



Lečenje arterijske hipertenzije u svetlu novih preporuka

Bojan Ilić¹, Milovan Stojanović¹, Marina Deljanin Ilić^{1,2}

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Sažetak Predstavljamo pacijentkinju koja je primljena sa simptomima i hipertenzije, nepravilnog srčanog rada po tipu apsolutne aritmije i srčane slabosti.

Ključne reči srčana insuficijancija, atrijalna fibrilacija, arterijska hipertenzija

Uvod

Hipertenzija predstavlja veliki nezavisni faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja^{1,2}. Smatra se da u svetu trenutno od povišenih vrednosti krvnog pritiska boluje 30–45 % ljudi³. Incidenca hipertoničara se povećava sa uzrastom pri čemu 3/4 obolelih starijih od 75 godina boluje od sistolne hipertenzije⁴. Hipertenzija, takođe, predstavlja nezavisni faktor rizika za nastanak atrijalne fibrilacije (AF), pri čemu je ovaj poremećaj srčanog ritma najčešći pri otpustu pacijenata iz bolnice⁵. Veoma je bitna regulacija krvnog pritiska kod pacijenata sa AF koji uzimaju antikoagulantnu terapiju jer neregulisane vrednosti lakše mogu dovesti do intrakranijalnog krvarenja⁶. Sa druge strane, postoji jasna korelacija između srčane slabosti i neregulisanog krvnog pritiska⁷. Regulacija krvnog pritiska u takvih pacijenata smanjuje rizik od komplikacija i produžava život. Takođe, poznato je da atrijalna fibrilacija može direktno uzrokovati srčanu insuficijenciju jer uzrokuje deficit dijastolnog punjenja nastalog usled tahikardije i smanjenog komorskog punjenja krvlju^{8,9}. Iz svega navedenog jasno je da terapijski pristup pacijentu koji boluje od srčane slabosti, hipertenzije i atrijalne fibrilacije mora biti kompleksan i sveobuhvatan. U tome nam mogu pomoći vodiči dobre kliničke prakse, ali nikako ne treba smetnuti sa uma da preporuke treba znati, ali uvek treba imati individualni pristup svakom bolesniku ponaosob.

Prikaz pacijenta

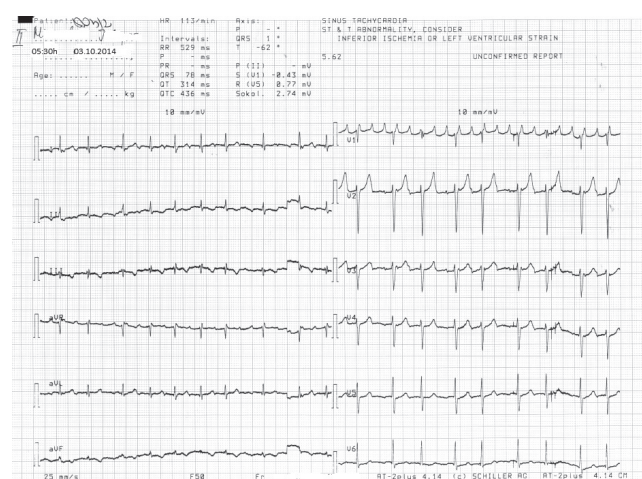
Bolesnica J. M. 1934. godište iz Niške Banje, primljena u Koronarnu jedinicu Klinike za kardiologiju Instituta za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja zbog gušenja, povišenih vrednosti krvnog pritiska i osećaja ubrzanog i nepravilnog srčanog rada, a pod dijagnozom dekompenzovane srčane slabosti (na osnovu kliničkog pregleda, BNP, rendgenografije pluća i ultrazvuka srca). Iz anamneze se dobija podatak da pacijentkinja unazad mesec dana oseća zamor pri najmanjem naporu. Navodi da do sada nije bila ispitivana

i lečena zbog srca. Od faktora rizika za ishemijsku bolest srca navodi visoke vrednosti krvnog pritiska unazad 25 godina, povišene vrednosti masnih materija u krvi i gojaznost. Za nepravilan srčani rad zna godinu dana. Navodi da joj je lekar opšte prakse uključio aspirin u terapiju uz usmeni predlog za antikoagulantnu terapiju.

Fizikalni pregled: Na prijemu bolesnica svesna, orijentisana, dispnoična, ortopnoična, srednje razvijena, gojazna, kože i vidljivih sluzokoža bleđe prebojenih, zauzima polusedeći položaj. Auskultacijom na plućima oslabljeno disanje sa zastojnim promenama u donjoj trećini plućnih polja. Na srcu akcija aritmična po tipu apsolute, SF oko 114/min., sistolni regurgitacioni šum 3/6 nad iktusom. Na prijemu TA 180/90 mmHg. Jetra i slezina se ne palpirlaju. Na potkolenicama diskretni pretibijalni edemi, bez deformiteta i varikoziteta.

Po prijemu napravljen plan ispitivanja bolesnice koji je obuhvatao EKG, laboratoriju, rendgenografiju pluća i srca, 24 h ambulatorni monitoring krvnog pritiska, 24 h holter monitoring EKG-a, ultrazvučni pregled srca, dopler krvnih sudova vrata.

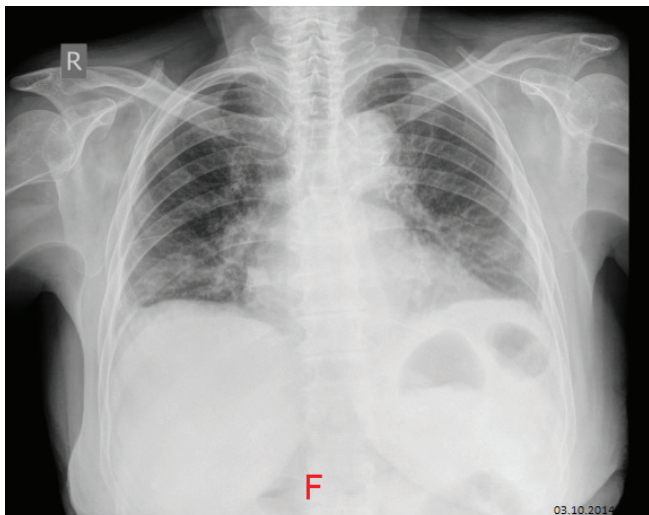
EKG nalaz: atrijalna fibrilacija sa apsolutom komora (flutter pretkomora sa promenljivim sprovođenjem 2–3:1), SF oko 114/min. (Slika 1)



Slika 1. Elektrokardiografija na prijemu

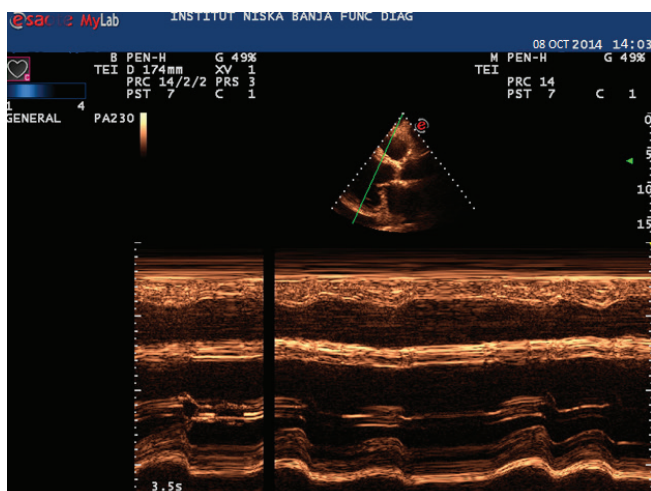
Laboratorija: Holesterol 7.3 mmol/l (HDL 0.9 mmol/l, LDL 5.4 mmol/l), trigliceridi 2.0 mmol/l, glikemija 5.8 mmol/l, kreatinin 110.46 mmol/l, ureja 8.8 mmol/l, K⁺ 4.2 mmol/l, Na⁺ 147 mmol/l, BNP 364 pg/ml, TnI < 0.1 mmol/l, leukociti 9.9 G/L, RBC 4.44 T/L, hemoglobin 122 g/L, HCT 0.3 L/L, trombociti 154 G/L, sedimentacija 20 mm/h, BMI 28.34, GFR 41 ml/min/1.73m².

Rtg pluća i srca: znaci srčanog zastoja uz uvećanu srčanu senku (Slika 2)



Slika 2. Rendgenografija pluća i srca

Ultrazvučni pregled srca: EF 45 %, hipokinezija septuma, LA 45 mm, MR 2+, TR 2+, SPDK 40 mmHg (Slika 3)

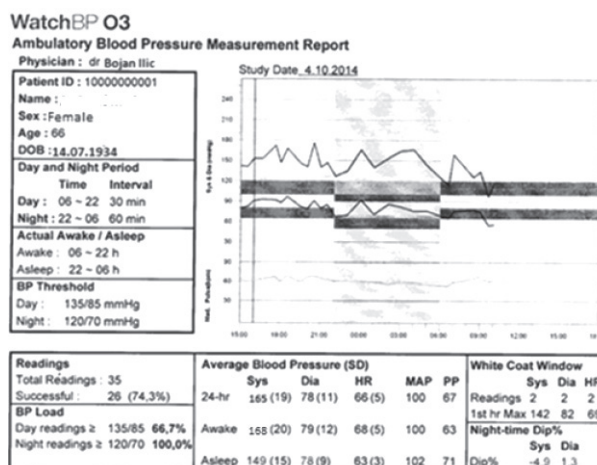


Slika 3. Ehokardiografija na prijemu (M-mod, uzdužni parasternalni presek)

24 h holter EKG-a: U toku 22:14 h praćenja EKG-a registrovano je 110489 otkucaja srca. Sve vreme fibrilacija pretkomora sa apsolutom komora, min. SF 48/min., max. SF 126/min., uz prosečnu SF 85/min. Nisu registrovane pauze u srčanom radu. Zabeležene su 52 pojedinačne, uniformne VES. Bez dinamike na ST segmentu i T talasu.

Dopler krvnih sudova vrata: Desno u proksimalnom segmentu ACI fibrokalcifikovan plak 45 %. Levo u ishodišnom segmentu ACI fibrokalcifikovan plak 32 %.

24 h ambulatorni monitoring krvnog pritiska: Narušenog cirkadijalnog ritma uz prosečne vrednosti krvnog pritiska 165/78 mmHg. (Slika 4)



Slika 4. 24 h monitoring krvnog pritiska

Terapija na prijemu: Atenolol 50 mg, Ramipril 2.5 mg, Hidrochlortazid 12.5 mg, Aspirin 100 mg, Simvastatin 10 mg.

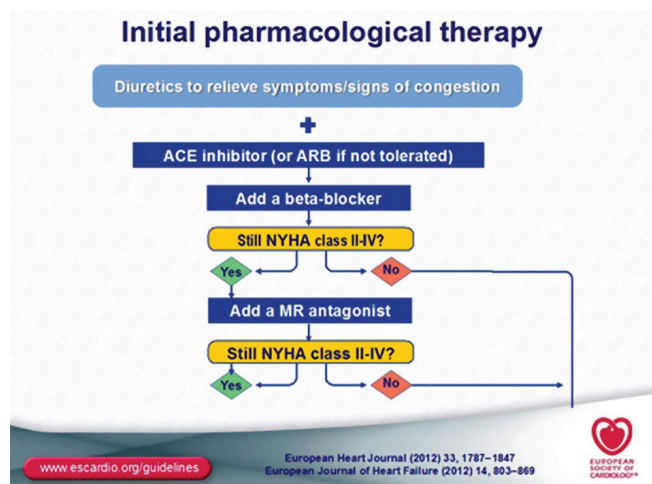
Bolesnica je otpuštena iz bolnice sa dijagnozom kongestivne srčane insuficijencije, arterijske hipertenzije, aritmije apsolute, hiperlipidemije i bilateralne stenozе unutrašnjih karotidnih arterija uz predlog da za mesec dana uradi kontrolni ambulatorni monitoring krvnog pritiska – odrađen uz uredan cirkadijalni ritam i prosečne vrednosti krvnog pritiska (slika 5), kao i stres ehokardiografski test radi odlučivanja o daljem načinu lečenja. Terapija na otpustu: Dilacor 0.25 mg, Bisoprolol 5 mg, Perindopril 5 mg, Amlodipin 5 mg, Furosemid 20 mg, Spironolactone 25 mg, Farin po INR-u, Atorvastatin 20 mg uveče, Spray NTG po potrebi.

Diskusija

Smatra se da 1–2 % svetske populacije boluje od srčane insuficijencije. Pri tome treba imati na umu da procenat obolelih raste sa uzrastom, pa se tako pretpostavlja da više od 10 % svetske populacije starije od 70 godina boluje od srčane slabosti⁶. Obično takvi bolesnici imaju komorbiditete koji pogoršavaju stanje srčane slabosti kao što su hipertenzija, atrijalna fibrilacija, bubrežna insuficijencija, itd. Zbog toga terapijski pristup takvim bolesnicima mora biti sveobuhvatan. Prema najnovijim preporukama Evropske asocijacije kardiologa stanje srčane insuficijencije zahteva primenu diuretika, beta blokatora, ACE inhibitora ili AT1 blokatora kao i/ili primenu antagonista aldosterona (slika 5; tabela 1)⁹. Svi ovi lekovi su i u preporukama za lečenje povišenog krvnog pritiska.

Lek izbora kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom je inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori). Brojne studije su dokazale blagotvorni efekat ACE inhibitora na remodelovanje leve komore u pacijenata koji boluju od srčane insuficijencije.^{11–16} Pogotovo je nezamenjiva njihova uloga kada pacijenata satrije životne dobi. Upotreba perindoprila u starijih pacijenata sa srčanom slabošću pokazala je njegov pozitivan efekat na redukciju kardiovaskularnog mortaliteta i broj rehospitalizacija¹⁷. Takođe, dokazan je izvrstan efekat perindoprila u regulaciji krvnog pritiska kod pacijenata starije životne dobi¹⁸.

Primena beta blokatora imala je višestruki efekat kod naše bolesnice. Naime, u velikim studijama dokazan je



Slika 5. Inicijalna terapija u srčanoj slabosti

blagotvorni efekat pojedinih BB (karvedilol, metoprolol sukcinat, bisoprolol i binevol), u prvom redu bisoprolola¹⁹, u smanjivanju kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta pacijenata koji boluju od srčane insuficijencije^{20–23}, što se mahom pripisuje njihovom antiishemijskom efektu, kao i pozitivnom uticaju na ejectionu frakciju. S druge strane, upotreba atenolola je povezana sa povećanjem mortaliteta i morbiditeta²⁴. Tako da je atenolol zamenjen bisoprololom.

Upotreba antagonista aldosterona u srčanoj insuficijenciji je ispitivana u velikim studijama RALES (spironolactone) i EMPHASIS-HF (eplerenon)^{25,26}. Obe studije su dokazale da upotreba antagonista aldosterona smanjuje kardiovaskularni mortalitet, kao i broj rehospitalizacija pacijenata sa srčanom insuficijencijom povezujući to sa pozitivnim efektom koji antagonisti aldosterona imaju na redukciju procesa remodelovanja srca.

Studija koja je upoređivala upotrebu oralnih antikoagulanasa (OAK) i aspirina u prevenciji moždanog udara kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom pokazala je inferiornost acetyl-salicilne kiseline u odnosu na vitamin K antagoniste²⁷. Evropska asocijacija kardiologa preporučuje izračunavanje CHA₂DS₂-VASc i HAS-BLED skora pre uvođenja antikoagulantne terapije (tabele 2, 3). Kako je naša bolesnica imala skor – 7 na CHA₂DS₂-VASc skali odlučili smo se za uvođenje OAK sa ciljem prevencije moždanog udara. S druge strane, zbog velikog rizika od krvarenja HAS-BLED skor – 3, bolesnici je isključen aspirin.

Risk factor-based point-based scoring system - CHA₂DS₂-VASc

Risk factor	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thrombo-embolism	2
Vascular disease*	1
Age 65-74	1
Sex category [i.e. femal sex]	1
Maximum score	9

Tabela 2. Tabela rizika za uzimanje antikoagulantne terapije

Pharmacological therapy indicated in potentially all patients with systolic HF

Recommendations	Class	Level
ACE inhibitor		
An ACE inhibitor is recommended, in addition to a beta-blocker, for all patients with an EF ≤40% to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A
Beta-blocker		
A beta-blocker is recommended, in addition to an ACE inhibitor (or an ARB if an ACE inhibitor is not tolerated), for all patients with an EF ≤40% to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A
MRA		
An MRA is recommended for all patients with persisting symptoms (NYHA class II–IV) and an EF ≤35%, despite treatment with an ACE inhibitor (or an ARB if an ACE inhibitor is not tolerated) and a beta-blocker, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death.	I	A

www.escardio.org/guidelines

European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847
European Journal of Heart Failure (2012) 14, 803–869



Tabela 1. Terapija u srčanoj slabosti

Upotrebom diuretika henelove petlje (furosemid) stimulisali smo venodilataciju i diurezu koja je dovela do regresije gušenja, pretibijalnih edema i zastoja na plućima dok je upotreba statina bila uzrokovana visokim vrednostima lipidnih materija u krvi (simvastatin zamenjen atorvastatinom), promenama na karotidama i najverovatnije postojanje koronarne bolesti u osnovi srčane slabosti.

Na ambulatornom monitoringu rađenom neposredno pre otpusta iz bolesnice registrovan je narušeni cirkadijalni ritam sa prosečnom vrednošću 165/78 mmHg. Kako je preporučena vrednost sistolnog KP za starije od 80 godina 140–150 mmHg (tabela 4), postavilo se pitanje da li povećati vrednost ACE inhibitora ili u terapiju uvesti novi lek. Uvođenje novog leka pravdamo velikom meta-analizom koja je pokazala da je kombinacija dva različita antihipertenzivna leka pet puta efikasnija nego dupliranje doze jednog leka²⁸. Evropska asocijacija kao lekove izbora za sistolnu hipertenziju preporučuje kalcijum antagoniste ili diuretike. Mi smo se odlučili za Ca antagonist- amlodipin koji je lek izbora u izolovanoj sistolnoj hipertenziji, ali kod bolesnika sa postojećom srčanom

HAS-BLED	
Hypertension (systolic blood pressure >160 mmHg)	1
Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
Stroke	1
Bleeding tendency or predisposition	1
Labile international normalized ratio (if on warfarin)	1
Elderly (e.g. age > 65 years)	1
Drugs (e.g. concomitant aspirin, NSAID) or alcohol (1 point each)	1 or 2
Maximum score	9
A HAS-BLED score ≥3 suggests that caution is warranted when prescribing oral anticoagulation and regular review is recommended.	

HAS-BLED = Hypertension, Abnormal renal/liver function (1 point each), Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65), Drugs/alcohol concomitantly (1 point each); NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drug.

Tabela 3. Rizik od krvarenja po HAS-BLED skoru

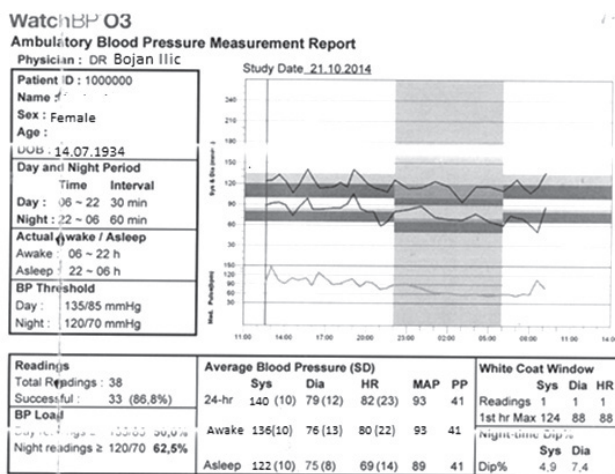
Elderly

Recommendations	Class	Level
In elderly hypertensives with SBP ≥ 160 mmHg there is solid evidence to recommend reducing SBP to between 150 and 140 mmHg.	I	A
In fit elderly patients <80 years old antihypertensive treatment may be considered at SBP values ≥ 140 mmHg with a target SBP <140 mmHg if treatment is well tolerated.	IIb	C
In individuals older than 80 years with an initial SBP ≥ 160 mmHg it is recommended to reduce SBP to between 150 and 140 mmHg, provided they are in good physical and mental conditions.	I	B
In frail elderly patients, it is recommended to leave decisions on anti-hypertensive therapy to the treating physician, and based on monitoring of the clinical effects of treatment.	I	C
Continuation of well-tolerated antihypertensive treatment should be considered when a treated individual becomes octogenarian.	IIa	C
All hypertensive agents are recommended and can be used in the elderly, although diuretics and calcium antagonists may be preferred in isolated systolic hypertension.	I	A

www.escardio.org/guidelines
 Eur Heart J. 2013; 34: 2159-2219
 J Hypertens. 2013; 31: 1281-1387
 Blood Pressure. 2013; 193-278



Tabela 4. Preporuke vrednosti krvnog pritiska kod starijih



Slika 6. 24h Monitoring krvnog pritiska

slabošću (tabela 5). Na kontrolnom ambulatornom monitoringu KP rađenom dve nedelje nakon otpusta prosečna vrednost iznosila je 140/79 mmHg (slika 6). Ove vrednosti krvnog pritiska odgovaraju samoj bolesnici, a u potpunosti su u skladu sa preporukama za lečenje arterijske hipertenzije.

Literatura

- Lewington S, Clark R, Qizblash N, Petro R, Collins R. 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.
- Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1129-34.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, 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;289:2560-72.
- Bialy D, Lehman MH, Schumacher DN, Steinman ET, Meissner MD. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:41A.
- Dimković S, Obrenović Kričanski B. Hipertenzivna kriza. *Medicinski glasnik* 2007;12(21):36-46.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
- Jhund PS, Macintyre K, Simson CR, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between

Recommendations for the treatment of hypertension in patients with symptomatic HF (NYHA functional class II-IV) and LV systolic dysfunction

Recommendations	Class*	Level*	Ref ^c
Step 1			
One or more of an ACE inhibitor (or ARB), beta-blocker, and MRA is recommended as first-, second-, and third-line therapy, respectively, because of their associated benefits (reducing the risk of HF hospitalization and reducing the risk of premature death).	I	A	87, 108-111
Step 2			
A thiazide diuretic (or if the patient is treated with a thiazide diuretic, switching to a loop diuretic) is recommended when hypertension persists despite treatment with a combination of as many as possible of an ACE inhibitor (or ARB), beta-blocker, and MRA.	I	C	-
Step 3			
Amlodipine is recommended when hypertension persists despite treatment with a combination of as many as possible of an ACE inhibitor (or ARB), beta-blocker, MRA, and diuretic.	I	A	188, 189
Hydralazine is recommended when hypertension persists despite treatment with a combination of as many as possible of an ACE inhibitor (or ARB), beta-blocker, MRA, and diuretic.	I	A	114-116
Felodipine should be considered when hypertension persists despite treatment with a combination of as many as possible of an ACE inhibitor (or ARB), beta-blocker, MRA, and diuretic.	IIa	B	204
Moxonidine is NOT recommended because of safety concerns (increased mortality).	III	B	203
Alpha-adrenoceptor antagonists are NOT recommended because of safety concerns (neurohumoral activation, fluid retention, worsening HF).	III	A	202, 206, 207

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; HF = heart failure; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.
 *Class of recommendation.

Tabela 5. Preporuke kod izolovane sistolne hipertenzije u srčanoj slabosti

- en 1986 and 2003: a population study of 5.1million people. *Circulation* 2009;119:515.
- Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray J. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130-9.
 - McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847
 - Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial study group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
 - Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
 - The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
 - Packer M, Pool-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. Atlas study group. *Circulation* 1999;100:2312-18.
 - Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, et al. Effects of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
 - The Acute Infarction ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
 - Cleland C, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27(19):2338-45.
 - Mancia G, Grassi G. Management of very elderly hypertensives: the HYVET study. *Aging clinical and experimental research* 2008;20(6):494-5.
 - The cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1997;353:9-13.
 - Fletcher MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
 - MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
 - Packer M, Flower MB, Roecker EB et al. Effect of carvedilol on morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:21945-9.

23. Packer M, Coats AJ, Flower MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
24. William JE. Adverse cardiovascular outcomes with atenolol in clinical trials in hypertension: An updated Meta-analysis. *JACC* 2006;47:361A
25. Pitt B, Zannad F, Remme Wj et al. The effects of spironolactone in morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
26. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
27. Mant J, Hobbs R, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (The Birmingham Fibrillation treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
28. Wald S, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.

Abstract

Treatment of arterial hypertension in the light of new guidelines

Bojan Ilić¹, Milovan Stojanović¹, Marina Deljanin Ilić^{1,2}

¹Institute for rehabilitation, Niska Banja, ²Medical school, University of Nis

We present a patient who was admitted to our hospital with symptoms and signs of hypertension, irregular heart rhythm suggestive of arrhythmia absoluta, and heart failure.

Key words: heart failure, arterial hypertension, atrial fibrillation