

# ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU HIPERTENZIJE

**Autor: Ljubica Frančić Pranjković, mag. pharm.,univ. mag. pharm.  
recenzija: doc. dr. sc Edvard Galić, specijalist internist,  
subspecijalist kardiolog**

**Prevođenje dijela smjernica napravljeno je u suglasnosti s Hrvatskim  
društvom za hipertenziju**

studeni, 2013. godine



**Moja ljekarna**  
je mjesto promicanja zdravlja!



## 1. UVOD I CILJ

Hipertenzija je danas glavni faktor rizika velikog broja bolesti srca i krvožilnog sustava kao i bolesti koje povećavaju kardiovaskularni rizik (1). Trajno povišenje krvnog tlaka oštećuje krvne žile srca, bubrega, mozga i mrežnice i tako povećava učestalost infarkta miokarda, zatajenja bubrega, cerebrovaskularnog infarkta, oštećenja vida itd (2).

Naglašavajući važnost liječanja hipertenzije, Europsko društvo za hipertenziju (European Society of Hypertension - ESH) i Europsko kardiološko društvo (European Society of Cardiology - ESC) objavljuju 2003. godine prve, a 2013. najnovije zajedničke smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije (ESH/ESC smjernice). Te savjetodavne smjernice na temelju opsežnog i kritičkog pregleda podataka dobivenih iz studija koje zadovoljavaju visoke znanstvene standarde, nude dostupne i uravnotežene praktične preporuke zdravstvenim radnicima uključenim u liječenje hipertenzije. Najveću snagu preporuke u smjernicama ima ona označena s **I** i znači da se takvo liječenje preporuča, a najviša razina dokaza je označena s **A** i znači da ti dokazi potječu iz multiplih randomiziranih kliničkih istraživanja ili meta analiza (3). Puni tekst ovih smjernica dostupan je na adresi <http://www.escardio.org/guidelines>

Glavni ciljevi mjera koje ove smjernice preporučuju su: sniženje krvnog tlaka, kontrola drugih faktora kardiovaskularnog rizika, smanjenje broja i doza antihipertenzivnih lijekova.

Informacije u ovom pregledu u skladu su s najnovijim ESH/ESC smjernicama i imaju cilj pružiti ljekarnicima osnovne informacije o hipertenziji, mjerenju tlaka i terapiji, ali pružiti i neka nova saznanja koja se razlikuju od prethodnih ESH/ESC smjernica poput npr. novih ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka u starijih osoba, dijabetičara i visokorizičnih bolesnika. Također, ukazuju na neizostavnu ulogu ljekarnika kao "dostupnih" zdravstvenih radnika, koji u suradnji s drugim zdravstvenim radnicima mogu pridonijeti uspješnijem liječenju i kontroli hipertenzije.

## 2. PREVALENCIJA HIPERTENZIJE

Prema podacima najnovijih ESH/ESC smjernica ukupna prevalencija arterijske hipertenzije (AH) u općoj populaciji kreće se oko 30-45% i značajno raste s starenjem populacije. Prevalencija tzv. hipertenzije bijelog ogrtača kreće se od 13-32%, slične vrijednosti odnose se i na tzv. maskiranu hipertenziju (3).

Veća prevalencija AH u svijetu pokazana je u starijih osoba, Crnaca i općenito u nerazvijenim i srednje razvijenim zemljama. Također, u nerazvijenim i srednje razvijenim zemljama veći broj osoba ima hipertenziju koja nije dijagnosticirana, liječena i kontrolirana. Prevalencija AH je najveća u Africi a najmanja u Americi. Broj ljudi s AH se od 1980. – 2008. godine popeo sa 600 milijuna na 1 milijardu (4). Procjenjuje se da će do 2025. godine svaki treći stanovnik u svijetu u dobi nakon dvadesete godine imati AH (5).

Prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) prevalencija hipertenzije raste s porastom populacije, starosti i rizičnih faktora načina života poput: nepravilne prehrane, konzumiranja alkohola, nedovoljne fizičke aktivnosti, povišene tjelesne mase i duže izloženosti stresu. Posljedice hipertenzije su veće u pušača, pretilih osoba, osoba s visokim kolesterolom i dijabetičara, te mogu dovesti do srčanog udara, moždanog udara i zatajenja bubrega (4).

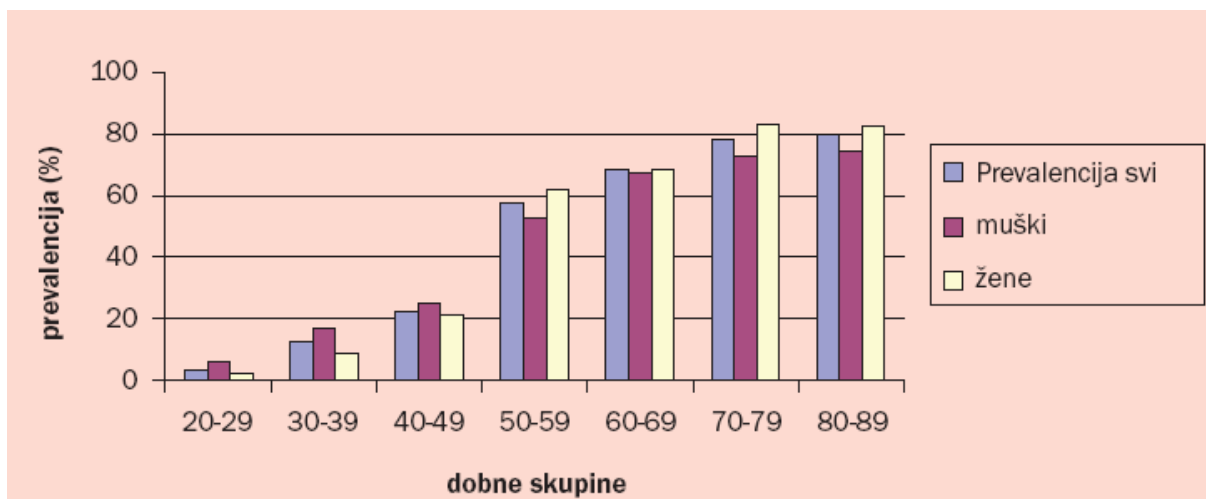
Prevalencija AH u Hrvatskoj (prema studiji *Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj* - EHUH) JE 37,5% i viša je u žena (39,7%) nego u muškaraca (35,2%) (6). EHUH studija je provedena u periodu od 2002. do 2005. godine na 1447 ispitanika starijih od 18 godina (tablica 1).

Tablica 1. Prevalencija AH u svijetu i u Hrvatskoj (%)

Država	Svi	Muškarci	Žene
Kanada	27,4	31,0	23,8
SAD	27,8	29,8	25,8
Engleska (Health Survey 2003)		33,1	30,1
Finska	48,7	55,7	41,6
Njemačka	55,3	60,2	50,3
Italija	37,7	44,8	30,6
Španjolska	46,8	49,0	44,6
Švedska	38,4	44,8	32,0
Češka	39,1	45,6	33,0
Hrvatska (EHUH)	37,5	35,2	39,7
Grčka (HYPERTENSHELL)	31,1	28,5	33,6
Portugal (PAP study)	42,1	49,5	38,9

Tablica preuzeta iz Dika Ž i sur. Medicus 2007;18;137-145.

Prevalencija AT u Hrvatskoj povećava se s dobi u oba spola (slika1). To je izrazitije u muškaraca prije pete dekade života, a nakon toga prevalencija više raste u žena. Na višu prevalenciju AH u žena prema EHUH studiji utjecale su i slijedeće činjenice: viši indeks tjelesne mase, niži stupanj obrazovanja, niža primanja i manja fizička aktivnost žena u odnosu na muškarce. Bez obzira na navedene činjenice žene u EHUH studiji su bile svjesnije postojanja hipertenzije od muškaraca, češće su se liječile i u stoga su u većem broju postigle kontrolu AT. Podatci Državnog zavoda za statistiku u Hrvatskoj su potvrdili povezanost nižeg stupnja obrazovanja i vrijednosti arterijskog tlaka (AT) (6).



Slika 1. Prevalencija AH u Hrvatskoj prema dobi i spolu (EHUH studija). Slika preuzeta iz Dika Ž i sur. Medicus 2007;18;137-145.

*Petogodišnja kumulativna incidencija arterijske hipertenzije – CroHort studija (5 – CIAH)* provedena u Hrvatskoj od 2003. do 2008. godine na 1383 ispitanika starijih od 18 godina zaključila je da razvoju AH najviše pridonosi starost ispitanika, početna prehipertenzija i prekomjerna tjelesna masa (7).

### 3. MORBIDITET I MORTALITET

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) navodi kardiovaskularne (KV) bolesti kao vodeći uzrok smrti u svijetu. Godišnje u svijetu od KV bolesti umire približno 17 milijuna ljudi, što je približno trećina od ukupnog broja umrlih (to je izraženije u slabo i srednje razvijenim zemljama).

Prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije hipertenzija je vodeći rizični čimbenik smrtnosti u svijetu i predstavlja jedan od najvećih javnozdravstvenih problema. Od komplikacija hipertenzije godišnje umre 9,4 milijuna ljudi u svijetu. Ona je odgovorna za najmanje 45% smrti od srčanih bolesti i 51% smrti od moždanog udara (4). Zapadnoeuropske zemlje pokazuju silazni trend stope smrtnosti od moždanog udara za razliku od istočnoeuropskih s jasnim povećanjem (3).

Prema izvještaju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) u 2012. godini na prvom mjestu po smrtnosti bila je ishemijska bolest srca (22,17%), slijede cerebrovaskularne bolesti (14,10%), insuficijencija srca (3,01%), hipertenzija

(2,99%), dijabetes (2,57%) i dr. Kod ovih nabrojanih uzroka smrti više su bile pogođene žene, npr. kod smrti zbog komplikacija hipertenzije žena je bilo 65% (8).

#### **4. TROŠKOVI HIPERTENZIJE**

U Sjedinjenim Američkim državama (SAD) procjenjuje se, da će se izravni troškovi KV bolesti utrostručiti između 2010. (273 milijarde USD) i 2030. godine (818 milijardi USD) godine, a neizravni troškovi porasti će za 60%. Ukupna procjena izravnih medicinskih troškova za AH u SAD za 2010. godinu iznosi 130,7 milijardi, za 2030. godinu 389 milijardi. Ostale zemlje pokazuju prilično neujednačenu procjenu. Kao uzrok troškova navode se lijekovi, posjeti liječnicima obiteljske medicine i bolnički troškovi (5).

U Hrvatskoj su na prvom mjestu po financijskoj potrošnji lijekovi za liječenje hipertenzije (5).

Kako bi rezultati kontrole krvnog tlaka u odnosu na utrošena financijska sredstva bili bolji, u mnogim razvijenim zemljama provode se edukacijski programi (primjena smjernica) za liječnike i pacijente (5).

Neke smjernice u liječenju AH (5), poput smjernica britanskoga Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (NICE), traže izradu analize troška i učinkovitosti antihipertenzivnih lijekova za donošenje konačne odluke o terapiji hipertenzije. Te analize pomažu u donošenju odluke koliko je nova zdravstvena intervencija prihvatljiva za određeni proračun, tj. izračunavaju trošak koji je prihvatljiv za dobivanje jedne godine kvalitetnog života uvođenjem novog lijeka ili terapijskog postupka tzv. QUALY. NICE i ESH/ESC smjernice potvrđuju da je liječenje hipertenzije bilo kojom skupinom antihipertenziva u odnosu na neliječenje isplativo jer dolazi do smanjenja pojave KV događaja i to predstavlja uštedu u odnosu na neliječenje hipertenzije. NICE analiza prepoznala je blokatore kalcijских kanala kao najisplativiju opciju za početak liječenja AH. Naravno, započinjane terapije će ovisiti o komorbiditetu i kontraindikacijama lijekova za pojedina stanja (sukladno i s ESH/ESC smjernicama).

ESH/ESC smjernice dopuštaju slobodan izbor početne terapije.

U Hrvatskoj je HZZO uspio sniziti cijene lijekovima. Uvođenje generičkih lijekova je opće prihvaćen način smanjenja troška za lijekove (u Hrvatskoj je 2009. u odnosu na 2008. godinu utrošeno 17% manje sredstava za lijekove na recept) (9).

## 5. DEFINICIJA I OSNOVNE INFORMACIJE O HIPERTENZIJI

U većine osoba uzrok hipertenzije nije jasan, pa govorimo o **primarnoj ili esencijalnoj hipertenziji** (nekada se smatralo da je povišeni krvni tlak esencijalan za održavanje života) koju ima 90 – 95% bolesnika.

Za razliku od primarne, neke bolesti mogu ukazivati na postojanje **sekundarne hipertenzije** npr. Cushingov sindrom, feokromocitom (tumor srži nadbubrežne žlijezde), policistični bubrezi, renovaskularna hipertenzija, koarktacija aorte i dr. (1), a ima ju 5 – 10% bolesnika.

Najnovije ESH/ESC smjernice prihvaćaju raniju (ESH/ESC 2003., 2007.) definiciju i klasifikaciju arterijske hipertenzije (AH) (tablica 2.) koja je temeljena na vrijednostima tlaka u arterijama kada se srce kontrahira (sistolički) i tlaka u arterijama kada se srce relaksira (dijastolički = najniži tlak kojem su izložene arterije). Kada su vrijednosti arterijskog tlaka (AT) povišene tako da je sistolički **≥ 140 mmHg i/ili dijastolički ≥ 90 mmHg** govorimo o hipertenziji tj. o povišenom arterijskom tlaku. Ova definicija temelji se na dokazima iz randomiziranih kontroliranih studija koji govore da u pacijenata s ovim vrijednostima AT snižavanje AT donosi korist (3).

Tablica 2. Definicija i klasifikacija arterijskog tlaka (AT) izmjerenog u ordinaciji (prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2165)

Kategorija	Sistolički AT (mmHg)		Dijastolički AT (mmHg)
Optimalan	< 120	i	< 80
Normalan	120 - 129	i / ili	80 - 84
Visoko normalan	130 - 139	i / ili	85 - 89
Hipertenzija - stupanj 1	140 - 159	i / ili	90 - 99
Hipertenzija - stupanj 2	160 - 179	i / ili	100 - 109
Hipertenzija - stupanj 3	≥ 180	i / ili	≥ 110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥ 140	i	< 90

Međutim, **prava granica za definiranje hipertenzije ovisi o visini arterijskog tlaka i ukupnom kardiovaskularnom riziku**. Stratifikacija ukupnog kardiovaskularnog (KV) rizika je prikazana na slici 2 (3) i temelji se na vrijednostima arterijskog tlaka, prisutnosti drugih KV rizičnih faktora, subkliničkom oštećenju organa i prisutnosti

dijabetesa, simptomatske KV bolesti ili kroničnoj bubrežnoj (KB) bolesti. Nizak, umjeren, visok i vrlo visok rizik odnosi se na desetogodišnji rizik od KV mortaliteta. Osobe s tzv. hipertenzijom bijelog ogrtača tj. visokim vrijednostima AT izmjerenim u ordinaciji ali normalnim vrijednostima AT izmjerenim izvan ordinacije (ako nisu prisutni dijabetes, oštećenje organa, KV bolest ili KB bolest) imaju niži KV rizik nego osobe sa stabilnom hipertenzijom za istu vrijednost izmjerenog ordinacijskog AT. Osobe s visoko normalnim ordinacijskim ali povišenim izvanordinacijskim AT imaju KV rizik u rangu s osobama s hipertenzijom. Ne treba zanemariti utjecaj godina na modele ukupnog KV rizika. Tako npr. mlađi odrasli (pogotovo žene) malo vjerojatno će dosegnuti razinu visokog ukupnog rizika i ako imaju više glavnih faktora rizika i jasni porast relativnog rizika (tj. postojeći rizik u usporedbi s očekivanim). Stariji muškarci često će doseći razinu visokog ukupnog rizika, dok je rizik koji im zaista pripada samo malo povećan (3).

Valja istaknuti da **pri vrijednostima sistoličkog (SAT) i dijastoličkog tlaka (DAT) koji ulaze u različitu kategoriju treba uzeti u obzir višu kategoriju** za procjenu KV rizika i donošenju odluke o uvođenju lijekova (1, 3).

Izolirana sistolička hipertenzija (tablica 2) treba biti stupnjevana kao i sistoličko-dijastolička hipertenzija, na temelju istog sistoličkog tlaka. Dodatni rizik predstavlja udruženost s niskim dijastoličkim tlakom (3).

Tablica 3 prikazuje što sve utječe na prognozu ukupnog KV rizika.

Slika 2. Stratifikacija ukupnog KV rizika (prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2166)

Ostali faktori rizika, subkliničko oštećenje organa ili bolest	Arterijski tlak (mmHg)			
	Visoko normalan SAT 130–139 ili DAT 85–89	Stupanj 1 AH SAT 140–159 ili DAT 90–99	Stupanj 2 AH SAT 160–179 ili DAT 100–109	Stupanj 3 AH SAT ≥180 ili DAT ≥110
Bez ostalih FR		Nizak rizik	Umjeren rizik	Visok rizik
1-2 FR	Nizak rizik	Umjeren rizik	Umjeren do visok rizik	Visok rizik
≥ 3 FR	Nizak do umjeren rizik	Umjeren do visok rizik	Visok rizik	Visok rizik
OO, KBB stadij 3 ili dijabetes	Umjeren do visok rizik	Visok rizik	Visok rizik	Visok do vrlo visok rizik
Simptomatska KVB, KBB stadij ≥4 ili dijabetes sa OO/faktori rizika	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik

Legenda: AT: arterijski tlak; SAT: sistolički AT, DAT: dijastolički AT; FR: faktor rizika; OO: oštećenje organa; KBB: kronična bubrežna bolest; KVB: kardiovaskularna bolest;



Tablica 3. Čimbenici rizika koji utječu na prognozu ukupnog KV rizika (prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2167)

Ostali faktori rizika (bez vrijednost SAT i DAT)	Subklinička oštećenja organa	Šećerna bolest	Prisutna KV ili bubrežna bolest
-Muški spol -Godine (M $\geq$ 55, $\checkmark$ $\geq$ 65) -Pušenje -Dislipidemija (Ukupni kolesterol) $>$ 4,9 mmol/L, LDL $>$ 3,0 mmol/L, HDL $<$ 1 (M) i $<$ 2 mmol/L ( $\checkmark$ ), trigliceridi $>$ 1,7 mmol/L -glukoza natašte 5,6-6,9 mmol/L -abnormalan test opterećenja glukozom -BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> -opseg struka u M $\geq$ 102, u $\checkmark$ $\geq$ 88 cm -obiteljska anamneza prerane KV bolesti (M $<$ 55 godina, $\checkmark$ $<$ 65 godina)	-tlak pulsa $\geq$ 60 mmHG -Elektrokardiogram-potvrđena hipertrofija lijevog ventrikula (povećan Sokolow-Lyon index) -Ehokardiogram-potvrđena hipertrofija lijevog ventrikula (povećan indeks mase lijeve klijetke) -zadebljanje karotida -indeks tlaka gležanj/nadlaktica $<$ 0,9 -karotidno-femoralna brzina pulsnog vala $>$ 10 m/s -kronična bubrežna bolest s procijenjenom stopom glomerularne filtracije 30-60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> -mikroalbuminurija	-glukoza natašte $\geq$ 7 mmol/L -glukoza nakon opterećenja $\geq$ 11,0mmol/L	-cerebrovaskularna bolest: ishemija, tranzitorna ishemička ataka, krvarenje -koronarna bolest: infarkt miokarda, angina, koronarna revaskularizacija -srčano zatajenje -periferna arterijska bolest -kronična bubrežna bolest s procijenjenom stopom glomerularne filtracije $<$ 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ;proteinurija $>$ 300mg/24h -uznapredovala retinopatija: edem papile, krvarenje, eksudati

Pored klasifikacije AT i hipertenzije prikazane u tablici 2, važno je spomenuti i slijedeće pojmove vezane uz hipertenziju:

- izolirana ambulantna hipertenzija tzv. hipertenzija bijelog ogrtača (HBO);
- maskirana hipertenzija (MH) ili izolirana izvanambulantna hipertenzija;
- konzistentna normotenzija (engl. *consistent normotension*) – vrijednosti AT izmjerene u ordinaciji i izvan ordinacije su normalne (nisu povišene) (3);
- kontinuirana, stabilna hipertenzija (engl. *sustained hypertension*)– vrijednosti AT izmjerene u ordinaciji i van ordinacije su povišene (3);
- prehipertenzija – taj pojam uvodi Američko društvo za hipertenziju (JNC VII) a objedinjuje kategoriju normalnog i visoko normalnog tlaka (sistolčki 120 -139 mmHg, dijastolički 80-89 mmHg). ESH/ESC smjernice taj pojam ne koriste zbog: samog naziva koji nosi određenu težinu za laike (izbjegavaju se nepotrebni pregledi i dijagnostičke obrade), te različitog KV rizika osoba u toj kategoriji (1);
- rezistentna hipertenzija – stanje pri kojem promjena životnog stila i primjena tri antihipertenzivna lijeka (diuretik u kombinaciji s druga dva antihipertenziva) u adekvatnoj dozi ne dovode do ciljnih vrijednosti sniženja AT (3);

- hipertenzivne emergencije – ugrožavaju život bolesnika i moraju se brzo liječiti jer je veliko povišenje AT (SAT > 180 mmHg ili DAT > 120 mmHg) udruženo s predstojećim ili progresivnim oštećenjima ciljnih organa (npr. hipertenzivna encefalopatija, intrakranijalno krvarenje, hipertenzivno popuštanje lijeve klijetke, akutni edem pluća, hipertenzija udružena s infarktom miokarda, hipertenzija i disekcija aorte, zatajenje bubrega ili teška preeklampsija ili eklampsija i dr.) (3, 1);
- maligna hipertenzija – spada u hipertenzivnu emergenciju; vrlo visoke vrijednosti AT udružene su s ishemičkim oštećenjem organa (retine, bubrega, srca, mozga) (3);
- hipertenzivne urgencije – veliko povišenje AT, ali bez akutnog oštećenja ciljnih organa često udruženo s prekidom ili reduciranjem terapije i tjeskobom pacijenta (3).

## **6. PATOFIZIOLOGIJA HIPERTENZIJE I KONTROLA KRVNOG TLAKA**

Krvni je tlak sila kojom krv djeluje na jedinicu površine stijenke krvne žile (10). Izražava se u mm Hg. Ako je tlak u nekoj žili 100 mmHg to znači da bi ta sila bila dovoljna podignuti stupac Hg na razinu od 100 mm. Ako je krvna žila šira, više krvi protječe sredinom žile (dalje od njezine stijenke) pa je otpor protjecanju mali. Općenito, kad se govori o povišenom krvnom tlaku misli na povišeni arterijski tlak.

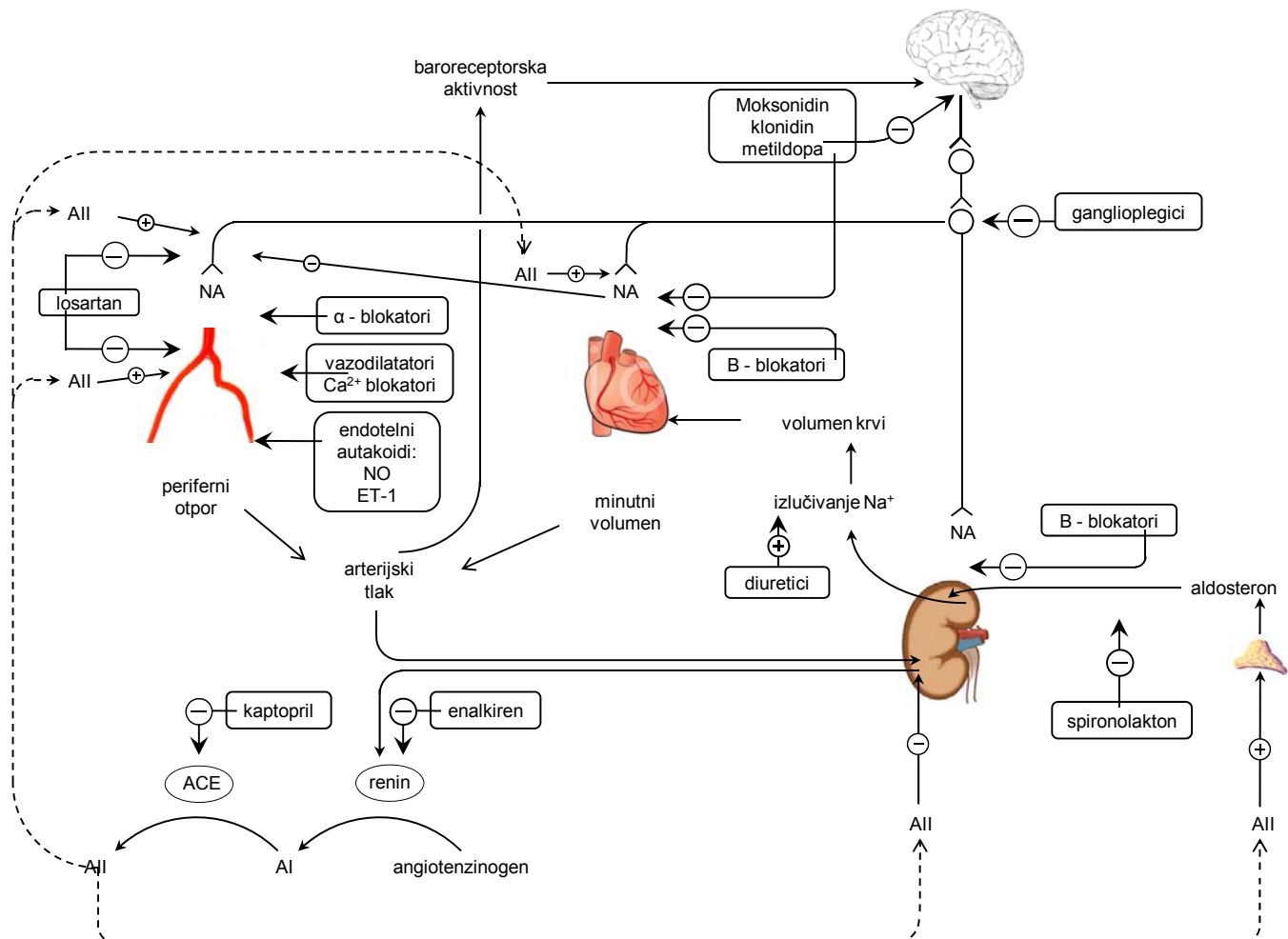
Arterijski tlak je jednak umnošku srčanog minutnog volumena i ukupnoga perifernog otpora (otpor u cijeloj sistemske cirkulaciji) (10). Iz te definicije proizlazi da će porast ukupnoga perifernog otpora povisiti AT.

U hipertenziji su krvne žile stalno izložene povišenoj sili kojom krv djeluje na stijenku žile. Trajno povišeni krvni tlak dovodi do hipertrofije lijevog ventrikula, promjena u mediji otporničkih arterija (zbog proliferacije glatkih mišićnih stanica) uz suženje luminalnog promjera. Povećava se periferni otpor i uključuju se fiziološki odgovori tj. KV sustav, živčani sustav i bubrezi (11).

Glavni sustavi regulacije AT (slika 3, prilagođeno prema: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Peto izdanje, Zagreb 2006., str. 299):

- simpatički živčani sustav – baroreceptori registriraju promjene perfuzije, aktivira se autonomni živčani sustav (krvni tlak će se povisiti djelovanjem simpatikusa na srce, srž nadbubrežne žlijezde, bubrege i na krvne žile);

- renin – angiotenzin – aldosteronski sustav (RAS, u nastavku teksta renin – angiotenzinski sustav) – ako je krvni tlak snižen aktivira se RAS: u jukstaklomerularnim stanicama bubrega prorenin se aktivira u renin i otpušta u cirkulaciju. Aktivirani renin cijepa angiotenzinogen u angiotenzin I iz kojeg nastaje angiotenzin II koji djeluje vazokonstriktorski, a preko aldosterona povećava se količina tekućine u cirkulaciji;
- tonički aktivni endotelni autakoidi: dušikov oksid – aktivira gvanilat ciklazu; održava vazodilatacijski tonus otporničkih žila i pridonosi kontroli krvnog tlaka; endotelin (ET) – vazokonstriktorni peptid iz endotela; ET – 1 najviše prisutan u endotelnim stanicama i prvenstveno aktivira ET-A receptore (dolazi do vazokonstrukcije, bronhokonstrukcije i sekrecije aldosterona);



Slika 3. Prikaz glavnih mehanizama uključenih u regulaciju AT i mjesta djelovanja antihipertenzivnih lijekova; prilagođeno prema: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Peto izdanje, Zagreb 2006., str. 299)

Legenda: NA: noradrenalin; AI: angiotenzin I; AII: angiotenzin II; ACE: konvertaza angiotenzina; NO: dušikov oksid; ET-1: endotelin-1.

## 4. DIJAGNOSTIČKA PROCJENA

Izmjerene vrijednosti arterijskog tlaka temelj su za postavljanje dijagnoze hipertenzije. Općenito, dijagnoza hipertenzije treba biti temeljena na prosjeku dva ili više mjerenja AT učinjena tijekom dva ili više posjeta liječniku u vremenskom razmaku (3). Iako se ordinacijsko mjerenje može smatrati referentnim, kombiniranje svih oblika mjerenja AT omogućuje bolju procjenu KV rizika a time i veću sigurnost liječnika o načinu liječenja.

Dijagnostički postupci (tablica 4) usmjereni su na:

- određivanje visine AT (AT je tek jedan od čimbenika procjene ukupnog KV rizika);
- nalaženje sekundarnih uzroka hipertenzije;
- procjenu ukupnog KV rizika (slika 2)

Tablica 4. Dijagnostički postupci u hipertenziji; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2172-2174;

Dijagnostički postupci obuhvaćaju:
<ul style="list-style-type: none"><li>• višestruka mjerenja AT mjerena u nekoliko navrata tijekom stanovitog vremenskog perioda;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• anamnezu - ona treba obuhvatiti: prijašnje vrijednosti AT i duljinu trajanja hipertenzije, znakove sekundarne hipertenzije, rizične čimbenike (npr. obiteljska i osobna anamneza za hipertenziju i KV bolesti, dislipidemija, šećernu bolest; pušenje; pretilost; prehrambene navike; hrkanje; fizičku aktivnost; nisku porođajnu težinu), simptome oštećenja organa i KV bolesti (mozga i očiju, srca, bubrega, perifernih arterija, uzima se povijest hrkanja/sleep apnea, kognitivna disfunkcija), sadašnju i raniju antihipertenzivnu terapiju, poštivanje terapije, učinkovitost i nuspojave korištene terapije;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• fizikalni pregled – uz pravilno izmjeren AT i frekvenciju srca treba potražiti i znakove sekundarne hipertenzije (obilježja Cushingova sindroma, obilježja feokromocitoma, palpatorni bubrezi upućuju na policističnu bolest bubrega, oslabljen i usporen femoralni puls može upućivati na koarktaciju aorte, vaskularni šumovi u abdomenu mogu upućivati na renovaskularnu hipertenziju), znakove oštećenja ciljnih organa, te znakova viscelarne pretilosti;</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• laboratorijske i instrumentalne pretrage:<ul style="list-style-type: none"><li>○ rutinske pretrage – glukoza i trigliceride natašte, serumski LDL i HDL i ukupni kolesterol, kalij, mokraćna kiselina i kreatinin u serumu, hemoglobin i hematokrit, EKG, analiza urina;</li><li>○ preporučene pretrage – npr. ultrazvuk srca i karotidnih arterija, proteinuria kvantitativno, pregled očne pozadine, test opterećenja glukozom, 24 – satno mjerenje AT, indeks tlaka gležanj / nadlaktica – marker aterosklerotske bolesti, brzina pulsnog vala – pokazatelj krutosti arterija;</li><li>○ proširena evaluacija (domena specijalista) – kako bi se otkrila oštećenja organa; ako postoji potreba na koju upućuju anamnestički podatci, fizikalni pregled ili rutinski testovi (npr. određivanje renina, aldosterona itd.).</li></ul></li></ul>

## 4.1. MJERENJE AT

Prema namjeni (12) uređaje za mjerenje AT dijelimo na :

- tlakomjere za kliničku uporabu (ordinacijsko mjerenje)
- tlakomjere za samomjerenje (kućno mjerenje) AT
- tlakomjere za kontinuirano 24-satno mjerenje AT

Preporuka je koristiti tlakomjer koji je prošao procjenu prema standardiziranim protokolima (BHS – protokolu Britanskog društva za hipertenziju i/ili Internacionalnom protokolu ESH i/ili protokolu Američkog udruženja za unaprjeđenje medicinske instrumentacije AAMI). Preporučeni uređaji dostupni su na web stranici [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org) i zadovoljavaju BHS stupanj A ili B i/ili Internacionalni protokol (13). Sigurnost zadovoljavajuće kvalitete tlakomjera svakako pružaju oni s

otisnutim znakom stručnih društava (14).



Prema tehnici mjerenja tlakomjere dijelimo:

- askultatorne (živini i aneroidni sfigmomanometri)
- oscilometrijske

### 4.1.1. ORDINACIJSKO MJERENJE

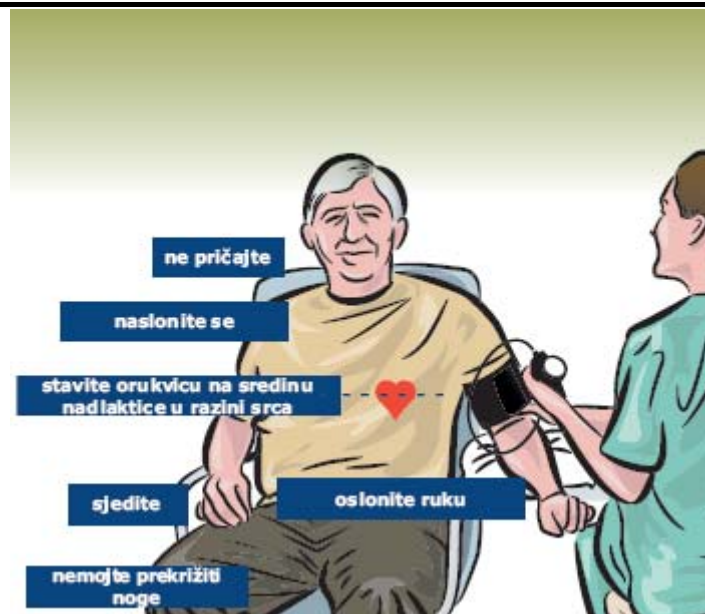
Preporuka za ordinacijsko mjerenje su auskultatorni ili oscilometrijski poluautomatski uređaji (u Hrvatskoj i većini Europskih zemalja živini tlakomjeri se više ne koriste). Ti uređaji trebaju zadovoljiti standardizirane protokole a njihova točnost treba se provjeravati kalibriranjem u tehničkom laboratoriju (3). Mjerenje se vrši na nadlaktici (mjerenje tlaka je najpreciznije kad se orukvica nalazi iznad brahijalne arterije na nadlaktici). Treba rabiti orukvicu odgovarajuće veličine (standardna, velika i mala) jer premala orukvica može rezultirati lažno visokim vrijednostima i obratno. U starijih osoba rigidne krvne žile (zbog arterioskleroze) mogu biti razlogom pseudohipertenzije. U osoba mlađih od 30 godina AT prvi put treba mjeriti i na nozi (u poplitealnoj jami) radi isključivanja koarktacije aorte (13). Upute za ispravno mjerenje tlaka prikazuje tablica 5.

Tablica 5. Upute za ispravno mjerenje AT; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2168;

#### Mjerenje AT

Pri mjerenju AT treba se pridržavati slijedećeg :

- prije početka mjerenja pacijent treba sjediti 3-5 minuta u mirnoj prostoriji;
- u razmaku od 1-2 minute potrebno je napraviti bar dva mjerenja, a ako se ona u potpunosti razlikuju rade se dodatna mjerenja;
- orukvica treba biti prilagođena debljini ruke i postavljena u razini srca bez obzira na položaj pacijenta;
- kod auskultatorne metode koristiti fazu I i fazu V (nestanak) Korotkoffjevih šumova za određivanje sistoličkog i dijastoličkog tlaka;
- radi otkrivanja mogućih razlika uzrokovanih perifernom vaskularnom bolesti, AT se mjeri na obje ruke kod prvog pregleda, kao referentna vrijednost se uzima ona viša;
- u starijih osoba, dijabetičara i stanja s učestalom ili suspektnom ortostatskom hipotenzijom AT treba mjeriti 1 i 5 minuta nakon zauzimanja stojećeg položaja;
- frekvenciju srca treba mjeriti palpacijom pulsa najmanje 30 sekundi, nakon drugog mjerenja u sjedećem položaju.



Sve dok je tlak u orukvici viši od sistoličkog AT brahijalna je arterija zatvorena, krv ne teče u donje dijelove arterije pa se tu ne čuju Korotkoffjevi šumovi. Postupnim smanjivanjem tlaka u orukvici mala će količina krvi kliznuti kroz arteriju ispod orukvice u trenutku kad tlak u orukvici postane niži od sistoličkog tlaka. Tada se u kubitalnoj arteriji počinju čuti šumovi koji su istodobni s otkucajima srca (očitavamo sistolički tlak). Kad se tlak u orukvici približno snizi na vrijednost dijastoličkog tlaka, arterija nije više zatvorena, tlak u manometru kad šumovi postanu prigušeni (nestanu) jednak je otprilike dijastoličkom.

Slika 4. Ispravno mjerenje tlaka. (Slika preuzeta uz dozvolu s web stranice Hrvatskog društva za hipertenziju: [www.hdh.hr/hrvatski/sredina/brosura%20hipertenzija-hr.pdf](http://www.hdh.hr/hrvatski/sredina/brosura%20hipertenzija-hr.pdf)); tekst ispod slike prilagođen po: Guyton AC. Fiziologija čovjeka i mehanizam bolesti. Peto izdanje. Zagreb 1995, str.113).

- aneroidni manualni tlakomjer za profesionalnu upotrebu
- mjere metodom auskultacije
- rang mjerenja od 0 - 300 mmHg
- odstupanja +/- 3 mmHg
- nulta zona +/- 3 mmHg
- otpust zraka 2 mmHG /sekunda
- temperatura mjerenja od +10° C do + 40° C
- temperatura čuvanja od -15° C do + 40° C
- vlažnost 85%
- težina 300-400 g, ovisno o modelu
- pamučna manžeta na čičak ili vrpce
- najlonska manžeta na čičak ili vrpce



Slika 5. Aneroidni tlakomjer. U prosjeku mjeri niže vrijednosti od živinih tlakomjera. Moraju se baždariti najmanje jednom u 6 mjeseci. Slika preuzeta s web stranice: [www.salvus.hr](http://www.salvus.hr)

Nedostatak ovakvog mjerenja (13) je što se (u liječničkoj ordinaciji ili klinici) dobiju vrijednosti AT samo u određenom trenutku. Poznatu fiziološku varijabilnost AT nećemo moći pratiti ordinacijskim mjerenjem (varijabilnost tijekom dana, između dana, mjeseci i godišnjih doba). Iako bi ordinacijski tlak trebalo smatrati referentnim, potpunija slika o kretanju AT dobije se preko kontinuiranog 24-satnog automatskog mjerenja AT. Važno je napomenuti da srčani i cerebrovaskularni događaji imaju vršnu prevalenciju ujutro vjerojatno zbog porasti aktivnosti simpatikusa, AT i agregacije trombocita.

#### 4.1.2. KONTINUIRANO 24-SATNO AUTOMATSKO MJERENJE AT (KMAT)

Kontinuirano 24h automatsko mjerenje AT (KMAT) izvodi se pomoću oscilometrijskih automatskih uređaja koji nam daju informaciju o prosječnom 24-satnom AT i prosječnim vrijednostima određenih vremenskih perioda. Izmjerene srednje vrijednosti AT dobivene pomoću KMAT-a najviše odgovaraju stvarnim (13). Današnji uređaji za KMAT imaju oscilometrijski monitor i zasnivaju se na detekciji oscilacija tlaka orukvice. Vrijednosti AT se obično očitavaju svakih 15 do 30 minuta tijekom dana i noći. Zbog oscilometrijske tehnike mjerenja, očitavanja neće biti točna u nekim situacijama poput vožnje automobilom ili tramvajem, tijekom tjelovježbe i sl. Pacijent treba voditi dnevnik koji pomaže vidjeti uz koje je aktivnosti tlak najviši, koje vrijednosti tlaka stvaraju pacijentu najveće smetnje i utjecaj terapije na visinu AT (13). Tablica 6 prikazuje definiranje hipertenzije s obzirom na različit način mjerenja. Vrijednosti AT izmjerene u ordinaciji su više u odnosu na KMAT i kućno mjerenje.

Tablica 6. Definiranje hipertenzije prema načinu mjerenja AT; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2168;

Kategorija	Sistolički AT (mmHg)		Dijastolički AT (mmHg)
Ordinacijski AT	≥ 140	i / ili	≥ 90
Izvanordinacijski AT			
Dnevni AT	≥ 135	i / ili	≥ 85
Noćni AT	≥ 120	i / ili	≥ 70
24-satni AT	≥ 130	i / ili	≥ 80
Kućni AT	≥ 135	i / ili	≥ 85

Prema izgledu krivulje dobivene pomoću KMAT-a i noćnom padu AT bolesnici se mogu podijeliti u tri kategorije (13):

- **"dipper"** (normalan izgled krivulje, noćni pad za 10%);
- **"non-dipper"** (češće kod Afroamerikanaca, sekundarnih hipertenzija, metaboličkog sindroma i dijabetesa; nema noćnog pada) - veći rizik od KV incidenta, progresije bubrežne bolesti do fatalnih inzulta i većeg specifičnog mortaliteta;
- **"extreme-dipper"** (noćni pad AT veći od 20%, uočena je veća učestalost inzulta i ishemije miokarda).

KMAT može poboljšati predviđanje KV rizika u bolesnika.

Treba razmisliti o KMAT u slijedećim situacijama (1):

- kad postoji značajna varijabilnost ordinacijskog AT ;
- kad je izmjeren visok ordinacijski AT u osobe s niskim ukupnim KV rizikom;
- kod značajnih odstupanja između vrijednosti kućnog i ordinacijskog AT
- kod sumnje na hipotenzivne epizode;
- kod sumnje na rezistenciju na antihipertenzivne lijekove;
- u trudnica s povišenim ordinacijskim AT;
- sumnje na preeklampsiju.

KMAT nam pomaže u postavljanju dijagnoze **izolirane ambulantne hipertenzije tzv. hipertenzije bijelog ogrtača (HBO)** koja je definirana povišenim vrijednostima AT izmjerenim u liječničkoj ordinaciji a normalnim vrijednostima AT izmjerenim pomoću KMAT-a ili kućnog mjerenja AT. Prevalencija HBO se kreće od 13-32% (3), a 30-60% osoba s HBO će nakon 5 godina dobiti stabilnu AH (13). Učestalija je kod stupnja 1 AH, nepušača, žena starije dobi, u nedavno otkrivenoj hipertenziji te kada postoji ograničen broj ordinacijskog mjerenja. Treba biti dijagnosticirana na najmanje tri ordinacijska mjerenja kad je ordinacijski AT ≥ 140 / 90 mmHg, a prosječni KMAT



unutar normalnih raspona (1). Također, ako je ordinacijski AT  $\geq 140 / 90$  mmHg a srednja vrijednost nekoliko kućnih mjerenja manja od  $135 / 85$  mm Hg govorimo o HBO (3). Pojam HBO treba razlikovati od pojma **učinka bijelog ogrtača** (13) koji je prisutan u više od 70% liječenih hipertoničara (*skok AT izmjeren u ordinacijskim ili bolničkim uvjetima neovisno o srednjim dnevnim vrijednostima AT dobivenim preko KMAT-a*). Učinak bijelog ogrtača definira se kao razlika od 20/10 mmHg ordinacijskog AT u odnosu na srednje dnevne vrijednosti AT kućnog ili kontinuiranog mjerenja (13).

**Maskirana hipertenzija (MH)** ili **izolirana izvanambulantna hipertenzija** definirana je povišenim kontinuiranim ili kućno izmjerenim vrijednostima AT, a normalnim vrijednostima ordinacijskog AT. Češća je u mlađih muškaraca, bubrežnih bolesnika, dijabetičara, bolesnika s povremeno povišenim AT, te visoko normalnim AT ali i onih s nezdravim načinom života (13). Prevalencija je gotovo ista kao i kod HBO (3). MH je povezana s povišenim rizikom od nastanka kontinuirane stabilne hipertenzije u odnosu na osobe s normalnim vrijednostima AT, a KV rizik je blizu onome u hipertoničara (13).



Slika 6. Holter tlaka za mjerenje KMAT; slika preuzeta uz dozvolu s web stranice: [www.tehnicar-unicomp-med.hr/teh\\_www/holter-tlaka.html](http://www.tehnicar-unicomp-med.hr/teh_www/holter-tlaka.html).

#### 4.1.3. KUĆNO MJERENJE AT - MJERENJE AT SAMOMJERAČEM (MATS)

Mjerenjem AT samomjeračem (MATS) izbjegava se učinak bijelog ogrtača i ovakva metoda mjerenja je bolja u predviđanju postojanja i napredovanja oštećenja ciljnih organa u odnosu na vrijednosti AT izmjerenog u ordinaciji. Najčešće se koriste uređaji koji mjere AT oscilometrijskom metodom. Preporuka je mjeriti AT ujutro (između 6:00 i 9:00 sati) i navečer (između 18:00 i 21:00 sat), te svaki put napraviti dva mjerenja i prosječnu vrijednost upisati u dnevnik mjerenja. Savjetuje se da

pacijent na takav način prati i zapisuje vrijednosti AT sedam dana prije posjeta liječniku (vrijednosti izmjerene prvog dana su obično precijenjene pa ih treba zanemariti). U bolesnika s kontroliranom, stabilnom hipertenzijom dovoljno je jedanput tjedno mjeriti AT (ne stihijski, nego na opisani način). Ako se želi provjeriti učinak uvedene terapije AT je potrebno mjeriti prije uzimanja terapije (13).

MATS treba poticati zbog (1):

- boljeg dobivanja informacija o vrijednosti AT pod utjecajem i za vrijeme terapije, pokrivenosti terapijom od jedne do druge doze;
- boljeg prihvaćanja terapijskog plana od strana pacijenta.

MATS ne treba poticati (1):

- ako pacijent samostalno mijenja terapijski plan;
- ako izaziva zabrinutost, strah i potištenost u pacijenta.

Uređaj za mjerenje na zapešću treba tako postaviti da njegova orukvica ne prekriva izbočeni dio kosti s vanjske strane zapešća, te da je orukvica dobro pričvršćena. Iako se oni trenutno ne preporučuju, njihova uporaba može biti opravdana u pretilih osoba s velikim opsegom ruke (3).

Za kućno mjerenje tlaka na nadlaktici treba se pridržavati smjernica o položaju tijela, postavljanju orukvice, mirovanju prije samog mjerenja kao što je navedeno u tablici 5 i prikazano na slici 4.



Slika 7. Primjeri oscilometrijskih tlakomjera; slike preuzete uz dozvolu s web stranice:

[www.medicor.hr/omron/](http://www.medicor.hr/omron/)

A. Oscilometrijski automatski tlakomjeri

B. Oscilometrijski automatski tlakomjer s ugrađenom orukvicom, za mjerenje većeg broja pacijenata pa se može koristiti za mjerenje tlaka npr. u ljekarnama

## Sažetak mjerenja AT

**Preporuča se ordinacijsko i uzimanje u obzir izvanordinacijskog mjerenja, jer kombiniranje svih oblika mjerenja AT omogućuje bolju procjenu KV rizika a time i veću sigurnost liječnika o načinu liječenja.**

## 5. TERAPIJSKI PRISTUP

Terapijski pristup u liječenju hipertenzije sastoji od farmakološkog i nefarmakološkog liječenja.

Cilj liječenja bolesnika s AH je smanjenje dugoročnog ukupnog KV rizika. To uključuje liječenje povišenog AT *per se* i svih pridruženih reverzibilnih čimbenika rizika (1).

### 5. 1. CILJNE VRIJEDNOSTI AT I SMJERNICE O TERAPIJSKOM PRISTUPU

Ciljne vrijednosti AT se razlikuju između starih i novih ESH/ESC smjernica (3).

Prema **starim** ESH/ESC smjernicama iz 2007. (3):

- uvođila se farmakološka terapija u pacijenata s hipertenzijom stupnja 1 u kojih nema drugih rizičnih faktora ili oštećenja organa ako nefarmakološke mjere nisu bile uspješne; to se odnosilo i na starije osobe;
- u pacijenata s dijabetesom, ranijim KV ili bubrežnim bolestima sugerirala se antihipertenzivna farmakološka terapija i kod visoko normalnog AT. Ciljne vrijednosti AT bile su < 130 /80 mm Hg;
- u nisko i srednjerizičnih pacijenata ciljne vrijednosti AT bile su < 140 / 90 mmHg

Uvođenje farmakološke terapije po **novim** ESH/ESC smjernicama preporuča se kod (3):

- Osoba sa stupnjem hipertenzije 2 i 3 kod bilo kojeg KV rizika nakon nekoliko tjedana promjene životnih navika ili istovremeno s uvođenjem farmakološke terapije; klasa preporuke (KP): I, razina dokaza (RD): A;
- Osoba sa stupnjem hipertenzije 1 s visokim ukupnim KV rizikom zbog oštećenja organa (OO), dijabetesa, KV bolesti ili kroničnih bubrežnih bolesti (KBB); KP: I, RD: B;
- Osoba sa stupnjem hipertenzije 1 s niskim i srednjim KV rizikom kad promjena životnih navika u razumnom vremenu nije bila učinkovita; KP: IIa, RD: B;
- Starijih osoba kod sistoličkog AT  $\geq 160$  mmHg; KP: I, RD: A;

- Starijih osoba koje imaju manje od 80 godina kod sistoličkog AT: 140 – 159 mmHg, pod uvjetom da dobro podnose farmakološku terapiju; KP: IIb, RD: C;
- Ne preporuča se uvođenje farmakološke terapije u osoba s visoko normalnim AT; KP: III, RD: A;
- Ne preporuča se uvođenje farmakološke terapije u mladih osoba s izoliranim povišenim sistoličkim AT, ali te osobe trebaju promijeniti životne navike; KP: III, RD: A;

### Ciljne vrijednosti AT u hipertenzivnih pacijenata po novim ESH/ESC smjernicama (3):

- Sistolički AT (SAT) < 140 mmHg:
  - a) preporuča se kod pacijenata s niskim i srednjim KV rizikom; KP: I, RD: B;
  - b) preporuča se kod pacijenata s dijabetesom; KP: I, RD: A;
  - c) treba uzeti u obzir u pacijenata s ranijim moždanim udarom ili tranzitornim ishemičkim atakama; KP:IIa, RD: B;
  - d) treba uzeti u obzir u pacijenata s koronarnom bolešću; KP:IIa, RD: B;
  - e) treba uzeti u obzir u pacijenata s dijabetičkim ili nedijabetičkim KBB; KP:IIa, RD: B;
- U starijih hipertenzivnih bolesnika koji imaju manje od 80 godina sa SAT  $\geq$  160 mmHg, preporuča se snižavanje SAT između 150 i 140 mmHg; KP: I, RD: A;
- U starijih bolesnika dobrog zdravstvenog stanja (dobrodržecih, engl. "fit patients") mlađih od 80 godina treba uzeti u obzir vrijednosti SAT < 140 mmHg, dok u slabije držecih (engl. "fragile") starijih pacijenata ciljne vrijednosti sistoličkog AT treba prilagoditi tolerabilnosti same osobe; KP: IIb, RD: C;
- U osoba starijih od 80 godina sa inicijalnim SAT  $\geq$  160 mmHg preporuča se smanjiti SAT između 150 i 140 mmHg pod uvjetom da su dobroga fizičkog i mentalnog stanja; KP: I, RD: B;
- Vrijednosti dijastoličkog AT (DAT) < 90 mmHg se uvijek preporučuju, iznimka su pacijenti s dijabetesom kojima se preporučuju vrijednosti DAT < 85 mmHg. Ipak treba uzeti u obzir da vrijednosti DAT između 80 i 85 mmHg budu sigurne i dobro podnošljive. KP: I, RD: A.

### Sažetak novih ESH/ESC smjernica:

**Ciljne vrijednosti AT za sve hipertoničare su < 140 / 90 mmHg, izuzetak su: dijabetičari s preporukom AT < 140 / 85 mmHg, starije osobe (preporučena ciljna vrijednost SAT u starijih hipertoničara s SAT  $\geq$  160 mmHg je između 150 i 140 mmHg; ako je SAT  $\geq$  140 mmHg u onih mlađih od 80 godina koji su dobrog zdravstvenog stanja i dobro podnose terapiju treba uzeti u obzir ciljnu vrijednost SAT < 140 mmHg).**

Tablica 7. Uvođenje promjena životnog stila i farmakološke terapije po novim smjernicama, ciljne vrijednosti AT; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2182;

Ostali faktori rizika, subkliničko oštećenje organa ili bolest	Arterijski tlak (mmHg)			
	Visoko normalan SAT 130–139 iii DAT 85–89	Stupanj 1 AH SAT 140–159 iii DAT 90–99	Stupanj 2 AH SAT 160–179 iii DAT 100–109	Stupanj 3 AH SAT ≥180 iii DAT ≥110
Bez ostalih FR	• Bez intervencije	• Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci • Nakon toga farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	• Promjene životnih navika kroz nekoliko tjedana • Nakon toga farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljnom vrijednosti AT < 140/90
1–2 FR	• Promjene životnih navika • Bez intervencije	• Promjene životnih navika kroz nekoliko tjedana • Nakon toga farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	• Promjene životnih navika kroz nekoliko tjedana • Nakon toga farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljnom vrijednosti AT < 140/90
≥ 3FR	• Promjene životnih navika • Bez intervencije	• Promjene životnih navika kroz nekoliko tjedana • Nakon toga farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljnom vrijednosti AT < 140/90
OO, KBB stadij 3 ili dijabetes	• Promjene životnih navika • Bez intervencije	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljnom vrijednosti AT < 140/90
Simptomatska KVB, KBB stadij ≥4 ili dijabetes sa OO/faktori rizika	• Promjene životnih navika • Bez intervencije	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija s ciljnom vrijednosti AT < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljnom vrijednosti AT < 140/90

Legenda: AH: arterijska hipertenzija; AT: arterijski tlak; SAT: sistolički AT; DAT: dijastolički AT; FR: faktor rizika; OO: oštećenje organa; KBB: kronična bubrežna bolest; KVB: kardiovaskularna bolest; Tablica prikazuje uvođenje farmakološke antihipertenzivne terapije uz napomenu da su za dijabetičare optimalne ciljne vrijednosti dijastoličkog AT između 80 i 85 mmHg. Kod visoko normalnog AT, uvođenje farmakološke terapije može se uzeti u obzir u prisutnosti povišenog izvanordinacijskog AT (maskirana hipertenzija).

## 5. 1. NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Promjena životnih navika je važna za prevenciju i za liječenje AH. Važno je istaknuti da uvođenje promjena životnih navika nikad ne smije odgoditi uvođenje lijekova u terapiji AH u osoba s visokim KV rizikom (3).

Nefarmakološka terapija AH uključuje (3):

- smanjenje unosa kuhinjske soli
- smanjenje alkohola
- druge dijetetske promjene
- smanjenje tjelesne mase
- redovnu fizička aktivnost
- prestanak pušenja

### **5. 1. 1. SMANJENJE SOLI**

Podatci iz studije INTERSALT (*An International Study of Electrolyte Excretion and Blood Pressure*) govore da prosječno izlučivanje natrija mokraćom iznosi 170 mmol / dan što odgovara 9,9 g soli. Meta analiza 26 kliničkih pokusa pokazuje da smanjenje izlučivanja natrija u 24 – satnom urinu za 78 mmol rezultira sniženjem SAT za 2 mmHg i DAT za 1 mmHg u normotenzivnih osoba, a u hipertoničara sniženjem SAT za 5 mmHg i DAT za 2,7 mmHg (15).

Studija TOHP I i II (*Trials of Hypertension Prevention*) pokazuje da smanjenje unosa soli za 2 – 2,5 g / dan smanjuje za 30% nastanak KV komplikacija (15).

Prekomjerni unos soli može doprinijeti nastanku rezistentne hipertenzije. Jedan od pretpotstavljenih učinaka soli na porast AT je povećanje volumena izvanstanične tekućine i perifernog vaskularnog otpora dijelom zbog aktivacije simpatičkog živčanog sustava (3).

Smanjenje unosa kuhinjske soli može pridonijeti smanjenju doze i broja antihipertenziva uključenih u terapiju, pogotovo u osoba sa slabije odgovarajućim RAS (npr. Crnci, starije osobe, dijabetičari, osobe s kroničnom bubrežnom bolesti) (3). Aktivacija RAS skupa s aktivacijom simpatičkog sustava suprotstavlja se učinku smanjenog unosa natrija na snižavanje AT. Antihipertenzivni učinak smanjenog unosa soli veći je ako se mijenjaju i druge životne navike (1).

**Najnovije ESH/ESC smjernice preporučuju smanjiti unos soli na 5 do 6 g dnevno.**

### **5. 1. 2. SMANJENJE UNOSA ALKOHOLA**

Postoji linearna veza između konzumiranja alkohola, vrijednosti AT i prevalencije hipertenzije. Stalno (redovno) konzumiranje alkohola povišuje AT u liječenih hipertoničara. Prelazak s umjerenog na prekomjerno konzumiranje alkohola

povezano je s povišenim AT i povećanim rizikom od moždanog udara (3), pogotovo kod epizodičnog konzumiranja u svrhu opijanja (engl. *binge drinking*) (1). Zabilježen je porast AT nakon akutnog ustezanja u osoba koje piju 5 ili više standardnih pića na dan (tj. vjerojatno će se takvim osobama početkom tjedna dijagnosticirati porast AT ako obično piju preko vikenda) (1).

Studija PATHS (The Prevention And Treatment of Hypertension Study) pokazuje da je smanjenje alkohola tijekom 6 mjeseci dovelo do sniženja AT za 1,2 / 0,7 mmHg u odnosu na kontrolnu skupinu (3).

**Preporuka je ograničiti unos alkohola na 20 – 30 g etanola dnevno (to odgovara 720 ml piva, 300 ml vina, 60 ml žestokog pića) u hipertenzivnih muškaraca i na 10 – 20 g u hipertenzivnih žena (3, 15).**

### **5. 1. 3. PRESTANAK PUŠENJA**

Pušenje predstavlja glavni rizik aterosklerotskim KV bolestima. Pušenje uzrokuje porast AT i broja otkucaja srca što traje duže od 15 minuta nakon pušenja jedne cigarete, a kao posljedica stimulacije živčanog simpatičkog sustava na centralnom nivou i na živčanim završecima. Zabilježen je paralelni porast plazmatskih kateholamina i AT (3).

Pomoću KMAT pokazalo se da su dnevne vrijednosti AT više u neliječenih hipertoničara pušača i pušača urednih vrijednosti AT u odnosu na nepušače (3).

U svrhu prevencije velikog broja KV bolesti uključujući i moždani udar i infarkt miokarda, **sve pušače treba savjetovati da prestanu pušiti**. Pasivno pušenje također izaziva porast rizika od bolesti povezanih s pušenjem (3).

### **5. 1. 4. DRUGE DIJETETSKE PROMJENE**

Općenito, hipertenzivne bolesnike bi trebalo savjetovati da jedu (3):

- povrće i voće (300 – 400 g na dan raspoređeno u više obroka), uz napomenu da pretili osobe trebaju voditi računa o udjelu ugljikohidrata; KP: I i RD: A i B
- mliječne proizvode s niskim udjelom masnoća; KP: I i RD: A i B
- prehrambena i topljiva vlakna
- proteine iz biljnih izvora;
- da smanje unos zasićenih masti i kolesterola;

- mediteranska prehrana koja uključuje veći unos ribe (najmanje dva puta tjedno) (3). Povoljan učinak omega 3 masnih kiselina pokazan je u meta analizi 36 randomiziranih studija (15) (2114 ispitanika uzimalo je približno 3,7 g / dan ribljeg ulja). Nakon 12 tjedana SAT se snizio za 2,1mmHg a DAT za 1,6 mmHg.

Meta analiza (16 randomiziranih kontroliranih studija, 1010 ispitanika) pokazala je da unos 450 – 1235 ml kave dnevno povisi SAT za 2,04 a DAT za 0,73 mmHg. Najjače je djelovala kuhana a najslabije instant kava. Meta analiza talijanskih autora iz 2007. godine pokazala je da konzumiranje kave nije udruženo s povišenim rizikom od koronarne bolesti i da uzimanje kave bez kofeina također ne povisuje rizik. Zaključuje se da nema razloga ograničavati umjeren unos kave (15).

Neke studije govore o povoljnom učinku Ca i Mg na sniženje AT, ali nema dovoljno pouzdanih podataka koji bi preporučili unos Ca i Mg u liječenju hipertenzije (1).

Iako kalij ima povoljan učinak na sniženje AT pri njegovom unosu treba voditi računa o stanju bubrega i lijekovima koji utječu na njegovo izlučivanje (15).

### **5. 1. 5. SMANJENJE TJELESNE MASE**

Prekomjeran sadržaj tjelesne masti predispozicija je za povišeni AT. Ako se tjelesna masa (TM) poveća za 5% povećava se rizik od hipertenzije tijekom 4 godine za 30%. Prema studiji *Framingham Heart Study* debljini se pripisuje 78% hipertenzije u muškaraca i 65% u žena (15).

Pretpostavljeni mehanizam koji povezuje povišenu TM i krvni tlak je povećana bubrežna reapsorpcija natrija i povećanje izvanstanične tekućine. Tome doprinosi i stimulacija RAS-a i simpatičkog živčanog sustava. Dalje, spominju se i smanjena inzulinska osjetljivost, te povišena aktivnost leptina i upalnih citokina (15).

Umjereni gubitak tjelesne mase (s ili bez smanjenja unosa natrija) može u osoba s prekomjernom tjelesnom masom i visoko normalnim AT spriječiti hipertenziju.

Podatci meta analize (25 randomiziranih kontroliranih kliničkih studija) pokazuju da prosječan gubitak od 5,1 kg tjelesne mase snižava SAT za 4,4 mmHg a DAT za 3,6 mmHg. Naglašava se važnost smanjenja TM ali i održavanja stabilnih vrijednosti TM (3).



**Preporuka za sve normotenzivne osobe (kao prevencija hipertenziji) i hipertenzivne osobe (kako bi snizili AT) je smanjiti TM do indeksa tjelesne mase (ITM) 25 kg/m<sup>2</sup>. Također opseg struka u muškaraca treba biti manji od 102 cm a u žena manji od 88 cm (3).**

Osim što smanjenje TM snižava AT postoje dokazi o povoljnim učincima na pridružene čimbenike rizika (inzulinska rezistencija, hiperlipidemija, HLK, opstruktivna apneja u spavanju) (1).

U pojedinaca srednje dobi pokazan je progresivni porast tjelesne mase (0,5 – 1,5 kg godišnje) (1).

Umjereni gubitak tjelesne mase može omogućiti smanjenje doze lijekova. Lijekovi za sniženje tjelesne mase različito utječu na krvni tlak (15). Tako npr. orlistat dovodi do sniženja AT (2,5 / 2,0 mmHg) a sibutramin koji je izbačen iz uporabe i povučen s tržišta dovodio je do porasta AT (1,16 / 2,04 mmHg).

#### **5. 1. 6. REDOVITA FIZIČKA AKTIVNOST**

Epidemiološke studije pokazuju da redovita fizička aktivnost pridonosi prevenciji i terapiji hipertenzije, snižava KV rizik i mortalitet. Meta analiza randomiziranih kontroliranih studija pokazala je da dinamičko aerobno vježbanje (izdržljivost) općenito snižava sistolički i dijastolički tlak u mirovanju za 3,02 / 2,4 mmHg (3). Sniženje je bilo veće u hipertenzivnoj skupini (6,9 / 4,9 mmHg) u odnosu na normotenzivnu (1,9 / 1,6 mmHg). AT su snižavali i umjereni stupnjevi tjelovježbe koji su također smanjili tjelesnu masu, udio tjelesne masti i opseg struka. Nasuprot tome, osjetljivost na inzulin i razina HDL kolesterola se povećala (1).

Pretpostavljeni mehanizam povoljnog učinka aerobnog napora je: povećano stvaranje dušikovog oksida, povećana osjetljivost na inzulin, smanjenje krutosti arterijske stijenke i smanjenje abdominalne masnoće (15).

**Hipertenzivnim osobama preporuča se najmanje 30 minuta dinamičnog aerobnog vježbanja srednjeg intenziteta (šetnja, trčanje, vožnja bicikla ili plivanje) 5 – 7 dana u tjednu (KP: I, RD: A, B) (3).**

Dinamični rezistentni treninzi (dinamička tjelovježba koja povećava izdržljivost i kondiciju) smanjivali su AT u mirovanju za 3,5 / 3,2 mmHg. Mogu se preporučiti i ovakvi oblici tjelovježbe 2 – 3 dana u tjednu. Uvođenje fizičkog napora mora biti postepeno (3).

Intenzivno izometrično vježbanje (npr. dizanje utega) može dovesti do porasta AT (1) i ne preporučuje se (3).

## 5. 2. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Povoljni učinci antihipertenzivnog liječenja posljedica su snižavanja AT *per se*.

Pri izboru lijeka (liješkova) treba voditi računa o (1):

- ranijem iskustvu pacijenta s lijekovima;
- KV profilu rizika pacijenta (djelovanje lijekova na KV čimbenike rizika);
- povoljniji utjecaj pojedinih lijekova s obzirom na stanja poput subkliničkog oštećenja organa, kliničke KV bolesti, bubrežne bolesti i dijabetesa;
- stanjima koja ograničavaju uporabu pojedinih antihipertenziva;
- interakcijama s drugim lijekovima koje pacijent koristi;
- cijena lijekova? Cijena ne smije imati prednost pred učinkom lijeka, njegovim podnošenjem i zaštitom pacijenta;

Antihipertenzivni učinak mora trajati 24 sata. Prednost imaju lijekovi koji se daju jedanput dnevno. Svih 5 glavnih skupina antihipertenziva prikladno je za započinjanje i održavanje terapije (kao monoterapije ili međusobnim kombinacijama).

Glavne skupine antihipertenziva (1, 3):

- beta blokatori;
- diuretici (tiazidi);
- blokatori kalcijevih kanala;
- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima;
- antagonisti angiotenzinskih receptora.

Osim pet glavnih skupina antihipertenziva, najnovije ESH/ESC smjernice kao ostale antihipertenzive navode blokatore  $\alpha_1$  receptora, inhibitore renina (noviji lijekovi) koji imaju određena ograničenja, antagoniste aldosterona, antiadrenergike koji djeluju centralno, te lijekove s učinkom na arterijsku glatku muskulaturu (npr. natrijev nitroprusid kod hipertenzivne krize). Ovi lijekovi se mogu koristiti u kombinaciji s ostalim antihipertenzivima.

## 5. 2. 1. BETA BLOKATORI

### Mehanizam djelovanja

Spadaju u jednu od glavnih skupina antihipertenziva. Glavni učinak je na KV sustav. Blokiraju  $\beta_1$  adrenoreceptore u srcu. Smanjuju minutni volumen srca, srčanu frekvenciju i snagu kontrakcije (9).

Osnovne razlike između  $\beta$  blokatora (tablica 8):

- Selektivnost za  $\beta_1$  adrenoreceptore – nebivolol, bisoprolol, atenolol i metoprolol. Selektivnost se gubi pri većim dozama lijeka. Što lijek ima veću selektivnost za  $\beta_1$  adrenoreceptore to će i nuspojave za bolesnike s dijabetesom i opstruktivnom bolešću pluća biti manje. Neselektivni blokatori: propranolol, oksprenolol, sotalol.
- Razlika u farmakokinetici – lipofilnost supstancije znači dodatne nuspojave zbog boljeg prodiranja u središnji živčani sustav (najlipofilniji je propranolol);
- Vazodilatacijski učinak – karvedilol i labetalol (blokada  $\alpha_1$  receptora), nebivolol potiče otpuštanje dušikovog oksida;
- Sotalol– u niskim dozama blokator je  $\beta$  adrenergičkih receptora a u višim i kalcijevih kanala (antiaritmički učinak); neselektivni  $\beta$  blokator (9).

### Primjena:

1. Antihipertenzivni učinak – smanjuju minutni volumen, utječu na baroreceptore (osjetljivost), smanjuju oslobađanje noradrenalina (iz presinaptičkih završetaka), aktivnost plazmatskog renina i dr. Povećavaju rizik od dijabetesa (izuzev vazodilatacijskih, tablica 9).
2. Akutni infarkt miokarda – daju se već u prvim satima nakon nastupa ovog događaja (smanjuju zonu infarkta, mortalitet i dr.)
3. Sekundarna prevencija nakon akutnog infarkta miokarda
4. Angina pectoris – sniženje srčane frekvencije, AT i kontraktilnosti srca dovodi do manje potrebe srca za kisikom. Koriste se niže doze od antihipertenzivnih. Smanjena je smrtnost.
5. Insuficijencija srca – primjenjuju se niske doze koje se postupno povišuju.
6. Srčane aritmije

Interakcije: verapamil (parentalno) u kombinaciji s  $\beta$  blokatorom može dovesti do srčanog zastoja;  $\beta$  blokatori u kombinaciji s adrenalinom, MAO inhibitorima i ostalim simpatomimeticima mogu dovesti do hipertenzivne reakcije. U dijabetičara koji primaju inzulin mogu se prikriti simptomi hipoglikemije. Kombinacija beta blokatora i diuretika rezultira većim hipotenzivnim učinkom, hipokalijemija može povećati rizik od nastanka ventrikularnih aritmija. Kombinacija s nesteroidnim protuupalnim lijekovima npr. ibuprofenom smanjuje hipotenzivni učinak (9).

Beta blokatori prisutni u Hrvatskoj prikazani su u tablici 10 (16).

Sigurne i moguće kontraindikacije su navedene u tablici 11 (3). Neselektivni beta blokatori ne smiju se davati astmatičarima jer pri visokim dozama gube selektivnost (9).

U Hrvatskoj je registrirana kombinacija  $\beta$  blokatora i tiazida: bisoprolol + hidroklorotiazid i nebivolol + hidroklorotiazid (16, 17).

Česte nuspojave (9): bradikardija, AV blok, srčana dekompenzacija, hipotenzija, bronhospazam, parestezije, Raynaudov fenomen, mučnina, povraćanje, mentalna depresija, nesanica.

#### **Usporedba betablokatora s drugim antihipertenzivima:**

- Ukupni mortalitet i KV događaji: gori od blokatora kalcijских kanala (ali ne i od diuretika i blokatora renin - angiotenzinskog sustava RAS).
- Učinak na nastanak moždanog udara: gori od blokatora kalcijских kanala i blokatora RAS.
- Učinak na koronarnu bolest: jednak blokatorima kalcijских kanala, blokatorima RAS i diureticima.
- Podjednako učinkoviti u prevenciji koronarnih događaja u odnosu na ostale diuretike i visoko učinkoviti u prevenciji KV događaja u pacijenata s nedavnim infarktom miokarda i u onih s srčanim zatajenjem.
- Više nuspojava i manja učinkovitost u odnosu na blokatore RAS i blokatore kalcijских kanala u regresiji ili odgađanju oštećenja organa.

Imaju tendenciju povećanja tjelesne mase (pogotovo u kombinaciji s diureticima), olakšavaju nastanak dijabetesa u osoba koje imaju predispoziciju dijabetesa. To nije slučaj s  $\beta$  blokatorima s vazodilatacijskim učinkom (3).

Stanja koja daju prednost ovim lijekovima u odnosu na druge antihipertenzive prikazana su u tablici 12.

Tablica 8. Farmakokinetičke karakteristike  $\beta$  blokatora (18)

Neselektivni	lipofilnost	eliminacija	$t_{1/2}$ (sati)	$t_{maks}$ (sati)
Propranolol	+++	jetra	4	1-3
Karvedilol	+++	jetra	5-6	1,5
Sotalol	+/0	bubrezi	13-17	2-3
Oksprenolol	+++	jetra	3,2	2-3
Selektivni	lipofilnost	eliminacija	$t_{1/2}$ (sati)	$t_{maks}$ (sati)
Atenolol	0/-	bubrezi	6-10	2-4
Metoprolol	+++	jetra	3-4	0,5-3
Bisoprolol	++	jetra	9,6	2-3
Nebivolol	+++	jetra	8-27	0,5-4

Preuzeto iz Boršo G. i sur. Medicus 2007;16:179\_183.

Tablica 9. Mehanizam kojim  $\beta$  blokatori utječu na metabolizam glukoze (18)

1. smanjena sekrecija inzulina (beta 2-receptori)
2. smanjena periferna utilizacija glukoze
3. smanjen periferni protok krvi (povećan periferni vaskularni otpor)
4. stimulacija glikogenolize putem alfa 2-receptora
5. povećanje tjelesne mase
6. povećana inzulinska rezistencija

Preuzeto iz Boršo G. i sur. Medicus 2007;16:179\_183.

Tablica 10. Beta blokatori registrirani u Hrvatskoj koji su na Listi lijekova HZZO-a.

Naziv lijeka	Oblik lijeka- tablete, mg	DDD (mg), indikacija i doziranje u mg/dan
Propranolol	40	DDD: 160; AP: 80-320 (u 2-4 doze); aritmije: 3-4x10-30; hipertenzija: PD 2x40, DO 120-240. Max: 400; HOK: 3x10-40
Sotalol	80	DDD:160;Ventrikularna tahikardija: PD 2x80(pp povećati na 3x80, 2x160, pp i više); fibrilacija atriya: PD 2x80 (pp 3x80). Uzeti prije jela. U bolesnika s zatajivanjem bubrega prilagoditi dozu.
Bisoprolol	1,25; 2,5; 3,75; 5 ; 10 film tablete i tablete	DDD:10; AH: 1x5 (pp i 1x10), blaža AH: 1x2,5; AP: 1x5 (pp i 1x10), napomena 1; kronično SZ: PD 1x1,25 pa povećavati dozu tjedno za 1,25 do DO 1x10
Metoprolol	25, 50 i 100 tablete s produljenim otpuštanjem	DDD: 150; AH: 1x50-100; AP: 1x100-200 (pp povećati ili kombinirati s nitratima); stabilno SZ klasa II: PD 1x25 (povećavati do ciljane doze 1x200); stabilno SZ klasa III-IV: PD 1x12,5 (povećavati do maksimalno 1x200); aritmija: 1x100-200(pp povećati); profilaksa nakon IM: 1x200 kao DO; profilaksa migrene: 1x100-200
Atenolol	25, 50 i 100	DDD: 75; AH: PD 1x50 (pp povećati na 100); AP: PD 50 (pp povisiti na 1x100); nakon IM: 100 (u 1 ili 2 doze); ostale indikacije: 1x50 (pp povećati na 200). Napomena 2.
Nebivolol	5	DDD:5; AH: 1x5 (insuficijencija bubrega pola doze); kronično SZ: PD 1,25 (povećavati do max. 10);
Blokatori $\alpha$ i $\beta$ adrenergičkih receptora		
Karvedilol	3,125; 6,25; 12,5; 25	DDD: 37,5; AH: PD 1x12,5, nakon 2 dana na 1x25 (pp dalje na 1x50 ili 2x25); AP: PD 2x12,5, nakon 2 dana 2x25; simptomatsko kronično SZ: PD 2x3,125 2 tjedna, postupno povećavati do 2x25.
<i>Kombinacija <math>\beta</math> blokatora i tiazda</i>		
Bisoprolol+hidroklorotiazid	film tablete (2,5+6,25); (5+6,25); (10+6,25); (5+12,5); (10+25);	AH: PD 1film tableta ujutro, pp se može kasnije povisiti
Nebivolol+hidroklorotiazid	(5+25); (5+12,5) film tablete	1 film tableta dnevno uz obrok
<i>Kombinacija <math>\beta</math> blokatora i ostalih antihipertenziva</i>		
Metoprolol+felodipin	tablete s produljenim oslobađanjem (50+5)	AH: 1x1 ujutro (pp 1x2 tablete) na tašte ili uz lagan obrok
Bisoprolol+amlodipin	(5+5); (5+10); (10+5); (10+10)	AH: 1x1 ujutro

Legenda: DDD: definirana dnevna doza (pretpostavljena prosječna doza održavanja po danu za lijekove korištena za njihovu glavnu namjenu u odraslih, definicija po WHO); AP: angina pektoris; AH: arterijska hipertenzija; PD: početna doza; DO: doza održavanja; HOK: hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija; pp: po potrebi; SZ: srčano zatajenje; IM: infarkt miokarda; Napomena 1: u bolesnika s terminalnom bubrežnom insuficijencijom ili teškom jetrenom insuficijencijom maksimalna doza je 10 mg/dan.

Napomena 2: u bolesnika s smanjenom bubrežnom funkcijom prilagoditi dozu

Napomena 3: oksprenolol nije naveden u tablici jer se ne nalazi na Listi lijekova HZZO-a i nije dostupan u praksi.

Tablica 11. Sigurne i moguće kontraindikacije za upotrebu antihipertenziva; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2190;

Lijek	Sigurne kontraindikacije	Moguće kontraindikacije
Tiazidski diuretici	Giht	Metabolički sindrom Intolerancija glukoze Trudnoća Hiperkalcemija Hipokalijemija
Beta blokatori	Astma AV blok (stupanj 2 ili 3)	Metabolički sindrom Intolerancija glukoze Sportaši i fizički aktivni pacijenti Kronična opstruktivna bolest pluća (osim za vazodilatacijske beta blokatore)
Blokatori kalcijevih kanala (dihidropiridinski)		Tahiaritmije Zatajivanje srca
Blokatori kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem)	AV blok (stupanj 2 ili 3) Ozbiljna disfunkcija LV Zatajivanje srca	
ACE inhibitori	Trudnoća Angioneurotski edem Hiperkalijemija Obostrana stenoza bubrežnih arterija	Potencijalne trudnice
Antagonisti angiotenzinskih receptora	Trudnoća Hiperkalijemija Obostrana stenoza bubrežnih arterija	Potencijalne trudnice
Antagonisti mineralokortikoidnih receptora	Akutno ili ozbiljno bubrežno zatajenje (eGFR < 30 ml / min) Hiperkalijemija	

Legenda: AV: atrijskoventrikularni; eGFR: procijenjena stopa glomerularne filtracije.

Tablica 12. Antihipertenzivni lijekovi i prednost u specifičnim stanjima; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2190;

Stanje	Lijek
<b>Supkliničko oštećenje organa</b>	
LVH	ACEI, CA, ARB
Asimptomatska ateroskleroza	CA, ACEI
Mikroalbuminurija	ACEI, ARB
Bubrežna disfunkcija	ACEI, ARB
<b>Klinički događaj</b>	
Prethodni moždani udar	Bilo koji lijek koji snižava AT
Prethodni infarkt miokarda	BB, ACEI, ARB
Angina pectoris	BB, CA
Zatajivanje srca	Diuretik, BB, ACEI, ARB, AMR
Aneurizma aorte	BB
Fibrilacija atrijska, prevencija	Uzeti u obzir ARB, ACEI, BB ili AMR
Fibrilacija atrijska, permanentna	BB, ne – dihidropiridinski CA
Bubrežno zatajivanje / proteinurija	ACEI, ARB
Periferna arterijska bolest	ACEI, CA
<b>Druga stanja</b>	
ISH (stariji)	Diuretik, CA
Metabolički sindrom	ACEI, ARB, CA
Šećerna bolest	ACEI, ARB
Trudnoća	Metildopa, BB, CA
Crna rasa	Diuretik, CA

Legenda: LVH: hipertrofija lijevog ventrikula (klijetke); ISH: izolirana sistolička hipertenzija, ACEI: ACE inhibitori; ARB: antagonisti angiotenzinskih receptora; CA: blokatori kalcijevih kanala; BB: beta blokatori; AMR: antagonisti mineralokortikoidnih receptora; AT: arterijski tlak.

## 5. 2. 2. DIURETICI

Tiazidski diuretici koriste se kao glavni diuretici u liječenju hipertenzije tj. oni s kojima se može započeti i održavati antihipertenzivna terapija.

### Mehanizam djelovanja diuretika

Utječu na volumen i sastav tjelesnih tekućina u različitim bolestima.

Smanjuju tubularnu reapsorpciju natrijevih iona, pasivno se gubi voda i tvari otopljene u njoj (9).



Diuretike prema mjestu djelovanja dijelimo na one koji djeluju na: proksimalni tubul, Henleovu petlju, distalni tubul i sabirni tubul (2).

Podjela diuretika prema načinu djelovanja (2):

- interakcija sa specifičnim membranskim proteinima –tiazidi i njima slični diuretici, furosemid, amilorid i triamteren;
- osmotski učinak
- interakcija s enzimima - acetazolamid
- interakcija s hormonskim receptorima –spironolakton

### **Primjena diuretika:**

**Diuretici Henleove petlje** blokiraju  $\text{Na}^+ / \text{K} / 2\text{Cl}^-$  suprijenosnika u uzlaznoj grani petlje. Povećavaju urinarnu sekreciju Na, K, i Cl (ali i Ca i Mg). Predstavnici su **furosemid** (registriran u Hrvatskoj u obliku tableta od 40 i 500 mg i ampula 20 mg / ml, 250 mg / 10 ml) i **torasemid** (dostupan u obliku tableta od 5 i 10 mg). Da bi djelovali moraju biti izlučeni u urinu (nema učinka kod anurije). Povišenje doze povećava diurezu. Snažni su diuretici. Indikacije furosemida: sve vrste edema, hipertenzija (kad se primjenjuju oralno-blaga do umjerena hipertenzija). Mogu se primjenjivati u hipertoničara s disfunkcijom bubrega (tu tiazidi ne djeluju), te u situacijama koje zahtijevaju bržu i jaču diurezu (hipertoničari s kongestivnim zatajenjem srca) (9).

**Amilorid i triamteren** blokiraju natrijske kanale s luminalne strane distalnog tubula i sabirnih kanalića. Spadaju u diuretike koji čuvaju kalij. Salureza (eliminacija soli) je slaba. Registrirani su u Hrvatskoj u kombinaciji s hidroklorotiazidom.

**Spironolakton** je blagi diuretik. Sprječava učinke aldosterona na sintezu proteina ionskih kanala i pojedinih enzima. Spada u diuretike koji štede kalij. U esencijalnoj hipertenziji koristi se kao dodatni antihipertenziv. Registrirani su oralni oblici od 25, 50 i 100 mg. Pokazao je korisne učinke kod srčanog zatajenja, može se koristiti kao 3. ili 4. linija antihipertenzivnog liječenja i pomaže u učinkovitom tretiranju primarnog aldosteronizma. Nuspojave: ginekomastija, poremećaj menstrualnog ciklusa, impotencija. **Eplerenon** (registrirani oralni oblici od 25 i 50 mg) je noviji blokator aldosterona, nema endokrinoloških sporednih učinaka, koristi se za liječenje zatajenja srca nakon infarkta miokarda.

**Tiazidi** su diuretici niskog praga (povećanje doze ne povećava učinak). Djeluju tamo gdje završni dio uzlaznog kraka Henleove petlje prelazi u distalni tubul. Blokiraju  $\text{Na} /$

K transporter (s luminalne strane). Tiazidi djeluju i na krvne žile (vazodilatacija). U Hrvatskoj je **hidroklorotiazid** (poluvrijeme izlučivanja je 2,5 sata) registriran u kombinacijama s diureticima koji štede kalij. Optimalna dnevna doza je 12,5 mg (iznimno 25 mg). **Klortalidon** se koristi u liječenju hipertenzije i može se koristiti kod svih oblika edema koji uključuju retenciju soli (zbog srčane, bubrežne i jetrene bolesti, edemi uz liječenje kortikosteroidima i estrogenima). Također se primjenjuje (paradoksalan učinak-smanjenje diureze) u liječenju insipidnog dijabetesa. Poluvrijeme izlučivanja mu je 44 h. Uzima se 1 (do najviše dvije) tableta od 25 mg na dan. **Indapamid** u nižim dozama djeluje kao vazodilatator (2,5 mg), u višim dozama (5 mg) pokazuje i diuretički učinak. Indiciran je za blagu i umjerenu hipertenziju. U Hrvatskoj je registriran SR oblik od 1, 5 mg (smanjuje nuspojave – hipokalijemiju, stalnim otpuštanjem osigurana učinkovita stalna koncentracija). Ima manje negativno djelovanje na inzulinsku rezistenciju i netoleranciju glukoze.

Sigurne i moguće kontraindikacije tiazidskih diuretika prikazane su u tablici 11 (3). Bolesnici s poznatom uričkom dijatezom i dijabetičari trebaju se češće kontrolirati da im se po potrebi prilagodi terapija, jer diuretici osim što mogu dovesti do povišenja glikemije mogu inhibirati renalno izlučivanje urata (može doći do povišenja uricemije) (9).

Nuspojave tiazida će biti manje izražene pri primjeni svaki dan u najnižoj učinkovitoj dozi. Prednost primjene diuretika u specifičnim stanjima prikazuje tablica 12 (3). S uspjehom se primjenjuju u starijih i treba im dati prednost kod žena u menopauzi jer povećavaju reapsorpciju kalcija u tubulima i smanjuju njegovo renalno izlučivanje (zaštita od osteoporoze) (9).

Nuspojave diuretika: nastaju zbog poremećaja ravnoteže elektrolita - hipokalijemija: slabost mišića, paralize, povraćanje, meteorizam, opstipacija, poliurija, poremećaji stvaranja i provođenja podražaja u srcu; hiponatrijemija (grčevi u listovima, slabost, gubitak apetita). Preporuča se dijeta bogata kalijem, znaju se kombinirati s lijekovima koji sadrže kalij ili s diureticima koji štede kalij (9).

Interakcije diuretika s drugim lijekovima: tiazidi i diuretici Henleove petlje-antagoniziraju hipoglikemijski učinak antidijabetika, povećana toksičnost u kombinaciji s glikozidima digitalisa (hipokalijemija); nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR, pogotovo indometacin) – povećavaju rizik nefrotoksičnosti NSAR-a, povećavaju rizik

hiperkalijemije s diureticima koji štede kalij, smanjuju diuretski učinak diuretika; diuretski učinak spironolaktona je smanjen s acetilsalicilnom kiselinom i dr. (9).

### **Kombinacije diuretika**

U slučaju nedovoljnog učinka monoterapije ili smanjenja nuspojava (hipokalijemija), koriste se fiksne kombinacije diuretika. U Hrvatskoj je registrirana kombinacija diuretika: hidroklorotiazid (50 mg) + amilorid (5 mg), a kombinacija hidroklorotiazid (25 mg) + triamteren (50 mg) - nije više dostupna u Hrvatskoj (16).

U Hrvatskoj su registrirane fiksne kombinacije diuretika uz beta blokator, ACE inhibitor, blokator kalcijevih kanala i blokator angiotenzinskih receptora (17).

### **Usporedba s drugim antihipertenzivima**

Studija ACCOMPLISH pokazala da je kombinacija diuretika s ACE inhibitorom manje učinkovita u smanjenju KV događaja nego kombinacija istog ACE inhibitora s blokatorom kalcijevih kanala (3).

## **5. 2. 3. BLOKATORI KALCIJSKIH KANALA**

### **Mehanizam djelovanja**

Samo ime ovih lijekova govori da se radi o blokiranju ulaza kalcijevih iona u stanicu kroz spore kanale (raznih tkiva, prvenstveno arteriola i miokarda). Pokazuju različito djelovanje ovisno o mjestu djelovanja (9).

### **Podjela**

1. Selektivni blokatori kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom
2. Selektivni blokatori kalcijevih kanala s izravnim učinkom na srce (9).

### **Primjena**

Koriste se kod angine pectoris, kao aritmici i antihipertenzivi. Predstavnici ovih lijekova pokazuju osim različitog učinka na krvne žile i srce, različit učinak i na bubrege. Neki (amlodipin, diltiazem, felodipin) povećavaju tlak u glomerulu (dilatiraju samo aferentnu arteriolu). Drugi, poput npr. verapamila, lacidipina i lerkanidipina čuvaju bubrežnu funkciju jer dilatiraju aferentnu i eferentnu arteriolu (9) .

1. Selektivni blokatori kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom – derivati su dihidropiridina (tablica 13). Djeluju selektivno na krvne žile (terapijske doze ne utječu na srce). Dijele se na kratkodjelujuće (nifedipin) koji izazivaju refleksnu tahikardiju i dugodjelujuće (lacidipin, amlodipin i dr.). Osim za AH, indicirani su u prevenciji stabilne angine pektoris.

2. Selektivni blokatori kalcijevih kanala s izravnim učinkom na srce – dijele se na derivate fenilalkilamina (verapamil) i derivate benzotiazepina (diltiazem) (tablica 13). Oni za razliku od onih s primarno vaskularnim učinkom djeluju i na srce (ne samo kao antiaritmici). Verapamil i diltiazem su indicirani za AH, srčane aritmije, kardiomopatiju (hipertrofičnu opstruktivnu). Verapamil se koristi za sekundarnu prevenciju infarkta miokarda (u slučaju kontraindikacije za beta blokatore). Nimodipin se koristi kod subarahnoidnog krvarenja (zbog lipofilnosti).

Kontraindikacije: arterijska hipotenzija, šok, stenoza aorte, porfirija. Nifedipin se više ne koristi za naglo snižavanje AT (zbog reaktivne aktivacije simpatikusa); kontraindiciran je u akutnom infarktu miokarda i nestabilnoj angini pektoris. Primjena blokatora kalcijevih kanala ne preporuča se kod srčanog zatajenja a kod akutnog infarkta miokarda ne prije 7. dana bolesti (9).

Tablica 13. Blokatori kalcijevih kanala registrirani u Hrvatskoj koji su na Listi lijekova HZZO-a

Naziv lijeka	Oblik lijeka	DDD (mg), indikacija i doziranje u mg/dan
Selektivni blokatori kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom		
Amlodipin	tablete 5 i 10 mg	DDD: 5mg; AH: PD je 5 mg (može se povisiti na 10 mg); kod insuficijencije jetre 2,5-5 mg/dan; kronična stabilna ili vazospastična angina: 5-10 mg/dan.
Nifedipin	tablete 20 i 40 mg	DDD: 30 mg uobičajena doza: 3x10 mg, može se povisiti na 4x10 ili 3x20 mg; AH: tablete s produljenim otpuštanjem 20 mg (doza: 2x20, može se povisiti na 2x40 mg), tablete s prilagođenim otpuštanjem 40 mg (doza: 1x40-80 mg); Indikacije: AH, AP
Nimodipin	infuzijska bočica 50 ml / 10 mg; tablete od 30 mg nisu na najnovijoj listi lijekova	DDD: 50mg za parenteralnu primjenu Indikacija: ishemijska neurološka oštećenja nakon subarahnoidnog krvarenja
Lacidipin	tablete i film tablete 4 i 6 mg	DDD: 4mg; AH: početna doza: 1x4mg (u starijih 1x2 mg), može se povisiti na 1x6mg;
Lerkanidipin	film tablete 10 i 20 mg	DDD: 10 mg; preporučena doza: 10 mg, može se povećati na 20 mg, važno ga je uzeti 15 minuta prije jela; Indikacije: AH, AP
Felodipin	tablete s produljenim oslobađanjem 5 i 10 mg	DDD: 5mg; u hipertenziji početna doza je 5mg (može se povećati na 10 mg); u angini: 2x2,5-5 mg;
<i>Selektivni blokatori kalcijevih kanala s izravnim učinkom na srce</i>		
Verapamil	tablete 40, 80, 120 mg; retard tablete 240 mg; ampule 2 ml / 5 mg	DDD: 240mg za oralne oblike angina pectoris: 3x80-120 mg; hipertenzija: početna doza je 3x80 mg ili 1x240 mg retard oblika; hipertrofička kardiomiopatija: doza se individualno prilagođava (može ići do 720 mg); dojenčad i mala djeca: 2-3x20 mg; predškolska djeca: 320 mg podijeljeno u 3 doze;
Diltiazem	tablete 60 i 90 mg	DDD: 240mg; doza: započinje se s 3x60 ili 2x90 mg (maksimalno do 480 mg); indikacije: liječenje koronarne insuficijencije, sprječavanje napada AP i vazospastične angine, postinfarktna angina, AH

Legenda: DDD: definirana dnevna doza (pretpostavljena prosječna doza održavanja po danu za lijekove korištena za njihovu glavnu namjenu u odraslih, definicija po WHO); AP: angina pectoris; AH: arterijska hipertenzija; PD: početna doza;

Primjer interakcije: ketokonazol inhibira metabolizam felodipina, lerkanidipina i dihidropiridina; diltiazem ili verapamil u kombinaciji s antiaritmikom povećavaju rizik pojavljivanja bradikardije (9).

Najčešće nuspojave: glavobolja, vrtoglavica, mučnina, proljev, periferni edemi, hipotenzija, nazalna kongestija i dr. Verapamil – konstipacija (9).

### Usporedba s drugim antihipertenzivima

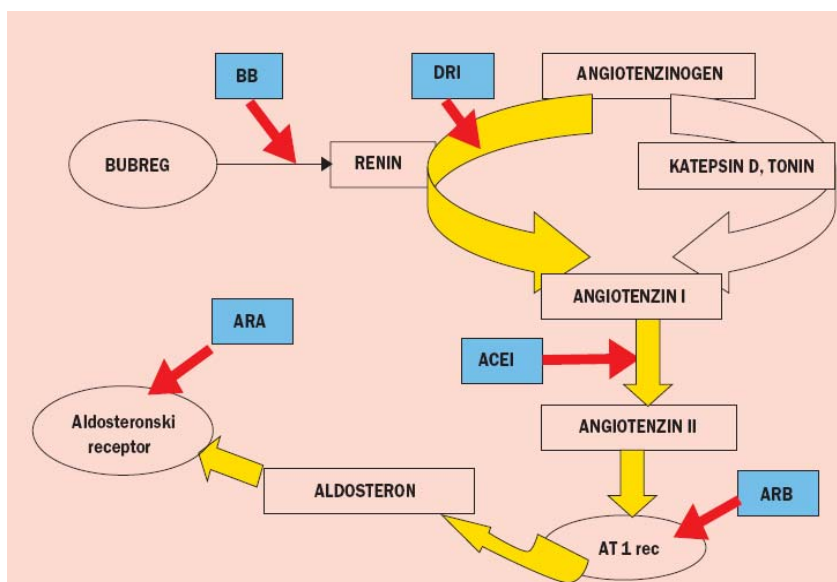
Meta analiza izvještava o boljem učinku u prevenciji moždanog udara u odnosu na druge antihipertenzive. Taj učinak povezuje se s protektivnim djelovanjem na moždanu cirkulaciju ili s nešto boljom ili ravnomjernijom kontrolom AT. Otvoreno je pitanje o slabijoj učinkovitosti blokatora kalcijских kanala na prevenciju početnog srčanog zatajenja u odnosu na diuretike, beta blokatore i ACE inhibitore. Blokatori kalcijских kanala u odnosu na placebo pokazali su 20% bolji učinak u prevenciji nastupa srčanog zatajenja, ali u odnosu na diuretike, beta blokatore i ACE inhibitore učinak je bio lošiji za 20%.

Blokatori kalcijских kanala bili su učinkovitiji od beta blokatora u usporavanju progresije karotidne ateroskleroze i smanjenju hipertrofije lijevog ventrikula. (3)

### 5. 2. 4. LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA RENIN – ANGIOTENZINSKI SUSTAV (RAS)

Mehanizam djelovanja lijekova koji djeluju na RAS prikazan je na slici 8 (19).

Slika 8. Renin – angiotenzinski sustav i mjesta učinka antihipertenzivnih lijekova



Preuzeto iz Galešić K. i sur. Medicus 2007;16:227-235.

Skrćenice - BB: beta blokatori, DRI: direktni reninski inhibitori, ACEI: ACE inhibitori, ARB: blokatori angiotenzinskih receptora, ARA: blokatori aldosteronskih receptora

Mehanizmi djelovanja lijekova koji mogu inhibirati RAS su: otpuštanje renina (beta blokatori), direktna inhibicija učinka renina, inhibicija angiotenzin – konvertirajućeg enzima (ACE), blokada AT – 1 receptora angiotenzina II i blokada aldosteronskih receptora (19).

#### **5. 2. 4. 1. INHIBITORI KONVERTAZE ANGIOTENZINA I (ACE INHIBITORI)**

##### **Mehanizam djelovanja**

Inhibiraju pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II, povećava se aktivnost renina u plazmi, a smanjuje se razina angiotenzina II i aldosterona. Inhibiranjem konverteze angiotenzina I (koja razgrađuje i bradikinin) povećava se razina bradikinina. Angiotenzin II je i tkivni čimbenik rasta stanica miokarda i medije krvnih žila. Ovi lijekovi stoga imaju učinak na regresiju hipertrofije miokarda i supresiju nastanka aterosklerotskih lezija. Važno je naglasiti da se razlikuju prema poluvremenu eliminacije, snažno se vežu za ACE pa je djelovanje često dulje od poluvremena eliminacije (9).

Prednosti primjene u odnosu na druge antihipertenzive navedeni su u tablici 12, a kontraindikacije u tablici 11 (3). Ne primjenjuju se u trudnoći i tijekom dojenja. Kontraindicirani su za vrijeme hemodijalize na visokoprotocnim membranama (9).

Dobro se podnose pa su nuspojave rijetke. Angioedem je ozbiljna nuspojava ovih lijekova. Kašalj se javlja u oko 5 – 15% bolesnika (9). ACE inhibitori dostupni u Hrvatskoj prikazani su u tablicama 14 i 14a (16).

Tablica 14. ACE inhibitori registrirani u Hrvatskoj koji su na Listi lijekova HZZO-a.

Naziv lijeka	Oblik lijeka	DDD (mg), indikacija i doziranje u mg/dan
Ramipril	tablete 1,25; 2,5; 5; 10 mg	DDD: 2,5 mg; doza u hipertenziji: PD 1x2,5 mg (poslije do maksimalno 10 mg); kongestivna srčana insuficijencija-početna doza je 1x1,25 mg (poslije do ukupno 10 mg); akutni IM-početna doza 2x2,5 (2x1,25 u slučaju nepodnošenja), najviše do 10 mg; u bolesnika s rizikom hipotenzije i s nedostatnom korekcijom soli i tekućine početna doza je 1,25 mg; u bolesnika koji se liječe diureticima prekida se uzimanje diuretika 2-3 dana prije ili im se smanjuje doza a liječenje započinje s 1,25 mg ramiprila;
Trandolapril	kapsule 0,5; 2; 4 mg	DDD: 2 mg; AH: PD 1x0,5, povećavati dozu do max. 1x4 mg (DO 1x1-2 mg), u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre PD 0,5 mg (pp povisiti max na 2 mg); disfunkcija LV nakon IM: PD 1x0,5 (povećavati do max.1x4mg), liječenje može započeti već 3. dana nakon IM
Cilazapril	tablete i film tablete 1; 2,5; 5 mg	DDD: 2,5 mg; esencijalna hipertenzija: PD 1x1 mg, uobičajena DO je 2,5-5 mg; u renovaskularnoj hipertenziji PD 0,25-0,5 mg a poslije se doza prilagođava prema krvnom tlaku; srčano zatajenje kao dopuna terapiji digitalisom i/ili diureticima: PD 1x0,5 mg (DO1-2,5 mg, max. 5 mg); u bolesnika koji se liječe diureticima prekida se uzimanje diuretika 2-3 dana prije a liječenje započinje s 0,5 mg cilazaprila;
*Perindopril,	tablete 2; 4; 8 mg; film tablete 2,5; 5; 10 mg	DDD: 4 i 5 mg; AH: PD 1x 4 ili 5 mg (pp se može povisiti na 1x8 ili 1x10mg); u SZ PD 2 ili 2,5mg (PP povisiti na 4 ili 5mg); stabilna koronarna bolest: PD 1x4 ili 5mg 2 tjedna, dalje 1x8 ili 10 mg;
Kvinapril	film tablete 5; 10; 20 mg	DDD: 15 mg; arterijska hipertenzija 1x10 mg (poslije može do DO 20-40 mg, u 1 ili 2 doze); SZ: PD 2,5 mg (maksimalno do 40 mg);
Enalapril	tablete 5; 10; 20 mg; parenteralni oblik (hipertenzivna kriza) nije odobren u Hrvatskoj;	DDD: 10 mg; esencijalna AH: PD 1x5mg, DO 10-20 mg (iznimno 40mg), kod kongestivne srčane insuficijencije PD je 2,5 mg, uobičajena DO 5-20 mg ( max. 40 mg u 1 ili 2 doze);
Lizinopril	tablete 2,5; 5; 10; 20 mg	DDD: 10 mg; esencijalna hipertenzija: PD je 1x10 mg, uobičajena DO 1x20 mg (max. 80 mg); doziranje u djece je po kilaži i godinama; SZ: PD 1x2,5 mg postupno povećanje do 1x10mg (najviše 35 mg); bolesnici koji koriste diuretike: započinje se 1x5mg; akutni IM: pva doza 5mg (unutar 24 sata od početka simptoma), nakon 24 h 5mg, nakon 48 h 10 mg, nakon toga 1x10 mg.
Fosinopril	tablete 10; 20 mg	DDD: 15 mg; AH: započinje se s10 mg, uobičajena DO je 10-40 mg (maksimalno 80 mg); kongestivno SZ: početna doza je 10 mg i postupno se titrira do ukupno 1x40 mg.
Zofenopril	film tablete 7,5 i 30 mg	DDD: 30 mg; AH: PD 1x15 mg, uobičajena DO 1x30mg (max. 1x60 ili 2x30 mg); akutni IM: liječenje započeti unutar 24h od pojave simptoma i nastaviti 6 tjedana (2x7,5 mg prva 2 dana, 2x15 mg 3.i4. dan, dalje 2x30 mg)

Legenda: DDD: definirana dnevna doza (pretpostavljena prosječna doza održavanja po danu za lijekove korištena za njihovu glavnu namjenu u odraslih, definicija po WHO); AP: angina pektorisa; AH: arterijska hipertenzija; PD: početna doza; DO: doza održavanja; LV: lijevi ventrikul; IM: infarkt miokarda; SZ: srčano zatajivanje;

\*postoje dva pripravka perindoprila (bioekvivalentni su, 4-8 mg jednog odgovara 5-10 mg drugog)



Tablica 14a. **Kombinacije s ACE inhibitorima** registrirane u Hrvatskoj i na Listi lijekova HZZO-a.

<i>Kombinacije ACE inhibitor + diuretik</i>		
Enalapril + hidroklorotiazid	tablete 10+25; 10+12,5; 20+12,5 mg	uobičajena doza: 1x1-2 tablete
Lizinopril + hidroklorotiazid	tablete 10+12,5; 20+12,5; 20+25 mg	uobičajena doza: 1x1 tableta
Fosinopril + hidroklorotiazid	tablete 20+12,5 mg	uobičajena doza: 1x1 tableta
Cilazapril + hidroklorotiazid	tablete i film tablete 5+12,5 mg	doza: 1x1 tableta
Ramipril + hidroklorotiazid	tablete 2,5+12,5; 5+25 mg	uobičajena doza: 1x1 tableta (maksimalno 2 tablete)
Kvinapril + hidroklorotiazid	film tablete 10+12,5; 20+12,5 mg	uobičajena doza: 1x1 film tableta
Zofenopril+hidroklorotiazid	film tablete (30+12,5 mg)	uobičajena doza: 1x1 film tableta
Perindopril + indapamid	film tablete 2,5+0,625; 5+1,25; 10+2,5 mg. tablete 4+1,25 ; 8+2,5; 2+0,625 mg;	preporučena doza je 1x1 tableta; u slučaju potrebe može se s slabije kombinacije preći na jaču
<i>Kombinacije ACE inhibitor + blokator kalcijских kanala</i>		
Perindopril + amlodipin	tablete 10+5; 10+10; 5+5; 5+10; 4+5; 4+10; 8+5; 8+10 mg	preporučena doza je 1x1 tableta
Ramipril + felodipin	tablete s produljenim oslobađanjem 2,5+2,5; 5+5 mg	uobičajena doza je 1x2,5+2,5, u slučaju potrebe može se udvostručiti
Trandolapril + verapamil	tablete s prilagođenim oslobađanjem 2+180; 4+240 mg: Kombinacija 2+240 nije obuhvaćena najnovijom listom	uobičajena doza: 1x1 tableta
Ramipril + amlodipin	kapsule 2,5+2,5, 5+5, 5+10, 10+5, 10+10	doza: 1x1 kapsula

Legenda: DDD: definirana dnevna doza (pretpostavljena prosječna doza održavanja po danu za lijekove korištena za njihovu glavnu namjenu u odraslih, definicija po WHO); AP: angina pectoris; AH: arterijska hipertenzija; PD: početna doza; DO: doza održavanja; LV: lijevi ventrikul; IM: infarkt miokarda; SZ: srčano zatajivanje;

Kombinacija ACE inhibitora i tiazidskog diuretika ima snažniji hipotenzivni učinak, gubitak kalija je manji zbog učinka ACE inhibitora na aldosteron nego kod primjene samog tiazida (9).

Interakcije: povećavaju koncentraciju litija u plazmi zbog smanjenja njegovog izlučivanja. U kombinaciji s diureticima pokazuju povećan hipotenzivni učinak; rizik teške hiperkalijemije s diureticima koji štede kalij i antagonistima aldosterona. U kombinaciji s solima kalija povećava se rizik od hiperkalijemije. (9)

### **Usporedba s drugim antihipertenzivima**

ONTARGET analiza uspoređuje učinke ramiprila i telmisartana. Telmisartan nije bio statistički bolji u pojavi srčanih događaja i moždanog udara. Telmisartan utječe na aktivnost peroksisomnog proliferator aktiviranog receptora PPAR i tako prevenira ili odgađa početak dijabetesa. Nije bilo razlike u incidenciji dijabetesa između telmisartana i ramiprila. ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora učinkoviti su u smanjenju proteinurije i pospješuju ishod kroničnog zatajenja srca. (3):

## **5. 2. 4. 2. ANTAGONISTI ANGIOTENZINA II**

### **Mehanizam djelovanja**

Antagonisti su AT - 1 angiotenzinskih receptora. Selektivno inhibiraju ove receptore za angiotenzin (potpunija blokada učinka angiotenzina II u odnosu na ACE inhibitore). Ne blokiraju AT – II receptore koji će biti reaktivni na visoke razine angiotenzina II. Aktivnost renina u plazmi raste, stvaranje aldosterona se smanjuje što ima za posljedicu smanjenje zadržavanja natrijevih i povećanje kalijevih iona. Neće biti promjene glomerularne filtracije, protoka krvi kroz bubrege niti srčane filtracije. Ako su bolesnici bili pod visokim dozama diuretika i zbog toga im je volumen tekućine smanjen liječenje treba započeti s nižom dozom ovog lijeka (9).

### **Primjena**

Stanja koja daju prednost antagonistima AT - 1 angiotenzinskih receptora u odnosu na druge antihipertenzive navedena su u tablici 12, a one koji su registrirani u Hrvatskoj i koji su na Listi lijekova HZZO-a prikazuju tablice 15 i 15a. Losartan i

irbesartan primjenjuju se u dijabetičkoj nefropatiji uz dijabetes tipa II. Antagonisti angiotenzinskih receptora primjenjuju se nakon akutnog infarkta miokarda samo ako pacijent ne podnosi ACE inhibitor.

Bioraspoloživost je loša, poluvrijeme eliminacije je kratko (izuzev za telmisartan) pa se moraju često davati dva puta dnevno (9).

### **Nuspojave**

Glavobolja, vrtoglavice, probavne teškoće, kašalj (manje u odnosu na ACE inhibitore) (9).

### **Interakcije**

Ne smiju se primjenjivati u trudnoći. Kontraindikacije prikazuje tablica 11 (3).

Antagonisti angiotenzina u kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim lijekovima povećavaju rizik oštećenja bubrežne funkcije. Istodobna primjena s ciklosporinom povećava rizik hiperkalijemije. Antagonisti angiotenzina u kombinaciji s diureticima pokazuju povećan hipotenzivni učinak; rizik teške hiperkalijemije s diureticima koji štede kalij i antagonistima aldosterona. Smanjuju učinak eritropoetina, povećavaju serumsku koncentraciju litija. U kombinaciji s solima kalija povećava se rizik od hiperkalijemije. Istodobna primjena telmisartana i glikozida digitalisa povećava koncentraciju digoksina u plazmi (9).

### **Usporedba s drugim antihipertenzivima**

Navedena je u tablici 12.

Beta blokatori, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzinskih receptora manje su učinkoviti u crnaca (treba dati prednost diureticima i blokatorima kalcijevih kanala) (3).

Napomena: Nedostatak im je cijena.

Tablica 15. Antagonisti angiotenzina II registrirani u Hrvatskoj koji su na Listi lijekova HZZO-a

Naziv lijeka	Oblik lijeka	DDD (mg), indikacija i doziranje u mg/dan
Valsartan	film tablete 40; 80; 160; 320 mg	DDD: 80 mg; AH: preporučena doza u 1x 80 mg (pp se može povećati na 160, maksimalno na 320 mg / dan); srčano zatajenje: PD 2x40 mg (povećava se do 2x160 mg); doza se korigira kod oštećene jetre ili bubrega; nedavni IM: PD 2x20 mg, dozu povećavati na 2x40, 2x80, 2x160 mg (max. 2x160)
Eprosartan	tablete 600 mg	DDD: 600 mg; početna doza je 600 mg 1x na dan, može se povećati na maksimalno 800 mg / dan; nije potrebno prilagođavati dozu u starijih i onih s oštećenom jetrom ili bubrezima;
Losartan	film tablete i tablete 50; 100 mg tablete 12,5; 25 mg nisu obuhvaćene najnovijom listom lijekova	DDD: 50 mg; AH: uobičajena PD i DO 1x50 mg(pp se može povećati na 1x100mg); u onih s smanjenim volumenom tekućine daje se 25 mg; koncentracija u plazmi je viša u onih s cirozom jetre pa im treba dati manju dozu; smanjenje rizika od moždanog udara u hipertoničara s HLV: PD 1x50 mg (pp se može dodati hidroklorotizid i/ili se doza može povećati na 1x100 mg; SZ: PD 1x12,5 mg, titrira se tjedno i povećava do doze 1x50mg
Telmisartan	tablete 40; 80 mg tablete 20 mg nisu obuhvaćene najnovijom listom lijekova	DDD: 40 mg; liječenje se započinje s 40 mg 1x na dan (nekima je potrebno povisiti na 1x 80 mg / dan); blaga i umjerena oštećena funkcija jetre : maksimalno 40 mg;
Irbesartan	film tablete 150, 300 mg	AH: uobičajena PD i DO 150 mg 1x na dan uz obrok ili između obroka (pp može se povećati na 1x300mg); u hemodijaliziranih i onih starijih od 80 godina započinje se s 75 mg;
Kandesartan	tablete 8, 16mg tablete 4 i 32 mg nisu obuhvaćene najnovijom listom lijekova	AH: uobičajena PD i DO 1x8 mg (može se povećati na 1x16 mg, maksimalno na 1x32 mg); SZ: 1x4mg, titracija do ciljane doze 1x32 mg ili do najveće podnošljive doze obavlja se udvostručenjem doze u razmacima od najmanje 2 tjedna;

Legenda: DDD: definirana dnevna doza (pretpostavljena prosječna doza održavanja po danu za lijekove korištena za njihovu glavnu namjenu u odraslih, definicija po WHO); AP: angina pektorisa; AH: arterijska hipertenzija; PD: početna doza; DO: doza održavanja; HLV: hipertrofija lijevog ventrikula; IM: infarkt miokarda; SZ: srčano zatajivanje;

Tablica 15a. **Kombinacije s** antagonistima angiotenzina II registrirane u Hrvatskoj i na Listi lijekova HZZO-a

<i>Kombinacije antagonistima angiotenzina s hidroklorotiazidom</i>		
Losartan + hidroklorotiazid	tablete i film tablete 100+25; 100+12,5; 50+12,5 mg	PD je ujedno i DO 1x na dan (može se povisiti na maksimalno 2 tablete 1x na dan)
Eprosartan + hidroklorotiazid tablete	film tablete 600+12,5 mg	AH: doza: 1 film tableta na dan;
Valsartan + hidroklorotiazid tablete	film tablete 80+12,5; 160+12,5; 160+25; 320+12,5; 320+25 mg	AH: doziranje 1x na dan; započeti s 80+12,5 mg ali ovisno o kliničkom stanju može i s 160+25 mg (pp povećati na max. 1x320+25);
Telmisartan + hidroklorotiazid	tablete 40+12,5; 80+12,5 mg	AH: doziranje 1x na dan
Irbesartan + hidroklorotiazid	film tablete 150+12,5; 300+12,5 mg	AH: uobičajena doza 1x150+12,5 mg, pp se može povisiti na 1x300+12,5 mg;
kandesartan + hidroklorotiazid tablete	tablete 16+12,5 mg	AH: 1x1 tableta,
<i>Kombinacije antagonistima angiotenzina s blokatorima kalcijevih kanala i hidroklorotiazidom</i>		
Valsartan+amlodipin+hidroklorotiazid	film tablete 160+5+12,5; 160+5+25,; 160+10+12,5 mg	AH: doza 1x1, max 320+10+25
<i>Kombinacije antagonistima angiotenzina s blokatorima kalcijevih kanala</i>		
Valsartan + amlodipin	film tablete 80+5; 160+5; 160+10 mg	AH: doziranje 1x 1 tableta na dan; daje se onima čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran monoterapijom amlodipinom ili valsartanom;
Telmisartan+amlodipin	nije obuhvaćen najnovijom listom lijekova; tablete 40+5, 40+10, 80+5, 80+10 mg	AH: preporučena doza 1x1 tableta, max. 1x80+10

Legenda: DDD: definirana dnevna doza (pretpostavljena prosječna doza održavanja po danu za lijekove korištena za njihovu glavnu namjenu u odraslih, definicija po WHO); AP: angina pectoris; AH: arterijska hipertenzija; PD: početna doza; DO: doza održavanja; HLV: hipertrofija lijevog ventrikula; IM: infarkt miokarda; SZ: srčano zatajivanje;

### 5. 2. 4. 3. INHIBITORI RENINA

#### Mehanizam djelovanja

Inhibitori enzima renina blokiraju pretvorbu angiotenzinogena u angiotenzin 1. Neće doći do porasta aktivnosti renina u plazmi (kao kod ACE inhibitora i blokatora receptora angiotenzina) nego do smanjenja.

Antihipertenzivni učinak sličan je onom u blokatora angiotenzinskih receptora. Može biti terapijska rezerva za liječenje hipertenzije (9).

U Hrvatskoj je registriran aliskiren (tablete od 150 i 300 mg), doziranje 1x na dan (maksimalno 1x 300 mg na dan). Poluvrijeme eliminacije je 40 sati.

#### Usporedba s drugim antihipertenzivima

Zabilježeni su dokazi o snižavanju SAT i DAT kad se koristio samostalno (i u starijih i u mlađih), te da mu je učinak bolji u kombinaciji s tiazidskim diuretikom, blokatorom RAS ili blokatorom kalcijских kanala i takva kombinacija ima dobar učinak na supkliničko oštećenje organa.

Važno! Studija koja je uključivala dijabetičare (ALTITUDE) u kojoj se aliskiren koristio s blokatorom RAS zaustavljena je jer je u pacijenata s dijabetesom s visokim rizikom od kardiovaskularnih i renalnih događaja bila veća incidencija štetnih događaja, renalnih komplikacija (renalne smrti i završne faze bubrežne bolesti), hiperkalijemije i hipotenzije. Aliskiren je stoga kontraindiciran u takvim stanjima. Nisu pokazani korisni učinci na mortalitet i hospitalizaciju kod srčanog udara (3).

### 5. 2. 5. OSTALI ANTIHIPERTENZIVI

**1. Blokatori  $\alpha$  adrenergičnih receptora** su učinkoviti antihipertenzivi koji se mogu koristiti u multiplim kombinacijama lijekova. Pripadaju skupini antiadrenergika koji djeluju periferno (9). Doksazosin je korišten u ASCOT studiji kao treća linija antihipertenzivne terapije (3).

Blokatori  $\alpha$  adrenergičnih receptora blokiraju u periferiji postsinaptički receptor i smanjuju sistemni vaskularni otpor. Ne smanjuju srčani minutni volumen (nešto malo će se povećati). Ne izazivaju zadržavanje tekućine i ne utječu na aktivnost renina u plazmi. Koriste se u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate jer su ovi receptori

u velikoj mjeri prisutni u prostati. Poboljšavaju urodinamiku jer opuštaju mišiće prostate, utječu na bolji protok mokraće a opstruktivni simptomi se smanjuju (9). U Hrvatskoj su registrirana dva blokatora  $\alpha$  adrenergičnih receptora (tablica 16).

Tablica 16. Alfa blokatori registrirani u Hrvatskoj.

Naziv lijeka	Oblik lijeka	Doziranje / dan
Urapidil	kapsule 30, 60, 90 mg; amp 5ml/25mg i 10ml/50mg	DDD: 0,12g; ampule 5ml / 25 mg i 10 ml / 50 mg; doziranje: AH: započinje se s 2x30 mg (za brzo sniženje tlaka 2x60 mg), uobičajena dnevna doza održavanja 60-180 mg (podijeljeno u 2 doze); daje se parenteralno u hipertenzivnoj krizi i za kontrolirano snižavanje tlaka tijekom (nakon) operacije.
Doksazosin	tablete 2; 4 mg; tablete od 1mg nisu dostupne u praksi	DDD: 4mg; tablete; AH: početna doza je 1x1 mg (može se postupno povećavati do maksimalno 16 mg; benigna hiperplazija prostate:početna doza je 1x1 mg (može se postupno povećavati do maksimalno 1x8 mg); uobičajena doza je 2-4 mg

Legenda: DDD je pretpostavljena prosječna doza održavanja po danu za lijekove korištena za njihovu glavnu namjenu u odraslih (definicija po WHO); AH: arterijska hipertenzija;

## 2. Antiadrenergici koji djeluju centralno

Predstavnici su klonidin, metildopa i moksonidin.

Klonidin svoj antihipertenzivni učinak ostvaruje posredovanjem I1 imidazolinskih receptora. Djeluje i na  $\alpha$ 2 adrenoreceptore. Klonidin nije odobren u Hrvatskoj (9).

Metildopa je lijek izbora za kontrolu hipertenzije u trudnoći zbog provjerene sigurnosti za fetus. Stimulira postsinaptičke  $\alpha$ 2 receptore u moždanom deblu. Smanjuje aktivnost simpatičkog sustava, sistemni vaskularni otpor i razinu noradrenalina u plazmi. Primjena metildope izaziva zadržavanje tekućine u organizmu, povećavanje razine triglicerida i smanjenje razine HDL kolesterola (9). U Hrvatskoj je na listi lijekova pod generičkim nazivom.

Moksonidin selektivno stimulira I1 imidazolinske receptore u moždanom deblu. Zbog manjeg afiniteta vezanja za  $\alpha$ 2 adrenoreceptore ima manje nuspojava nego klonidin (suha usta, sedacija). Daje se u kombinaciji s drugim antihipertenzivima. U Hrvatskoj je registriran u obliku tableta od 0,2 i 0,4 mg, indikacija: esencijalna AH. Prednost mu je što smanjuje inzulinsku rezistenciju, djeluje povoljno na nivo lipida u krvi i mikroalbuminuriju (9).

### **3. Lijekovi s učinkom na arterijsku glatku muskulaturu**

Predstavnici su minoksidil i hidralazin. Ne koriste se u monoterapiji AH nego se kombiniraju s beta blokatorima (ili moksonidinom) i s diuretikom (trojna terapija) (9).

Hidralazin nije odobren u Hrvatskoj. Minoksidil je odobren za lokalnu primjenu, kao peroralni oblik nalazi se kao generički lijek i koristi za rezistentnu hipertenziju (9).

Diazoksid i natrijev nitroprusid su parenteralni oblici za bolničku primjenu (daju se kod hipertenzivne krize) (9).

### **4. Drugi antihipertenzivi**

Bosentan se koristi u liječenju plućne AH koju inače karakteriziraju povišene razine endotelina 1. Vežanje endotelina na njegove receptore rezultira vazokonstrikcijom i proliferacijom stanica glatkih mišića. Bosentan je antagonist endotelina 1 (blokira ET-A i ET-B receptore) i izaziva smanjenje vaskularnog otpora u plućima (9). U Hrvatskoj je registriran u obliku tableta od 62,5 i 125 mg.

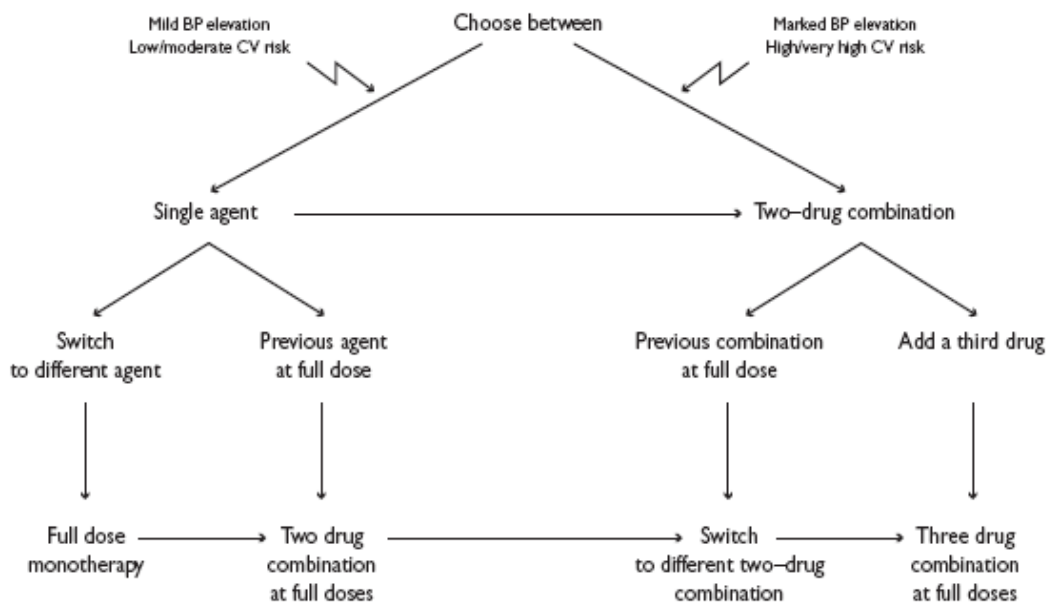
Ambrisentan je antagonist endotelinskih receptora selektivan za ET-A receptor (9). U Hrvatskoj je registriran u obliku tableta od 5 i 10 mg.

Sildenafil (inhibitor fosfodiesteraze, tipa 5) koji se primjenjuje kod plućne arterijske hipertenzije (9) registriran je u Hrvatskoj u obliku tableta od 20 mg.

## **5. 2. 6. MONOTERAPIJA ILI KOMBINIRANA TERAPIJA**

Početno liječenje (3) može biti monoterapija (u bolesnika s blagim porastom AT i niskim / umjerenim KV rizikom) ili kombinacija 2 antihipertenziva (u pacijenata s izrazito visokim AT ili visokim / vrlo visokim KV rizikom) s daljnjim povišavanjem doze ili broja lijekova ako je nužno (slika 9). Ako terapija s 2 antihipertenziva u punoj dozi nije bila uspješna ide se ili na promjenu terapije s druga 2 antihipertenziva ili dodavanje trećeg lijeka. Potreban je oprez u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom i u takvih lijek koji je neučinkovit ili minimalno učinkovit bolje je zamijeniti nego mu povećavati dozu (3).





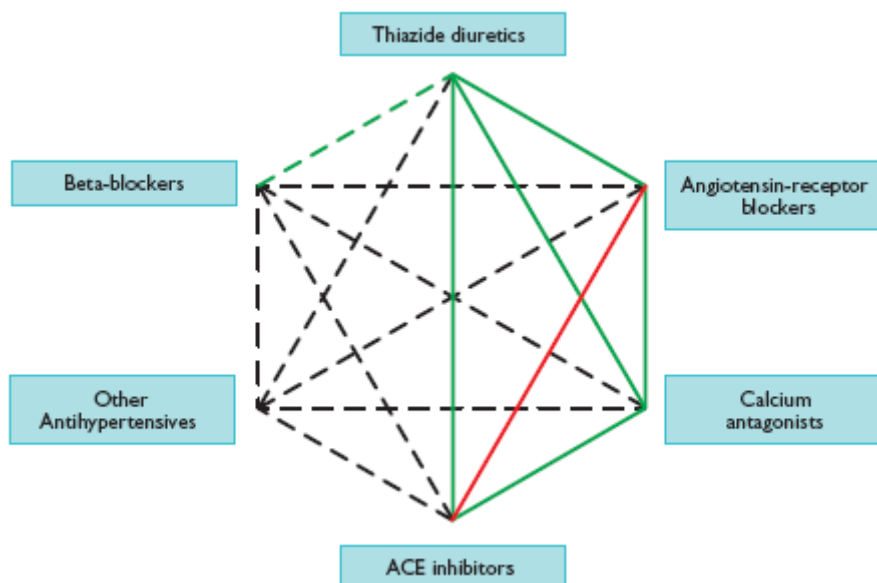
BP = blood pressure; CV = cardiovascular.

Slika 9. Strategija monoterapije i kombinirane terapije u svrhu postizanja ciljnih vrijednosti AT; preuzeto iz 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2191;

Kombinacije antihipertenziva različitih skupina (slika 10) moguće su u slučaju: da im je mehanizam djelovanja različit i komplementaran, da zajedno ostvaruju veći učinak od pojedinačnog, da se dobro podnose i da su njihove nuspojave u kombinaciji manje od monoterapije.

Danas je dostupan sve veći broj kombinacija dva hipertenziva u fiksnoj dozi što povećava suradljivost i ustrajnost pacijenta jer se smanjuje broj tableta. Kombinacija više antihipertenzivnih lijekova potrebna je u većine bolesnika.

Kombinacija dva antagonista RAS sustava se ne preporučuje (3) jer u visokorizičnih pacijenata može dovesti do završnog stadija bubrežne bolesti (ONTARGET studija: ACE inhibitor+blokator angiotenzinskih receptora), u visokorizičnih dijabetičara do moždanog udara i završnog stadija bubrežne bolesti (aliskiren+ACE inhibitor ili blokator angiotenzinskih receptora)



Slika 10. Moguće kombinacije antihipertenziva. **Zelena crta: preferirane kombinacije (tiazidski diuretici+ACE inhibitori, tiazidski diuretici+antagonisti angiotenzinskih receptora, tiazidski diuretici+blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori+ blokatori kalcijevih kanala, antagonisti angiotenzinskih receptora+ blokatori kalcijevih kanala);** isprekidana zelena crta: korisna kombinacija ali s ograničenjima (dismetabolički učinci, pa je treba izbjegavati u bolesnika s metaboličkim sindromom i rizika za nastanak dijabetesa); isprekidana crna crta: moguće ali manje dobro istražene kombinacije; crvena puna crta: kombinacija se ne preporučuje. Iako se verapamil i diltiazem katkad kombiniraju s beta blokatorima da poboljšaju kontrolu ventrikularne frekvencije u stalnoj atrijskoj fibrilaciji, samo se dihidropiridinski antagonisti kalcija mogu normalno kombinirati s beta blokatorima. Preuzeto iz 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2193.

## 6. TERAPIJSKA STRATEGIJA U POSEBNIM STANJIMA

Terapijska antihipertenzivna strategija u posebnim stanjima prikazana je u tablicama 17-25, a za rizične faktore povezane s hipertenzijom u tablici 26.

Tablica 17. Preporuke u starijih hipertenzivnih pacijenata; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2195;

Preporuke u starijih hipertenzivnih pacijenata	Klasa preporuke	Razina dokaza
Postoje čvrsti dokazi da treba smanjiti SAT $\geq$ 160 mmHg na 150 – 140 mmHg u starijih pacijenata s hipertenzijom;	I	A
U starijih pacijenata mlađih od 80 godina a koji su dobrog zdravstvenog stanja (engl. fit elderly patients) može se uzeti u obzir antihipertenzivna terapija pri SAT $\geq$ 140 mmHg s ciljnim SAT < 140 mmHg uz uvjet da se lijekovi dobro podnose;	IIb	C
U osoba starijih od 80 godina s SAT $\geq$ 160 mmHg preporuča se smanjiti SAT na 150 – 140 ako su u dobrog fizičkog i mentalnog zdravlja;	I	B
U onemoćalih starijih (engl. <i>frail elderly</i> ) pacijenata odluku o potrebi antihipertenzivne terapije, uz praćenje terapije donosi liječnik;	I	C
Nastavak antihipertenzivne terapije treba uzeti u obzir i u 80 – tim godinama ako se terapija dobro podnosi;	IIa	C
Svi antihipertenzivi se preporučuju i mogu se koristiti u starijih uz naglasak na diuretike i antagoniste kalcija u izoliranoj sistoličkoj hipertenziji;	I	A

Tablica 18. Preporuke kod HBO i MH; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2194;

Preporuke kod HBO i MH	Klasa preporuke	Razina dokaza
HBO: kad nema dodatnih rizičnih faktora – promjena životnih navika uz praćenje od strane liječnika;	IIa	C
HBO: u prisutnosti visokog KV rizika može se uzeti u obzir farmakološka terapija skupa s promjenom životnih navika;	IIb	C
MH: treba uzeti u obzir uvođenje promjena životnih navika i farmakološke terapije zbog KV rizika koji je blizu rizika hipertenzije (ordinacijske i izvanordinacijske);	IIa	C

Tablica 19. Preporuke kod bolesnika s dijabetesom; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2198;

Preporuke kod dijabetičara	Klasa preporuke	Razina dokaza
Obvezno uvođenje antihipertenziva u dijabetičara s SAT $\geq$ 160 mmHg; u dijabetičara s SAT $\geq$ 140 mmHg uvođenje antihipertenziva se strogo preporuča;	I	A
Preporučena ciljna vrijednost SAT u dijabetičara je < 140 mmHg;	I	A
Preporučena ciljna vrijednost DAT < 85 mmHg;	I	A
Preporučuju se sve klase antihipertenziva, blokatori renin – angiotenzinskog sustava (RAS) preferiraju se kod proteinurije ili mikroalbuminurije;	I	A
Za izbor individualnog antihipertenziva preporuča se uzeti obzir komorbiditet lijeka;	I	C
Ne preporuča se i treba izbjegavati kombinaciju dva blokatora RAS u dijabetičara;	III	B

Tablica 20. Preporuke za osobe s nefropatijom; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2200;

Preporuke za osobe s nefropatijom	Klasa preporuke	Razina dokaza
Treba uzeti u obzir snižavanje SAT < 140 mmHg;	Ila	B
Kod očite prisutne proteinurije može se uzeti u obzir SAT < 130 mmHg uz uvjet praćenja glomerularne filtracije;	IIb	B
RAS blokatori su najučinkovitiji u smanjenju albuminurije i indicirani su u hipertenzivnih pacijenata s mikroalbuminurijom ili očitom proteinurijom;	I	A
Kako bi se dostigao ciljni AT obično je potrebna kombinirana terapija, preporuča se kombinacija RAS blokatora s ostalim antihipertenzivima;	I	A
Kombinacija dva RAS blokatora se ne preporučuje;	III	A
Antagonisti aldosterona ne preporučuju se kod kroničnih bubrežnih bolesti, naročito u kombinaciji s RAS blokatorima zbog rizika prekomjernog smanjenja bubrežne funkcije i hiperkalemije;	III	C

Tablica 21. Preporuka za hipertenzivne pacijente sa srčanim bolestima; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2202;

Preporuka za hipertenzivne pacijente sa srčanim bolestima	Klasa preporuke	Razina dokaza
U hipertenzivnih pacijenata s koronarnom bolešću treba uzeti u obzir ciljni SAT < 140 mmHg;	Ila	B
Beta blokatori se preporučuju u hipertenzivnih pacijenata s nedavnim infarktom miokarda. Kod ostalih oblika koronarne bolesti preporučuju se svi antihipertenzivi s naglaskom na beta blokatore i kalcijske antagoniste;	I	A
U pacijenata sa srčanim zatajenjem ili ozbiljnom disfunkcijom lijevog ventrikula da smanje mortalitet i hospitalizaciju preporučuju se: diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora i/ili antagonisti mineralokortikoidni receptora;	I	A
U pacijenata s srčanim zatajenjem i očuvanom istisnom frakcijom nema dokaza o koristi od antihipertenzivne terapije per se. Kod njih, kao i kod onih s hipertenzijom i sistoličkom disfunkcijom treba uzeti u obzir sniženje SAT na oko 140 mmHg. Također, treba uzeti u obzir olakšanje simptoma (kongestije s diureticima, visokih otkucaja srca s beta blokatorima i sl.).	Ila	C
U pacijenata s rizikom od nove ili ponovne atrijske fibrilacije treba uzeti u obzir ACE inhibitore i blokatore angiotenzinskih receptora (i beta blokatore i antagoniste mineralokortikoidnih receptora ako postoji srčano zatajenje).	Ila	C
Preporuka je za sve pacijente s hipertrofijom lijevog ventrikula davanje antihipertenziva;	I	B
U pacijenata s hipertrofijom lijevog ventrikula (HLV) treba uzeti u obzir započinjanje terapije s onim lijekovima koji imaju sposobnost regresije HLV (npr. ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora i antagonisti kalcija);	Ila	B

Tablica 22. Preporuka za hipertenzivne pacijente s cerebrovaskularnim bolestima; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2201;

Preporuka za hipertenzivne pacijente s cerebrovaskularnim bolestima	Klasa preporuke	Razina dokaza
Ne preporuča se intervenirati s antihipertenzivima tijekom prvog tjedna nakon akutnog moždanog udara bez obzira na razinu AT, bez obzira na to potrebna je klinička prosudba kod visokog AT;	III	B
Preporuča se antihipertenzivna terapija hipertenzivnih pacijenata s povijesti moždanog udara ili tranzitornog ishemičkog ataka (TIA) već kod vrijednosti inicijalnog SAT 140 – 159 mmHg;	I	B
U hipertenzivnih pacijenata s povijesti moždanog udara ili tranzitornog ishemičkog ataka (TIA) treba uzeti u obzir ciljni SAT < 140 mmHg;	IIa	B
U starijih hipertenzivnih pacijenata s prijašnjim moždanim udarom ili TIA mogu se uzeti u obzir više vrijednosti SAT za započinjanje terapije i više ciljne vrijednosti;	IIb	B
Svi raspoloživi lijekovi se mogu primjenjivati za prevenciju moždanog udara uz uvjet da se AT učinkovito snizi;	I	A

Tablica 23. Preporuke u hipertenzivnih žena; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2197;

Preporuke u hipertenzivnih žena	Klasa preporuke	Razina dokaza
Ne preporuča se primjena hormonske terapije i selektivnih modulatora estrogenskih receptora u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji KVB. U tretiranju mlađih perimenopausalnih žena s nekoliko menopausalnih simptoma treba odvagati korist i štetu ovih lijekova;	III	A
Preporuča se farmakološka terapija hipertenzije u trudnoći kod vrijednosti SAT > 160 mmHg, DAT > 110 mmHg;	I	C
Može se uzeti u obzir farmakološka terapiju u trudnica s perzistentnim povišenjem AT $\geq$ 150 / 95 mmHg, i u onih s AT $\geq$ 140 / 90 mmHg s gestacijskom hipertenzijom, supkliničkim ili simptomatskim oštećenjem organa;	IIb	C
U žena s visokim rizikom od preeklampsije, uz uvjet niskog rizika gastrointestinalnog krvarenja, može se uzeti u obzir uvođenje niskih doza acetilsalicilne kiseline od 12. tjedna trudnoće do poroda;	IIb	B
U žena koje su potencijalne trudnice ne preporučuju se blokatori renin – angiotenzinskog sustava i treba ih izbjegavati;	III	C
Metildopa, labetalol i nefedipin treba uzeti u obzir kao prioritentne antihipertenzive u trudnoći. Intravenski labetalol ili infuziju nitroprusida treba uzeti u obzir u slučaju emergencije (preeklampsija);	IIa	B

Tablica 24. Preporuke kod rezistentne hipertenzije; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2205;

Preporuke kod rezistentne hipertenzije	Klasa preporuke	Razina dokaza
Preporuča se izbaciti lijekove iz kombinirane terapije koji nemaju ili imaju minimalan učinak na sniženje AT;	I	C
Ukoliko nema kontraindikacija treba uzeti u obzir terapiju s antagonistom mineralokortikoidnih receptora, amiloridom i doksazosinom;	Ila	B
U slučaju neučinkovitosti terapije mogu se uzeti u obzir invazivne metode poput renalne denervacije i stimulacije baroreceptora, ali samo za one slučajeve rezistentne hipertenzije s SAT $\geq$ 160 mmHg ili DAT $\geq$ 110 mmHg izmjereno preko KMAT;	I	C

Tablica 25. Preporuka kod hipertenzivne krize; prilagođeno prema: Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Šesto izdanje. Zagreb 2010, str. 35.

Hipertenzivna kriza – hipertenzivna emergencija i hipertenzivna urgencija
Primjer: maligna hipertenzija – cilj je brzo sniziti srednji AT za oko 25%, takav tlak održavati nekoliko dana da bi ga se kroz par tjedana dovelo do normotenzivnih vrijednosti. Izbor lijekova: Na-nitroprusid, urapidil, blokatori kalcijevih kanala, labetalol (nije registriran u Hrvatskoj).

Potrebno je pratiti osobe s povećanim rizikom za razvoj KV događaja i liječiti hiperkolesterolemiju, dijabetes i uvesti antiagregacijsku terapiju. U Hrvatskoj je registrirana fiksna doza blokatora kalcijevih kanala amlodipina i hipolipemika atorvastatina (5+10 mg; 10+10 mg).

Tablica 26. Preporuke za rizične faktore povezane s hipertenzijom; prilagođeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2208;

Preporuke za rizične faktore povezane s hipertenzijom	Klasa preporuke	Razina dokaza
U hipertenzivnih pacijenata s umjerenim i visokim KV rizikom preporuča se uvesti statine u terapiju, ciljna vrijednost LDL kolesterola $<$ 3,0 mmol/L;	I	A
Kod očito prisutne koronarne bolesti preporuča se uvesti statine u terapiju za postizanje ciljne vrijednosti LDL kolesterola $<$ 1,8 mmol/L;	I	A
U hipertenzivnih pacijenata s ranijim KV događajem preporuča se uviđenje antitrombotične terapije (prvenstveno niske doze aspirina);	I	A
U hipertenzivnih pacijenata s smanjenom bubrežnom funkcijom ili visokim KV rizikom (pod uvjetom da je AT dobro kontroliran) treba uzeti u obzir uvođenje aspirina u terapiju;	Ila	B
U pacijenata s hipertenzijom i niskim/umjerenim rizikom aspirin se ne preporuča za KV prevenciju;	III	A
U hipertenzivnih dijabetičara uz hipoglikemike preporuča se ciljna vrijednost hemoglobina HbA1C $<$ 7,0%;	I	B
U onemoćalih starijih s duljom prisutnošću dijabetesa treba uzeti u obzir ciljnu vrijednost HbA1C $<$ 7,5-8%;	Ila	C

## **7. PRAĆENJE PACIJENATA OD STRANE LIJEČNIKA**

Hipertenzivni pacijenti - nakon uvođenja antihipertenziva potrebno je ponovo vidjeti pacijenta u razmaku od 2-4 tjedna kako bi se procijenio učinak lijeka (lijekova) i uočile moguće nuspojave. Nakon postignute ciljne vrijednosti AT posjeti se prorjeđuju s razmakom od nekoliko mjeseci (3-6 mjeseci, naravno pacijenti s visokim i vrlo visokim KV rizikom češće će dolaziti na kontrolu u odnosu niskorizične) (3). Potrebno je pratiti i oštećenje ciljnih organa (npr. promjene mase lijeve klijetke i debljine stijenke karotida - zbivaju se polagano pa te pretrage ne treba raditi više od jednom godišnje) (1).

Pacijenti s visoko normalnim AT i pacijenti s HBO-trebaju planirati barem godišnji posjet liječniku za provjeru ordinacijskog i izvanordinacijskog AT i procjenu profila KV rizika (3).

## **8. ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU HIPERTENZIJE**

Uloga ljekarnika je savjetodavna i edukacijska jer naglašava važnost samokontrole tlaka, pridržavanja terapije i uvođenja nefarmakoloških mjera u terapiju hipertenzije; važna za kontrolu hipertenzije zbog praćenja rezultata terapije, prepoznavanja nuspojava lijekova i moguće nesuradljivosti pacijenata.

Kako ljekarnici mogu doprinijeti liječenju i kontroli hipertenzije?

- naglašavanjem važnosti samokontrole AT u svih hipertoničara jer će ona pomoći liječniku u praćenju bolesti;
- naglašavanjem posebne važnosti mjerenje AT u mlađih osoba, jer je on jedan od faktora KV rizika pa u odsustvu intervencije njihova dugoročna izloženost povećanom KV riziku može dovesti do visokog rizika u srednjim godinama s potencijalnim skraćenjem očekivanog životnog vijeka;
- davanjem uputa o pravilnom mjerenju AT, kako, kada i koliko često treba mjeriti AT? Upozoriti na korištenje orukvice prave veličine i što je najvažnije pri izboru kupnje tlakomjera.

- mjerenjem tlaka u ljekarni i organiziranjem savjetovališta o hipertenziji u ljekarni;
- informiranjem o važnosti mjerenja AT ujutro zbog prevalencije srčanih i cerebrovaskularnih događaja;
- ukazivanjem na važnost primjene nefarmakoloških mjera:
  - savjetovanjem o pravilnoj prehrani i važnosti konzumiranja povrća i voća, niskomasnih mliječnih proizvoda i ribe; naglašavanjem uloge omega 3 masnih kiselina u prevenciji KV bolesti;
  - savjetovanjem manjeg unosa soli tj. izbjegavati presoljenu hranu, dodatni unos soli (grickalice poput čipsa), preporučiti unos više obroka pripremljenih od prirodnih namirnica koje sadrže više kalija.
  - poticanjem pušača na prestanak pušenja, a kada je nužno preporučivanje i nikotinske zamjenske terapije. Naglasiti da pasivno pušenje također izaziva porast rizika od bolesti povezanih s pušenjem. Ohrabrujući podatak u savjetima o prestanku pušenja može biti informacija da osobe koje prestanu pušiti prije srednje životne dobi imaju očekivano trajanje života koje nije različito od osoba koje nikada nisu pušile.
  - upućivanjem pacijenta kako se računa indeks tjelesne mase i da promjene poput smanjenja tjelesne mase trebaju biti postupne preko smanjenog unosa kalorija i tjelovježbe. Realan cilj smanjenja prekomjerne tjelesne mase trebao bi biti 7-10% tijekom 6-12 mjeseci.
  - upozorenjem hipertoničara na povećan rizik moždanog udara u slučaju opijanja. Ako im je izmjeren povišeni AT početkom tjedna pitati o konzumiranju alkohola tijekom vikenda.
  - informiranjem hipertoničara (pogotovo mlađih) da intenzivno izometrično vježbanje poput dizanja utega nije preporučljivo jer može dovesti do porasta tlaka. Savjetovati hodanje, trčanje, plivanje.
- slušanjem o nuspojavama i upozoravanjem na moguće nuspojave antihipertenziva jer su one čest uzrok nesuradljivosti pacijenta;
- upozoravanjem na moguće interakcije antihipertenziva s drugim lijekovima (npr. s ibuprofenom koji je najprodavaniji bezreceptni lijek – on je inhibitor sinteze prostaglandina i može smanjiti hipotenzivni učinak)



- ponavljanjem da liječenje hipertenzije traje do kraja života i da pacijenti ne smiju na svoju ruku mijenjati ili prekidati terapiju;
- prepoznavanjem loše kontrole hipertenzije - pitati pacijenta koristi li antihipertenzive svaki dan, u koje vrijeme ih koristi i savjetovati o ispravnoj primjeni antihipertenziva;
- ljekarnik može preko tzv. ponavljajućih recepata posumnjati u nesuradljivost pacijenta (npr. pacijent ne podigne lijek u predviđenom roku jer ga ne koristi svaki dan nego po potrebi, ili je posudio „lijek za tlak“ od druge osobe, ili ga je ranije potrošio nego što je bilo predviđeno rokom). Upravo takvim pacijentima treba ponavljati koliki rizik predstavlja neliječena i nekontrolirana hipertenzija.

Da bi kontrola i liječenje hipertenzije bilo uspješna potreban je timski rad liječnika opće medicine, liječnika specijalista, medicinskih sestara i ljekarnika. Danas, osim informacija o hipertenziji koje pacijent može dobiti od zdravstvenih djelatnika, pacijentu se pruža mogućnost informiranja preko interneta (neke bolnice imaju na svojim internet stanicama upute za hipertoničare; [www.hdh.hr](http://www.hdh.hr) - stranica Hrvatskog društva za hipertenziju (20); [www.kardio.hr](http://www.kardio.hr) – stranica Hrvatskog kardiološkog društva (21); baza UpToDate [www.uptodate.com/patients](http://www.uptodate.com/patients) (22) nudi tri razine informacija – osnovnu s jednostavnim i praktičnim informacijama za pacijente, napredniju sa više detalja za pacijente koji razumiju medicinski žargon, profesionalnu za liječnike i druge zdravstvene djelatnike), aplikacija na smart-phonima i dr. Danas je također olakšana komunikacija pacijenata s liječnicima (i medicinskim sestrama) preko e-mail poruka, SMS poruka i direktnog telefonskog razgovora.

## 8.1. PRIMJERI IZ LJEKARNIČKE PRAKSE

### Slučaj 1.

Gospođa od 70 godina dolazi u ljekarnu. Ima osjećaj da se prehladila, žali se na nadražajni kašalj i začepljen nos, te želi kupiti tablete za prehladu jer je čula od susjede da su jako učinkovite. Nema povišenu temperaturu niti glavobolju. Usput podiže svoju uobičajenu antihipertenzivnu terapiju. Koristi trandolapril 2x0,5 mg i karvedilol 1x3,125 mg.

Razmatranje slučaja:

- Zašto gospođa kašlje?
- Utjecaj kombiniranih tableta za prehladu (paracetamol+fenilefrin+vitamin C) na povišeni AT.
- Kombinacija ACE inhibitora i beta blokatora?

Rješenje i obrazloženje slučaja:

- Nakon razgovora s gospođom KT ljekarnik sazna da je kašalj duže vrijeme prisutan a sad je još više pojačan zbog prehlade. Ljekarnik upućuje gospođu kod liječnika s obrazloženjem da je kašalj možda nuspojava ACE inhibitora kojima pripada trandolapril i da su njihove nuspojave malo ovisne o dozi lijeka. Preporuča razgovor s liječnikom o zamjeni lijeka koji izaziva nuspojave, ako on jako utječe na kvalitetu života.
- Ljekarnik ne prodaje gospođi tablete za prehladu s obrazloženjem da dekongestiv fenilefrin u tabletama može povisiti tlak, također nema potrebe za anestetikom (antipiretikom) paracetamolom koji je u pripravku. Gospođa nema vremena isti dan otići k liječniku i kupuje po preporuci ljekarnika biljni sirup protiv kašlja i morsku vodu u spreju za nos.
- Kombinacija trandolapril i karvedilol: U ESH/ ESC smjernicama kombinacija označena kao moguća. Pri izboru terapije liječnik je procijenio da će kombinacija ova dva lijeka biti učinkovitija od monoterapije.

Nastavak slučaja 1:

- Nakon 10 dana gospođa se vraća u ljekarnu. Posjetila je liječnika i dobila novu terapiju valsartan 80 mg (antagonist angiotenzina čija je učestalost nuspojave kašlja manja u odnosu na trandolapril) 1x1 tabletu uz nastavak karvedilola 1x3,125 mg.
- Nova kombinacija trandolapril i valsartan: pokazuje farmakodinamski sinergizam. U ESH/ ESC smjernicama kombinacija označena kao moguća.

## Slučaj 2.

Gospođa, 73 godine i prekomjerne tjelesne mase dolazi u ljekarnu podignuti svoju antihipertenzivnu terapiju: telmisartan (2x40 mg), nifedipin (1x20 mg), nebivolol (2x5 mg). Želi kupiti ibuprofen za glavobolju.

Razmatranje slučaja:

- Kombinacijska terapija antihipertenziva prema ESH/ ESC smjernicama
- Interakcija ibuprofena s antihipertenzivima
- Važnost promjene životnih navika

Rješenje i obrazloženje slučaja:

- Ljekarnik ne prodaje ibuprofen s obrazloženjem interakcije s antihipertenzivima. Nudi gospođi paracetamol uz napomenu o pojedinačnoj i najvećoj dnevnoj dozi. Također, ljekarnik daje letak o pravilnoj prehrani, savjetuje smanjenje tjelesne mase i laganu fizičku aktivnost (šetnju).
- Kombinacija antihipertenziva učinkovitija je od monoterapije:
- telmisartan (antagonist angiotenzina) + nifedipin (blokator kalcijevih kanala) + nebivolol (beta blokator s vazodilatacijskim učinkom);
- nifedipin + telmisartan: po ESH/ ESC smjernicama preferirana kombinacija;
- nifedipin + nebivolol: u ESH/ ESC smjernicama kombinacija označena kao moguća; povećan hipotenzivni učinak;
- telmisartan + nebivolol: u ESH/ ECS smjernicama kombinacija označena kao moguća; farmakodinamski sinergizam;
- kombinacija antihipertenziva s ibuprofenom:
- ibuprofen smanjuje učinak nebivolola i telmisartana farmakodinamskim antagonizmom;
- telmisartan + ibuprofen: povećana toksičnost za bubrege;

## LITERATURA

1. 2007 Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Dostupno na: <http://www.hdh.hr/hrvatski/desno/smjernice-za-lijecenje-hipertenzije/2007-smjernice-lijecenja-arterij-hipertenz/smjernice%202007.pdf> Datum pristupa: 26.11.2013.
2. Boban M, Bradamante V, Bulat M i sur. Medicinska farmakologija. Drugo izdanje. Medicinska naklada, Zagreb 1999.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Dostupno na: <http://www.escardio.org/guidelines>, Datum pristupa: 26.11.2013.
4. A global brief on hypertension- World Health Organization. Dostupno na: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/) Datum pristupa: 26.11.2013.
5. Vitezić D. Važnost smjernica i farmakoekonomike u liječenju arterijske hipertenzije. Medix, 2013; 104/105:246-251.
6. Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i svijetu. Medicus 2007; 16:137-145.
7. Erceg M, Ivičević-Uhernik A, Kern J, Vuletić S. Petogodišnja kumulativna incidencija arterijske hipertenzije- CroHort studija. Coll. Antropol. 2012;36::83-87.8. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2012. godini. Dostupno na: [http://www.hzjz.hr/publikacije/umrli\\_2012.pdf](http://www.hzjz.hr/publikacije/umrli_2012.pdf) Datum pristupa: 17.9.2013.
9. Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Šesto izdanje. Medicinska naklada, Zagreb 2010.
10. Guyton AC. Fiziologija čovjeka i mehanizam bolesti. Peto izdanje. Medicinska naklada, Zagreb 1995.
11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Peto izdanje. Golden marketing-Tehnička knjiga, Zagreb 2006.
12. dabl@Educational Trust Blood Pressure Monitors – Validations, Papers and Reviews. Dostupno na: <http://www.dableducational.org/sphygmomanometers.html> Datum pristupa: 26.11.2013..
13. Željковиć-Vrkić T, Premužić V, Jelaković B. Mjerenje arterijskog tlaka. Medicus 2007;16: 147-157.
14. Izmjeri svoj tlak---kod kuće, brošura, Hrvatsko društvo za hipertenziju. Dostupno na: <http://www.hdh.hr/hrvatski/sredina/brosura%20hipertenzija-hr.pdf> Datum pristupa: 26.11.2013..
15. Kuzmanić D, Laganović M, Željковиć-Vrkić T, Kos J, Fištrek M. Značenje dijetetskih mjera u prevenciji i liječenju hipertenzije. Medicus 2007;16: 167-172.
16. Lista lijekova HZZO-a. Dostupno na: [http://www.hzzo-net.hr/trazilica\\_lijekovi.htm](http://www.hzzo-net.hr/trazilica_lijekovi.htm), Datum pristupa: 26.11.2013.
17. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj 2013.
18. Boršo G, Laganović M, Željковиć-Vrkić T. Blokatori beta-receptora i arterijska hipertenzija: jesu li dileme opravdane? Medicus 2007; 16: 179-183.
19. Galešić K, Horvatić I, Tišljarić M. Novi lijekovi u terapiji hipertenzije. Medicus 2007;16: 227-235.
20. Hrvatsko društvo za hipertenziju. Dostupno na: <http://www.hdh.hr/> Datum pristupa: 26.11.2013.
21. Hrvatsko kardiološko društvo. Dostupno na: <http://www.kardio.hr/> Datum pristupa: 26.11.2013.
22. UpToDate: Contents: Patient Information Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/patient-information> Datum pristupa: 26.11.2013.