

GLOBALNI PRISTUP LEČENJU ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Sažetak: Arterijska hipertenzija je najmasovnija nezarazna bolest savremenog čovečanstva i jedan od najvažnijih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. Kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom, rizik od nastajanja kardiovaskularnih bolesti određuju visina krvnog pritiska i prisustvo/odsustvo drugih faktora rizika.

Cilj otkrivanja i lečenja visokog krvnog pritiska je smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti i pridruženog morbiditeta i mortaliteta, što se postiže snižavanjem krvnog pritiska na <140/90mmHg, a kod bolesnika sa dijabetes melitusom na <130/80mmHg.

Lečenje uvek uključuje primenu nefarmakoloških mera: promenu načina života u smislu pravilne ishrane, prestanka pušenja, upražnjavanja redovne fizičke aktivnosti, postizanja idelne telesne težine, smanjenja unosa natrijuma, a dovoljnog unosa kalijuma i magnezijuma.

Medikamentozna terapija se započinje malim dozama lekova, a ciljna vrednost krvnog pritiska se postiže postepeno. Prema bazalnim vrednostima krvnog pritiska i prisustvu ili odsustvu komplikacija terapija se započinje niskim dozama jednog leka ili niskim kombinacijama dva leka. Početak terapije je jednim od lekova iz 5 grupa: diureticima, beta blokatorima, antagonistima kalcijumovih kanala, ACE inhibitorima i antagonistima receptora angiotenzina II. Na izbor leka utiče mnogo činilaca: prisustvo ili odsustvo oštećenja target organa, kardiovaskularno ili bubrežno oboljenje, dijabetes melitus, profil rizika, prisustvo drugih oboljenja koja mogu favorizovati ili ograničiti primenu antihipertenzivnog leka, moguće interakcije lekova, cena leka i dr. Lek treba prilagoditi svakom pacijentu ponaosob. Prednosti primene fiksne kombinacije lekova su: 1) primenom dva leka različitih mehanizama dejstva povećava se verovatnoća uspešnog kontrolisanja krvnog pritiska; 2) oba leka se mogu dati u malim dozama koje najverovatnije neće prouzrokovati neželjena dejstva; 3) fiksne kombinacije su optimalne za poboljšanje redovnosti terapije.

Arterijska hipertenzija i hipotireoza

Kod starijih bolesnika sa hipertenzijom hipotireoza je prisutna kod 1-2%. Ulaskom u eutireoidno stanje jedna trećina bolesnika normalizuje krvni pritisak. Ukoliko je dodatna medikamentozna terapija potrebna, povoljan efekat su pokazali ACE inhibitori i antagonisti kalcijuma (koji ne deluju na srčanu frekvencu).

Abstract: Arterial hypertension is the most frequent noninfective disease nowadays and one of the most important cardiovascular risk factors. The risk of cardiovascular events is determined by the level of blood pressure and presence or absence of other risk factors.

The aim of the treatment of arterial hypertension is decreasing the risk of cardiovascular morbidity and mortality by reducing the blood pressure to the level less than 140/90mmHg and in patients with diabetes mellitus to the level less than

130/90mmHg.

Non-pharmacological therapy is always included in the treatment of arterial hypertension, i.e. weight reduction, increased physical exercise, dietary measures (sodium restriction, increased consumption of fruit, vegetables and potassium and magnesium).

Pharmacological therapy should be started gradually with a low dose of a single agent and target blood pressure values achieved progressively. According to the baseline blood pressure and the presence or absence of complications therapy should initiate with a low dose of a single agent or with a low-dose combination of two agents. The major classes of antihypertensive agents – diuretics, beta blockers, calcium antagonists, ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists are suitable for the initiation and maintenance of therapy. The choice of drug is influenced by many factors: presence or absence of target organ damage, clinical cardiovascular or renal disease or diabetes, risk profile, the presence of other coexisting disorders that may either favour or limit the use of particular classes of antihypertensive drugs, possibly interactions of drugs, the cost of drugs etc. Therapy should be tailored to each patient per se.

Advantages of using the combination therapy are: 1) by using two drugs with different mechanism of action it is more likely that blood pressure is controlled, 2) by using combinations both the first and the second drugs can be given in the lower dose range that is more likely to be free of side effects, 3) fixed low-dose combinations may optimize compliance.

Arterial hypertension and hypothyroidism

Hypothyroidism is present in 1-2% of elderly patients with hypertension. One third of patients will normalize high blood pressure by regulating hypothyroidism. If medical therapy is necessary, ACE inhibitors and angiotensin receptor antagonists (without effect on heart rate) may have favorable effect.

GLOBALNI PRISTUP LEČENJU ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Arterijska hipertenzija je najmasovnija nezazna bolest savremenog čovečanstva sa prevalencom među radno sposobnim, aktivnim stanovništvom između 20% i 40%. Iako je vodeći razlog poseta bolesnika lekaru, i dalje je u malom procentu uspešno regulisana. Hipertenzija je jedan od najvažnijih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. U hipertoničara se cerebrovaskularni insult javlja sedam puta češće, koronarna bolest tri puta, a mortalitet je dva puta veći nego u normotenzivnih osoba [1]. Rizik je proporcionalan povišenju krvnog pritiska u svim starosnim grupama i nezavisan je od pola. Lečenje hipertenzije smanjuje incidencu kongestivne srčane insuficijencije za 55%, cerebrovaskularni insult za 33% i koronarnu bolest za 27%.

Definicija arterijske hipertenzije je arbitrarna, naime, to je onaj nivo krvnog pritiska koji je udružen sa udvostručenim dugoročnim kardiovaskularnim rizikom. Kako je to pre više od 30 godina Rose [2] rekao „Hipertenziju treba definisati kao nivo krvnog pritiska iznad koga istraživanje i lečenje ima više koristi nego štete”. Prema Preporukama za lečenje arterijske hipertenzije Evropskog udruženja za hipertenziju i Evropskog udruženja za kardiologiju [3] zadržana je klasifikacija hipertenzije koju su dale Svetska zdravstvena organizacija i Međunarodno udruženje za hipertenzije [4] (Tabela 1).

Otkrivanje hipertenzije započinje tačnim merenjem krvnog pritiska, a ponovna merenja određuju da li inicijalno povišenje postoji i kakvu pažnju lekara zahteva. Uobičajeni načini merenja su često nepouzdana zbog tehničkih nepreciznosti, promenljivosti krvnog pritiska i čestog povišenja krvnog pritiska u lekarskoj ordinaciji (hipertenzija „belog mantila”). Mnoge osobe imaju normalan krvni pritisak ako ga same mere u kućnim uslovima kada su obezbeđeni

optimalni uslovi (optimalna temperatura, tišina i dr.). Zbog toga se za utvrđivanje prisustva hipertenzije uzimaju u obzir pored visine krvnog pritiska i načini određivanja visine krvnog pritiska [3]. (Tabela 2).

Tabela 1. Definicija i klasifikacija nivoa krvnog pritiska (mmHg)

Definicija i klasifikacija nivoa arterijskog krvnog pritiska (mmHg)		
Kategorija	TA s	TA d
Optimalan	< 120	< 80
Normalan	120 – 129	80 – 84
Visoki normalan	130 – 139	85 – 89
Hipertenzija I stepena (blaga)	140 – 159	90 – 99
Hipertenzija II stepena (umerena)	160 – 179	100 – 109
Hipertenzija III stepena (teška)	≥/ = 180	≥/ = 110
Izolovana sistolna hipertenzija	≥/ = 140	< 90

Tabela 2. Nivo krvnog pritiska koji definiše hipertenziju određen raznim merenjima

	Sistolni KP	Dijastolni KP
Ambulanta ili klinika	140	90
24-časovni holter	125	80
Kućni (samomerenje)	135	85

Cilj otkrivanja i **lečenja** visokog krvnog pritiska je smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti i pridruženog morbiditeta i mortaliteta. Kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom rizik od nastajanja kardiovaskularnih bolesti određuju visina krvnog pritiska, i prisustvo/odsustvo drugih faktora rizika (uzrast preko 55 godina za muškarce i 65 godina za žene, pušenje, dislipidemija, porodično opterećenje za prevremena kardiovaskularna obolevanja, abdominalni tip gojaznosti i povišeni C reaktivni protein), dijabetes melitus, pridružena druga stanja (cerebrovaskularna bolest, koronarna bolest, dijabetična nefropatija, periferna vaskularne bolest i odmakla retinopatija) i oštećenja ciljnih organa (hipertrofija leve komore, zadebljanje zidova arterija, povišenje kreatinina, mikroalbuminurija). Uzimajući u obzir ove faktore, rizik može biti (Tabela 3) nizak, srednji, visok ili jako visok, što prema Framingamskim kriterijumima [5] odgovara aproksimativnom apsolutnom desetogodišnjem riziku od kardiovaskularnih bolesti od 10%, 15-20%, 20-30% i >30% ili aproksimativnom apsolutnom riziku od fatalnih kardiovaskularnih događaja od <4%, 4-5% 5-8% i >8% prema SCORE dijagramu [6].

Tabela 3. Stratifikacija rizika u cilju kvantifikacije prognoze

Drugi faktori rizika i istorija bolesti	TA (mmHg)				
	Normalan	Visoki normalan	I Step	II Step	III Step
bez drugih faktora rizika	Srednji rizik	Srednji rizik	Niski dodatni rizik	Umereni dodatni rizik	Visoki dodatni rizik
1-2 faktora rizika	Niski dodatni rizik	Niski dodatni rizik	Umereni dodatni rizik	Umereni dodatni rizik	Jako visoki dodatni rizik
3 ili više faktora rizika ili oštećenje ciljnog organa ili DM	Umereni dodatni rizik	Visoki dodatni rizik	Visoki dodatni rizik	Visoki dodatni rizik	Jako visoki dodatni rizik
Pridružena klinička stanja	Visoki dodatni rizik	Jako visoki dodatni rizik	Jako visoki dodatni rizik	Jako visoki dodatni rizik	Jako visoki dodatni rizik

Danas se lečenje arterijske hipertenzije sprovodi tako što se vodi računa o ukupnom riziku za razvoj ateroskleroze za svakog pojedinačnog bolesnika. Hipertenzija se ne posmatra izolovano, kao broj koji karakteriše jednu osobu, već u kontekstu sveukupnog zdravstvenog stanja osobe, zavisno od prisustva ili odsustva faktora rizika.

Započinjanje lečenja bolesnika sa hipertenzijom se bazira na dva kriterijuma: 1) ukupnom kardiovaskularnom riziku, 2) nivou sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Brojna ispitivanja su pokazala da je kod bolesnika sa pridruženim faktorima rizika lečenje bilo korisno i kad je pritisak niži od 140/90mmHg (PROGRESS studija [7] koja je ispitivala bolesnike sa pretodnim CVI ili TIA, HOPE studija [8], sa koronarnom bolešću ali ABCD studija [9]).

Ciljevi lečenja bolesnika sa hipertenzijom su maksimalna redukcija rizika od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, što se postiže snižavanjem krvnog pritiska na <140/90mmHg i niže, a kod bolesnika sa dijabetes melitusom na <130/80mmHg.

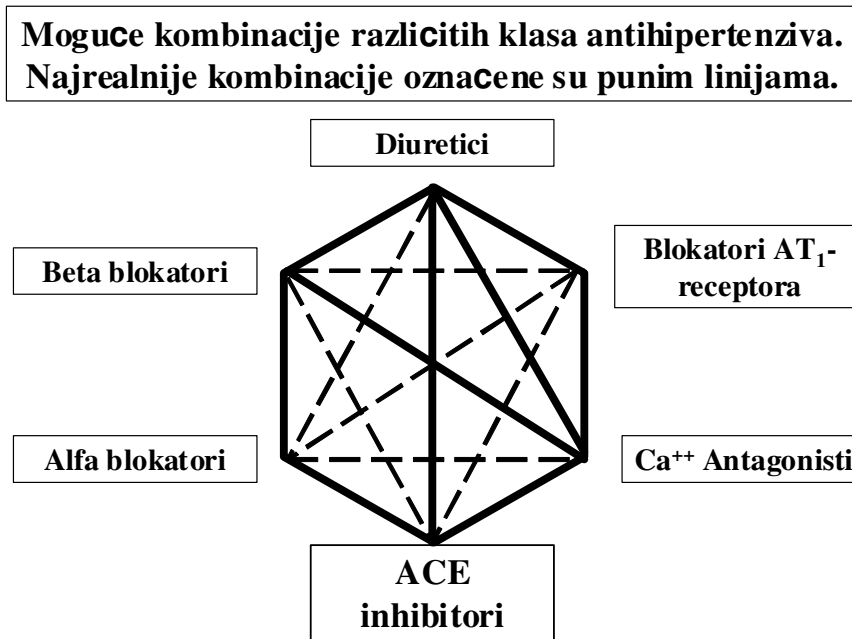
Promena načina života, u smislu pravilne ishrane, prestanka pušenja, upražnjavanja redovne fizičke aktivnosti, postizanja idelne telesne težine, smanjenja unosa natrijuma, a dovoljnog unosa kalijuma i magnezijuma predstavljaju osnovu lečenja hipertenzije, i prvi i trajni terapijski pristup, nezavisno od toga da li se primenjuju medikamenti ili ne. Naime, lečenje uvek uključuje primenu nefarmakoloških mera.

Kod većine, ako ne svih, bolesnika sa hipertenzijom terapija se započinje malim dozama lekova, a ciljna vrednost krvnog pritiska se postiže postepeno tokom nekoliko nedelja. Da bi se postigla ciljna vrednost krvnog pritiska velikoj većini bolesnika je potrebna kombinovana terapija. Prema bazalnim vrednostima krvnog pritiska i prisustvu ili odsustvu komplikacija započinje se niskim dozama jednog leka ili niskim kombinacijama dva leka.

Potruga za optimalnim varijantama racionalne terapije hipertenzije i dalje je aktuelni problem savremene kardiologije. Okončanje najveće svetske studije o hipertenziji-ALLHAT [10] i drugih manjih (ANBP i dr.) uticali su na „pooštravanje pogleda” na principe lečenja i efikasnosti kontrole hipertenzije. Nešto radikalnije Američke preporuke (JNC VII) [11] i Evropske preporuke [3] su jedinstvene u osnovnim odredbama: 1) lečenje hipertenzije mora biti agresivnije, a snižavanje pritiska ispod 140/90mmHg, a što je niže to je bolje; 2) u lečenju bolesnika sa hipertenzijom, makar od II stepena, mora se koristiti kombinovana terapija od početka; 3) kao jedna od komponenti kompleksnog lečenja moraju se primenjivati diuretici. Američke preporuke daju prednost diureticima, dok Evropske ubrajaju ove lekove u 5 osnovnih kategorija lečenja

hipertenzije (zajedno sa ACE inhibitorima, beta blokatorima, antagonistima kalcijuma, antagonistima angiotenzinskih receptora) (Slika 1).

Slika 1. Moguće kombinacije različitih klasa antihipertenzivnih lekova



Početak terapije je moguć jednim od lekova iz 5 grupa lekova: diuretici, beta blokatori, antagonisti kalcijumovih kanala, ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II. Na izbor leka utiče mnogo činilaca: prisustvo ili odsustvo oštećenja target organa, kardiovaskularno ili bubrežno obolenje, dijabetes melitus, profil rizika, prisustvo drugih oboljenja koja mogu favoriziovati ili ograničiti primenu antihipertenzivnog leka (npr. bronopostroktivna oboljenja i beta blokatori), moguće interakcije lekova, prethodno iskustvo bolesnika sa antihipertenzivnim lekom, cena leka i dr. Lek treba prilagoditi svakom pacijentu ponaosob. U nekim stanjima preporučene su određene grupe lekova (Tabela 4).

Tabela 4. Indikacije za glavne klase antihipertenzivnih lekova

Lekovi	Prateće bolesti koje favorizuju njihovu primenu
Diuretici-tiazidni	Stare osobe, izolovana sistolna hipertenzija, insuficijencija srca
Diuretici- Henleove petlje	Insuficijencija bubrega, insuficijencija srca
Diuretici – aldosteron	Insuficijencija srca, posle infarkta miokarda
Beta blokatori	Angina pektoris, posle infarkta miokarda trudnoća, tahiaritmije
Antagonisti kalcijuma-dihidropiridini	Stare osobe, izolovana sistolna hipertenzija, bolesti perifernih arterija, ateroskleroza karotida, trudnoća
Antagonisti kalcijuma –verapamil, diltiazem	Angina pektoris, ateroskleroza, supraventrikularne tahikardije
ACE inhibitori	Insuficijencija srca, disfunkcija leve komore, posle infarkta miokarda, nedijabetesna nefropatija, dijabetesna nefropatija (tip 1), proteinurija
Antagonisti angiotenzina II	Dijabetesna nefropatija (tip 2), mikroalbuminurija, proteinurija, hipertrofija leve komore, kašalj kod primene ACE inhibitora
Alfa blokatori	Benigna hipertrofija prostate, hiperlipidemija, nedijabetesna nefropatija, dijabetesna nefropatija (tip 1), proteinurija

Evropske preporuke izdvajaju i tri prednosti fiksnih kombinacija lekova: 1) primenom dva leka različitih mehanizama dejstva povećava se verovatnoća uspešnog kontrolisanja krvnog pritiska; 2) oba leka se mogu dati u malim dozama koje najverovatnije neće prouzrokovati neželjena dejstva; 3) fiksne kombinacije su optimalne za poboljšanje redovnosti terapije. Dobro se podnose i efikasne su sledeće kombinacije lekova: diuretici i ACE inhibitori ili antagonisti receptora za angiotenzin II, antagonisti kalcijuma i beta blokatori, antagonisti kalcijuma i ACE inhibitori ili antagonisti receptora za angiotenzin II, antagonisti kalcijuma i diuretici i alfa blokatori i beta blokatori. Pokazano je da se fiksnim kombinacijama ostvaruje bolja komplijansa / smanjenje polipragmazije, tj. efikasnija kontrola hipertenzije, a to je vrlo značajno jer kombinovanu terapiju je potrebno primeniti kod skoro 2/3 pacijenata sa hipertenzijom.

Arterijska hipertenzija i hipotireoza

Hipotireoza je često oboljenje čija je učestalost oko 2% kod odrasle ženske populacije. Podaci o učestalosti hipertenzije kod bolesnika sa hipotireozom nisu brojni i dosta variraju. Pregled 12 nerandomiziranih studija sa 907 bolesnika ukazuje na prevalencu od 21% [12]. Randomizirane studije (bolesnici sličnog uzrasta i stepena hipotireoze) su malobrojne [13,14] i pokazuju da: jedna [13] - nema veće učestalosti hipertenzije kod bolesnika sa hipotireozom, a druga [14] - učestalost hipertenzije je kod bolesnika sa hipotireozom u odnosu na eutireoidne osobe 14.8% vs 5.5%. Posebno je ova razlika velika kod starijih od 55 godina: 29% vs 6.8%. Streeten i sar. [12] su pokazali da je hipotireoza prisutna kod 1-2% starijih bolesnika sa

hipertenzijom. Ovi podaci ukazuju na potrebu za rutinskom proverom TSH kod starijih bolesnika.

Kod bolesnika sa hipotireozom smanjuju se udarni volumen, minutni volumen, kontraktilnost srčanog mišića i srčana frekvencija, a povećava se sistemska vaskularna rezistencija (odsustvo vazodilatatornog dejstva T3 koje vodi povećanju kontraktilnosti glatkih mišićnih ćelija na periferiji) što je sve zajedno odgovorno za povećanje krvnog pritiska. Vraćanje u eutireoidno stanje povišenjem T3 obezbeđuje pad sistemske vaskularne rezistencije a to vodi vraćanju u normotenzivno stanje. Većina studija je pokazala da hormonska supstituciona terapija popravlja kontrolu krvnog pritiska kod polovine bolesnika [15,16]. Jedna trećina bolesnika normalizuje krvni pritisak sa ulaskom u eutireoidno stanje [12]. Što je pacijent stariji, što hipotireoza duže traje slabiji je odgovor na ovaj vid lečenja. Ukoliko je dodatna medikamentozna terapija potrebna, povoljan efekat su pokazali ACE inhibitori i antagonisti kalcijuma (koji ne deluju na srčanu frekvenciju).

Literatura:

1. Kannel WB. Hypertension: relationship with other risk factors. *Drugs* 1996; 32 (suppl):1-11.
2. Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971; 27:37-42.
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053.
4. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 1999; 17:151-183.
5. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356-362.
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. On behalf of the SCORE project group. Prediction of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003.
7. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trials of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-1041.
8. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
9. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effect of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002; 61:1086-1097.
10. The ALLHAT officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: major Outcome in High-Risk Hypertensive patients randomized to Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
11. Chobanian AV et al. The Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
12. Streeten DHP, Anderson GH, Howland T et al. Effect of thyroid function on blood pressure. *Hypertension* 1988; 11:78-83.
13. Endo T, Komiya I, Tsukui T, Yamada T, Izumiyama T, Nagata H, Kono S, Kamata K. Re-evaluation of a possible high incidence of hypertension in hypothyroid patients. *Am. Heart J* 1979; 98:684-688.
14. Saito I, Kunihiro I, Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension* 1983; 5:112-115.
15. Bing RF, Briggs SJ, Burden AC, Russell GI, Swales JD, Thurston H. Reversible hypertension and hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1980; 13:339-342.
16. Castleden CM, Williams AJ. Hypothyroidism-classic symptoms plus the unexpected. *Geriatrics* 1982; 37:133-138.

