

Osnovni postulati u lečenju arterijske hipertenzije

Arterijska hipertenzija je hronična bolest koju karakteriše trajno povećanje krvnog pritiska u arterijskom vaskularnom koritu. Dijagnozu hipertenzije možemo postaviti i na osnovu ambulantnog merenja vrednosti, merenja krvnog pritiska u kućnim uslovima ili 24 časovnim ambulatornim monitoringom. Kod merenja u kućnim uslovima, zaključujemo da neko ima arterijsku hipertenziju na osnovu vrednosti sistolnog pritiska većih od 135mmHg i/ili dijastolnih vrednosti većih od 85mmHg. Srednje 24 časovne vrednosti sistolnog pritiska veće od 130mmHg i/ili dijastolnog veće od 80mmHg ukazuju na postojanje arterijske hipertenzije /1/.

Indikacije za kućno merenje arterijskog pritiska i 24 časovni ambulatorni monitoring su veoma slične /2/. One uključuju stanja u kojima je visoka verovatnoća hipertenzije belog mantila u kojoj nalazimo hipertenziju I stepena u ambulantnim uslovima, dok su vrednosti merene u kućnim uslovima normalne ili kada dolazi do značajnijeg povećanja pritiska u ambulanti kod pacijenata sa dokazanom arterijskom hipertenzijom. Oba modaliteta merenja su indikovana kod sumnje na maskiranu hipertenziju, kod pacijenata sa normalnim ili visoko normalnim vrednostima pritiska u ambulanti i nalazom oštećenja ciljnih organa. Takođe, prvenstveno 24 časovni ambulatorni monitoring je indikovano kod pacijenata sa posturalnom i postprandijalnom hipertenzijom. Oba metoda koristimo u potvrdi rezistentne hipertenzije i u evaluaciji kontrole krvnog pritiska posebno kod visoko i vrlo visoko rizičnih pacijenata. 24 časovni ABPM je koristan i u detekciji skokova pritiska tokom fizičkog opterećenja ali i hipotenzije koja može biti povezana sa lečenjem. Posebna korist od 24 časovnog ambulantnog merenja je u određivanju noćnih vrednosti i „dipping“ statusa. U normalnom dipping šablonu tokom noći vrednosti arterijskog pritiska su za 10 do 20% niže od onih tokom dana, kod non dippera taj očekivani pad vrednosti izostaje dok su kod inverznih dippera vrednosti pritiska tokom noći veće od onih tokom dana. Posebnu grupu čine pacijenti sa ekstremnim dipping šablonom kod kojih su noćne vrednosti za više od 20% niže od dnevnih. Nalaz izostanka očekivanog pada vrednosti pritiska preko noći ukazuje na povećanje kardiovaskularnog rizika i nameće potrebu korekcije lečenja.

U kliničkoj evaluaciji pacijenata sa hipertenzijom pored određivanja stepena hipertenzije bitni su podaci o dotadašnjem lečenju, podaci o ličnoj i porodičnoj istoriji hipertenzije, kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih bolesti kao i podaci o pridruženim faktorima rizika, navikama u ishrani, unosu alkohola i pušenju, fizičkoj aktivnosti, seksualnom životu (erektilnoj funkciji), spavanju (hrkanju) i hipertenziji u trudnoći. Od značaja su podaci o simptomima koji ukazuju na oštećenje ciljnih organa – mozga, srca, bubrega, perifernih arterija.

Kod utvrđivanja oštećenja ciljnih organa obavezno je kod svih pacijenata uraditi EKG, procenu albuminurije, oftalmološki pregled. Od koristi je ehokardiografski pregled, MR srca, određivanje brzine pulsog talasa, pregled karotidnih arterija određivanje brahijalnog indeksa. Najveću senzitivnost

imaju: detekcija albuminurije, MR - om otkrivena hipertrofija miokarda leve komore i nalaz krutost velikih sudova merenjem brzine pulsog talasa. Po visokoj reproducibilnosti se izdvajaju EKG, MR srca i eGFR. Najveći prognostički značaj ima hipertrofija miokarda leve komore /1/.

Do 2021. smo rizik kod pacijenata koje nismo, na osnovu anamnestičkih podataka i dokazane ASKVB, i značajno povišenog nekog od faktora rizika, svrstavali u visoko i vrlo visoko rizične, procenjivali na osnovu SCORE sistema. Prema Preporukama za prevenciju kardiovaskularnih bolesti iz 2021. te pacijente ubrajamo u grupu naizgled zdravih osoba. Kod njih prema ovim preporukama procenu rizika vršimo dopunjenim SCORE algoritmom - SCORE 2 – kojim procenjujemo individualni desetogodišnji rizik od fatalnih i ne fatalnih KVB događaja (infarkta miokarda ili šloga) kod naizgled zdravih osoba starosti od 40 do 69 godina sa faktorima rizika koji ili nisu tretirani ili su nepromenjeni tokom nekoliko godina. SCORE 2-OP algoritam koristimo u proceni petogodišnjeg i desetogodišnjeg rizika za nastanak fatalnih i ne fatalnih KVB događaja (infarkta miokrada ili šloga) kod naizgled zdravih osoba ≥ 70 godina. Oba algoritma koriste podatke o polu, životnom dobu, visini sistolnog pritiska, nivou non-HDL-a i pušenju. SCORE 2 i SCORE 2 -OP optimizovani su za četiri različita klastera zemalja u zavisnosti od visine rizika /3/. Na žalost Srbija je u grupi zemalja vrlo visokog rizika. Na osnovu procene rizika SCORE-2 algoritmom, osobe starosti do 50 godina sa rizikom procenjenim $< 2,5\%$ ubrajamo u one niskog do umerenog rizika. Ako je kod istih procenjeni rizik 2,5 do 7,5% ubrajamo ih u one visokog rizika, a ako je $>7,5\%$ svrstavamo ih u grupu vrlo visoko rizičnih pacijenata. Osobe starosti od 50 do 69 godina sa rizikom $<5\%$ svrstavamo u grupu niskog do umerenog rizika, ako je procenjeni rizik od 5 do 10% onda ih ubrajamo u visoko rizične, a vrlo visokom riziku su izloženi oni sa rizikom $> 10\%$. Za osobe starije od 70 godina sa niskim do umerenim rizikom potrebno je da procenjeni rizik SCORE OP algoritmom bude $< 7,5\%$. Za tu populaciju je rizik $> 10\%$ karakteristika visokog, a $>15\%$ vrlo visokog rizika

Preporuke ESH/ESC iz 2018 su donele izvesne promene u odluci kada započeti lečenje i ciljevima lečenja. Stav o vrednostima od kojih počinjemo lečenje (korekcijom životnih navika i medikamentno kada je potrebno) nije promenjen /1/. I dalje lečenje započinjemo kod vrednosti $>140/90\text{mmHg}$. Jedina promena je što kod starijih od 80 godina sa lečenjem počinjemo kod vrednosti sistolnog pritiska $>160\text{mmHg}$.

Do značajnijih promena je došlo kod ciljnih vrednosti arterijskog pritiska. Generalno, potrebno je redukovati vrednost pritiska na vrednosti niže od $140/90\text{mmHg}$, a kada je to moguće (tj.kada pacijenti podnose) na vrednosti $<130/80\text{mmHg}$. Očigledno je da je ciljna vrednost niža nego u ranijim preporukama. Naime, kod pacijenata mlađih od 65 godina cilj je da vrednost bude niža od 130mmHg ali ne i od 120mmHg za sistolni i ispod 80mmHg ali ne niže od 70mmHg za dijastolni pritisak. Izdvojeni su pacijenti stariji od 65 godina i veoma stari, stariji od 80 godina, kod njih je ciljna vrednost sistolnog

pritiska niža od 140 ali ne ispod 130mmHg, ukoliko se te vrednosti tolerišu. Naglašeno je da je poseban oprez potreban kod starih pacijenata sa komorbiditetima. Ciljna vrednost sistolnog pritiska niža od 130 ali ne i od 120mmHg se preporučuje i kod pacijenata mlađih od 65 godina sa koronarnom i cerebrovaskularnom bolešću i/ili dijabetes melitusom. Izdvojeni su pacijenti sa hroničnom bubrežnom bolešću za koje je pokazano da je optimalna vrednost sistolnog pritiska ispod 140 ali ne niže od 130mmHg.

Lečenje hipertenzije podrazumeva nefarmakološko i medikamentno lečenje. Nefarmakološko lečenje, povećanjem fizičke aktivnosti, zdravim dijeteskim merama i smanjenjem težine, kod pacijenata sa hipertenzijom može dovesti do smanjenja sistolnog i dijastolnog pritiska za 3 do 4mmHg. /4/. U korekciju loših životnih navika ubrajamo i umerenost u unosu alkohola i prekid pušenja.

Prema preporukama evropskog udruženja kardiologa, arterijsku hipertenziju lečimo sa pet klasa antihipertenziva: ACE inhibitorima i blokatorima AT1 receptora, blokatorima kalcijumskih kanala, tiazidnim diureticima i beta blokatorima /1/.

Blokatori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) su efikasni antihipertenzivi. Oni su prva linija terapije kod pacijenata sa pridruženom srčanom insuficijencijom ili asimptomatskom disfunkcijom leve komore, kod pacijenata koji su imali STEMI i NSTEMI prednjeg zida, ili imaju dijabetes melitus i hroničnu bubrežnu bolest sa proteinurijom /5/. ACE inhibitori i blokatori AT 1 receptora imaju kardioprotektivno dejstvo, nezavisno od redukcije arterijskog pritiska, kod pacijenata sa visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja. Na primeru fosinopрила jasna je uloga ACE I u zaštiti ciljnih organa. On dovodi do regresije hipertrofije, asimptomatske ateroskleroze i smanjenju mikroalbuminurije. Njegovo nefroprotektivno delovanje je veće od drugih ACE inhibitora zbog dvojne eliminacije leka i kompenzatorne eliminacije koja korelira sa težinom bubrežnog oštećenja /6/.

Efikasnost i indikacije za primenu blokatora AT1 receptora su slične onim karakterističnim za ACE inhibitore. Dokazi o efikasnoj redukciji hipertrofije miokarda kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom idu u prilog široj primeni blokatora AT1 receptora ali se ne može sumnjati u efikasnost ACE inhibitora i u ovom domenu, tako da nema indikacija za njihovu zamenu sartanom. Prevođenje sa ACE inhibitora na sartane je opravdana kod nepodnošljivosti ACE inhibitora (prvenstveno zbog kašlja) /5/. RAS blokatore ne bi trebalo kombinovati zbog rizika od neželjenih događaja poput bubrežnih komplikacija (terminalne bubrežne insuficijencije), hiperkalemije i hipotenzije. Zbog toga je kombinacija dva RAS blokatora kontraindikovana.

Blokatore kalcijumskih kanala klasifikujemo na različite načine. Najprihvaćenija je klasifikacija zasnovana na strukturnim razlikama, po kojoj se izdvajaju diltiazem i verapamil od dihidropiridina. Osnovna razlika između dihidropiridina i nedihdropiridina je u njihovoj srčanoj i vaskularnoj selektivnosti /7/. Budući da verapamil ima slabiji vazodilatatorni efekat od diltiazema i dihidropiridina,

njegova upotreba u lečenju hipertenzije je manja iako on ima prepoznatljive indikacije za to. Diltiazem, takođe, ima negativna inotropna i hronotropna dejstva, ali ima veći vazodilatatorni potencijal od verapamila. Iz ovog razloga nedihidropiridini (verapamil i diltiazem) se mogu davati pacijentima sa hipertenzijom u kontroli brzine komorskog odgovora u atrijalnoj fibrilaciji i kontroli angine kod pacijenata sa koronarnom bolešću i normalnom sistolnom funkcijom leve komore. Razvijeno je nekoliko generacija dihidropiridina, a najnoviji (amlodipin, lerkandipin i lacidipin) imaju veću vaskularnu selektivnost i poboljšan je profil podnošljivosti /7/. Generalno dihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala imaju veću selektivnost za vaskularne glatke mišićne ćelije nego za kardiomiocyte i indukuju značajnu vazodilataciju i efikasno redukuju arterijski pritisak. Dihidropiridini imaju i neke plejotropne efekte kao što su poboljšanje funkcije endotela ili smanjenje oksidativnog stresa. Prednosti ove grupe lekova su dominantno zasnovane na dokazima o efikasnosti amlodipina u zaštiti ciljnih organa (regresiji hipertrofije miokarda i asimptomatske ateroskleroze) i antiaterogenom potencijal (smanjenju progresije aterosklerotskog plaka)/8/.

Diuretici su bili kamen temeljac antihipertenzivnog lečenja od 1970. godine /9/. Korišćeni su u prevenciji moždanih udara, koronarne bolesti i smanjenju rizika od srčane insuficijencije. Različite podgrupe diuretika koristimo u lečenju arterijske hipertenzije (tiazide, hlortalidon, indapamid, antagoniste aldosterona i diuretike Henleove petlje). Diuretike Henleove petlje po pravilu koristimo kod pacijenata sa smanjenom glomerularnom filtracijom ($<45\text{ml/min/1,73m}^2$). Hidrohlortiazid je dugo bio najpropisivaniji diuretik u lečenju arterijske hipertenzije. Međutim, brojnim studijama je dokazano da je hlortalidon superiorniji od hidrohlortiazida u prevenciji kardiovaskularnih događaja ali je njegova primena povezana sa češćim hipokalemijama i hiponatremijama. Takođe, utvrđeno je da je indapamid efikasniji od hidrohlortiazida u redukciji arterijskog pritiska i ima manje neželjenih metaboličkih dejstava.

Diuretike dajemo u kontroli volumena cirkulišuće tečnosti, kod pacijenata sa pridruženom srčanom insuficijencijom ili hroničnom bubrežnom bolešću sa ili bez nefrotskog sindroma pri čemu tu obično koristimo diuretike Henleove petlje. Antagonisti mineralokortikoidnih receptora (spironolakton i eplerenon) su indikovani kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji imaju relativno očuvanu funkciju bubrega i u prevenciji i korekciji hipokalemije. Takođe, spironolakton koristimo u lečenju rezistentne hipertenzije.

U poređenju sa drugim antihipertenzivima beta blokatori su inferiorniji u prevenciji moždanih udara i smanjenju ukupnog mortaliteta. Ovi nedostaci su manifestniji kod starijih od 60 godina /10/. Primena beta blokatora je povezana i sa povećanjem rizika od dijabetesa, sa izuzetkom beta blokatora sa vazodilatatornim delovanjem – nebivolola i karvedilola.

Nebivolol je kardioselektivni beta blokator sa vazodilatatornim potencijalom koje se zasniva na produkciji NO (endotel zavisna vazodilatacija posredovana l-argininom) /11/. Izdvaja se i po značajnoj kardioselektivnosti. Hemodinamsko delovanje nebivolola se razlikuje od tzv. starih beta blokatora. Ovaj lek smanjuje periferni vaskularni otpor ne menjajući pri tom udarni i minutni volumen kao i ventrikularnu funkciju. Za razliku od ostalih beta blokatora redukuje centralni aortni pritisak i popravlja insulinsku senzitivnost. Očigledno je da se radi o beta blokatoru čija primena nije povezana sa rizikom od nepovoljnih hemodinamskih i metaboličkih uticaja.

Beta blokatore bez simpatikomimetske aktivnosti primenjujemo nakon infarkta miokarda i kod stabilnih pacijenata sa srčanom insuficijencijom ili asimptomatskom disfunkcijom leve komore (titracijom od niskih doza da bi se rizik od pogoršanja funkcije miokarda sveo na minimum). Beta blokatori se u navedenim indikacijama daju uz ACE inhibitore. Oni imaju i nezamenljivu ulogu u kontroli brzine komorskog odgovora u atrijsalnoj fibrilaciji i hroničnoj koronarnoj bolesti a indikovani su i u nizu drugih poremećaja.

U većini slučajeva, ako ne i kod svih pacijenata sa hipertenzijom, lečenje treba započeti oprezno i težiti dostizanju ciljnih vrednosti progresivno, tokom nekoliko nedelja, do tri meseca. Kod većine pacijenata ciljnu vrednost ćemo dostići blagovremeno, samo kombinovanom terapijom. Procenat pacijenata koji će uspešno odgovoriti na kombinovanu terapiju zavisi od bazalnih vrednosti pritiska. Verovatnoća da efikasno kontrolišemo arterijski pritisak monoterapijom, kod pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom i ozbiljnom hipertenzijom (hipertenzijom drugog i trećeg stepena), je minimalna. U ESC/ESH vodiču iz 2018. preporučeno je da se kod svih, osim starijih od 80 godina, trošnih i pacijenata sa niskim kardiovaskularnim rizikom, lečenje započne sa kombinovanom terapijom. Brojni su patofiziološki razlozi zbog kojih je terapija sa više mehanizama efikasnija u kontroli arterijskog pritiska. Prvo, efikasnost je, bez sumnje, veća kod blokade najmanje dva mehanizma u nastanku arterijske hipertenzije. Drugo, kombinovanom terapijskom strategijom, svaka od komponenata ima mogućnost da neutrališe kontraregulatorne mehanizme pokrenute drugom komponentom. Treće, neželjeni efekti jedne komponente mogu da budu smanjeni delovanjem druge.

Lečenje nekomplikovane arterijske hipertenzije najbolje je započeti primenom kombinacije blokatora SRAA sa blokatorom kalcijumskih kanala ili tiazidnim diuretikom /12/.

Na primeru fiksne kombinacije ACE I ramiprila i blokatora kalcijumskih kanala amlodipina u jasna je prednost kombinacije lekova. Ona se temelji na efikasnosti i visokoj podnošljivosti /13/.

Kod terapijskog neuspeha (nedostizanja ciljnih vrednosti) indikovano je primeniti trojnu kombinaciju blokatora SRAA, blokatora kalcijumskih kanala i tiazidnog diuretika /1/.

U pridruženoj koronarnoj bolesti prednost se daje beta blokatorima i blokatorima sistema

renin-angiotenzin-aldosteron, posebno kod pacijenata koji su imali akutni koronarni događaj /1/. Kod pacijenata sa simptomima angine pektoris preporučuje se kombinacija beta blokatora i blokatora kalcijumskih kanala. Inicijalno lečenje možemo započeti nekom od kombinacija sa beta blokatorom a u slučaju da dvojnomo kombinacijom ne budu ostvarene ciljne vrednosti potrebno je primeniti trojnu kombinaciju.

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (HFrEF) od medikamenata prednost se daje blokatorima sistema renin-angiotenzin-aldosteron, beta blokatorima i antagonistima mineralokortikoidnih receptora zbog dokaza o njihovom uticaju na smanjenje mortaliteta i potrebe za hospitalizacijom /1/.

Kao što je navedeno, pacijenti sa hroničnom bubrežnom bolešću i hipertenzijom predstavljaju, pored starijih od 65 godina, izuzetak kada je reč o ciljnim vrednostima pritiska. Kod pacijenata sa bubrežnom disfunkcijom ciljna vrednost sistolnog pritiska je između 130 i 140mmHg. Pored visine krvnog pritiska terapijski cilj je i regresija albuminurije, koja je prediktor bubrežnih i kardiovaskularnih događaja, ali je nedefinisano u kojoj meri je njena redukcija povezana sa smanjenjem kardiovaskularnog rizika /14/. U regresiji albuminurije terapijska opcija su blokatori sistema renin-angiotenzin-aldosteron, a najbolje je kombinovati ih sa blokatorima kalcijumskih kanala.

Nizak stepen adherence je jedan od osnovnih problema u regulaciji hipertenzije i u pogledu farmakoterapije i u pogledu nefarmakoloških mera. Jedan od najznačajnijih načina popravka adherence je primena fiksnih kombinacija /1/.

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.
2. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, Myers MG, Ogedegbe G, Schwartz JE, Townsend RR, Urbina EM, Viera AJ, White WB, Wright JT Jr. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2019 May;73(5):e35-e66.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.
4. Organia EG, Pangandaman HK, Adap DM, Lambayong JH, Mukattil NP, Macarambon RD, Macalnas AD, Alauya-Dica AA, Sadang JM, Mejia PC. A Systematic Review On The Effectiveness Of Lifestyle Modifications In The Management Of Hypertension. *International Journal Of Health Medicine And Current Research* 2019;20: 1550-1564.
5. Ernst ME, Fravel MA. Thiazide and the Thiazide-Like Diuretics: Review of Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Indapamide. *Am J Hypertens*. 2022 Jul 1;35(7):573-586.
6. Fongemie J, Felix-Getzik E. A Review of Nebivolol Pharmacology and Clinical Evidence. *Drugs*. 2015 Aug;75(12):1349-71.
7. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16(4): 223–237.