

# Farmakoterapija arterijske hipertenzije

**Jurij Fürst**

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije  
Oddelek za zdravila

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za farmacijo

# Arterijska hipertenzija (AH)

---

- AH je eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za srčno-žilne in možgansko-žilne bolezni
- Nastopa lahko:
  - izolirano, kot samostojna bolezen ali
  - v kombinaciji z drugimi dejavniki tveganja (npr. presnovni sindrom)
- Počasen, nem potek
- Dolgo povsem asimptomatska, prva manifestacija bolezni je lahko že usodna (npr. možganska kap)

# Pomen AH za nastanek in razvoj možgansko- in srčno-žilnih bolezni

---

- možganska kap (najpomembnejša, linearna povezava z višino KT)
- hipertrofija levega prekata (motnje ritma, prekrvavitvene motnje, zastojna srčna odpoved)
- koronarna bolezen (angina pectoris, miokardni infarkt, nenadna srčna smrt)
- srčno popuščanje
- ledvična odpoved

# Ostali dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni

---

- starost (3-4x zvišanje/10 let po 45. letu)
- spol (M:Ž = 2-3:1)
- sladkorna bolezen (>3x)
- kajenje (2x)
- zvišani lipidi (do 50% višje tveganje)
- debelost (ITM>25 = 2/3 višje tveganje)
- alkohol (celokupno tveganje nižje, a več možganskih krvavitev, dviguje KT!)
- telesna neaktivnost
- nadomestno hormonsko zdravljenje (tromboembolije 2,1x višje tveganje, možganska kap 1,2x - WHI)
- različne kombinacije dejavnikov tveganja lahko zvišajo tveganje za srčno-žilne dogodke za 2,6 - 5,4 x (npr. AH, zvišan holesterol in kajenje)

# Presnovni sindrom

---

AH se pogosto pojavlja v sklopu presnovnega (metaboličnega) sindroma:

- debelost (obseg trebuha M > 102 cm, Ž > 88 cm) → ↑ inzulinska rezistenca → ↑ inzulini → ateroskleroza → koronarna bolezen →
- hiperglikemija (glukoza > 6,1 mmol/l)
- dislipidemija (↑ LDL holesterol, ↑ trigliceridi, ↓ HDL hol.)
- AH

Nujnost kompleksnega zdravljenja bolnikov!

# Merjenje KT

---

- Neposredno (invazivno, intraarterijsko merjenje)
- Posredno
  - Korotkovova avskultatorna metoda (modifikacija Riva-Roccijeve metode - RR)
    - Sistolični tlak: prvi ton ob izpuščanju manšete
    - Diastolični tlak: ko toni izzvenijo
  - oscilometrična (avtomatski merilci)

# Definicija in razvrstitev AH#

---

• optimalni KT*	<120/80
• normalni KT	120-129/80-84
• visoko normalni KT	130-139/85-89
• hipertenzija	>140/90
– I. stopnja	140-159/90-99
– II. stopnja	160-179/100-109
– III. stopnja	>180/110
– izolirana sistolična	>140/<90

#Klasifikacija Evrop. združenja za hipertenzijo 2007

\*Krvni tlak

# Epidemiologija AH

---

- Slovenija:
  - srčno-žilne bolezni so vzrok za polovico (48,6%) vseh smrti v Sloveniji
  - CINDI: AH ima 20,2% Ljubljančanov
  - naključno izbrani bolniki v ambulantah splošne medicine: AH pri 56,1% bolnikov
- Framinghamska študija: 20% KT > 160/90  
50% KT > 140/90



# Patofiziologija AH

---

- Vzroki za nastanek bolezni so različni in kompleksni:
  - dednost
  - okolje
- Za optimalno prekrvavitev tkiv je potreben določen pretok krvi, ki ga uravnavajo naslednji dejavniki:
  - minutni volumen srca (zvišan v zgodnji fazi AH)
  - živčni dejavniki (zvišan simpatikotonus v zgodnji fazi - tahikardija)
  - elastičnost žilja (v kasnejših fazah zvečan žilni upor)
  - premer žile
  - viskoznost krvi
  - kemični (hormonski) dejavniki

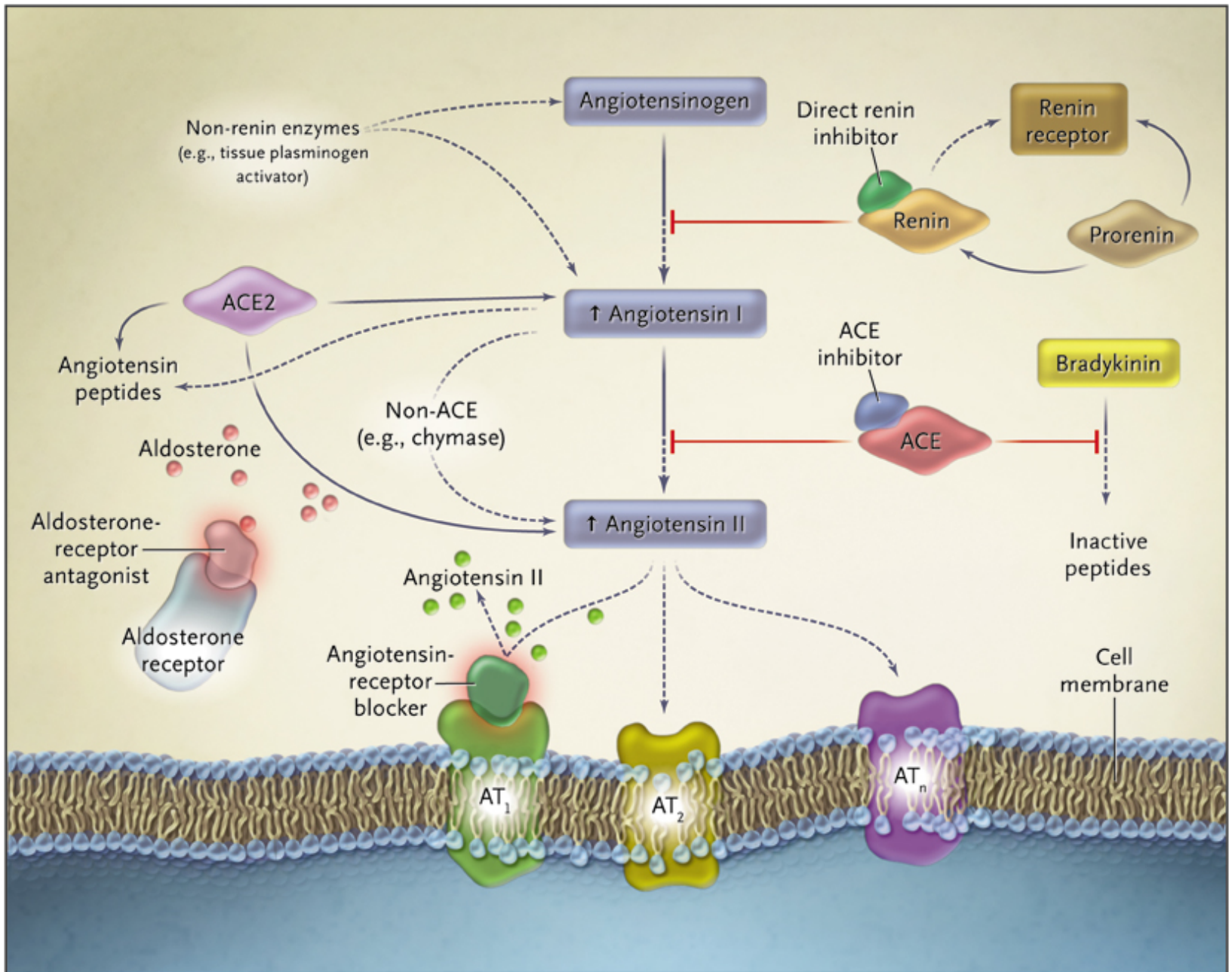
# Hipotetični potek nastanka hipertenzije

---

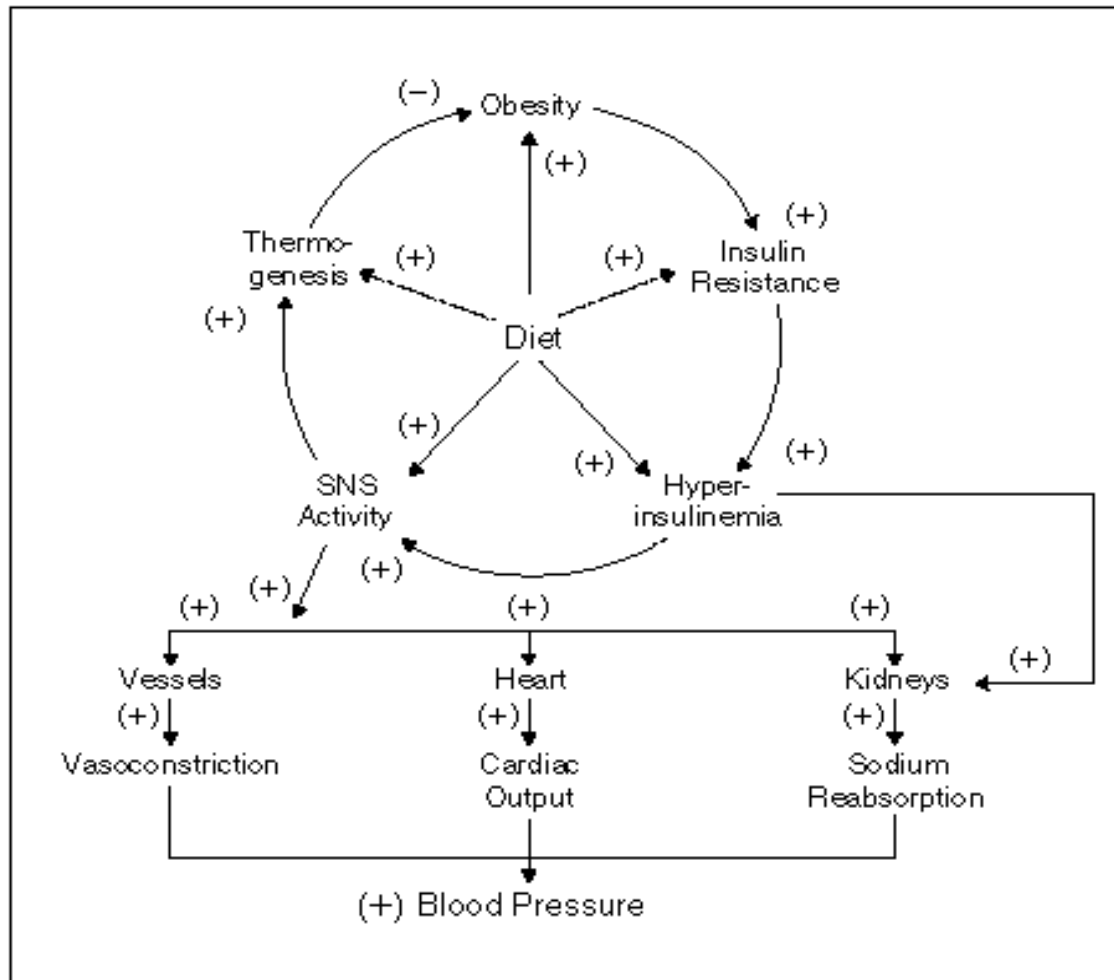
- Vzroki:
  - hiperaktivnost simpatičnega živčnega sistema
  - aktivacija reninskega angiotenzinskega sistema
  - ostali dejavniki, ki povzročajo vazokonstrikcijo ledvičnega žilja (npr. dedni, hipokaliemija, ciklosporin)
- Posledice:
  - ishemija ledvičnega tkiva → vnetje, sproščanje oksidantov → zmanjšanje izločanja NO → aktivacija ledvičnega RAS → vazokonstrikcija
  - dolgotrajna vazokonstrikcija poslabšuje ishemijo in povzroča strukturno okvaro arteriol, tubulov in intersticijskega tkiva → povečana reabsorpcija natrija → retenca natrija → zvišan krvni tlak
  - začaran krog se nadaljuje, saj zvišan krvni tlak dodatno okvarja ledvica

Ref. Johnson RJ et al. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. N Engl J Med 2002; 346: 913-23.

# RAAS\* \*N Engl J Med 2008; 358; 23: 2503-5



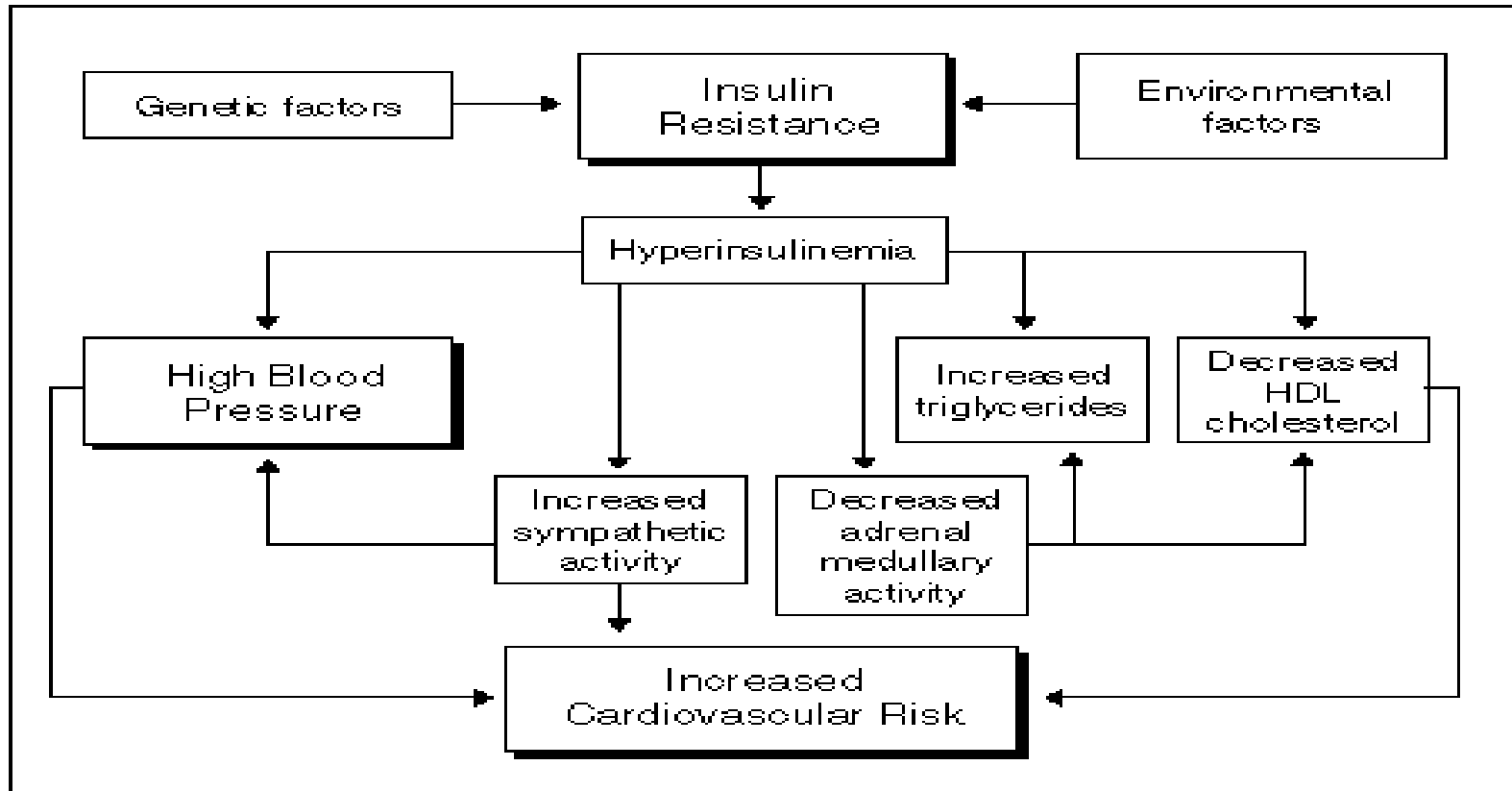
# Hipotetično razmerje med insulinom in krvnim tlakom pri AH pri debelih



SNS=simpatični živčni sistem.

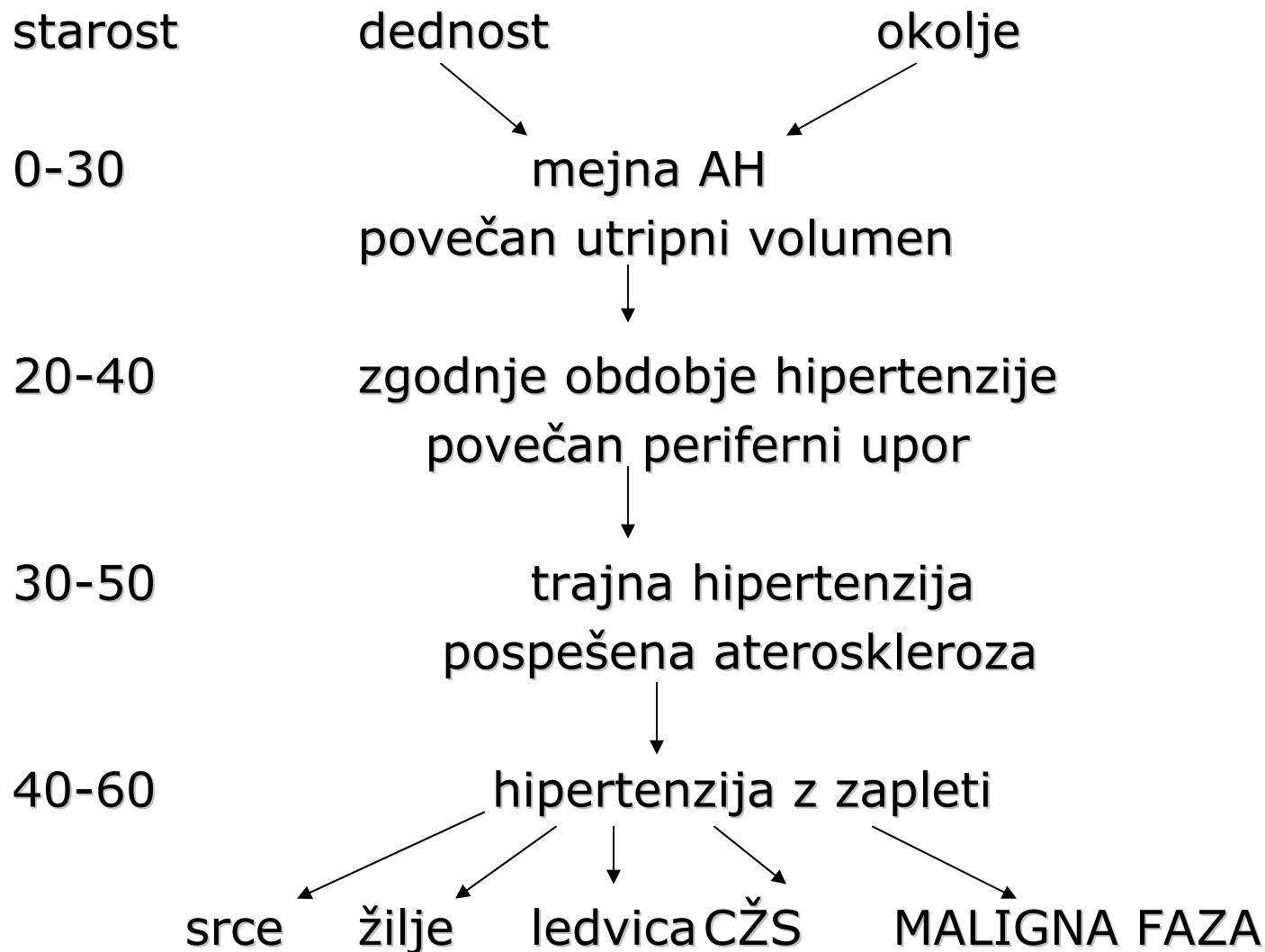
Ref.: Reaven GM. N Engl J Med 1996; 334: 374-382.

# Hipotetično razmerje med inzulinsko rezistenco, AH in dejavniki tveganja



# Naravni potek nezdravljene esencialne AH

---



# Vzroki AH

---

- Primarna (vzrok ni ugotovljen - 95%)
- Sekundarne oblike:
  - renoparenhimska AH (glomerulonefritisi, pielonefritis, tumorji, policistična ledvica)
  - renovaskularna AH (okvara ledvičnih arterij)
  - bolezni nadledvične žleze
  - nosečnostna toksemija
  - iatrogena (nesteroidna protivnetna zdravila, peroralna kontracepcija, estrogeni, simpatikomimetični dekongestivi, triciklični antidepresivi, eritropoetin, anabolni steroidi, kokain, anorektiki (fenciklidin) itd.)
  - visok vnos natrija, nizek vnos kalija (t.i. salt-sensitive hypertension)<sup>1</sup> - AH je v populacijah, ki ne uživajo več kot 50 mmol soli nadan, praktično odsotna<sup>2</sup>
  - drugo (sladič - likviricija)

1. Adroque HJ, Madias NE. Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension. NEJM 2007; 365: 1966-78

2. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan NM, ed. Kaplan's clinical hypertension. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 50-121.

## Simptomi (težave) zaradi AH

---

- glavobol 44%
- vrtoglavica 38%
- težko dihanje pri naporu 37%
- tiščanje v prsih 31%
- razbijanje srca 19%
- slabo spanje 15%
- utrujenost 13%
- nočno odvajanje vode 9%
- nervoznost 5%
- zvonjenje v ušesih 4%
- depresivnost 4%
- krvavitve iz nosu 3%



# Nefarmakološki ukrepi

---

- nadzorovanje telesne teže
- omejitev alkohola
- omejitev soli\*
- telesna aktivnost
- prenehanje kajenja
- opustitev zdravil (npr. NSAR)

\*Cook NR et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*, doi:10.1136/bmj.39147.604896.55 (published 20 April 2007)

# Farmakološko zdravljenje

---

- diuretiki
- blokatorji adrenergičnih receptorjev beta
- zaviralci konvertaze
- zaviralci angiotenzinskih receptorjev
- blokatorji adrenergičnih receptorjev alfa
- centralni agonisti alfa<sub>2</sub> adrenergičnih receptorjev in imidazolinskih receptorjev

# Diuretiki - delitev

---

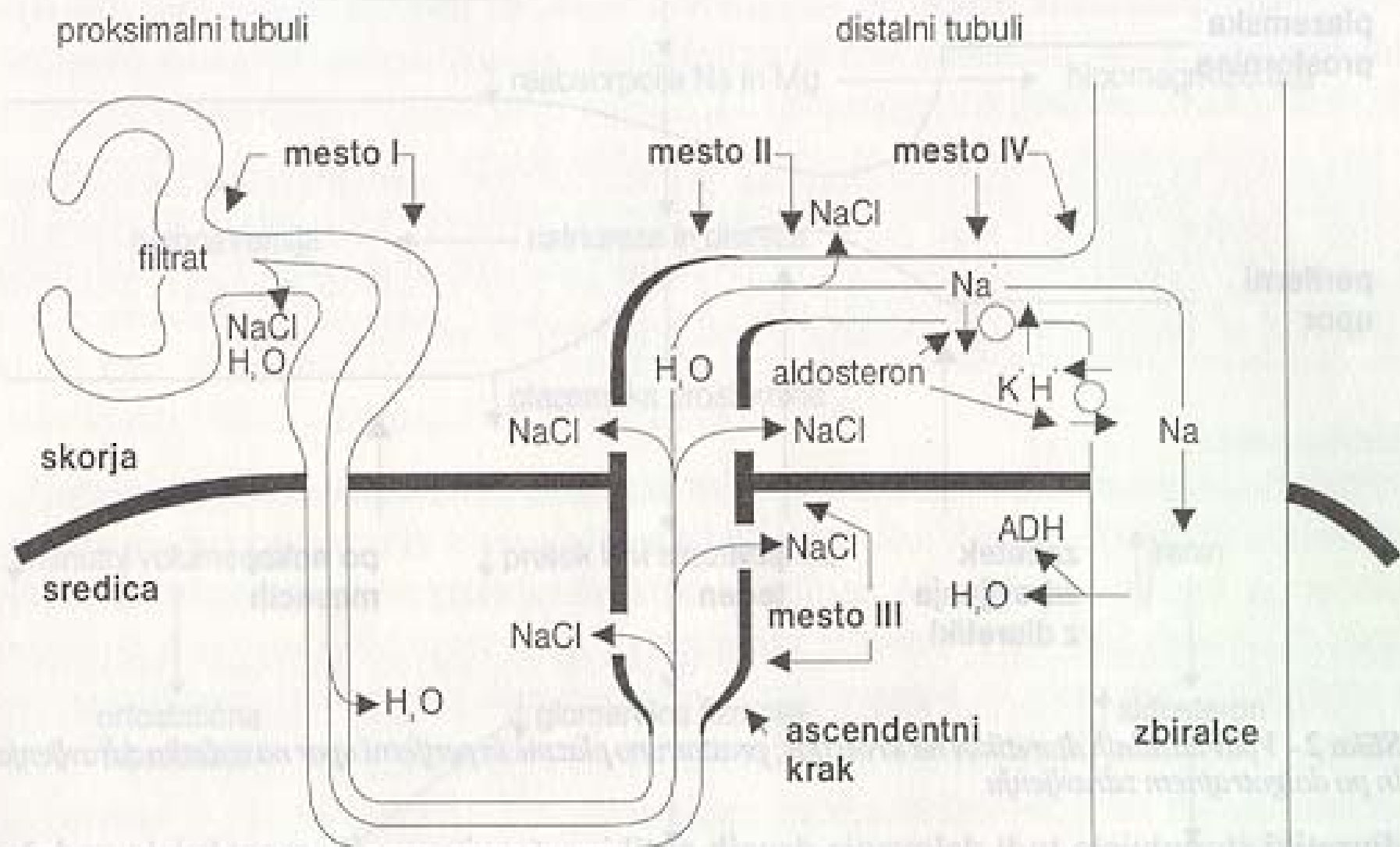
- tiazidni diuretiki
- diuretiki zanke
- diuretiki, ki zadržujejo kalij

# Tiazidni diuretiki - pomen

---

- Dokazano podaljšanje preživetja bolnikov z arterijsko hipertenzijo\*
- kljub dolgoletni uporabi zelo aktualni - raziskava ALLHAT\* - 33.000 bolnikov - klortalidon vs. lizinopril vs. amlodipin: klortalidon uspešneje znižal št. možganskih kapi in srčnega popuščanja
- nizko odmerjeni diuretiki so zdravila prvega izbora, kadar ni kontraindikacij zanje
- vedno smiselni v kombinacijah zaradi potenciranja učinka
- obvezni pri rezistentni hipertenziji

\*JAMA, 2002; 288: 1981-97.



*Slika 1 - Prijemališče diuretikov. Na mestu II delujejo tiazidni diuretiki, na mestu III diuretiki zanke, na mestu IV pa diuretiki, ki zadržujejo kalij.*

# Tiazidni diuretiki - mehanizem delovanja

---

- zavirajo kotransport  $\text{Na}^+$  in  $\text{Cl}^-$  iz svetline distalnih zavutih kanalčkov → v svetlini več  $\text{Na}^+$  in  $\text{Cl}^-$  in posledično vode, ki se izloči z urinom
- → zmanjšanje prostornine izvencelične tekočine in plazme (dehidracija)
- ↓ KT in ↑ perifernega upora
- čez nekaj tednov normalizacija prostornine izvencelične tekočine, ↓ perifernega upora
- KT ostane nizek

**Table 1. Pharmacokinetic Characteristics of the Thiazide Diuretics Approved for Use in the United States.\***

Diuretic†	Relative Carbonic Anhydrase Inhibition‡	Oral Bioavailability <i>percent</i>	Volume of Distribution <i>liters per kilogram</i>	Protein Binding <i>percent</i>	Route of Elimination	Elimination Half-Life <i>hr</i>
<b>Thiazide-type</b>						
Chlorothiazide	++	15–30	1	70	100% Renal	1.5–2.5
Hydrochlorothiazide	+	60–70	2.5	40	95% Renal	9–10
Methychlothiazide	—	—	—	—	Hepatically metabolized	—
Polythiazide	+	—	—	—	25% Renal	26
Bendroflumethiazide	0	90	1.0–1.5	94	30% Renal	9
<b>Thiazide-like</b>						
Chlorthalidone	+++	65	3–13	99	65% Renal	50–60
Metolazone	+	65	113 (total)§	95	80% Renal	8–14
Indapamide	++	93	25 (total)§	75	Hepatically metabolized	14

\* All the diuretics listed are available in generic form in the United States as monotherapy, except polythiazide (not currently available) and bendroflumethiazide (available only in combination with nadolol). Dashes indicate an absence of data.

† The terms thiazide-type and thiazide-like are used to group thiazides on the basis of the presence of a benzothiadiazine molecular structure. Thiazide-like diuretics lack the benzothiadiazine structure but have a mechanism of action similar to that of thiazide-type diuretics, which have the benzothiadiazine structure.

‡ Plus signs indicate inhibition, with greater numbers of plus signs reflecting increased inhibition (lower inhibition constants); the zero indicates an inhibition constant of 0.

§ The volumes of distribution of metolazone and indapamide are given for the total volume, in liters; data on liters per kilogram were not available.

# Hemodinamski in fiziološki učinki po uvedbi in ukinitvi diuretične terapije<sup>1</sup>

**Table 2.** Hemodynamic and Physiological Effects after Initiation and Cessation of Diuretic Therapy.

Variable	Short-Term Phase (first 2–4 wk)	Long-Term Phase (mo)	Post-Therapy Period
Cardiac output	Decrease	Increase (return to pretreatment level)	No change
Plasma volume	Decrease	Increase (near-return to pretreatment level)	Increase (possibly exceeding pretreatment level)
Plasma renin activity	Increase	Increase	Decrease (return to pretreatment level)
Peripheral resistance	Transient increase	Gradual decrease	Increase (gradual return to pretreatment level)
Blood pressure	Decrease	Decrease	Gradual increase

1. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med 2009; 361: 2133-64.



# Tiazidni diuretiki - neželeni učinki

---

- hipokaliemija - nevarnost motenj ritma! Zato fiksna kombinacija z diuretiki, ki zadržujejo  $K^+$  (HKT in amilorid v razmerju 1/10) ali kombiniranje z zaviralci konvertaze oz. beta blokatorji
- Zvišanje kreatinina – pozornost pri vseh ostalih zdravilih - NSAR, zadostna hidracija
- diabetogeni učinek – povečevanje z višanjem odmerkov – nižji odmerki (6,25 - 12,5 mg) niso problem; običajno  $KS+0,2-0,3$  mmol/l
- ↑ LDL holesterola
- impotenca
- hipomagneziemija – zvišana nevarnost pojava motenj ritma
- hiperurikemija – možna sprožitev napadov putike (uričnega artritisa)
- zadrževanje  $Ca^{2+}$  - pozitivno, preprečevanje osteoporoze
- Omotica ob vstajanju (ortostatska hipotenzija) – znižanje odmerka, dajanje zjutraj, hidracija
  
- Ni učinka: znižanje soli, prehod na klortalidon 25 mg

# Tiazidni diuretiki - odmerjanje

---

- benzotiadiazini (= tiazidi) - aril-sulfonamidna struktura:
  - hidroklorotiazid (*Moduretic: HKT 50mg/amilorid 5mg*)
- ne-benzotiadiazini: klortalidon
- običajni (=nizki) odmerki: 12,5 - 25mg/dan
- najvišji odmerek 50 mg/dan - izjemoma
- še višji odmerki povzročajo višjo smrtnost!
- indapamid *po delovanju in neželenih učinkih podoben tiazidom (metabolno bolj nevtralen kot ostali tiazidi)*

# Diuretiki zanke

---

- diuretiki zanke zavirajo  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$   $\text{Cl}^-$  kotransport v ascendentnem kraku Henlejeve zanke
- potentni diuretiki, ki se primarno ne uporabljajo za zdravljenje AH, temveč le pri stanjih, ko so pridruženi edemi zaradi srčnega popuščanja, dekompenzirane jetrne ciroze ali ledvične insuficience
- delujejo hitro in povzročajo obilno diurezo
- furosemid
- bumetanid
- torasemid

## Diuretiki, ki zadržujejo kalij

---

- delujejo v distalnih tubulih in zbiralcih, preprečujejo reabsorbcijo  $\text{Na}^+$ , ki se izmenjuje s  $\text{K}^+$
- spironolakton je kompetitivni inhibitor aldosterona
  - prednosti: metabolna nevtralnost (ne povzroča hiperurikemije in hiperglikemije)
  - poveča preživetje bolnikov s hudim srčnim popuščanjem za 30%
- amilorid (le v kombinaciji s HKT)
- klopamid (le v kombinaciji z rezerpinom in dihidroergokristinom ter s pindololom)

# Zdravila, ki zavirajo adrenergični sistem

---

- simpatična regulacija srčno-žilnega sistema:
  - baroreceptorji v žilju
  - centri v možganskem deblu
- neurotransmiterji:
  - noradrenalin (lokalno na receptorjih)
  - adrenalin (sistemsko, nadledvična skorja)
- adrenergični receptorji:
  - alfa( $\alpha$ )
    - $\alpha_1$  postsinaptični na arterijah → vazokonstrikcija
    - $\alpha_2$  presinaptični v CŽS ↓ centralno simpatično aktivnost
  - beta ( $\beta$ )

# Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta - delovanje

---

- delujejo preko več mehanizmov:
  - ↓ kontraktilnost miokarda in frekvenco
  - ↓ sekrecijo renina
  - ↓ centralno simpatično aktivnost
  - karvedilol dodatno blokira receptorje  $\alpha$  v žilni steni → vazodilatacija
- $\beta_1$  receptorji: stimulacija srca, lipoliza
- $\beta_2$  receptorji: vazodilatacija, bronhodilatacija

# Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta - lastnosti

---

- učinkoviti antihipertenzivi, ki podaljšujejo življenje in znižujejo srčno-žilne dogodke
- kardioselektivnost (zaviranje le beta 1 receptorjev v srcu): bisoprolol, atenolol, metoprolol
- topnost v maščobah (vpliva na izločanje oz. dolžino delovanja): vodotopna so bisoprolol atenolol in nebivolol, ostali so lipofilni
- intrinzična simpatikomimetična aktivnost (delni agonizem) - manj bradikardij: pindolol, oksprenolol

## Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta - lastnosti

INN	Lipofilnost	Kardioselektivnost	ISA*
atenolol	-	+	-
metoprolol	+++	+	-
propranolol	+++	-	-
pindolol	++	-	+++
karvedilol**	++	-	-
bisoprolol	-	++	-
nebivolol**	++	+	-

\* ISA: intrinzična simpatikomimetična aktivnost

\*\* ima tudi vazodilatacijske lastnosti ( $\alpha_1$  blokada)



# Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta - uporaba

---

- najpomembnejše indikacije:
  - arterijska hipertenzija (vsi razen sotalola)
  - koronarna bolezen (propranolol, atenolol, bisoprolol, karvedilol, metoprolol)
  - motnje ritma – tahiaritmije (sotalol, atenolol, propranolol, bisoprolol, metoprolol)
  - srčno popuščanje (karvedilol, bisoprolol)
- ostale indikacije:
  - preprečevanje migrene
  - hipertireoza
  - feokromocitom
  - esencialni tremor
  - anksioznost

# Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta – vprašanje atenolola

---

Odgovori na pomisleke zaradi morebitne manjše učinkovitosti atenolola\*:

- Beta blokatorji znižujejo smrtnost po miokardnem infarktu in izboljšujejo prognozo pri bolnikih s sistoločnim srčnim popuščanjem
- Pri hipertenzivnih bolnikih, starih <60 let, so primerljivi ostalim antihipertenzivom
- Beta blokatorji izboljšujejo prognozo bolnikov s koronarno boleznijo
- Atenolol je manj primeren beta blokator za zdravljenje arterijske hipertenzije

\*BMJ 2007;334:946-949

# Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta - neželeni učinki, KI

---

- pogostejši neželeni učinki
  - utrujenost, impotenca, moten metabolizem lipidov ( $\uparrow$  TG,  $\downarrow$  HDL)
  - odtegnitvene težave (počasno zniževanje odmerkov!)
  - nočne more (liposolubilni)
  - poslabšanje astme in kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB)
  - hladne okončine
  - slabše zavedanje hipoglikemij (sladkorna bolezen, zlasti na insulinu)
- kontraindikacije:
  - motnje prevajanja (srčni bloki)
  - astma, KOPB(so kardioselektivni, ne kardiospecifični!)

# Blokatorji adrenergičnih receptorjev alfa

---

- za zdravljenje AH se uporabljajo selektivni blokatorji receptorjev  $\alpha_1$  → vazodilatacija
- učinkoviti antihipertenzivi
- lastnosti:
  - + ugoden vpliv na lipide ↓ TG, ↑ HDL hol.
  - + zdravljenje benigne hipertrofije prostate
  - ortostatska hipotenzija ob prvi dozi, zato počasno uvajanje in dvigovanje odmerkov
  - tahikardija
  - ni dokazov za boljše preživetje in zmanjšanje srčno-žilnih dogodkov, zato uporaba praviloma kot zadnja izbira v kombinacijah z diuretiki, beta blokatorji in kalcijevimi antagonisti

# Blokatorji adrenergičnih receptorjev alfa - učinkovine

---

- prazosin 1-16mg 1x dnevno
- terazosin 1-20mg 1x
- doksazosin 1-16mg, 1x
- urapidil - tudi centralno delujoč; 1-2 x 30-90 mg/dan

# Centralna antiadrenergična zdravila

---

- vzpodbujajo presinaptične adrenergične  $\alpha_2$  (inhibitorne) ali imidazolske nevrone v podaljšani hrbtenjači  $\rightarrow \downarrow$  tonus perifernega simpatičnega sistema  $\rightarrow \downarrow$  KT
- alfa-metildopa: zelo pomemben, saj je zdravilo izbora za zdravljenje AH v nosečnosti
- moksonidin 0,2-0,6mg 2x dnevno

# Antagonisti kalcijevih kanalov - delovanje

---

- sodijo med zdravila prvega izbora za AH
- zavirajo vstop kalcija v celice mišičnih vlaken arterij, kar povzroča slabšo krčljivost mišic in posledično vazodilatacijo (zaviranje napetostnih - 'voltage dependent' Ca kanalov)
- zaviralno učinkujejo tudi na celice prevodnega sistema srčne mišice
- delovanje na arterije je selektivno (3-10x močnejše na arterije kot na srčno mišico), zato v praksi nimajo negativnega inotropnega učinka (ne zmanjšujejo krčljivosti srčne mišice, izjemoma pa se to lahko dogaja)

# Antagonisti kalcijevih kanalov - delitev

---

## Skupine po kemični strukturi

- fenilalkilamini
  - verapamil 240-480mg, 1x dnevno
- benzotiazepini
  - diltiazem 180-300 mg, 3x
- dihidropiridini
  - amlodipin 5-10mg, 1x
  - isradipin 5-10mg, 1x
  - lacidipin 2-6mg, 1x
  - nifedipin 30-90mg, 1x
  - nitrendipin 10-40mg, 1x
  - lerkanidipin 10-20 mg, 1x



# Antagonisti kalcijevih kanalov - indikacije

---

- arterijska hipertenzija (vsi)
- koronarna srčna bolezen (amlodipin, verapamil, nifedipin, diltiazem)
- motnje ritma - preprečevanje in zdravljenje nadprekatnih aritmij: verapamil, diltiazem

## PREDNOSTI:

- metabolna nevtralnost, brez vpliva na elektrolite,
- široko indikacijsko področje

# Antagonisti kalcijevih kanalov - neželeni učinki

---

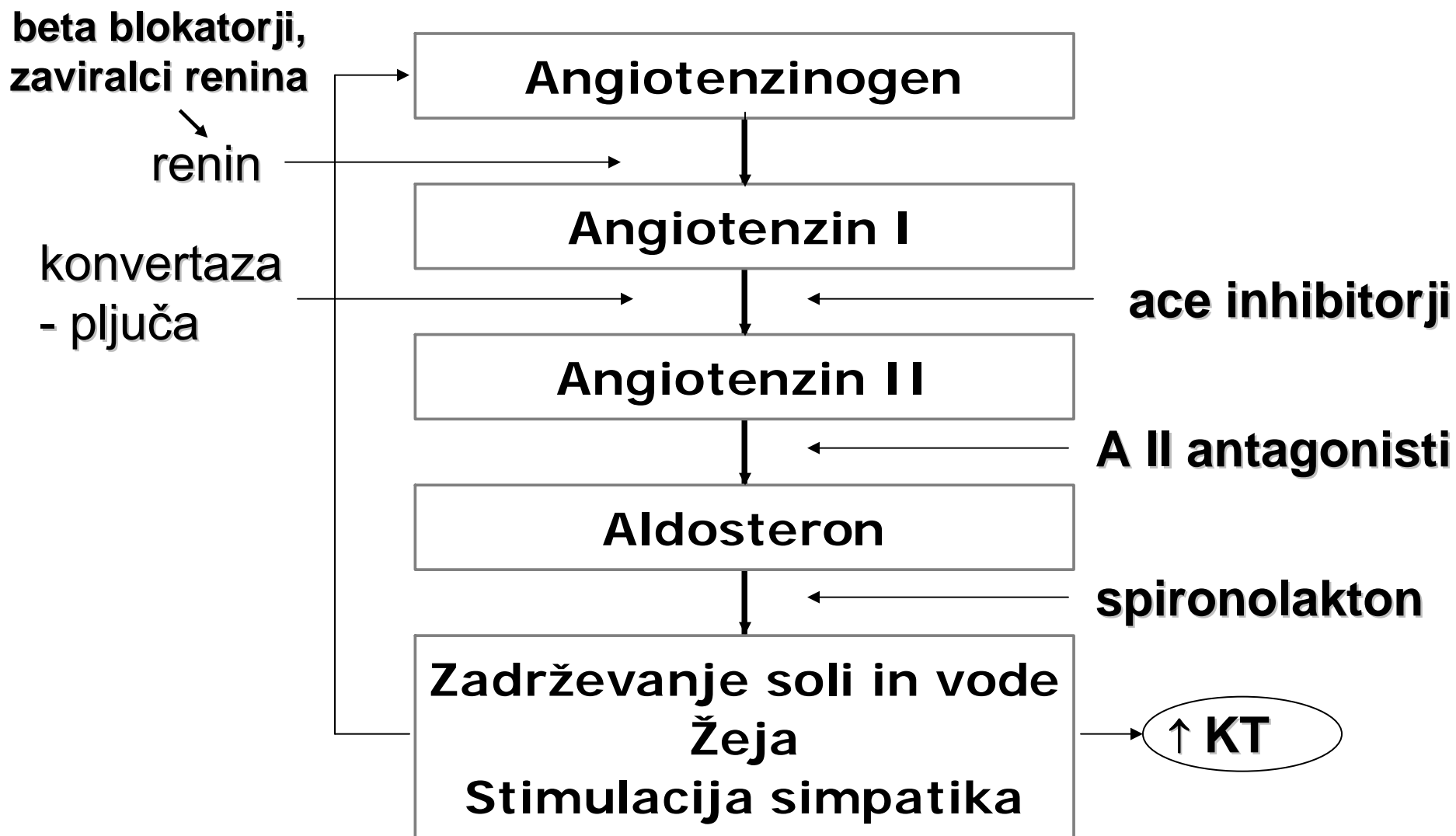
- dolgodelujoči oz. v retard (XL) oblikah imajo manj stranskih učinkov:
  - glavobol, oteklina goleni, rdečica obraza (vazodilatacija)
  - zaprtje (verapamil)
  - bradikardija, srčni bloki (verapamil, diltiazem)
  - srčno popuščanje (verapamil, diltiazem)

# Antagonisti kalcijevih kanalov - kontraindikacije

---

- bradikardija (pulz < 60), prevodne motnje - srčni bloki (verapamil, diltiazem)
- srčno popuščanje (verapamil, diltiazem)
- NEVARNE KOMBINACIJE Z BETA BLOKATORJI IN DIGOKSINOM (verapamil, diltiazem)

# Zaviralci angiotenzinske konvertaze



# Zaviralci angiotenzinske konvertaze - delovanje

---

- delovanje na RAS, zaviranje pretvorbe angiotenzina I v angiotenzin II, ki je močan vazokonstriktor → vazodilatacija
- ↓ izločanje aldosterona, ↑ izločanje soli in vode
- ↓ razgradnja bradikininov → ↑ koncentracija prostaglandinov PGI1 in PGE2 → vazodilatacija
- zavirajo vpliv simpatičnega živčevja
- ↓ hipertrofije l. prekata
- ↓ razširitev l. prekata po AMI ('remodeling')
- izboljšanje diastolične funkcije l. prekata

## Zaviralci angiotenzinske konvertaze - delovanje

---

- zaščitno delovanje na ledvice, zlasti pri diabetični nefropatiji - ↓ proteinurijo
- metabolno nevtralni, zato primerni za bolnike s sladkorno boleznijo in putiko
- primerni so za bolnike s KOPB

# Zaviralci angiotenzinske konvertaze - indikacije

---

- zdravila izbora za zdravljenje AH v monoterapiji in kombinaciji z diuretiki, antagonisti kalcijevih kanalov in alfa blokatorji
- primerni za akutno znižanje tlaka (kaptopril 25 mg po., enalaprilat iv.)
- zastojna srčna odpoved
- diabetična nefropatija (in druge oblike kronične ledvične odpovedi s proteinurijo)
- po akutnem miokardnem infarktu

PODALJŠUJEJO PREŽIVETJE V VSEH NAVEDENIH  
INDIKACIJAH!

# Zaviralci angiotenzinske konvertaze - odmerjanje

---

INN	mg/dan	odm.
kaptopril	12,5-75	2x
cilazapril	0,5-5	1x
enalapril	2,5-40	1-2x
fozinopril	10-40	1x
lizinopril	5-40	1-2x
perindopril	2-8	1x
trandolapril	0,5-4	1x
ramipril	1,25-10	1x
zofenopril	15-60mg	1x



# Zaviralci konvertaze in kombinacije

---

- enalapril in HCT
  - 10/12,5
  - 10/25
  - 20/12,5
- lizinopril in HCT: 20/12,5
- perindopril in indapamid: 2/0,625; 4/1,25
- ramipril in HCT: 2,5/12,5; 5/25
- trandolapril in verapamil: 2/180, 4/240

# Zaviralci konvertaze - stranski učinki in KI

---

## Stranski učinki

- hiperkaliemija pri bolnikih z ledvično insuficienco
- ledvična odpoved, zlasti v kombinaciji z NSAR
- angioedem (huda alergična reakcija z otekanjem grla in dušenjem)
- kašelj (zaviranje razgradnje bradikinina)

## Kontraindikacije

- renovaskularna hipertenzija (stenoza renalne arterije)
- nosečnost

# Zaviralci konvertaze - previdnostni ukrepi

---

## previdno uvajanje pri bolnikih:

- na terapiji z diuretiki (hud padec tlaka!)
- z zastojno srčno odpovedjo
- z ledvično odpovedjo

Kontrola kalija in kreatinina!

# Zaviralci angiotenzinskih receptorjev - sartani: lastnosti

---

- podobne terapevtske lastnosti kot zaviralci konvertaze
- manj stranskih učinkov, zlasti kašlja (ne zavirajo razgradnje bradikininov)
- pri zdravljenju nimajo prednosti pred zaviralci konvertaze in so običajno le zdravila druge izbire oz. alternativa, kadar povzročajo zaviralci konvertaze stranske učinke
- kombiniranje z zaviralci konvertaze NI primerno (hiperkaliemija in zlasti zvišano tveganje za odpoved ledvic)\*

\*Yusuf S et al. N Engl J Med 2008; 358 1547-59 (raziskava ONTARGET)

# Zaviralci angiotenzinskih receptorjev - učinkovine

---

- irbesartan: 75-300mg, 1x
- kandesartan: 4-16mg, 1x
- losartan: 25-100mg, 1x
- telmisartan: 40-80mg, 1x
- valsartan: 40-160mg, 1x

## Kombinacije s hidroklorotiazidom (HCT)

- irbesartan/HCT 150/12,5; 300/12,5
- losartan+HCT 50/12,5
- losartan+HCT 100/25
- telmisartan+HCT 40/12,5; 80/12,5
- valsartan+HCT 80/12,5; 160/12,5; 160/25

# Zaviralci renina

---

- zaviranje pretvorbe angiotenzinogena v angiotenzin I
- zniža koncentracijo renina v plazmi pri hipertenzivnih bolnikih (pri zdravljenju z zaviralci konvertaze in AT rec. se nivo renina kompenzatorno zviša)
- učinkovina: aliskiren (150, 300 mg 1x dnevno)
- klinična učinkovitost primerljiva ostalim antihipertenzivom, smiselna kombinacija z diuretiki
- začetni pomisleki: ni podatkov o vplivu na končne izide zdravljenja
- podatki o zmanjševanju proteinurije pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in diabetično nefropatijo<sup>1</sup>.

1. Parving HH, N Engl J Med 2008; 358: 2433

# Ostali antihipertenzivi

---

## minoksidil

- Kalijev spodbujevalec, povzroča vazodilatacijo preko odpiranja  $K^+$  kanalov
- le za rezistentno, hudo in maligno AH (povzroča zadrževanje vode, poraščenost - za lokalno zdravljenje plešavosti!)

rezerpin v komb. z diuretiki in ergot alkaloidi) je periferni antiadrenergik, ki preprečuje shranjevanje noradrenalina v presinaptičnih nevronih

- le še redka uporaba
- stranski učinki: depresija, zaspanost, utrujenost

# Pristopi k bolniku z AH

---

- odkrivanje - merjenje RR na 5 let, pri bolnikih z visokim normalnim tlakom letno (AH je pogosto asimptomatska, nema oz. kaže le blage, nespecifične težave - glavoboli, utrujenost itd.)
- osnovne laboratorijske preiskave, ev. EKG
- opredelitev stopnje AH (ev. prizadetost tarčnih organov)
- opredelitev ogroženosti (družinska anamneza, ostali dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni, ostale bolezni)
- nefarmakološki ukrepi, če je nizka ogroženost, sicer takoj zdravila



# Pristopi k bolniku z AH

---

- zdravljenje z zdravili pri vseh bolnikih s RR > 160/100
- sprva praviloma monoterapija
- prvi izbor med
  - diuretiki (nizki odmerki)
  - zaviralci ang. konvertaze (ev. zaviralci A II receptorjev)
  - kalcijevimi antagonisti
  - zaviralci beta adrenergičnih receptorjev
- odločitev glede na spremljajoče motnje ali bolezni

# Pristopi k bolniku z AH

---

- Ciljni tlak:
  - < 140/85
  - < 130/80: bolniki s sladkorno boleznijo, ledvično insuficienco in srčnim popuščanjem
- Algoritem A/CD\*
  - A: ace
  - C: Ca antagonist
  - D: diuretik
- A+(C ali D)
- A : za mlajše ( $\uparrow$  renin), C ali D: za  $> 55$  let ( $\downarrow$  renin)
- nato: A+C+D
- nato: A+C+D + ev. beta blokator + ev. alfa blokator

\*modificirano po BMJ 2004; 328: 634-40.

# Primerjalne raziskave učinkovitosti antihipertenzivnih zdravil

**Table 2. Comparative Drug Trials in Patients with Hypertension.\***

<b>Trial Name</b>	<b>Drug Comparison</b>	<b>Primary Outcome</b>
STOP-2 <sup>27</sup>	Thiazide-type diuretic plus beta-blocker vs. ACE inhibitor plus calcium-channel blocker	No significant difference
ALLHAT <sup>28</sup>	Thiazide-type diuretic vs. ACE inhibitor vs. calcium-channel blocker	No significant difference
INVEST <sup>29</sup>	Thiazide-type diuretic plus beta-blocker vs. calcium-channel blocker plus ACE inhibitor	No significant difference
ASCOT <sup>30</sup>	Thiazide-type diuretic plus beta-blocker vs. calcium-channel blocker plus ACE inhibitor	No significant difference
LIFE <sup>31</sup>	Angiotensin-receptor blocker vs. beta-blocker	Angiotensin-receptor blocker superior
ANBP2 <sup>32</sup>	Thiazide-type diuretic vs. ACE inhibitor	ACE inhibitor superior in men only
ACCOMPLISH <sup>33</sup>	ACE inhibitor plus thiazide-type diuretic vs. ACE inhibitor plus calcium-channel blocker	ACE inhibitor plus calcium-channel blocker superior

\* ACCOMPLISH denotes Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, ALLHAT Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ANBP2 Second Australian National Blood Pressure Study, ASCOT Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, INVEST International Verapamil-Trandolapril Study, LIFE Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension, and STOP-2 Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2.

# Literatura

---

- Dobovišek J, Acceto R, ur. Arterijska hipertenzija, 5. izd. Ljubljana: Lek, 2004.
- Walker R, Edwards C, eds. Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2<sup>nd</sup> ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1999: 247-260.
- Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
- Williams B et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BSH-IV): summary. BMJ 2004; 328: 634-40.
- Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). Spletni naslov: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jncintro.htm>
- 2007 Guidelines for the Management of arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal doi:10.1093/euheart/ehm236