

# MEDICUS

Vol. 23 Supl 1 Br 1 Zagreb 2014. UDK 61 CODEN: MEDCEH

ISSN 1330-013X



autor:

**LJUBICA FRANČIĆ PRANJKOVIĆ**

mag. pharm., univ. mag. pharm.

## Uloga ljekarnika u liječenju hipertenzije

Recenzent: doc. dr. sc. Edvard Galić, specijalist internist,  
supspecijalist kardiolog



**Moja Ljekarna**  
je mjesto promicanja zdravlja!



**HRVATSKA LJEKARNIČKA KOMORA**  
**CROATIAN CHAMBER OF PHARMACISTS**

 **PLIVA**

SUPLEMENT

1



*Tradicija.  
Kvaliteta.  
Pouzdanost.*

*Već više od 90 godina PLIVA  
proizvodi kvalitetne lijekove  
i daje značajan doprinos  
liječenju bolesnika u Hrvatskoj  
i cijelom svijetu.*

# Uloga ljekarnika u liječenju hipertenzije

## **Autor**

Ljubica Frančić Pranjković, mag. pharm., univ. mag. pharm.

## **Recenzent**

doc. dr. sc. Edvard Galić, specijalist internist, supspecijalist kardiolog

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



**Moja ljekarna**  
je mjesto promicanja zdravlja!



**HRVATSKA LJEKARNIČKA KOMORA**  
**CROATIAN CHAMBER OF PHARMACISTS**





**SUPLEMENT 1: ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU HIPERTENZIJE**

<b>07</b>	<b>Uvodnik</b>
<b>09</b>	<b>1. Uvod i cilj</b>
<b>10</b>	<b>2. Prevalencija hipertenzije</b>
<b>11</b>	<b>3. Morbiditet i mortalitet</b>
<b>12</b>	<b>4. Troškovi hipertenzije</b>
<b>13</b>	<b>5. Definicija i osnovne informacije o hipertenziji</b>
<b>16</b>	<b>6. Patofiziologija hipertenzije i kontrola krvnog tlaka</b>
<b>17</b>	<b>7. Dijagnostička procjena</b>
<b>22</b>	<b>8. Terapijski pristup</b>
<b>43</b>	<b>9. Terapijska strategija u posebnim stanjima</b>
<b>47</b>	<b>10. Liječničko praćenje pacijenata</b>
<b>48</b>	<b>11. Uloga ljekarnika u liječenju hipertenzije</b>
<b>50</b>	<b>Literatura</b>

# MEDICUS

**Broj/Number 1 (Suplement 1)**  
**Svezak/Volume 23**  
 Zagreb 2014, Hrvatska

UDK 61 Coden: MEDCEH  
 tiskano izdanje ISSN 1330-013X  
 mrežno izdanje ISSN 1848-8315

## **Urednički odbor/Editorial board**

Bruno Baršić, Iris Bujas, Maja Gašparić, Mario Ivanuš, Adela Kolumbić Lakoš, Dražen Kovačić, Dubravko Krstinić, Mirjana Matrapazovski Kukuruzović, Marina Šagud, Hrvoje Tiljak, Zlatko Trkanjec

## **Glavna urednica/Editor in chief**

Ivana Klinar

## **Izdavački savjet/Editorial Council**

Ivan Alerić, Josip Čulig, Diana Delić Brkljačić, Vida Demarin, Igor Francetić, Maja Jakševac-Mikša, Vlado Jukić, Ivica Kostović, Zvonko Kusić, Zdravko Lacković, Alemka Markotić, Matko Marušić, Marko Pečina, Željko Reiner, Ante Simonić, Goran Tešović, Davorka Vrdoljak, Boris Vučelić, Niko Zurak

## **Lektor/Language editor**

Branko Erdeljac

## **Lektor za engleski jezik/English language editor**

Sanja Galović

## **Izdavač/Published by**

PLIVA Hrvatska d. o. o.  
 Prilaz baruna Filipovića 25,  
 Zagreb, Hrvatska  
 PLIVA Croatia Ltd.  
 Prilaz baruna Filipovića 25,  
 Zagreb, Croatia

## **Oblikovanje & priprema/**

Design & Layout  
 Fingere

## **Tisak/Printed by**

Fingere tisak, Samobor

## **Adresa uredništva**

PLIVA Hrvatska d. o. o.  
 Uredništvo časopisa Medicus  
 Prilaz baruna Filipovića 25,  
 Zagreb, Hrvatska  
 tel.: +385 1 37 20 000,  
 faks: +385 1 37 24 620  
 e-mail: ivana.klinar@pliva.com  
 www.plivamed.net/knjiznica/medicus

## **Naklada/Edition**

Dva puta na godinu - 2000 primjeraka

## **Indeksacija/Indexing**

Rješenjem NEWSPD/22015/S/W  
 časopis Medicus je indeksiran u  
 EMBASE/Excerpta Medica  
 On the basis of the Decision  
 NEWSPD/22015/S/W Medicus is  
 indexed in EMBASE/Excerpta Medica

## **Godina izdavanja/Year of publication**

2014.

## UPUTE AUTORIMA

Časopis Medicus namijenjen je zdravstvenim radnicima, a objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, osvrte, prikaze knjiga, referate iz literature i druge priloge. Radovi mogu biti napisani na hrvatskom i/ili engleskom jeziku. Uredništvo sve rukopise upućuje na obaveznu recenziju.

Upute autorima u skladu su sa zahtjevima Međunarodnog udruženja urednika medicinskih časopisa, engl. *International Committee of Medical Journal Editors* dostupnima na [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

Sve osobe navedene kao autori rada moraju ispunjavati ove uvjete: a) da su značajno pridonijele planiranju i izradi rada ili analizi i interpretaciji rezultata i b) da su sudjelovale u pisanju i ispravljanju rada te da se slažu s krajnjom inačicom teksta. Urednik ima pravo tražiti od autora da objasne doprinos svakog od njih. Redoslijed autora određuju dogovorno autori.

Svi kategorizirani prilozi prema bazi "Hrčak" <http://hrcak.srce.hr/> trebaju se sastojati od: *naslova* na hrvatskom i engleskom jeziku te imena i prezimena autora, ustanova u kojima autori rade (autori pišu skraćeni naslov članka do 40 slova i adresu autora za dopisivanje); *sažetka* na hrvatskom i engleskom jeziku (do 250 riječi); *ključnih riječi* (do 5 riječi); *teksta članka* (uvod, metode, rezultati, rasprava i zaključci) koji može uključivati tablice i/ili slikovne prikaze te odjeljka *literatura*. Tablice i slike moraju imati svoj redni broj i opis. Direktna reprodukcija slika i tablica iz drugih izvora obavezno valja popratiti pismenom dozvolom njihova izdavača i autora. Sve slikovne priloge treba slati kao zasebni dokument u obliku TIFF, JPG (JPEG) ili PNG, u rezoluciji od najmanje 300 DPI. Preporučuje se grafove poslati kao Excel dokument.

Uredništvo ima pravo kraćenja tekstova. Svi objavljeni članci odražavaju stajališta i mišljenje autorâ koji preuzimaju punu odgovornost za sve što je objavljeno u radu. Objavljeni materijal smije biti reproduciran uz pisanu suglasnost izdavača.

Literatura se navodi rednim brojem, prema redoslijedu citiranja u tekstu. Za časopise upotrijebite kratice iz Index Medicusa. Važno je ispravno oblikovati referencije prema uputama koje se mogu preuzeti na adresama National Library of Medicine Citing Medicine <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=citmed.TOC&depth=2> ili International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

## UVODNIK

### Poštovane kolegice i kolege!

Hrvatska ljekarnička komora napravila je u suradnji s PLIVOM internetski tečaj za ljekarnike „Uloga ljekarnika u liječenju hipertenzije“ (<http://www.plivamed.net/cme/58/Uloga-ljekarnika-u-lijecenju-hipertenzije.html>). To je četvrti tečaj za ljekarnike u posljednje dvije godine, koji se provodi putem interneta na portalu PLIVamed.net – zdravstvenom portalu specijaliziranom za zdravstvene radnike. Prije su obrađene teme „Farmacija utemeljena na dokazima“, „Uloga ljekarnika u liječenju boli“ i „Uloga ljekarnika u liječenju astme“. Tekstove za navedene tečajeve možete naći na stranicama HLJK u poglavlju Stručni priručnici (<http://www.hljk.hr/Ljekarništvoilijekovi/STRUČNIPRIRUČNICI/tabid/188/Default.aspx>). Time PLIVamed.net proširuje svoje desetogodišnje iskustvo u provođenju stručnog usavršavanja ljekarnika putem interneta.

Tečaj za ljekarnike „Uloga ljekarnika u liječenju hipertenzije“ vrednovan je jednim bodom prema Pravilniku o sadržaju, rokovima i postupku stručnog usavršavanja i provjere stručnosti magistara farmacije.

Ovaj suplement Medicusa sastavni je dio internetskog tečaja za ljekarnike „Uloga ljekarnika u liječenju hipertenzije“ te će poslužiti ljekarnicima za pripremu rješavanja testa provjere znanja iz tog područja na internetskom portalu [www.plivamed.net](http://www.plivamed.net). Test je dostupan samo u elektronskom obliku i može mu se pristupiti jedanput. Za prolaz trebate ostvariti 60% točnih odgovora.

Želimo vam puno uspjeha na ovom internetskom tečaju!

dr. sc. Ivana Klinar, dr. med.

# Uloga ljekarnika u liječenju hipertenzije

## *The Role of Pharmacists in Hypertension Treatment*

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

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

**KLJUČNE RIJEČI:** hipertenzija, edukacija, samokontrola tlaka, smjernice, ljekarnici

**SUMMARY** Pharmacists have an advisory and educational role because they emphasise the importance of blood pressure self-control, adherence to therapy and introduction of non-pharmacological measures to treat hypertension. Their role is also important in hypertension control because they follow-up patients and identify potential adverse reactions and any patient non-compliance.

The information contained herein complies with the latest ESH/ESC guidelines and its purpose is to provide pharmacists both with the basic information about hypertension, blood pressure monitoring and therapy, and with some new knowledge which differs from the earlier ESH/ESC guidelines, such as new target values for arterial blood pressure in elderly, diabetic and high-risk patients. This information also emphasises an indispensable role of pharmacists as “available” health care providers who, in cooperation with other health care providers, may enhance the success of hypertension treatment and control.

**KEY WORDS:** hypertension, education, blood pressure self-control, guidelines, pharmacists



# 1. Uvod i cilj

Hipertenzija je danas glavni faktor rizika od 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 inzulata, oštećenja vida itd. (2).



Naglašavajući važnost liječenja 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 (smjernice ESH/ESC). 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 preporučuje, a najviša razina dokaza označena je s A i znači da ti dokazi potječu iz multiplih randomiziranih kliničkih istraživanja ili metaanaliza (3). Puni tekst ovih smjernica dostupan je na adresi <http://www.escardio.org/guidelines>.

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

Informacije u ovom pregledu u skladu su s najnovijim smjernicama ESH/ESC i imaju cilj pružiti ljekarnicima osnovne informacije o hipertenziji, mjerenju tlaka i terapiji, ali i pružiti neka nova saznanja koja se razlikuju od prethodnih smjernica ESH/ESC poput npr. novih ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka u starijih osoba, dijabetičara i visokorizičnih bolesnika. Također, upozoravaju 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 smjernica ESH/ESC ukupna prevalencija arterijske hipertenzije (AH) u općoj populaciji kreće se od 30 do 45% i značajno raste sa starenjem populacije. Prevalencija tzv. hipertenzije bijelog ogrtača kreće se od 13 do 32%, a 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 najveća je u Africi, a najmanja u Americi. Broj ljudi s AH popeo se od 1980. do 2008. godine sa 600 milijuna na 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, povećane tjelesne mase i duže izloženosti stresu. Posljedice hipertenzije teže su 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) iznosi 37,5% i viša je u žena (39,7%) nego u muškaraca (35,2%) (6). Studija EHUH provedena je u periodu od 2002. do 2005. godine na 1447 ispitanika starijih od 18 godina (tablica 1.).

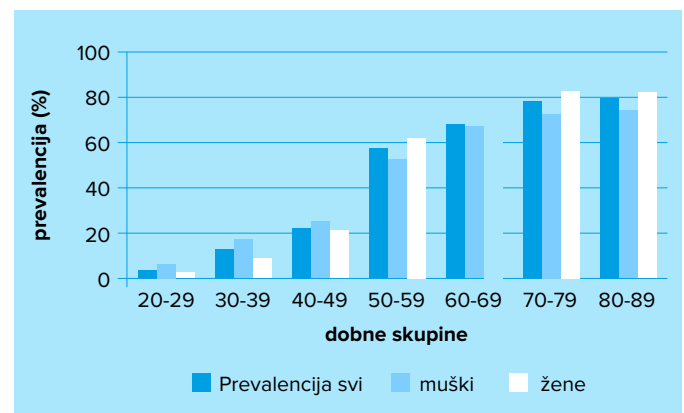
**TABLICA 1.** Prevalencija AH u svijetu i u Hrvatskoj (%)

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-a u Hrvatskoj povećava se s dobi u oba spola (slika 1.). To je izrazitije u muškaraca prije petog desetljeća života, a nakon toga prevalencija više raste u žena. Na višu prevalenciju AH u žena prema studiji EHUH utjecale su i ove 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 studiji EHUH bile su svjesnije postojanja hipertenzije od muškaraca, češće su se liječile i stoga su u većem broju postigle kontrolu AT-a. Podatci Državnog zavoda za statistiku u Hrvatskoj potvrdili su povezanost nižeg stupnja obrazovanja i vrijednosti arterijskog tlaka (AT) (6).

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



*Petogodišnja kumulativna incidencija arterijske hipertenzije* – studija CroHort (5 – CIAH) provedena u Hrvatskoj od 2003. do 2008. godine na 1383 ispitanika starijih od 18 godina zaključila je da razvoju AH najviše pridonose 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 oko 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 jedan je od najvećih javnozdravstvenih problema. Od komplikacija hipertenzije umru na godinu 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 je mjestu prema smrtnosti bila ishemijska bolest srca (22,17%). Slijede cerebrovaskularne bolesti (14,10%), insuficijencija srca (3,01%), hipertenzija (2,99%), dijabetes (2,57%) i dr. Kod ovih nabrojenih 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. godine (273 milijarde USD) i 2030. godine (818 milijardi USD), a neizravni troškovi porast će za 60%. Ukupna procjena izravnih medicinskih troškova za AH u SAD-u 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 prvome mjestu prema 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 pri donošenju odluke koliko je nova zdravstvena intervencija prihvatljiva za određeni proračun, tj. izračunavaju trošak koji je prihvatljiv za dobitvanje jedne godine kvalitetnog života uvođenjem novog lijeka ili terapijskog postupka, tzv. QUALY. Smjernice NICE i ESH/ESC potvrđuju da je liječenje hipertenzije bilo kojom skupinom antihipertenziva u odnosu na neliječenje isplativo jer dolazi do smanjenja pojave KV događaja i to donosi uštedu u odnosu na neliječenje hipertenzije. Analiza NICE prepoznala je blokatore kalcijevih kanala kao najisplativiju opciju za početak liječenja AH. Naravno, započinjanje terapije ovisit će o komorbiditetu i kontraindikacijama lijekova za pojedina stanja (u skladu sa smjernicama ESH/ESC).

Smjernice ESH/ESC dopuštaju slobodan izbor početne terapije. U Hrvatskoj je HZZO uspio sniziti cijene lijekova. Uvođenje generičkih lijekova opće je 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 upućivati 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 smjernice ESH/ESC 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 kojemu su izložene arterije). Kada su vrijednosti arterijskog tlaka (AT) povišene tako da je sistolički  $\geq 140$  mmHg i/ili dijastolički  $\geq 90$  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-a snižavanje AT-a donosi korist (3).

**TABLICA 2.** Definicija i klasifikacija arterijskog tlaka (AT) izmjenjenog 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	$\geq 180$	i / ili	$\geq 110$
Izolirana sistolička hipertenzija	$\geq 140$	i	< 90

Međutim, **prava granica za definiranje hipertenzije ovisi o visini arterijskog tlaka i ukupnome kardiovaskularnom riziku**. Stratifikacija ukupnoga kardiovaskularnog (KV) rizika prikazana je na slici 2. (3) i temelji se na vrijednostima arterijskog tlaka, prisutnosti drugih KV rizičnih faktora, supkliničkom oštećenju organa i prisutnosti dijabetesa, simptomatske KV bolesti ili kronične bubrežne (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-a izmjerenim u ordinaciji, ali normalnim vrijednostima AT-a 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 izmjenjenog ordinacijskog AT-a. Osobe s visoko normalnim ordinacijskim, ali povišenim izvanordinacijskim AT-om imaju KV rizik u rangu s osobama s hipertenzijom. Ne treba zanemariti utjecaj godina na modele ukupnog KV rizika. Malo je vjerojatno da će mlađi odrasli (pogotovo žene) 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) koje ulaze u različitu kategoriju treba uzeti u obzir višu kategoriju** za procjenu KV rizika i pri donošenju odluke o uvođenju lijekova (1, 3).

Izolirana sistolička hipertenzija (tablica 2.) treba biti stupnjevana kao i sistoličko-dijastolička hipertenzija, na temelju istoga sistoličkog tlaka. Dodatni je rizik 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, supkliničko 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 s 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 vrijednosti SAT-a i DAT-a)	Supklinička oštećenja organa	Šećerna bolest	Prisutna KV ili bubrežna bolest
<ul style="list-style-type: none"> <li>- muški spol</li> <li>- godine (M ≥ 55, Ž ≥ 65)</li> <li>- pušenje</li> <li>- dislipidemija (ukupni kolesterol &gt; 4,9 mmol/L, LDL &gt; 3,0 mmol/L, HDL &lt; 1 (M) i &lt; 2 mmol/L (Ž), trigliceridi &gt; 1,7 mmol/L</li> <li>- glukoza natašte 5,6 – 6,9 mmol/L</li> <li>- abnormalan test opterećenja glukozom</li> <li>- BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- opseg struka u M ≥ 102, u Ž ≥ 88 cm</li> <li>- obiteljska anamneza prerane KV bolesti (M &lt; 55 godina, Ž &lt; 65 godina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tlak pulsa ≥ 60 mmHg</li> <li>- elektrokardiogram – potvrđena hipertrofija lijevog ventrikula (povećan Sokolow-Lyonov indeks)</li> <li>- ehokardiogram – potvrđena hipertrofija lijevog ventrikula (povećan indeks mase lijeve klijetke)</li> <li>- zadebljanje karotida</li> <li>- indeks tlaka gležanj/nadlaktica &lt; 0,9</li> <li>- karotidno-femoralna brzina pulsnog vala &gt; 10 m/s</li> <li>- kronična bubrežna bolest s procijenjenom stopom glomerularne filtracije 30 – 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- mikroalbuminurija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- glukoza natašte ≥ 7 mmol/L</li> <li>- glukoza nakon opterećenja ≥ 11,0 mmol/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cerebrovaskularna bolest: ishemija, tranzitorna ishemička ataka, krvarenje</li> <li>- koronarna bolest: infarkt miokarda, angina, koronarna revaskularizacija</li> <li>- srčano zatajenje</li> <li>- periferna arterijska bolest</li> <li>- kronična bubrežna bolest s procijenjenom stopom glomerularne filtracije &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; proteinurija &gt; 300 mg/24 h</li> <li>- uznapredovala retinopatija: edem papile, krvarenje, eksudati</li> </ul>

**Pored klasifikacije AT-a i hipertenzije prikazane u tablici 2. važno je spomenuti i ove pojmove vezane uz hipertenziju:**

1. izolirana ambulantna hipertenzija, tzv. hipertenzija bijelog ogrtača (HBO)
2. maskirana hipertenzija (MH) ili izolirana izvanambulantna hipertenzija
3. konzistentna normotenzija (engl. *consistent normotension*) – vrijednosti AT-a izmjerene u ordinaciji i izvan nje normalne su (nisu povišene) (3)
4. kontinuirana, stabilna hipertenzija (engl. *sustained hypertension*) – vrijednosti AT-a izmjerene u ordinaciji i izvan nje povišene su (3)
5. prehipertenzija – taj pojam uvodi Američko društvo za hipertenziju (JNC VII), a ujedinjuje kategoriju normalnog i visoko normalnog tlaka (sistolčki 120 – 139 mmHg, dijastolički 80 – 89 mmHg). Smjernice ESH/ESC taj pojam ne rabe 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)
6. rezistentna hipertenzija – stanje pri kojem promjena životnog stila i primjena triju antihipertenzivnih lijekova (diuretik u kombinaciji s druga dva antihipertenziva) u prikladnoj dozi ne dovode do ciljnih vrijednosti sniženja AT-a (3)
7. hipertenzivne emergencije – ugrožavaju život bolesnika i moraju se brzo liječiti jer je veliko povišenje AT-a (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)
8. maligna hipertenzija – spada u hipertenzivne hitne slučajeve; vrlo visoke vrijednosti AT-a udružene su s ishemičkim oštećenjem organa (mrežnice, bubrega, srca, mozga) (3)
9. hipertenzivne urgencije – veliko povišenje AT-a, 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 mmHg. 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 malen.

Općenito, kad se govori o povišenome krvnom tlaku, misli se na povišeni arterijski tlak. Arterijski je tlak jednak umnošku srčanoga minutnog volumena i ukupnoga perifernog otpora (otpor u cijeloj sistemsnoj 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).

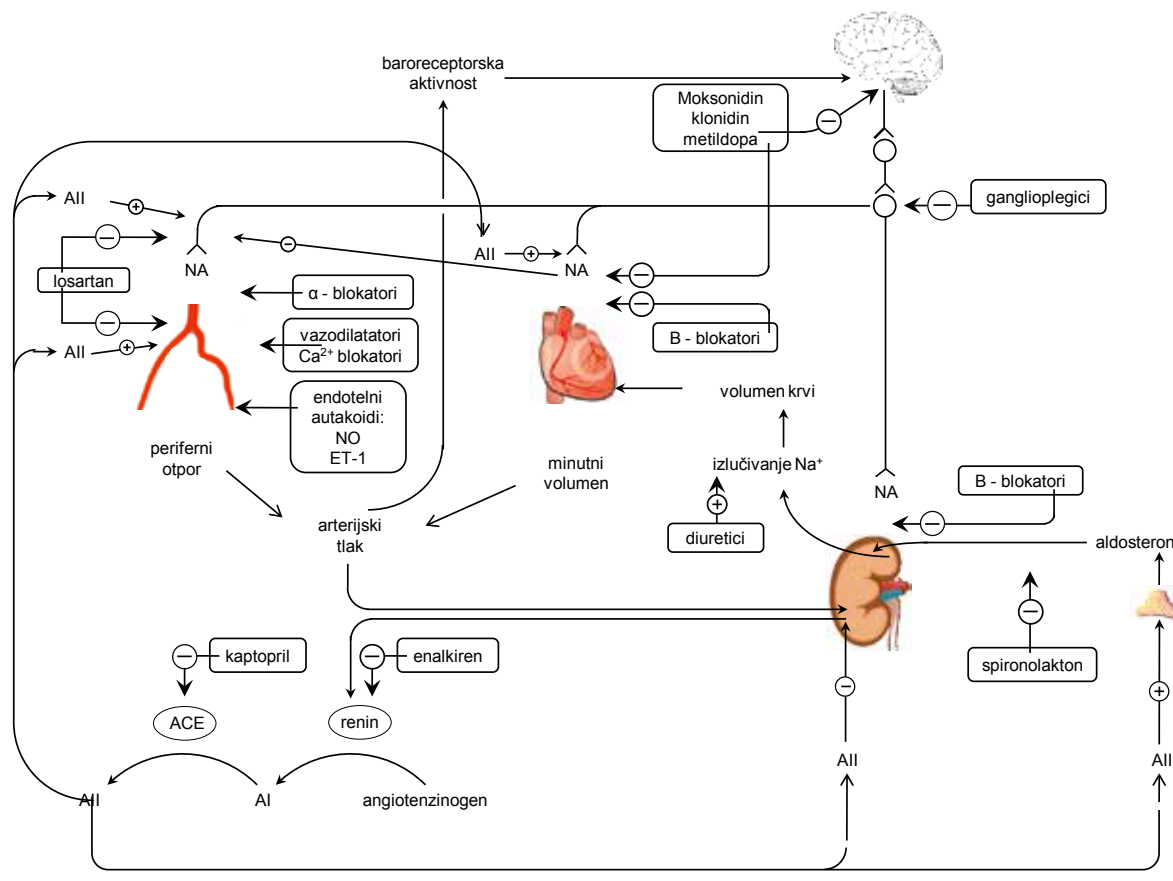
Glavni sustavi regulacije AT-a (slika 3., prilagođeno prema: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Peto izdanje, Zagreb 2006., str. 299.):

- 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 jukstaglomerularnim 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) – vazokonstriktorski peptid iz endotela; ET-1 najviše prisutan u endotelnim stanicama i ponajprije aktivira ET-A receptore (dolazi do vazokonstrikcije, bronhokonstrikcije i sekrecije aldosterona).



**SLIKA 3.** Prikaz glavnih mehanizama uključenih u regulaciju AT-a 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;  
All: angiotenzin II;  
ACE: konvertaza angiotenzina;  
NO: dušikov oksid;  
ET-1: endotelin 1



## 7. Dijagnostička procjena

Izmjerene vrijednosti arterijskog tlaka temelj su za postavljanje dijagnoze hipertenzije. Općenito, dijagnoza hipertenzije treba biti temeljena na prosjeku dvaju ili više mjerenja AT-a učinjenih tijekom dvaju ili više posjeta liječniku u vremenskom razmaku (3).

Iako se ordinacijsko mjerenje može smatrati referentnim, kombiniranje svih oblika mjerenja AT-a omogućuje bolju procjenu KV rizika, a time i veću sigurnost liječnika o načinu liječenja.

Dijagnostički postupci (tablica 4.) usmjereni su na:

- određivanje visine AT-a (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 OBUHVATAJU:
<p><b>1. višestruka mjerenja AT-a u nekoliko navrata tijekom stanovitoga razdoblja</b></p>
<p><b>2. anamnezu</b> – ona treba obuhvatiti: prijašnje vrijednosti AT-a i trajanje hipertenzije, znakove sekundarne hipertenzije, rizične čimbenike (npr. obiteljska i osobna anamneza za hipertenziju i KV bolesti, dislipidemiju, 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, pridržavanje terapije, učinkovitost i nuspojave provedene terapije</p>
<p><b>3. fizikalni pregled</b> – uz pravilno izmjeren AT i frekvenciju srca treba potražiti i znakove sekundarne hipertenzije (obilježja Cushingova sindroma, obilježja feokromocitoma, opipljivi bubregi 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 znakove visceralne pretilosti</p>
<p><b>4. laboratorijske i instrumentalne pretrage:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RUTINSKE PRETRAGE – glukoza i trigliceridi 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, proteinurija kvantitativno, pregled očne pozadine, test opterećenja glukozom, 24-satno mjerenje AT-a, indeks tlaka gležanj/nadlaktica – marker aterosklerotske bolesti, brzina pulsog 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>

## 7.1. MJERENJE AT-a

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

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

Preporučuje se rabiti 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.dablededucational.org](http://www.dablededucational.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 na:

- askultatorne (živini i aneroidni sfigmomanometri)
- oscilometrijske.

**TABLICA 5.** Upute za ispravno mjerenje AT-a; prilagodeno prema: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, str. 2168.

### MJERENJE AT-a

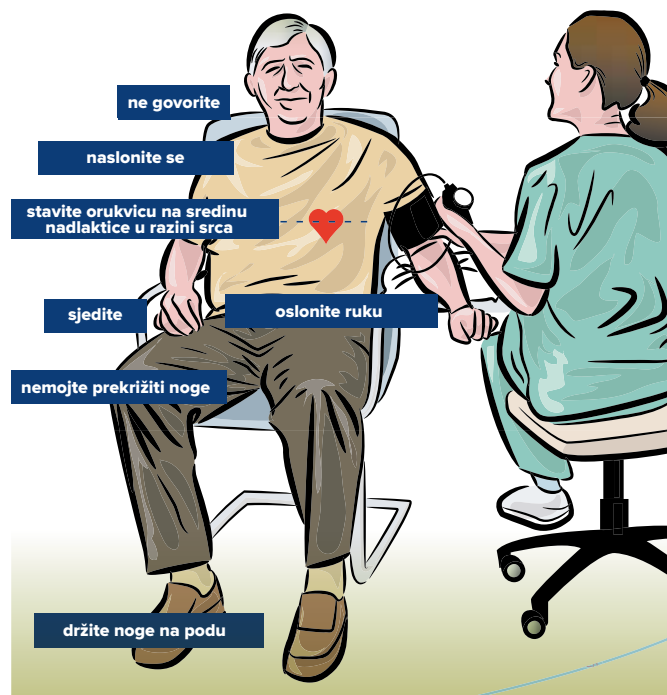
**Pri mjerenju AT-a treba se pridržavati ovih uputa:**

- prije početka mjerenja pacijent treba sjediti 3 – 5 minuta u mirnoj prostoriji
- u razmaku od 1 do 2 minute potrebno je napraviti bar dva mjerenja, a ako se ona potpuno razlikuju, rade se dodatna mjerenja
- orukvica treba biti prilagođena debljini ruke i postavljena u razini srca bez obzira na položaj pacijenta
- kod auskultatorne metode valja rabiti fazu I i fazu V (nestanak Korotkovljevi šumova za određivanje sistoličkog i dijastoličkog tlaka
- radi otkrivanja mogućih razlika uzrokovanih perifernom vaskularnom bolesti AT se mjeri na obje ruke pri prvom pregledu, kao referentna vrijednost uzima se ona viša
- u starijih osoba, dijabetičara i stanja s učestalom ili suspektom 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.

## 7.1.1. ORDINACIJSKO MJERENJE

Preporuka za ordinacijsko mjerenje jesu auskultatorni ili oscilometrijski poluautomatski uređaji (u Hrvatskoj i većini europskih zemalja živini se tlakomjeri više ne rabe). Ti uređaji trebaju zadovoljiti standardizirane protokole, a njihovu točnost treba provjeravati kalibriranjem u tehničkom laboratoriju (3). Mjerenje se obavlja na nadlaktici (mjerenje je tlaka najpreciznije kad se orukvica nalazi iznad brahijalne arterije na nadlaktici). Treba rabiti orukvicu prikladne veličine (standardna, velika i mala) jer premalena 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.

**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 prema: Guyton AC. Fiziologija čovjeka i mehanizam bolesti. Peto izdanje. Zagreb, 1995, str. 113.)



Sve dok je tlak u orukvici viši od sistoličkog AT-a, brahijalna je arterija zatvorena, krv ne teče u donje dijelove arterije pa se tu ne čuju Korotkovljevi šumovi. Postupnim snižavanjem 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; kad šumovi postanu prigušeni (nestanu), tlak u manometru jednak je otprilike dijastoličkomu.

**SLIKA 5.** Aneroidni tlakomjer. U prosjeku mjeri niže vrijednosti od živinih tlakomjera. Moraju se baždariiti najmanje jedanput u 6 mjeseci.



Nedostatak ovakvog mjerenja (13) jest što se (u liječničkoj ordinaciji ili klinici) dobiju vrijednosti AT-a samo u određenom trenutku. Poznatu fiziološku varijabilnost AT-a 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-a dobije se kontinuiranim 24-satnim automatskim mjerenjem AT-a. Važno je napomenuti da srčani i cerebrovaskularni događaji imaju vršnu prevalenciju ujutro vjerojatno zbog porasta aktivnosti simpatikusa, AT-a i agregacije trombocita.

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

Kontinuirano 24-satno automatsko mjerenje AT-a (KMAT) izvodi se s pomoću oscilometrijskih automatskih uređaja koji nam daju informaciju o prosječnome 24-satnom AT-u i prosječnim vrijednostima određenih razdoblja. Izmjerene srednje vrijednosti AT-a dobivene s pomoću KMAT-a najviše odgovaraju stvarnima (13). Današnji uređaji za KMAT imaju oscilometrijski monitor i zasnivaju se na detekciji oscilacija tlaka orukvice. Vrijednosti AT-a očitavaju se obično 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 da se vidi uz koje je aktivnosti tlak najviši, koje vrijednosti tlaka stvaraju pacijentu najveće smetnje i utjecaj terapije na visinu AT-a (13). Tablica 6. prikazuje definiranje hipertenzije s obzirom na različit način mjerenja. Vrijednosti AT-a izmjerene u ordinaciji više su u odnosu na KMAT i kućno mjerenje.

**TABLICA 6.** Definiranje hipertenzije prema načinu mjerenja AT-a; 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 s pomoću KMAT-a i noćnom padu AT-a 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 inzulata i većega specifičnog mortaliteta
- **extreme-dipper** (noćni pad AT-a veći od 20%, uočena je veća učestalost inzulata i ishemije miokarda).

KMAT može poboljšati predviđanje KV rizika u bolesnika.

Treba razmisliti o KMAT-u u ovim situacijama (1):

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

KMAT nam pomaže u postavljanju dijagnoze **izolirane ambulantne hipertenzije, tzv. hipertenzije bijelog ogrtača** (HBO) koja je definirana povišenim vrijednostima AT-a izmjerenim u liječničkoj ordinaciji, a normalnim vrijednostima AT-a izmjerenim s pomoću KMAT-a ili kućnog mjerenja AT-a. Prevalencija HBO kreće se od 13 do 32% (3), a 30 – 60% osoba s HBO dobit će nakon 5 godina 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  $\geq 140 / 90$  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 mmHg, 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-a izmjeren u ordinacijskim ili bolničkim uvjetima neovisno o srednjim dnevnim vrijednostima AT-a dobivenim preko KMAT-a*). Učinak bijelog ogrtača definira se kao razlika od 20 / 10 mmHg ordinacijskog AT-a u odnosu na srednje dnevne vrijednosti AT-a kućnog ili kontinuiranog mjerenja (13).

**Maskirana hipertenzija (MH) ili izolirana izvanambulantna hipertenzija** definirana je povišenim kontinuiranim ili kućno izmjerenim vrijednostima AT-a, a normalnim vrijednostima ordinacijskog AT-a. Češća je u mladih muškaraca, bubrežnih bolesnika, dijabetičara, bolesnika s povremeno povišenim AT-om te visoko normalnim AT-om, ali i onih s nezdravim načinom života (13). Prevalencija je gotovo jednaka 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, a KV rizik je blizu onoga u hipertoničara (13).

**SLIKA 6.** Holter tlaka za mjerenje KMAT-a; slika preuzeta uz dozvolu s web-stranice:

[http://www.tehnicar-unicomp-med.hr/TEH\\_WWW/holter-tlaka.html](http://www.tehnicar-unicomp-med.hr/TEH_WWW/holter-tlaka.html)



### 7.1.3. KUĆNO MJERENJE AT-a – MJERENJE AT-a SAMOMJERAČEM (MATS)

Mjerenjem AT-a samomjeračem (MATS) izbjegava se učinak bijelog ogrtača i ova je metoda mjerenja bolja u predviđanju postojanja i napredovanja oštećenja ciljnih organa u odnosu na vrijednosti AT-a izmjerene u ordinaciji. Najčešće se rabe uređaji koji mjere AT oscilometrijskom metodom. Preporuča 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-a sedam dana prije posjeta liječniku (vrijednosti izmjerene prvog dana obično su precijenjene pa ih treba zanemariti). U bolesnika s kontroliranom, stabilnom hipertenzijom dovoljno je jedanput na tjedan 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 radi (1):

- boljeg dobivanja informacija o vrijednosti AT-a pod utjecajem i za vrijeme terapije, pokrivenosti terapijom od jedne do druge doze
- boljeg prihvaćanja terapijskog plana od strane 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 postaviti tako da njegova orukvica ne prekriva izbočeni dio kosti s vanjske strane zapešća te da orukvica bude dobro pričvršćena. Iako se oni trenutačno 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.

#### SAŽETAK MJERENJA AT-A

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

**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 rabiti za mjerenje tlaka npr. u ljekarnama.

A



B



## 8. Terapijski pristup

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

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

### 8.1. CILJNE VRIJEDNOSTI AT-a I SMJERNICE O TERAPIJSKOM PRISTUPU

Ciljne vrijednosti AT-a razlikuju se u starim i novim smjericama ESH/ESC (3).

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

- uvodila 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, prijašnjim KV ili bubrežnim bolestima sugerirala se antihipertenzivna farmakološka terapija i kod visoko normalnog AT-a. Ciljne vrijednosti AT-a bile su < 130 / 80 mmHg
- u niskorizičnih i srednerizičnih pacijenata ciljne vrijednosti AT-a bile su < 140 / 90 mmHg.

Uvođenje farmakološke terapije prema **novim** smjericama ESH/ESC preporučuje se kod (3):

- osoba sa stupnjem hipertenzije 2 i 3 kod bilo kojeg KV rizika nakon nekoliko tjedana promjene životnih navika ili istodobno 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-a  $\geq 160$  mmHg; KP: I, RD: A
- starijih osoba koje imaju manje od 80 godina kod sistoličkog AT-a: 140 – 159 mmHg, pod uvjetom da dobro podnose farmakološku terapiju; KP: IIb, RD: C
- ne preporučuje se uvođenje farmakološke terapije u osoba s visoko normalnim AT-om; KP: III, RD: A
- ne preporučuje se uvođenje farmakološke terapije u mladih osoba s izoliranim povišenim sistoličkim AT-om, ali te osobe trebaju promijeniti životne navike; KP: III, RD: A.

Ciljne vrijednosti AT-a u hipertenzivnih pacijenata prema novim smjericama ESH/ESC (3):

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

#### SAŽETAK NOVIH SMJERNICA ESH/ESC:

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

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

Ostali faktori rizika, supkliničko 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	• Bez intervencije	• Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika kroz nekoliko tjedana • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90
1 – 2 FR	• Promjene životnih navika • Bez intervencije	• Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika kroz nekoliko tjedana • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90
≥ 3 FR	• Promjene životnih navika • Bez intervencije	• Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90
OO, KBB stadij 3 ili dijabetes	• Promjene životnih navika • Bez intervencije	• Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90
Simptomatska KVB, KBB stadij ≥ 4 ili dijabetes s OO/faktori rizika	• Promjene životnih navika • Bez intervencije	• Promjene životnih navika kroz nekoliko mjeseci • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Nakon toga farmakološka terapija s ciljanom vrijednosti AT-a < 140/90	• Promjene životnih navika • Farmakološka terapija bez odgode s ciljanom vrijednosti AT-a < 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-a između 80 i 85 mmHg. Kod visoko normalnog AT-a uvođenje farmakološke terapije može se uzeti u obzir u prisutnosti povišenog izvanordinacijskog AT-a (maskirana hipertenzija)**

## 8.2. NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA

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

Nefarmakološka terapija AH uključuje (3):

- smanjenje unosa kuhinjske soli
- smanjenje unosa alkohola
- druge dijetetske promjene
- smanjenje tjelesne mase
- redovitu fizičku aktivnost
- prestanak pušenja

### 8.2.1. SMANJENJE UNOSA 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. Metaanaliza 26 kliničkih pokusa pokazuje da smanjenje izlučivanja natrija u 24-satnom urinu za 78 mmol rezultira sniženjem SAT-a za 2 mmHg i DAT-a za 1 mmHg u normotenzivnih osoba, a u hipertoničara sniženjem SAT-a za 5 mmHg i DAT-a 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 pridonijeti nastanku rezistentne hipertenzije. Jedan od pretpostavljenih učinaka soli na porast AT-a jest povećanje volumena izvanstanične tekućine i perifernoga vaskularnog otpora dijelom zbog aktivacije simpatičkoga živčanog sustava (3).

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

**Najnovije smjernice ESH/ESC preporučuju smanjenje unosa soli na 5 do 6 g na dan.**

### 8.2.2. SMANJENJE UNOSA ALKOHOLA

Postoji linearna veza između konzumiranja alkohola, vrijednosti AT-a i prevalencije hipertenzije. Stalno (redovito) konzumiranje alkohola povisuje AT u liječenih

hipertoničara. Prelazak s umjerenog na prekomjerno konzumiranje alkohola povezan je s povišenim AT-om i povećanim rizikom od moždanog udara (3), pogotovo kod epizodičnog konzumiranja u svrhu opijanja (engl. *binge drinking*) (1). Zabilježen je porast AT-a 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-a ako obično piju preko vikenda) (1).

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

**Preporučuje se ograničiti unos alkohola na 20 – 30 g etanola na dan (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).**

### 8.2.3. PRESTANAK PUŠENJA

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

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

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

### 8.2.4. DRUGE DIJETETSKE PROMJENE

Općenito, hipertenzivnim bolesnicima trebalo bi savjetovati da jedu (3):

- povrće i voće (300 – 400 g na dan raspoređeno u više obroka), uz napomenu da pretile 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
- mediteransku prehranu koja uključuje veći unos ribe (najmanje dva puta na tjedan) (3). Povoljan učinak omega 3 masnih kiselina pokazan je u metaanalizi 36



randomiziranih studija (15) (2114 ispitanika uzimalo je približno 3,7 g/dan ribljeg ulja). Nakon 12 tjedana SAT se snizio za 2,1 mmHg, a DAT za 1,6 mmHg.

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

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

Iako kalij povoljno utječe na sniženje AT-a, pri njegovu unosu treba voditi računa o stanju bubrega i lijekovima koji utječu na njegovo izlučivanje (15).

### 8.2.5. 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 *Framingham Heart Study* debljini se pripisuje 78% hipertenzije u muškaraca i 65% u žena (15).

Pretpostavljeni mehanizam koji povezuje povišeni TM i krvni tlak jest povećana bubrežna reapsorpcija natrija i povećanje izvanstanične tekućine. Tomu pridonose i stimulacija RAS-a i simpatičkoga živčanog sustava. Dalje, spominju se i smanjena inzulinska osjetljivost te povišena aktivnost leptina i upalnih citokina (15).

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

Podatci metaanalize (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-a, ali i održavanja stabilnih vrijednosti TM-a (3).

**Preporuka za sve normotenzivne osobe (kao prevencija hipertenziji) i hipertenzivne osobe (kako bi se snizio AT) jest 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-a 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 na godinu) (1).

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

### 8.2.6. REDOVITA FIZIČKA AKTIVNOST

Epidemiološke studije pokazuju da redovita fizička aktivnost pridonosi prevenciji i terapiji hipertenzije, snižava KV rizik i mortalitet. Metaanaliza 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 tomu osjetljivost na inzulin i razina HDL-kolesterola povećale su se (1).

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

**Hipertenzivnim osobama preporučuje 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 (dinamična tjelovježba koja povećava izdržljivost i kondiciju) snižavali 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-a (1) i ne preporučuje se (3).

### 8.3. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

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

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

- prijašnjem iskustvu pacijenta s lijekovima
- KV profilu rizika pacijenta (djelovanje lijekova na KV čimbenike rizika)
- povoljnijem utjecaju pojedinih lijekova s obzirom na stanja poput supkliničkog oštećenja organa, kliničke KV bolesti, bubrežne bolesti i dijabetesa

- stanjima koja ograničavaju uporabu pojedinih antihipertenziva
- interakcijama s drugim lijekovima koje pacijent rabi
- cijeni 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 na dan. Svih pet glavnih skupina antihipertenziva prikladno je za započinjanje i održavanje terapije (kao monoterapije ili u međusobnim kombinacijama).

Glavne skupine antihipertenziva (1, 3):

- beta-blokatori
- diuretici (tiazidi, klortalidon, indapamid)
- blokatori kalcijevih kanala
- inhibitori enzima koji konvertira angiotenzin
- antagonisti angiotenzinskih receptora.

Osim pet glavnih skupina antihipertenziva, najnovije smjernice ESH/ESC kao ostale antihipertenzive navode blokatore  $\beta_1$ -receptora i antiadrenerge koji djeluju centralno. Također se spominju inhibitori renina (noviji lijekovi) koji imaju određena ograničenja, antagonisti aldosterona te lijekovi s učinkom na arterijsku glatku muskulaturu (npr. natrijev nitroprusid kod hipertenzivne krize). Ovi se lijekovi mogu davati u kombinaciji s ostalim antihipertenzivima.

### 8.3.1. BETA-BLOKATORI

#### Mehanizam djelovanja

Spadaju u jednu od glavnih skupina antihipertenziva. Glavni im je učinak 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 višim dozama lijeka. Što lijek ima veću selektivnost za  $\beta_1$ -adrenoreceptore, to će i nuspojave bolesnika s dijabetesom i opstruktivnom plućnom bolesti 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  $\beta_1$ -receptora), nebivolol potiče otpuštanje dušikova oksida
- sotalol – u niskim dozama blokator je  $\beta$ -adrenergičkih

receptora, a u višima 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. Beta-blokatori povećavaju rizik od dijabetesa (izuzev vazodilatacijske, 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-a i kontraktilnosti srca dovodi do manje potrebe srca za kisikom. Daju se niže doze od antihipertenzivnih. Smanjena je smrtnost.
5. Insuficijencija srca – primjenjuju se niske doze koje se postupno povisuju.
6. Srčane aritmije.

Interakcije: verapamil (parenteralno) 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 jačim hipotenzivnim učinkom, hipokaliemija 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 navedene su 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 beta-blokatora s drugim antihipertenzivima:

- ukupni mortalitet i KV događaji: gori od blokatora kalcijevih kanala (ali ne i od diuretika i blokatora renin - angiotenzinskog sustava – RAS)
- učinak na nastanak moždanog udara: gori od blokatora kalcijevih kanala i blokatora RAS-a
- učinak na koronarnu bolest: jednak učinku blokatora kalcijevih kanala, blokatora RAS-a i diuretika

- 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 sa srčanim zatajenjem

- više nuspojava i manja učinkovitost u odnosu na blokatore RAS-a i blokatore kalcijevih 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 za dijabetes. To nije slučaj s  $\beta$ -blokatorima s vazodilacijskim 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 – 4 x 10 – 30; hipertenzija: PD 2 x 40, DO 120 – 240. Maks.: 400; HOK: 3 x 10 – 40
sotalol	80	DDD: 160; ventrikularna tahikardija: PD 2 x 80 (prema potrebi – p. p. povisiti na 3 x 80, 2 x 160, p. p. i više); fibrilacija atrijska: PD 2 x 80 (p. p. 3 x 80). Uzeti prije jela. U bolesnika sa zatajenjem bubrega prilagoditi dozu.
bisoprolol	tablete obložene filmom od 1,25; 2,5; 3,75; 5; 10 mg i tablete	DDD: 10; AH: 1 x 5 (p. p. i 1 x 10), blaža AH: 1 x 2,5; AP: 1 x 5 (p. p. i 1 x 10), napomena 1; kronično SZ: PD 1 x 1,25 pa povisiti dozu za 1,25 do DO 1 x 10 na tjedan
metoprolol	tablete s produljenim otpuštanjem od 25; 50; 100 mg	DDD: 150; AH: 1 x 50 – 100; AP: 1 x 100 – 200 (p. p. povisiti ili kombinirati s nitratima); stabilno SZ klasa II: PD 1 x 25 (povisiti do ciljne doze 1 x 200); stabilno SZ klasa III – IV: PD 1 x 12,5 (povisiti do maksimalno 1 x 200); aritmija: 1 x 100 – 200 (p. p. povisiti); profilaksa nakon IM: 1 x 200 kao DO; profilaksa migrene: 1 x 100 – 200
atenolol	25; 50; 100 mg	DDD: 75; AH: PD 1 x 50 (p. p. povisiti na 100); AP: PD 50 (p. p. povisiti na 1 x 100); nakon IM: 100 (u 1 ili 2 doze); ostale indikacije: 1 x 50 (p. p. povisiti na 200). Napomena 2.
nebivolol	5 mg	DDD: 5; AH: 1 x 5 (insuficijencija bubrega pola doze); kronično SZ: PD 1,25 (povisiti do maks. 10);
<b>Blokatori <math>\alpha</math> i <math>\beta</math>-adrenergičnih receptora</b>		
karvedilol	3,125; 6,25; 12,5; 25 mg	DDD: 37,5; AH: PD 1 x 12,5, nakon 2 dana na 1 x 25 (p. p. dalje na 1 x 50 ili 2 x 25); AP: PD 2 x 12,5, nakon 2 dana 2 x 25; simptomatsko kronično SZ: PD 2 x 3,125 2 tjedna, postupno povisiti do 2 x 25.
<b>Kombinacija <math>\beta</math>-blokatora i tiazida</b>		
bisoprolol + hidroklorotiazid	tablete obložene filmom (2,5 + 6,25); (5 + 6,25); (10 + 6,25); (5 + 12,5); (10 + 25)	AH: PD 1 tableta obložena filmom ujutro, p. p. se može poslije povisiti
nebivolol + hidroklorotiazid	tablete obložene filmom (5 + 25); (5 + 12,5)	1 tableta obložena filmom na dan uz obrok
<b>Kombinacija <math>\beta</math>-blokatora i ostalih antihipertenziva</b>		
metoprolol + felodipin	tablete s produljenim oslobađanjem (50 + 5)	AH: 1 x 1 ujutro (p. p. 1 x 2 tablete) natašte ili uz lagan obrok
bisoprolol + amlodipin	(5 + 5); (5 + 10); (10 + 5); (10 + 10)	AH: 1 x 1 ujutro

Legenda: DDD: definirana dnevna doza (pretpostavljena prosječna doza održavanja po danu za lijekove upotrijebljena za njihovu glavnu namjenu u odraslih, definicija prema WHO); AP: angina pektoris; AH: arterijska hipertenzija; PD: početna doza; DO: doza održavanja; HOK: hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija; p. p.: prema potrebi; SZ: srčano zatajenje; IM: infarkt miokarda

Napomena 1: u bolesnika s terminalnom bubrežnom insuficijencijom ili teškom jetrenom insuficijencijom maksimalna je doza 10 mg/dan.

Napomena 2: u bolesnika sa 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 (ulozi)	metabolički sindrom intolerancija glukoze trudnoća hiperkalcemija hipokaliemija
beta-blokatori	astma AV blok (stupanj 2 ili 3)	metabolički sindrom intolerancija glukoze sportaši i fizički aktivni pacijenti kronična opstruktivna plućna bolest (osim za vazodilatacijske beta-blokatore)
blokatori kalcijevih kanala (dihidropiridinski)		tahiaritmije zatajenje srca
blokatori kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem)	AV blok (stupanj 2 ili 3) teška disfunkcija LV-a zatajenje srca	
ACE-inhibitori	trudnoća angioneurotski edem hiperkaliemija obostrana stenoza bubrežnih arterija	potencijalne trudnice
antagonisti angiotenzinskih receptora	trudnoća hiperkaliemija obostrana stenoza bubrežnih arterija	potencijalne trudnice
antagonisti mineralokortikoidnih receptora	akutno ili teško bubrežno zatajenje (eGFR < 30 ml/min), hiperkaliemija	

Legenda: AV: atrijsko-ventrikularni; 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 pektoris	BB, CA
zatajenje srca	diuretik, BB, ACEI, ARB, AMR
aneurizma aorte	BB
fibrilacija atrijska, prevencija	uzeti u obzir ARB, ACEI, BB ili AMR
fibrilacija atrijska, permanentna	BB, nedihidropiridinski CA
bubrežno zatajenje/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

**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 pektoris	BB, CA
zatajenje srca	diuretik, BB, ACEI, ARB, AMR
aneurizma aorte	BB
fibrilacija atrijska, prevencija	uzeti u obzir ARB, ACEI, BB ili AMR
fibrilacija atrijska, permanentna	BB, nedihidropiridinski CA
bubrežno zatajenje/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

### 8.3.2. DIURETICI

Tiazidski diuretici (kao i klortalidon i indapamid) rabe se kao glavni diuretici u liječenju hipertenzije, tj. oni s pomoću kojih 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 gube 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 kongestijskim zatajenjem srca) (9).

**Amilorid i triamteren** blokiraju natrijske kanale s luminalne strane distalnog tubula i sabirnih kanalića. Spadaju u diuretike koji čuvaju kalij. Salureza je (eliminacija soli) 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 rabi se kao dodatni antihipertenziv. Registrirani su oralni oblici od 25, 50 i 100 mg. Pokazao je korisne učinke kod srčanog zatajenja, može se rabiti kao 3. ili 4. linija antihipertenzivnog liječenja i pomaže učinkovitim tretiranjem primarnog aldosteronizma. Nuspojave: ginekomastija, poremećaj menstrualnog ciklusa, impotencija.

**Eplerenon** (registrirani oralni oblici od 25 i 50 mg) noviji je blokator aldosterona, nema endokrinih sporednih učinaka, rabi se za liječenje zatajenja srca nakon infarkta miokarda.

**Tiazidi** su diuretici niskog praga (povišenje doze ne pojačava učinak). Djeluju ondje gdje završni dio uzlaznog kraka Henleove petlje prelazi u distalni tubul. Blokiraju transporter Na / K (s luminalne strane). Tiazidi djeluju i na krvne žile (vazodilatacija). U Hrvatskoj je **hidroklorotiazid** (poluvrijeme izlučivanja 2,5 sati) registriran u kombinacijama s diureticima koji štede kalij. Optimalna je dnevna doza od 12,5 mg (iznimno 25 mg).

**Klortalidon** se rabi u liječenju hipertenzije i može se davati 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 jedna (do najviše dvije) tablete 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 – hipokaliemiju, neprestanim otpuštanjem osigurana učinkovita stalna koncentracija). Ima slabije 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 prema 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 bit će slabije 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 – hipokaliemija: slabost mišića, paralize, povraćanje, meteorizam, opstipacija, poliurija, poremećaji stvaranja i provođenja podražaja u srcu; hiponatriemija (grčevi u listovima, slabost, gubitak apetita). Preporučuje se dijeta bogata kalijem, znaju se kombinirati s lijekovima koji sadržavaju kalij ili s diureticima koji štede kalij (9).

Interakcije diuretika s drugim lijekovima: tiazidi i diuretici Henleove petlje – antagoniziraju hipoglikemijski učinak antidiabetika, povećana toksičnost u kombinaciji s glikozidima digitalisa (hipokaliemija); nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR, pogotovo indometacin) – povećavaju rizik od nefrotoksičnosti NSAR-a, povećavaju rizik od hiperkaliemije s diureticima koji štede kalij, smanjuju diuretski učinak diuretika; diuretski učinak spironolaktona smanjen je kad se daje s acetilsalicilnom kiselinom i dr. (9).

### Kombinacije diuretika

U slučaju nedovoljnog učinka monoterapije ili smanjenja nuspojava (hipokaliemija) rabe 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 je da je kombinacija diuretika s ACE-inhibitorom manje učinkovita u smanjenju KV događaja nego kombinacija istog ACE-inhibitora s blokatorom kalcijevih kanala (3).

## 8.3.3. 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, ponajprije arteriola i miokarda). Pokazuju različit učinak 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

Rabe se kod angine pectoris, kao antiaritmici i antihipertenzivi. Predstavnici ovih lijekova pokazuju osim različitog učinka na krvne žile i srce različit učinak i na bubrege. Neki (amlodipin, diltiazem, felodipin) povisuju tlak u glomerulu (dilatiraju samo aferentnu arteriolu). Drugi, poput npr. verapamila, lacidipina i lerkandipina 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). Dije se na kratkodjelujuće (nifedipin) koji izazivaju refleksnu tahikardiju i dugodjelujuće (lacidipin, amlodipin i dr.). Osim za AH indicirani su u prevenciji stabilne angine pectoris.

2. Selektivni blokatori kalcijevih kanala s izravnim učinkom na srce dijele se na derivate fenilalkilamina (verapamil) i derivate benzodiazepina (diltiazem) (tablica 13.). Za razliku od onih s primarno vaskularnim učinkom djeluju i na srce (ne samo kao antiaritmici). Verapamil i diltiazem indicirani su za AH, srčane aritmije, kardiomiopatiju (hipertrofičnu

opstruktivnu). Verapamil se rabi za sekundarnu prevenciju infarkta miokarda (u slučaju kontraindikacije za beta - blokatore). Nimodipin se daje kod subarahnoidalnog krvarenja (zbog lipofilnosti).

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

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

NAZIV LIJEKA	OBLIK LIJEKA	DDD (MG), INDIKACIJA I DOZIRANJE U MG/DAN
<b>Selektivni blokatori kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom</b>		
amlodipin	tablete od 5 i 10 mg	DDD: 5 mg; 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 od 20 i 40 mg	DDD: 30 mg; AH: tablete s produljenim otpuštanjem 20 mg (doza: 2 x 20, može se povisiti na 2 x 40 mg), tablete s prilagođenim otpuštanjem 40 mg (doza: 1 x 40 – 80 mg); indikacije: AH, AP
nimodipin	infuzijska bočica 50 ml/10 mg; tablete od 30 mg nisu na najnovijoj listi lijekova	DDD: 50 mg za parenteralnu primjenu; indikacija: ishemijska neurološka oštećenja nakon subarahnoidalnog krvarenja
lacidipin	tablete i tablete obložene filmom od 4 i 6 mg	DDD: 4 mg; AH: početna doza: 1 x 4 mg (u starijih 1 x 2 mg), nakon 3 – 4 tjedna može se povisiti na 1 x 6 mg
lerkanidipin	tablete obložene filmom od 10 i 20 mg	DDD: 10 mg; preporučena doza: 10 mg, može se povisiti na 20 mg, važno ga je uzeti 15 minuta prije jela; indikacije: AH, AP
felodipin	tablete s produljenim oslobađanjem od 5 i 10 mg	DDD: 5 mg; u hipertenziji početna je doza 5 mg (može se povisiti na 10 mg); u angini: 2 x 2,5 – 5 mg
<b>Selektivni blokatori kalcijevih kanala s izravnim učinkom na srce</b>		
verapamil	tablete od 40, 80, 120 mg; retard tablete od 240 mg; ampule od 2 ml/5 mg	DDD: 240 mg za oralne oblike angine pectoris: 3 x 80 – 120 mg; hipertenzija: početna je doza 3 x 80 mg ili 1 x 240 mg retard oblika; hipertrofička kardiomiopatija: doza se individualno prilagođava (može ići do 720 mg); dojenčad i mala djeca: 2 – 3 x 20 mg; predškolska djeca: 320 mg podijeljeno u 3 doze
diltiazem	tablete od 60 i 90 mg	DDD: 240 mg; doza: započinje se s 3 x 60 ili 2 x 90 mg (maksimalno do 480 mg); indikacije: liječenje koronarne insuficijencije, sprječavanje napadaja AP-a i vazospastične angine, postinfarktna angina, AH

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



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

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

#### Usporedba s drugim antihipertenzivima

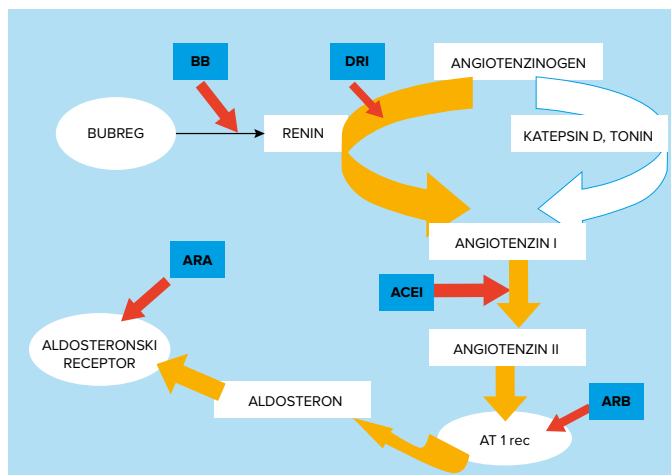
Metaanaliza izvještava o boljem učinku u prevenciji moždanog udara od drugih antihipertenziva. Taj se učinak povezuje s protektivnim djelovanjem na moždanu cirkulaciju ili s nešto boljom ili ravnomjernijom kontrolom AT-a. Otvoreno je pitanje o slabijoj učinkovitosti blokatora kalcijevih kanala na prevenciju početnoga srčanog zatajenja u odnosu na diuretike, beta-blokatore i ACE-inhibitore. Blokatori kalcijevih 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 kalcijevih kanala bili su učinkovitiji od beta-blokatora u usporavanju progresije karotidne ateroskleroze i smanjenju hipertrofije lijevog ventrikula (3).

### 8.3.4. LIJEKOVI KOJI UTJEČU NA RENIN-ANGIOTENZINSKI SUSTAV (RAS)

Mehanizam djelovanja lijekova koji utječu 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.

Kratice: 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 jesu: otpuštanje renina (beta-blokatori), direktna inhibicija učinka renina, inhibicija enzima koji konvertira angiotenzin (ACE), blokada AT-I receptora angiotenzina II i blokada aldosteronskih receptora (19).

#### 8.3.4.1. INHIBITORI KONVERTAZE ANGIOTENZINA I (ACE-INHIBITORI)

##### Mehanizam djelovanja

Inhibiraju pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II, povećava se aktivnost renina u plazmi, a snižava se razina angiotenzina II i aldosterona. Inhibiranjem konvertaze angiotenzina I (koja razgrađuje i bradikinin) povisuje 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 navedene su u tablici 12., a kontraindikacije u tablici 11. (3). Ne primjenjuju se u trudnoći i tijekom dojenja. Kontraindicirani su za vrijeme hemodijalize na visokoprotlačnim membranama (9).

Dobro se podnose pa su nuspojave rijetke. Angioedem je teška nuspojava ovih lijekova. Kašalj se javlja u 5 – 15% bolesnika (9). ACE-inhibitori dostupni u Hrvatskoj prikazani su u tablicama 14. i 14.a (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 od 1,25; 2,5; 5; 10 mg	DDD: 2,5 mg; doza u hipertenziji: PD 1 x 2,5 mg (poslije do maksimalno 10 mg); kongestivna srčana insuficijencija – početna je doza 1 x 1,25 mg (poslije do ukupno 10 mg); akutni IM – početna je doza 2 x 2,5 (2 x 1,25 u slučaju nepodnošenja), najviše do 10 mg; u bolesnika s rizikom od hipotenzije i s nedostatnom korekcijom soli i tekućine početna je doza 1,25 mg; u bolesnika koji se liječe diureticima prekida se uzimanje diuretika 2 – 3 dana prije ili im se snižava doza, a liječenje započinje s 1,25 mg ramiprila
trandolapril	kapsule od 0,5; 2; 4 mg	DDD: 2 mg; AH: PD 1 x 0,5, povisivati dozu do maks. 1 x 4 mg (DO 1 x 1 – 2 mg), u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre PD 0,5 mg (p. p. povisiti maks. na 2 mg); disfunkcija LV-a nakon IM-a: PD 1 x 0,5 (povisivati do maks. 1 x 4 mg), liječenje može započeti već 3. dana nakon IM-a
cilazapril	tablete i tablete obložene filmom od 1; 2,5; 5 mg	DDD: 2,5 mg; esencijalna hipertenzija: PD 1 x 1 mg, uobičajena je DO 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 1 x 0,5 mg (DO 1 – 2,5 mg, maks. 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 od 2; 4; 8 mg; tablete obložene filmom od 2,5; 5; 10 mg	DDD: 4 i 5 mg; AH: PD 1 x 4 ili 5 mg (p. p. može se povisiti na 1 x 8 ili 1 x 10 mg); u SZ PD 2 ili 2,5 mg (p. p. povisiti na 4 ili 5 mg); stabilna koronarna bolest: PD 1 x 4 ili 5 mg 2 tjedna, dalje 1 x 8 ili 10 mg
kvinapril	tablete obložene filmom od 5; 10; 20 mg	DDD: 15 mg; arterijska hipertenzija 1 x 10 mg (poslije može do DO 20 – 40 mg, u 1 ili 2 doze); SZ: PD 2,5 mg (maksimalno do 40 mg)
enalapril	tablete od 5; 10; 20 mg; parenteralni oblik (hipertenzivna kriza) nije odobren u Hrvatskoj	DDD: 10 mg; esencijalna AH: PD 1 x 5 mg, DO 10 – 20 mg (iznimno 40 mg), kod kongestivne srčane insuficijencije PD je 2,5 mg, uobičajena DO 5 – 20 mg (maks. 40 mg u 1 ili 2 doze)
lizinopril	tablete od 2,5; 5; 10; 20 mg	DDD: 10 mg; esencijalna hipertenzija: PD je 1 x 10 mg, uobičajena DO 1 x 20 mg (maks. 80 mg); doziranje u djece prema kilaži i godinama; SZ: PD 1 x 2,5 mg postupno povišenje do 1 x 10 mg (najviše 35 mg); bolesnici koji uzimaju diuretike: započinje se s 1 x 5 mg; akutni IM: prva doza 5 mg (unutar 24 sata od početka simptoma), nakon 24 h 5 mg, nakon 48 h 10 mg, nakon toga 1 x 10 mg
fosinopril	tablete od 10; 20 mg	DDD: 15 mg; AH: započinje se s 10 mg, uobičajena je DO 10 – 40 mg (maksimalno 80 mg); kongestivno SZ: početna je doza 10 mg i postupno se titrira do ukupno 1 x 40 mg
zofenopril	tablete obložene filmom od 7,5 i 30 mg	DDD: 30 mg; AH: PD 1 x 15 mg, uobičajena DO 1 x 30 mg (maks. 1 x 60 ili 2 x 30 mg); akutni IM: liječenje započeti unutar 24 h od pojave simptoma i nastaviti 6 tjedana (2 x 7,5 mg prva 2 dana, 2 x 15 mg 3. i 4. dan, dalje 2 x 30 mg)

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

\*postoje dva pripravka perindoprila (bioekvivalentni su, 4 – 8 mg jednoga odgovara 5 – 10 mg drugoga)

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

Kombinacije ACE-inhibitor + diuretik		
enalapril + hidroklorotiazid	tablete od 10 + 25; 10 + 12,5; 20 + 12,5 mg	uobičajena doza: 1 x 1 – 2 tablete; prije početka liječenja treba ispitati bubrežnu funkciju
lizinopril + hidroklorotiazid	tablete od 10 + 12,5; 20 + 12,5; 20 + 25 mg	uobičajena doza: 1 x 1 tableta
fosinopril + hidroklorotiazid	tablete od 20 + 12,5 mg	uobičajena doza: 1 x 1 tableta
cilazapril + hidroklorotiazid	tablete i tablete obložene filmom od 5 + 12,5 mg	doza: 1 x 1 tableta
ramipril + hidroklorotiazid	tablete od 2,5 + 12,5; 5 + 25 mg	uobičajena doza: 1 x 1 tableta (maksimalno 2 tablete)
kvinapril + hidroklorotiazid	tablete obložene filmom od 10 + 12,5; 20 + 12,5 mg	uobičajena doza: 1 x 1 tableta obložena filmom
zofenopril + hidroklorotiazid	tablete obložene filmom (30 + 12,5 mg)	uobičajena doza: 1 x 1 tableta obložena filmom
perindopril + indapamid	tablete obložene filmom od 2,5 + 0,625; 5 + 1,25; 10 + 2,5 mg; tablete od 4 + 1,25; 8 + 2,5; 2 + 0,625 mg	preporučena je doza 1 x 1 tableta; u slučaju potrebe može se sa slabije kombinacije prijeći na jaču
Kombinacije ACE-inhibitor + blokator kalcijevih kanala		
perindopril + amlodipin	tablete od 10 + 5; 10 + 10; 5 + 5; 5 + 10; 4 + 5; 4 + 10; 8 + 5; 8 + 10 mg	preporučena je doza 1 x 1 tableta
ramipril + felodipin	tablete s produljenim oslobađanjem od 2,5 + 2,5; 5 + 5 mg	uobičajena je doza 1 x 2,5 + 2,5; u slučaju potrebe može se udvostručiti
trandolapril + verapamil	tablete s prilagođenim oslobađanjem od 2 + 180; 4 + 240 mg; kombinacija 2 + 240 nije obuhvaćena najnovijom Listom	uobičajena doza: 1 x 1 tableta
ramipril + amlodipin	kapsule od 2,5 + 2,5; 5 + 5; 5 + 10; 10 + 5; 10 + 10 mg	doza: 1 x 1 kapsula

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

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

Interakcije: povisuju koncentraciju litija u plazmi zbog smanjenja njegova izlučivanja. U kombinaciji s diureticima pokazuju pojačan hipotenzivni učinak; rizik od teške hiperkalemije s diureticima koji štede kalij i antagonistima aldosterona. U kombinaciji sa solima kalija povećava se rizik od hiperkalemije (9).

#### **Usporedba s drugim antihipertenzivima**

Analiza ONTARGET uspoređuje učinke ramiprila i telmisartana. Telmisartan nije bio statistički bolji u pojavi srčanih događaja i moždanog udara. Utječe na aktivnost peroksisomskog receptora aktiviranog proliferatorom (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).

### **8.3.4.2. ANTAGONISTI ANGIOTENZINA II**

#### **Mehanizam djelovanja**

Antagonisti su AT-I 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 zadržavanja 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 nižom dozom ovog lijeka (9).

#### **Primjena**

Stanja koja daju prednost antagonistima AT-I 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 15.a. 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 kratko (osim za telmisartan) pa se često moraju davati dva puta na dan (9).

#### **Nuspojave**

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

#### **Interakcije**

Ne smiju se primjenjivati u trudnoći. Kontraindikacije su prikazane u tablici 11. (3).

Antagonisti angiotenzina u kombinaciji s nesteroidnim protuupalnim lijekovima povećavaju rizik od oštećenja bubrežne funkcije. Istodobna primjena s ciklosporinom povećava rizik od hiperkalemije. Antagonisti angiotenzina u kombinaciji s diureticima pokazuju pojačan hipotenzivni učinak; rizik od teške hiperkalemije s diureticima koji štede kalij i antagonistima aldosterona. Smanjuju učinak eritropoetina, povisuju serumsku koncentraciju litija. U kombinaciji sa solima kalija povećava se rizik od hiperkalemije. Istodobna primjena telmisartana i glikozida digitalisa povisuje 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 visoka 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	tablete obložene filmom od 40; 80; 160; 320 mg	DDD: 80 mg; AH: preporučena doza 1 x 80 mg (p. p. može se povisiti na 160, maksimalno na 320 mg/dan); srčano zatajenje: PD 2 x 40 mg (povisuje se do 2 x 160 mg); doza se korigira kod oštećene jetre ili bubrega; nedavni IM: PD 2 x 20 mg, dozu povisiti na 2 x 40, 2 x 80, 2 x 160 mg (maks. 2 x 160)
eprosartan	tablete od 600 mg	DDD: 600 mg; početna je doza 600 mg jedanput na dan, može se povisiti na maksimalno 800 mg/dan; nije potrebno prilagođavati dozu u starijih i onih s oštećenom jetrom ili bubrežima
losartan	tablete obložene filmom i tablete od 50; 100 mg; tablete od 12,5; 25 mg nisu obuhvaćene najnovijom Listom lijekova	DDD: 50 mg; AH: uobičajena PD i DO 1 x 50 mg (p. p. može se povisiti na 1 x 100 mg); u onih sa smanjenim volumenom tekućine daje se 25 mg; koncentracija u plazmi viša je u onih s cirozom jetre pa im treba dati nižu dozu; smanjenje rizika od moždanog udara u hipertoničara s HLV-om: PD 1 x 50 mg (p. p. može se dodati hidroklorotiazid i/ili se doza može povisiti na 1 x 100 mg; SZ: PD 1 x 12,5 mg, titrira se tjedno i povisuje do doze od 1 x 50 mg
telmisartan	tablete od 40; 80 mg; tablete od 20 mg nisu obuhvaćene najnovijom Listom lijekova	DDD: 40 mg; liječenje se započinje s 40 mg jedanput na dan (nekima je potrebno povisiti na 1 x 80 mg/dan); blago i umjereno oštećena funkcija jetre: maksimalno 40 mg
irbesartan	tablete obložene filmom od 150; 300 mg	AH: uobičajena PD i DO 150 mg jedanput na dan uz obrok ili između obroka (p. p. može se povisiti na 1 x 300 mg); u hemodijaliziranih i onih starijih od 80 godina započinje se sa 75 mg
kandesartan	tablete od 8; 16 mg; tablete od 4 i 32 mg nisu obuhvaćene najnovijom Listom lijekova	AH: uobičajena PD i DO 1 x 8 mg (može se povisiti na 1 x 16 mg, maksimalno na 1 x 32 mg); SZ: 1 x 4 mg, titracija do ciljane doze od 1 x 32 mg ili do najviše 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 upotrebljavana za njihovu glavnu namjenu u odraslih, definicija prema WHO); AP: angina pektoris; AH: arterijska hipertenzija; PD: početna doza; DO: doza održavanja; HLV: hipertrofija lijevog ventrikula; IM: infarkt miokarda; SZ: srčano zatajenje

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

Kombinacije antagonista angiotenzina s hidroklorotiazidom		
losartan + hidroklorotiazid	tablete i tablete obložene filmom od 100 + 25; 100 + 12,5; 50 + 12,5 mg	PD je ujedno i DO jedanput na dan (može se povisiti na maksimalno 2 tablete jedanput na dan, što je ujedno i maksimalna doza)
eprosartan + tablete hidroklorotiazida	tablete obložene filmom od 600 + 12,5 mg	AH: doza: 1 tableta obložena filmom na dan
valsartan + tablete hidroklorotiazida	tablete obložene filmom od 80 + 12,5; 160 + 12,5; 160 + 25; 320 + 12,5; 320 + 25 mg	AH: doziranje jedanput na dan; započeti s 80 + 12,5 mg, ali ovisno o kliničkom stanju može i sa 160 + 25 mg (p. p. povisiti na maks. 1 x 320 + 25)
telmisartan + hidroklorotiazid	tablete od 40 + 12,5; 80 + 12,5 mg	AH: doziranje jedanput na dan
irbesartan + hidroklorotiazid	tablete obložene filmom od 150 + 12,5; 300 + 12,5 mg	AH: uobičajena doza 1 x 150 + 12,5 mg, p. p. može se povisiti na 1 x 300 + 12,5 mg
kandesartan + tablete hidroklorotiazida	tablete od 16 + 12,5 mg	AH: 1 x 1 tableta
Kombinacije antagonista angiotenzina s blokatorima kalcijских kanala i hidroklorotiazidom		
valsartan + amlodipin + hidroklorotiazid	tablete obložene filmom od 160 + 5 + 12,5; 160 + 5 + 25; 160 + 10 + 12,5 mg	AH: doza 1 x 1, maks. 320 + 10 + 25
Kombinacije antagonista angiotenzina s blokatorima kalcijских kanala		
valsartan + amlodipin	tablete obložene filmom od 80 + 5; 160 + 5; 160 + 10 mg	AH: doziranje 1 x 1 tableta na dan; daje se onima čiji krvni tlak nije dobro kontroliran monoterapijom amlodipinom ili valsartanom
telmisartan + amlodipin	nije obuhvaćen najnovijom Listom lijekova; tablete od 40 + 5; 40 + 10; 80 + 5; 80 + 10 mg	AH: preporučena doza 1 x 1 tableta, maks. 1 x 80 + 10

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

### 8.3.4.3. INHIBITORI RENINA

#### Mehanizam djelovanja

Inhibitori enzima renina blokiraju pretvorbu angiotenzinogena u angiotenzin I. 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 jedanput na dan (maksimalno 1 x 300 mg na dan). Poluvrijeme eliminacije iznosi 40 sati.

#### Usporedba s drugim antihipertenzivima

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

Važno! Studija koja je uključivala dijabetičare (ALTTITUDE) u kojoj se aliskiren davao s blokatorom RAS-a prekinuta 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), hiperkalemije i hipotenzije. Aliskiren je stoga kontraindiciran u takvim stanjima. Nisu pokazani korisni učinci na mortalitet i hospitalizaciju kod srčanog udara (3).

### 8.3.5. OSTALI ANTIHIPERTENZIVI

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

Blokatori  $\alpha$ -adrenergičnih receptora blokiraju u periferiji postsinaptički receptor i smanjuju sistemski vaskularni otpor. Ne smanjuju srčani minutni volumen (malo će se povećati). Ne izazivaju zadržavanje tekućine i ne utječu na aktivnost renina u plazmi. Rabe se u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate jer su ovi receptori u velikoj mjeri prisutni u prostati. Poboľšavaju urodinamiku jer opuštaju mišiće prostate, utječu na bolji protok mokraće, a opstruktivni se simptomi 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 od 30; 60; 90 mg; ampule od 5 ml/25 mg i 10 ml/50 mg	DDD: 0,12 g; ampule 5 ml/25 mg i 10 ml/50 mg; doziranje: AH: započinje se s 2 x 30 mg (za brzo sniženje tlaka 2 x 60 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 od 2; 4 mg; tablete od 1 mg nisu dostupne u praksi	DDD: 4 mg; tablete; AH: početna je doza 1 x 1 mg (može se postupno povisiti do maksimalno 16 mg); benigna hiperplazija prostate: početna je doza 1 x 1 mg (može se postupno povisiti do maksimalno 1 x 8 mg); uobičajena je doza 2 – 4 mg

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

#### 2. Antiadrenergici koji djeluju centralno

Predstavnicu su klonidin, metildopa i moksonidin.

Klonidin svoj antihipertenzivni učinak ostvaruje posredovanjem II 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, sistemski vaskularni otpor i razinu noradrenalina u plazmi. Primjena metildope izaziva zadržavanje tekućine u organizmu, povišenje razine triglicerida i sniženje razine HDL-kolesterola (9). U Hrvatskoj je na Listi lijekova pod generičkim nazivom.

Moksonidin selektivno stimulira II 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 rabe 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, u peroralnom obliku nalazi se kao generički lijek i rabi se za rezistentnu hipertenziju (9).

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

### 4. Drugi antihipertenzivi

Bosentan se rabi 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.

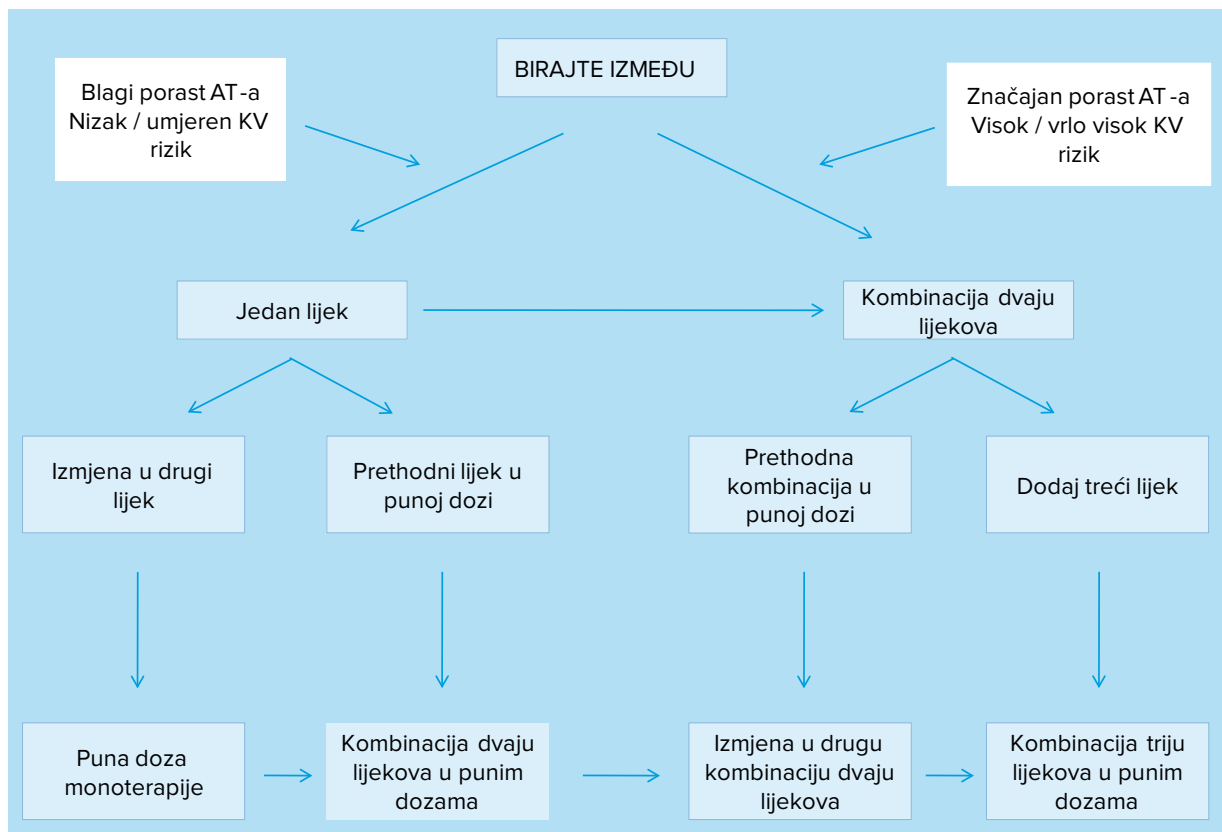
Ambrisentan je antagonist endotelinskih receptora selektivan za ET-A-receptor (9). U Hrvatskoj je registriran u obliku tableta od 5 i 10 mg.

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

## 8.3.6. MONOTERAPIJA ILI KOMBINIRANA TERAPIJA

Početno liječenje (3) može biti monoterapija (u bolesnika s blagim porastom AT-a i niskim/umjerenim KV rizikom) ili kombinacija dvaju antihipertenziva (u pacijenata s izrazito visokim AT-om ili visokim/vrlo visokim KV rizikom) s daljnjim povisivanjem doze ili broja lijekova ako je nužno (slika 9.). Ako terapija s dva antihipertenziva u punoj dozi nije bila uspješna, može se razmotriti promjena terapije prema terapijskoj strategiji koju prikazuje slika 9. Potreban je oprez u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom i u takvih je lijek koji je neučinkovit ili minimalno učinkovit bolje zamijeniti nego mu povisiti dozu (3).

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



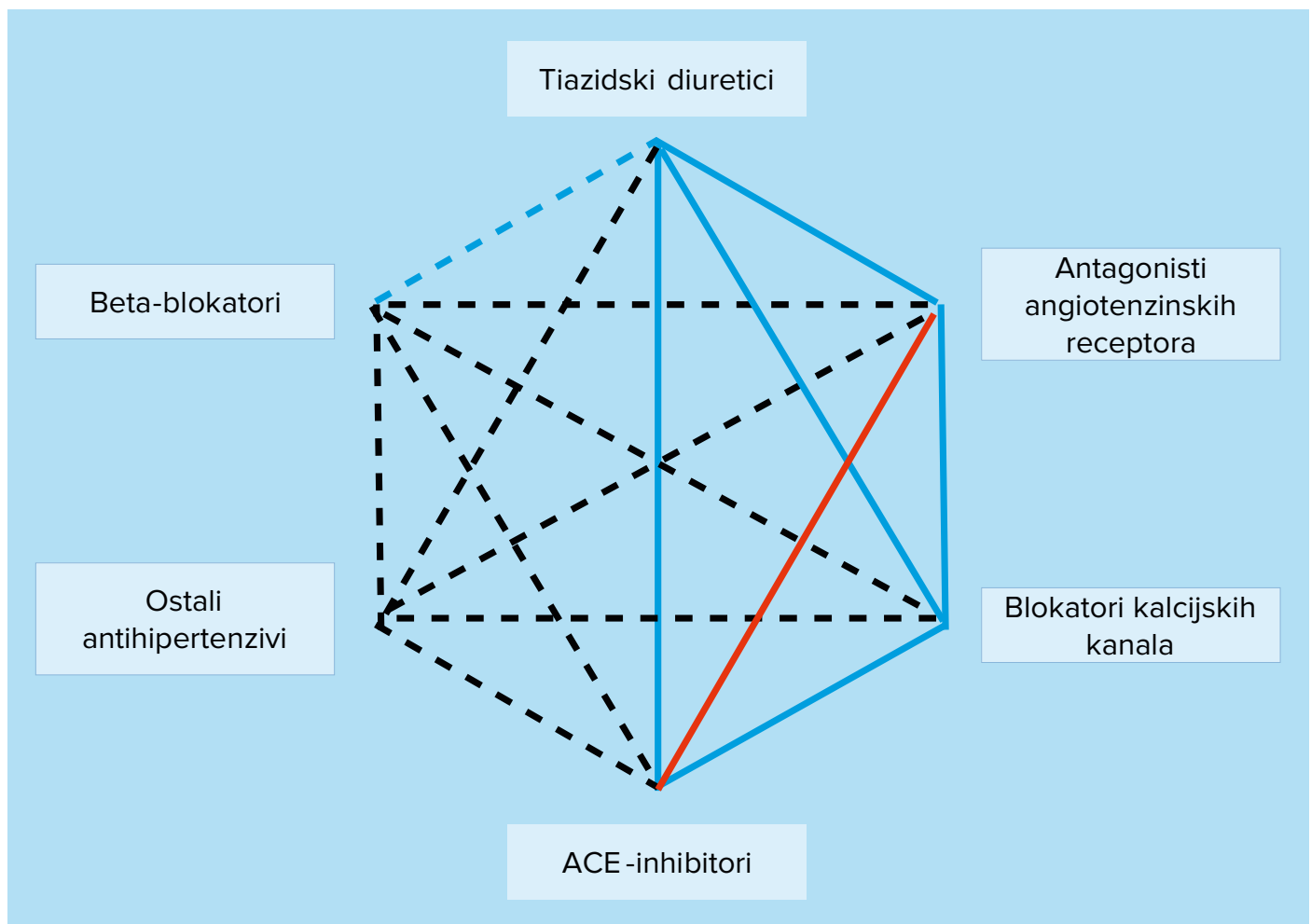


Kombinacije antihipertenziva različitih skupina (slika 10.) moguće su ako im je mehanizam djelovanja različit i komplementaran, ako zajedno ostvaruju jači učinak od pojedinačnoga, ako se dobro podnose i ako su njihove nuspojave u kombinaciji manje nego kod monoterapije.

Danas je dostupan sve veći broj kombinacija dvaju 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 dvaju antagonista RAS-a ne preporučuje se (3) jer u visokorizičnih pacijenata može dovesti do završnog stadija bubrežne bolesti (studija ONTARGET: 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: poželjne 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 kod rizika od nastanka 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 bi poboljšali 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.



# Slušaj svoje srce

**Andol® PRO od sada u dvije doze**

**Svakodnevnim uzimanjem Andola® PRO 75 ili Andola® PRO 100 dokazano se smanjuje rizik od ponovnog srčanog ili moždanog udara.**

Bolesti srca i krvožilnog sustava vodeći su uzrok smrti kako u svijetu tako i Hrvatskoj. Procjenjuje se da svaka druga osoba u Hrvatskoj umire od kardiovaskularnih bolesti. Andol® PRO smanjuje rizik od ponovnog srčanog ili moždanog udara te omogućava uživanje u vrijednim svakodnevnim životnim trenucima.

Niske doze acetilsalicilatne kiseline koriste se za sekundarnu prevenciju infarkta miokarda i moždanog udara. Aktualne smjernice Europskog kardiološkog društva za prevenciju kardiovaskularnih bolesti preporučuju svakodnevnu doživotnu primjenu male doze acetilsalicilatne kiseline svim osobama s kardiovaskularnim bolestima.



## Želučanootporna ovojnica

Uz poznati Andol® 100, koji sadrži 100 mg acetilsalicilatne kiseline u puferiranom obliku, od sada su dostupne i Andol® PRO 75 i Andol® PRO 100 tablete obavijene želučano otpornom ovojnicom.

Tijekom primjene acetilsalicilatne kiseline postoji mogućnost nuspojava u gornjem dijelu probavnog sustava. Svrha pufera u Andolu® 100 i želučano otporne ovojnice u Andolu® PRO jest da smanje rizik od iritacije želučane sluznice koju acetilsalicilatna kiselina može izazvati.



## Andol® PRO 75 i Andol® PRO 100

Andol® PRO dostupan je u dvije doze. Uz Andol® PRO 100, koji sadrži 100 mg acetilsalicilatne kiseline, na tržištu je dostupan i Andol® PRO 75 koji sadrži 75 mg acetilsalicilatne kiseline. Dostupna saznanja pokazuju da se manjim dozama postiže jednaka učinkovitost kao i s većim dozama. Dvije različite doze sada omogućavaju bolje prilagođavanje lijeka potrebama bolesnika.

**Uz Andol® PRO posvetite se aktivnostima koji Vas čine sretnima i ne dopustite da ponovni srčani ili moždani udar to ugrozi.**



 PLIVA

**Andol®**  
Oduvijek - Zauvijek

Prije upotrebe pažljivo pročitati uputu o lijeku. Za obavijesti o indikacijama, mjerama opreza i nuspojavama upitajte liječnika ili ljekarnika.

## 9. 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 sniziti SAT s $\geq 160$ mmHg na 150 – 140 mmHg u starijih pacijenata s hipertenzijom	I	A
u starijih pacijenata mlađih od 80 godina, a koji su dobra zdravstvenog stanja (engl. <i>fit elderly patients</i> ), može se uzeti u obzir antihipertenzivna terapija pri SAT-u $\geq 140$ mmHg s ciljnim SAT-om $< 140$ mmHg uz uvjet da se lijekovi dobro podnose	IIb	C
u osoba starijih od 80 godina sa SAT-om $\geq 160$ mmHg preporučuje se sniziti SAT na 150 – 140 ako su dobra 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-im godinama ako se terapija dobro podnosi	IIa	C
svi antihipertenzivi preporučuju se i mogu se rabiti 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 od 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 sa SAT-om $\geq 160$ mmHg; u dijabetičara sa SAT-om $\geq 140$ mmHg uvođenje antihipertenziva strogo se preporučuje	I	A
preporučena ciljna vrijednost SAT-a u dijabetičara jest $< 140$ mmHg	I	A
preporučena ciljna vrijednost DAT-a $< 85$ 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 preporučuje se uzeti u obzir komorbiditet lijeka	I	C
ne preporučuje se i treba izbjegavati kombinaciju dvaju blokatora RAS-a 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-a na < 140 mmHg	IIa	B
kod očite proteinurije može se uzeti u obzir SAT < 130 mmHg uz uvjet praćenja glomerularne filtracije	IIb	B
blokatori RAS-a najučinkovitiji su 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, preporučuje se kombinacija blokatora RAS-a s ostalim antihipertenzivima	I	A
kombinacija dvaju blokatora RAS-a ne preporučuje se	III	A
antagonisti aldosterona ne preporučuju se kod kroničnih bubrežnih bolesti, osobito u kombinaciji s blokatorima RAS-a zbog rizika od 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 bolesti treba uzeti u obzir ciljni SAT < 140 mmHg	IIa	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 kalcijске antagoniste	I	A
u pacijenata sa srčanim zatajenjem ili teškom disfunkcijom lijevog ventrikula da smanje mortalitet i hospitalizaciju preporučuju se: diuretici, beta-blokatori, ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora i/ili antagonisti mineralokortikoidnih receptora	I	A
u pacijenata sa srčanim zatajenjem i očuvanom istisnom frakcijom nema dokaza o koristi od antihipertenzivne terapije <i>per se</i> . Kod njih, kao i kod onih s hipertenzijom i sistoličkom disfunkcijom treba uzeti u obzir sniženje SAT-a na oko 140 mmHg. Također, treba uzeti u obzir olakšanje simptoma (kongestije diureticima, visokih otkucaja srca beta-blokatorima i sl.)	IIa	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)	IIa	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 lijekovima koji imaju sposobnost regresije HLV-a (npr. ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora i antagonisti kalcija)	IIa	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 preporučuje se intervenirati antihipertenzivima tijekom prvog tjedna nakon akutnoga moždanog udara bez obzira na razinu AT-a, no potrebna je klinička prosudba kod visokog AT-a	III	B
preporučuje se antihipertenzivna terapija hipertenzivnih pacijenata s povijesti moždanog udara ili tranzitorne ishemičke atake (TIA) već kod vrijednosti inicijalnog SAT-a 140 – 159 mmHg	I	B
u hipertenzivnih pacijenata s povijesti moždanog udara ili tranzitorne ishemičke atake (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-a za započinjanje terapije i više ciljne vrijednosti	IIb	B
svi raspoloživi lijekovi mogu se 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 preporučuje se primjena hormonske terapije i selektivnih modulatora estrogenskih receptora u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji KVB-a. U tretiranju mlađih perimenopausalnih žena s nekoliko menopausalnih simptoma treba odvojiti korist i štetu od ovih lijekova	III	A
preporučuje se farmakološka terapija hipertenzije u trudnoći kod vrijednosti SAT-a > 160 mmHg, DAT-a > 110 mmHg	I	C
može se uzeti u obzir farmakološka terapija u trudnica s perzistentnim povišenjem AT-a $\geq 150 / 95$ mmHg, kao i u onih s AT-om $\geq 140 / 90$ mmHg s gestacijskom hipertenzijom, supkliničkim ili simptomatskim oštećenjem organa	IIb	C
u žena s visokim rizikom od preeklampsije, uz uvjet niskog rizika od gastrointestinalnog krvarenja, može se uzeti u obzir uvođenje niskih doza acetilsalicilne kiseline od 12. tjedna trudnoće do porođaja	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 prioritetne antihipertenzive u trudnoći. Intravenski labetalol ili infuziju nitroprusida treba uzeti u obzir u hitnom slučaju (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 REZIDENTNE HIPERTENZIJE	KLASA PREPORUKE	RAZINA DOKAZA
preporučuje se izbaciti lijekove iz kombinirane terapije koji nemaju ili imaju minimalan učinak na sniženje AT-a	I	C
ako nema kontraindikacija, treba uzeti u obzir terapiju antagonistom mineralokortikoidnih receptora, amiloridom i doksazosinom	IIa	B
u slučaju neučinkovitosti terapije mogu se uzeti u obzir invazivne metode poput renalne denervacije i stimulacije baroreceptora, ali samo za slučajeve rezistentne hipertenzije sa SAT-om $\geq 160$ mmHg ili DAT-om $\geq 110$ mmHg izmjerene KMAT-om	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 se za nekoliko tjedana doveo do normotenzivnih vrijednosti. Izbor lijekova: Na-nitroprusid, urapidil, blokatori kalcijevih kanala, labetalol (nije registriran u Hrvatskoj).

Potrebno je pratiti osobe s povećanim rizikom od razvoja 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 preporučuje se uvesti statine u terapiju, ciljna vrijednost LDL-kolesterola < 3,0 mmol/L	I	A
kod očite koronarne bolesti preporučuje se uvesti statine u terapiju za postizanje ciljne vrijednosti LDL-kolesterola < 1,8 mmol/L	I	A
u hipertenzivnih pacijenata s prijašnjim KV događajem preporučuje se uvođenje antitrombotične terapije (ponajprije niske doze aspirina)	I	A
u hipertenzivnih pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom ili visokim KV rizikom (pod uvjetom da je AT dobro kontroliran) treba uzeti u obzir uvođenje aspirina u terapiju	IIa	B
u pacijenata s hipertenzijom i niskim/umjerenim rizikom aspirin se ne preporučuje za KV prevenciju	III	A
u hipertenzivnih dijabetičara uz hipoglikemike preporučuje 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%	IIa	C

## 10. Liječničko praćenje pacijenata

Hipertenzivni pacijenti – nakon uvođenja antihipertenziva potrebno je ponovo vidjeti pacijenta u razmaku od 2 do 4 tjedna kako bi se procijenio učinak lijeka (liješkova) i uočile moguće nuspojave.

Nakon postignute ciljne vrijednosti AT-a posjeti se prorjeđuju s razmakom od nekoliko mjeseci (3 – 6 mjeseci, dakako pacijenti s visokim i vrlo visokim KV rizikom češće će dolaziti na kontrolu nego niskorizični) (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 jedanput na godinu) (1). Pacijenti s visoko normalnim AT-om i pacijenti s HBO trebaju planirati barem jedanput na godinu posjet liječniku radi provjere ordinacijskog i izvanordinacijskog AT-a i procjene profila KV rizika (3).

# 11. Uloga ljekarnika u liječenju hipertenzije

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

Kako ljekarnici mogu pridonijeti liječenju i kontroli hipertenzije?

- naglašavanjem važnosti samokontrole AT-a u svih hipertoničara jer će ona pomoći liječniku u praćenju bolesti
- naglašavanjem posebne važnosti mjerenja AT-a u mlađih osoba, jer je on jedan od faktora KV rizika pa u odsutnosti intervencije njihova dugoročna izloženost povećanom KV riziku može dovesti do visokog rizika u srednjim godinama s potencijalnim skraćanjem očekivanoga životnog vijeka
- davanjem uputa o pravilnome mjerenju AT-a, kako, kada i koliko često treba mjeriti AT. Upozoriti na uporabu 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-a ujutro zbog prevalencije srčanih i cerebrovaskularnih događaja
- upozoravanjem 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. valja izbjegavati presoljenu hranu, dodatni unos soli (grickalice poput čipsa), preporučiti unos više obroka pripremljenih od prirodnih namirnica koje sadržavaju više kalija
  - poticanjem pušača na prestanak pušenja, a kada je nužno, preporučivanjem nikotinske zamjenske terapije. Valja 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 onog 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 od moždanog udara u slučaju opijanja. Ako im je izmjeren
- povišeni AT početkom tjedna, pitati o konzumiranju alkohola tijekom vikenda
- informiranjem hipertoničara (pogotovo mladih) 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 rabi li antihipertenzive svaki dan, u koje ih vrijeme rabi i savjetovati o ispravnoj primjeni antihipertenziva
- ljekarnik može preko tzv. ponovljivih receptata posumnjati u nesuradljivost pacijenta (npr. pacijent ne podigne lijek u predviđenom roku jer ga ne rabi svaki dan, nego prema potrebi, ili je posudio „lijek za tlak“ od druge osobe, ili ga je potrošio prije nego što je bilo predviđeno rokom). Upravo takvim pacijentima treba ponavljati koliko je rizik neliječena i nekontrolirana hipertenzija. Da bi kontrola i liječenje hipertenzije bili uspješni, potreban je timski rad liječnika opće medicine, liječnika specijalista, medicinskih sestara i ljekarnika. Danas, osim informacija o hipertenziji koje pacijent može dobiti od zdravstvenih radnika, pacijentu se pruža mogućnost informiranja preko interneta (neke bolnice imaju na svojim internetskim stranicama upute za hipertoničare; [www.hdh.hr](http://www.hdh.hr) – stranica Hrvatskog društva za hipertenziju (20); [www.kardio.hr](http://www.kardio.hr) – stranica Hrvatskoga 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 s više detalja za pacijente koji razumiju medicinski žargon, profesionalnu za liječnike i druge zdravstvene radnike), aplikacija na smartphoneima i dr. Danas je također olakšana komunikacija pacijenata s liječnicima (i medicinskim sestrama) preko e-pošte, SMS poruka i direktnoga telefonskog razgovora.



## 11.1. PRIMJERI IZ LJEKARNIČKE PRAKSE

### Slučaj 1.

Sedamdesetogodišnja gospođa dolazi u ljekarnu. Misli 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 ni glavobolju. Usput podiže svoju uobičajenu antihipertenzivnu terapiju. Uzima trandolapril 2 x 0,5 mg i karvedilol 1 x 3,125 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 K. T. ljekarnik sazna da je kašalj duže vrijeme prisutan, a sad je još pojačan zbog prehlade. Ljekarnik upućuje gospođu liječniku s obrazloženjem da je kašalj možda nuspojava ACE-inhibitora kojima pripada trandolapril i da su njihove nuspojave malo ovisne o dozi lijeka. Preporučuje 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 dekonjestiv fenilefrin u tabletama može povisiti tlak, nema potrebe ni za analgetikom (antipiretikom) paracetamolom koji je u pripravku. Gospođa nema vremena isti dan otići k liječniku i kupuje prema preporuci ljekarnika biljni sirup protiv kašlja i morsku vodu u spreju za nos.
- Kombinacija trandolapril i karvedilol: u smjernicama ESH/ESC kombinacija označena kao moguća. Pri izboru terapije liječnik je procijenio da će kombinacija ovih dvaju lijekova 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 nego kod trandolaprila) 1 x 1 tabletu uz nastavak uzimanja karvedilola 1 x 3,125 mg.
- Nova kombinacija trandolapril i valsartan: pokazuje farmakodinamski sinergizam. U smjernicama ESH/ESC kombinacija označena kao moguća.

### Slučaj 2.

Sedamdesetogodišnja gospođa prekomjerne tjelesne mase dolazi u ljekarnu podignuti svoju antihipertenzivnu terapiju: telmisartan (2 x 40 mg), nifedipin (1 x 20 mg), nebivolol (2 x 5 mg). Želi kupiti ibuprofen za glavobolju.

Razmatranje slučaja:

- Kombinacijska terapija antihipertenzivima prema smjernicama ESH/ESC
- 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 najvišoj 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: prema smjernicama ESH/ESC preferirana kombinacija
  - nifedipin + nebivolol: u smjernicama ESH/ESC kombinacija označena kao moguća; pojačan hipotenzivni učinak
  - telmisartan + nebivolol: u smjernicama ESH/ESC 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, Tišljar 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. Contents: Patient Information. Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/table-of-contents/patient-information>. Datum pristupa: 26.11.2013.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Ljubica Frančić Pranjković, mag. pharm.,  
 univ. mag. pharm.  
 ZU Ljekarna Šeremet, Rendićeva 29,  
 Zagreb  
 email: ljubicafp@gmail.com

**PRIMLJENO/RECEIVED:**

30. 9. 2013.  
 September 30, 2013

**PRIHVAĆENO/ACCEPTED:**

12. 12. 2013.  
 December 12, 2013





