

Povišen arterijski tlak i arterijska hipertenzija – nove smjernice iz farmakoterapijske perspektive

Elevated Blood Pressure and Arterial Hypertension – New Guidelines from a Pharmacotherapeutic Perspective

ANDREJ BELANČIĆ

Zavod za temeljnu i kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci

SAŽETAK _____ Unatoč dostupnosti učinkovitih terapija, arterijska hipertenzija i dalje predstavlja vodeći izazov javnoga zdravstva. Nedavno objavljene smjernice Europskoga društva za hipertenziju (ESH) i Europskoga kardiološkog društva (ESC) teže pojednostavljenju i optimizaciji liječenja arterijske hipertenzije. Nove preporuke uključuju primjenu fiksne dvostruke terapije u prvoj liniji, standardizaciju ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka na 120 – 129 mmHg te ističu važnost mjerenja izvan ordinacije i nefarmakoloških mjera. ESC uvodi novu klasifikaciju arterijskoga tlaka, preporučuje ranije liječenje u visokorizičnih bolesnika, sustavni probir primarnog aldosteronizma te depreskripciju u krhkih bolesnika. Također se naglašava važnost objektivne procjene adherencije. Značajan terapijski potencijal pokazuju i tzv. neantihipertenzivi – poput agonista GLP-1 receptora i inhibitora SGLT-2 – koji uz sniženje arterijskoga tlaka doprinose kardio-reno-metaboličkoj koristi. Ovaj pregled donosi farmakoterapijsko viđenje ključnih smjernica, uključujući kriterije za početak liječenja, odabir četvrtog lijeka, ulogu beta-blokatora i potencijal novih terapija, naglašavajući važnost pragmatičnoga, bolesniku usmjerenog pristupa u suvremenom liječenju arterijske hipertenzije.

KLJUČNE RIJEČI: arterijska hipertenzija, smjernice, farmakoterapija, fiksne terapije, nefarmakološke mjere

SUMMARY _____ Despite the availability of effective therapies, arterial hypertension remains a leading global health challenge. Recently published guidelines from the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) aim to simplify and optimize hypertension treatment. These updated guidelines emphasize fixed-dose dual therapy as first-line treatment, standardize target blood pressure values to 120–129 mmHg for most patients, and highlight the role of out-of-office monitoring and non-pharmacological strategies. ESC guidelines introduce new blood pressure classifications, promote early intervention in high-risk populations, and recommend systematic screening for primary aldosteronism. Additionally, they support deprescribing in frail patients and call for objective adherence assessment. Notably, agents not traditionally classified as antihypertensives—such as GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors—demonstrate promising blood pressure-lowering effects and cardio-renal-metabolic benefits. This review offers a pharmacotherapeutic perspective on key updates, including initiation criteria, fourth-line treatment choices, positioning of beta-blockers, and the therapeutic potential of novel agents, advocating for a pragmatic, patient-centered approach in contemporary hypertension management.

KEY WORDS: arterial hypertension, guidelines, pharmacotherapy, fixed therapies, non-pharmacological measures



Znanstveni pogled na nove smjernice –

Unatoč jednostavnom dijagnostičkom postupku i širokoj dostupnosti učinkovitih terapijskih opcija, arterijska hipertenzija i dalje predstavlja najznačajniji izazov suvremene globalne javnozdravstvene politike. Kao vodeći čimbenik rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, arterijska hipertenzija zahtijeva sustavan, multidisciplinarn pristup utemeljen na aktualnim znanstvenim dokazima i jasno strukturiranim terapijskim smjernicama (1 – 6). Kliničke preporuke vodećih stručnih društava oblikuju se s ciljem optimizacije liječenja kroz sintezu najkvalitetnijih

dostupnih dokaza i omogućuju donošenje odluka koje su istodobno individualizirane i standardizirane.

Ipak, implementacija tih smjernica u svakodnevnoj kliničkoj praksi nerijetko nailazi na brojne prepreke. One uključuju njihovu ponekad pretjeranu složenost i nedovoljnu operativnost, neusklađenost među različitim smjernicama, kao i ponašajne faktore poput terapijske inertnosti lijeka i niske adherencije bolesnika. Ovi izazovi dodatno naglašavaju potrebu za smjernicama koje su ne samo znanstveno utemeljene već i praktično primjenjive.

Tijekom posljednje dvije godine objavljene su nove europske

smjernice za liječenje arterijske hipertenzije – jedne od strane Europskog društva za hipertenziju (ESH) i druge od Europskoga kardiološkog društva (ESC). Iako se obje nadovezuju na zajedničke ESH/ESC preporuke iz 2018. godine, novopublicirane smjernice predstavljaju značajan iskorak prema većoj kliničkoj jasnoći i praktičnoj upotrebljivosti (7 – 9).

Smjernice oba društva usmjerene su na pojednostavljivanje prethodnih preporuka, pri čemu se odmak od strogo individualiziranih ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka iz 2018. godine sada zamjenjuje težnjom prema uniformnijim ciljevima 120 – 129 mmHg za većinu liječenih bolesnika. U oba dokumenta naglašena je važnost izvanordinacijskog (kontinuiranog 24-satnog mjerenja ili kućnog) mjerenja arterijskoga tlaka, kao i nefarmakoloških mjera, uključujući suplementaciju kalija. Također, inicijalna farmakološka terapija preporučuje se u obliku dvostruke fiksne kombinacije antihipertenziva, a prepoznaje se i uloga renalne denervacije u liječenju rezistentne hipertenzije (u odsustvu teškog stupnja kronične bubrežne bolesti).

ESC smjernice uvode dodatne novitete, uključujući novu klasifikaciju arterijskoga tlaka u kategorije: nepovišeni, povišeni i arterijska hipertenzija, uz naglašenu važnost procjene ukupnoga kardiovaskularnog rizika s pomoću validiranih kalkulatora. Osobe s desetogodišnjim rizikom > 10 % sada su kandidati za liječenje već pri vrijednostima arterijskoga tlaka \geq 130/80 mmHg. U suprotnosti s ESH preporukama, ESC smjernice ne preporučuju beta-blokatore u liječenju bolesnika s arterijskom hipertenzijom bez određenoga pridruženoga kardiovaskularnog pobola kao lijekove “prvoga reda”, već ih pozicionira kao farmakoterapijski korak tek iza spironolaktona.

Daljnje inovacije ESC smjernica uključuju preporuku za rutinski probir primarnog aldosteronizma kod svih odraslih osoba s potvrđenom dijagnozom arterijske hipertenzije, što je potkrijepljeno podacima o velikoj prevalenciji i niskoj stopi detekcije te bolesti. Osim toga, smjernice pozivaju na objektivnu procjenu adherencije – idealno analizom bioloških uzoraka (krv/urin), gdje god je to izvedivo. Na području nefarmakoloških intervencija ESC naglašava ograničavanje unosa šećera – posebno zaslađenih napitaka – te preporučuje apstinenciju od alkohola. Smjernice također nude niz pragmatičnih preporuka, poput uzimanja antihipertenzivne terapije u terminu koji najbolje odgovara bolesniku, s ciljem povećanja adherencije. Također se predlaže depreskripcija antihipertenziva u krhkih bolesnika ili u slučajevima kada druge terapije uzrokuju dodatno sniženje arterijskoga tlaka (8, 9).

U nastavku ćemo detaljnije razmotriti četiri ključne komponente novih smjernica za liječenje arterijske hipertenzije iz farmakološke perspektive: 1. kriterije za započinjanje terapije kombiniranim pripravkom uz osvrt na ciljne vrijednosti arterijskoga tlaka u specifičnim podskupinama bolesnika, 2.

izbor četvrtog antihipertenziva i novopozicionirani klortalidon; 3. različita stajališta ESH i ESC društava o primjeni beta-blokatora te mišljenje autora ovoga članka uz argumente; 4. potencijalnu ulogu tzv. neantihipertenziva koji posjeduju antihipertenzivni učinak.

Ključna pitanja i farmakoterapijska gledišta u novim smjernicama

1. Racionalan izbor početne antihipertenzivne terapije: individualizacija i kombinirani pristup

Najnovije smjernice jasno preporučuju da je ciljna vrijednost sistoličkoga arterijskoga tlaka 120 – 129 mmHg, kao i primjena dvostruke fiksne kombinacije antihipertenziva u jednoj tableti (engl. *single-pill combination*), preporučena terapijska strategija za većinu bolesnika s arterijskom hipertenzijom. Ovakav pristup omogućuje bržu i učinkovitiju kontrolu arterijskoga tlaka, uz bolje dugoročne ishode i veću adherenciju bolesnika.

Inicijalna primjena dvostruke fiksne kombinacije antihipertenziva, koja je prema novim smjernicama zlatni standard za većinu bolesnika, ne preporučuje se isprva vulnerabilnim skupinama bolesnika, u kojima postoji povećani rizik od prekomjernog sniženja arterijskoga tlaka. To su prvenstveno stariji bolesnici, osobito oni iznad 85. godine života, bolesnici s velikim rizikom od *frailty* sindroma (*frailty score* \geq 6 na ljestvici do 9), osobe s teškim kroničnim bubrežnim bolestima, posebice oni na dijalizi, te bolesnici s izraženim kliničkim simptomima srčanog zatajivanja. U ovim skupinama preporučuje se oprezniji, postupniji terapijski pristup – monoterapija može biti primjerenija kao prvi korak liječenja, osobito kod stadija I hipertenzije i niskoga kardiovaskularnog rizika. Također, monoterapija je preporučljiva u bolesnika s predhipertenzijom u sekundarnoj prevenciji, kao i u onih s predhipertenzijom i iznimno visokim ili visokim kardiovaskularnim rizikom. Posebnu pažnju treba posvetiti personalizaciji terapije u starijih osoba (preko 80 – 85 godina) i onih s izraženim *frailty* rizikom, gdje inicijalne vrijednosti sistoličkoga tlaka nisu veće od 150 mmHg jer kod njih racionalni korak jest započeti s monoterapijom (8 – 12).

Nove smjernice dodatno naglašavaju da je ciljnu vrijednost sistoličkoga tlaka 120 – 129 mmHg potrebno individualizirati: taj cilj je prikladan samo ako je dobro podnošljiv, dok je kod starijih osoba, krhkih bolesnika ili onih s ograničenim životnim vijekom razumno težiti manjem intenzitetu sniženja tlaka. Mjerenje arterijskoga tlaka izvan ordinacije (kućno ili KMAT) ima važnu ulogu u procjeni postignutih vrijednosti (13).

Nakon početka terapije bolesnika treba redovito pratiti, idealno svakih 1 do 3 mjeseca, sve dok se ne postigne kontrola arterijskoga tlaka – po mogućnosti unutar tri mjeseca. Ako promjene životnog stila pokažu dobar učinak u snižavanju arterijskoga tlaka, moguće je naknadno reducirati farmakološku terapiju (8).

U većine bolesnika preporučuje se započeti terapiju dvostrukom fiksnom kombinacijom antihipertenziva u jednoj tableti (tzv. *single-pill combination*). Razlog je taj jer kombinacija lijekova iz različitih farmakoloških skupina može imati aditivne ili sinergijske učinke i dovesti do većeg sniženja arterijskoga tlaka nego povećanje doze pojedinačnog lijeka. Dodatna prednost kombinirane terapije leži u mogućnosti istodobnog djelovanja na više patofizioloških mehanizama, čime se omogućuje korištenje nižih doza svakoga pojedinog lijeka, uz smanjenje nuspojava i poboljšanje adherencije. Stoga je takva terapija nižim dozama u kombinaciji preporučena početna strategija za bržu i učinkovitiju kontrolu arterijskoga tlaka.

Nadalje, personalizirano donošenje terapijskih odluka i suradnja s bolesnikom ključni su elementi u liječenju osjetljivih skupina kako bi se izbjegle nuspojave i poboljšala dugoročna adherencija. Dvostruke/trostruke fiksne kombinacije antihipertenziva u jednoj tableti ovdje imaju veliku važnost,

naročito zbog poboljšanja suradljivosti, adherencije te posljedično i terapijskih ishoda (14 – 17).

Kako odabrati četvrti antihipertenziv? _____

U situacijama kada inicijalna “trojna” terapija ne dovodi do postizanja ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka, potrebno je razmotriti uvođenje četvrtog antihipertenziva. Prilikom donošenja te odluke ključno je voditi se prethodnim terapijskim iskustvom bolesnika, sigurnosnim profilom i nuspojavama pojedinih lijekova, farmakoekonomskim aspektima (uključujući cijenu i dostupnost lijeka), kao i prisutnošću oštećenja ciljnih organa i pridruženih komorbiditeta – osobito kardiovaskularnih, bubrežnih i metaboličkih bolesti. Uz to, uvažavanje osobnih sklonosti i preferencija bolesnika može pridonijeti boljoj adherenciji i dugoročnoj uspješnosti liječenja.

U pravilu, preporučena početna “trojka” lijekova uključuje ACE inhibitor (ili alternativno ARB), blokator kalcijevih ka-

TABLICA 1. Indikacije i kontraindikacije za najvažnije skupine antihipertenzivnih lijekova

| SKUPINA | STANJA U KOJIMA JE PREPORUČENA PRIMJENA | KONTRAINDIKACIJE | |
|--|--|--|--|
| | | IZRAZITE | MOGUĆE |
| Diuretici (tiazidi) | Kongestivno srčano zatajivanje; izolirana sistolička hipertenzija (starija dob); hipertenzija u bolesnika crne rase | Ulozi (giht) | Metabolički sindrom; intolerancija glukoze; trudnoća |
| Diuretici (Henleove petlje) | Bubrežno zatajenje (završni stadij); kongestivno srčano zatajivanje | | |
| Diuretici (antialdosteronski) | Kongestivno srčano zatajivanje; stanje nakon infarkta miokarda | Bubrežno zatajivanje; hiperkalijemija | |
| β-blokatori | Angina pectoris; stanje nakon infarkta miokarda; kongestivno srčano zatajivanje (postupna titracija lijeka prema višim dozama); trudnoća; tahiaritmije; glaukom | Astma; AV blok (stupanj 2 ili 3); bradikardija | Metabolički sindrom; intolerancija glukoze; sportaši i fizički aktivni bolesnici |
| Antagonisti kalcija (dihidropiridini) | Izolirana sistolička hipertenzija (starija dob); angina pectoris; hipertrofija lijeve klijetke; periferna vaskularna bolest; ateroskleroza karotida / koronarnih krvnih žila; trudnoća; hipertenzija u bolesnika crne rase | | Tahiaritmije; kongestivno srčano zatajivanje (HFrEF, NYHA III ili IV) |
| Antagonisti kalcija (verapamil, diltiazem) | Angina pectoris; ateroskleroza karotida; supraventrikularna tahikardija | AV blok (stupanj 2 ili 3); kongestivno srčano zatajivanje (LV EF < 40 %); bradikardija | Konstipacija |
| ACE-inhibitori | Kongestivno srčano zatajivanje; disfunkcija LV-a; stanje nakon infarkta miokarda; nedijabetička nefropatija; dijabetička nefropatija; hipertrofija LV-a; ateroskleroza karotida; proteinurija/mikroalbuminurija; fibrilacija atrija; metabolički sindrom | Trudnoća; angioneurotički edem; hiperkalijemija (> 5.5 mmol/L); obostrana stenoza bubrežnih arterija | *Žene u reproduktivnoj dobi bez pouzdane kontracepcije |
| Blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) | Kongestivno srčano zatajivanje; stanje nakon infarkta miokarda; dijabetička nefropatija; proteinurija / mikroalbuminurija; hipertrofija LV-a; fibrilacija atrija; metabolički sindrom; ACE-inhibitorima uzrokovan kašalj | Trudnoća; hiperkalijemija (> 5.5 mmol/L); obostrana stenoza bubrežnih arterija | *Žene u reproduktivnoj dobi bez pouzdane kontracepcije |

nala te tiazidni ili tiazidima srodni diuretik, pod uvjetom da ne postoje kontraindikacije za njihovu primjenu. Ako unatoč navedenoj kombinaciji arterijski tlak ostaje povišen, pristupa se dodavanju četvrtog lijeka.

Beta-blokatori zauzimaju ranije mjesto u redosljedu propisivanja u bolesnika s dokazanom ishemijskom bolešću srca, kroničnim zatajivanjem srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (HFrEF i HFmrEF) ili tahiaritmijama (poput fibrilacije ili undulacije atrijske). Međutim, njihova pozicija u liječenju nekomplikirane arterijske hipertenzije – bez prisutnosti ranije navedenih komorbiditeta – predmet je različitih interpretacija među smjernicama, o čemu će detaljnije biti govora u sljedećem poglavlju (7 – 9).

Novitet u smjernicama za liječenje arterijske hipertenzije, osobito u bolesnika sa stadijem 4 kronične bubrežne bolesti, jest klortalidon. Rezultati CLICK studije potvrdili su njegovu učinkovitost u ovoj populaciji, pri čemu je 60 % ispitanika već bilo na terapiji diureticima Henleove petlje, a uvođenjem klortalidona naspram placebo ostvarila se statistički i klinički značajna razlika u sistoličkome tlaku od $-10,5$ mm Hg (95 % CI, $-14,6$ do $-6,4$) (18).

Detaljnije preporuke (indikacije i kontraindikacije) za odabir antihipertenziva sažete su u **tablici 1**. Kod bolesnika s rezistentnom arterijskom hipertenzijom, urapidil i moksonidin također se često koriste kao četvrti antihipertenziv izbora. Urapidil je koristan kod starijih bolesnika te onih s hipertenzijom praćenom pojačanim tonusom simpatikusa ili tahikardijom. Treba ga izbjegavati kod bolesnika sa zatajenjem srca izazvanim mehaničkom disfunkcijom, primjerice, kod stenoze aortnog ušća ili mitralnog zaliska, pulmonarne embolije ili oslabljene funkcije srca izazvane perikardijalnom bolešću. Doza održavanja iznosi 60 do 180 mg dnevno, podijeljeno u dvije doze. Moksonidin je posebno prikladan kod bolesnika s metaboličkim sindromom, inzulinskom rezistencijom i izraženom simpatičkom aktivacijom. Kontraindiciran je kod sindroma bolesnoga sinusnog čvora, AV bloka II i III stupnja, teške bradikardije i srčane insuficijencije. Maksimalna dnevna doza iznosi 0,6 mg, primjenjuje se u dvije doze – ujutro i navečer.

Koja je ispravna pozicija beta-blokatora u liječenju arterijske hipertenzije?

U odnosu na preporuke Europskog društva za hipertenziju (ESH), Europsko kardiološko društvo (ESC) ne favorizira beta-blokatore kao lijekove prve linije za liječenje nekomplikirane arterijske hipertenzije. ESC ih pozicionira iza spironolaktona, što je u skladu s ranijim zajedničkim smjernicama ESH-a/ESC-a iz 2018. godine (7 – 9). Važno je naglasiti da od tada nisu provedene nove kliničke studije koje bi opravdale promjenu ovog stava ili unaprijedile poziciju beta-blokatora u liječenju nekomplikirane hipertenzije. Dosadašnji dokazi, koji uglavnom proizlaze iz studija na atenololu, zahtijevaju

oprez pri ekstrapolaciji na sve beta-blokatore.

S druge strane, farmakoekonomske analize podupiru preferenciju ACE inhibitora, blokatora kalcijevih kanala i tiazidnih diuretika kao troškovno učinkovitih prvih linija terapije, dok beta-blokatori ne pokazuju takvu ekonomsku opravdanost (19).

Ipak, neupitna je važnost beta-blokatora u liječenju bolesnika s dokazanim kardiovaskularnim komorbiditetima poput ishemijske bolesti srca, kroničnog zatajivanja srca sa smanjenom ili srednjom ejekcijskom frakcijom (HFrEF i HFmrEF) te tahiaritmijama (primjerice, fibrilacija ili undulacija atrijske), gdje zauzimaju jasno raniju poziciju u terapijskom algoritmu (20).

U liječenju nekomplikirane arterijske hipertenzije, bez prisutnih kardiovaskularnih komorbiditeta, pozicija beta-blokatora i dalje izaziva različite interpretacije u smjernicama. Autor ovog pregleda nije sklon ranoj primjeni beta-blokatora u slučajevima nekomplikirane arterijske hipertenzije (i pristaša je ESC smjernica i preporuka). Međutim, ako se oni već propisuju kao dio početne terapije, naglašava se da je nebivolol lijek s najjačim antihipertenzivnim učinkom i najboljim sigurnosnim profilom, posebno za muškarce, zbog značajno niže učestalosti erektilne disfunkcije u odnosu na druge beta-blokatore. Njegov dodatni vazodilatacijski učinak posredovan dušikovim oksidom (NO) dodatno doprinosi povoljnom profilu i učinkovitosti (21).

Potencijal “neantihipertenzivnih lijekova” u liječenju arterijske hipertenzije

Unatoč tome što primarno nisu indicirani za liječenje arterijske hipertenzije, pojedini lijekovi iz skupina antihiperglikemika i lijekova za liječenje debljine pokazuju konzistentne, klinički relevantne učinke na sniženje arterijskoga tlaka. Posebno se ističu GLP-1 receptor agonisti i dualni GIP/GLP-1 receptor agonisti, koji su u randomiziranim kliničkim ispitivanjima pokazali antihipertenzivne učinke usporedive s nekim tradicionalnim antihipertenzivima (**tablica 2**).

U istraživanju SCALE subkutana primjena liraglutida (3,0 mg s.c. dnevno) rezultirala je statistički značajnim sniženjem sistoličkog ($-4,2$ mmHg) i dijastoličkog tlaka ($-2,6$ mmHg) u usporedbi s placebom, pri čemu je 35 % ispitanika imalo arterijsku hipertenziju na početku ispitivanja (22). Osim učinka na arterijski tlak, zabilježen je i gubitak tjelesne mase od približno 8 %, uz posredne dokaze o kardiovaskularnoj koristi temeljenoj na rezultatima istraživanja LEADER.

Slično, istraživanje STEP 1 koje je evaluiralo semaglutid (2,4 mg s.c. tjedno), pokazalo je sniženje sistoličkog tlaka od $-6,16$ mmHg u aktivnoj skupini naspram $-1,06$ mmHg u skupini koja je primala placebo (23). Razlika od $-5,10$ mmHg ($p < 0,001$) dodatno je potkrijepljena gubitkom tjelesne mase od gotovo 15 % te dokazanim smanjenjem MACE događaja u ispitivanju SELECT (24).

TABLICA 2 . Farmakološki potencijal GLP-1 receptor agonista i dvojnih GLP-1/GIP agonista u sniženju arterijskoga tlaka i smanjenju kardiometaboličkoga rizika

| ISPITIVANJE | LIJEK (DOZA) | SBP/DBP (mmHg) LIJEK VS. PLACEBO | GUBITAK TM (%) | KARDIOVASKULARNI BENEFIT (MACE) |
|-------------|-------------------------------|--|-------------------|--|
| SCALE | liraglutid 3,0 mg/dan s.c. | SBP: -4,2 vs. -1,5 DBP: -2,6 vs. -1,9 | ~8 % | indirektno (LEADER; druga doza i indikacija) |
| STEP 1 | semaglutid 2,4 mg/tjedno s.c. | SBP: -6,16 vs. -1,06 | ~14,9 % | da (SELECT) |
| SURMOUNT-1 | tirzepatid 15 mg/tjedno s.c. | SBP: -7,2 vs. -1,0 | ~20,9 % | u tijeku (preliminarni rezultati pozitivni) |

Pokrate: GLP – engl. *glucagon-like peptide*; SBP – engl. *systolic blood pressure*; DBP – engl. *diastolic blood pressure*; TM – tjelesna masa; MACE – engl. *major adverse cardiovascular event*

Najnoviji podatci iz ispitivanja SURMOUNT-1 pokazuju kako tirzepatid (5 – 15 mg s.c. tjedno) dodatno produbljuje ovu klasu lijekova kao potencijalnu terapijsku opciju za osobe s arterijskom hipertenzijom i debljinom. Sniženje sistoličkoga tlaka od -7,2 mmHg u odnosu na -1,0 mmHg u placebo skupini, uz značajnu redukciju tjelesne mase od 20,9 %, te obećavajuće preliminarne podatke o kardiovaskularnoj koristi (u iščekivanju finalnih CVOT rezultata), naglašava terapijski potencijal ove molekule (25).

Uz GLP-1 i srodne agoniste, i SGLT-2 inhibitori, poput empagliflozina i dapagliflozina, pokazuju povoljne učinke na arterijski tlak – u pravilu u rasponu od 3 do 5 mmHg – uz dodatne prednosti u vidu smanjenja tjelesne mase i potvrđenog MACE benefita (primjerice, empagliflozin u studiji EMPA-REG OUTCOME) (26).

Kumulativno, ovi nalazi ukazuju na važnost širega terapijskog promišljanja u liječenju arterijske hipertenzije, posebice u bolesnika s pridruženom debljinom i/ili dijabetesom tipa 2, gdje tzv. neantihipertenzivi mogu imati višestruke kardio-reno-metaboličke koristi koje nadilaze sam učinak na arterijski tlak.

Zaključak

Iako sadržajno bliske ESH smjernicama, ESC smjernice ovog puta nešto više predstavljaju daljnji korak prema pragmatičnome, bolesniku orijentiranom pristupu u liječenju arterijske hipertenzije, s posebnim naglaskom na kliničku primjenjivost i aktivnu ulogu bolesnika kao ravnopravnog člana terapijskog tima. S obzirom na rastuću prevalenciju arterijske hipertenzije i pridruženih kardio-reno-metaboličkih komorbiditeta, nužno je kontinuirano pratiti nove znanstvene dokaze, provoditi rigorozne kliničke studije te redovito ažurirati smjernice sukladno najvišim standardima i potrebama kliničke prakse u stvarnim uvjetima. U tom kontekstu, istovremeno je ključno staviti bolesnika u središte skrbi, aktivno uključujući i liječnika u zajednički rad na poboljšanju kvalitete života. S velikim iščekivanjem pratimo buduće izdanje ESH i ESC smjernica, spremni pružiti stručno mišljenje utemeljeno na najnovijim dokazima te pomno evaluirati (i kritizirati) njihove preporuke koje će u konačnici oblikovati smjer, intenzitet i kvalitetu skrbi za naše bolesnike.

LITERATURA

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM i sur. Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2021 Apr 20;77(15):1958-1959. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.039.
2. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A i sur. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2012 Jan 26;366(4):321-9. doi: 10.1056/NEJMoa1012848.
3. Ettehad D, Ermdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J i sur. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014 Dec;32(12):2285-95. doi: 10.1097/HJH.0000000000000378.
5. Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, Jaeger BC, Wozniak G, Levitan EB i sur. Trends in Blood Pressure Control Among US Adults With Hypertension, 1999-2000 to 2017-2018. *JAMA.* 2020 Sep 22;324(12):1190-1200. doi: 10.1001/jama.2020.14545.
6. Rethy L, Shah NS, Paparello JJ, Lloyd-Jones DM, Khan SS. Trends in Hypertension-Related Cardiovascular Mortality in the United States, 2000 to 2018. *Hypertension.* 2020 Sep;76(3):e23-e25. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15153.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018 Oct;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940. Erratum in: *J Hypertens.* 2019 Jan;37(1):226. doi: 10.1097/HJH.0000000000002017.
8. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C i sur. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024 Oct 7;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. Erratum in: *Eur Heart J.* 2025 Apr 7;46(14):1300. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf031.
9. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML i sur. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur J Intern Med.* 2024 Aug;126:1-15. doi: 10.1016/j.ejim.2024.05.033.
10. Peters R, Beckett N, McCormack T, Fagard R, Fletcher A, Bulpitt C. Treating hypertension in the very elderly-benefits, risks, and future directions, a focus on the hypertension in the very elderly trial. *Eur Heart J* 2014;35:1712-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht464>
11. Bogaerts JMK, von Ballmoos LM, Achterberg WP, Gussekloo J, Streit S, van der Ploeg MA i sur. Do we AGREE on the targets of anti-hypertensive drug treatment in older adults: a systematic review of guidelines on primary prevention of cardiovascular diseases. *Age Ageing.* 2022 Jan 6;51(1):afab192. doi: 10.1093/ageing/afab192.
12. Sheppard JP, Benetos A, McManus RJ. Antihypertensive Deprescribing in Older Adults: a Practical Guide. *Curr Hypertens Rep.*

- 2022 Nov;24(11):571-580. doi: 10.1007/s11906-022-01215-3.
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021 Sep 18;398(10305):1053-1064. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01921-8.
 14. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 18;6(11):e006986. doi: 10.1161/JAHA.117.006986.
 15. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore SP, i sur. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2019 Sep;37(9):1768-1774. doi: 10.1097/HJH.0000000000002096.
 16. Kahan T. Low-dose combination of blood pressure-lowering medicines. *Lancet* 2021; 398:1022-3. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01964-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01964-4)
 17. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancina G. Initial Antihypertensive Treatment Strategies and Therapeutic Inertia. *Hypertension*. 2018 Oct;72(4):846-853. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308.
 18. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, Dickinson JH, Ouyang F i sur. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021 Dec 30;385(27):2507-2519. doi: 10.1056/NEJMoa2110730.
 19. Kučan M, Lulić I, Pelčić JM, Mozetič V, Vitezić D. Cost effectiveness of antihypertensive drugs and treatment guidelines. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Nov;77(11):1665-1672. doi: 10.1007/s00228-021-03163-4.
 20. Beta-blockers, Dostupno na: <https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Treatment-goals/Cardio-Protective-drugs/beta-blockers> (accessed on 30th May 2025).
 21. Okamoto LE, Gamboa A, Shibao CA, Arnold AC, Choi L, Black BK i sur. Nebivolol, but not metoprolol, lowers blood pressure in nitric oxide-sensitive human hypertension. *Hypertension*. 2014 Dec;64(6):1241-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04116.
 22. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M i sur. SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
 23. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I. i sur. STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
 24. Ryan DH, Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Barros E, Burguera B i sur. Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nat Med*. 2024 Jul;30(7):2049-2057. doi: 10.1038/s41591-024-02996-7.
 25. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B i sur. SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
 26. Kario K, Ferdinand KC, Vongpatanasin W. Are SGLT2 Inhibitors New Hypertension Drugs? *Circulation*. 2021 May 4;143(18):1750-1753. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053709.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Andrej Belančić, dr.med.
Zavod za temeljnu i kliničku farmakologiju i
toksikologiju
Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka
e-mail: andrej.belancic@uniri.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

29. svibnja 2025./May 29, 2025

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

16. srpnja 2025./July 16, 2025

