

## HIPERTENTSIO ARTERIALAREN TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOA

### Aurkibidea

- SARRERA
- TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOA HASTEA
- XEDE-ZIFRAK
- TRATAMENDU FARMAKOLOGIKOA AUKERATZEA
- TERAPIA KONBINATUA
- KRONOTERAPIA
- HTA DIABETESEAN
- HTA ETA BESTE EGOERA BEREZI BATZUK
- ATXIKIDURA ETA APAREN KONTROLA HOBETZEKO ESKU-HARTZEAK

### SARRERA

Gaixotasun kardiobaskularrak, neoplasiekin batera, EAEko lehen bi heriotza-kausak dira, gizonengan zein emakumeengan<sup>1</sup>. Hipertentsio arteriala (HTA) da arrisku kardiobaskularreko faktore (AKF) nagusietako bat; 18 urtetik gorako biztanleen artean % 20 inguruko prebalentzia dago, eta horren bikoitza ere izan daiteke 65 urtetik gorakoan artean<sup>2</sup>. Halaber, HTA beste AKF batzuekin eta komorbiditatearekin ere lotzen da sarritan, gaixotasun-karga eta polimedikazioa areagotuta<sup>3</sup>.

Arteria-presioaren (AP) aldakortasun handiak eta «bata zuriaren fenomeno» deritzonak AParen etxeko autoneurketa (APEA) eta AParen monitorizazio ambulatorioaren (APMA) erabilera zabaldu dute, metodo horiek beharrezkoak baitira diagnostiko zuzena egiteko (eta «bata zuriko HTA» edo HTA kliniko isolatua eta HTA mozorrotua baztertze) zein AParen xede-zifren lorpena ebaluatzeko.

Pazienteak hipertentso sailkatzeak ondorio garrantzitsuak ditu haien bizitzan. Diagnostikoa egindakoan bizimoduaren gaineko esku-hartzeen onura/arriskua balantzea baloratu beharra dago paziente bakoitzari dagokionez (dieta aldatzea eta ariketa fisikoa egitea, funtsean), baita hipertentsioaren kontrako botikak agintzeko aukera ere. AParen zifra oso altuko, arrisku kardiobaskular (AKB) handiko edo gaixotasun kardiobaskularra duten pazienteengan esku hartzearen oso aldekoa da balantze hori, baina zalantza handiagoa dago 1. mailako HTA (APS <160 eta APD <100 mmHg) eta AKB txikiko pertsonei dagokienez.

INFAC buletina argitalpen elektronikoko bat da, eta EAEko osasun profesionalei dohain banatzen da. Buletin honen helburua medikamentuen erabilera arrazionala sustatzea da biztanlerairen osasun egoera hobetzeko.

Horrelako erabakiak hartzeko orduan, besteak beste, antihipertentsiboek –bakarrak edo besteekin batera– morbiditate kardiobaskularra txikiagotzeko duten eraginaren gaineko ebidentzia onenak eduki beharra dago, albo-ondorioak eta polimedikazioari egindako ekarpena ahaztu gabe. Medikuek, AKBaren arabera eta komorbiditatea dagoen kontuan hartuta, AParen xede-zifrak, terapia farmakologikoaren beharra zein farmakoak eta horiek administratzeko jarraibidea erabaki behar dituzte pazientearekin batera.

Antihipertentsiboek buruzko saiakuntza klinikoak eta berrikuspen sistematikoak etengabe argitaratzen ari direnez, profesionalek ebidentziarik onena eguneratuta eta eskuragarri eduki behar dute. Osakidetza eta Eusko Jaurlari-tzako Osasun Sailak 2002an EAEko «Hipertentsio Arterialari buruzko Praktika Klinikoaren Gidaliburua» argitaratu zuten ebidentzia oinarri hartuta; GuiaSalud Espainiako katalogoan jaso zuten aipatutako argitalpena. Praktika Klinikoaren Gidaliburua 2007an eguneratu zuten<sup>4</sup> Ostebarekin elkarlanean, eta egunerapen hori National Guideline Clearinghouse deritzon Praktika Klinikoaren Gidaliburuari buruzko ABEetako atarian ere jaso zuten (<http://www.guideline.gov/>).

INFAC honetan HTAren tratamendu farmakologikoari buruzko gomendio nagusiak aurkezten dira. Gomendiook Praktika Klinikoaren Gidaliburuaren 2014ko egunerapenean jasota daude<sup>5</sup>, GuiaSalud, Kronikagune eta Osasun Sailak batera finantzatuta egindakoan, alegia. Azken bertsio hori Praktika Klinikoaren Gidaliburuak egiteko nazioarteko GRADE

estandarra erabiliz egin da, eta formatu elektronikoa eskuragarri egongo da Osakidetzaren webean (<http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phgpc00/eu>).

Pazienteentzat benetan garrantzitsuak diren emaitzak lehenestea da GRADEn ezaugarri nagusietako bat. Praktika Klinikoaren Gidaliburu (PKG) honetan, tratamendu farmakologikoaren onuren gaineko ebidentziaren kalitatea baloratzeko orduan, **aldagai kritiko** hauek hartu dira kontuan: heriotza-tasa (gutzizkoa eta kardiobaskularra), iktusa, miokardio-infartu akutua (MIA), gertakari kardiobaskular nagusiak eta giltzurruneko gaixotasun terminala (transplantea edo dialisia). Bihotzeko gutxiegitasuna (BG) eta tratamendu hipertentsiboarekin lotuta diabetes mellitusaren (DB) kasu berriak agertzea **aldagai garrantzitsutzat** hartu dira, baina ez kritikotzat.

## 1. taula. HTAren tratamenduari buruzko galderak (5etik egokituta)

Noiz dago gomendatuta tratamendu farmakologikoa HTAn? Zein dira AParen xede-zifrak paziente hipertentsoarengan?
Zein dira aukerako antihipertentsiboak komorbiditatearik gabeko HTAn?
Terapia konbinatua HTAn: Zer da eraginkorragoa, dosia handitzea ala beste antihipertentsibo batzuk gehitzea? Hobe al da asoziazio bat beste bat baino?
Kronoterapia eraginkorra al da HTAren tratamenduan?
Zein dira AParen xede-zifrak nefropatia duen edo ez duen paziente diabetiko hipertentsoaren tratamenduan?
Zein da hautatu beharreko tratamendu antihipertentsiboa nefropatia duten edo ez duten paziente diabetikoentzat?
Zein da hipertentsoarentzat hautatu beharreko tratamendua beste egoera berezi batzuetan (nefropatia ez-diabetikoa, bihotzeko gutxiegitasuna ezkerreko bentrikularen disfunzio sistolikoarekin, kardiopatia iskemikoa, GHI, asma edo BGBK, klaudikazio intermitentea, ezkerreko bentrikuluko hipertrofia –EBH–)?
Zein esku-hartze dira eraginkorrak paziente hipertentsoei dagokienez tratamenduarekiko atxikidura handitzeko?

## Tratamendu farmakologikoa hastea

HTAren tratamendu farmakologikoak morbidimortalitate kardiobaskularra murrizteko dakarren onura argi eta garbi ezarrita dago plazeboaren aurrean ausozkatutako hamaika saiakuntza klinikoren bitartez; zenbait metaanalisisan bildu dira horiek<sup>4</sup>. Nolanahi ere, modu indibidualizatuan baloratu beharra dago paziente jakin baten tratamendu-planak onura baino arrisku gehiago ekar ditzakeen (bereziki HTA arinaren kasuetan). PKGaren aurreko edizioan bezalaxe, proposatutako estrategiaren arabera, tratamendu farmakologikoaren izangai hautatuko dira AKB basal handiena duten pazienteak, eta horretarako, HTAren fasea, diana-organoen lesioa eta arrisku koronarioa hartzen dira kontuan.

Farmakologikoak ez diren neurriak (bizimodua aldatzea, dieta eta ariketa barne) paziente hipertentso guztiei proposatu behar zaizkie, tratamendu farmakologikoa hastea edo ez alde batera utzita.

**Tratamendu farmakologikoa hastea** egoera hauetan gomendatzen da:

- 2. eta 3. mailan dauden pazienteei
- 80 urtetik gorako adineko ez-ahulei (zifrak >160/90 mmHg).
- 1. mailan dauden pazienteei:
  - Arrisku koronarioa badute (REGICOR taulak)  $\geq$  % 10
  - Diabetikoak badira
  - Gaixotasun kardiobaskularra badute
  - Diana-organoetako lesioa badute (mikroalbuminuria, III/IV. mailako erretinopatia, EBH)

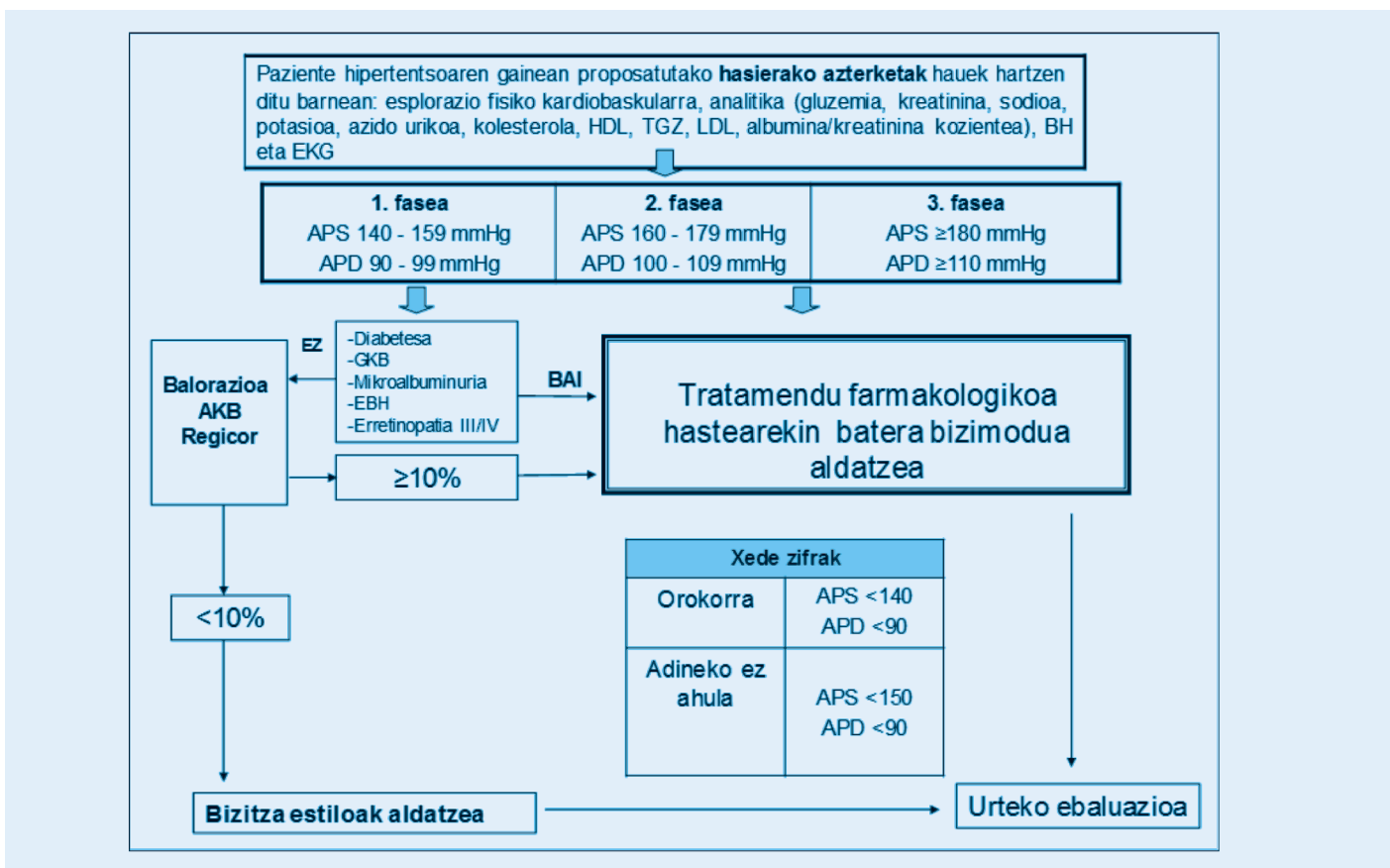
## Xede-zifrak

APa zorrotz kontrolatzea (APS  $\leq 135$ ; APD  $\leq 85$  mmHg) helburutzat duen tratamendu intentsiboak ez du osasun-emaitzen gaineko onurarik erakutsi komorbilitaterik gabeko paziente hipertentsoen kasuan kontrol konbentzionalaren aldean (APS 140-160; APD 90-100 mmHg)<sup>6</sup>.

Ez dago ebidentzia nahikorik xede-zifra zehatzik gomendatzeko 80 urtetik gorako pazienteei dagokienez. Adineko ez-ahulen kasuan, arrazoizkotzat jotzen da HYVET saiakuntzaren APSaren helburua lortzea (<150 mmHg) eta, APDari dagokionez, HYVET saiakuntzak <80 mmHg-ko APDaren helburua ezarri bazuen ere, PKG idatzi duen taldeak populazio orokorraren helburu bera iradokitzen du (<90 mmHg), horrelako biztanleen adin handiagatik eta gehiegizko medikalizazioa ez eragiteko<sup>7</sup>.

Oro har, xede-helburuak hauek dira: **APS <140 eta APD <90 mmHg**.

**80 urtetik gorako adineko paziente ez-ahularen kasuan** zifra hauek iradokitzen dira: **APS <150 eta APD <90 mmHg**.



## Tratamendu farmakologikoa aukeratzea

### Komorbilitaterik gabeko HTA

Plazeboaren aldean, argia da antihipertentsiboen onura, beta-blokeatzaileena barne; azken horiek, heriotza-tasa osoa edo miokardio-infartu akutua (MIA) murrizten ez badute ere, iktusaren eta bihotzeko gutxiegitasunaren (BG) intzidentzia bai murrizten dutela. Antipertentsiboen klaseren bat besteak baino hobea izateari dagokionez, oro har, beta-blokeatzaileak (BB) eta alfa-blokeatzaileak alde batera utzita, konparazio gehienetan ez dago alde handirik onura/arriskuaren balantzean<sup>8</sup>.

Tiazida motako diuretikoak kaltzio-antagonistak (KA) baino hobek dira bihotzeko gutxiegitasuna murrizteko eta, KAen, AEBlen eta angiotentsina-II hartzaileen antagonistak (AHA II) aldean, diabetes mellitusen arriskua handitzen duten ebidentzia dagoen arren, horrek ez dakar gertakari kardiobaskularrak etorkizunean izateko arriskua areagotzea. AEBlak KAak- baino hobek dira BG murrizteko, baina okerragoak garun-hodietako istripuaren (GHI) arriskua murrizteko garaian.

Komorbilitaterik gabeko pazienteei dagokienez, ez da AHA IIen saiakuntza klinikorik egin plazeboarekin alderatuta. Zeharkako konparazioek ekarritako ebidentziak, baina, gainerako antihipertentsiboak bezain eraginkorrak direla dio, baina haien kostua, oro har, handiagoa da.

BBak eta alfa-blokeatzaileak beste farmako antihipertentsibo batzuk baino nabarmen okerragoak dira emaitza-aldagai garrantzitsu batzuetan.

Erreninaren zuzeneko inhibitzaileei dagokienez (aliskirenoa), komorbilitaterik gabeko paziente hipertentsoengan morbiditatearen emaitza-aldagaiak duten azterketarik ez da aurkitu.

### Ba dago alderik diuretiko tiazidiko desberdinen artean?

Azken urteotan eztabaida piztu da eraginkortasunaren aldetik ezberdintasunik dagoen diuretiko tiazidikoen (funtsean, hidroklorotiazida –HKTZ–) eta tiaziden antzekoen (klortalidona, indapamida) artean; izan ere, ekintza-iraupen zein potentzia antihipertentsibo ezberdina dute; horrez gain, azken horien ezaugarri pleiotropikoei dagokienez ere piztu da eztabaida.

Bi diuretiko moten arteko zuzeneko konparaziorik egin eta aldagai kliniko garrantzitsurik erakusten duten saiakuntza klinikorik ez da aurkitu. Zeharkako konparazioetan<sup>9</sup>, klortalidonak eraginkortasun handiagoa du HKTZk baino, gertakari kardiobaskular totalen eta bihotzeko gutxiegitasunaren arriskua murrizteko orduan, baina ez dago alderik GHIren edo heriotza-tasa totalaren kasuan. Berriki eginiko berrikuspen sistematiko batean<sup>10</sup>, plazeboaren aurrean konparatuta, bi diuretiko motek gertakari kardiobaskularrak, zerebroaskularrak eta bihotzeko gutxiegitasuna murrizten dituzte, eta tiaziden antzekoek, gainera, gertakari koronarioak eta heriotza-tasa totala ere murrizten dituzte.

AParen zifrei dagokienez, beste berrikuspen sistematiko batek<sup>11</sup> erakusten du klortalidonak eta indapamidak APSa HKTZk baino neurri handiagoan murrizten dutela ohiko dosiak erabilita. Kontrako efektuei dagokienez, ebidentzia gatazkatsua da; izan ere, epe laburreko saiakuntzetan alde adierazgarririk ikusi ez bada ere, behaketa-azterketa batzuek bai erakusten dute kontrako efektu metabolikoen (hipopotasemia eta hiponatremia) intzidentzia handiagoa klortalidona erabiliz gero<sup>12,13</sup>.

Nolanahi ere, ebidentziaren kalitatea txikia da diuretikoaren arteko konparaziorako eta, horrenbestez, horrek ekar ditzakeen gomendioak ahulak dira. Gertakari kardiobaskularren gutxitzeari dagokionez, plazeboaren edo beste antihipertentsibo batzuen aurreko ebidentziarik sendoena klortalidonak eta indapamidak izango lukete.

Horrez gain, kontuan hartu beharra dago tiazida klasikoekin eginiko saiakuntzak zaharragoak direla, eta ez dago bakar bat ere monoterapiako HKTZrekin gaur egun erabiltzen diren dosiak oinarri hartuta (ausazkotutako hainbat saiakuntza klinikotan HKTZ+amilorida asoziazioa erabiltzen da). Klortalidonak, halaber, beste eragozpen bat du, gure ingurunean ez baita gomendatutako 25 mg-ko dositan aurkezten; horren ondorioz 50 mg-ko dosia zatitu beharra dago. Gainera, HKTZ da AEBlekin eta angiotentsina-II hartzaileen antagonistekin egindako asoziazioetan agertzen den diuretiko asko erabiltzen dira–, bai eta dihidropiridinekin eginiko konbinazio hirukoitzetan ere. Indapamida erosoagoa da monoterapiaren kasuan, pilula zatikatzeke beharrik ez baitago, baina asoziazio bakarra dago (perindoprilorekin).

- **Komorbilitaterik gabeko HTAn, lehen lerroko tratamendu gisa, tiazida motako diuretiko bat dosi txikitik edo KA bat edo AEBI bat hautatzea gomendatzen da; betiere kontrako efektuen profila, kostuak eta pazientearen gustuak aintzat hartuta.**
- Diuretikoaren barruan klortalidona edo indapamida erabiltzea iradokitzen da (HKTZ baino lehen).
- Kostu txikiko AHA IIak erabil daitezke AEBIen ordezko aukera gisa, intolerantzia, batez ere ezulagatik, baldin badago.
- Ez da gomendatzen BBak edo alfa-blokeatzaileak erabiltzea lehen lerroko farmako modura.
- Ez da gomendatzen erreninaren inhibitzaileak (aliskirenoa) erabiltzea, epe luzeko morbiditateari buruzko daturik ez baitugu komorbilitaterik gabeko paziente hipertentsoerik dagokienez.

### Adineko pazientei buruzko gogoetak

Ez da saiakuntza garrantzitsu berririk argitaratu 80 urtetik gorako pazientei buruz eta, horrenbestez, paziente horietan erregimen antihipertentsibo bat beste bat baino hobea dela erabakitzeke ebidentzia nahikorik ez dagoenez, gomendioak, oraindik ere, HYVET saiakuntzan oinarrituta daude<sup>7</sup>. APA kontrolatzeko tratamendua askapen luzeko indapamidarekin hastea arrazoizkoa da eta, beharrezkoa izanez gero, AEBlekin elkartzea.

Tratamendu antihipertentsibo eraginkorra eta ongi onartua duten 80 urtetik gorako pazientei dagokienez, ez dago ebidentziarik tratamendu-aldaketa oinarritzeko.

### Terapia konbinatua

Gutxi gorabehera paziente hipertentsoen erdiak bi farmako edo gehiago behar izaten dituzte APA behar bezala kontrolatzeko. Oro har, AParen xede-zifrak lortu ezean, hobe da farmako antihipertentsibo ezberdinen terapia konbinatua egitea

monoterapiako dosia handitzea baino; halere, neurri horrek gertakari kardiobaskularrak murrizteko orduan zer eragin duen ez dakigu.

Antihipertentsiboen konbinazio ezberdinek prebentzio kardiobaskularrean zer eraginkortasun duten saiakuntza kliniko gutxi batzuek baino ez dute konparatzen. AKB handiko paziente hipertentsoengan AEBlak eta kaltzio-antagonista dihidropiridinikoak (KA-DHP) konbinatzea eraginkorragoa da AEBlak eta HKTZ konbinatzea baino, emaitza batzuei dagokienez (miokardio-infartu akutu hilgarria eta ez hilgarria, tratamendua kontrako efektuengatik uztea), baina ez hilkortasun totala murrizteari, GHlri eta BGagatiko ospitaleratzeari dagokienez (kalitate moderatuko ebidentzia)<sup>14</sup>.

Errenina-angiotentsina sistemaren inhibizio bikoitzak, monoterapiaren aurrean, arrisku gehiago ditu (hiperpotasemia, hipotentsioa eta giltzurrun-hutsegitea) onurak baino, hilkortasun totala edo kardiobaskularra murrizten ez baitu; hortaz, asoziazio hori ez da gomendagarria<sup>15</sup>.

Bi edo hiru antihipertentsiboko dosi finkoetako asoziazioak paziente batzuegan baliagarriak izan litezke atxikidura hobetzeko, baina ez dago frogatuta AParen kontrola hobetzen duenik. Kontuan hartu behar da aipatutako asoziazio horiek ez daukela sailkatuta, finantzaketari dagokionez, ekarpen mugatuko medikamentu gisa, eta horrek eragin negatiboa ere izan lezake tratamenduarekiko atxikiduran. Horrenbestez, kostuak eta pazienteen nahiak kontuan hartu beharko lirateke.

- Antihipertentsiboen asoziazio bat beharrezkoa denean, paziente gehienentzat, AEBlak (edo AHA Ilak) tiazida motako diuretiko batekin elkartzea edo AEBlak (edo AHA Ilak) KA batekin elkartzea gomendatzen da.
- AKB handiko paziente hipertentsoei dagokienez, AEBlaren eta KA lehenestea iradokitzen da AEBlaren eta diuretiko tiazidikoaren arteko asoziazioaren aurretik.
- Alfa-blokeatzaileak asoziazioan erabiliko dira, halaber, gainerako botika-konbinazioek huts egin duten kasuetan soilik.
- HTAren tratamenduan errenina-angiotentsinaren sistemaren bi botika inhibitzailearen (AEBlak, AHA Ilak edo aliskirenoa) terapia konbinatu bat ez erabiltzea gomendatzen da.
- BBak ez dira berapamil edo diltiazemekin elkartu behar.

## Kronoterapia

Kronoterapia hauxe da: «sendagaiak jarduera optimizatzeko edo toxikotasuna gutxiagotzeko egokientzat jotzen diren ordu jakin batzuetan ematea». Gaueko arteria-presioaren beherakadarik ez egotea («non-dipper» patroia) AKBaren eta morbiditate kardiobaskular handiagoarekin lotzen da<sup>16</sup>. Farmako antihipertentsiboak gauean ematea fenomeno horri aurre egiteko eta morbiditate kardiobaskularra murrizteko balio dezakeen susmoa dago.

Cochrane berrikuspen sistematiko (BS) batek<sup>17</sup> antihipertentsibo bakar bat goizez ematea eta gauez ematea konparatzen du. Gauez emanez gero, APSaren 24 orduko 1,71 mmHg-ko murrizketa txikia eta APDaren 1,38 mmHg-koa lortzen da, baina emaitzak heterogeneoak dira talde farmakologikoa dela eta. Azpitaldekako azterketa eginez gero, diuretikoek eta alfa-blokeatzaileek baino ez dute erakusten gauez ematearen aldeko diferentziarik. Barne hartutako ausazkotutako saiakuntza klinikok (ASK), oro har, kalitate apalekoak dira.

Terapia konbinatuari dagokionez, morbiditate-emaitzak agertzen dituen ASK bakarra<sup>18</sup> aurkitu da:

- HTA erresistentea duten pazienteek, aleatorioki, tratamenduko farmakoetako bat aldatu zuten azterketan aurreikusitako beste batez (guztiak goizez hartzeko) edota tratamenduko farmakoetakoren bat gauez hartzera igaro ziren.
- Tratamendurik gabeko pazienteek monoterapia hasi zuten, eta aleatorioki dosia goizez edo gauez hartu zuten; antihipertentsibo taldearen arabeko estratifikazioa ere egin zen.

Gauez hartzera ausazkotutako pazienteek, azterketaren amaieran, «non-dipper» patroia (% 34,4 / % 62) gutxiagotan zuten, bai eta gaueko AParen beherakada handiagoa ere. Halaber, morbiditate kardiobaskularren % 60ko gutxitzea ere egiaztatu zen. Efektu hori garrantzi handikoa da, baina kalitate apaleko ASK bakar baten emaitza da; hori dela eta, kronoterapiaren jarraibideen gaineko gomendioak ezin dira irmoak izan, harik eta aurkikuntza horiek kalitatezko azterketetan berresten dituzten arte.

- Monoterapiako tratamenduan dosiak gauez zein egunez har ditzakete, betiere pazientearen gustuen arabera.
- Antihipertentsibo bat baino gehiagoko tratamenduan dauden pazienteei dagokienez, horietako bat edo gehiago gauez ematea kontuan har daiteke.

## HTA diabetesean<sup>19</sup>

### AParen xede-zifrak

Gidaliburuaren aurreko edizioaren aldean, **<140/90 mmHg-ko xede-zifrak** proposatzen dira 140/80 mmHg-ren ordez. APa 130/85 mmHg-ren azpitik murrizteak, 140-160/90-100 mmHg-ren helburuaren aldean, morbiditatean zer efektu izango lituzkeen aztertu du Cochrane berrikuspen sistematiko batek. Ondorioztatu duenez, APa murriztearen onurek ez dute merezi (GHIren balizko gutxitzea, hilkortasun kardiobaskularra, ezta orokorra ere, aldatu gabe) arriskuak (albo-ondorioak handitzea) eta eragozpenak (farmako kopurua handitzea) ikusita.

APSaren kontrol zorrotzagoak (135 mmHg-ren azpitik, 140 mmHg-ren ordez) onura gehigarria lortzen du iktusaren gutxitzeari dagokionez, baina ez dakar onurarik bestelako gertakari kardiobaskularretan; onura hori gorabehera, kontrako efektuen hazkunde handia ere badakar, horietako batzuk larriak, gainera. Ebidentziaren kalitatea apala-moderatua da.

Nefropatia diabetikoa duten biztanle hipertentsoei dagokienez, AParen kontrol intentsiboa eta kontrol estandarra alderatzeko bereziki diseinatutako azterketarik ez dago; zuzeneko daturik ez dago, eta emaitzak heterogeneoak eta eztabaidagarriak dira; hortaz, ezin da AParen kontrol intentsiborik aholkatu. Kontrol intentsiboak, gainera, kontrako efektuak nabarmen handitzea dakar.

Gomendio orokor gisa, HTA eta DM dituzten pazienteek, nefropatia eduki edo ez, tratamendu antihipertentsiboa jaso beharko lukete APa murrizteko harik eta 140/90 mmHg-tik beherako zifrak lortzen dituzten arte, biztanleria orokorrean bezala.

### Tratamendu farmakologikoa aukeratzea

Cochrane berrikuspen sistematiko batek<sup>20</sup> giltzurruneko gaixotasuna prebenitzeko botika antihipertentsiboak ebaluatu ditu nefropatiarik gabeko diabetesa (1 eta 2 motakoa) duten pazienteengan. Ebidentziarik sendoena AEBlen aldekoa da, egiaztatu baitute hilkortasuna eta nefropatia diabetikoa murrizten dituztela plazeboaren eta KAen aldean. AHA IIek ez dute egiaztatu hilkortasuna eta mikro edo makroalbuminuriaren garapena murrizten dituztenik plazeboaren aurrean; azpitaldekako azterketak iradokitzen du onugarria izan daitezkeela, giltzurruneko gaixotasunaren prebentzioan 2 motako diabetesean eta arrisku kardiobaskular handiko pazienteengan, hipertentsoak barne.

AEBlak zein AHA IIek, plazeboaren aldean, nefropatia duten pazienteengan giltzurruneko gaixotasun terminalaren arriskua murrizten dutela erakutsi dute.

Botiken konbinazioei dagokienez, diabetikoengan eginiko ACCOMPLISH azterketaren azpianalisiak erakusten du AEBlen eta kaltzio-antagonisten (anlodipinoa) konbinazioa hobea dela AEBlen eta diuretikoen (hidroklorotiazida) arteko konbinazioa baino morbiditate kardiobaskularren aldagai konbinatuan. Halaber, nabarmendu beharra dago ez dela gomendagarria AEBI+AHA II edo aliskirenoa+AEBI edo AHA II konbinazioa erabiltzea, ez baititu giltzurruneko gertakariak, ezta kardiobaskularrak ere, murrizten eta, gainera, giltzurruneko kontrako efektu larriak areagotzen ditu, giltzurrun-hutsegitea barne.

#### Tratamendu farmakologikoa hautatzea **nefropatiarik gabeko diabetesean**

- AEBlak eta dosi txikiko tiazida motako diuretikoen aukerako tratamendua dira diabetesa duten pazienteei dagokienez.
- AHA IIak ordezko tratamendua dira AEBlakiko intolerantzia, batez ere ez tulagatik, badago.
- KAK ordezko tratamendua dira monoterapiak.
- Ez da gomendatzen beta-blokeatzaileak erabiltzea, betiere horiek erabiltzeko bestelako adierazpen irmorik ez badago (kardiopatia iskemikoa edo bihotz-gutxiegitasuna).
- Bi farmakoren asoziazioa beharrezkoa denean, eraginkorragoa da AEBlen eta kaltzio-antagonisten arteko asoziazioa AEBlen eta tiazida motako diuretikoen artekoa baino. Ez da gomendagarria AEBlen eta AHA IIen arteko asoziazioa erabiltzea. Ez da gomendagarria aliskirenoa AEBI edo AHA II bati gehitzea.

#### Tratamendu farmakologikoa hautatzea **nefropatia diabetikoan**

- AEBlak aukerako tratamendua dira nefropatia diabetikoa dituzten pazienteengan. AHA IIak ordezko tratamendua dira intolerantzia, batez ere ez tulagatik, badago.
- Ez da gomendagarria AEBlen eta AHA IIen arteko asoziazioa erabiltzea. Aliskirenoa AEBI edo AHA II bati gehitzea kontraindikaturatuta dago.



## HTA eta beste egoera berezi batzuk

Komorbilitatearen arabera aukeratzeko dira hasierako botikak. PKGen aurreko edizioaren gomendioei dagokienez, ez dago aldaketa garrantzitsurik, eta agian honako hauek nabarmendu genitzake:

### BB kardiopatia iskemiko egonkorrean

Gidaliburuaren aurreko edizioetan beta-blokeatzaileak MIA izan duten pazienteengan, disfunzio sistolikoa egon edo ez, erabiltzea gomendatzen zen, morbiditate murrizten dutela egiaztatzen duten azterketak oinarri hartuta. Nolanahi ere, alde aurretik MIA izan ez duten edo anginarik ez duten pazienteei dagokienez, gertakari kardiobaskularren emaitzak izan dituzten azterketa handitan ez da beta-blokeatzaileen saiakuntzarik egin; horrenbestez, zalantza dago MIAri dagokionez izan diren aldeko emaitzak «kardiopatia iskemikoa»ren kasu guztientzat estrapolatu daitezkeen.

Kardiopatia iskemikoa duten pazienteak barne hartzen zituen behatze-azterketa batean<sup>21</sup>, orobat, beta-blokeatzaileak ez ziren lotu morbiditate kardiobaskularren jaitsierarekin eta, aurretik MIA izan ez duten pazienteengan, halaber, gertakari kardiobaskularren aldagai konbinatuak okerrera egin zuen. Azterketa horren ondoriozko ebidentzia, halere, oso kalitate txikiakoa da.

### AEBI arteriopatia periferikoan

Arteriopatia periferikoan bikoitza da tratamendu antihipertentsiboaren helburua: batetik, gertakari kardiobaskularren arriskua txikiagotzea (handiagoa da komorbilitaterik gabeko HTAn baino; izatez, prebentzio sekundarioko pazientetzat hartzen dira), eta bestetik, pazientearen klaudikazioa hobetzea (hots, ibiltako tartea handitzea). Gertakari kardiobaskularren gutxiagotzea baloratzeko HOPE saiakuntzaren azpizterlana baino ez dago eskuragarri; ramipril farmakoarekin egin zen eta botika eraginkorra dela egiaztatu zen. Zalantza dago, ordea, onura hori AParen gutxitze hutsagatik gertatu den; hortaz, beste antihipertentsibo batzuek ere eraginkortasun bera izan lezakete. Halaber, ASK bakar batetik<sup>22</sup> datorren kalitate moderatuko ebidentziaren arabera 10 mg-ko ramipril botikak ibiltzeko zintan egindako gehieneko denbora handitzen du (255 segundo batez beste); hortaz, gertakari kardiobaskularrak gutxitzeko onurei aldizkako klaudikazioko onura espezifikoak ere gehituko litzaizkieke.

### BBak BGBKn

Gomendioak ez dira aldatu PKGaren aurreko edizioaren aldean. Behaketa-azterketen arabera<sup>23</sup> (ebidentzia-kalitate oso txikia) beta-blokeatzaileak efektu onuragarria dute BGBK duten pazienteengan edozein kausagatiko hilkortasunari dagokionez.

Patologia nagusietan botika antihipertentsiboak erabiltzeko gomendioak laburbilduta daude taula honetan:

## 2. taula. Botiken hautapena komorbilitatea dagoen ala ez

Egoera klinikoak	Aukerako tratamendua	Ordezko tratamendua	Oharrak
Nefropatia diabetikoa eta ez diabetikoa	AEBI	AHA II	AEBI+AHA II: asoziazio ez gomendagarria.
Bihotz-gutxiegitasuna	AEBI Beta-blokeatzailea (bisoprolola, karbedilola, metoprolol retard, nebivolola adineko pazienteengan)	AHA II AEBIrekiko intolerantzia egonez gero	AHA II: ebidentziak kandesartan, losartan, balsartentzat. Sarritan diuretikoak gehitzea beharrezkoa da (sintomak kontrolatzeko). Klase funtzionalaren arabera, gehitu antialdosteronikoak.
MIA ostein	Beta-blokeatzailea AEBI	AHA II AEBIrekiko intolerantzia egonez gero	AEBI+AHA II asoziazioa ez da gomendagarria.
Kardiopatia iskemiko egonkorra	AEBI Beta-blokeatzailea (angina badago)	Berapamiloa edo beste kaltzio-antagonista batzuk AHA II	Ebidentzia hobek AEBIrentzat: ramiprila 10 mg; perindopril 8 mg AHA II: telmisartana. Kardiopatia iskemikoa eta funtzio sistolikoa kontserbatuta duten pazienteengan, MIA pairatu berri ez badute edo anginarik gabekoak badira, beta-blokeatzaileen erabilerari buruzko ebidentzia ez da eztaba daezina.

.../...

.../...

Egoera klinikoak	Aukerako tratamendua	Ordezko tratamendua	Oharrak
GHI	Tiazida Tiazida+AEBI	AHA II	Ebidentzia hobekuntza indapamida eta perindoprilarentzat.
Arteriopatia periferikoa	AEBI		Ramiprilak kludikazioko tartea hobetu lezake. Beta-blokeatzaileak erabil daitezke erabiltzeko indikazio irmoa badago*.
Asma, BGBK, EBH	Biztanleria orokorraren modura		Beta-blokeatzaile kardioselektiboak: erabili BGBKn indikazio irmoa dagoenean*; asma arin edo moderatuan kontuz erabil daitezke, betiere erabiltzeko indikazio irmoa badago*.

\* Kardiopatia iskemikoa, bihotzeko gutxiegitasuna.

## Atxikidura eta AParen kontrola hobetzeko esku-hartzeak

Tratamendu farmakologikoarekiko atxikidurarik eza edo terapeutika ez betetzea praktika klinikoaren arazo nagusi eta garrantzitsua da, bereziki gaixotasun kronikoen tratamenduan. Oro har, pazienteen % 20-50ak ez dute medikazioa aginduta duten moduan hartzen<sup>24</sup>. Espainian, hipertentsio arin-moderatuko ez-betetze terapeutikoaren prebalentzia aldatzen da azterketa batetik bestera, baina % 32,5eko batezbestekoa dago<sup>25</sup>.

Kontrolatzeko aldizkako azterketetan, medikoetan zein erizaintzakoetan, sistematikoki aztertu behar da atxikidura. Tratamendu zuzena gorabehera, oraindik AParen zifra altuak badaude, kontrol-helburuaren ginetik, atxikidura txikia dagoela susmatu beharra dago.

Biztanle hipertentso zein gaixotasun kronikoetan, tartean HTAn, egindako azterketetan atxikidura edo AParen kontrola hobetzeko esku-hartzei buruzko ebidentzia ebaluatu da (zeharkako ebidentzia). Heterogeneotasun handia dago, bai aztertutako esku-hartzeetan bai atxikidura neurtzeko sistemetan, eta ebidentziaren kalitatea, oro har, txikia edo oso txikia da. Horrez gain, atxikidura handitzeak zuzenean ez dakar beti AParen zifrak hobetzea.

Berrikuspen sistematiko batzuek hainbat esku-hartze ebaluatzen dituzte; besteak beste, pazientearen edo osasun-langilea hezteko, terapia sinplifikatzea (eguneko hartu beharreko dosiak murriztuz edo dosi finkoetako asoziazioak erabiliz), APEA, hitzorduak gogoraraztea edo bestelako esku-hartze zailagoak, gure ingurunean nekez aplikatzekoak. Cochrane berrikuspen sistematiko batean, APEAk eta hitzorduak gogorarazteko sistemek (posta elektronikoen bidez edo telefonoz deituz) AParen kontroleko hobekuntzak lortzen dituzte<sup>26</sup>.

Antihipertentsiboen dosi finkoetako asoziazioek atxikiduraren hobekuntza apalak lortzen dituzte, baina ez da hobekuntza estatistikoki adierazgarriak lortzen AParen zifretan<sup>27</sup>. Gaixotasun kronikoak dituzten pazienteei hartualdi kopurua murrizteak atxikidura hobetzen du, baina parametro klinikoaren kontrola hobetzen denik baieztatzeko daturik ez dago<sup>28</sup>.

Pazientei AParen automonitorizazioa gomendatzea (APEA) iradokitzen da, ahal bada osasunaren arloko beste profesional batzuek parte hartzen duten programa baten barruan.

Hitzorduak gogorarazteko sistema bat aztertzea komenigarria izango litzateke.

Eguneko hartualdi kopurua murriztuz jarraibide terapeutikoa sinplifikatzen saiatzea ere komenigarria izango litzateke.

Bi edo hiru antihipertentsiboko dosi finkoetako asoziazioak paziente batzuek baliagarriak izan litezke atxikidura hobetzeko, baina ez dago frogatuta AParen kontrola hobetzen dutenik. Kostuak eta pazienteen nahiak kontuan hartu.

## ESKER ONA

Eskerrak Hipertentsio Arterialari buruzko Praktika Klinikoaren Gidaliburua egin duen taldeko kideei gidaliburuaren eduki osoa argitaratu aurretik emateagatik eta buletin hau idazten laguntzeagatik: Rafael Rotaache, Uxune Apalategui, Ana Gorroño-goitia, Eulali Mariñelarena eta Elena Ruiz de Velasco. Rafael Rotaacheri, arlo kardiobaskularreko gidaliburuak eguneratzeko proiektua koordinatzeagatik.



## BIBLIOGRAFIA

- Departamento de salud. Plan de salud de Euskadi. 2013-2020 .Servicio central de publicaciones del Gobierno Vasco-Vitoria-Gasteiz. 2014 Disponible en [http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones\\_informes\\_estudio/es\\_pub/adjuntos/plan\\_salud\\_2013\\_2020.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/plan_salud_2013_2020.pdf) Acceso [Mayo 2015].
- Garin N, Olaya B, Perales J, *et al.* Multimorbidity patterns in a national representative sample of the Spanish adult population. PLoS One 2014;9(1):e84794.
- Alonso-Moran E, Orueta JF, Esteban JI, *et al.* Multimorbidity in people with type 2 diabetes in the Basque Country (Spain): Prevalence, comorbidity clusters and comparison with other chronic patients. Eur J Intern Med 2015;26(3):197-202.
- Rotaache del Campo R, Aguirrezabala Jaca J, Balagué Gea L, Gorroñoitia Iturbe A, Idarreta Mendiola I, Mariñelarena Mañeru E, Mozo Avellaneda C, Ruiz de Velasco Artaza E, Torcal Laguna J. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial (actualización 2007). Osakidetza. GPC. Vitoria-Gasteiz. 2008.
- Grupo de Trabajo para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión arterial Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión arterial. [Internet] Osakidetza, editor. Vitoria-Gasteiz, 2014. Disponible en <http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-phgpc00/es>
- Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (3):Cd004349. PubMed PMID: 19588353. Epub 2009/07/10. eng.
- Beckett N, Peters R, Tuomilehto J, *et al.* Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. BMJ. 2012;344:d7541.
- Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Brørs O, Madsen S, Njølstad I, Norheim OF, Svilaas A, Kristiansen IS, Thürmer H, Flottorp S. Comparative effectiveness of antihypertensive medication for primary prevention of cardiovascular disease: systematic review and multiple treatments meta-analysis. BMC Medicine 2012, 10:33.
- Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. Hypertension 2012; 59(6): 1110-1117.
- Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2015;65(5):1033-1040.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. Hypertension.2015;65(5):1041-6.
- Dhalla IA, Gomes T, Yao Z, *et al.* Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. Ann Intern Med. 2013;158(6):447-455.
- van Blijderven JC, Straus SM, Rodenburg EM, *et al.* Risk of hyponatremia with diuretics: chlorthalidone versus hydrochlorothiazide. Am J Med. 2014;127(8):763-771.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, *et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. Dec 4 2008;359(23):2417-2428.
- Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2013;346:f360.
- Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. J Hum Hypertens. Oct 2009;23(10):645-653.
- Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2011(10):CD004184.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. Chronobiol Int. Sep 2010;27(8):1629-1651.
- Ezkurra Loidola P, Etxeberria Agirre A, Idarreta Mendiola I, Balagué Gea L, Moreno Baquedano M, Daza Asumendi P, Villa Canibe I, Etxeandia Ikobaltzeta I. Protocolo sobre manejo de la diabetes mellitus tipo 2 FMC. 2015;22(Supl.2):9-40.
- Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GFM. Anti-hypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD004136. DOI: 10.1002/14651858.CD004136.pub3.
- Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, *et al.* Beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA. 2012 Oct;308(13):1340-9. PubMed PMID: 23032550. eng.
- Ahimastos AA, Walker PJ, Askew C, *et al.* Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. JAMA. Feb 2013;309(5):453-460.
- Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2012;12:48. PubMed PMID: 22947076. Pubmed Central PMCID: Pmc3499441. Epub 2012/09/06. eng.
- Adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas. INFAC. 2011; 9 (1):1-6.
- Marquez-Contreras E, de la Figuera-Von Wichmann M, Franch-Nadal J, Llisterri-Caro JL, Gil-Guillen V, Martin-de Pablos JL, *et al.* Do Patients With High Vascular Risk Take Antihypertensive Medication Correctly? Cumple-MEMS Study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012;65(6):544-50.
- Glynn L, Murphy A, Smith S, Schoroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 3, 2010.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. 55. United States 2010. p. 399-407.
- Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, *et al.* Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. J Manag Care Pharm. 18. United States: Academy of Managed Care Pharmacy; 2012. p. 527-39.

Mendikamentu berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakojagoletza Unitateari jakinaraztea. OSABIDeRen bitartez egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, Osakidetzaiko intranetaren bidez, txartel horia beteaz edo AEMPSen interneteko <https://www.notificaRAM.es> helbidean

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu: zure erakundeko farmazialaria edo MIEZ - tel. 945 01 92 66 - e-maila: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Idazkuntza Batzordea:** José Ramón Aguirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Julia Barroso, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>a</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Oloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X