

Značenje dijetetskih mjera u prevenciji i liječenju hipertenzije

The Importance of Dietary Measures in the Prevention and Treatment of Hypertension

Duško Kuzmanić, Mario Laganović, Tajana Željković-Vrkić, Jelena Kos, Margareta Fištrek

Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Sažetak Arterijska hipertenzija važan je faktor rizika od kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti. Kontrola krvnog tlaka bitna je u prevenciji komplikacija koje se mogu pripisati povišenom krvnom tlaku. Liječenje arterijske hipertenzije sastoji se od dva bitna principa: primjena nefarmakoloških mjera ili promjene životnih navika i farmakoterapija. U ovom pregledu izneseni su rezultati brojnih kliničkih studija koje su analizirale značenje nefarmakoloških mjera u liječenju arterijske hipertenzije. One čine temelj u terapijskom pristupu, a preporučene su svim bolesnicima s povišenim krvnim tlakom. Prema današnjim spoznajama nedvojbena činjenica je da krvni tlak posjeduju sljedeće nefarmakološke mjere: a) smanjen unos soli, b) redukcija tjelesne težine, c) fizička aktivnost, d) umjereno uzimanje alkohola u bolesnika koji ga konzumiraju, e) prestanak pušenja, f) dovoljan unos voća i povrća, a smanjen unos ukupnih i zasićenih masnoća. Provođenje ovih mjera zahtijeva promjenu životnih navika u pojedinca, a potom i u cjelokupnoj populaciji.

Gljučne riječi: arterijska hipertenzija, nefarmakološke mjere, promjene životnih navika, kardiovaskularne komplikacije

Summary Arterial hypertension is an important risk factor for cardiovascular and renal diseases. Blood pressure control is important to prevent complications that may be attributed to elevated blood pressure. Treatment of arterial hypertension consists of two important principles: application of non-pharmacological measures or lifestyle changes, and pharmacotherapy. This article provides the results of a number of clinical studies analyzing the importance of non-pharmacological measures in the treatment of arterial hypertension. They represent the basis of a therapeutic approach, and they are recommended to all patients with elevated blood pressure. On the basis of current knowledge, the effects of the following non-pharmacological measures on blood pressure are unambiguous: a) reduced intake of salt, b) bodyweight reduction, c) physical activity, d) moderate alcohol intake for patients who drink alcohol, e) no smoking, and f) sufficient intake of fruit and vegetables, and reduced intake of total and saturated fats. The implementation of these measures requires lifestyle changes of both individuals and the overall population.

Key words: arterial hypertension, non-pharmacological measures, lifestyle changes, cardiovascular complications

Arterijska hipertenzija važan je faktor rizika od kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti. Procjenjuje se da 25% odrasle populacije u svijetu ima povišeni krvni tlak, a do 2025. godine očekuje se daljnji porast za 60%. To znači da će 1,56 milijardi ljudi u svijetu bolovati od arterijske hipertenzije (1). Povišeni krvni tlak odgovoran je za 54% cerebrovaskularnih incidenata i 47% ishemične bolesti srca. Najveći dio komplikacija zbog povišenoga krvnog tlaka nastaje u životnoj dobi od 45 do 69 godina, znači, u radno sposobnoj populaciji (2). Uzimajući u obzir ove epidemiološke podatke, uočavamo važnost liječenja arterijske hipertenzije. Kada govorimo o terapiji arterijske hipertenzije, razliku-

jemo nefarmakološke mjere i farmakoterapiju. Cilj je ovog pregleda upozoriti na kliničku važnost pojedinih nefarmakoloških mjera s posebnim osvrtom na klinički etablirane i efikasne nefarmakološke mjere u liječenju hipertenzije.

Nefarmakološke mjere ili promjena životnih navika čine osnovne smjernice u terapijskom pristupu bolesniku. Najnovije preporuke ESH/ESC iz 2007. godine (3) preporučuju ove mjere u svih bolesnika s arterijskom hipertenzijom, uključujući i osobe s visoko normalnim krvnim tlakom (130-139/85-89 mmHg). Glavni cilj mjera je sniziti krvni tlak, kontrola drugih faktora rizika te smanjiti broj i terapijske doze antihipertenzivnih lijekova. Prema današnjim

spoznajama i rezultatima brojnih kliničkih studija, nedvojbena učinak na krvni tlak posjeduju sljedeće nefarmakološke mjere: a) smanjen unos soli, b) redukcija tjelesne težine, c) fizička aktivnost, d) umjereno konzumiranje alkohola, e) prestanak pušenja, f) povećan unos voća i povrća te smanjen unos ukupnih i zasićenih masnoća.

Smanjen unos soli

Epidemiološke studije su pokazale povezanost unosa soli i arterijske hipertenzije. Populacijske skupine koje uzimaju manje od 50 mmol Na na dan gotovo nemaju primarnu hipertenziju niti pokazuju porast krvnog tlaka sa životnom dobi. Studija INTERSALT (An International Study of Electrolyte Excretion and Blood Pressure) (4) pokazala je da prosječno izlučivanje natrija mokraćom iznosi oko 170 mmol/d, što odgovara 9,9 g soli. Do sada je provedeno više od 50 randomiziranih kliničkih pokusa u kojima je ispitano značenje smanjenog unosa natrija, odnosno soli na krvni tlak. Nedavna metaanaliza 26 kliničkih pokusa pokazala je da smanjenje ekskrecije natrija u 24-satnom urinu za 78 mmol snižuje sistolički tlak za -2,0 mmHg, a dijastolički tlak za -1,0 mmHg u normotenzivnih osoba. Ovaj učinak u hipertoničara iznosi za sistolički tlak -5,0 i dijastolički tlak -2,7 mmHg (5). Slični rezultati dobiveni su i ostalim metaanalizama, što je samo potvrdilo povoljan učinak smanjenog unosa soli na krvni tlak (6). Nedavno publicirani podaci studije TOHP I i II (Trials of Hypertension Prevention) (7) potvrdili su povoljan učinak smanjenog unosa soli na učestalost kardiovaskularnih komplikacija. Naime, smanjenje unosa soli za 2-2,5 g/d smanjilo je za 30% nastanak kardiovaskularnih komplikacija. Ova dijetetska mjera pokazuje i druge povoljne učinke kao što su veća efikasnost antihipertenzivnih lijekova, manji gubitak kalija kod primjene diuretika, regresija hipertrofije lijeve klijetke, smanjenje proteinurije i kalcirije te približno za 20% manji rizik od nastanka hipertenzije. Iako su provedena brojna istraživanja o mehanizmu učinka na krvni tlak, točan odgovor još ne znamo. Današnje spoznaje govore o multiprim utjecajima, poput smanjenoga minutnog volumena, poboljšane arterijske popustljivosti, smanjene glomerularne filtracije i plazmatske razine atrijskoga natriuretskog peptida. Snižanje krvnog tlaka veće je u osoba s niskom reninskom aktivnosti, u starijih bolesnika i crnaca.

Kakva je danas preporuka glede veličine unosa natrija u populaciji? Idealni cilj bio bi unos soli do 3,8 g NaCl (odgovara 65 mmola Na na dan). Danas se ovaj cilj čini teško ostvariv, pa bi zadovoljavajući bio unos i do 100 mmol Na ili 5,8 g NaCl/d. Prema uputi ESH/ESC (3) prihvatljiva je preporuka i unos manji od 5 g NaCl/d (85 mmola Na). Na koji način postići ovaj cilj? Treba istaknuti do 80% dnevnog unosa natrija dobivamo pripremanjem hrane i konzumiranjem gotovih pripravaka. Znači, glavno preventivno mjesto djelovanja trebala bi biti prehrambena industrija s ciljem smanjenog unosa natrija u različite prehrambene proizvode. Da je takav primjer moguć, pokazuju rezultati iz Finske. Od 1970. godine smanjen je unos natrija za 30%, od 4.700 na 3.300 mg/d. Posljedica ovog učinka je sniženje dijastoličkog tlaka u populaciji za 10 mmHg, a to je dovelo do 60%-tnog smanjenja smrtnosti od ishemične bolesti sr-

ca i cerebrovaskularnih incidenata (8).

Međutim, jedan od ključnih problema je dugotrajno pridržavanje dijetetskih mjera, tj. smanjenog unosa soli. Naime, većina dijetetskih mjera, u kojih je dokazana korist u sniženju krvnog tlaka (pridržavanje i suradljivost bolesnika) s vremenom se smanjuje. Jedan od klasičnih primjera koji potvrđuju ovo stajalište jest pridržavanje DASH dijeta (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Podaci govore da se svega 22% bolesnika s arterijskom hipertenzijom pridržavalo uputa koje su sukladne s preporukama DASH dijeta (9). Ako se postignu zadovoljavajući odgovori prehrambene industrije, primjerena edukacija liječnika i bolesnika te isticanje sastava namirnica na vanjskim omotnicama, možemo očekivati djelotvoran odgovor nefarmakoloških mjera u prevenciji i liječenju hipertenzije.

Tjelesna težina i krvni tlak

Drugi poznati čimbenik rizika je povećana tjelesna težina. Današnji način života karakterizira povećan unos kalorija uz smanjenu fizičku aktivnost, što pogoduje pravoj epidemiji debljine u populaciji. Procjenjuje se da danas oko 1,1 milijarde odraslih osoba ima povećanu tjelesnu težinu, a među njima je 312 milijuna adipozno (10). U SAD-u 65% odrasle populacije ima višak tjelesne težine (BMI > 25 kg/m²), a polovica od njih, tj. oko 30% je adipozno (BMI > 30 kg/m²). Upravo porast prevalencije arterijske hipertenzije u populaciji slijedi značajno povećanje prevalencije debljine. Slični podaci mogu se naći i u drugim zemljama, npr. u Engleskoj 66% muškaraca i 55% žena ima višak tjelesne težine (11). Nedavno publicirana studija TROPHY (Trial Of Preventing Hypertension) (12) pokazala je da 84% bolesnika s prehipertenzijom ima višak tjelesne težine. Prema podacima Framingham Heart Study (13) 78% hipertenzije u muškaraca i 65% u žena može se pripisati debljini. Postoji linearna povezanost BMI sa sistoličko-dijastoličkim tlakom. Iz epidemioloških studija razabralo se da porast tjelesne težine povećava rizik od hipertenzije. Povećanje tjelesne težine za 5% povećava rizik od hipertenzije tijekom 4 godine za 30% (14).

U čemu je povezanost debljine i krvnog tlaka? Neke patofiziološke promjene koje nalazimo u adipoznih osoba direktno su povezane s arterijskom hipertenzijom. Ovdje će biti nabrojene samo neke od tih promjena, a na prvome mjestu treba spomenuti povećanu bubrežnu reapsorpciju natrija i ekspanziju ekstracelularnog volumena. Stimulacija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i simpatičkoga živčanog sistema tomu pridonose, ali sudjeluju i drugim mehanizmima. Smanjena inzulinska osjetljivost i hiperinzulinemija, povišena aktivnost upalnih citokina i leptina, endotelna disfunkcija, hipoadiponektinemija te inhibicija natriuretskog peptidnog sustava daljnji su mogući mehanizmi koji povezuju debljinu i krvni tlak. Iz ovih nabrojanih patofizioloških promjena razabire se sva kompleksnost međusobne povezanosti ovih dvaju kliničkih obilježja.

Provedena su brojna klinička ispitivanja koja su pokazala da smanjenje tjelesne težine slijedi sniženje krvnog tlaka. Metaanaliza 25 randomiziranih kontroliranih kliničkih po-

kusa pokazala je da smanjenje tjelesne težine za 5,1 kg snizuje sistolički tlak za -4,44, a dijastolički -3,57 mmHg (15). To znači da je za svaki kilogram tjelesne težine manje, sistolički tlak niži za 1,1, a dijastolički za 0,9 mmHg. Međutim, ne može se povući direktna paralela između veličine redukcije tjelesne težine i sniženja krvnog tlaka. U studijama dužeg trajanja nalazimo da je redukcija tjelesne težine za 10 kg praćena sniženjem krvnog tlaka za -6,0/-4,6 mmHg (16). Slično, kirurške intervencije s ciljem smanjenja tjelesne težine, iako dovode do značajne redukcije težine, ne slijedi impresivno sniženje krvnog tlaka. Razni lijekovi koji se daju s ciljem smanjenja tjelesne težine imaju različit učinak na krvni tlak. Orlistat dovodi do sniženja krvnog tlaka (-2,5/-2,0 mmHg), dok sibutramin usprkos smanjenju tjelesne težine dovodi do porasta krvnog tlaka (+1,16/+2,04 mmHg). Rimonabant, selektivni blokator kanabinoidnih -1 receptora ima heterogeni učinak na krvni tlak. Većina studija nije pokazala signifikantno sniženje krvnog tlaka tijekom primjene ovog lijeka (17, 18).

Iz navedenih podataka možemo zaključiti da je smanjenje tjelesne težine važna mjera u prevenciji i liječenju arterijske hipertenzije. Preporuka je održati BMI < 25 kg/m², međutim ključan klinički problem je kako održati postignutu tjelesnu težinu. Rezultati studije TOHP II (19) pokazuju da nakon tri godine samo 13% bolesnika održava smanjenu tjelesnu težinu za više od 4,5 kg. Održavanje normalne tjelesne težine ostaje ključna preventivna nefarmakološka mjera s brojnim povoljnim učincima.

Fizička aktivnost

Dobro je poznata preporuka o povećanoj fizičkoj aktivnosti kao mjeri prevencije kardiovaskularnih bolesti. Prospektivna finska studija s 12.000 ispitanika u trajanju od 11 godina pokazala je da je incidencija hipertenzije smanjena za 28% u muškaraca i 35% u žena u osoba koje su primjenjivale veću fizičku aktivnost (plivanje, trčanje) (20). Svaka epizoda aerobnog napora praćena je sniženjem krvnog tlaka koje može potrajati satima. Metaanaliza 54-ju randomiziranih kliničkih pokusa s 2.419 ispitanika pokazala je da aerobni napor dovodi do sniženja tlaka -3,8/-2,6 mmHg (21). Potrebno je istaknuti da fizički napor mora biti postepen osobito u osoba bez ranije fizičke aktivnosti. Posebno je pitanje da li vježbati ujutro kada je tlak najviši, a poznato je da sistolički tlak raste tijekom napora. Nije uočena razlika u broju incidenata ako je povećanje napora bilo postupno, ali se može javiti u netreniranih osoba. Mehanizam povoljnog učinka aerobnih napora posredovan je povećanim stvaranjem dušikova oksida, povećanom inzulinskom osjetljivošću, smanjenom krutosti arterijske stijenke te smanjenjem abdominalne masnoće neovisno o redukciji tjelesne težine. Zaključna je preporuka da povećana fizička aktivnost snizuje krvni tlak te se savjetuje 30-45 min dnevne aktivnosti u obliku šetnje, trčanja ili plivanja.

Unos alkohola i krvni tlak

Kliničke studije pokazale su direktnu vezu i povezanost ovisnu o dozi između unosa alkohola i krvnog tlaka. Procjenjuje se da se 16% hipertenzivne bolesti može pripisati povećanom unosu alkohola. Nedavna metaanaliza 15 randomiziranih kliničkih pokusa pokazala je da smanjenje unosa alkohola za 76% dovodi do sniženja sistoličkog tlaka za -3,3 i dijastoličkog tlaka za -2,0 mmHg (22). U literaturi se često navodi podatak o povoljnom učinku alkohola na učestalost kardiovaskularnih bolesti. Naime, treba spomenuti tzv. francuski paradoks, tj. nisku incidenciju koronarne bolesti usprkos visokom unosu zasićenih masnoća. Ovaj povoljan učinak pripisan je istodobnom uzimanju crnog vina (23). Crno vino posjeduje antioksidativni i vazodilatacijski učinak zbog prisutnosti polifenolskih flavonoida koji poboljšavaju endotelnu funkciju. Iako postoji dojam da crno vino ima veće protektivno (24) djelovanje u usporedbi s bijelim vinom, postoji malo dokaza za potvrdu ove postavke.

Iz navedenih podataka razabiru se dvije osobine, unos alkohola povisuje krvni tlak i smanjuje incidenciju koronarne bolesti. Bolesnik koji umjereno konzumira alkohol ne mora apstinirati dok je taj unos umjeren. Treba li hipertoničarima koji ne piju alkohol savjetovati umjereno konzumiranje, otvorena je dilema. No sigurno treba isključiti akutno opijanje i ekscesivan unos alkohola. Ako se već konzumira alkohol, preporučljivo je uzimanje s hranom. Hipertoničar koji konzumira alkohol smije popiti do 30 ml etanola na dan (što odgovara 720 ml piva, 300 ml vina, 60 ml žestokog pića). Doze za žene su za polovicu manje, tj. iznose do 15 ml etanola na dan.

Unos kalija i krvni tlak

Povećan unos kalija prati sniženje krvnog tlaka. U prilog ovomu govore epidemiološke studije i klinički pokusi te nedavna metaanaliza 33-ju randomiziranih pokusa (25). Porast ekskrecije kalija mokraćom za 50 mmola na dan dovodi do sniženja tlaka za -4,4/-2,5 mmHg u hipertoničara i -1,8/-1,0 mmHg u normotenzivnih osoba. Već ranije je uočeno da povećan unos kalija od 10 mmol/d smanjuje za 40% smrtnost od cerebrovaskularnih incidenata (26). Nedavna analiza 8 studija s 257.551 ispitanikom praćenim tijekom 13 godina pokazala je da 3-5 obroka voća i povrća na dan smanjuje relativni rizik od CVI za 11%, a više od 5 obroka na dan za 26% (27). Ovi rezultati potvrđuju preventivni učinak povećanog unosa kalija, ponajprije uzimanjem voća i povrća (voće i grašak najviše pridonose unosu kalija).

Preporuka je da dnevni unos kalija treba biti 4,7 g na dan (120 mmol/d), što uglavnom odgovara unosu kalija u kliničkim pokusima. Međutim, na osnovi podataka studije NHANES III (National Health And Nutrition Examination Survey) prosječan unos kalija u muškaraca iznosi 2,9-3,2 g (74-82 mmola), a žena 2,1-2,3 g (54-59 mmola) na dan. Samo 10% muškaraca i manje od 1% žena uzima preporučenu količinu od 4,7 g kalija na dan (28). Potrebno je istaknuti

da pri povećanom unosu kalija treba voditi računa o stanju bubrežne funkcije, odnosno uzimanju lijekova koji utječu na njegovu ekskreciju (ACE-inhibitori, spironolakton, nesteroide anti-reumatici, blokatori angiotenzinskih receptora).

Unos kalcija, magnezija i krvni tlak

Neke kliničke studije i eksperimentalna istraživanja pokazala su obrnut odnos između unosa kalcija i krvnog tlaka. Metaanaliza 42-ju randomiziranih kontroliranih pokusa analizirala je učinak 400-2.000 mg kalcija na dan na krvni tlak (unos kalcija u obliku mliječnih proizvoda). Konačan je rezultat sniženje krvnog tlaka $-1,44/-0,84$ mmHg (29). Potrebno je istaknuti da pri ovim dijetetskim mjerama nije moguće procijeniti ulogu ostalih sastojaka koji su mogli utjecati na krvni tlak. Tomu u prilog govori i istraživanje Ruidavetsa i sur. (30), pa ostaje otvorena uloga sastavnih dijelova mlijeka (proteina) na krvni tlak. S obzirom na nedovoljno pouzdane podatke, dodatak kalcija se ne preporučuje u liječenju hipertenzije.

Slične preporuke mogu se pripisati i unosu magnezija. Metaanaliza 20 kontroliranih studija pokazala je da dodatak 10-40 mmola Mg na dan snizuje krvni tlak za $-0,6/-0,8$ mmHg (31). Dodatak magnezija se ne preporučuje u liječenju hipertenzije.

Unos kave, čaja, kakaa i krvni tlak

Pijenje kave rasprostranjena je pojava u cijelom svijetu, a često se postavlja pitanje povezanosti s pojavnošću kardiovaskularnih bolesti. Unos 250 mg kofeina odgovara trima šalicama kave, akutno povisuje u normotenzivnih osoba sistolički tlak za 3-14 mmHg i dijastolički za 4-13 mmHg. Kardiovaskularni sustav razvija toleranciju na kofein pa ostaje otvoreno pitanje dugotrajnog učinka kave i kofeina na krvni tlak. Metaanaliza 16 randomiziranih kontroliranih pokusa na 1.010 osoba pokazala je da unos 450-1.235 ml kave na dan dovodi do porasta sistoličkog tlaka za +2,04 i dijastoličkog tlaka za +0,73 mmHg (32). Učinak ovisi i o načinu pripreme kave, tj. najveći efekt pokazuje kuhana, a najmanji instant kava. Uzimanju kave mogu se pripisati i povoljni učinci zbog sadržaja kalija i magnezija. Često je pitanje povećava li pijenje kave rizik od koronarne bolesti. Odgovor na ovo pitanje dala je metaanaliza talijanskih autora (33) koja je pokazala da konzumiranje kave nije udruženo s povišenim rizikom od koronarne bolesti. Također, uzimanje dekofeinizirane kave ne povisuje rizik od koronarne bolesti. U zaključku možemo navesti da je presorni učinak kave malen i nema razloga ograničiti umjeren unos kofeinskih napitaka.

Neke su studije pokazale hipotenzivan učinak kakaa, dok su rezultati s uzimanjem crnog čaja bili dvojbjeni. Metaanaliza 5 randomiziranih studija sa 173 ispitanika pokazala je da unos 100 g crne čokolade snizuje sistolički tlak za $-4,7$,

a dijastolički tlak za $-2,8$ mmHg (34). Povoljan učinak kakaa posljedica je prisutnosti polifenola koji potiču stvaranje dušikova oksida, što dovodi do vazodilatacije. Iako kakao pokazuje povoljan učinak na krvni tlak, to ne znači da je potrebna njegova veća konzumacija. Naime, osim opisanog učinka kakao sadržava dosta šećera, masti i kalorija, što može imati nepovoljan efekt. Kao što je prije navedeno, učinak čaja na krvni tlak je dvojbjen. Metaanaliza 5 randomiziranih pokusa na 343 ispitanika pokazala je da uzimanje 5-6 šalica crnog čaja na dan nema signifikantan učinak na krvni tlak (34). Pitanje je zašto crni čaj nema učinka na krvni tlak, a također sadržava polifenole. Odgovor leži u različitom sadržaju polifenola. Kakao sadržava procijanidine, dok crni čaj sadržava katehine. Pretpostavka je da su polifenoli u čaju manje aktivni od onih u kakau. Zaključno, čaj ne posjeduje bitan učinak na krvni tlak.

Prestanak pušenja

Pušenje je glavni faktor rizika od kardiovaskularnih bolesti, a izaziva akutni porast tlaka i srčane frekvencije koji traje 15-30/min. Stoga se ove promjene najbolje mogu registrirati kontinuiranim 24-satnim mjerenjem krvnog tlaka. Presorni učinak pušenja postignut je stimulacijom simpatičkoga živčanog sustava. Budući da je pušenje ključan faktor rizika u nastanku kardiovaskularnih bolesti, preporučuje se prestanak pušenja.

Ostale mjere

Omega-3 masne kiseline i krvni tlak – uzimanje ribe ili ribljeg ulja, koji sadržavaju omega-3 masne kiseline, ima protektivan učinak na koronarnu bolest. Povoljan učinak očituje se djelovanjem na endotel, inhibiciju hemostaze i agregacije trombocita. Rezultati učinka na krvni tlak sabrani su u metaanalizi 36 randomiziranih studija s 2.114 ispitanika koji su uzimali $\approx 3,7$ g/d ribljeg ulja. Nakon 12 tjedana primjene ribljeg ulja postignuto je sniženje sistoličkog tlaka za $-2,1$, a dijastoličkog tlaka za $-1,6$ mmHg (35). U zaključku se može navesti da ovaj postupak umjerenom snizuje krvni tlak, ali je potrebna visoka doza ribljeg ulja (pitanje je podnošljivosti lijeka, odnosno učestalosti nuspojava).

Unos proteina – još je studija INTERSALT pokazala: ako je unos proteina 30% veći od prosječnoga, postignuto je sniženje sistoličkog tlaka za $-3,0$ i dijastoličkog tlaka za $-2,5$ mmHg. Randomizirana klinička studija s 302 ispitanika pokazala je da unos 40 g proteina soje na dan snizuje sistolički tlak za $-4,31$, a dijastolički za $-2,76$ mmHg (36). Iako ne znamo sa sigurnošću mehanizam antihipertenzivnog učinka, poznati su neki efekti koji se mogu pripisati povećanom proteinskom unosu. Na primjer, soja je bogata argininom koji je prekursor dušikova oksida, povećava se ekskrecija natrija, dopamina, a također povisuje inzulinska osjetljivost. Svi ovi učinci snizuju krvni tlak, pa se povećan unos proteina soje može preporučiti.

Unos vlakana i krvni tlak – vegetarijanska prehrana temelji se na povećanom unosu vlakana, ponajprije uzimanjem voća i povrća. Metaanaliza 26 randomiziranih kliničkih pokusa na 1.437 ispitanika pokazala je sniženje sistoličkog tlaka za -1,15 i dijastoličkog tlaka za -1,65 mmHg (37). Potrebno je istaknuti da se povoljan učinak DASH dijeta može dijelom pripisati povećanom unosu vlakana, u prvom redu unosom voća i povrća.

Antioksidansi – primjena vitamina E nema učinka na krvni tlak, dok je djelotvornost vitamina C varijabilna.

Statini – snižuju krvni tlak, ponajprije poboljšavajući endotelnu funkciju.

Sedativi – nema dokaza da snižuju krvni tlak.

Relaksacijski postupci – nepraktični su i bez dugotrajnijeg učinka.

Akupunktura – bez sigurno dokazanog učinka.

Češnjak – snižuje tlak prema rezultatima nedovoljno kontroliranih kliničkih pokusa.

Sve navedene nefarmakološke mjere dovode do sniženja krvnog tlaka od nekoliko mmHg. Može se postaviti pitanje je li to sniženje krvnog tlaka klinički značajno. Ako se analizira veličina sniženja krvnog tlaka u ukupnoj populaciji, tada se uočava značajna povezanost naizgled malih promjena krvnog tlaka i kardiovaskularnih komplikacija. Sniženje sistoličkog tlaka za 3 mmHg dovodi do smanjenja mortaliteta od CVI za 8%, a koronarne bolesti za 5%. Ukupna smrtnost smanjena je za 4% (38). Iako nemamo idealnu dijetu za prevenciju kardiovaskularnih bolesti, postoji pokušaj preporuke načina prehrane koji bi obuhvatio niz prije etabliranih povoljnih učinaka. Takva polivalentna dijeta nazvana "polymeal" sadržava 150 ml vina na dan, 114 g ribe 4 puta u tjednu, 100 g crne čokolade na dan, 400 g voća i povrća na dan, 2,7 g češnjaka na dan i 68 g badema

na dan. Ovakva dijeta smanjuje nastanak kardiovaskularne bolesti za više od 75% (39). Mora se priznati da ovakvu dijetu nije lako realizirati na širem populacijskom planu.

Prezentirane nefarmakološke mjere, u većoj ili manjoj mjeri, utječu na krvni tlak. Razabire se da su neki postupci već etablirani i potvrđeni kao djelotvoran način u kontroli krvnog tlaka (40). Stoga sumirajući dosadašnje podatke, možemo preporučiti sljedeće dijetetske postupke s ciljnim pokazateljima:

- a) održavanje normalne tjelesne težine (BMI < 25 kg/m²)
- b) smanjiti unos Na na 100 mmol/d (odgovara 5,8 g NaCl)
- c) redovita aerobna fizička aktivnost (oštra šetnja najmanje 30 min na dan)
- d) smanjiti unos alkohola do 30 ml etanola na dan u muškaraca, a 15 ml u žena
- e) dovoljan unos hrane bogate kalijem (> 90 mmol na dan)
- f) prestanak pušenja
- g) prehrana bogata voćem i povrćem s malo zasićenih i ukupnih masti

Da bismo poboljšali značenje dijetetskih mjera, potrebna je bolja zdravstvena edukacija liječnika i bolesnika, a sa "zdravim" načinom prehrane početi već u školama. Potrebno je intenzivirati ulogu nutricionista/dijetetičara s ciljem edukacije stanovništva. Nezaobilaznu ulogu u realizaciji ovih ciljeva ima prehrambena industrija koja treba modificirati neke stavove u pripremi hrane te jasno istaknuti sastav namirnica, npr. sadržaj soli. Uzajamnim djelovanjem niza čimbenika možemo očekivati povoljan učinak nefarmakoloških mjera na krvni tlak u cjelokupnoj populaciji.

Literatura

1. KEARNEY PM, WHELTON SP, REYNOLDS K i sur. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
2. LAWES CM, HOORN SV, RODGERS A. Global burden of blood pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-8.
3. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
4. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988;297:319-28.
5. HE FJ, MACGREGOR GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003;42:1093-9.
6. GELEIJNSE JM, KOK FJ, GROBBEE DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a meta-regression analysis of randomised trials *J Hum Hypertens* 2003;17:471-80.
7. COOK NR, CUTLER JA, OBARZANEK E i sur. Longterm effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the TOHP *BMJ* 2007;334:885-92.
8. TUOMILEHTO J, JOUNSILAHTI P, RASTENYTE D i sur. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland. *Lancet* 2001;357:848-51.

9. MITKA M. DASH dietary plan could benefit many, but few hypertensives patients follow it. *JAMA* 2007;298:164-5.
10. WHO Obesity: preventing and managing the global epidemic – report of a WHO consultation. WHO Organ Tech. Rep.Ser. 2000;894:1-253
11. AVENELL A, BROOM J, BROWN TJ i sur. Systematic review of the long term effects and economic consequences of treatments for obesity and complications for health improvement. *Health Technol. Assess.* 2004;8:21
12. JULIUS S, NESBITT S, EGAN P i sur. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685-97.
13. GARRISON RJ, KANNEL VB, STOKES J i sur. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987;16:234-51.
14. VASAN RS, LARSON MG, LEIP GP i sur. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study *Lancet* 2001;358:1682-6.
15. NETER JG, STAM BE, KOK FJ i sur. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-84.
16. AUCCOTT L, POOBALAN A, SMITH WCS i sur. Effects of weight loss in overweight individuals and long term hypertension outcomes. *Hypertension* 2005;45:1035-41.
17. FRANCISCHETTI EA, GEUELHU VA. Obesity – hypertension: an ongoing pandemic. *Int J Clin Pract* 2007;61:269-80.
18. HORVATH K, JEITLER K, SIERING U i sur. Longterm effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2008;168:571-80.
19. STEVENS VJ, OBARZANEK E, COOK NR i sur. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the TOHP II Ann. *Intern Med* 2001;134:1-11
20. BARENGO NC, HU G, KASTARINEN M i sur. Low physical activity as a predictor of antihypertensive drug treatment in 25-64 year old population in eastern and south-western Finland. *J Hypertens* 2005;23:293-9.
21. WHELTON SP, CHIN A, XIN X i sur. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136:493-503.
22. XIN X, FRONTINI MG, OGDEN LG i sur. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001;38:1112-7.
23. OPIE LH, LECOUR S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J* 2007;28:1683-93.
24. ZILKENS RH, BURKE V, HODGSON JM. Both red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 2005;45:874-9.
25. HE J, WHELTON PK. What is the role of dietary sodium and potassium in hypertension and target organ injury? *Am J Med Sci* 1999;317:152-9.
26. KHAW K-T, BARRETT-CONNOR E. Dietary potassium and stroke-associated mortality: a 12 year prospective population study. *N Engl J Med.* 1987;316:235-40.
27. HE J, NOWSON CA, MACGREGOR GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006; 367:320-6.
28. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes: water, potassium, sodium chloride and sulfate.* 1st ed. Washington DC: National Academy Press; 2004
29. GRIFFITH LE, GUYALT GK, COOK RJ i sur. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 1999;12:84-92.
30. RUIDAVETS JB, BONGARD V, SIMON i sur. Independent contribution of dairy products and calcium intake to blood pressure variation at a population level. *J Hypertens* 2006;24:671-81.
31. JEE SH, MILLER ER, GUALLAR E i sur. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials *Am J Hypertens* 2002;15:691-6.
32. NOORDZIJ M, CUNO SPM, ARENDS LR i sur. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2005; 23:921-8.
33. SOFI F, CONTI AA, GORI AM i sur. Coffee consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Nutr Metab & Cardiovasc Dis* 2007;17:209-23.
34. TAUBERT D, ROESEN R, SCHOMIG E. Effect of cocoa and tea intake on blood pressure. *Arch Intern Med* 2007;167:626-34.
35. GELEIJNSE JM, GILBAY EJ, GROBBEE DE i sur. Blood pressure response to fish oil supplementation – meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002;20:1493-99.
36. HE J, GU D, WU X i sur. Effect of soybean protein on blood pressure: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:1-9
37. WHELTON SP, HYRE AD, PEDERSEN B i sur. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Hypertens* 2005;23:475-81.
38. STAMLER R. Implications of the Intersalt study. *Hypertension* 1991;17(Suppl 1):16-20.
39. FRANCO OK, BONNEUX L, DE LAET C i sur. The Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ* 2004; 329:1147-50.
40. APPEL LJ, BRANDS MW, DANIELS SR i sur. Dietary approaches to prevent and treat hypertension. A scientific statement from the AHA. *Hypertension* 2006;47:296-308.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prof. dr. sc. Duško Kuzmanić, dr. med.

Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

E-mail: dusko.kuzmanic@zg.htnet.hr

Primljeno / Received

20. 6. 2008.

June 20, 2008

Prihvaćeno / Accepted

26. 6. 2008.

June 26, 2008

Današnje mjesto diuretika u liječenju hipertenzije

The Current Role of Diuretics in the Therapy of Arterial Hypertension

Jugoslav Bagatin, Damir Fabijanić, Nediljko Pivac, Vedran Carević

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

KBC Split

21000 Split, Spinčićeva 1

Sažetak Tijazidski diuretici još su uvijek temeljni lijekovi u liječenju arterijske hipertenzije. Ravnopravni su ostalim skupinama antihipertenziva, a poželjna su kombinacija gotovo sa svim skupinama. Izrazito su pogodni u liječenju starijih, crnaca, izolirane sistoličke hipertenzije i zatajavanju srca. U meta-analizama je pokazano da sniženje arterijskog tlaka per se smanjuje incidenciju kardiovaskularnih događaja. Sniženje arterijskog tlaka za 10 mmHg, neovisno o vrsti lijeka, značajno smanjuje incidenciju moždanog udara i koronarnih događaja. Iako su zadnjih godina zapostavljeni zbog svoje niske cijene te blagih, ali prolaznih nuspojava, diuretike moramo upotrebljavati kao osnovu liječenja arterijske hipertenzije.

Cljučne riječi: diuretici, tijazidi, hipertenzija

Summary Thiazide diuretics are still fundamental drugs in arterial hypertension treatment. They are equal to other antihypertensives, and they can be combined with any antihypertensive drug. They are especially useful in the treatment of elderly, black, isolated systolic hypertension and heart failure. Meta-analyses have shown that a decrease of arterial pressure per se reduces cardiovascular incidents. A 10 mmHg decrease, irrespective of a drug taken, significantly reduces cerebrovascular and coronary events. Although they have been neglected over the last few years due to low prices and mild but transitory side effects, diuretics must be used as the basic antihypertensive treatment.

Key words: diuretics, thiazides, hypertension

Diuretici su i danas temeljni lijekovi u liječenju arterijske hipertenzije, iako im je povijesno značenje mnogo važnije. Kao i ostali lijekovi zauzimaju ravnopravno mjesto među skupinama antihipertenziva (diuretici, beta-blokatori, antagonisti kalcija, inhibitori enzima konvertaze angiotenzina – ACE-I, inhibitori angiotenzinskih receptora – ARB te antihipertenzivi s centralnim djelovanjem). Dugi niz godina bili su kamen temeljac u terapiji blage i umjerene arterijske hipertenzije (1). Kako su se granične vrijednosti “normalnog” arterijskog tlaka sve više smanjivale, a na osnovi rezultata provedenih kliničkih studija (2), tako su se i diuretici sve manje primjenjivali u monoterapiji arterijske hipertenzije. Najčešća je bila uporaba u kombinacijama s drugim lijekovima ili kao ravnopravna sastavnica fiksnih kombinacija lijekova, najčešće dvaju. Era ovih lijekova u užem smislu počela je 1921. godine otkrićem diuretskih osobina organskih živinih spojeva upotrebljivanih u liječenju lusesa. Drugi je korak bilo opažanje da sulfonamidi inhibiraju anhidrazu ugljične kiseline, što je dovelo do sinteze acetazolamida, dok je prvi potentni peroralni diuretik, klorotiazid proizveden 1957. godine (3). Novi sintetizirani snažniji diuretici zamijenili su stare živine spojeve, pa se u modernoj farmakoterapiji upotrebljavaju furosemid, bumetanid, piretanid poglavito za izazivanje kratkotrajne diureze, a za dugotrajnu uporabu dijelom i s vazodilatativnim i antihiper-

tenzivnim učinkom hidroklorotiazid (najčešća sastavnica kombiniranih antihipertenziva), hidroflumetazon, kvinetazon, metolazon, klortalidon, polijiazid. Posebne skupine su diuretici koji štede kalij amilorid i triamteren, najčešće upotrebljavani u fiksnim kombinacijama s tijazidskim diureticima, premda ih u nekim zemljama upotrebljavaju u monoterapiji hipertenzije te antagonisti aldosterona spironolakton i kanrenoat.

O djelovanju diuretika

Diuretici pospješuju filtraciju, apsorpciju i sekreciju elektrolita u bubrezima, premda je njihovo djelovanje izraženo i na krvnim žilama u smislu vazodilatacije, što je davno potvrđeno našim istraživanjima (4) te mijenjanje koncentracije kalcija. Potvrđeno je i da je povoljno djelovanje indapamida na sniženje arterijskog tlaka posljedica inhibicije kalcija u stijenci krvnih žila čime se objašnjava njegov protektivni i antihipertenzivni učinak (5). Diuretici utječu na filtracijski tlak izazivajući sustavni pad arterijskog tlaka čime podupiru konstrikciju aferentnih arteriola što izaziva smanjenje funkcionalnog protoka kroz bubrege. Navedeni mehanizam je temeljan pri nastanku prerenalne azotemije, a otkriva ga značajno veće povećanje vrijednosti ureje u

odnosu na vrijednosti kreatinina. Naime, budući da je ureja difuzibilnija, svako stanje koje značajno smanjuje intraarterijski volumen može izazvati prerenalnu azotemiju. Stoga, porast ureje prilikom primjene diuretika ne treba uvijek tumačiti nefrotoksičnošću diuretika. Ovo je važno pri uporabi snažnijih diuretika, koji se kod nas još uvijek primjenjuju u liječenju hipertenzivnih hitnih stanja, dakle kao antihipertenzivi, a zanemariv je uz primjenu diuretika s primarnim "antihipertenzivnim" učincima, kakav je primjerice klortalidon.

Diuretici u smjernicama za liječenje arterijske hipertenzije

Tijekom posljednjih tridesetak godina periodično izlaze nove smjernice o dijagnostici i liječenju arterijske hipertenzije. Najpoznatije su u izdanju američkog *The joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC; sedam izdanja, posljednje 2003. godine)* i Europskog društva za hipertenziju (*ESH*). Od 2003. godine smjernice zajednički izdaju *ESH* i Europsko kardiološko društvo (*ESC*), čime se naglašava važnost arterijske hipertenzije kao čimbenika rizika od kardiovaskularnih bolesti (6).

U dosadašnjim smjernicama diuretici su isticali kao temeljni, lijekovi prvog izbora, u liječenju arterijske hipertenzije. Međutim, noviji randomizirani, kontrolirani, klinički pokusi koji su testirali antihipertenzivne učinke diuretika u odnosu na placebo ili u odnosu na druge kategorije antihipertenziva, bilo u monoterapiji ili u kombinacijama, značajno su promijenili ranije stavove.

Hrvatsko društvo za arterijsku hipertenziju godinama se zalagalo i podupiralo te propagiralo mišljenja o važnosti diuretika kao lijekova prvog izbora (7). Primjerenost navedenih stavova potvrdili su rezultati velikog istraživanja pod akronimom ALLHAT (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), kojim je potvrđena učinkovitost klortalidona u snižavanju sistoličkog arterijskog tlaka (dijastolički je najbolje snižavao amlodipin) (8, 9).

ESH i *ESC* su koncem 2007. godine izdali nove preporuke u liječenju arterijske hipertenzije, među kojima se ističu:

1. Bolesnici koji bi prema vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka pripadali različitim kategorijama težine arterijske hipertenzije, trebaju se prilikom procjene ukupnog kardiovaskularnog rizika kategorizirati na temelju vrijednosti višeg tlaka.
2. Ponovno se uvodi pojam sistolička hipertenzija. Ako je sistolička hipertenzija udružena s nižim dijastoličkim tlakom, to se smatra većim kardiovaskularnim rizikom.
3. Visinu arterijskog tlaka treba razmatrati fleksibilno uzimajući u obzir ukupnost kardiovaskularnog rizika.

Stavovi *JNC-7* su:

- a) U osoba starijih od 50 godina sistolički je tlak mnogo važniji čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih kom-

plicacija od visine dijastoličkog tlaka.

- b) Uz početnu vrijednost arterijskog tlaka od 115/75 mm Hg, svako povećanje tlaka za 20/10 mmHg udvostručuje kardiovaskularni rizik.
- c) U liječenju većine bolesnika s nekomplikiranom arterijskom hipertenzijom lijekovi prvog izbora su **tijazidski diuretici**, sami ili u kombinaciji s lijekovima iz drugih skupina.
- d) U liječenju većine bolesnika treba upotrijebiti dva ili više antihipertenziva u cilju postizanja arterijskog tlaka nižeg od 140/90 mmHg, odnosno od 130/80 mmHg u bolesnika s dijabetesom ili oštećenom bubrežnom funkcijom.
- e) Ako je arterijski tlak povišen za više od 20/10 mmHg u odnosu na ciljne vrijednosti, liječenje treba započeti kombinacijom dvaju antihipertenziva, od kojih bi jedan trebao biti **tijazidski diuretik**.

Danas su jedino randomizirane studije koje se bave fatalnim i nefatalnim ishodima, prihvaćene kao najjači dostupni dokazi o korisnosti pojedinog liječenja u hipertenziji, premda i one mogu imati ograničenja. Naime, u studijama se lijekovi nastavljaju primjenjivati bez obzira na njihovu djelotvornost glede liječenja arterijskog tlaka. U praksi je međutim stanje sasvim drugačije. Liječnik, čim primijeti nedjelotvornost jednog lijeka, prelazi na drugi. Drugo ograničenje studija je kratkoća trajanja. Što znači trajanje studije od nekoliko godina kad je liječenje sredovječnih hipertoničara uglavnom doživotno.

Korisnost liječenja može se procjenjivati s obzirom na oštećenje ciljnih organa, kao krajnjeg ishoda liječenja, međutim oni imaju ograničenu vrijednost u odnosu na "teške" krajnje ishode (fatalni ili nefatalni infarkt miokarda, moždani udar, kardiovaskularna i sveukupna smrtnost). Korisnost liječenja nekim lijekom može se procijeniti incidencijom ili pogoršanjem bolesti s dodatnim prognostičkim učinkom kao što su dijabetes, kronična bubrežna bolest ili utjecaj na metaboličke promjene (kolesterol, mokraćna kiselina). Nije svejedno ako neki lijek snižuje arterijski tlak, a istodobno povećava incidenciju npr. šećerne bolesti. Zato su nam u procjeni određenog načina liječenja korisne metaanalize, ali one nisu apsolutno točne jer su to zapravo *post hoc* analize.

Usporedba drugih skupina i diuretika

U velikoj metaanalizi (10) studija s više od 68.000 ispitanika, u kojoj je uspoređivan antagonist kalcijevih kanala u odnosu na diuretike i beta-blokatore, pokazana je neznatna prednost antagonista kalcijevih kanala u odnosu na diuretike. Sniženje vrijednosti arterijskog tlaka bilo je slično među različitim skupinama, ali s obzirom na krajnje ishode antagonist kalcija su se pokazali nešto boljima u zaštiti od moždanog udara, ali i manje učinkoviti u razvoju srčanog zatajavanja. Rezultati su bili slični u dijabetičara i nedijabetičara (11). Novija studija ASCOT (*Anglo-Scandinavi-*

an Cardiac Outcomes Trial) koja nije bila uključena u ovu analizu dala je dodatne informacije o komparativnoj učinkovitosti liječenja započetog bilo beta-blokatorom s diuretikom ili bez njega, prema amlodipinu s ACE-I ili bez njega (12). Studija INVEST (The International Verapamil Trandolapril Study) pokazala je jednaku incidenciju kardiovaskularnih događaja u bolesnika s atenololom s diuretikom ili bez njega u odnosu na verapamil često kombiniran s ACE-I (13). U metaanalizi BPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration) uspoređivali su se i ACE-I s diureticima i beta-blokatorima. Izračunani zajednički rizik, u odnosu na mogući koristan učinak, bio je jednak za ukupnu i kardiovaskularnu smrtnost i koronarnu bolest, dok je primijećen trend manje učinkovitosti ACE-I u prevenciji moždanog udara i zatajenja srca. Studije koje su uspoređivale ACE-I s diureticima nisu uvijek dale identične rezultate. U jednoj australskoj studiji hipertoničari koji su uzimali ACE-I imali su smanjen broj kardiovaskularnih događaja u usporedbi s onima randomiziranim na tijazidske diuretike (14). Razlika je bila malena, opažena samo u muškarcima, a značajna samo kada su bili uključeni ponavljani događaji. Klortalidon se pokazao sličan lizinoprilu u incidenciji koronarne bolesti u studiji ALLHAT, a incidencija moždanog udara i zatajenja srca bila je značajno niža u skupini na klortalidonu (15). Čak je u toj skupini postignuto i veće sniženje arterijskog tlaka. Usporedne randomizirane studije pokazale su da je za slično sniženje arterijskog tlaka, bez obzira na primijenjeni lijek, incidencija kardiovaskularnih događaja bila gotovo jednaka. Proizlazi da je važnije snižavanje arterijskog tlaka *per se* od primijenjenog lijeka. Metaanalize su pokazale da svako snižavanje arterijskog tlaka od 10 mmHg, neovisno o upotrijebljenom lijeku, značajno smanjuje incidenciju moždanog udara i koronarnih događaja (16).

Zaključci prve analize BPLTTC u koju je uključeno više od 160.000 hipertoničara, i druge s više od 180.000 hipertoničara, mogu se svesti na ovo:

- ACE-I i ARB su bolji od klasičnih lijekova;
- dijabetogeni učinci beta-blokatora i diuretika su mogući, ali maleni i vremenski ograničeni;
- dokazano je nefroprotektivno djelovanje ACE-I u dijabetesu tipa I i ARB u tipu II (17).

Neki antihipertenzivi mogu imati i specifičan utjecaj na pojedine korisne učinke neovisne o sniženju arterijskog tlaka, npr. blokatori kalcija na moždani udar, a ACE-I na koronarna događanja. Nasuprot tomu, blokatori kalcija slabiji su u zaštiti od novonastalog zatajivanja srca u usporedbi s beta-blokatorima i diureticima te prema ACE-I i ARB.

Smjernice JNC-7 iz 2003. te ESH/ESC iz 2007. godine preporučuju diuretike kao ravnopravne lijekove prvog izbora u liječenju arterijske hipertenzije. Oni su poglavito pogodni u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, u starijih hipertoničara i izoliranoj sistoličkoj hipertenziji. Kako se u većine hipertoničara ciljni arterijski tlak ne može postići monoterapijom, pribjegava se raznim kombinacijama lijekova, gdje su diuretici gotovo uvijek prisutni u jednom dijelu kombinacija. U Hrvatskoj su registrirane fiksne kombinacije diuretika uz beta-blokator, ACE-I, antagonist kal-

cija i ARB. Prema ESH/ESC sve su skupine antihipertenziva izjednačene i mogu se primijeniti kao lijekovi prvog izbora.

Već je spomenuto da uz diuretsko djelovanje tijazidi imaju i vazodilatacijsko djelovanje na stijenku krvnih žila, što je slabo prepoznato. Njihova potrošnja s godinama opada, a odavno se ne nalaze među deset najpropisivanijih lijekova. Zamijenili su ih ACE-I, blokatori kalcijevih kanala i ARB koji su mnogo skuplji. Treba naglasiti farmakoeкономsku isplativost tijazidskih diuretika jer su to lijekovi izrazito niske cijene i da bi se "kupila" jedna godina života, moramo potrošiti gotovo neznatna sredstva u odnosu na druge, znatno skuplje antihipertenzive. Dakle, njihova je dodatna prednost niska cijena, a to je u našem društvu često kočnica umjesto prednost u primjeni ove skupine lijekova (tablica 1).

Tablica 1. Registrirani antihipertenzivi u Republici Hrvatskoj, definirane dnevne doze (DDD), cijena dnevne i godišnje monoterapije arterijske hipertenzije

Lijek	DDD, mg	Na dan, kn	Na god., kn
klortalidon	25	0,55	200,0
indapamid	2,5	1,06	386,9
nifedipin	30	1,17	434,0
verapamil	240	1,34	489,1
lizinopril	10	1,36	496,4
ramipril	2,5	1,36	496,4
amlodipin	5	1,69	616,0
spironolakton	75	1,95	711,7
enalapril	10	1,96	715,4
fosinopril	15	2,12	773,8
trandolapril	2	2,40	876,0
cilazapril	2,5	2,44	890,6
atenolol	75	1,17	963,0
doksazosin	4	2,68	978,0
diltiazem	0,24	2,72	992,8
moksonidin	0,3	3,18	1.142,0
bisoprolol	10	3,26	1.189,9
karvedilol	37,5	3,45	1.259,2
losartan	50	3,45	1.259,2
telmisartan	40	4,38	1.460,0
urapidil	0,12	4,52	1.649,8
valsartan	80	4,61	1.682,6

Često se griješi primjenom diuretika Henleove petlje u liječenju arterijske hipertenzije, umjesto tijazidskih diuretika ili diuretika koji štede kalij (premda su i ovi nešto skuplji u odnosu na tijazide klortalidon ili indapamid). Klortalidon je diuretik davan u najvećem broju studija i on je temeljni diuretik, a uz njega je hidroklorotijazid kojeg u

Hrvatskoj nema kao samostalnog lijeka, ali ga ima u fiksnim kombinacijama. Furosemid se uglavnom rabi u hipertoničara sa znatnije oštećenom funkcijom bubrega gdje tijazidi praktički ne djeluju, ili u hipertoničara s kongestivnim zatajenjem srca gdje je nužna brža i izdašnija diureza. Međutim, u tom slučaju ukupnu dozu furosemida valja primijeniti dvokratno ili čak u tri navrata (djeluje to duže i bolje što se duže zadržava u unutrašnjem dijelu Henleove petlje). Klortalidon se primjenjuje u dozi od 12,5 mg do 25 mg jedanput na dan ($t_{1/2}$ iznosi oko 72 h).

Jedna od grešaka je i primjena diuretika svaki drugi ili treći dan. Tijazid se u pravilu primjenjuje svakodnevno, ali u najnižoj efektivnoj dozi. Pri nižoj dozi nuspojave su manje izražene (hipokalemija, hiperglikemija, hiperkolesterolemija, hiperuricemija).

Na kraju, ne smijemo zaboraviti promjenu načina života odnosno higijensko-dijetske mjere koje moraju biti baza svake antihipertenzivne terapije (30-60 minuta svakodnevnog umjerenog tjelesnog opterećenja, održavanje indeksa tjelesne mase $< 25 \text{ kg/m}^2$, opsega struka $< 102 \text{ cm}$ za muškarce i $< 88 \text{ cm}$ za žene, ograničen unos alkohola na 2-4 dl vina na dan, više voća i povrća, nemasne hrane, smanjenje unosa soli). Smanjeni unos soli trebalo bi staviti na prvo mjesto jer sol poništava antihipertenzivno djelovanje diuretika.

Nuspojave

Osim nepopularnosti tijazida zbog malog "interesa" farmaceutske industrije zbog njihove niske cijene, diuretici su zapostavljeni i zbog "razvikanih" metaboličkih nuspojava, poglavito glikemije. Utjecaj na glikemiju je moguć, ovisan je o dozi i vremenski je ograničen. Često je u kliničkim ispitivanjima statistički značajan, ali bez kliničkog učinka. Izaživanje hipokalemije jedan je od mehanizama hipoglikemije pa na to treba obratiti pažnju pri odabiru doze i kombinacije s drugim lijekovima.

Zaključak

Tijazidski diuretici temeljni su lijekovi u liječenju arterijske hipertenzije. Jeftini su, ravnopravni ostalim skupinama antihipertenziva, a poželjna su kombinacija gotovo sa svim skupinama, osobito s ACE-I i ARB. U bolesnika s latentnom glikemijom mogu podići nivo glukoze u krvi i izazvati manifestnu šećernu bolest, blažu hipokalemiju i blagu hiperuricemiju i hiperkolesterolemiju, pa je proaterosklerotski učinak moguć, ovisan o dozi i prolazan. Tijazidski diuretici su izrazito pogodni u liječenju starijih, kod izolirane sistoličke hipertenzije i hipertenzije pri zatajenju srca.

Literatura

1. Hypertension detection and follow-up program. The effect of treatment on mortality in «mild» hypertension: results of the Hypertension detection and follow-up Program. *N Engl J Med* 1982;307:976-80.
2. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG i sur. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
3. BAGATIN J. O liječenju diureticima. U Rumboldt Z: Odabrana poglavlja iz terapije, Split 1987, Jedinica za znanstveni rad KBC «Firule» Split, 235-41.
4. BAGATIN J, RUMBOLDT Z, POLIĆ S i sur. Single versus double doses of hydrochlorothiazide in the management of moderate arterial hypertension. *Iug Physiol Pharm Acta* 1989;25:7-8.
5. SUPURAN CT. Diuretics: from classical carbonic anhydrase inhibitors to novel applications of the sulfonamides. *Curr Pharm Des* 2008;1:641-8.
6. The Task force for the management of the arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1462-536.
7. Glasnik Hrvatskog društva za hipertenziju broj 21 iz 2003: Diuretici su sigurno antihipertenzivi prvog izbora.
8. CUSHMAN WC, FORD CE, CUTLER JA i sur. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002;4:393-404.
9. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002;288:2998-3007.

10. Blood pressure lowering treatment trialists collaboration: Effect of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
11. Blood pressure lowering treatment trialists collaboration: Effect of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with or without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:1410-19.
12. DAHLOF B, SEVER PS, POULTER NR i sur. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial - blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
13. PEPINE CJ, HANDBERG EM, COOPER-DEHOFF RM i sur. A calcium antagonists versus a non-calcium antagonists hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international verapamil trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
14. WING LM, REID CM, RYAN P i sur. A comparison of outcomes with angiotensin enzyme converting inhibitor and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
15. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretics. *JAMA* 2002;288:2981-97.
16. VERDECHIA P, REBOLDI G, ANGELI F i sur. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386-92.
17. Blood pressure lowering treatment trialist collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertension* 2007;25:951-8.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prof. dr. sc. Jugoslav Bagatin, dr. med.
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Splitu
KBC Split
21000 Split, Spinčićeva 1
E-mail: jbagatin@kbsplit.hr

Primljeno / Received

8. 5. 2008.
 May 8, 2008

Prihvaćeno / Accepted

16. 5. 2008.
 May 16, 2008



karvedilol
Carvetrend



Selektivni blokator α_1 -adrenergičkih receptora

Neselektivni blokator β -adrenergičkih receptora

Snažno antioksidativno djelovanje

INDIKACIJE: kongestivno zatajenje srca
 esencijalna hipertenzija
 koronarna bolest srca

OBLICI: tablete 28*3,125 mg tablete 28*6,25 mg
tablete 28*12,5 mg tablete 28*25 mg