

VLOGA FARMACEVTA PRI OPTIMIZACIJI TERAPIJE Z ANTIHIPERTENZIVI

THE ROLE OF A PHARMACIST IN OPTIMIZING ANTIHYPERTENSIVE DRUG THERAPY

AVTOR / AUTHOR:

Barbara Koder, mag. farm.

*JZ Gorenjske lekarnе,
Gospodsvetska ulica 12, 4000 Kranj*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

barbara.koder@gorenjske-lekarne.si

1 UVOD

Arterijska hipertenzija (AH) je kronična bolezen z dolgoročnimi posledicami, saj predstavlja enega glavnih dejavnikov tveganja za razvoj možganske kapi, koronarne bolezni, periferne arterijske okluzijske bolezni, srčnega popuščanja ter kronične ledvične odpovedi (1). Slabo nadzorovana hipertenzija zlasti v starosti poveča tveganje za razvoj neka-

POVZETEK

Pri zdravljenju arterijske hipertenzije ter preprečevanju dolgoročnih posledic povišanega krvnega tlaka je bistvenega pomena dobro sodelovanje bolnika. Z novejšimi kognitivnimi storitvami, kot sta pregled uporabe zdravil ter farmakoterapijski pregled, farmacevti tudi na primarni ravni v vse večji meri vstopamo v proces zdravljenja z zdravili, tako z dodatnim opolnomočenjem bolnikov kot s svetovanjem zdravnikom glede izbora antihipertenzivnih zdravil. Pri tem upoštevamo individualne klinične okoliščine posameznega bolnika. Sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z zdravili lahko v dobršni meri izboljšamo s poenostavitvijo sheme zdravljenja z antihipertenzivi, ustreznim izobraževanjem in podporo bolnikom ter izborom zdravil ob katerih bolnik občuti malo neželenih učinkov.

KLJUČNE BESEDE:

sodelovanje pri zdravljenju, pregled uporabe zdravil, farmakoterapijski pregled, visok krvni tlak, antihipertenzivi

ABSTRACT

In the treatment of arterial hypertension and the prevention of long-term effects of high blood pressure, a good medical adherence of the patient is essential. With newer cognitive pharmacy services, such as the medicines use review and clinical medication review, pharmacists enter the process of medical treatment already at the primary health care by means of educating and encouraging patients and advising doctors about choosing antihypertensive drugs. We consider individual clinical circumstances of a patient. Patient adherence to medical treatment can be strongly improved by simplifying the anti-hypertensive treatment regimen, proper education and by choosing medicines with fewer side effects.

KEYWORDS:

medical adherence, medicines use review, clinical medication review, high blood pressure, antihypertensives

terih vrst demence (npr. vaskularna demenca) ter dodatno prispeva h kognitivnemu upadu (2). Tudi blago obliko hipertenzije, ki je mnogo pogostejša od hude oblike, pove-



ALI STE VEDELI?

- Pri bolniku, ki doseže določene uspehe v spremembi življenjskega sloga, lahko pri težjih oblikah hipertenzije zmanjšamo število odmerkov antihipertenzivnih zdravil, pri blažjih oblikah pa je na račun upoštevanja nefarmakoloških ukrepov možna celo opustitev terapije.

zujemo z nastankom arteroskleroznih srčno-žilnih bolezni, čeprav se zdi sama po sebi nenevarna (1). Za uspešen nadzor AH je bistveno dobro sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili, kar pa zaradi dolgotrajne in asimptomatske narave bolezni ni vedno lahko doseči (3).

2 SODELOVANJE BOLNIKOV PRI ZDRAVLJENJU HIPERTENZIJE

Doseganje priporočenih ciljnih vrednosti krvnega tlaka (< 140/90 mmHg oz. 140/85 mmHg pri osebah s sladkorno boleznijo) v populaciji ni optimalno. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) naj bi že v prvem letu zdravljenja s terapijo prekinilo približno 50 % hipertnikov (4). Raziskava v ambulantah splošnih oz. družinskih zdravnikov v slovenskem prostoru leta 2006 je pokazala, da je nadzorovan krvni tlak imelo 40,1 % bolnikov z AH sodelujočih v raziskavi (5). Rezultati druge podobne slovenske študije v ambulantah družinske medicine med letoma 2002 - 2008 navajajo v primerjavi z drugimi evropskimi državami in ZDA sorazmerno dober 55,8 % nadzor AH, vendar pa so pridobljeni podatki morda precenjeni, saj v tem primeru rezultati veljajo le za bolnike, ki so obiskali družinskega zdravnika (6). Glede na poročila SZO iz leta 2003 je v mnogih državah kljub dostopnosti učinkovitega zdravljenja optimalni krvni tlak dosegalo manj kot 25 % zdravljenih bolnikov npr. v Veliki Britaniji le 7 %, v ZDA pa 30 % bolnikov z AH (4).

K boljšemu sodelovanju bolnikov pri zdravljenju lahko farmacevti pripomoremo na različne načine, najbolje je, če se poslužujemo več intervencij hkrati. Za dobro vodenje AH je ključno bolnikovo razumevanje pomena nefarmakoloških ukrepov, v smislu vztrajanja pri rednem odmerjanju zdravil pa poenostavitev sheme odmerjanja zdravil (manjša dnevna frekvenca odmerkov) ter uvedba opomnikov kadar gre za nenamerno izpuščanje odmerkov zaradi pozabljenosti. Izobraževanje bolnikov glede razumevanja dolgoro-

čnih posledic nenadzorovane AH pogosto ne zadošča, pač pa je potrebna tudi dodatna podpora in motivacija bolnika s strani zdravstvenih delavcev (4). Z razvojem novejših kognitivnih storitev se vloga farmacevta v procesu zdravljenja krepi tako pri spodbujanju bolnika k bolj zavzetemu zdravljenju, kot pri svetovanju zdravniku glede izbire optimalne terapije pri posameznem bolniku.

3 VLOGA FARMACEVTA PRI IZOBRAŽEVANJU BOLNIKA S HIPERTENZIJO

Sodelovanje pri zdravljenju hipertenzije je v veliki meri odvisno od bolnikove percepcije in razumevanja narave bolezni oziroma možnih posledic nezdravljenega povišanega krvnega tlaka (4). Vloga lekarniškega farmacevta je v prvi vrsti izobraževalne narave in vključuje svetovanje glede pravilne in varne uporabe zdravil ob izdaji zdravila bolniku. Svetovanje ob izdaji zdravil dodatno dopolnjuje novejša kognitivna storitev pregled uporabe zdravil, ki se uveljavlja v slovenskem prostoru. Glavni poudarek pri storitvi pregled uporabe zdravil je pregled zdravljenja z zdravili s stališča bolnikovega razumevanja zdravljenja in načina uporabe zdravil, izboljšanja sodelovanja pri zdravljenju ter odpravljanja morebitnih težav pri uporabi zdravil. Omenjeno storitev opravi farmacevt z dodatnimi kompetencami na podlagi informacij o terapiji ter dodatnih informacij, ki jih poda bolnik v pogovoru s farmacevtom (7). Novejše farmacevtske kognitivne storitve na področju AH v nekaterih segmentih dopolnjujejo in nadgrajujejo program Farmacevtske skrbi, ki poteka po modelu EuroPharm Foruma pod okriljem Lekarniške zbornice od leta 1999. Osnovni namen programa je preventiva, zgodnje odkrivanje ter izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju AH (8).

3.1 SPREMLJANJE UČINKOV ZDRAVLJENJA

Sodelovanje pri zdravljenju lahko izboljšamo tudi z aktivno vključitvijo bolnika k spremljanju učinkov zdravljenja, kar je v primeru AH dokaj enostavno s t.i. samomeritvami krvnega tlaka (4). Bolnika je potrebno dobro poučiti na kakšen način in kdaj je smiselno samomeritve izvajati, da bodo rezultati uporabni za oceno učinkov zdravljenja. Pri urejenem krvnem tlaku zadoščajo samomeritve enkrat tedensko do mesečno (po 2 zaporedni meritvi zjutraj in zvečer sede po nekaj minutah počitka). Pogostejše meritve svetujemo bolnikom z na novo uvedeno terapijo oziroma ob spremenjen-

nem režimu zdravljenja. Večina smernic predlaga 7 zaporednih dni meritev (2 zaporedni meritvi 2-krat na dan, zjutraj in zvečer). Pri uvajanju sprememb zdravljenja npr. ob uvedbi ali dodajanju novega zdravila naj bi ocenjevali njegov učinek šele po 3 - 4 tednih, ko se zlasti pri dolgo delujočih zdravilih pojavi dokončni terapevtski učinek. Bolniku povemo naj krvni tlak izmeri tik pred naslednjim odmerkom zdravila, saj na ta način pridobimo podatke o trajanju učinka zdravil oziroma urejenosti tlaka preko dneva. Samomeritve krvnega tlaka odsvetujemo, če povzročajo pri bolniku zaskrbljenost in če zaradi njih bolnik sam spreminja shemo zdravljenja (1, 9). V tem primeru je lahko dobra rešitev tudi dogovor z bolnikom, da krvni tlak meri v lekarni, kjer se bo s farmacevtom lahko pogovoril o dvomih in skrbeh, ki ga pestijo. Meritev krvnega tlaka v lekarni je nepogrešljiva tudi za oceno učinkov zdravljenja (sodelovanja bolnika) v okviru storitve pregled uporabe zdravil.

3.2 POMEN SVETOVANJA O NEFARMAKOLOŠKIH UKREPIH

S svetovanjem o ustreznih nefarmakoloških ukrepih lahko pripomoremo k boljšemu nadzoru krvnega tlaka, poleg tega pa pozitivno vplivamo tudi na druge srčno-žilne dejavnike tveganja. Pri bolniku, ki doseže določene uspehe v spremembi življenjskega sloga, lahko pri težjih oblikah AH zmanjšamo število odmerkov antihipertenzivnih zdravil, pri blažjih oblikah pa je na račun upoštevanja nefarmakoloških ukrepov možna celo opustitev terapije (10). Podatek je lahko zelo dobra motivacija bolniku, še zlasti pri mlajših bolnikih v začetni fazi zdravljenja z antihipertenzivi. Najučinkovitejši nefarmakološki ukrep je zmanjšanje telesne teže, ki lahko zniža krvni tlak tudi do 11/6 mmHg (9). Zelo pomembna je tudi omejitev vnosa soli na 5 g/dan, pri čemer se pri bolnikih s hipertenzijo v povprečju krvni tlak zniža za 4 - 5 mmHg. Učinek omejenega vnosa soli je izrazitejši pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, osebah s sladkorno boleznijo, starostnikih in temnopoltih. Čezmerno uživanje soli je lahko tudi vzrok za odporno hipertenzijo. Odporna hipertenzija pomeni vztrajanje krvnega tlaka nad ciljnimi vrednostmi, kljub prejemanju treh antihipertenzivnih zdravil iz različnih skupin v ustreznih odmerkih, od katerih je eno zdravilo diuretik. Od ostalih nefarmakoloških ukrepov so se glede vpliva na krvni tlak kot zelo pomembni izkazali tudi opustitev kajenja, redna telesna dejavnost ter prehrana z veliko zelenjave in sadja, malo enostavnimi ogljikovimi hidrati ter nenasičenimi maščobami (10, 11). V študijah se je kot najučinkovitejše izkazalo upoštevanje več nefarmakoloških ukrepov hkrati (npr. omejitev

vnosa soli, dieta in znižanje telesne teže) s primerljivim učinkom kot monoterapija z antihipertenzivom (12).

V praksi je zavzetost bolnikov za upoštevanje nefarmakoloških ukrepov nizka, še zlasti problematično je dolgotrajno vztrajanje pri izvajanju le teh (10, 12). Ob uvedbi obnovljivih receptov, ko bolnik zdravila za kronično zdravljenje vsake tri mesece dvigne v lekarni brez obiska osebnega zdravnika, je spodbujanje bolnika, da vztraja pri nefarmakoloških ukrepih, s strani farmacevta še pomembnejša.

4 SVETOVANJE FARMACEVTA GLEDE OPTIMIZACIJE TERAPIJE DRUŽINSKEMU ZDRAVNIKU

Sodelovanje med zdravniki in farmacevti tudi na primarni ravni v vedno večji meri krepi storitev farmakoterapijski pregled. Gre za kognitivno storitev farmacevta specialista klinične ali lekarniške farmacije s pridobljenimi ustreznimi kompetencami, ki temelji na prepoznavanju težav povezanih z zdravili ter ukrepih in priporočilih zdravniku z namenom njihovega preprečevanja in razreševanja. Glavni namen storitve je predlog optimizacije terapije pri posameznem bolniku (13). Priporočila farmacevta družinskemu zdravniku v okviru farmakoterapijskega pregleda se opirajo na aktualne smernice zdravljenja, individualne lastnosti in stanja bolnika ter dobro poznavanje farmakodinamskih in farmakokinetičnih značilnosti zdravil. Za pripravo kakovostnega farmakoterapijskega pregleda je zelo pomemben pogovor z bolnikom, katerega natančno povprašamo o njegovih občutkih glede zdravljenja, ter dostopnost celotne zdravstvene dokumentacije bolnika (laboratorijski izvidi, specialistične obravnave, zgodovina zdravljenja). Glede na izkušnje, se v primerjavi z ostalimi področji zdravljenja, družinski zdravniki pogosteje sami odločajo za spremembe in prilagajanje terapije z antihipertenzivi, pri čemer je natančnejša preučitev problema s strani farmacevta lahko v veliko pomoč.

Dobrobit zdravljenja AH je posledica ustreznega znižanja krvnega tlaka, kar pa v večini primerov ni odvisno od vrste izbranega antihipertenziva. Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije 2013 kot začetno zdravljenje enakovredno svetujejo zdravila iz večine skupin antihipertenzivov: diuretike (vključno s tiazidi, klortalidonom in indapamidom), blokatorje receptorjev beta, kalcijeve antagoniste, zaviralce angiotenzin-konvertaze (zaviralce ACE) in blokatorje receptorjev angiotenzina II (sartane). Enako velja tudi za nadaljnje zdravljenje v obliki monoterapije ali pa v kombinaciji



z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (10). Na izbor vrste zdravljenja tako ne vpliva hipertenzija sama, pač pa v večini primerov bolnikova pridružena obolenja, starost, farmakokinetične lastnosti posameznega zdravila v povezavi z bolnikovimi značilnostmi (npr. zmanjšano delovanje ledvic, neenakomeren vpliv antihipertenzivov na krvni tlak preko dneva in noči) ter bolnikove pretekle izkušnje s posameznim zdravilom, še zlasti z vidika neželenih učinkov.

Področje neželenih učinkov zdravil oz. iskanje povezav med terapijo in težavami, ki so se pojavile pri bolniku, je glede na izkušnje pogosto predmet vprašanja, s katerim se zdravniki družinske medicine obračajo na farmacevta. Pri obravnavi problema s strani farmacevta ne zadošča le iskanje verjetnosti povezav med terapijo in potencialnimi neželenimi učinki, pač pa je zelo pomemben tudi predlog rešitve, ki jo poda farmacevt, tako pri izboru "novega" antihipertenziva kot pri predlogu ustreznih primerljivih odmerkov. V povezavi s potencialnimi neželenimi učinki je lahko del izvida po farmakoterapijskem pregledu tudi predlog glede spremljanja potencialnih neželenih učinkov zdravil, zlasti v primeru na novo uvedene terapije (npr. kontrola elektrolitov in serumskega kreatinina po uvedbi zaviralca ACE pri starejšem bolniku, kontrola morebitnega pojava hiponatriemije, hipokaliemije ob uvedbi diuretika).

Z vidika medsebojnega delovanja antihipertenzivov in ostale terapije je zlasti pri starostnikih in bolnikih s pridruženimi stanji (npr. hipovolemija, slabše ledvično delovanje) nevarna kombinacija t.i. tristranska grožnja (angl. "triple whammy"), ki v praksi ni redkost. Gre za sočasno zdravljenje z diuretikom, nesteroidnim antirevmatikom in zaviralcem ACE oz. sartanom, ki preko sočasno potekajočih mehanizmov lahko vodi do ledvične ishemije (zmanjšanje pretoka plazme skozi ledvice s strani diuretika, manjša vazokonstrikcija eferentne arteriole - blokada angiotenzina II, manjša dilatacija aferentne arteriole - inhibicija prostaglandinov pod vplivom NSAR), kar lahko inducira nastanek ali pospeši napredovanje ledvične okvare ali celo vodi do akutne ledvične odpovedi (14, 15, 16). V primeru zaznave t.i. tristranske grožnje, še zlasti ob ostalih dejavnih tveganja, farmacevt odsvetuje uporabo nesteroidnih antirevmatikov (tudi zdravil, ki so na voljo brez recepta) oziroma uporabo v najmanjši možni meri ob spremljanju neželenih učinkov zdravljenja.

4.1 FARMAKOKINETIKA ANTIHIPERTENZIVNIH ZDRAVIL

Pri svetovanju glede izbora primerne antihipertenziva je pogosto odločilno poznavanje farmakokinetike posameznega zdravila. Učinek izbranih antihipertenzivnih zdravil na

krvni tlak naj bi trajal vseh 24h. Kadar je pri bolnikih težje zagotoviti enakomerno znižanje tlaka preko dneva, imajo prednost antihipertenzivi z dolgo razpolovno dobo ali farmaceutske oblike s podaljšanim sproščanjem. Večerno odmerjanje antihipertenzivov zmanjša srčno-žilno tveganje, še posebno pri bolnikih, pri katerih ne pride do fiziološkega znižanja krvnega tlaka ponoči ali z izrazito jutranjo hipertenzijo (9). Večerni odmerki antihipertenzivnih zdravil so dokazano zelo koristni pri bolnikih z obstruktivno apnejo v spanju, pri katerih je značilen nočni porast krvnega tlaka (1, 10, 17).

Pri izboru zdravila smo na farmakokinetične lastnosti zdravilnih učinkovin pozorni še zlasti pri bolnikih z oslABLJENIM ledvičnim ali jetrnim delovanjem, kar lahko pomembno vpliva na presnovo oziroma izločanje zdravila iz telesa.

Zaviralci ACE so prva izbira zdravljenja proteinurije pri kronični ledvični bolezni (KLB) zaradi hipertenzijske bolezni ledvic ter pri osebah s sladkorno boleznijo tipa II. Večina zaviralcev ACE se pretežno izloča skozi ledvice in se lahko ob slabšem ledvičnem delovanju kopiči v telesu. Ob povečanem tveganju za neželene učinke zdravljenja so pri KLB priporočeni nizki začetni odmerki ter počasno višanje glede na odziv. V primeru hiperkaliemije zaradi slabšega izločanja skozi ledvice, je znotraj skupine zaviralcev ACE možna zamenjava za fozinopril ali trandolapril, ki se v večjem deležu izločata tudi skozi jetra (fizinopril v 50 % deležu, trandolapril v 66 %). Možna je tudi zamenjava za enega od sartanov pri katerih prilagoditve glede na ledvično delovanje zaradi pretežnega izločanja skozi jetra niso potrebne.

V odvisnosti od ledvičnega delovanja je pogojena tudi izbira diuretika kot antihipertenzivnega zdravila. Pri bolnikih brez pomembne ledvične okvare imajo kot tretje antihipertenzivno zdravilo prednost tiazidni diuretiki z dolgotrajnim učinkom (indapamid in klortalidon). Pri oceni glomerulne filtracije pod 30 ml/min pa tiazidne diuretike zaradi slabše učinkovitosti zamenjajo diuretiki zanke (furosemid, torasemid) (9, 18). V preglednici 1 so zbrane razpolovne dobe, poti izločanja, predlogi prilagoditev odmerjanja v odvisnosti od glomerulne filtracije ter jetrni okvari pri zdravilih z indikacijo AH.

4.2 KOMBINACIJE ANTIHIPERTENZIVOV

Cilj zdravljenja AH je dolgoročno in v največji možni meri zmanjšati obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih in ledvičnih bolezni. Pri večini bolnikov, zlasti starejših in osebah s sladkorno boleznijo, za doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka monoterapija z antihipertenzivom ni dovolj učinkovita, zato potrebujejo kombinacijsko zdravljenje z dvema ali več zdravili (1). Pri mlajših bolnikih so ciljne vred-

Preglednica 1: Razpolovne dobe in poti izločanja antihipertenzivov (9, 16, 18 - 20)

Table 1: Biological half-lives and excretion pathway of antihypertensives (9, 16, 18 - 20)

skupina antihipertenzivov (ATC 3. ali 4. nivo)	učinkovina	razpolovna doba ($t_{1/2}$)	pot izločanja	prilagoditev pri oslABLJENI ledvični funkciji	prilagoditev pri okvari jeter
Zaviralci angiotenzinske konvertaze (C09AA)	enalapril	11 h*	61 % urin 33 % blato	oGF 10 - 30 ml/min: 2,5 mg (glede na odziv lahko postopno ↑)	/ zakasnjena pretvorba v enalaprilat
	kaptopril	1,7 h	95 % z urinom	↓ odmerkov in ↑ intervala oGF 10 - 50 ml/min: 75 % odmerka <10 ml/min 50 % odmerka	/
	fozinopil	12 h*	urin in blato v približno enakem deležu	Prilagoditve skoraj niso potrebne (kompenzacija preko jeter in žolča). Pri hudi okvari ↓ začetni odmerki.	/ previdno
	lizinopril	12 h	se ne presnovi 30 % urin 70 % blato	oGF 10 - 30 ml/min: 5 mg oGF < 10 ml/min: 2,5 mg	/ prednostno med zaviralci ACE (ni presnove v jetrih)
	perindopril	17 h*	75 % urin	začetni odmerek pri oGF < 50 ml/min: 2 mg; previdna titracija	/
	ramipril	13 - 17 h*	60 % urin 40 % blato	oGF med 30 - 60 ml/min: začetni odm. 2,5 mg (do max 5mg/dan) oGF 10 - 30ml/min: začetni odm. 1,25 mg (max 2,5 mg/dan)	Pod skrbnim nadzorom, max. 2,5 mg/dan.
	trandolapril	15 - 23 h*	66 % blato 33 % urin	oGF < 30 ml/min: 0,5mg 1x na dan (do max. 1mg/dan) oGF < 10 ml/min: 0,5 mg 1x na dan	zmerno prizadeta jetrna f. : začetni odmerek 0,5 mg (max do 2 mg/dan); huda okvara ali ciroza: kontraindiciran
	zofenopril	5,5 h*	76 % urin 16 % blato	oGF < 45 ml/min: polovica običajnega odmerka 1x na dan	zmerna okvara: začetni odmerek 1/2 običajnega; huda okvara: kontraindiciran
Antagonisti angiotenzina II (C09C)	losartan	6 - 9 h*	60 % blato 35 % urin	/	kontraindiciran pri hudi okvari jeter
	valsartan	6 h	83 % blato 13 % urin	oGF 10 - 20 ml/min: začetni odmerek 40 mg	huda okvara in ciroza kontraindic., zmerna okvara max odmerek 80 mg
	irbesartan	11 - 15 h	80 % blato 20 % urin	/	/



skupina antihipertenzivov (ATC 3. ali 4. nivo)	učinkovina	razpolovna doba (t _{1/2})	pot izločanja	prilagoditev pri oslabljeni ledvični funkciji	prilagoditev pri okvari jeter
Antagonisti angiotenzina II (C09C)	kandesartan	5 - 9 h	67 % blato 33 % urin	oGF < 15 ml/min ni izkušenj, previdno	huda okvara (Child - Pugh C): 4 mg 1x na dan
	telmisartan	>20 h (24 h)	97 % blato	/	začetni 40 mg odmerki, previdna titracija
Selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile (C08C)	amlodipin	35 - 50 h	velik obseg jetrne presnove - od tega 60 % v urin	/	prilagoditev: 5 mg 1x na dan - počasna titracija
	nifedipin	1,7 - 3,4 h OROS, XL†	urin (60 - 80 % kot neaktivni metabol.), blato	/	spremljanje in v hudih primerih ↓ odmerka
	lacidipin	13 - 19 h	70 % blato (presnovki) 30 % seč (presnovki)	/	znižanje odmerka pri hudi okvari
	lerkanidipin	8 - 10 h (deluje 24 h)	pretežno urin (presnova v jetrih)	oGF < 30 ml/min kontraindicirano	kontraindicirano pri resni okvari jeter
Selekt. zaviralci kalc. kanalčkov z direktnim delovanjem na prevodni sistem srca (C08D)	verapamil	3 - 7 h Retard†	70 % s sečem (presnovki iz jeter), 16 % blato	/	nižji odmerki (odvisno od stopnje)
	diltiazem	7 h (po 1-3 mesecih)	35 % urin 60 - 65 % blato	/	pri jetrni okvari maks. 90 mg/dan
Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (C07A)	bisoprolol	10 - 12 h	urin (50 % se presnovi v jetrih, 50 % nespremenjen)	oGF < 40 ml/min: začetno 2,5mg, previdno †	hepatitis ali ciroza: 2,5 mg/dan
	metoprolol	3,5 h	urin (v obliki presnovkov)	/	nižji odmerki ob hudi okvari
	nebivolol	12 - 19 h	38 - 67 % urin (odvisno od metabolizma) 13 - 44 % blato	< 30 ml/min: 2,5 mg 1x na dan	Child - Pugh B: 2,5 mg 1x/dan Child - Pugh C: kontraindicirano
	propranolol	3 - 6 h	predvsem z urinom - 96 % (metaboliti)	< 20 ml/min previdnost (nizki začetni odmerki)	previdnost zaradi večje systemske izpostavljenosti ob jetrni okvari
	karvedilol"	7 - 10 h	predvsem z blatom	/	ni priporočljiv pri hudi okvari jeter

skupina antihipertenzivov (ATC 3. ali 4. nivo)	učinkovina	razpolovna doba (t _{1/2})	pot izločanja	prilagoditev pri oslabljeni ledvični funkciji	prilagoditev pri okvari jeter
Diuretiki (C03B, C03C, C03D)	hidroklorotiazid	5 - 15 h	urin (nespremenjen)	< 30 ml/min neučinkovit	/
	indapamid	18 h	70 % urin 20 % blato (neaktivni presnovki)	< 30 ml/min kontraindiciran (SmPC)	kontraindiciran pri resni okvari jeter
	klortalidon	50 - 60 h	50 % urin	< 10 ml/min kontraindiciran	/
	furosemid	0,5 - 2 h (KLB 9 h)	90 % urin 10 % jetra	oGF < 20 ml/min (povišanje odmerka)	↓ natriuretični učinek pri cirozi
	torasemid	3 - 4 h ciroza 7 - 8 h	20 % urin 80 % jetra	/	previdnost - možno ↑ konc. v plazmi
	spironolakton	15 h	50 % urin 50 % blato	< 50 ml/min ni priporočen	/
Zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa (C02CA)	doksazosin	22 h	pretežno z blatom	prilagoditev ni potrebna	previdno pri bolnikih z dokazano jetrno okvaro (celotna presnova v jetrih), kontraindiciran pri hudi okvari
Antiadrenergiki z osrednjim delovanjem (C02A)	moksonidin	2,5 h	skoraj v celoti skozi ledvice	pri oGF 30 - 60 ml/min max 0,4 mg/dan < 30 ml/min 0,2 - 0,3 mg/dan (zelo previdno)	/

* aktivne oblike

" zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa in beta
/ prilagoditev glede na znane podatke ni potrebna

OKRAJŠAVE: oGF - ocena glomerulne filtracije

OROS, XL: prirejeno sproščanje

KLB - kronična ledvična bolezen

↑ povečanje

↓ zmanjšanje

max / maksimalno

nosti tlaka ob dobrem prenašanju pogosteje strožje npr. sistolični krvni tlak pod 120 mmHg. Nedavna študija SPRINT je primerjala 2 režima zdravljenja, intenzivno zdravljenje s ciljnim vrednostmi sistoličnega tlaka pod 120 mmHg ter standardno zdravljenje s ciljnim vrednostmi sistoličnega krvnega tlaka pod 140 mmHg. V študiji so ugotovili značilno nižjo pojavnost kardiovaskularnih dogodkov in smrtnosti v skupini z intenzivnim zdravljenjem. Ob tem je bila v skupini z intenzivnim zdravljenjem (ciljni sistolični

tlak pod 120 mmHg) večja incidenca neželenih učinkov npr. hipotenzija, sinkopa, elektrolitske motnje (21).

Evropske ESH/ESC smernice 2013, po katerih so povzete tudi slovenske smernice za obravnavo AH, opredeljujejo nekatere kombinacije antihipertenzivov glede na mehanizem delovanja kot prednostne oz. nekatere kot manj smiselne. Kot prednostne se svetujejo kombinacije zaviralca ACE (ali sartana) z diuretikom oz. kombinacije kalcijevega antagonistu z zaviralcem ACE (ali sartanom) ali diuretikom

(22). Kombinacija zaviralca adrenergičnega receptorja beta in diuretika je glede na smernice manj zaželena, ker lahko poslabša presnovni status bolnika zlasti pri osebah s sladkorno boleznijo. Verapamil in diltiazem v kombinaciji z zaviralcem receptorja beta zaradi možnega negativnega vpliva na kontraktilnost in atrioventrikularno prevajanje nista priporočljiva (9, 16, 22). Velja pravilo, da mora biti tretje zdravilo v kombinaciji antihipertenzivov, če je glede na funkcijo ledvic to možno, dolgodelujoči diuretik (sicer diuretik zanke). Kot dodatek pri zdravljenju odporne hipertenzije je lahko kot 4. zdravilo učinkovit spironolakton, vendar le pri oceni glomerulne filtracije nad 50 ml/min ob kontroli kalija. Pri bolnikih z odporno hipertenzijo moramo paziti, da je dodatno uvedeno zdravilo, ki ni učinkovito, zamenjano z drugim zdravilom, ne pa, da se terapija avtomatično stopnjuje (10). Sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE in sartanom zaradi večjega tveganja za neželene učinke (hiperkaliemija, ledvična odpoved) ni priporočljivo, še zlasti pri osebah s sladkorno boleznijo, hkrati pa ob sočasni uporabi ni aditivnih učinkov na znižanje krvnega tlaka. Kombinacija je izjemoma dopustna pri nekaterih oblikah nefropatij z namenom zmanjšanja proteinurije ob skrbnem nadzoru ledvične funkcije in elektrolitov (23, 24).

Sodelovanje bolnika, ki potrebuje kombinacijsko zdravljenje z antihipertenzivi, lahko izboljšamo s stalnimi (t.i. fiksni) kombinacijami zdravil, ki poenostavijo režim odmerjanja. Še zlasti pomembno je število dnevni odmerjanj zdravil. Izsledki raziskave povezav med režimom odmerjanja zdravil in sodelovanjem bolnika kažejo, da ob enkratnem dnevnem odmerjanju pri terapiji sodeluje 79 % bolnikov, ob dvakratnem 69 %, trikratnem 65 %, ob štirikratnem dnevnem odmerjanju pa 51 % bolnikov (25, 26). Kljub temu pri večini bolnikov (še zlasti pri starostnikih) stalna kombinacija odmerkov antihipertenzivov ni primerna za začetno zdravljenje, pač pa je zaradi lažje ocene učinkov zdravljenja antihipertenzive smiselno uvajati postopoma ter bolniku ob dobrem prenašanju posameznih učinkovin naknadno uvesti stalno kombinacijo. Možnost takojšnjega zdravljenja s kombinacijo dveh antihipertenzivov slovenske smernice dopuščajo pri ogroženih bolnikih, kadar je potreben hiter odziv na zdravljenje (10).

Na slovenskem tržišču je na voljo več zdravil s kombinacijami antihipertenzivov. Med dvojnimi kombinacijami najdemo številne kombinacije zaviralca ACE in tiazidnega diuretika (tudi indapamida), kombinacije sartana s tiazidnim diuretikom, zaviralca ACE ali sartana z dihidropiridinskim kalcijevim antagonistom, zaviralca ACE z verapamilom in kombinacijo zaviralca adrenergičnih receptorjev beta s tiazidnim diuretikom. Prisotne so tudi trojne kombinacije s

sartanom, dihidropiridinskim kalcijevim antagonistom in tiazidnim diuretikom. V zadnjem času se na novo pojavljajo tudi kombinacije antihipertenzivov s statini, ki pri bolnikih z visokim srčno-žilnim tveganjem še dodatno zmanjšajo število dnevni odmerkov zdravil. Tako so na voljo dvojne kombinacije amlodipina z rosuvastatinom ali atorvastatinom ter trojna kombinacija perindopрила, amlodipina in atorvastatina v različnih odmerkih (16). Pomembno je, da natančno poznamo sestavine določene stalne kombinacije zdravil, da se izognemo morebitnemu podvajanju zdravljenja, na primer, da ne bi bolnik po nepotrebnem prejemal prevelikega odmerka diuretika ali da ne bi kombinirali zaviralca receptorja beta in verapamila.

4.3 IZBOR ANTIHIPERTENZIVNEGA ZDRAVILA PRI STAROSTNIKI IN BOLNIKI S PRIDRUŽENIMI BOLEZENSKIMI STANJI

AH v večini primerov ni moč obravnavati samostojno pač pa v sklopu ostalih dejavnikov tveganja srčno-žilnih obolenj. Le eden izmed petih bolnikov poleg povišanega krvnega tlaka nima sočasno tudi zvišanih ravni glukoze, motene tolerance za glukozo ali patološkega lipidograma. Ob tem je potrebno pomisliti tudi na morebitno sočasno okvaro tarčnih organov (9). S starostjo število bolnikov s komorbidnimi stanji narašča. Takšni bolniki pogosteje tudi slabše sodelujejo pri zdravljenju z zdravili (27). Pri odločitvi za vrsto zdravljenja so zelo pomembni tudi dokazi o zmanjševanju obolevnosti in umrljivosti za posamezno zdravilo ob hipertenziji pridruženih stanjih ter morebitne kontraindikacije (npr. zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ob neurejeni astmi, zaviralci ACE pri obojestranski stenozi ledvičnih arterij, antagonisti mineralokortikoidnih receptorjev pri akutni ali hudi ledvični odpovedi z oceno glomerulne filtracije pod 30 ml/min) (10, 16).

Izbir antihipertenzivnega zdravila mora biti še posebej premišljen pri starostnikih, saj je pri tej skupini pričakovati večjo incidenco neželenih učinkov, ki lahko privedejo do opustitve zdravljenja. Pri starostnikih se pogosteje srečujemo z ortostasko hipotenzijo z nevarnostjo padcev in posledično zlomov, zato je smiselno redno preverjati tudi krvni tlak stoje, ter se na podlagi tega odločiti za prilagoditev zdravljenja. Uvajanje antihipertenzivov mora biti postopno v manjših korakih glede na bolnikovo prenašanje, ciljne vrednosti krvnega tlaka pa bolj individualno prilagojene (28). Slovenske smernice iz leta 2013 pri osebah starejših od 80 let svetujejo prilagajanje ciljnih vrednosti krvnega tlaka glede na splošno bolnikovo psihofizično zmogljivost

ter dejavnosti, ki jih je še sposoben izvajati v svojem vsakdanjiku (v določenih primerih so dopustne tudi vrednosti do 150/90 mmHg). Pri starostnikih so lahko nevarne ekstremno nizke vrednosti diastoličnega tlaka (npr. pod 55 mmHg), še zlasti pri bolnikih s koronarno boleznijo, kar lahko vodi do prekomernega zmanjšanja perfuzije srca. Nizke vrednosti diastoličnega tlaka ob sicer povišanem sistoličnem tlaku pri starejših niso redkost, govorimo o tako imenovani izolirani sistolični hipertenziji. V tem primeru se je za učinkovito izkazala kombinacija dolgo delujočega dihidropiridinskega kalcijevega antagonista in tiazidnega diuretika (28). Zaradi večje pojavnosti neželenih učinkov (npr. hipotenzija, vrtoглаvica) so pri starostnikih za zdravljenje AH manj primerni zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa. Kot antihipertenzivi (v monoterapiji) so zaradi kratkotrajnega učinka ter slabše učinkovitosti na krvni tlak manj primerni tudi diuretiki zanke. Tiazidni diuretiki so lahko povezani s pojavom hiperurikemije, zato se jim ob diagnozi putike skušamo izogibati (29,30).

AH je še posebej težko vodljiva pri starostniku s sladkorno boleznijo ali/in kronično ledvično boleznijo. Zdravila izbora so zaviralci ACE ali sartani ob skrbnem nadzoru elektrolitov ter oceni delovanja ledvic. V večini primerov je za doseganje ciljnih vrednosti krvnega tlaka potrebno kombinacijsko zdravljenje (9). Pri starostniku, ki zaradi srčnega popuščanja potrebuje zaviralec adrenergičnega receptorja beta, imajo ob pridruženih hipertenziji prednost zaviralci beta z vazodilatacijskim učinkom npr. nebivolol in karvedilol, pri slednjem ob odsotnosti kontraindikacij s strani respiratornega trakta (16).

5 SKLEP

V prispevku je predstavljenih več vidikov nadgradnje sodelovanja farmacevta pri obravnavi hipertenzije. Na enak način se farmacevt lahko vpleta v proces zdravljenja tudi pri ostalih kroničnih obolenjih. Lekarniški farmacevt ima poleg svetovanja o pravilni in varni uporabi zdravil, ključno vlogo pri svetovanju glede nefarmakoloških ukrepov, ter kar je še pomembneje, spodbujanju bolnika, da pri dorečenih ukrepih tudi vztraja. Ob uvedbi obnovljivih receptov je farmacevt pogosto edini zdravstveni delavec s katerim bolnik ob ponavljajočih se dvigih zdravil pride v stik, zato je njegov pristop do bolnika lahko ključen za dobro sodelovanje pri zdravljenju ter posledično uspešen nadzor kro-

nične bolezni. Glede na izkušnje, je sodelovanje farmacevta specialista z družinskim zdravnikom v smislu optimizacije terapije oz. izbora zdravil ob individualnih lastnostih bolnika (v večini primerov gre za farmakoterapijski pregled) dobrodošla strokovna podpora zdravniku, še zlasti v primeru bolnika s komorbidnimi obolenji ter zapletenimi shemami zdravljenja.

6 LITERATURA

1. Košnik M, Mrevlje F, Štajer D et al. *Interna medicina*. 4. izdaja. Ljubljana. Littera picta. Slovensko medicinsko društvo, 2011: 279-290.
2. Nagai M, Satoshi H, Kazuomi K. *Hypertension and Dementia*. *Am J Hypertens* 2010; 23 (2): 116-124.
3. Farkaš J, Zaleteelj L, Accetto R. *Obravnava bolnikov z arterijsko hipertenzijo: Dosedanje izkušnje in možnosti za izboljšanje*. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 97-102.
4. WHO. *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Dostop: 1-3-2016.
5. Petek-Šter M, Švab I. *Nadzor krvnega tlaka pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo v Sloveniji*. *Zdrav Vestn* 2007; 76: 397-403.
6. Pal M, Leskošek B, Pajntar M, Ferik P. *Ovrednotenje nadzora arterijske hipertenzije v ambulantah družinske medicine v Sloveniji*. *Zdrav Vestn* 2014; 83: 299-310.
7. *Komisija skrbnik kompetenc pri Lekarniški zbornici Slovenije. Standardni operacijski postopek za storitev pregled uporabe zdravil*. LZS 2015.
8. *Lekarniška zbornica Slovenije*. http://www.lek-zbor.si/Farmaceutska_skrb/. Dostop: 15-3-2016.
9. Lindič J, Kovač D, Kveder R et al. *Bolezni ledvic*. 3. izdaja. Slovensko zdravniško društvo, Slovensko nefrološko društvo: UKC, Klinični oddelek za nefrologijo, Ljubljana 2014: 290-314.
10. Accetto R, Salobir B, Brguljan Hitij J et al. *Slovenske smernice za obravnavo hipertenzije*. *Zdrav Vest* 2014; 83: 727-58.
11. Rakuša M, Jensterle Sever M, Janež A. *Metabolični sindrom-zdravljenje*. *FarmVest* 2014; 65: 221-225.
12. Hedayati SS, El Sayed EF, Reilly RF. *Non-pharmacological aspects of blood pressure management: what are the data?* *Kidney Int*. 2011; 79(10): 1061-70.
13. LZS. *Standardni operativni postopek za storitev farmakoterapijski pregled*. Verzija 1 (22. januar 2016).
14. Loboz K, Shenfield G M. *Drug combinations and impaired renal function – the 'triple whammy'*. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59(2): 239-243.
15. Dobravc Verbič M. *Klinični primer bolnika z akutno ledvično odpovedjo po jemanju nesterodnih protivnetnih zdravil v kombinaciji z diuretikom in zaviralcem angiotenzinske konvertaze*. *FarmVest* 2014; 65: 303-307.
16. *Centralna baza zdravil*. <http://www.cbz.si/>. *Povzetki glavnih značilnosti zdravil - antihipertenzivov*. Dostop: 16-3-2016.
17. Kasakogias A. *Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study*. *J Hypertens* 2015; 33(2):393-400.



18. Ashley C, Currie A. *The Renal Drug Handbook*. 3rd Ed. Radcliffe Publishing Oxford; 2009.
19. Vukan V. Arterijska hipertenzija; Primerjava zaviralcev ACE in sartanov. *FarmVest* 2013; 64: 3-10.
20. LexiComp Online. <http://online.lexi.com/>. Dostop: 22-3-2016
21. The SPRINT Research group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-2116.
22. Mancia G. et al. (ESH/ESC) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. <https://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/listing/>. Dostop: 08-03-2016.
23. JAZMP. SPOROČILO ZA JAVNOST glede sočasne uporabe več zdravil, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin. <http://www.jazmp.si/>. Dostop: 21-3-2016.
24. Daulton T, He F, MacGregor G. Systematic Review of Combined Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin Receptor Blockade in Hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 880-886.
25. Janežič A. Z dokazi podprte intervencije za izboljšanje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili. *FarmVest* 2015; 66: 378-386.
26. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23(8): 1296-1310.
27. Saadat Z et al. Adherence to Antihypertensives in Patients With Comorbid Condition. *Nephrourol Mon*. 2015; 7(4): e29863.
28. Egan MB. Treatment of hypertension in the elderly patient, particularly isolated systolic hypertension. Podatkovna baza UpToDate. Dostop: 23-3-2016
29. Holt S et al. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31-32): 543-51.
30. NHS Cumbria. STOPP START Toolkit Supporting Medication Review 2014. <http://pad.res360.net/Content/Documents/STOPP%20START%20TOOL%20NWSCCG%20Nov%202014.pdf/>. Dostop: 23-3-2016.