

Dijagnostikovanje i lečenje hipertenzije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Judith R Brouwer¹, Carlos Brotons², Didier Duhot³, Christos Lionis⁴, Michaela Macháčová⁵, Walter Marrocco⁶, Jan Oltrogge⁷, Clare J Taylor⁸, Richard J McManus⁸, FD Richard Hobbs^{9,*}.

Podatke o autorima vidite na strani 17

SAŽETAK

Povišen krvni pritisak (KP) ili hipertenzija je važan preventibilni uzrok kardiovaskularnih bolesti (KVB) i sveukupnog mortaliteta. Među odraslima, ukupna prevalenca je okvirno između 30–45%, ali raste sa starenjem, te je kod onih sa 60 godina i starijim i preko 60%. Štaviše, jasno je potvrđeno da snižavanje KP smanjuje rani morbiditet i mortalitet. Međutim, stepen kontrole KP je često neadekvatan. Samo 40% pacijenata sa povišenim pritiskom se leči, a od njih samo 35% postiže ciljane vrednosti KP ispod 140/90 mmHg. Ovaj dokument ima za cilj da da smernice lekarima opšte medicine i drugim lekarima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ), kako da leče vaskularnu bolest kod hipertenzivnih pacijenata u PZZ, uključujući i to kako da se izbore sa izazovima sa kojima se sreću u kliničkoj praksi. Ovaj dokument uzima u obzir i diskrepance koje postoje između međunarodnih vodiča u definisanju hipertenzije i preporuka o tome kada treba započeti lečenje. Evropsko kardiovaskularno udruženje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (EPCCS) podržava hipertenzivne kategorije koje je definisalo Evropsko društvo za hipertenziju (ESH)/ Evropsko kardiološko društvo (ESC) u njihovim vodičima iz 2018. Skorašnji dokazi, koji su uticali na vodiče, su ovde kratko prodiskutovani. Date su trenutne preporuke kako pratiti i dijagnostikovati hipertenziju, opcije u lečenju, promene životnog stila i farmakoterapijske opcije.

SADRŽAJ

Uvod	3	Ne-farmakološke mogućnosti u lečenju	14
Višestruki KV faktori rizika i procena rizika	4	Restrikcija unosa natrijuma	14
Kada povišen krvni pritisak treba lečiti?.	4	Umereno konzumiranje alkohola	15
Dijagnostikovanje hipertenzije	4	Druge promene u ishrani	15
Izazovi pravilnog merenja KP.	4	Smanjenje telesne težine	15
Hipertenzija belog mantila i maskirana hipertenzija.	5	Redovna fizička aktivnost	15
Kako bi hipertenziju trebalo dijagnostikovati?.	5	Prekid pušenja	16
Skorašnji dokazi koji su uticali na vodiče	7	Terapija aparatima.	16
SPRINT	7	Farmakoterapijske mogućnosti lečenja preporučene u vodičima.	16
SPRINT debata	7	Blokatori renin-angiotenzin sistema (RAS); ACEI i ARB	16
ACCORD	8	Blokatori kalcijumskih kanala	17
SPS3 studija	8	Tijazidi i tijazidima slični diuretici	17
HOPE-3.	8	Beta blokatori	17
Zaključci bazirani na ovim nedavnim studijama o snižavanju KP.	9	Drugi antihipertenzivni lekovi	18
Terapijske mogućnosti	10	Strategija lečenja.	20
Kada započeti antihipertenzivno lečenje.	10	Upućivanje na bolničko lečenje.	20
Pacijenti sa visoko normalnim KP	11	Izazovi sa kojima se srećemo u kliničkoj realnosti.	21
Hipertenzija I stepena i nizak do umeren KV rizik	11	Praktični aspekti merenja KP.	21
Stariji pacijenti sa hipertenzijom I ili II stepena	12	Rezistentna hipertenzija.	22
Pacijenti sa hipertenzijom I stepena i visokim KV rizikom ili sa hipertenzijom II ili III stepena	12	Dijagnoza rezistentne hipertenzije.	22
Terapijski ciljevi.	12	Lečenje rezistentne hipertenzije.	22
Ciljevi lečenja kod specifičnih grupa pacijenata.	13	Ne-adherenca	23
Opcije za snižavanje krvnog pritiska	14	Literatura (pogledati originalni članak na engleskom jeziku)	

UVOD

U 2015. je procenjeno da je globalna prevalenca hipertenzije 1.13 milijardi, sa preko 150 miliona slučajeva u centralnoj i istočnoj Evropi (1). Među odraslima, ukupna prevalenca je oko 30%–45%, ali se progresivno povećava sa godinama sa prevalencom preko 60% kod osoba 60 godina i starijih. Visoka prevalenca hipertenzije preovladava u čitavom svetu, bez obzira kakav je dohodak zemlje (2). Po novoj američkoj definiciji hipertenzije (3), skoro pola odrasle populacije u SAD sada ima hipertenziju nasuprot svake treće odrasle osobe,

kako je bilo po prethodnoj definiciji. Velika i dugovremenska baza podataka pokazuje da je hipertenzija glavni preventibilni uzrok kardiovaskularnih bolesti (KVB) i sveukupnog mortaliteta. Štaviše, sa sigurnošću je utvrđeno da snižavanje krvnog pritiska (KP) može značajno da smanji prerani morbiditet i mortalitet (4). Međutim kontrola KP je u čitavom svetu često neadekvatna. Samo 40% pacijenata sa hipertenzijom se leči, a od njih samo 30% postiže vrednosti manje od 140/90 mmHg (2).

Tokom poslednje decenije ciljane vrednosti pritiska su fluktuirale, a metode merenja i praćenja KP su se razvile. Nedavno, preporuke za hipertenziju su promenjene zbog objavljivanja dva nova internacionalna vodiča, koja se razlikuju u njihovim stajalištima kako definisati hipertenziju. I dok ovaj EPCCS dokument u najvećem delu prati preporuke za lečenje hipertenzije Evropsko društva za hipertenziju (ESH)/ Evropskog društva kardiologa (ESC) iz 2018. godine (4), dotaknuće se i glavnih razlika sa američkim ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA vodičima za prevenciju, detekciju, evaluaciju i lečenje visokog krvnog pritiska kod odraslih (kasnije nazvani ACC/AHA vodiči iz 2017. (3)).

Pre objavljivanja ACC/AHA vodiča iz 2017, većina vodiča, uključujući i one iz Evrope (5), Kanade (6), Velike Britanije (7) i Japana (8), kao i prethodna izdanja ACC/AHA vodiča definisala su hipertenziju kao KP sistolni > 140 mmHg i dijastolni > 90 mmHg, mereno u ordinaciji. Kao druga mogućnost, uzimana je vrednost KP > 135/85 mmHg, pri merenju u kućnim uslovima (KMKP) ili ambulatornom monitoringu KP (AMKP), jer se smatra da je KP generalno nešto niži kada se meri kući, nego u ordinaciji. Većina vodiča razlikovala je nekoliko kategorija KP, kao što je prikazano u tabeli 1 (primer uzet iz vodiča ESH/ESC iz 2013 i 2018 (4,5)). Vodiči ACC/AHA iz 2017 pomerili su definiciju hipertenzije I stepena na vrednosti sistolnog KP 130-139 mmHg i dijastolnog 80-89 mmHg (3), vrednosti koje se još uvek smatraju normalnim, tj. visoko normalnim, prema evropskim i drugim internacionalnim standardima. EPCCS smatra da su niži američki dijagnostički pragovi i ciljevi preuranjeni i mi podržavamo hipertenzivne kategorije definisane u ESH/ESC vodičima iz 2018. (Tabela 1)

Tabela 1 | Kategorije krvnog pritiska korišćene u ovom vodiču (bazirano na literaturi (4))

	Sistolni (mmHg)		Dijastolni (mmHg)
Optimalni	<120	i	<80
Normalni	120-129	i/ili	80-84
Visoko normalni	130-139	i/ili	85-89
Hipertenzija I stepen	140-159	i/ili	90-99
Hipertenzija II stepena	160-179	i/ili	100-109
Hipertenzija III stepena	≥180	i/ili	≥110
Isolated systolic hypertension	≥140	i	<90

Ovaj dokument ima za cilj da bude vodič lekarima opšte medicine (LOM) i drugim lekarima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ) kako da leče vaskularnu bolest kod hipertenzivnih pacijenata u PZZ. Ovaj dokument je baziran na skupu dokaza o lečenju hipertenzije i povezanog vaskularnog rizika, koji su predstavljeni tokom EPCCS godišnjeg KV sastanka 2018. i diskusije koja je nakon toga nastupila među LOM iz čitave Evrope. Ovaj dokument pruža krataku naučnu pozadinu i praktični vodič, sa fokusom na izazove sa kojima se srećemo u kliničkoj realnosti.

Višestruki KV rizik i procena rizika

Lako se ovaj dokument fokusira na lečenje hipertenzije i povezanog KV rizika, važno je naglasiti da je za većinu pacijenata potrebna borba saili modifikacija svih faktora rizika istovremeno, kako bi se smanjio rizik za KV događaje. Dislipidemija, hiperglikemija (EPCCS vodiči o ovim poremećajima su dostupni na IPCCS.org) i visok KP doprinose KV riziku, a nacionalni i internacionalni vodiči (9) razmatraju opcije lečenja uzimajući sve ove poremećaje istovremeno.

Kada povišen KP treba lečiti?

Različite pragovne vrednosti sistolnog KP (SKP) u definisanju hipertenzije postavljaju pitanje zašto ovo stanje uopšte mora biti definisano. Epidemiologija daje dokaze koji ukazuju da kada se sistolni KP povećava raste i rizik od šloga i drugih KV događaja (10), sa konzistentnom vezom između 120 mmHg i 180 mmHg SKP. Bazirano na logaritamsko-linearnoj vezi između uobičajenog SKP i KV rizika možemo diskutovati da je postavljajne bilo koje pragovne vrednosti na spektar vrednosti SKP proizvoljno jer ne postoji vrednost SKP na kojoj se rizik iznenada pojavljuje. Apsolutni rizik varira sa SKP; procene ukazuju da se za svako ili smanjenje ili povećanje SKP od oko 10 mmHg rizik od šloga menja u istom pravcu, za oko 35%, a rizik od koronarne bolesti za oko 20% (10-12).

Zato pragovne vrednosti za lečenje mogu biti bazirane na kontinuiranom riziku, povezanom sa različitim vrednostima KP, ali takođe i sa vrednostima kada lečenje KP postaje korisno. Ova druga tvrdnja je naročito korisna u primarnoj prevenciji. Meta analiza, većinom studija primarne prevencije, utvrdila je nedostatak dokaza za efekte lečenja ispod 140 mmHg za SKP (13). ESH/ESC radna grupa izabrala je vrednost KP za koju je lečenje lekovima bilo efikasno u popravljanju ishoda, dok je američki ACC/AHA komitet, koji je pisao vodič, izabrao vrednost na kojoj se isplati napraviti promene u životnom stilu.

Šta treba zapamtiti

U Evropi, hipertenzija se definiše kao SKP ≥140 mmHg i DKP ≥ 90 mmHg.

Rizik od šloga i drugih KV događaja raste sa porastom SKP.

DIJAGNOZA HIPERTENZIJE

U prethodnim ESH/ESC vodičima, skrining i dijagnoza su uglavnom bazirani na KP izmerenom u ordinaciji, dva puta i u najmanje dve različite posete. Od 2103. preporučeno je uzeti u obzir i merenje van ordinacije, kako bi se potvrdila dijagnoza ili odredio tip hipertenzije, detektovala hipotenzivne epizode i maksimiziralo predviđanje KV rizika (5). Važno je reći da se hipertenzija belog mantila može identifikovati samo ako se meri i KP van ordinacije. U EHC/ESC vodičima iz 2018 (4), iako se dijagnoza i dalje zasniva primarno na merenju KP u ordinaciji, preporuke uključuju i merenje van ordinacije, bilo kao AMKP ili merenje KP u kućnim uslovima, kako bi se potvrdila dijagnoza, detektovala hipertenzija belog mantila i pratila kontrola KP.

Izazovi tačnog merenja KP

Ova promena u naglasku na merenje KP van ordinacije proistekla je iz razumevanja da rutinsko merenje KP često ima

mane. KP varirau toku dana ali i sa godišnjim dobima(14). Ove sezonske promene se ne uzimaju u obzir; ne postoje sezonske ciljane vrednosti, niti se trenutno preporučuje prilagođavanje terapije u zavisnosti od godišnjeg doba, mada je ovo standardna praksa u nekim zemljama južne Evrope. Mnogi drugi faktori takođe utiču na merenje KP (15): npr. pričanje može da podigne SKP za 17 mmHg, a DKP za 6 mmHg. Izlaganje hladnoći može povećati SKP za 11 mmHg, a DKP za 8 mmHg. Akutni unos alkohola povećava SKP za 8, a DKP za 7 mmHg i to traje oko 3 sata.

Upotreba manžetne koja nije odgovarajuće veličine u sličnom stepenu utiče na merenje KP, a i druge suboptimalne tehnike utiču na izmerene vrednosti KP u manjem stepenu. Takođe je dokumentovana i pristrasnost merioca KP; npr. da se vrednosti KP zaokružuju na najbliže vrednosti od 5 ili 10 mmHg (15). Mnogi lekari su danas svesni da je vrednost pritiska niža kada ga meri medicinska sestra nego lekar. Opisano je da je ova razlika u proseku 7 mmHg (16), mada nema preporuka da se koriste različite ciljane vrednosti u odnosu na to ko vrši merenje.

Metode merenja KP prilično variraju u kliničkoj praksi. Studija "misteriozni kupac", koja je sprovedena u Velikoj Britaniji, procenjivala je merenje KP u praksi, preko onlajn istraživanja među grupama britanskih pacijenata (17). Podaci su pokazali da ako je inicijalni KP u granicama normale, izabrani lekar ostaje pri toj vrednosti inju unosi u medicinsku dokumentaciju. Kada inicijalno merenje pokazuje višu vrednost vrši se više merenja i KP ima tendenciju da se spusti u ovim naknadnim merenjima (17). Ovo može da znači da je verovatno poslednje ili najniže merenje ubeleženo, što bi značilo da je rutinsko prikupljanje podataka o vrednostima KP koje se koriste za razvoj kalkulatora rizika u stvari sistematično pristrasna. Ovo bi moglo da objasni zašto KP ne proizilazi kao jak faktor rizika.

Hipertenzija belog mantila i maskirana hipertenzija

Hipertenzija belog mantila se dijagnostikuje kada je KP normalan u toku AMKP ili merenjem u kućnim uslovima, a povišen kada se meri u ordinaciji. KV rizik osoba sa hipertenzijom belog mantila je sličan ili za nijansu viši nego kod normotenzivnih osoba. Ovo je iz razloga što osobe sa hipertenzijom belog mantila mogu imati SKP van ordinacije koji je za 5-10 mmHg viši nego kod normotenzivne populacije. Dok osobe sa hipertenzijom belog mantila mogu biti u normalnom opsegu mereno kući ili AMKP-om, pri postavljanju dijagnoze ipak ih treba pratiti jer njihov viši apsolutni KP znači da imaju veće šanse da vremenom razviju hipertenziju (18). Kada osobe sa hipertenzijom belog mantila razviju hipertenziju, važno je lečiti ih, ali na osnovu vrednosti koje su izmerili u kućnim uslovima. Ako ih lečimo na osnovu viših vrednosti izmerenih u ordinaciji, može doći do neželjenih efekata, kao što je vrtoglavica, zbog preagresivnog lečenja.

Kada je KP normalan u ordinaciji, ali povišen pri AMKP za takve osobe kažemo da imaju maskiranu hipertenziju. Maskirana hipertenzija je povezana sa dupliranim KV rizikom u poređenju sa normotenzijom (19). Međutim za sada nema istraživanja koje bi podržalo lečenje.

Kako bi hipertenziju trebalo dijagnostikovati?

Uz greške pri kliničkim merenjima, drugi izazov je i to da izabrani lekar ne vidi pacijenta redovno. Ovo može dovesti do kašnjenja u započinjanju lečenja. Merenje KP van ordinacije, bilo kao AMKP ili merenje u kućnim uslovima, može dati bolje

informacije i to mnogo ranije. Kod AMKP, treba naći balans između opterećivanja pacijenta i dobijanja korisnih informacija; npr. merenje napolasata u toku dana i merenje na sat vremena u toku noći. ESH/ESC vodiči iz 2018 definišu kućni KP kao prosek svih merenja KP izvršenih poluatomatskim, validnim aparatom za merenje KP, najmanje 3, a poželjno 6-7 dana pre posete lekaru, sa merenjima ujutru i uveče, vršenim u tihom prostori, nakon 5 minuta odmora, pri čemu je pacijent u sedećem položaju, i leđa i ruka su uz neki oslonac. Treba vršiti dva merenja pri svakom merenju, sa razmakom od 1-2 minuta (4). AMKP nudi više informacija od merenja u kućnim uslovima, npr. dnevne naspram noćnih vrednosti i najbolje korelira sa dugoročnim ishodima, kao što je oštećenje ciljnih organa, kada se poredi sa drugim metodama. AMKP takođe omogućava identifikaciju hipertenzije belog mantila i maskirane hipertenzije. Tabela 2 sažima kako definisati hipertenziju, zavisno od toga da li je merenje vršeno u ordinaciji, AMKP ili u kućnim uslovima. Visoka 24 časovna varijabilnost ambulatornog KP povezuje se sa lošim KV ishodima (20). "Indeks glatkoće" kao mera za 24 časovnu varijabilnost KP može biti relevantna u proceni efekata lečenja (20,21), ali nema konsenzusa kako ga meriti ili koristiti.

Tabela 2 | Definicije hipertenzije prema metodi merenja (bazirano na literaturi (4))

	Sistolni (mmHg)		Dijastolni (mmHg)
KP u ordinaciji	≥140	i/ili	≥90
Ambulatorni KP			
Prosečni dnevni (ili u bud-nom stanju)	≥135	i/ili	≥85
Prosečni noćni (ili u toku sna)	≥120	i/ili	≥70
Prosečni 24 časovni	≥130	i/ili	≥80
Prosečni KP izmeren u kućnim uslovima	≥135	i/ili	≥85

I zaista, sistematični pregled i meta analiza koja je poredila relativnu tačnost kliničkih merenja i kućnog merenja sa AMKP, kao referentnim standardom, zaključili su da niti merenja u ordinaciji, niti u kući, nemaju dovoljnu senzitivnost niti specifičnost da bi bili preporučeni kao jedini dijagnostički test. Oko 25% pacijenata je pogrešno dijagnostikovano, ako se koristi samo merenje u ordinaciji. Odluke o lečenju bazirane na merenju samo kući ili ordinaciji mogu rezultirati preteranim dijagnostikovanjem hipertenzije, ako se AMKP smatra referentnim standardom. Vršenje AMKP pre započinjanja doživotnog lečenja može dovesti do prikladnijeg lečenja (19). Studija modela procenila je isplativost daljeg merenja u ordinaciji, kući i AMKP, posle inicijalno izmerene povišene vrednosti u ordinaciji, kod populacije pacijenata 40 godina i starijih u PZZ. Ova studija je pokazala da je AMKP kao dijagnostička strategija za hipertenziju najisplativija, kod žena i muškaraca svih starosnih doba. Ušteda od bolje targetirane terapije prevazišla je dodatne troškove povezane sa AMKP (22). Ova studija je skoro ažurirana NICE vodičima za hipertenziju za 2019. (NICE- Nacionalni institut za zdravlje i negu, Velika Britanija; videti na <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>).

Šta treba zapamtiti

Merenje KP van ordinacije se preporučuje za dijagnostikovanje i lečenje hipertenzije. KP van ordinacije je često niži nego u ordinaciji.

Metoda merenja KP i ko vrši merenje utiče na vrednosti KP.

AMKP postaje zlatni standard za postavljajne dijagnoze. Neophodno je detektovati hipertenziju belog mantila i maskiranu hipertenziju.

Ponovljena kućna merenja su dobra alternativa AMKP, jer su jednostavnija i jeftinija, ali ne mogu dati podatke o dnevnim varijacijama KP.

SKORAŠNJI DOKAZI KOJI SU UTICALI NA VODIČE

Nekoliko velikih, važnih studija o sniženju KP je objavljeno poslednjih godina i one su uticale na međunarodne vodiče. Ukratko sumiramo dizajn i ishode ovih studija, uzimajući u obzir kako su uticale na kliničku praksu i nedavne vodiče.

SPRINT

Systolic Blood Pressure Intervention Trial – SPRINT (23) studija poredi dve ciljane vrednosti SKP kako bi se procenila njihova prikladnost u smanjenju KV morbiditeta i mortaliteta. SPRINT studija je uključila osobe 50 godina i starije sa SKP između 130 i 180 mmHg, na maksimalno 3 antihipertenzivna leka i koje su imale povećan KV rizik (klinička ili subklinička KVB, HBI-hronična bubrežna insuficijencija, GFR između 20-60 ml/min, 10- godišnji rizik za KVB već od 15% ili stariji od 75 godina). Pacijenti sa dijabetesom ili ranijim šlogom su isključeni. Skoro 10.000 pacijenata je randomizirano na, ili standardno ili intenzivno snižavanje KP, što je odgovaralo ciljanim vrednostima od <140 mmHg i <120 mmHg, tim redosledom. Važno je napomenuti da je u grupi sa standardnim lečenjem u slučajevima kada je KP bio suviše nizak (ako je SKP bio manji od 130 mmHg ili dva puta izmeren manji od 135 mmHg) lek redukovao kako bi se ostalo bliže ciljanoj vrednosti manjoj od 140 mmHg. Primarni ishod bio je skup KV uzroka: infarkt miokarda (IM), akutni koronarni sindrom (AKS), šlog, akutna srčana insuficijencija (ASI) ili smrt od KV uzroka (23). Regrutovanje je planirano da traje 2 godine, a praćenje maksimalno 6 godina. SPRINT je međutim ranije prekinut, posle prosečnog praćenja od 3.26 godina, zbog značajno niže stope primarnih ishoda u intenzivno lečenoj grupi, nego u standardno lečenoj grupi (1.65% naspram 2.19% godišnje; SR: 0.75, 95%IP: 0.64-0.89, P<0.001). Intenzivno lečena grupa je imala i manji sveukupni mortalitet (SR: 0.73, 95%IP: 0.60-0.90, P=0.003). Krivulje događaja za primarne ishode razdvojile su se nakon godinu dana, a za sveukupni mortalite nakon 2 godine. Analizom podgrupe učesnika 75 godina i starijih dobijeni su slični rezultati, ali je bilo malo učesnika preko 80 godina.

Rezultati su ukazivali na veću korist za krhke pacijente, mada je ukupan nivo slabosti pacijenata bio niži nego u svakodnevnoj praksi. Međutim intenzivno lečena grupa pokazala je i značajno više procenata nekih neželjenih događaja, kao što su hipotenzija (2.4% naspram 1.4%), sinkopa (2.3% naspram 1.7%), elektrolitni

disbalans (3.1% naspram 2.3%) i akutno oštećenje bubrega ili akutna bubrežna insuficijencija (4.1% naspram 2.5%)(23). Tako je SPRINT proizveo benefit što se tiče mortaliteta i pozitivan efekat na primarni ishod, ali po cenu ozbiljnih neželjenih događaja.

Debating SPRINT

Metod merenja KP u SPRINT studiji je bio predmet debate. Koristili su automatizovano kliničko merenje KP. Ovo nije pomenuto u inicijalnom izveštaju glavnih rezultata (23). Vršena su 3 merenja, u intervalima od 1 minuta, pri čemu je pacijent ostavljen sam na 5 minuta i niko nije bio uz njega. Korišćena je srednja vrednost 3 merenja. U proseku, uočen je pad od 9 mmHg u toku 3 merenja. Kasnija publikacija je otkrila da je scenario merenja varirao zavisno od mesta gde je izvođena studija, tako da je na nekim mestima učesnik ostavljan sam tokom čitavog merenja, dok ih na drugim mestima nikad nisu ostavljali same, ili samo za vreme odmora ili samo za vreme merenja KP (24). Efekat intenzivnog naspram standardnog lečenja na primarni ishod poreden je između mernih scenarija. Istraživači iz SPRINT-a zaključili su da su slične vrednosti KP i smanjenje KV rizika uočene i kod učesnikakojisu bili sami ionih koji nisubili sami(24). Međutim, drugi istraživačitestiralisu merenje KP kada je pacijent sam i uporedili ga sa standardnom procenom KP i zaključili su da je razlika između merenja KP automatizovanim aparatom u ordinaciji i kada je pacijent bio sam, kao u SPRINT studiji, bila 10/4 mmHg, ukazujući da je poredenje u SPRINT studiji bilo bliže poredenju vrednosti 130 naspram 150 mmHg (25).

Najčešća kritika koju su grupe za pisanje vodiča upućivale na račun metoda merenja KP u SPRINT studiji je da se ciljane vrednosti iz SPRINT studije ne mogu direktno preneti u svakodnevnu kliničku praksu. Svoje kritike iznosili su u editorialima i na kongresnim podijumima. Impresivno smanjenje sekundarnog ishoda – srčane insuficijencije (SI) (0.41% naspram 0.67% godišnje, SR: 0.62, 95%IP: 0.45-0.84, P=0.002) u intenzivno lečenoj grupi je takođe dovedeno u pitanje (debata o SPRINT-u na ESC skupu 2016 (26)).

Uočene razlike mogle su biti posledica ushodne ili nishodne titracije diuretika u intenzivno lečenoj ili kontrolnim grupama, tim redom. U kontrolnoj grupi diuretici su često isključivani da bi se SKP držao oko ciljane vrednosti od 140 mmHg. Ovo je možda razmaskiralo ishod kod učesnika sa visokim rizikom za SI. U intenzivno lečenoj grupi, sa druge strane, diuretici su možda zamaskirali ovaj ishod.

ACCORD

ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) istraživanje o KP (ACCORD BP)(27) imalo je sličnu postavku kao i SPRINT, ali je izvedeno na pacijentima sa tipom 2 dijabetesa (T2DM) sa visokim rizikom od KV događaja (n=4733). Pacijenti su nasumično podeljeni u grupu sa intenzivnom terapijom, gde je cilj bio SKP<120 mmHg igrupu sa standardnom terapijom, gde je cilj bio SKP<140 mmHg. Primarni ishod ACCORD BPje bio skup nefatalnih IM, nefatalnih šlogova ili smrt od KV uzroka.

Nakon prosečnog praćenja od 4.7 godina nije uočena značajna razlika u pojavi primarnih ishoda između ove dve grupe (1.87% godišnje, na intenzivnoj terapiji naspram 2.09% godišnje, na

standardnoj terapiji, SR: 0.88, 95%IP: 0.73-1.06, P=0.20). Sekundarni ishodi, koji su pokazali značajno smanjenje u grupi na intenzivnoj terapiji bili su bilo koji šlog (0.32% naspram 0.53% godišnje, SR: 0.59, 95%IP: 0.39-0.89, P=0.01) i nefatalni šlog (0.30% naspram 0.47% godišnje, SR: 0.63, 95%IP: 0.41-0.96, P=0.03). Intenzivno lečena grupa pokazala je veći procenat ozbiljnih neželjenih efekata koji su prepisani lekovima za lečenje KP (3.3% naspram 1.27%), kao što je hipotenzija (0.7% naspram 0.04%), bradikardija ili aritmija (0.5% naspram 0.13%) i hiperkalemija (0.4% naspram 0.04%) (27).

SPS3 studija

Prethodne studije pokazale su da snižavanje KP ima najveći efekat na šlog. Međutim, optimalne ciljane vrednosti kako bi se sprečio rekurentni šlog su ipak nepoznate. SPS3 studija (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) je zato poredila efekte različitih vrednosti KP na procenat rekurentnih šlogova kod pacijenata sa nedavnim, simptomatskim, NMR potvrđenim lakunarnim šlogom. Pogodni pacijenti su imali najmanje 30 godina i bili su normotenzivni ili hipertenzivni. Nisu imali stenozu karotidnih arterija, onesposobljavajući šlog, hemoragiju ili kortikalni šlog. Ukupno 3.020 učesnika je bilo randomizirano u grupu sa ciljanim SKP od 130-149 mmHg naspram grupe sa SKP < 139 mm Hg. Forsirana ushodna i nishodna titracija je korišćena kako bi se postigle ciljane vrednosti u obe grupe.

Primarni ishod za sve šlogove (uključujući ishemične šlogove i intrakranijalne hemoragije) nije pokazao značajno smanjenjena nižim vrednostima KP (2.77% po pacijentu-godišnje naspram 2.25% po pacijentu-godišnje, SR: 0.81, 95%IP: 0.64-1.09, P=0.08). Nedostatak statističke značajnosti je možda bio bitan problem, sa veličinom uzorka koja je bila mnogo manja nego u SPRINT-u. Nije uočena razlika između grupa ni što se tiče smrtnosti od svih uzroka (1.74% naspram 1.80% po pacijentu-godišnje, SR: 1.03, 95%IP: 0.79-1.35, P=0.82). Nisu viđene značajne razlike ni u neželjenim događajima, što za neke ishode može odražavati nedostatak dovoljne snage studije.

HOPE-3

HOPE-3 (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) studija bavila se ljudima sa srednjim rizikom, bez KVB, koji nisu uzimali antihipertenzivne lekove (28). HOPE-3 studija je proučavala efekte i terapije za snižavanje KP sa fiksnom dozom blokatora angiotenzin receptora (ARB) i tiazidnog diuretika i terapije za snižavanje holesterola statinima, kao i kombinaciju obe terapije u 2x2 faktorijalnom dizajnu (28). Ovo je u suštini bila "polipil" studija. Ovde ćemo diskutovati samo o rezultatima koji se odnose na snižavanje KP. Učestvovalo je skoro 13.000 osoba; muškarci \geq 55 godina i žene \geq 65 godina, koji su imali bar jedan od sledećih faktora rizika: povećan struk-kuk odnos, nizak HDL-c, pušač, poremećaj glikemije, porodična istorija preranih KVB ili blaga renalna disfunkcija. Žene \geq 60 godina, sa najmanje 2 ovakva faktora rizika su takođe mogle biti uključene.

Nije zahtevana određena vrednost KP, ni lipida kako bi se učestvovalo u studiji. Učesnici nisu imali jasne indikacije za korišćenje antihipertenzivne terapije ili statina. Ko-primarni ishodi su uključivali smrt od svih KV uzroka, nefatalni IM i nefatalni šlog, kao i ožvljavanje zbog srčanog zastoja, SI i revaskularizaciju. Srednje praćenje je bilo 5.6 godina. Prosečna starost je bila 65 godina. Srednja vrednost izmerenog KP na početku je bila 138.1/81.9 mmHg, a grupa koja je aktivno lečena

postigla je 6.0/3.0 mmHg veće smanjenje nego placebo grupa. Nije uočena statistički značajna razlika između lečenih grupa u prvom ko-primarnom ishodu (4.1% naspram 4.4%, SR: 0.93, 95%IP: 0.79-1.10, P=0.40), niti u drugom ko-primarnom ishodu (4.9% naspram 5.2%, SR: 0.95, 95%IP: 0.81-1.11, P=0.51). Ranije opisana analiza pokazala je značajan trend (P za trend = 0.02) za ko- primarne ishode za vrednosti KP učesnika SKP \leq 131.5 mmHg, 131.5-143.5 mmHg i $>$ 143.5 mmHg. Učesnici u kategoriji sa najvišim SKP pokazali su značajno smanjenje prvog ko-primarnog ishoda (4.8% naspram 6.5%, SR: 0.73, 0.56-0.94)(28). Međutim, ovo nije iznenađujuće, pošto je ova grupa imala srednji SKP od 154.1 mmHg, te su već trebali biti lečeni antihipertenzivima.

Zaključci bazirani na ovim nedavnim studijama o snižavanju KP

Meta analiza je kombinovale sve ove podatke i poredila 3 grupe bazirano na SKP < 140 mmHg, 140-159 mmHg i $>$ 160 mmHg, kroz širok spektar KV ishoda. Meta analiza nije pružila dokaze o statistički značajnoj koristi primarnog preventivnog lečenja za smrt od svih uzroka, KV mortalitet, velike KV događaje, HBI i šlog, sa postizanjem SKP ispod 140 mmHg. Samo kod onih sa SKP $>$ 140 mmHg je primarno preventivno lečenje KP bilo povezano sa smanjenim rizikom od smrtnosti i KVB (13).

Kada se poredi rezultati gore navedenih studija, treba primetiti da je SPRINT testirao niže vrednosti KP, ali je oko 90% učesnika već bilo na antihipertenzivnoj terapiji. Zato početni KP u stvari nije bio pravi početni KP. Konzistentna korist od niže ciljane vrednosti viđena je u podgrupama, verovatno sa više koristi kod starijih i krhkih osoba. Međutim, kada se tumače podaci iz SPRINT-a treba zapamtiti da je automatizovano merenje KP, kod pacijenta uz koga nije bio niko, verovatno dovelo do nižih vrednosti KP (10/4 mmHg), nego što se obično izmeri u kliničkoj praksi.

Donekle iznenađujuće, ACCORD i SPS3 su pokazali različite rezultate, verovatno jer su imali malu snagu, pošto su pokazatelji procene bili konzistentni. U HOPE-3 studiji, oko 80% učesnika nije lečeno od hipertenzije na početku, tako da je u ovoj studiji postojala stvarna osnovna vrednost KP. Korist od lečenja bila je zaista direktno povezana sa početnim KP i terapija je bila povezana sa nižim rizikom od smrtnosti i KVB samo ako je SKP bio veći od 140 mmHg. Rezultati HOPE-3 studije pokazuju da lečenje normotenzivnih osoba, sa intermedijernim rizikom nije od pomoći. Meta analiza ne podržava lečenje onih sa KP < 140/90 mmHg za primarnu prevenciju.

Dodatne relevantne studije uključuju longitudinalnu kohortnu studiju koja je dala dokaze o efektima lečenja kod osoba sa blagom hipertenzijom (I stepen) i niskim rizikom za mortalitet i KVB. Tokom srednjeg praćenja od 5.8 godina, oni kojima su propisani antihipertenzivni lekovi nisu imali manju smrtnost i stepen KVB u odnosu na one kojima nije propisana terapija, a lečenje je bilo povezano sa većim rizikom od neželjenih događaja, uključujući hipotenziju, sinkopu, elektrolitni disbalans i akutno oštećenje bubrega (29).

Druga meta-analiza procenjivala je da li slabost osobe utiče na vezu između KP i kliničkih ishoda kod osoba 65 godina i starijih. Bazirano na podacima 9 opservacionih studija, zaključeno je da kod slabih osoba, SKP < 140 mmHg nije bio povezan sa nižim mortalitetom, kada je poreden sa SKP $>$ 140 mmHg.

U odsustvu slabosti, primećena je korist za mortalitet kada je SKP < 140 mmHg (30). Ove studije su međutim ograničene svojom opservacionom prirodom, što je neminovno uzimajući u obzir teškoće u sprovođenju studija u ovoj oblasti.

Šta treba zapamtiti

U SPRINT studiji, intenzivno lečenje pacijenata, tako da SKP < 120 mmHg (naspram < 140 mmHg) bilo je povezano sa korišću za mortalitet i KV ishode, ali takođe i više neželjenih događaja. Metod merenja KP verovatno doveo donižih vrednosti KP nego što sedobije prirutinskom pregledu, tesevrednosti KPI.

ACCORD studija je pokazala da nema koristi od intenzivnog lečenja SKP < 120 mmHg kod pacijenata sa T2DM na ukupan KV ishod, a primećeno je više neželjenih događaja, ali i manje šlogova u odnosu na grupu gde je ciljana vrednost bila < 140 mmHg.

Ciljanje vrednosti < 130 mmHg nije smanjilo krajnji ishod za sve šlogove u poređenju sa ciljanjem vrednosti 130 – 149 mmHg, kod pacijenata sa nedavnim šlogom u SPS3 studiji.

Rezultati snižavanja KP u HOPE-3 studiji pokazali su značajne efekte kombinacije ARB i tiazidnih diuretika na ko-primarne krajnje KV ishode u poređenju sa placebom, kod ljudi sa intermedijernim rizikom, bez KVB, bez jasne indikacije za upotrebu antihipertenzivne terapije.

Trenutno dostupni podaci ukazuju da nema koristi od primarnog preventivnog antihipertenzivnog lečenja ako je SKP < 140 mmHg. Primarna preventivna terapija za snižavanje KP povezana je sa smanjenjem KV i rizika za mortalitet ako SKP ≥ 140 mmHg.

TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

I promena životnog stila, i lečenje lekovima su dobre strategije za snižavanje KP. Dok promene životnog stila snižavaju KP i u nekim slučajevima KV rizik, većini pacijenata sa hipertenzijom trebaće i farmakoterapija da bi postigli ciljane vrednosti KP (4). Dostupna je velika i solidna baza podataka o efektima snižavanja KP na KV rizik: velike meta-analize su pokazale da sniženje SKP za 10 mmHg i DKP za 5 mmHg smanjuje velike KV događaje za 20%, a sveukupni mortalitet za 10-15%, šlog za oko 35%, koronarne događaje za oko 20%, a SI za oko 40% (11,12). Ovi nalazi su konzistentni, nevezano za početnu vrednost KP, nivo KV rizika, komorbiditete (npr. dijabetes i HBI), godine, pol i etničku pripadnost (11,13). Nedavne meta-analize pokazale su relativno smanjenje rizika slično originalnim meta-analizama efekata smanjenja KP na ishode, koje su objavljene 1994 (31). Ovo ukazuje da sada rasprostranjeno istovremeno propisivanje lekova za smanjenje lipida i antitrombotičnih lekova nije umanjilo korist antihipertenzivnih lekova (4).

Sledeće preporuke u lečenju zasnovane su na dokazima ishoda randomiziranih kliničkih studija (RKS). Treba zapaziti da ishodi

RKS često uključuju većinu starijih i osoba sa visokim rizikom, kako bi se povećala statistička moć. Drugo ograničenje je da je vreme praćenja često relativno kratko; retko duže od 5 godina. Kao posledica, utvrđivanje preporuka za doživotno lečenje mladih i onih sa nižim rizikom uključuje ekstrapolaciju. Primena velikih podataka (bazirano na registrima, bazama osiguravajućih kuća, produženom opservacionom praćenju RKS) pomoći će da se ispuni praznina u podacima (4).

Kada započeti antihipertenzivno lečenje

Debata se nastavlja, da li lečenje KP treba započeti na osnovu izmerene vrednosti KP ili ukupnog KV rizika. Totalni KV rizik je proizišao iz nalaza da oni koji su u najvećem riziku pokazuju najveću apsolutnu korist od lečenja pritiska (32). Ovi pacijenti takođe imaju najveći rezidualni rizik, implicirajući da ih lečenje ne štiti u potpunosti (12). Radna grupa ESH/ESC koja je izradila vodiče zato vidi ove dokaze kao podršku benefitima ranijeglečenjakod onihkod kojih je KP > 140/90mmHg, a rizik im je još uvek nizak doumeren. Ovo bitrbalo da spreči pritiskom izazavano oštećenje organa. Štaviše, može sprečiti neuspeh zakasnelog lečenja koji bi se mogao javiti ako bi se zakasnilo sa lečenjem, ako bi bilo zasnovano samo na proračunu rizika (4). Međutim, direktni dokaz o koristi ovog pristupa nije još uvek utvrđen.

Procena KV rizika, mada ne primarno korišćena da bi se donela odluka o antihipertenzivnoj terapiji, je ipak važna zbog česte ko-egzistencije multiplih KV faktora rizika kod hipertenzivnih pojedinaca. Procena KV rizika zato nudi i informacije za upotrebu konkomitantne terapije (za snižavanje lipida, antitrombotična, za regulaciju glikemije) za smanjenje KV rizika (4). Ovo je takođe važno za ljude sa graničnim vrednostima KP, koji su u visokom KV riziku.

Vodiči se generalno slažu da pacijenti sa hipertenzijom II i III stepena, kao i oni sa hipertenzijom I stepena ali visokim KV rizikom ili hipertenzijom uzrokovanim oštećenjem organa, treba da koriste antihipertenzivnu terapiju, uz promenu životnog stila. Manja konzistencija postoji kod pacijenata sa hipertenzijom I stepena i niskim KV rizikom u smislu korišćenja antihipertenzivnih lekova. Slično, savet za starije pacijenta (preko 60 godina), sa hipertenzijom I stepena ili pacijente sa visoko normalnim pritiskom, varira. Ovo je posledica činjenice da su ove grupe pacijenata retko uključene u RKS. Pojavili su se novi dokazi i biće prodiskutovani za svaku grupu ovih pacijenata, zajedno sa ažuriranim preporukama za lečenje (bazirano na poslednjim dokazima, kao i ESH/ESC vodičima iz 2018 (4), prikazano na slici 1).

Pacijenti sa visoko normalnim KP

Novi dokazi ojačavaju preporuke iz 2013 da se ne započinje antihipertenzivno lečenje kod osoba sa visoko normalnim KP i niskim do umerenim KV rizikom (28). Studije, uključujući i SPRINT (23) koje su pokazale smanjenje glavnih KV ishoda nakon sniženja "početnog KP" u visoko normalnom opsegu, odredile su "početni KP" na terenu antihipertenzivnog lečenja. HOPE-3 studija (28), sa druge strane uključila je mnogo pacijenata koji nisu lečeni antihipertenzivima. Kod ovih pacijenata, sa početnim SKP u visoko normalnom opsegu, snižavanje KP nije bilo od koristi za rizik od glavnih KV događaja (28). Meta-analiza je došla do zaključka da snižavanje KP nije efikasno za smanjenja KV rizika, ako je početni SKP bio manji od 140 mmHg (normalan ili visoko normalan) (13,33). Snižavanje KP u

primarnoj preventivi je međutim bilo povezano sa smanjenim rizikom od smrti i incidentnih KVB, ako je početni SKP bio \geq 140/90 mmHg (13). Oni sa visoko-normalnim KP i utvrđenom KVB, i s toga u vrlo visokom riziku, mogu napraviti drugi izuzetak nedostatku koristi snižavanja KP u ovom KP opsegu. Meta analiza RKS u ovoj grupi pacijenata ukazuje da snižavanje KP za 4 mmHg smanjuje rizik od šloga, ali ne i drugih KV događaja (12). Druga meta-analiza pokazala je da lečenje KP u grupi sa prosečnim početnim KP od 138 mmHg I prethodnom koronarnom bolešću, smanjilo rizik od glavnih KV događaja za 10%, ali bez uticaja na mortalitet (13).

> EPCCS preporuke:

Osobama sa visoko-normalnim KP (130-139 mmHg) i niskim do umerenim rizikom treba ponuditi savet o promeni životnog stila kako bi smanjili rizik za progresiju do prave hipertenzije i moguće smanjenje njihovog KV rizika. Ne treba im preporučivati antihipertenzive. Kod pacijenata sa visoko-normalnim KP i utvrđenom KVB (naročito koronarnom bolešću), pošto su u visokom riziku, treba razmotriti uvođenje antihipertenziva i verovatno da bi monoterapija bila dovoljna.

Hipertenzija I stepena i nizak do umeren KV rizik

Meta-analiza efekata snižavanja KP koja je bila ograničena na RKS kod pacijenata sa hipertenzijom I stepena i niskim do umerenim rizikom pokazala je značajnom smanjenje svih glavnih KV događaja. Smanjenje SKP od oko 7 mmHg bilo je povezano sa smanjenjem kombinovanog rizika od šloga i koronarne bolesti za 34% i sveukupnog mortaliteta za 19% (33). Druga meta-analiza pokazala je korist od snižavanja KP, kada je u pitanju smrt i KVB kod onih sa početnim pritiskom \geq 140/90 mmHg, ali ne i onih sa nižim pritiskom na početku (13). Kao što je ranije navedeno, HOPE-3 podaci potvrđuju ove stavove pokazujući 27% smanjenje glavnih KV događaja kod pacijenata sa početnim vrednostima SKP u okviru vrednosti hipertenzije I stepena, sa intermedijernim KV rizikom, kada su lekovi smanjili SKP u proseku za 6 mm Hg (28).

> EPCCS preporuka:

Kod pacijenata sa hipertenzijom I stepena (140-149 mmHg sistolni) i niskim do umerenim rizikom, savet o promeni životnog stila treba dopuniti antihipertenzivima nakon 3-6 meseci ako samo promena životnog stila nije dovela do kontrole KP.

Stariji pacijenti sa hipertenzijom I ili II stepena

Definicija "star" varira između studija i tokom vremena. Hronološka starost je često loša zamena za bilošku starost. Slabost i nezavisnost treba da budu uzeti u obzir, jer oni utiču na verovatnu toleranciju antihipertenziva kod starijih ljudi. ESH/ESC vodiči definišu "star" \geq 65 godina, a "vrlo star" \geq 80 godina. Primetno, prethodni vodiči (5) sutvrdili da su svi dokazi o efektima sniženja KP kod starijih pacijenata dobijeni od onih sa početnim pritiskom $>$ 160 mmHg. Dokazi jasno pokazuju da ovim ljudima treba ponuditi antihipertenzive (34,35). Vodiči

ESH/ESC iz 2018 ne preporučuju lečenje u primarnoj prevenciji kod onih starijih od 80 godina sa SKP $<$ 160 mmHg. Promena životnog stila i uvođenje leka se preporučuje za one između 65 i 80 godina, sa hipertenzijom I stepena, pod uslovom da su podobni (4).

Objavljeni su dokazi o starijim ljudima sa SKP ispod ovog praga, ali ovo je uvek bilo uz prisustvo terapije. Zato je njihov stvarni početni SKP verovatno bio viši, kao što je opisano u SPRINT-u (23). Druge RKS, uključujući HOPE-3, uključile su starije pacijente sa srednjim SKP ispod 160 mmHg i bez prethodnog anihipertenzivnog lečenja i pokazale su protektivni efekat snižavanja pritiska. Treba međutim zapaziti da je broj onih preko 80 godina veoma nizak jer je ukupna prosečna starost bila 66 godina (SD:6).

Lekove za snižavanje pritiska ne treba ukinuti samo na osnovu godišta jer to vodi značajnom povećanju KV rizika. Analiza podgrupe u HYVET studiji (36) (Hypertension in the Very Elderly Trial) pokazala je da je kod pacijenata \geq 80 godina, smanjenje KV rizika bilo najveće kod onih koji su se kontinuirano lečili u poređenju sa onima kod kojih je lečenje prekinuto (37). Antihipertenzivno lečenje se generalno dobro toleriše kod starijih pacijenata, mada treba zapaziti da je vrlo malo slabih pacijenata uključeno u studije. Štaviše, SPRINT je pokazao viši stepen neželjenih efekata kod starijih pacijenata (23). Treba obratiti pažnju na konkomitantne lekove, naročito na interakcije lekova, komorbiditete i naročito posturalnu hipertenziju.

EPCCS kongres 2019 podržao je upotrebu zajedničkog donošenja odluke, kod vrlo starih, kod kojih korist od lečenja može biti nadmašena štetom. Ovo se pre svega odnosi na slabe starije osobe.

> EPCCS preporuke:

Starijim pacijentima (osobe preko 65 godina, uključujući osobe preko 80 godina) sa SKP \geq 160 mmHg (II stepen) treba ponuditi antihipertenzivnu terapiju. Dokazi sada opravdavaju preporuku snižavanja KP za starije pacijenta (preko 65 godina, ali ne i preko 80 godina) sa hipertenzijom I stepena (SKP 140-159 mmHg). Kod vrlo starih pacijenata donošenje zajedničke odluke je vrlo važno. Započinjanje monoterapije može biti adekvatno. Kod starijih pacijenata kombinovanu terapiju treba započeti u najnižoj dostupnoj dozi. Pratiti moguće pojave posturalnog KP i hipotenzivne epizode AMKP-om.

Pacijenti sa hipertenzijom I stepena i velikim KV rizikom ili sa hipertenzijom II ili III stepena

> EPCCS preporuke:

Pacijentima sa hipertenzijom I stepena, u visokom riziku ili sa oštećenjem ciljnih organa, treba započeti farmakološko lečenje, uz promenu životnog stila. Istu strategiju treba primeniti za pacijente sa hipertenzijom II ili III stepena, kod kojih je poželjno da inicijalna terapija bude kombinovana.

Preporuke za lečenje različitih kategorija KP i pragovne vrednosti su prikazane na slici 1, zajedno sa ciljanim vrednostima (dalja diskusija u tekstu). Prisustvo dijabetesa, HBI, koronarne bolesti ili šloga/TIA ne utiče na pragovnu vrednost kojut treba lečiti, za sve starosne grupe. Ovo je stav ESC/ESH i EPCCS to podržava.

Terapijski ciljevi

Dok su ESH/ESC vodiči iz 2013 tvrdili da dokazi ukazuju da ne postoji dodatna korist od snižavanja KP ispod 130/80 mmHg, pojavili su se novi dokazi, uključujući i SPRINT studiju (23), koji su kao što je ranije navedeno poredile efekte targetiranja KP < 120/80 mmHg naspram KP < 140/90 mmHg. Ovi podaci pružaju jake dokaze o koristi intenzivnijeg naspram manje intenzivnog obaranja pritiska kod visokorizičnih pacijenata. Oni međutim, ne otkrivaju ciljanu vrednost KP zbog metode merenja KP koja je korišćena u SPRINT studiji. Nova preporuka

ESH/ESC vodiča iz 2018 da lečenje treba targetirati na 130/80 mmHg kod većine pacijenata, ako se lečenje dobro podnosi bazira se na indirektnim dokazima.

Dve skorašnje meta-analize daju novi uvid u to koje vrednosti SKP i DKP treba lečiti. Jedna meta-analiza stratifikovala je postignute vrednosti SKP u 3 ciljna SKP opsega (149-140, 139-130 i <130 mmHg). Ona je pokazala niži relativni rizik za sve glavne KV događaje (uključujući i mortalitet) kada je SKP < 140 mmHg. Slična korist primećena je i kada je SKP < 130 mmHg (srednja vrednost 126 mmHg), čak i kada je u grupi sa kojom je vršeno poređenje SKP bio 130-139 mmHg. Analiza postignutih vrednosti DKP pokazala je smanjenje KV rizika na 90-80 ili < 80 mmHg (38). Druga meta-analiza (11) zaključila je da svako snižavanje SKP za 10 mmHg smanjuje rizik od KV događaja i smrti kod pacijenata sa početnim SKP koji se kreće od > 160 mmHg do 139- 130 mmHg. Ovo takođe znači i korist za postignute vrednosti ispod 130 mmHg. Ova meta-analiza takođe pokazuje prednost 10 mmHg sniženja SKP kod osoba sa početnim SKP < 130 mmHg. Važno je zapaziti da se ova grupa u najvećem delu sastojala od SPRINT pacijenata sa neobično niskim postignutim vrednostima SKP. Kako je već prodiskutovano, poređenje efekata postignutog KP u SPRINT studiji i drugim studijama je teško jer postoje razlike u metodu merenja. Važno je da je analiza pokazala konzistentnu korist od intenzivnog snižavanja KP na svim nivoima rizika, uključujući i one koji su već imali KVB, šlog, dijabetes i HBI (11).

Važno je zapaziti nivo rizika kod pacijenata u ovim analizama. Dokazi o korisnosti ciljanih vrednosti KP ispod 140 mmHg kod populacije sa niskim rizikom u primarnoj prevenciji je minimalan (13). Kod populacije sa višim ili visokim rizikom postoje dokazi o korisnosti SKP ispod 140 mmHg, ali ovi nalazi se dosta oslanjaju na SPRINT studiju(11).

Ipak, prva meta-analiza je dalje otkrila da je dodatna korist od snižavanja KP za KV događaje bila progresivno manja sa snižavanjem ciljanih vrednosti SKP(38). Uz to, trajno ukidanje farmakoterapije zbog neželjenih efekata koje je ona izazvala bila je mnogo češća kod pacijenata kod kojih su ciljane niže vrednosti KP (39). Zato je očekivanu korist od intenzivnog snižavanja KP trebalo izbalansirati sa mogućim neželjenim događajima, što je verovatno poništilo ograničeno dodatno smanjenje KV rizika na ovom nivou KP (4). U svetlu ciljanih vrednosti KP, važno je zapaziti da manje od polovine pacijenata koji se trenutno leče od hipertenzije postiže ciljanu vrednost SKP u ordinaciji koja je manja od 140 mmHg (2,40). Zato postoji puno prostora za poboljšanje prevencije KVB kod miliona ljudi širom sveta.

> EPCCS preporuke:

Kada se uvodi antihipertenziv, prvi cilj treba da bude snižavanje KP ispod 140/90 mmHg kod svih pacijenata. Ako se lečenje dobro podnosi ciljane vrednosti se mogu spustiti na 130/80 mmHg ili niže, kod pacijenata koji žele maksimalnu kontrolu. Lečeni SKP ne treba ciljati ispod 120 mmHg.

Ciljane vrednosti kod specifičnih grupa pacijenata

- Tip II dijabetesa: Kod onih koji uzimaju antihipertenzive preporučuje se ciljana vrednost SKP u ordinaciji od 130 mmHg, i niže ako se dobro toleriše. Kod starijih (> 65 godina) pacijenata ciljani opseg SKP treba da bude 130-140 mmHg. SKP ne treba da bude niži od 120 mmHg. DKP treba spustiti ispod 80 mmHg. KP koji varira od posete do posete povezuje se sa povećanim KV i renalnim rizikom, kao i smanjenom KV zaštitom, te zato treba težiti konzistentnosti u kontroli KP (Dokazi koji podržavaju ove preporuke sumirani su u literaturi ovog dokumenta (4)).

- Stariji pacijenti: Kod onih starijih od 80 godina lečenje treba preporučiti kada je SKP veći od 160 mmHg, sa ciljanom vrednošću 130-140 mmHg. Treba uzeti u obzir da sa starenjem individualne varijacije u funkcionalnom statusu i nezavisnosti variraju. Ovo može uticati na pacijentovu sposobnost da toleriše terapiju. Zato uvođenje terapije treba bazirati na zajedničkom donošenju odluka, odmeravanju koristi i mogućih neželjenih efekata.

Šta treba zapamtiti

Odluka o započinjanju antihipertenzivnog lečenja treba da bude zasnovana i na visini KP i riziku, jer oni sa najvišim rizikom pokazuju najveću korist od snižavanja KP.

Osobama sa visoko-normalnim KP i niskim do umerenim rizikom najpre treba preporučiti promenu životnog stila. Ako imaju verifikovanu KVB treba razmotriti farmakoterapiju (obično monoterapija).

Kod osoba sa hipertenzijom I stepena i niskim do umerenim rizikom treba preporučiti promenu životnog stila i antihipertenzive ako se pritisak ne izreguliše za 3-6 meseci.

Starijim pacijentima (preko 65 godina, uključujući i one veoma stare, preko 80 godina) sa hipertenzijom II stepena treba preporučiti antihipertenzive. Pacijenti između 65 i 80 godina, sa hipertenzijom I stepena takođe mogu imati koristi od lečenja. Pratiti posturalni KP i hipotenzivne epizode sa AMKP. Zajedničko donošenje odluka i vaganje rizika naspram koristi je vazno kod vrlo starih.

Pacijenti sa hipertenzijom I stepena, koji su u visokom riziku ili oni sa hipertenzijom II i III stepena treba da naprave promene u životnom stilu i treba im preporučiti antihipertenzive.

Kada se započinje antihipertenzivna terapija ciljane vrednosti postaviti na ispod 140/90 mmHg, a na 130/80 ako se terapija dobro podnosi. Kod starijih ljudi SKP trebalo bi da bude 130-140 mmHg.

OPCIJE ZA SNIŽAVANJE KRVNOG PRITISKA

Ne-farmakološke opcije lečenja

Efikasne promene u životnom stilu mogu da spreče ili odlože pojavu hipertenzije i smanje KV rizik (4,9). One mogu biti dovoljne da se odloži ili prevenira upotreba antihipertenziva kod hipertenzije I stepena. Zdravi životni stilovi mogu i da pojačaju efekte farmakoterapije i na taj način omogućće smanjenje doze ili broja lekova koji se koriste. Mere koje su se pokazale kao uspešne u snižavanju KP i koje se zato preporučuju su navedene u daljem tekstu.

Restrikcija unosa natrijuma

Dokazi ukazuju na kauzalnu vezu između unosa natrijuma i KP (41). Zaista, restrikcija unosa natrijuma imala je snižavajuće dejstvo na KP u mnogim studijama. Meta-analiza pokazuje da je smanjenje od oko 1.75g natrijuma/dan (4.4g soli/dan) povezano sa srednjim smanjenjem SKP/DKP za 4.2/2.1 mmHg. Kod ljudi sa hipertenzijom ovaj efekat je još više izražen, sa smanjenjem KP za 5.4/2.8 mmHg (42). Štaviše, crnci, stariji ljudi i pacijenti sa dijabetesom, metaboličkim sindromom i HBI pokazuju veće sniženje pritiska sa restrikcijom natrijuma.

Efekat redukcije natrijuma na KV događaje je manje jasan. Opisana je J-križa koja pokazuje veći rizik za sveukupni i KV mortalitet i KV događaje ako je unos natrijuma ispod 3g/dan, u opštoj populaciji i kod hipertenzivnih osoba (43). Mehanizam koji stoji iza ovog fenomena je nejasan i epidemiološke studije nisu utvrdile štetu koja je povezana sa vrlo niskim unosom natrijuma. Zato fenomen J-križe može biti rezultat zabune obrnutom kauzacijom. Prospektivne RKS nisu dale definitivne dokaze o optimalnom unosu natrijuma, u svetlu minimiziranja KV događaja i mortaliteta. Treba zapaziti da je unos kalijuma obrnuto povezan sa KP, i ovo može da promeni odnos unosa natrijuma, KP i KVB (44).

> EPCCS preporuka:

Unos natrijuma treba ograničiti na 2g/dan (5g soli dnevno) u opštoj populaciji i kod hipertenzivnih osoba.

Umereno konzumiranje alkohola

Dobro utvrđen pozitivan linearni odnos postoji između unosa alkohola, KP, prevalencije hipertenzije i KVB. Ekscesivno opijanje može imati jak presorni efekat. Mendelska randomizirana studija epidemioloških istraživanja ukazuje da smanjenje unosa alkohola može biti od koristi za KV zdravlje, čak i kod onih koji unose malo ili umereno alkohol (45). PATHS studija ukazuje na skroman efekat pada KP intervencijom smanjenja unosa alkohola (46).

> EPCCS preporuka:

Hipertenzivnim muškarcima se savetuje limitirani unos alkohola – do 14 jedinica nedeljno, a ženama do 8 jedinica (1 jedinica odgovara 125ml vina ili 250ml piva). Štaviše, preporučuju sedam bezalkoholnih i izbegavanje ekscesivnog unosa alkohola.

Druge promene u ishrani

Zdrava izbalansirana ishrana koja sadrži povrće, leguminoze, sveže voće, mlečen proizvode sa niskim procentom masti, proizvode od celog zrna, ribu i nezasićene masne kiseline (naročito maslinovo ulje) i smanjen unos crvenog mesa i zasićenih masnih kiselina treba da bude preporučena hipertenzivnim pacijentima. Mediteranska dijeta prati većinu ovih preporuka, sa umerenim unosom alkohola, uglavnom vina, za vreme obroka. Primena mediteranske dijeta, pokazalo se, povezna je sa nižim ambulatornim KP, šećerom u krvi i nivoima lipida (47), pa čak i redukcijom KV događaja i mortaliteta (48). Dok kafa ima akutni presorni efekat, konzumacija kafe se takođe povezuje sa KV benefitima (49). Konzumacija zelenog ili crnog čaja izgleda takođe ima blagi snižavajući efekat na KP (50,51). Konzumaciju zašećerenih pića treba obeshrabriti, uzimajući u obzir vezu između redovne konzumacije ovih pića sa gojaznošću, metaboličkim sindromom, T2DM i višim KV rizikom.

> EPCCS preporuka:

Usvajanje zdrave, izbalansirane ishrane može pomoći u smanjenju KP i KV rizika.

Redovna fizička aktivnost

I dok KP akutno poraste tokom fizičke aktivnosti, nakon nje kratko padne ispod početne vrednosti. Epidemiološke studije pokazuju da redovna aerobna fizička aktivnost može imati koristi u sprečavanju ili lečenju hipertenzije i da može poboljšati profil KV rizika. Meta-analiza (ne slepe) RKS pokazala je da trening izdržljivosti, dinamičke rezistencije i izometrijski smanjuju SKP/DKP u miru za 3.5/2.5, 1.8/3.2 i 10.9/6.2 mmHg, tim redom, u opštoj populaciji (54). Trening izdržljivosti ima veći efekat kod hipertenzivnih osoba (-8.3/5.2 mmHg).

> EPCCS preporuka:

Hipertenzivnim osobama treba preporučiti dinamičnu aerobnu aktivnost, umerenog intenziteta, 5-7 dana nedeljno, najmanje 30 minuta dnevno. Dodavanje vežbi sa opterećenjem, 2-3 dana nedeljno se takođe preporučuje.

Prekid pušenja

Studije koje su koristile AMKP su pokazale da i normotenzivni i hipertenzivni pušači imaju više dnevne vrednosti KP nego nepušači (55), ali prekid pušenja izgleda ne snižava KP izmeren u ordinaciji. Ipak, prekid pušenja je verovatno najefikasnija promena životnog stila u prevenciji KVB.

> EPCCS preporuka:

Hipertenzivni pušači trebada budu upućeni savetovališta za prekid pušenja. Mogu se razmotriti ifarmakološke mere, a najbolji rezultati su sa vareniclinom i kombinacijom nikotinskih flastera (56). Procenat uspešnosti se povećava kada se farmakoterapija kombinuje sa bihevioralnom, u odnosu na samo kratki savet.

Korišćenje tehnika bihevioralne promene (TBP) koje se fokusiraju na to kako osoba razmišlja o sebi, njihovom ponašanju i okolnostima i to kako mogu izmeniti svoj način života, može biti efikasno u stimulanju usvajanja zdravog načina života. Generalno je efikasnije kada se upotrebe više od dve strategije. Sastojci za uspešnu TBP su:

- Postavljanje realističnog cilja i prevod ciljeva u svrsishodnu akciju.
- Samopraćenje, npr uz pomoć zdravstvenih aplikacija ili drugih sredstava za redovno praćenje zdravstvenih podataka.
- Ciljanje automatskog ponašanja: razvijanje pozitivnih asocijacija sa zdravim navikama i sprečavanje bihevioralnih impulsa.
- Stav profesionalca u PZZ: procena i podsticanje napretka ka zadatim ciljevima.

(Za više informacija pogledati EPCCS vodič za "Stimulaciju promene zdravstvenog ponašanja kako bi se smanjio KV rizik u PZZ"; dostupno na IPCCS.org)

Terapija aparatima

Terapija bazirana na aparatima za snižavanje KP je tek u povoju i još nije dokazano da je efikasna opcija lečenja te zato neće biti diskutovana u ovom dokumentu koji ima za cilj da bude vodič za PZZ.

Farmakoterapijske mogućnosti lečenja preporučene u vodičima

Kod mnogih pacijenata farmakoterapija će biti neophodna uz promenu životnog stila kako bi se postigla optimalna kontrola KP. ESH/ESC vodiči iz 2018 preporučuju pet istih vrsta lekova, kao i u izdanju iz 2013, kako bi se napravila osnova antihipertenzivne terapije: inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI), blokatori angiotenzinskih receptora (ARB), blokatori kalcijumskih kanala (CCB), diuretici (tiazidni i tiazidima

slični diuretici) i beta-blokatori (4). Preporuke su bazirane na njihovoj dokazanoj sposobnosti da snižavaju KP i placebo-kontrolisanim dokazima da snižavaju broj KV događaja i mortalitet. Sveukupno, efekti inicijalne terapije sa svakom grupom antihipertenziva je slična, mada postoje specifične razlike njihovih efekata na ishode. Štaviše, kontraindikacije variraju među grupama. Dodatne specifične indikacije su takođe prodiskutovane u daljem tekstu.

Blokatori renin-angiotenzin (RAS) sistema: ACEI i ARB

ACEI i ARB smanjuju proteinuriju mnogo više nego drugi antihipertenzivi i efikasni su u odlaganju progresije i dijabetične i ne-dijabetične HBI. U stvari, RAS blokatori su jedini antihipertenzivni lekovi za koje se pokazalo da smanjuju rizik od završnog stadijuma bubrežne bolesti (33). ACEI i ARB su izgleda takođe korisni za prevenciju i regresiju hipertenzijom-uzrokovano oštećenje organa (57). Štaviše, smanjuju incidentnu atrijalnu fibrilaciju (57).

ACEI i ARB ne treba koristiti istovremeno, zbog nedostatka dodatne koristi na ishode. Štaviše, ova kombinacija pravi veći rizik za neželjene događaje sa bubrežima (58,59). ARB imaju najniži stepen isključenja iz perapije, zbog neželjenih događaja, kada se porede sa drugim antihipertenzivnim lekovima (60). ACEI su povezani sa nešto većim rizikom od angioneurotskog edema, naročito kod crnaca afričkog porekla i kod njih su ARB bolji izbor.

Blokatori kalcijumskih kanala

Ova grupa antihipertenziva je vrlo heterogena. Većina RKS koje su pokazale korist za KV ishode, procenjivale su dihidropiridine, naročito dugodelujući CCB amlodipin. Nije nađena dovoljna razlika u efikasnosti kada se porede ne-dihidropiridini (verapamil i diltiazem) sa drugim lekovima (57).

Efekat CCB na smanjenje broja šlogova je veći nego što se može očekivati, bazirano na smanjenju pritiska koji postižu (57). Pokazalo se da su CCB efikasniji, u odnosu na beta blokatore, kada se radi o usporavanju progresije karotidne ateroskleroze i smanjenju hipertrofije leve komore i proteinurije (5).

Tijazidi/tijazidima slični diuretici

Efikasnost diuretika upreveniraju svihtipova KVMortaliteta imorbiditetaje dobro poznata(61) i činise da su naročito efikasni u prevenciji SI (57). Tiazidima slični diuretici, hlortalidon i indapamid, pokazali su se potentniji nego klasični tijazid (hidrohlortijazid) u snižavanju pritiska, sa dužim dejstvom, bez povećanja neželjenih efekata (62). Niže doze tijazidima sličnih diuretika, koje se tipično koriste u antihipertenzivnim režimima lečenja takođe pokazuju više dokaza u smanjenju KV događaja i mortaliteta, nego niže doze tijazidnih diuretika (63). Međutim, nedavna meta-analiza placebo kontrolisanih studija ukazuje na sličan efekat na KV ishode tijazida, hlortalidona i indapamida (61). Zato, u odsustvu direktnih komparativnih dokaza i tijazidi, i hlortalidon, i indapamid se smatraju adekvatnim antihipertenzivima po ESH/ESC vodičima iz 2018 (4). Profil neželjenih efekata tijazida i tijazidima sličnih diuretika je manje povoljan nego kod RAS blokatora i povezani su sa većim procentom obustavljanja terapije. Takođe mogu da smanje nivo serumskog kalijuma (57,61). Plus dismetabolički efekti povećavaju insulinsku rezistenciju i rizik od pojave novonastalog dijabetesa (64). Ovi dismetabolički efekti mogu se smanjiti kalijumom.

Kada je procenjena glomerularna filtracija (eGFR) manja od 45

ml/min, tijazidi i tiazidima slični lekovi su manje efikasni nego drugi antihipertenzivi, a kada eGFR padne ispod 30 ml/min nisu uopšte efikasni. U takvim slučajevima, tijazide i tiazidima slične diuretike treba zameniti diureticima Henleove petlje.

Beta blokatori

Beta blokatori su uglavnom indikovani kao treća linija antihipertenziva, kod specifičnih stanja, kao što je simptomatska angina, za kontrolu srčanog ritma, nakon IM, SI sa smanjenom EF i kao alternativa ACEI i ARB, kod mladih hipertenzivnih žena, u reproduktivnom periodu.

U poređenju sa drugim antihipertenzivima, oni su praktično jednaki u sprečavanju velikih KV događaja, ali se konstantno pokazuje da su manje efikasni u prevenciji šloga (33). Beta blokatori su takođe nešto manje efikasni u prevenciji i smanjenju hipertrofije leve komore, debljine karotidne intima-medije, aortne krutosti i remodelovanja malih arterija, nego RAS blokatori i CCB. Beta blokatori, naročito kada se kombinuju sa diureticima, povezani su sa većim rizikom od nastanka novonastalog dijabetesa kod predisponiranih osoba. Profil neželjenih efekata je nešto manje povoljan nego kod RAS blokatora i povezan je sa većim procentom obustavljenja terapije (65).

Postoje različiti tipovi beta blokatora. Upotreba vazodilatatornih beta blokatora kao što su labetalol, nebivolol, celoprolool i karvedilol postala je češća poslednjih godina. Nebivolol je pokazao povoljnije efekte na centralni KP, aortnu krutost i endotelijalnu disfunkciju, bez negativnog efekta na rizik za nastanak novog dijabetesa. Profil neželjenih događaja je mnogo povoljniji (66.67). Bisoprolol, karvedilol i nebivolol su pokazali poboljšanje ishoda u RKS o srčanoj insuficijenciji. Međutim, do sada nije objavljena ni jedna RKS koja bi procenila ishode ovih beta blokatora kod hipertenzivnih pacijenata

Drugi antihipertenzivni lekovi

Antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) mogu se smatrati četvrom linijom antihipertenziva kod rezistentne hipertenzije, kada dokazane kombinacije antihipertenziva ne pomažu kod kontrole KP. PATHWAY 2 studija pokazala je da blokada bioloških efekata aldosterona sa spironolaktonom, do 50 mg/dan može da pomogne u kontroli KP (68). Pošto sigurnost i efikasnost spironolaktona nije još uvek utvrđena kod ljudi sa značajnim bubrežnim oštećenjem, upotreba ovog leka treba da bude ograničena na pacijente sa GFR \geq 45 ml/min i plazma koncentracijom kalijuma \leq 4.5 mmol/l dok ne dobijemo podatke iz studija koje su u toku.

Centralno aktivni lekovi se sada manje koriste, zbog njihove lošije podnošljivosti koja je relativna u odnosu na gore opisane lekove. Antihipertenzivi koji ne pripadaju ovim pet glavnim grupama antihipertenziva se više ne preporučuju za rutinsko lečenje hipertenzije. Samo u retkim slučajevima hipertenzija koje su otporne na lečenje, kada su sve druge opcije propale i drugi lekovi se mogu koristiti kao dodatna terapija.

STRATEGIJA LEČENJA

Nasuprot prethodnim ESH/ESC vodičima, kada je preporučivano započinjanje terapije sa različitim pojedinačnim monoterapijama, izdanje iz 2018 se fokusira na efikasnijoj i stepenastoj terapiji, koja će štedeti vreme. Ovo znači da lečenje treba započeti

sa različitim lekovima istovremeno, praćeno dodavanjem pojedinačnih lekova, dok se ne postigne kontrola KP. Kod nekomplikovane hipertenzije preporučena inicijalna terapija je kombinacija RAS blokatora i CCB ili diuretika. Ako je ovo nedovoljno za dobru kontrolu KP, ove tri vrste antihipertenziva se mogu kombinovati. U slučaju rezistentne hipertenzije, može se dodati spironolakton, osim ako je kontraindikovano. Alternativno, može biti dodat drugi diuretik, alfa blokator ili beta blokator (4).

> EPCCS preporuka:

Bazirano na trenutno dostupnim dokazima, najefikasnija strategija lečenja za poboljšanje kontrole KP je ona koja (4):

1. *Koristi kombinovanu terapiju kod većine pacijenata.*
 2. *Stimuliše adherencu jedne kombinovane tablete kod većine pacijenata.*
 3. *Prati algoritam lečenja koji je jednostavan, odnosi se na sve pacijenta i pragmatičan je.*
- Ova kombinovana terapija u jednoj tableti se preporučuje kao inicijalna terapija za većinu pacijenata, osim za one sa visoko normalnim KP i krhkih starih osoba (4).*

Umereno konzumiranje alkohola

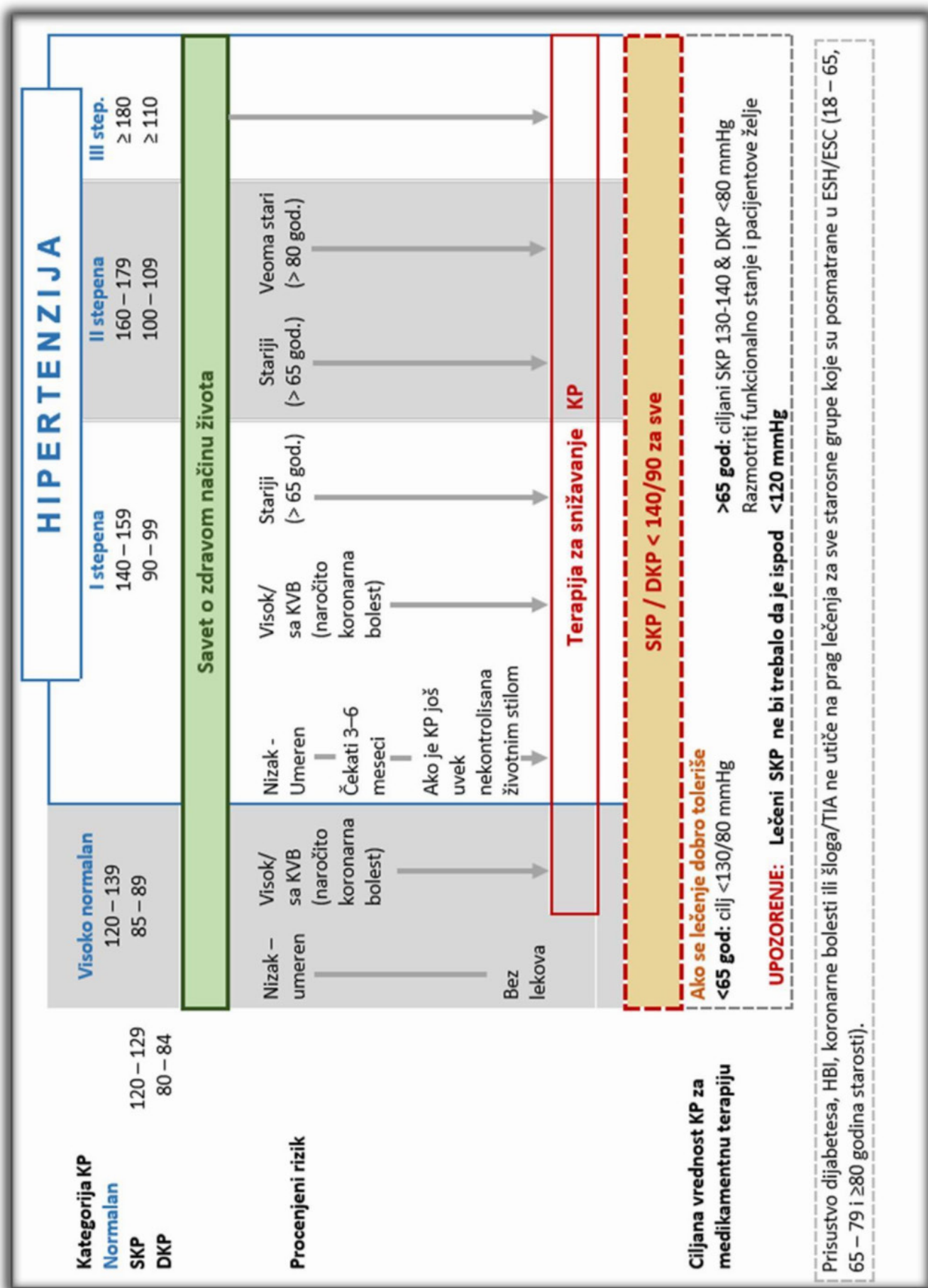
I dok će većina pacijenata sa hipertenzijom biti sanirana u PZZ, neke okolnosti zahtevaju slanje na rutinsku bolničku procenu i lečenje. Takve situacije uključuju, prema ESH/ESC vodičima iz 2018: pacijente kod kojih postoji sumnja na sekundarnu hipertenziju, mlađe pacijente (< 40 godina) sa hipertenzijom II stepena ili ozbiljnijom hipertenzijom, kod kojih sekundarnu hipertenziju treba isključiti, pacijente sa hipertenzijom rezistentnom na lečenje, pacijente kod kojih bi detaljnija procena hipertenzijom oštećenih organa dovela do promene terapije, pacijente sa iznenadnim nastankom hipertenzije koji su do tada imali normalan KP ili drugim situacijama kada lekar koji vrši upućivanje smatra da je to neophodno (4).

Šta treba zapamtiti

Efikasna promena životnog stila može biti dovoljna da se prevenira ili odloži razvoj hipertenzije i potreba za lekovima, kao i da se pojačaju efekti snižavanja KP.

Životni stilovi koji dokazano snižavaju KP su restrikcija unosa natrijuma, umerena upotreba alkohola, balansirani način ishrane, smanjenje telesne težine, redovna fizička aktivnost i prekid pušenja.

Upotreba bihevioralnih tehnika koje se fokusiraju na tome kako pojedinac razmišlja o sebi, svom ponašanju i okolnostima i kako može da ih promeni, može biti efikasno u stimulaciji zdravijih životnih stilova.



Većini hipertenzivnih pacijenata će trebati i lekovi, pored promene životnog stila. Efekti inicijalne terapijesevakegrupeantihipertenzivasuslični, alivariirjuusmislnjihovogefektana određeneishode.

Sada se preporučuje efikasniji i manje vremenski zahtevan stepenasti pristup lečenju: započeti sa različitim terapijama istovremeno, praćeno dodavanje pojedinačnih antihipertenziva dok se ne postigne kontrola KP.

IZAZOVI SA KOJIMA SE SREĆEMO U KLINIČKOJ PRAKSI

Razlozi za trenutnu suboptimalnu kontrolu KP kod pacijenata sa hipertenzijom uključuju inerciju lekara ili samog lečenja, vodeći ka tome da mnogo pacijenata ostaje na monoterapiji i/ili suboptimalnim dozama iako je njihov KP neadekvatno regulisan. Kombinovana terapija se nedovoljno koristi, mada se KP reguliše narazličite načine, koji se najbolje targetiraju simultano kako bi se smanjio KP. Loša aderenza pacijenata je takođe čest problem. Ali sve počinje sa adekvatnim merenjem i dijagnozom, koji nisu uvek ispravni. Neki od ovih izazova će biti prediskutovani detaljnije u daljem tekstu.

Praktični aspekti merenja KP

Uprkos njegovim prednostima, AMKP ima svoje izazove, jer ga ne tolerišu svi. AMKP se doživljava kao vrlo uznemirujući za san i dnevne aktivnosti, kada se poredi sa merenjem u ordinaciji ili kući, pokazuje studija koja je testirala sve tri metode u istoj populaciji u zapadnom Midlendu, Velika Britanija. Interesantno, AMKP je bio lošije tolerisan u nekim manjinskim etničkim grupama (Indijci, Pakistanci, Bangladešani)(69).

Studija je ocenjivala da li pre-skrining može odrediti kada će AMKP biti najprikladniji u postavljanju dijagnoze. PROOF-BP (The Predicting Out-of-Office BP – predviđanje van ambulantnog KP) studija (70) uzela je pacijente, kojima je meren pritisak aparatom, 6 puta, na po minut vremena. Ovi podaci su upoređeni sa nedelju dana dugim kućnim merenjima pritiska ovih istih pacijenata. Ljudi kod kojih je postojao efekat belog mantila imali su veliku redukciju KP u toku ovih 6 merenja, a redukcija je bila manja kod onih kod kojih su kućna i merenja iz ordinacije bila sličana. Kod pacijenata sa maskiranom hipertenzijom, i s toga višim pritiskom pri kućnim merenjem, KP je najpre porastao pri kliničkim merenjima, a onda pao na vrednost sličnu početnoj (70). Hipoteza je dalje razrađena sa ciljem da se istraži pitanje da li KP u ordinaciji može biti kombinovan sa drugim faktorima rizika kako bi se smanjila potreba za AMKP. Statistički model je zaista pokazao da promene pritiska u ordinaciji mogu do određenog stepena predvideti razliku između kućnog i AMKP, ali takođe i neke karakteristike ordinacije i demografske karakteristike. Bazirano na ovim faktorima, napravljen je onlajn kalkulator (<https://sentry.phc.ox.ac.uk/proof-bp/>). PROOF-BP kalkulator zahteva 3 merenja KP, godište, pol. visinu, težinu, dijabetesni status i datum postavljanja dijagnoze, bez obzira na to da li pacijent uzima lekove i da li ima KVB. Nakon toga izračunava se pretpostavljeni KP van ordinacije. Ako je predviđeni KP evidentno normalan ili definitivno visok lečenje može biti

započeto bazirano na merenjima u ordinaciji. Kada je ta vrednost intermedijerna (između 130/80 i 144/89 mmHg) indikovano je AMKP kako bi se donela odluka o lečenju (za algoritam vidi literaturu (71)). Ova grupa može da uključi i one sa maskiranom hipertenzijom. I zaista PROOF-BP tačnije identifikuje pacijente sa hipertenzijom nego druge strategije, kao što su one iz NICE i ESH/ESC (71).

Kada lečenje treba započeti bazirano na KP van ordinacije? TASMING4 studija bavila se time da li izabrani lekari koji titriraju antihipertenzive bazirano na samomerenju KP njihovih pacijenata ostvaruju bolju kontrolu u poređenju sa onim baziranim na merenjima KP u ordinaciji (72). Dve prethodne studije, sa dvanestomesčnim praćenjem u kojima su lekari koristili samomerene vrednosti KP da bi titrirali antihipertenzive pokazale su lošiju kontrolu KP u odnosu na one koji su koristili vrednosti KP izmerene u ordinaciji (73,74). U ovim studijama lekari nisu znali metod merenja KP. Važno je i napomenuti da je zajednička ciljana vrednost (140/90 mmHg) korišćena za oba merenja, umesto niže vrednosti za kućno merenje (135/85 mmHg), kako je preporučeno od strane ESC/ESH i NICE vodiča za hipertenziju (75). Zato je u TASMING4 studiji primenjen drugi pristup, te je za kućna merenja ciljana vrednost bila 135/85 mmHg, a za merenja u ordinaciji 140/90 mmHg. Uključene su dve samopraćne grupe: jedna koja je samo zapisivala vrednosti KP na papiru i druga preko telemonitoringa – relativno jednostavnog metoda baziranog na slanju poruka. Nakon godinu dana, samopraćene grupe su imale niži SKP nego one sa uobičajenim lečenjem (srednja vrednost 140.4, SD: 16.5 mmHg), sa nešto nižim KP u telemonitoring grupi (srednja vrednost: 136.0, SD: 16.1 mmHg, prilagođena srednja razlika u odnosu na standardno lečenje -4.7 mmHg, IP:95%: - 7.0 do -2.4) nego u samopraćenoj grupi (srednja vrednost: 137.0, SD: 16.7 mmHg, prilagođena srednja razlika u odnosu na standardno lečenje: -3.5 mmHg, IP95%: -5.8 to -1.2). Dve grupe sa samopraćenjem se nisu značajno razlikovale. Međutim, nakon 6 meseci telemonitoring grupa pokazala je bolju kontrolu KP, dok se samopraćena grupa nije bitno razlikovala od one sa standardnim lečenjem. Važno je i da nije bilo razlike u neželjenim događajima između grupa sa kućnim i ambulantnim merenjima (72). Sistematičan pregled i meta-analiza individualnih podataka pacijenata takođe ukazuje da je samopraćenje povezano sa nižim KP ili boljom kontrolom KP, sve dok se koristi zajedno sa ko-intervencijama kao što su titracije lekova od strane lekara, farmaceuta ili pacijenata, edukacija i savetovanje o životnom stilu (76). Kada pacijent koristi svoj aparat za merenje pritiska, kod svoje kuće, bilobidobroupreditinjihovomerenjesaonim koje lekar izvrši u ordinaciji.

Hipertenzija rezistentna na lečenje

Hipertenzija rezistentna na lečenje se dijagnostikuje kada i pored preporučenog lečenja SKP i/ili DKP ne idu ispod 140 mmHg i/ili 90 mmHg i pored korišćenja najmanje tri antihipertenziva, uključujući i diuretik. Neadekvatnu kontrolu KP treba potvrditi i AMKP ili kućnim monitoringom KP, pošto je potvrđena pacijentova aderenza za lečenje. Treba isključiti pseudorezistentnu hipertenziju ili sekundarnu hipertenziju. Pseudorezistentna hipertenzija se odnosi na naočigled neadekvatan odgovor na lečenje zbog jedne od sledećih situacija: loša aderenza za prepisane lekove (verovatno glavni uzrok), hipertenzija belog mantila, loša tehnika merenja KP u ordinaciji, označena kalcifikacija brahijalne arterije ili klinička inercija. Glavni sekundarni uzroci hipertenzije su primarni

aldosteronizam ili aterosklerotska stenozna renalne arterije (naročito kod starijih pacijenata ili pacijenta sa HBI).

Rezistentna hipertenzija može biti uzrokovana faktorima životnog stila, kao što su gojaznost ili veliko dobijanje na kilaži, preteran unos alkohola i visok unos natrijuma. Unos vazopresora ili supstanci koje zadržavaju natrijum ili lekova propisanih za druge bolesti ili nekih biljnih lekova ili rekreativnih droga može takođe dovesti do rezistentne hipertenzije. Opstruktivna slin apnea, koja se obično povezuje sa gojaznošću takođe može uticati na lečenje. Konačno, moramo biti svesni nedetektovanih sekundarnih formi hipertenzije i uznapredovalog hipertenzijom uzrokovanog oštećenja ciljanih organa (HBI ili veća krutost velikih arterija). Prevalenca istinski rezistentne hipertenzije se procenjuje na manje od 10% lečenih pacijenata. Pacijenti sa istinski rezistentnom hipertenzijom su u većem riziku od hipertenzijom uzrokovanim oštećenjem ciljanih organa, HBI i preranih KV događaja (77).

Dijagnoza rezistentne hipertenzije

Kada se posumnja na rezistentnu hipertenziju, postavljanje dijagnoze zahteva detaljne informacije o pacijentovoj istoriji, uključujući karakteristike životnog stila (unos alkohola, natrijuma, droga i vreme spavanja) i vrsta i doziranje antihipertenzivne terapije. Treba uraditi fizikalni pregled sa fokusom na pronalaženju hipertenzijom uzrokovanih oštećenja ciljanih organa i znacima sekundarne hipertenzije. Treba uraditi merenje KP van ordinacije (AMKP ili KMKP) kako bi se potvrdila rezistencija na lečenje. Abnormalosti elektrolita (hipokalemija), povezani faktori rizika (dijabetes), oštećenje organa (uznapredovala renalna disfunkcija), a sekundarnu hipertenziju treba proveriti i kroz laboratorijske analize. Konačno, treba potvrditi adherencu za antihipertenzivnu terapiju (4).

Lečenje rezistentne hipertenzije

Smanjujući teret puno lekova i poboljšavajući adherencu lečenju, preporučuje se zamena trenutne terapije jednom kombinovanom pilulom. Dok je optimalna terapija za lečenje rezistentne hipertenzije loše proučena, izgleda da je najefikasnije dodati više diuretika, kako bi se smanjilo preopterećenje volumena, sa istovremenom restrikcijom unosa soli. Sve više je dokaza da četvrta linija terapije treba da uključuje blokadu aldosterona, uz pomoć blokatora mineralokortikoidnih receptora (MRA), kao što je spironolakton (68, 78-80).

Ne-adherenca

Ne-adherenca za prepisane lekove je česta među pacijentima koji se leče od hipertenzije, što ove pacijente dovodi u veći KV rizik. U stvari, dokazi ukazuju da je loša adherenca, uz inerciju lekara, najvažniji uzrok loše kontrole KP (65, 81-83). Rano prepoznavanje loše adherence može sprečiti nepotrebne troškove ispitivanja, procedura i prepisivanja nepotrebnih lekova. Zato je važno pitati za adherencu za lekove pri svakoj poseti i motivisati pacijenta da koristi lekove. ESH/ESC vodiči iz 2018 navode brojne intervencije koje mogu poboljšati adherencu za lečenje na nivou lekar, pacijent, lek i zdravstveni sistem (4).

Šta treba zapamtiti

AMKP nije svima dostupna, niti ga svi tolerišu. Korišćenje PROOF-BP algoritma je jedno od sredstava koje može smanjiti potrebu za AMKP.

Kućno (/samo) merenje sada ima čvrstu bazu podataka za trenutno lečenje. Važno je primeniti različite vrednosti ciljanog KP za merenje u kućnim uslovima i u ordinaciji.

Hipertenzija rezistentna na lečenje može biti uzrokovana mnogim faktorima. Treba istražiti i isključiti razloge za pseudorezistentnu hipertenziju. Treba isključiti razloge za sekundarnu hipertenziju. Pacijenti sa pravom rezistentnom hipertenzijom su u većem riziku od oštećenja organa, HBI i preranih KV događaja.

Postavljajte dijagnoze hipertenzije otporne na lečenje zahteva uzimanje detaljne anamneze, fizikalni pregled, merenje KP van ordinacije i laboratorijske testove.

KUTIJA 1 | Šta treba zapamtiti

UVOD

- U Evropi, hipertenzija se definiše kao SKP \geq 140 mmHg i DKP \geq 90 mmHg.
- Rizik od šloga i drugih KVB postaje veći sa povećanjem SKP.

DIJAGNOZA HIPERTENZIJE

- Merenje KP van ordinacije se preporučuje i za dijagnozu i za lečenje hipertenzije. KP van ordinacije je često niži nego u ordinaciji.
- Metod merenja KP i ko vrši merenje utiče na vrednosti KP.
- AMKP postaje zlatni standard za dijagnozu. Neophodno je detektovati hipertenziju belog mantila i maskiranu hipertenziju.
- Ponovljeno KMKP je dobra alternativa za AMKP, jer je jednostavnije i mnogo jeftinije, ali ne daje podatke o dnevnim varijacijama KP.

NEDAVNI DOKAZI KOJI SU UTICALI NA VODIČE

- U SPRINT studiji, intenzivno lečenje pacijenata, tako da SKP < 120 mmHg (naspram < 140 mmHg) bolje se odrazilo na mortalitet i KV događaje, ali je bilo i više neželjenih događaja. Metod merenja KP koji je korišćen verovatno je doveo do nižih vrednosti nego što se dobijaju pri standardnom pregledu, te se zato vrednosti KP i efekti lečenja dobijeni u SPRINT studiji ne mogu prevesti direktno u kliničku praksu.
- ACCORD studija nije pokazala korist od intenzivnog lečenja pacijenata sa T2DM, tako da im SKP bude manji od 120 mmHg, na kompozitni KV ishod i primećeno je više neželjenih događaja, a manje šlogova, nego kod onih kod kojih je ciljna vrednost bila < 140 mmHg.
- Targetiranje vrednosti ispod 130 mmHg nije smanjilo krajnji ishod za sve šlogove u poređenju sa ciljanjem vrednosti 130 – 149 mmHg kod pacijenata sa nedavnim šlogom u SPS3 studiji.
- Rezultati snižavanja KP iz HOPE-3 studije nisu pokazali značajan efekat ARB plus tijazidni diuretik na ko-primarne krajnje KV ishode u poređenju sa placebo, kod ljudi sa intermedijernim rizikom, bez KVB, bez jasne indikacije za antihipertenzivnu terapiju.
- Kombinovani, trenutno dostupni podaci ukazuju da nema koristi od primarnog preventivnog antihipertenzivnog lečenja, ako je SKP < 140 mmHg. Primarna preventivna terapija za snižavanje KP je povezana sa smanjenim KV rizikom i mortalitetnim rizikom, ako je SKP \geq 140 mmHg.

TERAPIJSKA RAZMATRANJA

- Odluka da se ponudi antihipertenzivna terapija treba da bude zasnovana i na visini KP i na riziku, jer oni sa najvećim rizikom pokazuju najveću korist od snižavanja KP.
- **Osobama sa visoko normalnim KP i niskim do umerenim rizikom** treba ponuditi promenu životnog stila. Ako osoba ima utvrđenu KVB treba razmotriti i uvođenje leka (obično monoterapija).
- **Kod osoba sa hipertenzijom I stepena i niskim do umerenim rizikom**, treba ponuditi promenu životnog stila, a i antihipertenziv ako se KP ne izreguliše nakon 3–6 meseci.
- **Starijim pacijentima (preko 65 godina, uključujući tu i vrlo stare > 80 godina) sa hipertenzijom II stepena** treba ponuditi antihipertenziv. **Pacijenti starosti između 65 i 80 godina, sa hipertenzijom I stepena** takođe mogu imati koristi od lečenja. Pratiti posturalni KP i hipotenzivne epizode AMKP-om. Zajedničko donošenje odluka i vaganje rizika naspram koristi je važno kod vrlo starih.
- **Pacijentima sa hipertenzijom I stepena i visokim rizikom ili onima sa hipertenzijom II ili III stepena** treba ponuditi promenu životnog stila i le.
- Kada se započinje antihipertenzivna terapija, ciljana vrednost treba da bude ispod 140/90 mmHg, a 130/80 mmHg, ako se dobro podnosi.

KUTIJA 1 | Šta treba zapamtiti - nastavio

OPCIJE U LEČENJU POVIŠENOG KRVNOG PRITISKA

- Efikasne promene životnog stila mogu biti dovoljne kako bi se odložio ili sprečio razvoj hipertenzije i potreba za lekovima, ali i pojačao efekat snižavanja KP.
- Promene u životnom stilu koje dokazano utiču na smanjenje KP su smanjeni unos natrijuma, umeren unos alkohola, zdrava, izbalansirana ishrana, smanjenje težine, redovna fizička aktivnost i prekid pušenja.
- Upotreba tehnika bihejvioralne promene, koje se fokusiraju na to kako pojedinac razmišlja o sebi, svom ponašanju i okolnostima i kako mogu da ih promene, može biti efikasno u stimulaciji zdravijeg načina života.
- Većini hipertenzivnih pacijenata će trebati antihipertenzivni lekovi, uz promenu životnog stila. Efekti inicijalne terapije za svaku klasu antihipertenziva su slični, ali variraju u smislu njihovih efekata na specifične ishode.
- Efikasniji i manje vremenski zahtevan, stepenasti pristup se sada preporučuje: započeti sa više lekova istovremeno, praćeno dodavanjem pojedinačnih lekova dok se ne postigne adekvatna kontrola KP.

IZAZOVI SA KOJIMA SE SREĆEMO U KLINIČKOJ PRAKSI

- AMKP nije svima dostupan i ne tolerišu ga svi. Korišćenje PROOF-BP algoritma je jedan od načina da se smanji potreba za AMKP.
- Kućno (/samo) merenje danas ima čvrstu bazu dokaza za trenutno lečenje. Važno je primeniti različite ciljanje vrednosti KP za kućno i merenje u ordinaciji.
- Hipertenzija rezistentna na lečenje može imati brojne uzroke. Razloge za pseudo rezistentnu hipertenziju treba istražiti i isključiti. Treba isključiti sekundarne uzroke hipertenzije. Pacijenti sa pravom rezistentnom hipertenzijom su u većem riziku od oštećenja organa, HBI i preranih KV događaja.
- Postavljanje dijagnoze rezistentne hipertenzije zahteva detaljnu anamnezu, fizikalni pregled, merenje pritiska van ordinacije i laboratorijske testove.

Affiliations

1. Medcon International, Haarlem, The Netherlands
2. Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau),
Sardenya Primary Health Care Center, Barcelona, Spain.
3. Département universitaire de médecine générale, SMBH
université Paris 13, Bobigny, France
4. Clinic of Social and Family Medicine, School of Medicine,
Heraklion, University of Crete, Greece
5. Slovak Society of General Practice
6. FIMMG, Italian Federation of General Medicine Doctors
and SIMPeSV - Italian Society of Preventive and Lifestyle
Medicine, Italy
7. University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany
8. Nuffield Department of Primary Care Health Sciences,
University of Oxford, United Kingdom

* Corresponding author: richard.hobbs@phc.ox.ac.uk

Acknowledgements

We thank all those who attended the 10th and 11th Annual EPCCS meetings, held in Barcelona, Spain (March, 2018) and Lisbon, Portugal (March, 2019), respectively, for their contribution to active discussion during the meeting. JRB and FDRH drafted the first paper but all authors contributed to editing and final approval. The corresponding author is FDRH, who acknowledges part support from the NIHR School for Primary Care Research (SPCR), the NIHR Collaboration for Leadership in Applied Research in Health and Care (CLARHC) Oxford, and the NIHR Biomedical Research Centre (BRC), Oxford.

EPCCS Consensus Guidance for Primary Care

In this series of practical guidance for primary care physicians, we have previously published the following documents:

- **EPCCS Consensus Guidance on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) in Primary Care**

A version of this paper has been published in *Eur J Prev Cardiol* (2016 Mar;23(5): 460-473)

- **EPCCS Practical Guidance on Heart Failure Diagnosis and Management in Primary Care**

A brief version of this Guidance document has been published as a Clinical Intelligence paper in the *Br J Gen Pract* (2017; 67 (660): 326-327)

- **Stimulating health behaviour change to reduce cardiovascular risk in primary care (2018)**

- **Managing elevated lipids in primary care (2018)**

- **Current management of diabetes and cardiovascular risk in primary care (2019)**

Visit [IPCCS.org](https://www.ipccs.org) to download free copies of the EPCCS Guidance Documents.

About EPCCS

The European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS), founded in 2000, aims to provide a focus of support, education, research, and policy on issues relating to cardiovascular disease within primary care settings. The focus of the EPCCS is directed at the interests of those working within primary care and aims to utilise the considerable evidence base that currently exists and to contribute to extending the evidence base where appropriate. A principal objective of the Society is education of practitioners.

The EPCCS Council was established in 2017, with the aim to connect the EPCCS Board with GPs and Primary Care Societies across Europe. The EPCCS website offers a platform to post translated and/or regional guidance documents for primary care to countries represented in the EPCCS Council.

Visit [IPCCS.org](https://www.ipccs.org) for more information



© 2020 MEDCON International

This document has been produced by MEDCON International, Heemstede, The Netherlands (Publisher). No external funding was received for the production of this document.

No part of this document may be used or reproduced or transmitted in any form or by any means without prior written permission of the Publisher. Reprints may be requested with the Publisher.