoditi celotnemu funkcionalnemu statusu posameznika in kulturološkemu okolju. Skupinske telesne aktivnosti (ples, thai-chi, hoja) imajo prednost, ker omogočajo tudi socialne stike in preprečujejo osamljenost in socialno izoliranost.¹

V preteklosti starostniki niso bili vključeni v velike raziskave iz različnih razlogov, kot so polimorbidnost, polifarmacija, heterogenost dejavnikov,

ki vplivajo na izid raziskav, strahu pred pomembnimi stranskimi učinki in drugih razlogov. Zato imamo za starostnike na voljo bistveno manj strokovnih priporočil za zdravljenje in obravnavo bolezni, ki temeljijo na podatkih iz velikih raziskav, kot pri mlajših bolnikih.⁴ Obstaja le ena randomizirana kontrolirana raziskava (RCR), kjer so ocenjevali izide pri bolnikih, starih 80 let in več. Raziskava HYVET (»Hypertension in the Very Elderly Trial«) je pokazala, da sta bili v skupini bolnikov, zdravljenjih z antihipertenzivnimi zdravili, srčno-žilno tveganje in splošna umrljivost pomembno manjši v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Dodatno so ugotovili pomembno razliko glede pojavnosti srčnega popuščanja v prid zdravljenih bolnikov. Celo pri krhkih bolnik je bila dokazana koristnost antihipertenzivnega zdravljenja. Podobne rezultate je glede krhkosti pokazala tudi raziskava SPRINT, kjer so v podskupini starejših od 75 let dokazali koristnost antihipertenzivnega zdravljenja, ne glede na stopnjo krhkosti. Nedavna velika populacijska raziskava v severi Italiji je pokazala povezavo med manjšo umrljivostjo krhkih bolnikov in dobro adherenco pri antihipertenzivnem zdravljenju.¹

Zdravil za zniževanje KT ne bi smeli ukinjati zgolj na podlagi starosti. V raziskavi HYVET (»Hypertension in the Very Elderly Trial«) so dokazali, da prekinitev antihipertenzivnega zdravljenja pomembno poveča srčno-žilno tveganje pri starostnikih.¹

Na voljo ni RCR pri bolnikih, starih skoraj 90 let ali še starejših. Pomanjkanje dokazov in terapevtskih priporočil velja tudi za bolnike s pomembno izgubo neodvisnosti in omejeno pričakovano življenjsko dobo. Pri zelo krhkih bolnikih je nekaj raziskav pokazalo povezavo med višjo stopnjo obolevnosti in umrljivosti in nižjim KT (SKT <130 mmHg). Podatki kažejo na možnost nasprotno si rezultatov zdravljenja v neodvisnosti od stopnje odvisnosti, funkcionalnosti in krhkosti. Zaenkrat zanesljivih dokazov ni.¹

Pri starih bolnikih je pred uvedbo antihipertenzivne terapije potrebno z geriatrično oceno opredeliti stopnjo krhkosti, neodvisnosti, polimorbidnost, polifarmacijo, kognitivno stanje, psihološko stanje in socialni status. Smernice za optimizacijo antihipertenzivne terapije za geriatrično oceno priporočajo uporabo kliničnega točkovnika za krhkost,

Tabela 3. Pristop k zdravljenju hipertenzije pri bolnikih starejših od 80 let glede na funkcionalno – kognitivno stanje in stopnjo odvisnosti

Funkcionalno – kognitivni status in stopnja odvisnosti	Skupina 1	Skupina 2	Skupina 3
	Dobro funkcionalno stanje, neodvisni	Blago okrnjeno funkcionalno stanje, blago odvisni	Zelo odvisni od tuje pomoči
	ADL $\geq 5/6$ in brez klinično pomembne demence (MMSE $\leq 20/30$)	ADL 3–4 Samostojni pri večini osnovnih dnevnih aktivnosti	ADL $\leq 2/6$ ali hud kognitivni upad (MMSE $\leq 10/30$) ali kronična nepokretnost ali terminalno stanje
Strategija zdravljenja	Začetek zdravljenja pri SKT ≥ 160 mmHg. Pri večini razmislek o začetku zdravljenja pri SKT 140–159 mmHg. Cilj je znižanje SKT na 140–159 mmHg. Ob dobrem prenašanju razmislek o znižanju SKT na 130–139 mmHg, a previdno ob DKT pod 70 mmHg. Razmislek o začetku zdravljenja z monoterapijo. Razmislek o znižanju odmerkov ali ukinitvi zdravil ob SKT < 120 mmHg ali pri ortostatski hipotenziji.	Začetek zdravljenja pri SKT ≥ 160 mmHg. Lahko razmislek o začetku zdravljenja pri SKT 140–159 mmHg. Cilj je znižanje SKT na 140–159 mmHg. Ob dobrem prenašanju lahko razmislek o znižanju SKT na 130–139 mmHg, a previdno ob DKT pod 70 mmHg. Razmislek o začetku zdravljenja z monoterapijo. Potrebna je previdna titracija zdravil. Razmislek o znižanju odmerkov ali ukinitvi zdravil ob SKT < 120 mmHg ali pri ortostatski hipotenziji. Pri nekaterih bolnikih je za pristop k zdravljenju potrebna bolj natančna geriatrična ocena.	Pristop k zdravljenju odvisen od funkcionalno-kognitivnega stanja, komorbidnosti, polifarmacije in predvidenega preživetja. Razmislek o uvedbi terapije pri SKT ≥ 160 mmHg. Cilj je znižanje SKT na 140–150 mmHg. Znižanje odmerkov ali ukinitvev zdravil ob SKT < 120 mmHg ali pri ortostatski hipotenziji.

ADL: »Activites of Daily Living« (Katz Index) – od 0 (popolnoma odvisen) do 6 (popolnoma samostojen). Vključuje šest dnevnih aktivnosti: kopanje, oblačenje, odhod na stranišče, vstajanje iz postelje ali stola, hranjenje in kontinenca. Za vsako aktivnost »0« pomeni, da je oseba ne zmore opraviti brez pomoči, »0,5« pomeni, da potrebuje nekaj pomoči in »1« pomeni, da ne potrebuje pomoči.

MMSE: »Mini mental status evaluation« – od 0 do 30. Najboljši rezultat je 30, 0-10 huda (pozna) demenca, 11-20 zmerna demenca

ki bolnike razvrsti v tri skupine (tabela 3). V prvi skupini so aktivni pokretni bolniki, brez funkcionalne okrnjenosti in brez pomembnega kognitivnega upada. Zanje veljajo priporočila, kot za populacijo bolnikov starih od 65–79 let. Za drugo skupino bolnikov, v katero sodijo bolniki z delnim, ne pa hujšim funkcionalnim upadom, priporočajo nekoliko bolj konzervativno zdravljenje hipertenzije (začetek zdravljenja, ko je SKT ≥ 160 mmHg, ciljni SKT 140–150 mmHg, zmanjšanje intenzivnosti zdravljenja, ko je SKT < 120 mmHg in/ali ob prisotnosti OH). Pri tej skupini za dodatno optimizacijo zdravljenja priporočajo dodatno oceno funkcionalnega in kognitivnega statusa in stopnje neodvisnosti. V tretji skupini so bolniki s hudo funkcionalno okrnjenostjo zaradi napredovale demence, nepokretnosti ali terminalne bolezni, kjer je potrebno antihipertenzivno zdravljenje prilagoditi individualno, ob upoštevanju funkcionalno-kognitivnega stanja, polimorbidnosti in polifarmacije.¹

Ključno je skrbno spremljanje bolnikov, ki vključuje tudi redno iskanje simptomov in znakov ortostatske hipotenzije, redno izvajanje ortostatskega testa ob kontrolnih pregledih, samomeritve KT doma (zaradi večje variabilnosti SKT v tej populaciji) in celodnevno spremljanje KT (posebej pri bolnikih s polifarmacijo) za ugotavljanje epizod hipotenzije in ocene nočnega upada krvnega tlaka.¹

Zaključek

Starost sama po sebi ne predstavlja zadržka za zdravljenje hipertenzije, saj je visok KT pomemben dejavnik tveganja za srčno-žilne zaplete tudi pri najstarejših. Strokovne smernice za zdravljenje hipertenzije so v veliko pomoč pri izbiri ustreznega zdravljenja starostnikov. Slepno upoštevanje ciljnih vrednosti KT pri starostnikih je lahko tudi past, ki vodi v številne zaplete. Pred uvedbo antihipertenzivnega zdravljenja je potrebno opraviti geriatrično oceno. Optimalna obravnava starostnika vključuje geriatrično oceno in individualno prilagojeno zdravljenje. Starejše bolnike moramo skrbno spremljati in pravočasno ugotoviti morebitne neželene učinke antihipertenzivnega zdravljenja.

Literatura

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023; 41(12):1874-2071.

2. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1045-106.
3. Kabaklić A. Arterijska hipertenzija pri starostniku. *Obravnava starostnika.* V: Šabović M, Veninšek G, Blinc A, Košnik M. Katedra za interno medicino Medicinske fakultete v Ljubljani. Ljubljana, 2023: p.54-7.
4. Veninšek G, Šabović M. *Obravnava starostnika. Interna medicina.* V: Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M. uredniki. Ljubljana, 2022:p. 1571-86.
5. Brignole M, Moya A, De Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM , Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 39 (21): 1883-948.
6. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension. *Epidemiology, Prognosis, and Treatment.* *JACC* 2015; 66 (7): 849-60.
7. Nor I'zzati Saedon, Maw Pin Tan, and James Frith. The Prevalence of Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Jan; 75(1): 117–122.
8. Kabaklić A, Leban V. Starejši bolnik in arterijska hipertenzija. In: Dolenc P, ur. Zbornik / XXXI strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo, Ljubljana, 2022 Dec 2; V Ljubljani: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za arterijsko hipertenzijo; 2022.p. 17-28.

KATERI DIURETIK NAJ IZBEREM OB ZDRAVLJENJU HIPERTENZIJE IN LEDVIČNEM POPUŠČANJU?

Which Diuretic Should I Choose for the Treatment of Hypertension and Renal Failure?

Vlasta Malnarič Marentič

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

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

Izvleček

Evropsko združenje za hipertenzijo je letos izdalo nove smernice za obravnavo arterijske hipertenzije. Za obvladovanje arterijske hipertenzije pri kronični ledvični bolezni 4. in 5. stopnje je novost, da v tretjem koraku pri zdravljenju odporne hipertenzije v terapiji priporočajo klortalidon ali tiazid ali drugi tiazidom podobni diuretik. V članku bom predstavila fiziologijo delovanja najpogostejših diuretikov in raziskavo, ki govori v prid uporabe klortalidona pri napredovali stopnji kronične ledvične bolezni.

Ključne besede: diuretiki, kronična ledvična bolezen, arterijska hipertenzija, klortalidon

Abstract

The European Society of Hypertension issued new guidelines for the management of arterial hypertension this year.¹ For the control of arterial hypertension in chronic kidney disease stage 4 and 5, it is new that in the third step in the treatment of resistant hypertension, chlorthalidone or thiazide or other thiazide-like diuretics are recommended in therapy.¹ In the article, I will present the physiology of the action of the most common diuretics and a study about chlorthalidone in the advanced stage of chronic kidney disease.

Key words: diuretics, chronic kidney disease, arterial hypertension, chlorthalidone

Uvod

Evropsko združenje za hipertenzijo je letos izdalo nove smernice za obravnavo arterijske hipertenzije (AH).¹ Za obvladovanje AH pri kronični ledvični bolezni 4. in 5. stopnje je novost, da v tretjem koraku pri zdravljenju odporne hipertenzije v terapiji priporočajo klortalidon ali tiazid ali drugi tiazidom podobni diuretik.¹

Diuretiki so zdravila, ki povečajo pretok urina, tako da povečajo izločanje natrija (natriureza) in drugih elektrolitov in posledično povečajo izločanje vode. S tem zdravimo stanja s povečanim volumnom zunajcelične tekočine, kar s pridom uporabljamo pri zdravljenju AH.^{2,3} V nadaljevanju bom predstavila vrsto diuretikov in njihovo delovanje in kateri diuretik izberemo pri kateri stopnji kronične ledvične bolezni.

Diuretiki

Zgodovinsko gledano delimo diuretike na mesto delovanja (diuretiki zanke), moč delovanja (močni, šibki), kemično strukturo (tiazidi), podobnost delovanja z drugimi diuretiki (tiazidom podobni diuretiki), učinek na kalijeve ione (diuretiki, ki varčujejo s kalijem).³

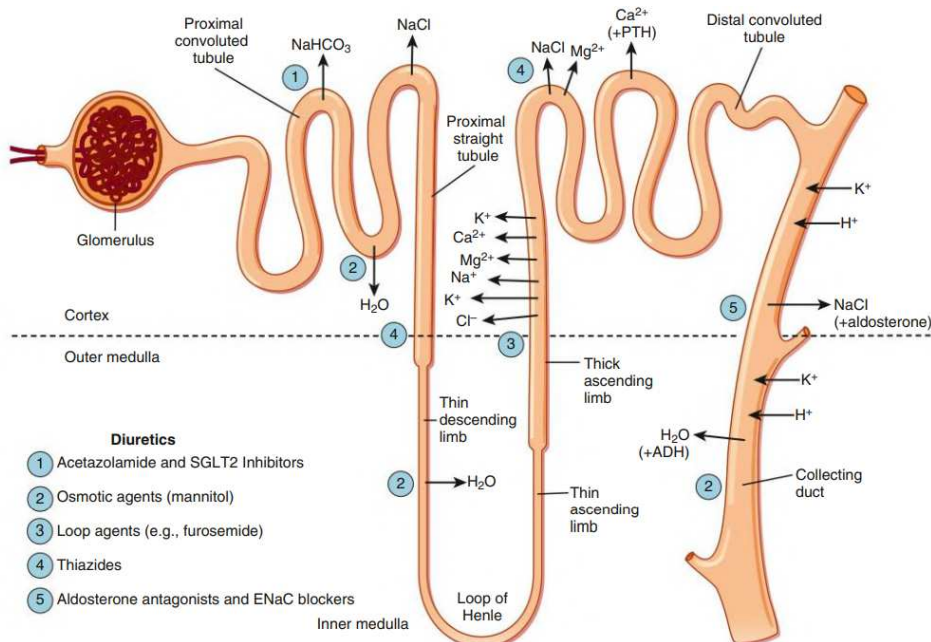
Mesto delovanja različnih diuretikov prikazuje slika 1.⁴

Predstavila bom najpogosteje uporabljene diuretike:

- diuretiki zanke
- tiazidi in tiazidom podobni diuretiki
- diuretiki, ki zadržujejo kalij in antagonisti aldosterona.

Diuretiki zanke

V Sloveniji sta dva najpogosteje uporabljena diuretika zanke furosemid in torasemid. Oba se resorbirata iz črevesja, absorpcija furosemida iz črevesja je le 50%, zato so potrebni dvakrat višji odmerki furosemida per os, kot bi bili intravenski odmerki, medtem ko se torasemid iz črevesja resorbira skoraj v celoti in se per os odmerki ne razlikujejo od intravenskih odmerkov.^{2,5} Razlika med njima je tudi v razpolovnem času in času delovanja. Razpolovni čas furosemida je 1,5 ure, učinek traja 4–6 ur,^{3,5} kar pove tudi tovarniško ime Lasix ali »lasts six hours«.⁶ Torasemid ima razpolovno dobo 3–4 ure, učinek traja 12 ur.^{3,5} Furosemid se v plazmi veže na albumine in zato se ne filtrira skozi glomerule, pač pa prehajajo v lumen nefrona preko proksimalnega tubula preko prenašalnega sistema za organske kisline.^{5,7} Diuretiki zanke delujejo na

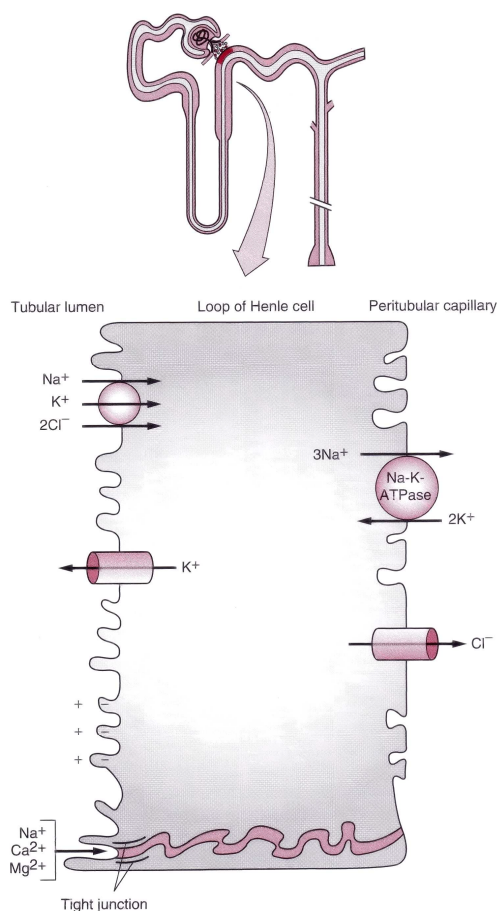


Slika 1. Prikaz mesta delovanja diuretikov v nefronu.⁴

Glomerulus – glomerul, »proximal convoluted tubule« – proksimalni zviti tubul, »thin descending limb« – tanek descendentni del Henlejeve zanke, »thin ascending limb« – tanek ascendentni del Henlejeve zanke, »thick ascending limb« – debeli ascendentni del Henlejeve zanke, »distal convoluted tubule« – distalni zviti tubul, »collecting tubule« – zbiralec, »acetazolamide« – acetazolamid, osmotic agents – »osmotski diuretiki«, »loop agents« – diuretiki zanke, »thiazides« – tiazidi, aldosteron antagonists – »antagonisti aldosterona«, cortex – skorja, outer medulla – zunanja sredica

luminalni strani nefrona (kjer se tvori urin) in sicer v debelem ascendentnem delu Henlejeve zanke (slika 1), tako da zavira simport $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, tako da se veže na mesto Cl^- (slika 2).^{3,5,7,8} Hkrati posredno preko spremenjenega električnega naboja v lumnu blokirajo reabsorpcijo kalcija in magnezija, ki se sicer odvija na tesnih stikih med tubulnimi celicami (slika 2).^{5,8} Pomembno je tudi, da je debeli ascendentni del Henlejeve zanke neprehoden za vodo, ker nima vodnih kanalčkov (aquaporinov).^{5,8}

Iz navedenega sledi, da diuretiki zanke v debelem ascendentnem delu Henlejeve zanke delujejo tako, da blokirajo reabsorpcijo natrija. Ker je dotok filtriranega natrija v debeli ascendentni del Henlejeve zanke velik, ga lahko diuretik zanke v večji meri zablokira in s tem povzroči večjo natriurezo kot npr. tiazidni diuretik (delež reabsorpcije filtriranega natrija v



Slika 2. Shema modela transportov ionov v debelem ascendentnem delu Henlejeve zanke.⁸ »Tubular lumen« – tubulni lumen, »Loop of Henle cell« – Henlejeva zanka, »peritubular capillary« – peritubulna kapilara, tight junction – »tesni stik«

Henlejevi zanki je 35-40%, v distalnem tubulu, kjer delujejo tiazidi, 5–8%).^{5,8} Ker je debeli ascendentni del Henlejeve zanke neprepusten za vodo (neodvisno od diuretika zanke), pride do večje izgube vode glede na velikost natriureze. Iz obeh razlogov sledi, da so diuretiki zanke najmočnejši diuretiki,^{3,5,7,8} niso pa najmočnejši antihipertenzivi, ker imajo kratek čas delovanja v primerjavi s tiazidi in tiazidom podobnimi diuretiki. Če izbiramo diuretik zanke kot antihipertenziv, izberemo torasemid, ker ima daljši čas delovanja. Če izberemo furosemid, ga moramo dozirati dvakrat ali trikrat dnevno.⁵

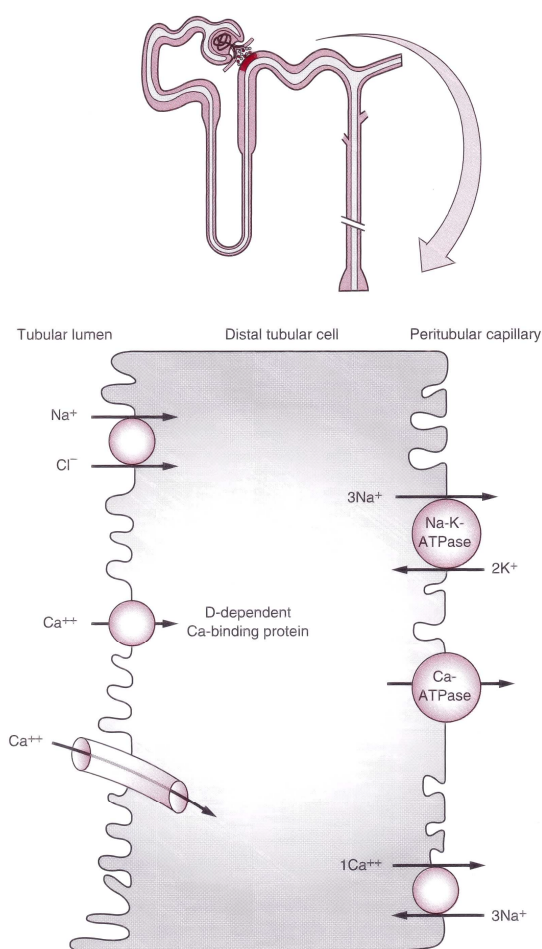
Tiazidi in tiazidom podobni diuretiki

Tiazidi (hidroklortiazid) in tiazidom podobni diuretiki (klortalidon, indapamid – imajo podobni farmakološki učinek, čeprav drugačno kemično strukturo)⁵ se dobro resorbirajo iz prebavil.^{3,5} V krvi se podobno kot diuretiki zanke vežejo na albumin in v proksimalnih zvitih tubulih preko prenašalnih sistemov za organske kisline (zato je njihov pogosti stranski učinek kot pri diuretikih zanke hiperurikemija),^{3,5} pridejo v luminalni del nefrona, kjer neposredno učinkujejo na tubulne celice v predelu distalnega zvitega tubula (slika 1).^{5,7} Delujejo tako, da na luminalni strani distalnega zvitega tubula blokirajo simport Na^+Cl^- z vezavo na Cl^- mesto (slika 3).^{3,5,7,8} Iz zgoraj navedenih razlogov niso tako močni diuretiki kot diuretiki zanke. Imajo pa daljšo razpolovno dobo kot diuretiki zanke, zato so bolj učinkoviti pri zdravljenju AH.⁵ Hidroklortiazid ima razpolovni čas 3-10 ur in čas delovanja 12-18 ur, klortalidon ima razpolovni čas 24-55 ur in čas delovanja 24-72 ur, indapamid ima razpolovni čas 6-15 ur in čas delovanja 24-36 ur.⁵ Drugi razlog, da so tiazidi in tiazidom podobni diuretiki boljši antihipertenzivi kot diuretiki zanke, je, da pri kronični uporabi zmanjšujejo periferno vaskularno rezistenco.⁵

Na luminalni strani tubula so kalcijevi kanalčki in od vitamina D odvisni prenašalci kalcija, na katere vplivajo tiazidi tako, da povečajo reabsorpcijo kalcija (nasprotno kot diuretiki zanke) in s tem zmanjšujejo hiperkalciurijo (kar s pridom izkoriščamo pri povečani tvorbi kalcijevih sečnih kamnov in sočasni hiperkalciuriji), le redko na ta način povzročijo hiperkalciemijo (ki pa jo zdravimo z diuretikom zanke).^{5,7,8}

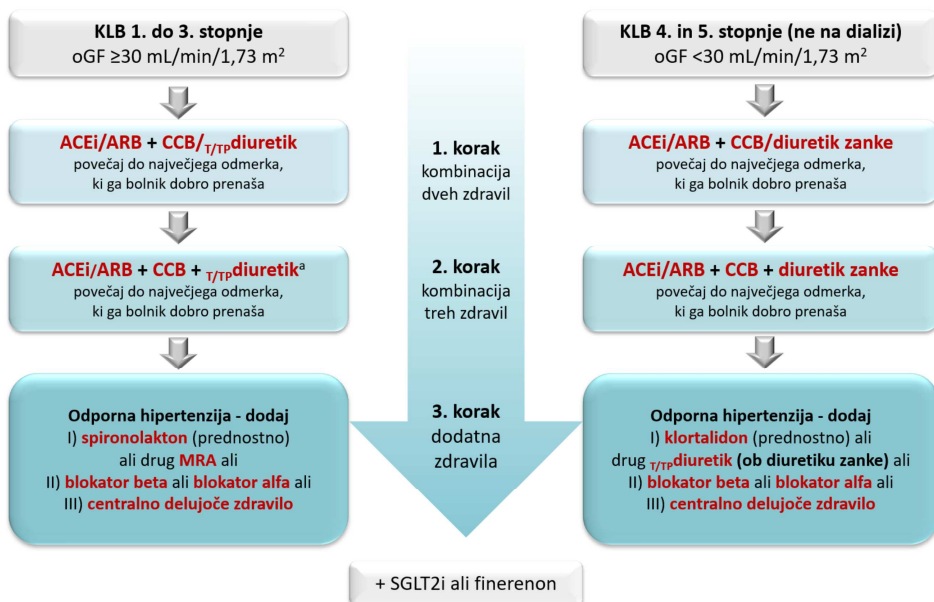
Diuretiki, ki zadržujejo kalij in antagonisti aldosterona

Med te diuretike prištevamo spironolakton in eplerenon. Delujeta na nivoju kortikalnega dela zbiralca (slika 1).^{3,5,7,8} Za razliko od prvih dveh omenjenih diuretikov ne delujeta iz luminalne strani tubula, pač pa sta antagonista aldosterona in blokirata njegovo delovanje na neluminalni strani tubula, kamor prideta s krvjo. Razpolovni čas spironolaktona je 1,5 ure, njegovih metabolitov pa 15 ur, čas delovanja je 8–12 ur. Ker imajo vpliv tudi metaboliti, se lahko uporablja enkrat na dan.⁵ Ker do zbiralcev pride le majhen delež filtriranega natrija (2–3%), niso zelo potentni diuretiki,^{5,8} jih pa pogosto kombiniramo z drugimi diuretikami, ker z blokiranjem aldosterona poleg blokiranja reabsorpcije natrija iz lumna



Slika 3. Shema modela transportov ionov v distalnem zvitem tubulu.⁸ Tubular lumen - tubulni lumen, distal tubular cell – distalna tubulna celica, peritubular capillary – peritubulna kapilara

zbiralca blokirajo sekrecijo kalija v zbiralec (razlika od diuretikov zanke in tiazidov in tiazidom podobnih diuretikov), torej zadržujejo kalij v telesu, zato je njihov najpogostejši stranski učinek hiperkaliemija.^{5,8} S pridom jih uporabljamo pri zdravljenju primarnega in sekundarnega (jetrna ciroza, srčno popuščanje) hiperaldosteronizma in na takšen način delujejo kot antihipertenzivna zdravila.⁵



Slika 4. Shema zdravljenja bolnikov z AH in različnimi stopnjami KLB. Prirejeno po ¹

^apri oGF <45 mL/min/1,73 m² oceni potrebo po zamenjavi T/TP diuretika z diuretikom zanke; ^bprevidnost pri uvajanju zaviralcev RAS, začni z nizkim odmerkom; ^codmerek zdravil prilagodi ledvični funkciji; ^dprevidnost pri predpisovanju MRA pri oGF <45 mL/min/1,73 m² ali K >4,5 mmol/L; ^eBB ob ustrezni indikaciji (s smernicami priporočeni uvedbi in/ali stanjih pri katerih je uvedba BB zaželena) uvedemo na katerikoli stopnji zdravljenja; ^fSGLT2i in finerenon uvedemo ob ustrezni indikaciji in skladno z njuno odobritvijo za zdravljenje KLB. Finerenona ne kombiniramo z drugimi MRA

ACEi – zaviralec konvertaze angiotenzina, ARB – antagonist angiotenzinskih receptorjev, CCB – kalcijev antagonist, BB – blokator beta, T/TP diuretik: tiazidni/tiazidom podobni diuretik, MRA – zaviralec mineralokortikoidnih receptorjev, oGF – ocena glomerulne filtracije, KLB – kronična ledvična bolezen

Kronična ledvična bolezen in vloga diuretikov pri zdravljenju arterijske hipertenzije

Nove smernice Evropskega združenja za hipertenzijo iz letošnjega leta¹ antihipertenzivno zdravljenje bolnikov z AH in kronično ledvično boleznijo (KLB) delijo na dve skupini (slika 4), na bolnike s KLB 1. do 3. stopnje in na bolnike s KLB 4. in 5. stopnje (a ne še na nadomestni metodi zdravljenja ledvične odpovedi). Do sedaj so nas učili,⁹ da bolnikom v prvem (kombinacija dveh zdravil) ali v drugem koraku (kombinacija treh zdravil) dodamo diuretik – lahko diuretik zanke, ki ima absolutno

prednost pred drugimi diuretiki, ko je oGF pod 30 mL/min. V tretjem koraku so priporočali spironolakton, če je bil oGF nad 45 mL/min. Letošnje smernice so glede navodil bolj pregledne (slika 4). Bolnikom s KLB 1. do 3. stopnje v prvem in drugem koraku dodamo tiazid ali tiazidom podobni diuretik, bolnikom s KLB 4. in 5. stopnje pa diuretik zanke. Novost je v tretjem koraku (dodatek četrtega zdravila). Bolnikom s KLB 1. do 3. stopnje še vedno priporočajo spironolakton (poleg že uvedenega tiazida ali tiazidom podobnega diuretika), medtem ko bolnikom s KLB 4. in 5. stopnje priporočajo klortalidon oziroma drugi tiazid ali tiazidom podobni diuretik (torej tudi indapamid) (poleg že uvedenega diuretika zanke).¹

Kronična ledvična bolezen in delovanje diuretikov

Ko se delovanje ledvic zmanjšuje, se zmanjšuje glomerulna filtracija, zato se zmanjša filtracija natrija. Zato je pomembno, da omejimo sol v prehrani, posledično pride manj natrija do Henlejeve zanke in distalnega zvitega tubula, zato je manjša natriureza in diureza in posledično slabši vpliv na uravnavo AH.^{5,10} Ker se natrij zadržuje v telesu, se poveča volumska obremenitev telesa, kar je med drugim pogost razlog za hipertenzijo pri KLB.⁵

Ker diuretiki delujejo na notranji strani tubulov (izjema sta spironolakton in epleronon), je stopnja okvare ledvične bolezni zelo pomembna. Pri okrnjenem delovanju ledvic se zmanjšuje število tubulnih celic, v krvi se kopičijo organske kisline, ki tako z diuretiki zanke kot s tiazidi in tiazidom podobnimi diuretiki tekmujejo za isti prenašalec v proksimalnem tubulu, ki jih prenese v lumen nefrona in zato diuretiki v manjši meri prehajajo v lumen nefrona, kjer je njihovo mesto učinkovanja.^{5,10,11} Da bi dosegli isti učinek, je potrebno povečati odmerke diuretikov, s tem pa se povečajo tudi njihovi stranski učinki.⁵ V glavnem so do sedaj odsvetovali tiazide in tiazidom podobne diuretike pri oGF pod 30 mL/min za uravnavanje hipertenzije, češ da so prešibki,⁵ zadnje raziskave^{10,11} pa govorijo njim v prid. Mehanizmi, zakaj je njihova souporaba (poleg zaviralcev zanke) pri napredovali KLB učinkovita, niso še povsem pojasnjeni. Ena razlaga je, da so tiazidi in tiazidom podobni diuretiki učinkoviti pri napredovali KLB, če se pojavi rezistenca na diuretike zanke, v tem primeru hipertrofirajo celice distalnega tubula in v večji meri blokirajo reabsorpcijo natrija in s tem povečajo natriurezo in diuretični učinek.⁵ Da je za boljšo urejenost

krvnega tlaka pri souporabi diuretika zanke in tiazida ali tiazidu podobnega diuretika pri KLB 4. stopnje kriv boljši diuretični učinek, govori tudi raziskava CLIC («The Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease»)^{11,12} Spironolaktona in eplerenona pri KLB 4. stopnje oziroma že pri KLB 3b stopnje (oGF pod 45 mL/min) zaradi velike nevarnosti hiperkaliemije nove smernice še vedno ne priporočajo oziroma svetujejo previdnost.¹

Klortalidon pri zdravljenju hipertenzije pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo 4. stopnje

Namen raziskave CLIC¹¹ je bil preveriti, kako učinkoviti so tiazidi in tiazidom podobni diuretiki pri zdravljenju hipertenzije pri KLB 4. stopnje, ker vemo, da je pri KLB 4. stopnje delež nekontrolirane hipertenzije večji kot pri bolnikih brez KLB 4. stopnje.¹² Raziskava je bila dvojno slepa, randomizirana in kontrolirana s placebom. V obeh skupinah je bilo 160 bolnikov, od tega jih je 60% prejelo diuretik zanke, vsi so prejeli RAAS zaviralec, v povprečju so jemali 3,4 antihipertenzivna zdravila na dan. Polovica bolnikov je poleg ostalih antihipertenzivnih zdravil prejela klortalidon (odmerek od 12,5 mg do 50 mg), druga polovica bolnikov placebo. Po 12 tednih je bil 24-urni sistolični krvni tlak v skupini s klortalidonom za 10,5 mmHg nižji kot v skupini s placebom, diastolični za 3,9 mmHg. V skupini s klortalidonom so se kot stranski učinek v večji meri pojavili hipokaliemija, poslabšanje ledvične funkcije, hiperurikemija.^{11,12} Temu so se izognili, če so diuretik zanke dodali najmanjši odmerek klortalidona, ker so ugotovili, da ima že majhen odmerek klortalidona dober antihipertenziven učinek in ima hkrati najmanj stranskih učinkov.¹¹ Zgornja raziskava je pokazala, da je klortalidon učinkovit antihipertenziv pri zdravljenju bolnikov s KLB 4. stopnje, ki imajo neurejeno arterijsko hipertenzijo, čeprav moramo pričakovati tudi več stranskih učinkov. Vzrokov, da je klortalidon učinkovit tudi pri KLB 4. stopnje je lahko več, niso še povsem raziskani. V skupini s klortalidonom se je bolnikom v povprečju znižala telesna teža in znižal BNP, kar pomeni, da je klortalidon deloval kot diuretik. Nasprotno pa se je povišal renin in aldosteron, kar govori proti mehanizmu zmanjšanja periferne rezistence, kot mehanizma pri uravnavanju boljše urejenosti arterijske hipertenzije,¹⁰⁻¹² ki je sicer značilen pri kronični uporabi tiazidov pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem.⁵

Zaključek

Še vedno velja, da pri zdravljenju AH pri bolnikih s KLB 1. do 3. stopnje kot drugo ali tretje zdravilo uvedemo diuretik tiazid ali tiazidom podobni diuretik, pri KLB 4. in 5. stopnje pa diuretik zanke. Nove evropske smernice za zdravljenje arterijske hipertenzije¹ pri slednjih kot četrto zdravilo poleg diuretika zanke predlagajo uvedbo klortalidona oziroma tiazida ali tiazidu podobnega diuretika (indapamida), a raziskave,¹⁰⁻¹² ki govorijo temu v prid, tudi opozarjajo na previdnost zaradi možnosti povečanih stranskih učinkov in svetujejo dober premislek in skrben nadzor, čemur se lahko izognemo z nižjimi odmerki.

Literatura

1. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2023;41(1):1-198.
2. Pajek J. Edemi in klinična uporaba diuretikov. In: Lindič J, Kovač D, Kveder R, Malovrh M, Pajek J, Aleš Rigler A, Škoberne A. *Bolezni ledvic*. 3. izd. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo, Univerzitetni klinični center, Klinični oddelek za nefrologijo; 2014.p.189-197.
3. Kržan M, Stanovnik L. Diuretiki. *Med Razgl.* 2005;44:291-298.
4. Elhassan EA, Schrier RW. Disorders of Extracellular Volume. In: Johnson Rj, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.p.80-93.
5. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part I.: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indications of diuretic compounds. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(2):243-257.
6. Elsobky Y. The story behind drug trade names; A deeper insight into the pharmaceutical market. *EBM.* 2019;24(Suppl 1):A1–A59.
7. Wile D. Diuretics: a review. *Ann clin biochem.* 2012;49:419-431.
8. Rennke HG, Denker BM. Review of Renal Physiology. In: Rennke HG, Denker BM. *Renal Pathophysiology*. 2nd.ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2007. p.1-30.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
10. Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6(5):299-308.
11. Agarwal R, Sinha AD et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.*2021;385:2507-19.
12. Furgeson SB, Linas S. Chlorthalidone in Advanced Chronic Kidney Disease. *Clin J AM Soc Nephrol.*2022.17(7):1076-1078.

ULTRAZVOČNI DOPPLER LEDVIC – KAJ VSE NAM LAHKO POVE?

Renal Doppler Ultrasound – What Can it Tell Us?

Andreja Aleš Rigler

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

Izvleček

Pri odkrivanju patologije s strani ledvic je ultrazvok v primerjavi z drugimi diagnostičnimi metodami najbolj dostopen in varen. Z dvodimenzionalnim pregledom ugotavljamo anatomske razmere in patologijo: dolžina ledvic, debelina in ehogenost parenhima ledvic, ocena votlega sistema ledvic, prisotnost nefrolitiazе ter tumorskih formacij. Dopplerski pregled ledvic nam služi za opredelitev funkcionalnega stanja ledvic. Največkrat merimo dopplerske parametre na znotrajledvičnih arterijah, v zadnjem času pa tudi na znotrajledvičnih venah. Rezistenčni indeks (RI) je najbolj raziskovan dopplerski parameter, ki je odvisen od izven-ledvičnih dejavnikov in upora in podajnosti drobnega žilja ledvic distalno od točke merjenja. V preteklosti je bilo napravljenih več nasprotujočih se raziskav glede pomena RI pri različnih patoloških stanjih s strani ledvic, v zadnjem desetletju pa je z večjim poznavanjem in povezovanjem patofiziologije in dopplerskih parametrov, pomen RI in drugih dopplerskih parametrov bolj razčlenil, postal bolj razumljiv in uporaben.

Ključne besede: ultrazvok, doppler, ledvična okvara, stenoza renalne arterije, kongestija

Abstract

Ultrasound is the most accessible and safe diagnostic method in detecting kidney pathology. With a two-dimensional examination, we determine the anatomical conditions and morphological pathology: the length of the kidney, the thickness and echogenicity of the kidney parenchyma, the evaluation of the pelvic system of the kidney, the presence of nephrolithiasis and tumor formations. Doppler examination of the kidneys is used to define the functional status of the kidneys. Doppler

parameters are typically measured in the intrarenal arteries, but in recent years measurement of Doppler parameters in intrarenal veins is also gaining importance. The resistance index (RI) is the most studied Doppler parameter. It depends on extra-renal factors and the resistance and compliance of the small renal arteries distal to the measurement point. In the past, several conflicting studies were performed regarding the importance of RI in various pathological conditions of the kidney, but in the last decade, the importance of RI and other Doppler parameters has become more detailed, understandable, and useful.

Key words: ultrasound, Doppler, kidney failure, renal artery stenosis, congestion.

Znotraj-ledvični (intrarenalni) rezistenčni indeks

Z dopplersko preiskavo lahko neinvazivno ocenimo hemodinamiko v ledvici z analizo krivulje hitrosti pretoka skozi segmentno oziroma interlobarno arterijo. Najbolj preučevani indeks, ki ga izračunamo, oziroma ga izračuna računalnik iz dopplerske krivulje je rezistenčni indeks (RI):

$$RI = \text{največja sistolična hitrost} - \frac{\text{najmanjša sistolična hitrost}}{\text{največja sistolična hitrost}}$$

RI je sprva omenjen v petdesetih letih 20. stoletja. Sprva so menili, da njegova vrednost odraža intrarenalne patološke procese oziroma žilno upornost renalnih arterij distalno od točke merjenja. S številnimi poskusi, tudi na živalih so dokazali, da periferna upornost le posredno, preko žilne podajnosti perifernih žil vpliva na RI. Čim večja je podajnost perifernega žilja, večji je vpliv periferne upornosti na RI. Kasneje se je izkazalo, da RI odraža procese v žilju ledvice (distalno od mesta merjenja) in žilno podajnost izvenledvičnih žil (pred mestom merjenja) oziroma odraža zapleteno povezavo med obema. Tako na RI vplivajo tudi sistemski hemodinamski dejavniki kot sta srčna frekvenca in arterijski pulzni tlak. Nižja podajnost velikih žil, ki je povezana s starostjo in aterosklerozo, povzroči zvišanje pulznega tlaka, ki nato poveča RI neposredno s povečanjem razlike med sistolično in diastolično hitrostjo. Podoben učinek ima tudi srčna frekvenca. Manjša srčna frekvenca zaradi podaljšanja diastole povzroči zvišanje pulznega tlaka, kar nato neposredno zviša RI.

RI torej odraža izvenledvične dejavnike, ki vplivajo nanj: aterosklerozo, srčno popuščanje, starost, frekvenco pulza.

Ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic pa RI odraža žilne hemodinamske spremembe v sami ledvici. RI je pomembno povečan v stanjih periferne vazokonstrikcije, ki je zaradi tubuloglomerulnega »feedbacka« izrazita v primeru akutne tubulne nekroze. Visok RI napoveduje ledvično okvaro pri septičnem bolniku in razlikuje med akutno tubulno nekrozo in prerenalno ledvično okvaro. Zelo močna vazokonstrikcija perifernih malih žil, ki se kaže z večjim RI je lahko posledica trombotične mikroangiopatije katregakoli vzroka, vključno z maligno arterijsko hipertenzijo. Večji RI je tudi posledica zvečanega intraabdominalnega tlaka pri bolnikih z vensko kongestijo ob srčnem popuščanju. Večji RI najdemo tudi pri hepatorenalnem sindromu.

Pomen RI je tudi pri razločevanju "urodinamske" pomembnosti dilatacije votlega sistema oziroma obstrukcije ledvic. Razširjen votli sistem ledvice, posebej, kadar ga najdemo naključno, je lahko prirojena anomalija in ne zahteva vedno urološkega ukrepanja. Tudi med nosečnostjo večkrat ugotovimo urodinamsko nepomembno dilatacijo votlega sistema ledvice. Med urodinamsko pomembnostjo različnih obstrukcij RI zelo dobro razlikuje. RI je pri pomembni obstrukciji višji kot pri anatomski dilataciji votlega sistema, kar pomembno vpliva o odločitvi za zdravljenje, vstavitvi nefrostome. Višji RI pri obstrukciji votlega sistema naj bi bil posledica zvečanja intersticijskega tlaka in s tem večjega pritiska na periferne ledvične žile.

Merjenje intrarenalnega RI na segmentni arteriji je pomembno pri ugotavljanju stenoze renalne arterije oziroma pri opredeljevanju vpliva stenoze renalne arterije na intrarenalno hemodinamiko, kar je pomembno pri odločanju o nadaljnjem zdravljenju, predvsem glede interventnega razreševanja stenoze. Tudi, če je stenoza renalne arterije potrjena s superiorno preiskavo, npr. CT angiografijo, je pomembno, kakšen vpliv ima le-ta na intrarenalno dinamiko. V primeru hemodinamsko pomembne stenoze renalne arterije je RI merjen na nivoju segmentne zmanjšan, dopplerska krivulja pa ima obliko parvus-tardus.

Znotraj-ledvični indeks staze renalnih ven

Ker ob znotraj ledvičnih arterijah potekajo istoimenske vene, ob eni točki merjenja dopplerskih parametrov zaznamo arterijsko in vensko

dopplersko krivuljo z obratnima smerema toka krvi. Že več kot pol stoletja merimo različne arterijske dopplerske parametre. Zadnjih nekaj let, pa je pozornost usmerjena tudi na venski pretok, predvsem pri bolnikih s kongestijo ledvic v sklopu desnostranskega srčnega popuščanja. V normalnem stanju je venska krivulja ravna, enakomerna, torej tok krvi je enakomeren. To je posledica velike compliance ven, tako da se venske pulzacije iz desnega atrija na periferne vene ne prenesejo. V fazi desnostranskega srčnega popuščanja se ob povečanem tlaku v desnem atriju in posledični kongestiji perifernih organov, venske pulzacije prenesejo tudi na manjše vene. Dopplerska venska krivulja tako postane pulzatilna, tok venske krvi je pogosto odsoten. Sprva so tako imenovani »venski swinging« opazovali le kvalitativno, leta 2019 pa so čas toka venske krvi kvantificirali. Postavili so nov indeks staze renalnih ven: RVSI, angl. »renal venous stasis index«, kjer razliko med trajanjem srčnega cikla in trajanjem venskega toka delimo s trajanjem srčnega cikla. V normalnem stanju je vrednost RVSI 0, v fazi renalne kongestije pa se povečuje. RVSI so preverili tudi v različnih kliničnih situacijah. Povečan RVSI napoveduje nastanek kardioresrenalnega sindroma pri bolnikih s srčnim popuščanjem, napoveduje tudi ledvično okvaro pri septičnih bolnikih. RVSI se po zmanjševanju kongestije ledvic, torej po diuretičnem zdravljenju pomembno zmanjša, venska dopplerska krivulja se počasi normalizira.

Zaključek

Ultrazvočni doppler ledvic je dostopna, časovno najhitreje izvedljiva in neškodljiva preiskava, ki nam poda pomembne informacije o anatomskih in funkcionalnih nepravilnostih ledvic. Tradicionalni dopplerski parameter rezistenčni indeks – RI, odraža stanje sistemske cirkulacije posameznega bolnika, hkrati pa nam pomaga pri opredeljevanju akutne ledvične okvare, tako žilne parenhimske, kot obstruktivne. Pomembno vlogo ima pri odločanju glede zdravljenja stenoze renalne arterije. Novejši dopplerski parameter indeks staze renalnih ven – RVSI, opredeljuje okvaro ledvic v sklopu kongestije ob srčnem popuščanju.

Znotraj-ledvični dopplerski indeksi so pomemben del diagnostike in pomembno vplivajo pri odločitvi glede zdravljenja ledvične bolezni.

Priporočena literatura

1. Cauwenberghs N, Kuznetsova T. Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index. *Pulse* 2015; 3: 172-8.
2. Rigler AA, Vizjak A, Ferluga D, Kandus A, Buturović-Ponikvar J. Ultrasonography parameters and histopathology findings in transplanted kidney. *Transplant Proc* 2013; 45 (4): 1630 - 4.
3. Spatola L, Andrulli S. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up. *J Ultrasound* 2016; 19: 243-50.
4. Boddi M, Natucci F, CianinE. The Internist and the Renal Resistive Index: Truths and Doubts. *Intern Emerg Med* 2015; 10(8):893-905.
5. Trpkov C, Grant ADM, Fine NM. Intrarenal Doppler Ultrasound Renal Venous Stasis Index Correlates With Acute Cardiorenal Syndrome in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *CJC Open* 2021; 3(12): 1444-52.
6. Argaz ER. VExUS Nexus: Bedside Assessment of Venous Congestion. *Adv Chronic Kidney Dis* 2021;28(3):252-61.

PRIMARNI ALDOSTERONIZEM – KLINIČNI PRISTOP

Primary Aldosteronism – Clinical Approach

Tomaž Kocjan

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

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

Izvleček

Primarni aldosteronizem (PA) je najpogostejši vzrok sekundarne arterijske hipertenzije. Odraža se z višjima obolevnostjo in umrljivostjo kot enako huda stopnja esencialne hipertenzije. Obojestransko obliko PA zdravimo s spironolaktonom ali z eplerenonom, antagonistoma mineralokortikoidnih receptorjev, medtem ko za enostransko obliko bolezni svetujemo enostransko laparoskopsko adenalektomijo. Z operativnim posegom normaliziramo vrednost krvnega tlaka pri približno 40% bolnikov z dokazanim PA, pri katerih smo s selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven zanesljivo ugotovili enostransko avtonomno izločanje aldosterona. Ne glede na diagnostično vrednost ima selektivna kateterizacija nadledvičnih ven kot tehnično zelo zahtevna preiskava številne pomanjkljivosti, predvsem invazivnost in visoko ceno. Zelo pomembno je torej, da ustrezno izberemo bolnike s PA, ki so kandidati za selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven in za operacijo.

Ključne besede: adenalektomija, antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev, hipertenzija, primarni aldosteronizem

Abstract

Primary aldosteronism (PA) is the most common form of secondary hypertension. It causes higher morbidity and mortality than equally severe essential hypertension. Bilateral PA should be treated medically with spironolactone or eplerenone, the mineralocorticoid receptor antagonists (MRA), while unilateral laparoscopic adrenalectomy is recommended for unilateral disease. Surgery cures hypertension in around 40% of patients with confirmed PA and reliably demonstrated

unilateral autonomous aldosterone secretion by adrenal venous sampling (AVS). Regardless of its diagnostic value, AVS demands high technical expertise and has several drawbacks, in particular invasiveness and high cost. Therefore, rational selection of patients with suspected PA for AVS and surgery is of utmost importance.

Keywords: adrenalectomy, hypertension, mineralocorticoid receptor antagonists, primary aldosteronism

Uvod

Primarni aldosteronizem (PA) je skupina bolezni z neustrezno visokim in relativno avtonomnim izločanjem aldosterona, ki ga ni moč zavreti z obremenitvijo s soljo. Vodilni klinični znak je največkrat arterijska hipertenzija.¹ Verjetno gre za najpogostejšo obliko sekundarne arterijske hipertenzije, ki jo ima vsaj 5% bolnikov s povišanimi vrednostmi krvnega tlaka v primarni praksi. Razširjenost bolezni narašča s stopnjo povišanja krvnega tlaka in je pri odporni hipertenziji že okrog 20%.² PA ni pomemben le zaradi pogostosti, pač pa tudi zato, ker povzroča večji obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni kot enako izražena esencialna hipertenzija. Pri tem pa sta na voljo ne le usmerjeno zdravljenje, ampak celo možnost popolne ozdravitve.^{1,3}

Diagnostika in zdravljenje

Približno 80% bolnikov s PA ima normalne vrednosti kalija v serumu, zato za presejanje ne priporočamo določanja serumskega kalija, pač pa določanje razmerja med plazemskim aldosteronom in plazemsko reninsko aktivnostjo (PRA). To so bolniki:

- s stalno povišanim krvnim tlakom nad 150 in/ali 100 mmHg
- s hipertenzijo, odporno na kombinacijo treh antihipertenzijskih zdravil, ki vključuje tudi diuretik
- s hipertenzijo, ki je urejena s kombinacijo štirih ali več antihipertenzijskih zdravil
- s hipertenzijo in spontano hipokaliemijo ali hipokaliemijo po zdravljenju z diuretiki
- s hipertenzijo in incidentalomom nadledvične žleze
- s hipertenzijo in obstruktivno apnejo med spanjem
- s hipertenzijo in družinsko anamnezo zgodnje hipertenzije ali možganske kapi v mladosti (<40 let)

- s hipertenzijo, ki imajo sorodnike v prvem kolenu s primarnim aldosteronizmom.¹

Pred odvzemom krvi moramo popraviti morebitno hipokaliemijo, ki lahko neposredno zavira izločanje aldosterona iz skorje nadledvičnih žlez, in za vsaj štiri tedne ukiniti antagonist mineralokortikoidnih receptorjev (MRA) spironolakton ali eplerenon. Za vsaj dva tedna ukinemo tudi druge diuretike. Ukinjanje številnih drugih motečih zdravil, predvsem nekaterih antihipertenzijskih, v praksi večinoma ni potrebno.⁴ Na primarni aldosteronizem posumimo, ko znaša razmerje med plazemskim aldosteronom in PRA več kot 1000 in je povišana ali vsaj v zgornjem območju normalnih vrednosti (>300 pmol/L) tudi koncentracija plazemskega aldosterona. Odvzem krvi praviloma opravimo ob dveh priložnostih, najbolje približno ob 10 h zjutraj pri bolniku, ki je bil že nekaj ur pokonci, po 10-minutnem počitku sede.

Ker ima do ena tretjina bolnikov s pozitivnim razmerjem med plazemskim aldosteronom in PRA lahko esencialno hipertenzijo, moramo diagnozo pri manj izraženem PA še potrditi. Uporabimo enega od supresijskih testov, pri katerem s povečanim vnosom soli in tekočine dokažemo avtonomnost izločanja aldosterona.¹ Pri nas bolniku v štirih urah intravensko vbrizgamo dva litra fiziološke raztopine.⁴ O primarnem aldosteronizmu govorimo, ko se vrednost plazemskega aldosterona po testu ne zniža pod $0,17$ nmol/L. Pri bolj izraziti klinični sliki testiranje ni potrebno, če ima bolnik že pomembno okvaro srca, pa je testiranje lahko celo nevarno.¹

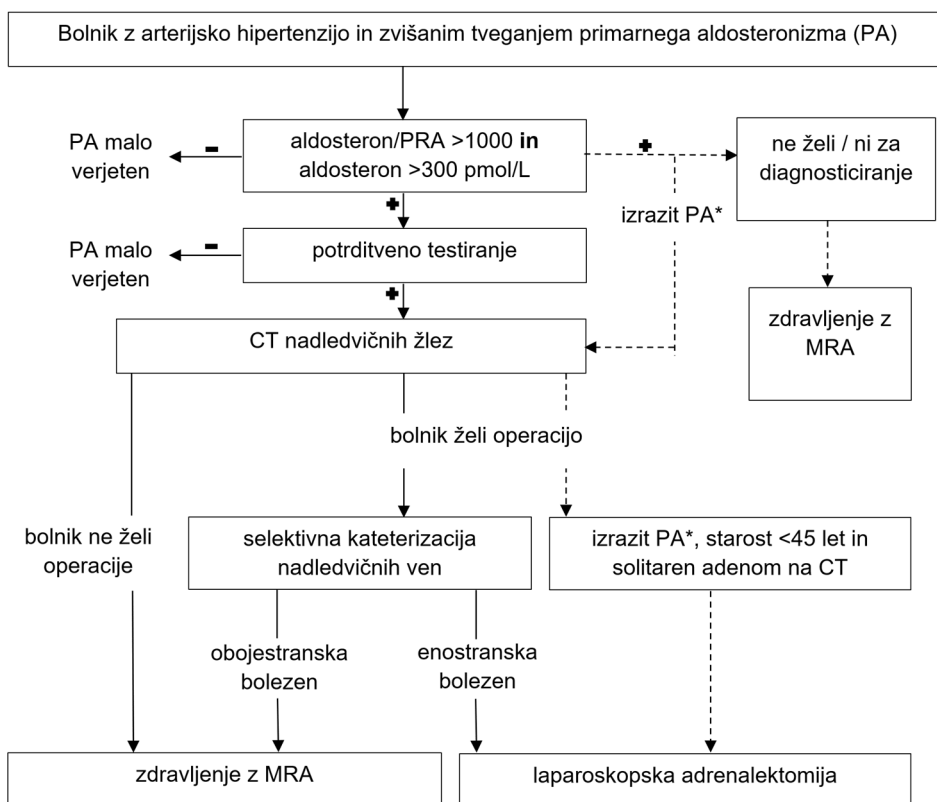
Zaradi različnih možnosti zdravljenja moramo razlikovati med enostransko obliko PA (adenom) in obojestransko obliko PA (hiperplazija skorje nadledvičnih žlez).⁵ Enostranska bolezen je navadno bolj izražena in se pojavlja pri mlajših bolnikih kot obojestranska, ni pa to nujno.⁶ Po potrditvi PA praviloma sledi CT nadledvičnih žlez, ki je začetna preiskava v diferencialno-diagnostičnem postopku in namenjena izključitvi velikih tumorskih mas, ki bi bile lahko karcinom skorje nadledvične žleze.¹ Adenomi so večinoma majhni in se na posnetku CT ne razlikujejo od pogostih, hormonsko neaktivnih incidentalomov nadledvičnih žlez, zato mora večina kandidatov za kirurško zdravljenje za dokaz enostranskega prekomernega izločanja aldosterona navadno opraviti še selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven (angl. »adrenal venous sampling« –

AVS).⁷ AVS je draga, invazivna in tehnično zahtevna preiskava z visokima občutljivostjo in specifičnostjo za dokaz enostranske bolezni, ki jo mora izvesti izkušen radiolog.⁸ Pri bolnikih s PA, mlajših od 20 let ali s pozitivno družinsko anamnezo PA ali možganske kapi pred 40. letom, opravimo še genetsko testiranje na družinski hiperaldosteronizem.¹

Če smo zanesljivo dokazali enostransko avtonomno izločanje aldosterona, je zdravljenje prve izbire enostranska laparoskopska adrenalektomija.⁷ Ker je avtonomnemu izločanju aldosterona skoraj v tretjini primerov pridruženo avtonomno izločanje kortizola,⁹ svetujemo vsem bolnikom, ki jih pošljemo na operacijo, napraviti 1 mg deksametazonski test. Vsi s pozitivnim izvidom tega testa (jutranji kortizol >50 nmol/L) imajo namreč večje tveganje za razvoj odpovedi nadledvičnic po operaciji, zato potrebujejo ustrezno kritje s hidrokortizonom.¹⁰

Preostale bolnike zdravimo z MRA. Cilji zdravljenja so normokaliemija, normotenzija in zaščita tarčnih organov. Zdravilo prve izbire je neselektivni MRA spironolakton v dnevnem odmerku 12,5–25 mg z možnostjo povečanja odmerka do 400 mg dnevno. Zdravljenje s spironolaktonom lahko spremljajo od višine odmerka odvisni, moteči neželeni učinki, zlasti ginekomastija in zmanjšan libido z impotenco pri moških ter motnje menstrualnega cikla pri ženskah. V tem primeru uporabimo dražji selektivni MRA eplerenon, ki omenjenih neželenih učinkov nima, je pa manj potenten in ima krajšo razpolovno dobo, zato ga dajemo v dvojnem dnevnem odmerku glede na spironolakton vsaj dvakrat dnevno.¹¹ Retrospektivni podatki kažejo, da dvig PRA nad 1 ng/mL/h med zdravljenjem z MRA zmanjša tveganje za glavne neželene srčno-žilne dogodke in ga izenači s tveganjem pri esencialni hipertenziji.¹² Zato svetujemo preveriti PRA 3 do 6 mesecev po uvedbi MRA in odmerek po potrebi prilagoditi navzgor, če to dovoljujejo vrednosti serumskega kalija in ledvična funkcija.¹³ Za ureditev krvnega tlaka so pogosto potrebna dodatna zdravila, predvsem antagonisti kalcijevih kanalov, tiazidni diuretiki v nizkem odmerku, morda tudi zaviralci angiotenzinske konvertaze in blokatorji angiotenzinskih receptorjev. Zelo koristno je omejevanje soli v prehrani.¹

Diagnostično-terapevtski algoritem za bolnike s sumom na primarni aldosteronizem prikazujemo na sliki 1.



Slika 1. Diagnostično-terapevtski algoritem za bolnike s sumom na primarni aldosteronizem. Prirejeno po ^{1,4,15}.

*spontana hipokaliemija, zavrta PRA, aldosteron >550 pmol/L, PA – primarni aldosteronizem, PRA – plazemska reninska aktivnost, MRA – antagonist mineralokortikoidnih receptorjev, CT – računalniška tomografija

Napotki za klinično prakso

Če ni tehničnih možnosti, da bi določili razmerje med plazemskim aldosteronom in PRA, bolniku s sumom na PA in z normalno ledvično funkcijo brez testiranja uvedemo MRA v nizkem odmerku.⁴ PA je namreč zelo pogost, spironolakton pa odlično antihipertenzijsko zdravilo tudi pri bolnikih z odporno hipertenzijo, ki nimajo PA.¹⁴

Enako postopamo tudi, če bolnik s pozitivnim izvidom presejalnega testa ne želi ali ne more nadaljevati z diagnosticiranjem. To so predvsem starejši bolniki z več spremljajočimi boleznimi in visokim operativnim tveganjem.¹ Slikovne preiskave so v teh primerih obvezne samo ob kratki anamnezi izrazitega zvišanja krvnega tlaka s hudo hipokaliemijo, kar bi

Tabela 1. Racionalno odločanje za selektivno kateterizacijo nadledvičnih ven (AVS) pri bolnikih s primarnim aldosteronizmom (PA). Prirejeno po ^{1,4,15}

Brez AVS → operacija	AVS → operacija, če dokažemo enostranski PA	Brez AVS → zdravljenje z zdravili
sumljiv izgled tumorja na CT (karcinom skorje nadledvične žleze?)	bolnikova želja	bolnikova želja
izrazit PA s spontano hipokaliemijo, starost <45 let, enostranski adenom nadledvične žleze z normalno drugo žlezo	visoka klinična verjetnost enostranske bolezni (npr. izrazito zvišan krvni tlak, spontana hipokaliemija, visoka vrednost aldosterona (bazalno ali po obremenitvi), starost <50 let)	bolnik ni primeren kandidat za operacijo (npr. višja starost in/ali spremljajoče bolezni)
	večja verjetnost ozdravitve	manjša verjetnost ozdravitve
		pozitivno genetsko testiranje

AVS – selektivna kateterizacija nadledvičnih ven, CT – računalniška tomografija, PA – primarni aldosteronizem

lahko bila posledica sicer izjemno redkega karcinoma skorje nadledvične žleze, ki izloča mineralokortikoide.⁴

Večinoma želimo diagnozo PA potrditi in napraviti tudi CT nadledvičnih žlez, nato pa pri odločitvi za invazivno diagnosticiranje upoštevamo želje in značilnosti bolnika (tabela 1).

Če si bolnik ne želi operativnega zdravljenja, za AVS ni razloga in lahko uvedemo MRA. Vedno pojasnimo, da prisotnost benignega adenoma nadledvične žleze ne pomeni tveganja malignoma.¹ Z bolniki, ki se zanimajo za operacijo, se natančno pogovorimo. Povprašamo jih po predhodnih operativnih posegih v trebuhu, ki bi lahko onemogočili izvedbo laparoskopske adrenalektomije. Seznanimo jih s prednostmi in slabostmi zdravljenja z MRA ter tudi z možnostmi ozdravitve hipertenzije z operacijo.⁵

Primerjava učinkov laparoskopske adrenalektomije in zdravljenja z MRA

Dolgotrajno zdravljenje z MRA ima po nekaterih raziskavah primerljive učinke na vrednost serumskega kalija in krvnega tlaka kot operacija, izsledki drugih raziskav pa kažejo, da je operacija boljša izbira.¹⁶ Obe

vrsti zdravljenja sicer nudita podobno zaščito tarčnih organov, podobni sta tudi pojavnost srčno-žilnih in možganskožilnih dogodkov ter poprava relativne glomerulne hiperfiltracije in mikroalbuminurije.⁴ Bolniki, ki se zdravijo z MRA, potrebujejo več antihipertenzijskih zdravil, daljše spremljanje in več obiskov pri specialistu. Tudi kakovost življenja je slabša kot po operaciji.¹⁷ Neželeni učinki so pogosti, zlasti po spironolaktonu, kar poslabša sodelovanje bolnikov pri zdravljenju.¹¹ Po adrenalektomiji naj bi bila nižja tudi splošna umrljivost.¹⁸

Operacija pri pravilno izbranih bolnikih z enostransko obliko PA je torej verjetno boljše terapevtska možnost kot vseživljenjsko zdravljenje z antihipertenzijskimi zdravili.¹ Če je pričakovana življenjska doba bolnika s PA po adrenalektomiji vsaj 25 let, na ta način prihranimo tudi finančna sredstva.¹⁹

Ozdravitev arterijske hipertenzije po operaciji

Adrenalektomija večinoma pomeni normalizacijo izločanja aldosterona in normalizacijo vrednosti serumskega kalija (96–100%), medtem ko se vrednost krvnega tlaka normalizira v povprečju pri približno 40% (17–62%) bolnikov.²⁰

Manj verjetna je ozdravitev hipertenzije pri starejših moških z dolgotrajno zvišanim krvnim tlakom, nižjo ocenjeno glomerulno filtracijo, višjim indeksom telesne mase in višjimi vrednostmi serumskega kalija, ki so pred operacijo potrebovali več antihipertenzijskih zdravil in imajo arterijsko hipertenzijo v družini.⁵ Bolniki, pri katerih hipertenzija po operaciji vztraja, imajo najpogosteje pridruženo esencialno hipertenzijo, so starejši in/ali imajo dolgotrajnejšo hipertenzijo.¹

Znatnemu delu bolnikov, ki niso bili ozdravljeni, operacija kljub vsemu koristi, saj privede do precejšnjega znižanja vrednosti sistoličnega krvnega tlaka (tipično za 25–40 mmHg) in zmanjšanja števila antihipertenzijskih zdravil (tipično za –1 do –2 razreda zdravil). Normalizacija izločanja aldosterona ima verjetno tudi od krvnega tlaka neodvisne ugodne učinke.⁵

Literatura

1. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889–916.

2. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in primary care practice. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(14):1811–20.
3. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertens*. 2013;62(2):331–6.
4. Kocjan T. Rational approach to a patient with suspected primary aldosteronism. In: Lew JI, editor. *Clinical Management of Adrenal Tumors* [Internet]. InTech; 2017 [cited 2023 Nov 18]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/clinical-management-of-adrenal-tumors/rational-approach-to-a-patient-with-suspected-primary-aldosteronism>
5. Steichen O, Lorthioir A, Zinzindohoue F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of drug-based and surgical treatments for primary aldosteronism. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(3):196–203.
6. Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(4):309–20.
7. Rossi GP. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(8):485–95.
8. Young WF, Stanson AW. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(1):14–7.
9. Araujo-Castro M, Paja Fano M, Pla Peris B, González Boillos M, Pascual-Corrales E, García-Cano AM, et al. Autonomous cortisol secretion in patients with primary aldosteronism: prevalence and implications on cardiometabolic profile and on surgical outcomes. *Endocr Connect*. 2023;12(9):e230043.
10. DeLozier OM, Dream SY, Findling JW, Carroll TB, Evans DB, Wang TS. Selective Glucocorticoid Replacement Following Unilateral Adrenalectomy for Hypercortisolism and Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(2):e538–47.
11. Amar L, Lorthioir A, Azizi M, Plouin PF. Mineralocorticoid antagonist treatment in aldosterone producing adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):R125–9.
12. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):51–9.
13. Vaidya A, Hundemer GL, Nanba K, Parksook WW, Brown JM. Primary Aldosteronism: State-of-the-Art Review. *Am J Hypertens*. 2022;35(12):967–88.
14. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059–68.
15. Rossi GP, Crimi F, Rossitto G, Amar L, Azizi M, Riestter A, et al. Feasibility of imaging-guided adrenalectomy in young patients with primary aldosteronism. *Hypertens*. 2022;79(1):187–95.
16. Muth A, Ragnarsson O, Johannsson G, Wängberg B. Systematic review of surgery and outcomes in patients with primary aldosteronism. *Br J Surg*. 2015;102(4):307–17.
17. Ahmed AH, Gordon RD, Sukor N, Pimenta E, Stowasser M. Quality of life in patients with bilateral primary aldosteronism before and during treatment with spironolactone and/or amiloride, including a comparison with our previously published results in those with unilateral disease treated surgically. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2904–11.

18. Reincke M, Fischer E, Gerum S, Merkle K, Schulz S, Pallauf A, et al. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertens*. 2012;60(3):618–24.
19. Reimel B, Zanocco K, Russo MJ, Zarnegar R, Clark OH, Allendorf JD, et al. The management of aldosterone-producing adrenal adenomas--does adrenalectomy increase costs? *Surgery*. 2010;148(6):1178–85; discussion 1185.
20. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):689–99.

OCENA KALCIJEVEGA BREMENA ZA NAPOVED KORONARNEGA BOLENJA PRI BOLNIKU S HIPERTENZIJO

Evaluation of Calcium Load for Prediction of Coronary Disease in Patients with Hypertension

Daniel Košuta

Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Izvleček

Ocena kalcijevega bremena (angl. »coronary artery calcium scoring« – CACS) je neinvazivna metoda za prikaz in kvantitativno oceno kalcinacij na koronarnih arterijah. Priporoča se kot slikovna preiskava za odkrivanje asimptomatske ateroskleroze in natančnejšo oceno tveganja pri navidezno zdravih posameznikih s prisotnimi dodatnimi dejavniki tveganja ali z zmernim tveganjem za srčno-žilne (SŽ) bolezni. Odsotnost kalcinacij na koronarnih arterijah (CACS 0) zmanjšuje tveganje za SŽ bolezni, prisotnost koronarnih kalcinacij pa povečuje tveganje za srčno-žilne bolezni. S pomočjo CACS lahko posameznike prekvalificiramo v nižjo ali višjo stopnjo tveganja in individualno prilagodimo zdravljenje. CACS predstavlja dodano vrednost tudi pri obravnavi bolnikov s hipertenzijo. Prisotnost kalcinacij tudi pri tej skupini bolnikov namreč napoveduje večje tveganje za srčno-žilne bolezni. Predvsem pri bolnikih z mejno hipertenzijo ali hipertenzijo prve stopnje s pozitivnim izvidom CACS bi bilo smiselno razmisliti o hitrejši uvedbi farmakološkega zdravljenja za učinkovitejše preprečevanje SŽ bolezni.

Ključne besede: hipertenzija, koronarna bolezen, ocena kalcijevega bremena

Abstract

Coronary artery calcium scoring (CACS) is a non-invasive method that allows identification and quantification of coronary artery calcifications. CACS is recommended as a risk modifier for identification of coronary artery disease in asymptomatic individuals or in apparently healthy

individuals with risk factors or with intermediate risk for cardiovascular events. Absence of calcifications (CACS 0) lowers an individual's risk for cardiovascular events while presence of calcifications increases the risk. Using CACS, we can therefore more precisely assess the individual's risk and tailor the therapy better. CACS retains the same prognostic value also in patients with hypertension. Coronary calcifications in this patients group carries a higher risk for CV events. In patients with elevated blood pressure or I grade hypertension with coronary calcifications starting antihypertensive drugs earlier should be considered.

Key words: hypertension, coronary artery disease, coronary artery calcium scoring

Uvod

Aterosklerotična srčno-žilna (SŽ) bolezen je še vedno vodilni vzrok obolevnosti in smrti v svetu. Zdrav življenjski slog pomembno zmanjšuje pojavnost SŽ bolezni, vendar pri posameznikih z že razvito aterosklerozo samo ta ukrep ne zadošča.¹ Zgodnje odkrivanje ateroskleroze, dosledno obvladovanje dejavnikov tveganja in pridruženih bolezni (hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, pozitivna družinska anamneza, družinska hiperholesterolemija, kajenje, debelost, kronična ledvična bolezen) učinkovito znižuje tveganje za SŽ dogodke. Pri navidezno zdravih posameznikih (tj. posameznikih brez znane aterosklerotične SŽ bolezni, sladkorne bolezni, kronične ledvične bolezni ali družinske hiperholesterolemije) se priporoča ocena 10-letnega tveganja za SŽ dogodek s pomočjo tabel, ki upoštevajo spol, starost, kajenje, arterijsko hipertenzijo in holesterol (npr: Framinghamske oziroma SCORE2/SCORE2-OP tabele). Za posameznike z majhnim tveganjem se priporoča samo edukacija o zdravem življenjskem slogu, pri posameznikih z velikim tveganjem se priporoča uvedba farmakoloških ukrepov. Pri posameznikih z zmernim tveganjem se za natančnejšo oceno priporoča uporaba dodatnih diagnostičnih metod za odkrivanje predkliničnih oblik ateroskleroze. Med dodatne metode uvrščamo oceno kalcijevega bremena (angl. »coronary artery calcium scoring« – CACS), ki je diagnostična metoda za odkrivanje koronarnih kalcinacij in sodi med najboljše preiskave za oceno dolgoročnega tveganja za SŽ bolezni.^{2,3} CACS učinkovito in ustrezno prekvalificira posameznike v srednji stopnji

tveganja v višjo ali nižjo kategorijo in s tem nam omogoči natančnejšo prilagoditev zdravljenja.

Ocena kalcijevega bremena

CACS je neinvazivna metoda za prikaz in kvantitativno oceno kalcinacij na koronarnih arterijah. Gre za računalniško tomografsko (CT) metodo brez uporabe kontrastnega sredstva, pri kateri se uporablja nizko dozo sevanja – povprečna ekvivalenten odmerek je 0,5 do 1,0 mSv, kar je nižje kot celoleten odmerek iz naravnega ozadja. Sevalno breme je odvisno od debelosti preiskovanca, zato debelejši preiskovanci prejmejo večji odmerek sevanja. Stranski učinki so zelo redki. Metoda je standardizirana, posledično so rezultati primerljivi med posameznimi ustanovami in med posamezni proizvajalci CT aparatov.⁴ S pomočjo programske opreme pridobimo podatek o volumnu kalcinacij na koronarnih arterijah (v mm³) in o Agatstonovih enotah (tj. volumen kalcinacij uravnotežen glede na atenuacijsko vrednost).⁵ Tehnično omejitev preiskave predstavlja kvaliteta slike, ki je slabša pri zelo debelih preiskovancih. CACS prikaže izključno kalcinirane plake, kar predstavlja klinično omejitev preiskave, saj približno 5% bolnikov, ki imajo koronarno bolezen, imajo v celoti nekalcinirane plake, ki jih s CACS ne moremo ugotoviti. Kljub temu ima CACS zelo dobro negativno napovedno vrednost.

Velike raziskave so v skupini asimptomatskih bolnikov potrdile prognozično vrednost CACS. Posamezniki brez koronarnih kalcinacij (CACS 0) imajo zelo nizko tveganje za srčno-žilne dogodke (0,1% letno). Že manjša prisotnost kalcinacij (CACS 1–10) pa poveča tveganje za SŽ dogodek za dvakrat v primerjavi s posamezniki brez koronarnih kalcinacij. CACS do 99 pomeni blago tveganje, 100–299 pomeni zmerno tveganje in CACS >300 pomeni veliko tveganje za SŽ dogodke, kar so potrdile dolgoročne opazovalne raziskave.⁵

Pri tolmačenju rezultatov moramo poleg same vrednosti Agatstonovih enot upoštevati tudi starost in spol preiskovanca. Če pri mlajšem odkrijemo manjšo kalcinacijo, ga to uvršča v zgornjo percentilo, kar pomeni višje tveganje za SŽ dogodke, saj v tej starostni skupini ne pričakujemo kalciniranih koronarnih arterij. Če pa pri starejšem posamezniku dokažemo zelo majhno kalcinacijo, ga to uvršča v spodnjo percentilo in pomeni nižje tveganje za SŽ dogodke.¹

Ocena kalcijevega bremena koronarnih arterij v klinični praksi

Zaradi dobre dostopnosti in stroškovne učinkovitosti so smernice za preventivo Evropskega združenja za kardiologijo vključile CACS med preiskave za natančnejšo oceno tveganja.¹ CACS se priporoča kot slikovna preiskava za natančnejšo oceno tveganja pri navidezno zdravih posameznikih s prisotnimi dodatnimi dejavniki tveganja ali z zmernim tveganjem. S pomočjo CACS lahko namreč take posameznike prekalificiramo v nižjo ali višjo stopnjo tveganja in posledično individualno prilagodimo farmakološko in nefarmakološko zdravljenje. Evropske smernice za hipertenzijo iz leta 2018 CACS ne omenjajo, smernice Ameriškega združenja za srce iz leta 2017 pa zaradi pomanjkljivih podatkov o dodani vrednosti CACS v obravnavi bolnikov s hipertenzijo rutinske uporabe te metode ne priporočajo.^{6,7}

Uporaba CACS za natančnejšo oceno tveganja pri posameznikih s hiperholesterolemijo je bila že raziskana. Podatki kažejo, da je uvedba statina pri bolnikih s koronarnimi kalcinacijami smiselna, saj zmanjša verjetnost SŽ dogodkov, pri posameznikih brez koronarnih kalcinacij pa se tveganje ne zmanjša, saj je že v osnovi zelo nizko. Število bolnikov, ki jih moramo zdraviti zato, da preprečimo en dogodek pri CACS med 1 in 100 je ocenjeno na 100, pri CACS nad 100 pa zgolj 12.⁸

Podatkov o uporabi CACS pri bolnikih s hipertenzijo je relativno malo. Skupna analiza več manjših študij iz leta 2021 je do sedaj največja raziskava na tem področju. Pokazala je, da CACS predstavlja dodano vrednost tudi pri obravnavi bolnikov s hipertenzijo.⁹ Bolniki s hipertenzijo, pri katerih niso dokazali koronarnih kalcinacij (CACS 0) so imeli manj SŽ dogodkov kot tisti, pri katerih so dokazali že manjši obseg koronarnih kalcinacij. Razlika je bila očitna pri vseh stopnjah arterijske hipertenzije. Po pričakovanjih bolniki s hujšo stopnjo hipertenzije so imeli slabši izhod. Posebej zanimiva za klinično prakso je skupina bolnikov z mejno povišanim tlakom oziroma s hipertenzijo prve stopnje, saj pri tej skupini smernice priporočajo v prvi vrsti nefarmakološke ukrepe. V skupini teh bolnikov s CACS 0 je bilo število bolnikov, ki jih moramo zdraviti zato, da preprečimo en dogodek, 160. Če so bolniki iz iste skupine imeli CACS >0 pa je število padlo na 36. Raziskovalci so zato zaključili, da CACS predstavlja dodano vrednost predvsem pri obravnavi bolnikov z mejno hipertenzijo ali hipertenzijo prve stopnje. Pri teh bolnikih se namreč zdi

smiselno prej začeti s farmakološkim zdravljenjem, če dokažemo kalcinacije na koronarnih arterijah.

Zaključek

CACS je neinvazivna, stroškovno učinkovita in zanesljiva metoda za odkrivanje kalcinacij na koronarnih arterijah. Iz tega razloga se uporablja pri navidezno zdravih posameznikih za odkrivanje asimptomatske ateroskleroze. Negativen izvid ima zelo dobro negativno napovedno vrednost za SŽ dogodke. Prisotnost kalcinacij na koronarnih arterijah pomeni povečano tveganje za SŽ dogodke. Posameznikom s pozitivnim izvidom CACS priporočamo zato poleg nefarmakoloških ukrepov tudi striktno farmakološko obvladovanje dejavnikov tveganja za SŽ bolezni.

Literatura

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, idr. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 7. september 2021;42(34):3227–337.
2. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 17. julij 2018;320(3):281–97.
3. Peters SAE, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. februar 2012;98(3):177–84.
4. Hecht HS, Blaha MJ, Kazerooni EA, Cury RC, Budoff M, Leipsic J, idr. CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12(3):185–91.
5. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, Nasir K, Budoff M, Leipsic J, idr. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(2):157–68.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, idr. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 1. september 2018;39(33):3021–104.
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, idr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. junij 2018;71(6):e13–115.
8. Mitchell JD, Fergestrom N, Gage BF, Paisley R, Moon P, Novak E, idr. Impact of Statins on Cardiovascular Outcomes Following Coronary Artery Calcium Scoring. *J Am Coll Cardiol*. 25. december 2018;72(25):3233–42.

9. Parcha V, Malla G, Kalra R, Li P, Pandey A, Nasir K, idr. Coronary Artery Calcium Score for Personalization of Antihypertensive Therapy: A Pooled Cohort Analysis. Hypertension. april 2021;77(4):1106–18.

KAJ NAJ IZBEREM ZA ZDRAVLJENJE DISLIPIDEMIJE?

How to select the optimal therapy of dyslipidemia?

Borut Jug

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

Izvleček

Dislipidemije zdravimo glede na izhodiščno oceno posameznikove srčno-žilne ogroženosti in izraženost dislipidemije. Zdravljenje dislipidemij vključuje obvladovanje vzrokov za sekundarno dislipidemijo, življenjski slog in zdravljenje z zdravili. Statini so zdravilo prvega izbora za večino bolnikov z dislipidemijami. Ezetimib prihaja v poštev kot zdravilo drugega izbora pri bolnikih s hudo trdovratno hiperholesterolemijo oziroma samostojno, ko bolniki ne prenašajo statinov. Zaviranje PCSK9 (z monoklonskima protitelesoma alirokumabom ali evolokumabom oziroma z drobno interferenčno RNA inkisiranom) prihaja v poštev kot zdravljenje tretjega izbora pri izbranih, posebej ogroženih posameznikih (z družinsko hiperholesterolemijo ali v sekundarni preventivi), ki z največjim še prenosljivim odmerkom peroralnih zdravil ne dosežejo zadovoljivih vrednosti LDL-holesterola.

Ključne besede: dislipidemija, hiperholesterolemija, statin, ezetimib, zaviralec PCSK9

Abstract

Management of dyslipidemias is based on cardiovascular risk assessment and severity of dyslipidemia. Treatment encompasses addressing causes of secondary dyslipidemia, lifestyle interventions, and medication. Statins are first-line medications for the majority of patients with dyslipidemia. Ezetimibe is a second-line medication for severe hypercholesterolemia or stand-alone treatment for statin intolerant patients. PCSK9 inhibition (with monoclonal antibodies alirocumab or evolocumab, or with small interfering RNA inclisiran) is presently considered third-line therapy for selected at-risk individuals (i. e., familial

hypercholesterolemia or secondary prevention), who cannot attain sufficient LDL-cholesterol lowering with maximal tolerated oral therapy.

Key words: dyslipidemia, hypercholesterolemia, statin, ezetimibe, PCSK9 inhibitor

Uvod

Dislipidemije opredelimo s koncentracijo krvnih maščob, ki je povezana z zapleti za zdravje, najpogosteje z aterosklerozo.^{1,2} Odločitev o zdravljenju ter izbira vrste in jakosti zdravljenja zato praviloma temeljita na izhodiščni oceni posameznikove srčno-žilne ogroženosti in izraženosti dislipidemije. Pri odločitvi o zdravljenju je potrebno tudi opredeliti, ali gre za primarno dislipidemijo (npr. družinska hiperholesterolemija) ali sekundarno motnjo v presnovi maščob, ki jo moramo nasloviti pred morebitnim zdravljenjem. Sem prištevamo:¹ sladkorno bolezen, čezmerno uživanje alkohola, holestatične bolezni jeter (npr. primarna biliarna ciroza), nefrotični sindrom, hipotiroidizem, kajenje in nekatera zdravila (npr. estrogenski pripravki, tiazidni diuretiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta).

Zdravljenje dislipidemij

Zdravljenje vključuje odstranitev ali obvladovanje vzrokov za sekundarno dislipidemijo, življenjski slog (prehrano, telesno aktivnost, vzdržnost od kajenja in alkohola), zdravljenje z zdravili ter naprednejše oblike zdravljenja.

Življenjski slog

Priporočila glede prehranskih vzorcev se trenutno usmerjajo v preprečevanje srčno-žilnega tveganja; večina smernic priporoča sredozemski tip prehrane.¹ Priporočila glede sestave prehrane so manj dorečena; izpostavljajo predvsem odstranitev trans-maščob in zmanjšanje vnosa nasičenih maščob na račun varovalnih polinenasičenih maščobe.² Enostavne ogljikove hidrate odsvetujejo vse obstoječe smernice (in priporočajo energijo iz kompleksnih ogljikovih hidratov, zlasti iz zelenjave in sadja). Pomembno je, da je prehrana kalorično uravnotežena, saj je debelost eden vodilnih vzrokov sekundarne dislipidemije. Telesna dejavnost predvsem zviša koncentracijo HDL-holesterola in vzdržuje zdravo telesno težo, posredno pa zmanjšuje

tveganje za aterosklerozo preko drugih mehanizmov. Kajenje je povezano z znižanjem koncentracije HDL-holesterola in je samostojni dejavnik tveganja za aterosklerozo, zato ga odsvetujemo.

Temeljna zdravila

Statini so zdravilo prvega izbora za zdravljenje večine bolnikov z dislipidemijami, in sicer s primarnim namenom obvladovanja srčno-žilnega tveganja.^{3,4} Po jakosti jih delimo na močne (npr. atorvastatin in rosuvastatin), zmerne (npr. simvastatin) in šibke (npr. fluvastatin in pravastatin). Učinkovitost preprečevanja ateroskleroze je sorazmerna znižanju koncentracije LDL-holesterola (znižanje za 1 zmanjša tveganje za 22%), ne glede na vrsto statina.⁵ Jakost in odmerek statina praviloma izberemo na podlagi želenega učinka — pričakovanega doseganja ciljnih vrednosti LDL-holesterola. Spremljamo želene učinke (spremembe lipidnega profila z doseganjem ciljnih vrednosti in neželene učinke (najpogostejše gre za mišične simptome).

Če se ob uvedbi statinskega zdravljenja pojavijo mišični simptomi, ki trajajo >2 tedna, najprej izključimo druge vzroke za mišične bolečine, nato prekinemo statinsko terapijo; s statini povezani mišični simptomi praviloma izzvenijo v 2–6 tednih. Statinsko zdravljenje znova uvedemo (angl. »rechallenge«) — lahko z manjšim odmerkom ali drugim statinom; neprenašanje statinov potrdimo ob vnovičnem pojavu mišičnih simptomov po uvedbi statinskega zdravljenja.⁶

Ezetimib prihaja v poštev kot zdravilo drugega izbora pri bolnikih s hudo trdovratno hiperholesterolemijo oziroma samostojno, ko bolniki ne prenašajo statinov.⁷ Najpogostejši neželeni učinek so motnje prebave.

Fibrati prihajajo v poštev kot zdravilo drugega izbora pri bolnikih z aterogeno dislipidemijo oziroma samostojno, ko bolniki ne prenašajo statinov, ali ko gre za hudo trigliceridemijo z majhno ali zmerno srčno-žilno ogroženostjo.

Napredovale oblike zdravljenja

Med napredovale oblike zdravljenja prištevamo zaviranje PCSK9 ter afereze.

Zaviranje PCSK9 lahko doseženo z monoklonskimi protitelesi (alirokumab in evolokumab) malo interferenčno RNA (siRNA, iz angl. »small interference RNA«) inkulisiranom. Delujejo zaviralno na

učinkovanje PCSK9 — tj. beljakovine, ki se veže na LDL-receptorje in pospeši njihov očistek s površine celice; zaviranje PCSK9 zato poveča število LDL-receptorjev in absorpcijo LDL-holesterola iz krvi v celice.

Zaviranje PCSK9 razumemo kot zdravljenje tretjega izbora za obvladovanje hudih hiperholesterolemij.^{1,2} Za monoklonski protitelesni imamo na voljo klinične raziskave, ki potrjujejo zmanjšanje pojavnosti srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih z aterosklerotično žilno boleznijo.^{8,9} Bolniki si jih aplicirajo v domačem okolju 1-krat na 14 dni (redkeje 1-krat na mesec), kontrole so predvidene 3 mesece po uvedbi, nato čez 6 mesecev, nato 1-krat na leto. Za inklisiran imamo na voljo raziskavo, ki potrjuje učinkovito zniževanje LDL-holesterola.¹⁰ Bolniki morajo aplikacijo prejeti v zdravstveni ustanovi, drugi odmerek prejmejo 3 mesece po uvedbi, nato pa redno na 6 mesecev.

Zaviranje PCSK9 priporočamo izbranim posameznikom, ki bodo od zdravljenja imeli največje koristi — v Sloveniji so to posamezniki z družinsko hiperholesterolemijo (v primarni preventivi) ter pri posameznikih s trdovratno hiperholesterolemijo (v sekundarni preventivi), in sicer kot dodatek statinom in ezetimibu (oziroma namesto njiju, če ju bolnik dokumentirano ne prenaša). Natančno opredeljene indikacije za zdravljenje z zaviralci PCSK9 v Sloveniji so trenutno usklajene z mednarodnimi priporočili:¹¹

- primarna preventiva: družinska hiperholesterolemija z LDL-holesterolom $>4,5$ mmol/L kljub ustreznemu življenjskemu slogu, statinu in ezetimibu v največjih možnih odmerkih, ki jih posameznik še prenaša.
- sekundarna preventiva (potrjena aterosklerotična žilna bolezen):
 - LDL $>3,6$ mmol/L kljub ustreznemu življenjskemu slogu, statinu in ezetimibu v največjih možnih odmerkih, ki jih posameznik še prenaša
 - LDL $>2,6$ mmol/L in dodatni dejavniki tveganja (npr. napredovala ali napredujoča aterosklerotična žilna bolezen, sladkorna bolezen z okvaro tarčnih organov, kronična ledvična bolezen ≥ 3 . stopnje, Lp(a) >500 mg/L)
 - Lp(a) >1000 mg/L ob napredovanju aterosklerotične žilne bolezni.

Ob tem je največji odmerek opredeljen z odmerkom statina, ki ga je še posameznik prenesel brez neželenih učinkov, neprenašanje pa kot

dokumentirano zdravljenje z vsaj dvema statinoma, ob katerih je prišlo do neželenih učinkov.

Zaključek

Dislipidemije so najpogostejša presnovna motnja ter hkrati najpomembnejši dejavnik tveganja za aterosklerozo. Dokazi o učinkovitosti zdravljenja dislipidemij — zlasti za zniževanje ravni LDL-holesterola — z namenom preprečevanja njihovih zapletov so mnogoštevilni, algoritmi zdravljenja pa so zato razmeroma preprosti in utečeni. Pri hiperholesterolemiji so zdravila prvega izbora statini, ki jim po potrebi (ob neprenašanju ali nedoseganju želenih vrednosti) lahko dodamo ezetimib in zaviranje PCSK9. Poglavitna izziva pri zdravljenju ostajata izbor bolnikov za najprimernejše zdravljenje ter zahtevna aderenza, ki je značilna za sleherno preventivno zdravljenje.

Literatura

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders Y et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;42(34): 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41(1):111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
3. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170:1024-31.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380:581-90.
5. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316:1289-97.
6. Banach M, Rizzo M, Toth PP et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015;11(1):1-23.
7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489

8. Schwarz G, Steg G, Szarek M et al. for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379:2097-2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
9. Sabatine M, Giugliano R, Keech A et al. for the FOURIER Steering Committee and Investigator. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
10. Ray KK, Wright RS, Kallend D et al. for the ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382:1507-1519. DOI: 10.1056/NEJMoa1912387
11. Blinc A, Cevc M, Fras Z, et al. Zdravljenje bolnikov z družinsko hiperholesterolemijo z lipoproteinsko aferezo ali z zaviralci PCSK-9. Združenje za žilne bolezni in Združenje kardiologov Slovenije 2018.

HIPERTROFIJA LEVEGA PREKATA – ZARADI HIPERTENZIJE ALI ČESA DRUGEGA?

Left Ventricular Hypertrophy – Due to Arterial Hypertension or Something Else?

Marta Cvijić

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

Izvleček

Oprelitev etiologije hipertrofije levega prekata (LV) je lahko zahtevno zaradi podobnosti klinične slike in fenotipskih značilnosti bolnikov. Kardiološke slikovne preiskave imajo pomembno vlogo pri razlikovanju fiziološke hipertrofije (športno srce), sekundarne hipertrofije LV zaradi povečane tlačne obremenitve (npr. arterijska hipertenzija, aortna stenoza), primarne bolezni srca (sarkomerna hipertrofična kardiomiopatija) ali drugih specifičnih bolezni, ki se kažejo s hipertrofijo LV (amiloidoza srca, Fabryjeva bolezen). V prispevku predstavljamo najpogostejše vzroke hipertrofije LV in vlogo slikovnih diagnostičnih preiskav pri obravnavni teh bolnikov.

Ključne besede: hipertrofija levega prekata, diagnoza, ehokardiografija, magnetna resonanca srca, scintigrafija

Abstract

Determining the aetiology of left ventricular (LV) hypertrophy can be challenging due to the similarities in clinical presentation and morphological features of the various manifestations. Cardiovascular imaging techniques have an established role in differentiating between the physiological LV hypertrophy (athlete's heart), LV hypertrophy secondary to pathological stimuli such as pressure overload (e. g., arterial hypertension, aortic stenosis) or primary heart disease (sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy), and other specific diseases presented with LV hypertrophy (cardiac amyloidosis, Fabry disease). This article reviews the most common causes of LV hypertrophy and the role of cardiac imaging in the management of these patients.

Uvod

Hipertrofija levega prekata (LV) je opredeljena kot povečana masa levega LV, bodisi zaradi povečanja debeline stene LV bodisi zaradi povečanja votline LV ali obojega. Najpogosteje pride do geometričnih sprememb LV v sklopu prilagoditvenega mehanizma na patofiziološke stresne dejavnike, kot sta povečana poobremenitev (povečana tlačna obremenitev) ali povečana volumenska predobremenitev, redkeje pa hipertrofije LV ni mogoče razložiti z spremenjenimi pogoji obremenitve.¹ Opredelitev etiologije hipertrofije LV je pomembna za ustrezno obravnavno bolnikov, saj hipertrofija LV pogosto vodi v kasnejši razvoj srčnega popuščanja. Ugotavljanje vzroka hipertrofije LV je lahko zahtevno zaradi podobnosti klinične slike in fenotipskih značilnosti bolnikov. Pri razpoznavi hipertrofije LV in pri etiološki opredelitvi imajo pomembno vlogo slikovne preiskave srca. V prispevku predstavljamo najpogostejše vzroke hipertrofije LV in vlogo slikovnih diagnostičnih preiskav pri obravnavni teh bolnikov.

Opredelitev hipertrofije in geometričnega preoblikovanja levega prekata

Ultrazvočno merilo za hipertrofijo LV je debelina stene $>1,0$ cm pri ženski oz. $>1,1$ cm pri moškem.^{2,3} Hipertrofijo LV lahko opredelimo glede na vzorec hipertrofije sten LV, na simetrično hipertrofijo ali na asimetrično hipertrofijo. Poudariti je potrebno, da je hipertrofija lahko zelo omejena, npr. zadebeljen in sigmoidno oblikovan bazalni segment intraventrikularnega septuma, ki je običajno zgodnji znak hipertenzivne bolezni srca ali pa izolirana hipertrofija apeksa LV, kar srečamo pri apikalni hipertrofični kardiomiopatiji. Pri bolniku s hipertrofijo LV, je pomembno opredeliti maso LV in relativno debelino stene LV (relative wall thickness – RWT). Povečan RWT je opredeljen kot $>0,42$, medtem ko je povečana masa LV določena z >95 g/m² pri ženskah in >115 g/m² pri moških. Glede na maso LV in RWT, ločimo različna geometrična preoblikovanja LV: koncentrična remodelacija (povečan RWT, normalna masa LV), koncentrična hipertrofija (povečan RWT in masa LV) in ekscentrična hipertrofija (normalen RWT in povečana masa LV). Opredelitev tipa geometričnega preoblikovanja LV ima pomemben diagnostičen in prognostični pomen. Bolniki z arterijsko hipertenzijo in koncentričnim preoblikovanjem imajo namreč enak izhod zdravljenja kot bolniki z

arterijsko hipertenzijo in normalno geometrijo prekata, medtem ko so ostali geometrični fenotipi povezani z slabšim izidom zdravljenja.⁴

Vzroki za hipertrofijo levega prekata

Pri približno 15–20% bolnikov iz splošne populacije lahko na ultrazvočnem pregledu srca odkrijemo hipertrofijo LV. Arterijska hipertenzija in aortna stenoza predstavljata najpogostejši vzrok za hipertrofijo LV.

Hipertrofija LV je najpogosteje kompenzacijski odziv na spremenjene pogoje obremenitve, kot npr.: pri športnikih, hudi aortni stenozi ali arterijski hipertenziji. V tem primeru je hipertrofija LV sekundarna in predstavlja prilagoditveni mehanizem na hemodinamski stimulus. Pri športniku gre za fiziološko prilagoditev na intenzivno telesno aktivnost, ki se kaže s povečano maso LV in dilatacijo vseh srčnih votlin, ob tem pa so parametri sistolične in diastolične funkcije ohranjeni (tabela 1). Pri bolezenskih stanjih je hipertrofija LV posledica prilagoditvenih mehanizmov na patološki stimulus, ki preko povečane napetosti v steni LV sproži najprej kompenzatorne mehanizme hipertrofije miocitov, ki v nadaljnjem poteku bolezni, če patološki stimulus še vztraja, vodijo v spremenjeno ekspresijo genov, razvoj fibroze in okvaro srčne mišice (5). S patološko hipertrofijo LV so lahko povezane (ali celo prisotne predhodno) funkcionalne spremembe LV, vključno z zmanjšano elastičnostjo in podajnostjo ter povečano togostjo LV, kar vodi v nenormalno diastolično funkcijo in spremenjeno mehaniko LV. Razvoj difuzne intersticijske fibroze miokarda je glavna histološka značilnost napredujole bolezni in jo je mogoče kvantificirati z naprednimi slikovnimi tehnikami, zlasti z magnetno resonanco srca. Čeprav je hipertrofija LV pogosta najdba pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo, le-ta ni prisotna pri vseh bolnikih. Hipertrofija LV je prisotna pri približno 40% bolnikih z arterijsko hipertenzijo, medtem ko je diastolična disfunkcija prisotna pri 40–85% bolnikih z arterijsko hipertenzijo.

Druga možnost je, da ne najdemo hemodinamskega stimulusa za hipertrofijo LV, ali pa je stopnja hipertrofije pretirana glede na stimulus za hipertrofijo (npr. bolnik z blago aortno stenozo in hudo hipertrofijo LV). V tem primeru gre za primarno hipertrofijo LV, ki je:

- posledica genske mutacije, ki povzroči patološko hipertrofijo in neurejenost miocitov ter razvoj intersticijske fibroze, ali

Tabela 1. Slikovne značilnost bolezni, ki se kažejo z hipertrofijo levega prekata

	Etiologija	Športno srce	Hipertenzivna bolezen srca	Sarkomerna HCM	Aortna stenoza	Amiloidoza srca	Fabryjeva bolezen
Ultrazvok srca / Magnetna resonanca srca	hipertrofija	ekscentrična LVH z debelino <14 mm	zadebeljen bazalni IVS, koncentrična LVH	asimetrična LVH z debelino >15 mm	koncentrična LVH	koncentrična LVH ± hipertrofija RV	koncentrična LVH
	pridružene morfološke spremembe	dilatacija LV in RV	ni specifičnih sprememb	možna LVOTO in SAM	zožitev aortne zaklopke	majhen LV, povečana preddvora, perikardialni izliv	progresivno povečanje LV volumna
	LVEF	normalna	normalna / zmanjšana	normalna / super-normalna ali zmanjšana	normalna / zmanjšana	normalna / zmanjšana	normalna / zmanjšana
	GLS	normalna	normalna / patološka	pogosto patološka, segmentna prizadetost v področju hipertrofije	pogosto patološka	patološka z vzorcem »apical sparing«	normalna / patološka, segmentna prizadetost inferolateralno
	diastolična funkcija	normalna	patološka	patološka	patološka	patološka	patološka
Magnetna resonanca srca	ECV	15–30% (↓/≈)	20–35%	20–45% (↑/≈)	20–35%	35–75% (↑↑)	20–35% (↑/≈)
	nativni T1	↓/≈	Blago ↓/≈	Fokalno ↑/≈	↑	↑↑	↓
	LGE	odsotno	redko, ni specifičnega vzorca	mezomiokardno v hipertrofičnih segmentih	ni specifičnega vzorca	subendokardno difuzno ali transmuralno	mezomiokardno bazalni, srednji segmenti inferolateralno ter papilarna mišica
Scintigrafija skeleta	kopičenje radiofarmaka v srcu	odsotno	odsotno	odsotno	odsotno	prisotno	odsotno

IVS – intraventrikularni septum, ECV – ekstracelularni volumen, LVEF – iztisni delež levega prekata, GLS – globalni kazalnik deformacije levega prekata v longitudinalni smeri, LVH – hipertrofija levega prekata, LV – levi prekat, LGE – pozno obarvanje, LVOTO – obstrukcija v iztočnem traktu levega prekata, SAM – »systolic anterior motion«, RV – desni prekat. Povzeto po Moura B, et al.¹

- posledica odlaganja in kopičenja različnih depozitov v samih miocitih ali v ekstraceličnem prostoru. Najpogostejši vzrok za to vrsto hipertrofije LV je mutacija sarkomernih proteinov (40–60%) – sarkomerna hipertrofična kardiomiopatija (HCM), nejasni vzroki (25–30%), drugi genetski ali negenetski vzroki (5–10%; prirojene metabolne bolezni, npr. Fabryjeva bolezen, Danonova bolezen; živčno-mišične bolezni, npr. mišične distrofije; mitohondrijske bolezni; amiloidoza).⁶

Slikovna diagnostika pri bolniku s hipertrofijo levega prekata

Ultrazvočna preiskava srca je metoda izbora za bolnike s sumom na hipertrofijo LV, oz. je običajno prva preiskava s katero naključno ugotovimo hipertrofijo LV. Številne ehokardiografske značilnosti nam lahko pomagajo razlikovati fiziološko hipertrofijo od patološke oz. opredelijo vzroke za patološko hipertrofijo (tabela 1). Osredotočeni smo na morfološko opredelitev hipertrofije in geometrično remodelacijo, pridruženo sistolično in diastolično okvaro ter usmerjeno iskanje specifičnih znakov posamezne kardiomiopatije (npr. obstrukcija v iztočnem traktu LV pri HCM, zadebelitev intraatrijskega septuma pri amiloidozi srca, bolezen aortne zaklopke pri valvularni kardiomiopatiji, prizadetost desnega prekata, ...). Z analizo deformacije miokarda pridobimo uporabne podatke o globalni in regionalni funkciji LV (npr. bolniki z amiloidozo srca imajo lahko značilen vzorec ohranjene deformacije v predelu apeksa LV, tako imenovani »apical sparing«, medtem ko indeks iztisnega deleža LV in globalne deformacije (EF/GLS >4) zelo dobro razločuje amiloidozo srca od drugih etiologij hipertrofije LV...).

Magnetna resonanca (MRI) srca je običajno naslednja slikovna diagnostična metoda pri bolnikih, kjer želimo etiološko opredeliti hipertrofijo LV. MRI srca je zlati standard za meritev debeline sten LV, poleg tega pa omogoča natančno opredelitev velikosti in mase LV ter tkivno karakterizacijo srčne mišice (tabela 1). Tkivna karakterizacija z opredelitvijo poznega barvanja (LGE), T1 mapping in ocena ekstracelularnega volumna (ECV), nam pomagajo pri postavitvi diagnoze. Nativni (predkontrastni) T1 mapping je uporaben za oceno sprememb v miokardnem tkivu (tako znotrajceličnih in zunajceličnih).¹ Vrednosti so povišane ob prisotnosti edema, fibroze, amiloida in

zmanjšane pri odlaganja železa ali maščobe. Medtem ko parameter ECV predstavlja kvantitativno oceno ekstracelularnega volumna. Bolniki z amiloidozo srca imajo tako zelo visoke vrednost ECV, pri bolnikih z sarkomerno HCM pa je običajno prisoten LGE v predelih s hipertrofijo.⁶

Kar zadeva ostale slikovne preiskave, je potrebno omeniti scintigrafijo skeleta, ki ima pomembno vlogo pri diagnostiki amiloidoze srca. Pri bolnikih z amiloidozo srca se radiofarmak kopiči v srcu in kopičenje radiofarmaka ovrednoteno kot stopnja 2 ali 3 (lestvica po Perugini) ima visoko občutljivost za transtiretinsko amiloidozo srca.¹

Zaključek

Arterijska hipertenzija še vedno predstavlja enega izmed bolj pogostih vzrokov hipertrofije LV. Pri obravnavi bolnika z hipertrofijo LV je potrebno vedno pomisliti tudi na možne druge vzroke za hipertrofijo LV, ki jih lahko zelo dobro opredelimo z uporabo različnih kardioloških slikovnih preiskav.

Literatura:

1. Moura B, Aimo A, Al-Mohammad A, et al. Diagnosis and management of patients with left ventricular hypertrophy: Role of multimodality cardiac imaging. A scientific statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2023;25:1493–506.
2. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440–63.
3. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: A report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:577–605.
4. de Simone G, Izzo R, Aurigemma GP, et al. Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric abnormalities. *J Hypertens* 2015;33:745–54.
5. McMullen JR, Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34:255–62.
6. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–79.