

Novi lijekovi u terapiji hipertenzije

New Drugs in Hypertension Treatment

Krešimir Galešić, Ivica Horvatić, Miroslav Tišljar

Odjel nefrologije

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KB Dubrava

10000 Zagreb, Avenija G. Šuška 6

Sažetak Razvoj novih antihipertenzivnih lijekova nužna je posljedica činjenice da danas još uvijek u većine bolesnika s arterijskom hipertenzijom ne uspijevamo postići zadovoljavajuće vrijednosti arterijskog tlaka, unatoč velikom broju etabliranih lijekova i terapijskih mogućnosti. U ovome preglednom članku bit će prikazan aliskiren, direktni reninski inhibitor, koji je nedavno registriran za liječenje arterijske hipertenzije u SAD-u i Europi te nekoliko potencijalnih novih lijekova čija su istraživanja u liječenju arterijske hipertenzije u tijeku.

Ključne riječi: hipertenzija, lijekovi, aliskiren, direktni inhibitori renina

Summary The development of new antihypertensive drugs is necessary because we still cannot regulate blood pressure in the majority of patients with arterial hypertension despite a number of well-established drugs and treatment options. This article presents aliskiren, a direct renin inhibitor, which has been recently registered as a novel antihypertensive agent in the USA and Europe, as well as some other potential new antihypertensive drugs that are currently investigated.

Key words: hypertension, drugs, aliskiren, direct renin inhibitors

Kardiovaskularne bolesti danas su najveći uzrok smrtnosti u razvijenom svijetu. Arterijska hipertenzija jedan je od ključnih rizičnih čimbenika za kardiovaskularni pobol i smrtnost. Unatoč svim naporima i dosadašnjim lijekovima, i dalje je manje od 30% bolesnika s arterijskom hipertenzijom koji imaju dobro kontrolirane vrijednosti arterijskog tlaka (ciljne vrijednosti prema smjernicama) (1). Uzroci tomu su višestruki: uglavnom nepoznata etiologija arterijske hipertenzije, nuspojave vezane uz većinu etabliranih lijekova za hipertenziju koje dovode do loše suradljivosti bolesnika, porast incidencije hipertenzije, koja raste s dobi, većina bolesnika treba dva ili više lijekova za postizanje ciljnih poželjnih vrijednosti arterijskog tlaka.

Nekoliko je ciljnih točaka na koje je usmjereno liječenje arterijske hipertenzije danas, a među njima je najvažniji svakako renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS). To je postalo vidljivo, posebno u posljednje vrijeme, kada je jasno dokazana njegova uloga u nastanku i razvoju arterijske hipertenzije te kardiovaskularnih komplikacija vezanih uz arterijsku hipertenziju. Prekomjerna aktivnost RAAS-a dovodi do vazokonstrikcije, oksidacijskog stresa, endotelne disfunkcije, tkivne upale i vaskularnog remodeliranja (2). RAAS ima i ključnu ulogu u regulaciji arterijskog tlaka i time predstavlja dobro mjesto učinka antihipertenzivnih lijekova (3).

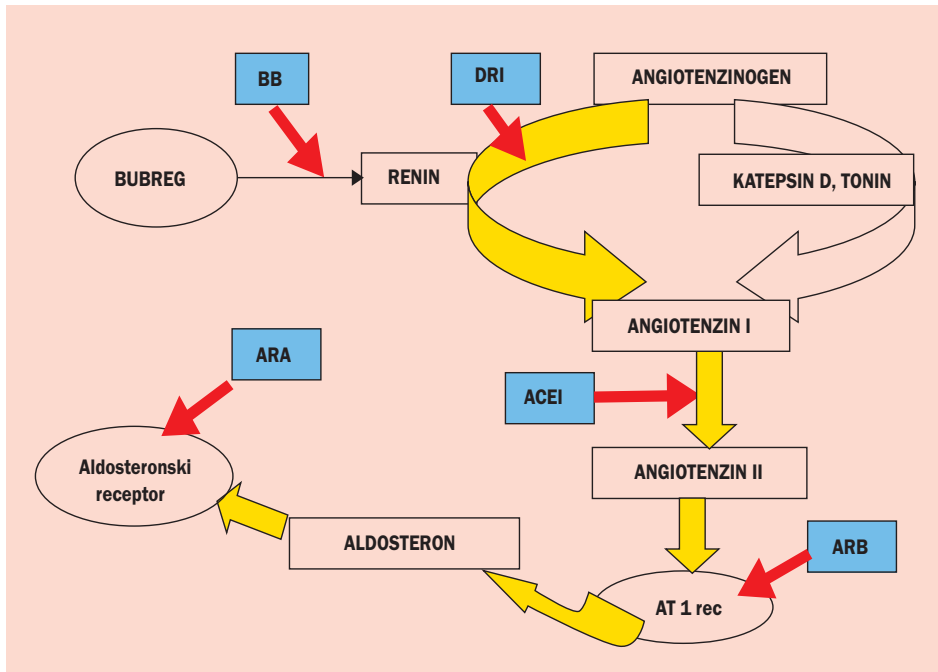
Direktni reninski inhibitori (DRI)

Razvoj reninskih inhibitora

Nekoliko je mjesta na koja možemo djelovati lijekovima inhibirajući RAAS (slika 1). To je otpuštanje renina koje možemo inhibirati beta-blokatorima, zatim direktna inhibicija učinka renina, inhibicija angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE), blokada AT-1-receptora angiotenzina II te konačno blokada aldosteronskih receptora.

DRI inhibiraju učinak renina. Renin je proteaza iz porodice aspartat-proteaza (u toj porodici nalazimo i katepsin D, pepsin, kimozin), koji se sintetizira kao proenzim (prorenin). Prorenin se aktivira cijepanjem 43-ju aminokiselina na N-terminalnom kraju čime nastaje renin (4). Taj aktivacijski proces događa se samo u jukstaglomerularnim stanicama bubrega i praćen je otpuštanjem renina u cirkulaciju. Prorenin se međutim sintetizira i u očima, nadbubrežnim žlijezdama, testisima/ovarijima i mozgu i čini ukupno 70-90% izmjerene plazmatske koncentracije renina (95% u osoba sa šećernom bolešću) (5).

Lokalni učinci na razini tkiva posredovani su reninom nastalim aktivacijskim procesom u bubrezima, a koji ulazi u



Slika 1. Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav i mjesta učinka antibipertenzivnih lijekova.

Legenda:

BB = beta-blokatori
 DRI = direktni reninski inhibitori
 ACEI = ACE-inhibitori
 ARB = blokatori angiotenzinskih receptora
 ARA = blokatori aldosteronskih receptora

tkiva. Reninski receptori nalaze se u glatkim mišićnim stanicama bubrežnih i koronarnih arterija te u mezangiju. Aktivirani renin cijepa angiotenzinogen u angiotenzin I, i to bilo u plazmi, bilo renin vezan za svoj receptor, jer nađeno je da se vezanjem za receptor četverostruko povećava katalitička aktivnost renina (6). Također nađeno je da se i prorenin može vezati za reninski receptor te da je tada katalitička aktivnost prorenina slična onoj samog renina. Čini se da to može imati patofiziološko značenje, ali su ta istraživanja u tijeku. Do sada je na nekim životinjskim modelima utvrđeno da prorenin ima ulogu u progresiji dijabetičke nefropatije (7). U kaskadnoj reakciji kao što se događa prilikom aktivacije RAAS-a uvijek možemo govoriti o jednoj reakciji koja određuje brzinu cjelokupne kaskade (engl. rate limiting step). U ovom slučaju ta je reakcija upravo reninska reakcija kojom iz angiotenzinogena nastaje angiotenzin I, odnosno katalitička aktivnost renina je ta koja određuje brzinu cjelokupne aktivacije RAAS-a. Zbog toga je još Skeggs 1957. godine rekao da bi inhibicija renina imala najviše uspjeha u inhibiranju RAAS-a s obzirom na to da je reninska reakcija početna reakcija i reakcija koja određuje brzinu cijele kaskade (8). Blokada katalitičkog učinka renina na njegov supstrat bila bi prvi i logičan izbor za blokadu RAAS-a, i nijedan farmakolog ne bi za to kao prvi izbor uzeo ACE-inhibiciju (ACE-inhibitori su se zapravo slučajno razvili u traženju hipotenzivnog učinka zmijskog otrova). Još je jedan razlog zašto je inhibicija renina logičan i atraktivan prvi izbor za blokadu RAAS-a, a to je vrlo velika specifičnost renina za svoj supstrat, i što onda povlači za sobom da bi inhibicija renina imala malo nuspojava. Lijekovi koji djeluju na kasnijim razinama kaskade (ACE-inhibitori, antagonisti angiotenzinskih receptora) dovode do reaktivnog (uzrokovanog negativnom povratnom spregom) porasta renina u plazmi i reninske aktivnosti u plazmi.

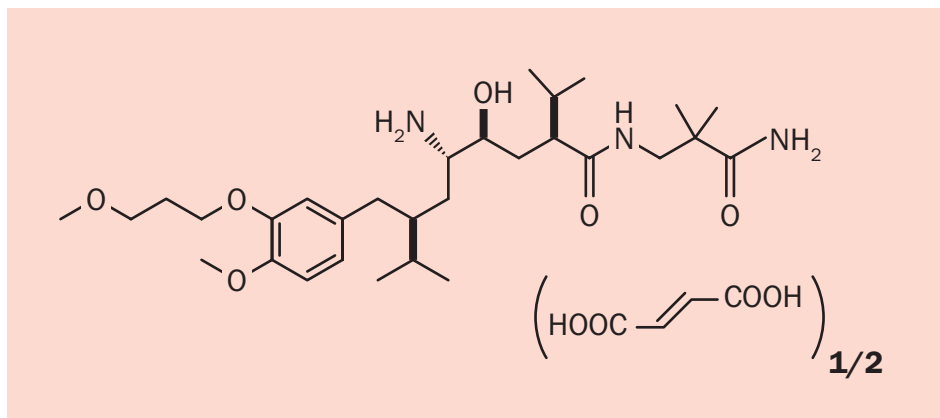
Koncept blokade renina postoji dakle 50-ak godina. Prvi reninski inhibitori bili su antiserumi, a za njima su slijedila poliklonska i monoklonska protutijela. Prvi sintetski reninski inhibitor bio je peptistatin (peptid podrijetlom iz mikrobnog metabolizma). Nakon njega uslijedila je prva generacija sintetskih DRI-a koji su bili parenteralni. Druga generacija bili su oralni lijekovi (enalkiren, ramikiren, zankiren) koji nisu ušli u kliničku praksu zbog loše bioraspoloživosti (<2%), kratkog poluživota i slabog antihipertenzivnog učinka (6). U tom je stanju zaostao njihov razvoj (1994.-1995. god.) jer su se tada pojavili antagonisti angiotenzinskih receptora (ARB).

Nakon toga, početkom novog tisućljeća počelo se raditi na razvoju novih reninskih inhibitora, i to na temelju analize kristalne strukture kompleksa renin-inhibitor i kompjutorskog modeliranja, da bi se tako razvili novi, nepeptidni selektivni direktni reninski inhibitori (DRI), koji nisu imali produženu, peptidima sličnu osnovnu strukturu, a imali su poboljšane farmakokinetičke karakteristike.

Razvijena su četiri nova lijeka, od kojih je prvi *aliskiren*, proizvođača Speedel/Novartis nedavno odobren za liječenje arterijske hipertenzije, prvo u ožujku 2007. g. u SAD-u (pod imenom Tekturna), a potom u kolovozu 2007. i u Europi (pod imenom Rasilez). Ostali lijekovi proizvođača Actelion/Mercka te Pfizera u procesu su pretkliničkih odnosno kliničkih ispitivanja.

Aliskiren

Aliskiren je peroralni, nepeptidni, specifični i učinkovit DRI, koji djeluje vežući se za aktivno mjesto renina te inhibirajući konverziju angiotenzinogena u angiotenzin I (9). Kemijska struktura prikazana je na slici 2. Lijek se priprema u tabletama od 150 i 300 mg.



Slika 2. *Kemijska strukturna formula aliskiren-hemifumarata (2S,4S, 5S, 7S)-N-(2-karbamoil-2-metilpropil)-5-amino-4-hidroksi-2,7-diizopropil-8-(4-metoksipropoksi)fenil)-oktanamid hemifumarat. Molekularna formula: C₃₀H₅₃N₃O₆ • 0.5C₄H₄O₄*

Farmakokinetika

Aliskiren ima visoku hidrofilitnost, potentnost ($IC_{50} = 0.6$ nM), visoki afinitet za renin i visoku vrsnu specifičnost za renin primata. Srednje poluvrijeme života je 40 sati nakon višestrukog davanja jedne doze (ravnotežno stanje se postiže nakon 7-8 dana primjene). Srednja apsolutna bioraspoloživost je 2,6%. Nakon peroralnog davanja, vršne koncentracije postižu se unutar 1-3 dana. Kada se uzima s visokomasnim obrokom, smanjuje se AUC i C_{maks} za 75 odnosno 85%. U kliničkim studijama aliskiren je primjenjivan neovisno o obrocima. T/P je oko 98%. Glavni put izlučivanja je bilijarnim odnosno probavnim traktom. Nije točno poznato koliko se postotaka apsorbirane doze metabolizira. Temeľjem *in vitro* studija moguće je da se metabolizira putem CYP 3A4. Farmakokinetika aliskirena ne ovisi o etnicitetu, dobi, spolu i, čini se, jetrenoj ili bubrežnoj insuficijenciji. Aliskiren ne inducira niti inhibira CYP 450 enzime (CYP 1A2, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 2C19). Primjena lovastatina, atenolola, varfarina, furosemida, digoksina, celekoksiba, hidroklortijazida, ramiprila, valsartana, metformina i amlodipina nije utjecala značajno na koncentraciju aliskirena. Primjena irbesartana smanjila je C_{maks} aliskirena za 50%, primjena atorvastatina povećala je C_{maks} za 50%, a primjena ketokonazola za oko 80%. Primjena aliskirena ne mijenja farmakokinetiku lovastatina, digoksina, valsartana, celekoksiba, ramiprila, hidroklortijazida, amlodipina, atenolola, atorvastatina i metformina. Nije ispitano djelovanje na farmakokinetiku varfarina, a smanjuje C_{maks} za 50% (9).

Uz terapiju aliskirenom smanjeni su reninska aktivnost u plazmi, koncentracije angiotenzina I i angiotenzina II. Smanjenje reninske aktivnosti plazme iznosi 50-80% i nije vezano uz dozu ili stupanj smanjenja krvnog tlaka.

Kliničke studije s aliskirenom

Provedene su kliničke studije faze 2 i 3 u bolesnika s arterijskom hipertenzijom koje su pokazale učinkovitost jednokratne dnevne primjene aliskirena u blagoj do umjerenoj hipertenziji (dijastolički krvni tlak 95-110 mmHg), bilo kao monoterapija, bilo u kombinaciji s diuretikom, blokatorom kalcijevih kanala, ACE-inhibitorom ili antagonistom angiotenzinskih receptora, kao i u teškoj hipertenziji (dijastolički krvni tlak 105-120 mmHg) kao monoterapija.

Aliskiren kao monoterapija

Provedeno je 6 randomiziranih, dvostruko slijepih studija kontroliranih placebom u trajanju do 8 tjedana u bolesnika s blagom do umjerenom arterijskom hipertenzijom s > 3900 bolesnika (2730 aliskiren, 1231 placebo) i uzimanjem aliskirena u dozama od 75 mg do 600 mg jednom na dan (6, 10-12).

Sniženje arterijskog tlaka (iznad učinka placeba) kretalo se u tim studijama do 5,7/4 mmHg uz 75 mg aliskirena, do 9,3/5,4 mmHg uz 150 mg aliskirena, do 11,2/7,5 mmHg uz 300 mg aliskirena te do 12,6/7,6 mmHg uz 600 mg aliskirena. Kao što se vidi postoji porast odgovora s porastom doze osim što nije bilo daljnega značajnijeg porasta na 600 mg. 85-95% učinka je postignuto u prva 2 tjedna. Bolesnici u studijama kontroliranim placebom nastavili su uzimati aliskiren 1 godinu. Pokazalo se da postoji sniženje arterijskog tlaka i nakon prekida terapije aliskirenom do 4 tjedna nakon prestanka terapije.

Aliskiren u kombinaciji s drugim antihipertenzivima

1. Diuretici

Provedene su 2 studije usporedbe aliskirena te hidroklor-tijazida (13, 14).

Aliskiren 150 mg i 300 mg, sve doze hidroklor-tijazida i sve kombinacije imale su statistički značajnije učinke prema placebo, a sve kombinacije, osim 150/6,25 mg i 75/12,5 mg bile su statistički značajno bolje u redukciji krvnog tlaka prema monoterapiji.

2. Blokatori kalcijevih kanala

Kombinacija aliskirena 150 mg i amlodipina 5 mg nije pokazala statistički značajno veće sniženje krvnog tlaka u odnosu na sam amlodipin 10 mg, ali je veći postotak bolesnika u toj skupini postigao ciljne vrijednosti krvnog tlaka (15).

3. ACE-inhibitori

Kombinacija aliskiren 300 mg+ramipril 10 mg statistički je značajno više snizila krvni tlak od monoterapije ramiprilom i aliskirenom (studija u bolesnika s dijabetesom) (6).

4. Antagonisti angiotenzinskih receptora

Provedene su četiri studije, dvije s irbesartanom (6, 14) te dvije s valsartanom (16, 17). Usporedba aliskirena 75 mg, 150 mg, 300 mg i irbesartana 100 mg nije pokazala razlike u sniženju arterijskog tlaka, a sve su skupine pojedinačno bile značajno bolje od placeba. Usporedba aliskiren/hidroklortijazid prema irbesartan/hidroklortijazid prema amlodipin/hidroklortijazid nije pokazala statistički značajne razlike među tim skupinama u stupnju sniženja arterijskog tlaka. Dvije studije s valsartanom pokazale su statistički značajno veće sniženje krvnog tlaka uz kombinaciju aliskiren/valsartan nego monoterapije.

Podnošljivost aliskirena / nuspojave

Sigurnost i podnošljivost aliskirena ispitivana je u > 6.460 bolesnika od kojih je 1.740 bilo liječeno više od 6 mjeseci, a 1.290 bolesnika više od 1 godine (18). U studijama kontroliranim placebom prekid terapije zbog nuspojava (uključivo nekontroliranu hipertenziju) dogodio se u 2,2% bolesnika prema 3,5% bolesnika s placebom. U 5 studija kontroliranih placebom ukupna incidencija nuspojava nakon 52-55 dana bila je jednaka u skupini monoterapije aliskirenom i u placebnoj skupini. Najčešće nuspojave bile su: glavobolja (5,7% vs 8,7% u placebnoj skupini), proljev (2,6% vs 1,2% u placebnoj skupini) te nazofaringitis i vrtoglavica i umor (bez razlike aliskiren vs placebo). Učestalost angioedema bila je 0,06% (2 slučaja). Dodavanje aliskirena 150 ili 300 mg valsartanu, amlodipinu, hidroklortijazidu ili ramiprilu nije promijenilo frekvenciju nuspojava prema monoterapiji. Čak je smanjena frekvencija kašlja kad je aliskiren dodan ramiprilu te edema kad je dodan amlodipinu.

Učinak na laboratorijske nalaze

Nije bilo učinka na lipidogram i GUK, došlo je do manjeg porasta ureje i kreatinina (jednako kao u placebnoj skupini), također do manjeg smanjenja koncentracije hemoglobina ovisno o dozi lijeka. Zatim je nađeno blago povišenje koncentracije kalija u krvi (značajno samo u kombinaciji s ramiprilom), blago povišenje koncentracije urične kiseline te kreatinin fosfokinaze (CPK) (9).

Primjena aliskirena nije ispitivana u trudnoći te se njegova primjena ne preporučuje. U slučaju angioedema preporučuje se prestanak terapije, a oprez je potreban i kod hiperkalemije. Što se tiče primjene u bubrežnom zatajivanju, nije ispitivana njegova primjena u stanjima s GF < 30 mL/minuti, bolesnika na dijalizi i s renovaskularnom hipertenzijom te se u tim stanjima za sada ne preporučuje njegova primjena.

Mjesto aliskirena u liječenju arterijske hipertenzije

Aliskiren osigurava novu i učinkovitu te sigurnu opciju za liječenje hipertenzije u monoterapiji hipertenzije. Ipak do 70% bolesnika s hipertenzijom trebat će kombinacijsku terapiju. Aliskiren kao inhibitor enzima koji je regulator brzi

ne aktivacije RAAS-a logičan je izbor za kombinacijsku terapiju. Kombiniranje lijekova koji povećavaju reninsku aktivnost plazme (diuretici, ACE-inhibitori, antagonisti angiotenzinskih receptora) s lijekovima koji to neutraliziraju čini se racionalnom opcijom. Kliničke studije osigurale su uvjerljive dokaze o kontroli arterijskog tlaka i dobroj podnošljivosti aliskirena.

Potencijalne dodatne terapijske indikacije za DRI

Već je spomenuto da renin djeluje u svom aktivnom obliku u plazmi, a taj aktivni oblik nastaje enzimatskim cijepanjem (ireverzibilnom proteolizom), ali i neproteolitičkim (reverzibilnim) reakcijama pri niskom pH ili temperaturi. Također postoje receptori za renin/prorenin u glatkim mišićnim stanicama glomerularnih i koronarnih krvnih žila te mezangiju, a vezanje prorenina za te receptore ima višestruke učinke. Prorenin vezan na taj receptor postaje katalitički aktivan kao i renin, što je navedeno već ranije i možda ima patofiziološko značenje. Također, događaju se intracelularne reakcije. Prvo se događa aktivacija protein kinaza ERK1 i ERK2 koje su uključene u staničnu hipertrofiju i proliferaciju. Zatim, nađeno je da vezanje renina za svoje receptore povećava količinu TGF- β u mezangijskim stanicama (neovisno o putu angiotenzina II) te da aktivira sintezu PAI-1, fibronektina i kolagena upućujući na njegovu moguću ulogu u fibrozi (19). U tijeku je više kliničkih ispitivanja kojima se nastoji dokazati, analogno kao što je to već dokazano za druge inhibitore RAAS-a (ACE-inhibitori, antagonisti angiotenzinskih receptora), moguća uloga DRI-a u zaštiti organa kardiovaskularnog sustava i endotela. U tim će se studijama kao primarni ciljni događaji analizirati upravo veliki klinički događaji (6) (tablica 1).

Tablica 1. Klinička ispitivanja s aliskirenom

AGELESS	aliskiren vs ramipril u kontroli tlaka u starijih osoba
AVOID	aliskiren u evaluaciji proteinurije u dijabetičara
ALLAY	aliskiren u procjeni hipertrofije lijeve klijetke
AVANT GARDE (TIMI 43)	aliskiren i valsartan vs placebo u snižavanju NT-proBNP nakon akutnoga koronarnog sindroma
ASPIRE	aliskiren i modeliranje lijeve klijetke nakon infarkta miokarda
ALOFT	aliskiren u terapiji srčanog zatajivanja
ALTITUDE	aliskiren u tipu 2 DM uz kardiorrenalne ciljne događaje

Zaključci

Reninski inhibitori, kao prvi lijekovi ispitivani u inhibiciji RAAS-a, našli su svoj put do kliničke prakse otkrivanjem nove skupine lijekova, direktnih reninskih inhibitora, od kojih je prvi, aliskiren registriran za primjenu u liječenju hiper-

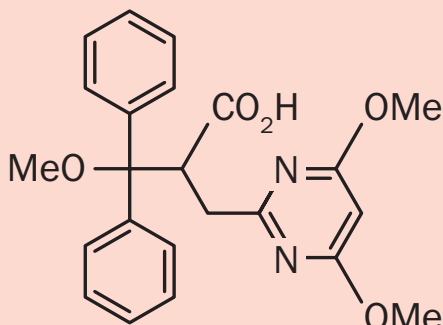
tenzije. Bilo kao monoterapija, bilo u kombinaciji s tiazid-skim diuretikom, blokatorom kalcijevih kanala, ACE-inhibitorom ili antagonistom angiotenzinskih receptora, pokazao se učinkovit u snižavanju krvnog tlaka uz vrlo malo nuspojava. Dalje ostaje dokazati njegovu potencijalnu ulogu u sprječavanju oštećenja ciljnih organa u kroničnim kardiovaskularnim bolestima te je pred njim, odnosno cijelom skupinom lijekova, kako se sada čini, velika budućnost.

Ostali potencijalni novi antihipertenzivni lijekovi

Antagonisti endotelinskih receptora

Prije dvadeset godina prvi je put detaljno i sustavno opisan endotelinski sustav sa svojim ligandima i receptorima te njihova uloga u regulacijskim fiziološkim procesima. U međuvremenu je izdano više od 18000 znanstvenih članaka te gotovo 2500 preglednih radova u kojima se opisuje utjecaj endotelinskog sustava u patofiziologiji arterijske hipertenzije. Zahvaljujući tako velikom znanstvenom interesu i angažmanu, danas se poznaju podvrste endotelinskih receptora, njihova građa, distribucija te djelovanje u odnosu na različite doze endogenih i egzogenih liganda. Tijekom istraživanja prepoznati su patofiziološki procesi u kojima sudjeluje endotelinski sustav, a sastoje se od mehanizama vazokonstrikcije, povećanja permeabilnosti krvnih žila te upalnih i oksidativnih učinaka endotelina. Ipak, smatra se da u razvoju arterijske hipertenzije najvažniji patološki učinak ima mitogena aktivnost endotelina kojom dolazi do patološke remodelacije stijenke krvnih žila (20). Postavljanjem hipotetskog modela smanjivanja nepovoljnih učinaka endotelinskog sustava preko blokade njihovih receptora, došlo je do istraživanja antagonista endotelinskih receptora (ER) u različitim područjima medicine. U području nefrologije bitan je proces interakcije s RAAS sustavom te mehanizmom otpuštanja NO-a, koji je danas predmet intenzivnih istraživanja. Postoje dvije vrste endotelinskih receptora, tip A i tip B (ET_A, ET_B). Antagonisti endotelinskih re-

ceptora dijele se prema selektivnosti za pojedini receptorski podtip na neselektivne (dualne) i selektivne (imaju afinitet ili za ET_A ili za ET_B) blokatore. Druga podjela ET-blokatora odnosi se na njihovu kemijsku građu prema kojoj se dijele na peptidne i nepeptidne. Ova je podjela važna s obzirom na to da o kemijskoj građi ovisi način primjene (oralno, peroralno), posljedično i brzina djelovanja, broj, vrsta i intenzitet nuspojava ispitivane tvari te cijena istraživanja. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) 2001. god. odobrila je kliničku primjenu nove skupine antihipertenzivnih lijekova koji blokiraju ET-receptore tipa A i B, koji u nomenklaturi završavaju s prepoznatljivim sufixom **-sentan**. U 2002. god. u SAD-u i Europi u kliničkoj se primjeni kao dualni blokator endotelinskih receptora prvi počeo rabiti bosentan u kliničkoj indikaciji primarne i sekundarne plućne arterijske hipertenzije. U istraživanjima u bolesnika s primarnom arterijskom hipertenzijom, bosentan je pokazao učinkovitost jednaku enalaprilu, međutim kasnije velika klinička istraživanja u arterijskoj hipertenziji nisu provedena (21). Iz skupine selektivnih ET_A blokatora najjači antihipertenzivni učinak pokazao je darusentan. Darusentan, derivat propionske kiseline, oralni je nepeptidni selektivni antagonist ET_A-receptora. Darusentan posjeduje i vrlo blagi afinitet prema ET_B-receptorima. Darusentan se primjenjuje oralno u dozi od 10 do 300 mg. Vrijeme poluživota je relativno dugo u usporedbi s drugim sentanima te iznosi 16-18 h. Kliničke studije kojima je dokazano antihipertenzivno djelovanje darusentana jesu HEAT HTN i DAR 201 (20). HEAT HTN je randomizirana, dvostruko slijepa multicentrična studija kontrolirana placebom koja je ispitala sniženje arterijskog tlaka ovisno o dozi u pacijenata s umjerenom arterijskom hipertenzijom. U studiji su sudjelovala 392 pacijenta, a trajala je 6 tjedana. U odnosu na kontrolnu placebo grupu, darusentan je značajno snizio vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka proporcionalno dozi lijeka (10 mg, 30 mg, 100 mg): sistolički tlak -6 mmHg, -7,3 mmHg, -11,3 mmHg, dijastolički tlak -3,7 mmHg, -4,9 mmHg, -8,3 mmHg. Svi su pacijenti pokazali dobru toleranciju. DAR 201 je randomizirana, dvostruko slijepa studija kontrolirana placebom (klinička faza IIB), koja ispituje učinkovitost i sigurnost primjene darusentana u pacijenata s rezistentnom sistoličkom hipertenzijom. U studiju je uključeno 115 pacijenata koji su praćeni tijekom 10 tjedana. Darusentan je snizio srednji sistolički i dijastolički krvni tlak u odnosu na placebo grupu, za 11,5 mmHg odnosno 6,3 mmHg. Dozom darusentana od 300 mg (najviša doza) snižen je i srednji dnevni i noćni tlak uz dobru podnošljivost lijeka (22). Za nefrologiju je još zanimljivo ispitivanje tezosentana (selektivnog ET_A-blokatora) koji je u pacijenata s hipertenzijom pokazao sposobnost smanjenja razine serumskog kreatinina, povećanja glomerularne filtracije i očuvanja bubrežne arhitekture poslije ishemične ozljede (20). U najčešće nuspojave sentana ubrajamo glavobolju, mučninu s povraćanjem, edeme, crvenilo lica, anemiju (hemodilucijske etiologije) te posturalnu hipotenziju. Nijedna od ovih nuspojava ne zahtijeva prekid liječenja. Kod darusentana najčešće su nuspojave bile glavobolja i edemi. Sentani kao farmakogrupa često uzrokuju blagi do umjereni prolazni porast jetrenih transaminaza. U studiji s darusentanom (doza 100 mg) prolazno povećanje transaminaza do najviše dvostrukih vrijednosti od



Slika 3. Strukturalna formula darusentana ((+)-(S)-2-(4,6-dimetoksi-pirimidin-2-iloksi)-3-metoksi-3,3-difenil-propionat

normale imala su 2 od 39 pacijenata. U istraživanjima su dokazane interakcije sentana (bosentan) s metabolizmom varfarina, ciklosporina, oralnih kontraceptiva, glibenklamida i antimikotika pa prilikom konkomitantne primjene ovih lijekova treba biti oprezan. Sentani su zabranjeni u trudnoći. U studijama EARTH i HEAT CHF (20) u kojima se proučavala uloga darusentana u bolesnika sa zastojnom bolešću srca (NYHA II-III), rezultati su pokazali povećanu učestalost pogoršanja osnovne bolesti uz nekoliko slučajeva smrtnog ishoda. Zbog opisanih slučajeva nepovoljnog ishoda bolesnika na darusentanu, kao i malog broja kliničkih studija, vrijedi još pričekati rezultate studija u tijeku, kako bi sentanska grupa lijekova našla svoje sigurno mjesto među antihipertenzivima.

Dvostruko djelujući antagonist angiotenzinskih i endotelinskih receptora

Pharmacopeia (Princeton, New Jersey, SAD) objavila je rezultate prve faze kliničkog MAD ispitivanja svog lijeka PS433540, dvostruko djelujućeg antagonista angiotenzinskih AT₁ i endotelinskih ET_A-receptora (DARA), a koji se razvija kao potencijalni lijek u liječenju arterijske hipertenzije i dijabetesa. Rezultati pokazuju značajna sniženja i sistoličkog i dijastoličkoga krvnog tlaka uz sigurnost i dobru podnošljivost svih doza ovog lijeka. U tijeku su istraživanja druge faze, a rezultati se očekuju ove godine (23-25).

Inhibitori fosfodiesteraze tip 5 (PDE5)

Sildenafil

Sildenafil i ostali inhibitori PDE5 široko se rabe u liječenju erektilne disfunkcije, a zapaženi učinci liječenja posredovani oslobađanjem dušičnog oksida, kao što je relaksacija glatkih mišićnih stanica, doveli su do zaključka da bi mogli biti pogodni i za liječenje arterijske hipertenzije. Objavljeni su rezultati prvog kontroliranog ispitivanja regularnog inhibitora PDE5 u dugoročnom liječenju arterijske hipertenzije (26). Riječ je o randomiziranom, dvostruko slijepom, dvostruko ukriženom ispitivanju u 25 neliječenih bolesnika, koji su uzimali 3 puta na dan sildenafil 50 mg u usporedbi s placebom. Sildenafil je pokazao statistički značajno sniženje sistoličkog i dijastoličkog ambulantnog, kao i kontinuiranoga krvnog tlaka u usporedbi s placebom. Iako je postojao trajni hipotenzivni učinak sildenafilu, ipak je nakon 16 dana bio nešto manji nego na početku. Ova studija pokazala je da inhibicija PDE5 može biti dobar način liječenja arterijske hipertenzije. Dugodjelujući inhibitori PDE5 kao što je tadalafil ili spirooptpuštajući oblici sildenafilu moguće su rješenje za trajniji antihipertenzivni učinak pogotovo na noćni tlak i sprječavajući jutarnji skok tlaka.

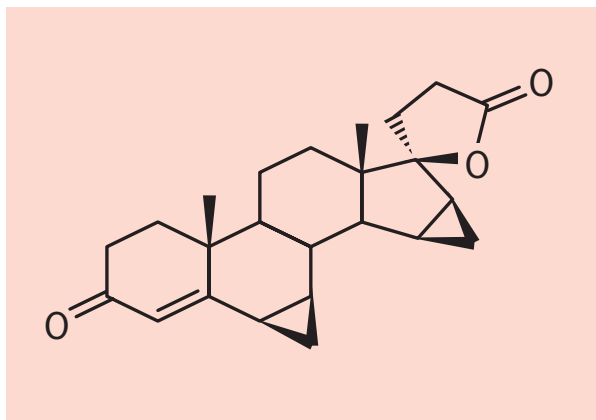
Alagebrium

Alagebrium je prekidač ukriženih veza vezanih uz uznapredovale konačne produkte glikozilacije (AGE, engl. advanced glycation end-products). AGE nastaju glikozilacijom proteina izvanstaničnog matriksa (kolagen I i kolagen III, elastin)

s reducirajućim monosaharidima (glukoza, riboza), stvaranjem kovalentnih veza. Sporo se nakupljaju tijekom života, a ubrzano u stanjima kao što su dijabetes i arterijska hipertenzija. Posljedica njihova pojačanog nakupljanja je stvaranje poprečnih veza između dva ili više takva proteina – AGE-a (27). Kada nastanu, oni su otporni na proteolitičku degradaciju, a dovode do povećanja krutosti krvnih žila i miokarda, time i do povišenja sistoličkog tlaka i tlaka pulsa te dijastoličke disfunkcije miokarda. Također AGE ulaze u interakciju s receptorima na endotelnim stanicama i glatkim mišićnim stanicama krvnih žila te time uzrokuju endotelnu disfunkciju. Vidljivo je da je moguća njihova uloga u nekoliko komponenti arterijske hipertenzije: utjecaj na elasticitet odnosno krutost krvnih žila te na endotelnu disfunkciju. Za alagebrium (ALT-711; 4,5-dimetil-3-fenaciltozolim klorid) pokazano je da snižava sistolički krvni tlak u bolesnika s nekontroliranom arterijskom hipertenzijom (28). Rezultati nekoliko ispitivanja druge kliničke faze (SILVER – Systolic Hypertension Interaction with left Ventricular Remodeling, SPECTRA – Systolic Pressure Efficacy and Safety Trial of Alagebrium) nisu objavljeni.

Drospirenon + 17β-estradiol

U složenom obrascu djelovanja spolnih hormona postoje brojne interakcije s drugim hormonskim sustavima važne za održavanje homeostaze. Za nefrologiju je važna interakcija ženskih spolnih hormona s renin-angiotenzin-aldosteronskim (RAAS) sustavom koja se odvija na barem dva načina. U trudnoći povišene razine estrogena (osobito estradiola) stimuliraju proizvodnju angiotenzinogena s posljedičnom aktivacijom RAAS-sustava. Negativnom povratnom spregom visoke koncentracije daljnjih reaktanata angiotenzina 2 i aldosterona dolazi do kompenzacijskog smanjenja serumske razine renina odnosno smanjene plazmatske aktivnosti renina. Budući da je neto-činak djelovanja estrogena na RAAS-sustav zadržavanje soli i vode u organizmu, u održavanju ravnoteže sudjeluje i drugi spolni hormon progesteron koji ima antimineralkortikoidni učinak (ostvaruje blokadom mineralokortikoidnih receptora) (29). Suвременa oralna hormonska nadomjesna terapija (HNT) u premenopausalnih žena s klimakterijskim simptomima najčešće je kombinacijskog tipa, sastavljena od sintetske estrogenske komponente etinil-estradiola i sintetske gestagenske komponente levonorgestrona. Dokazano je da žene na oralnoj hormonskoj kontracepciji imaju u prosjeku povišen sistolički krvni tlak za 6 mmHg te dijastolički za 4 mmHg. Jednako tako u nekih postmenopausalnih žena s arterijskom hipertenzijom uzimanje HNT-a zbog povišenja arterijskog tlaka predstavlja indikaciju za prekid terapije. Mehanizmi nastanka arterijske hipertenzije u žena na HNT-u jesu nedostatan kompenzatorno smanjenje plazmatske aktivnosti renina u odnosu na etinil-estrogenom povišene vrijednosti angiotenzina II i aldosterona te nedostatak antimineralkortikoidnog djelovanja sintetskih gestagena. Drospirenon (DRSP), derivat 17α-spirinolaktona, novi je i prvi sintetski progesteragen s antimineralkortikoidnom aktivnošću. Uz antagonističko djelovanje prema mineralokortikoidnim receptorima, drospirenon je antagonist androgenih receptora te agonist progesteronskih receptora



Slika 4. Strukturna formula drospirenona (6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-3 α -pregn-4-ene-21,17 karbolakton, C₂₄H₃₀O₃)

ra, dok na glukokortikoidne i estrogene receptore ne djeluje. S obzirom na omjer progestagenskog i antimineralokortikodnog djelovanja, DRSP ima učinak vrlo sličan progesteronu te na taj način oponira djelovanju estrogena u HNT-u. Drospirenon u dozi od 1 do 3 mg u fiksnoj kombinaciji s 1 mg 17 β -estradiola ispitan je u III. fazi kliničkih istraživanja u postmenopausalnih žena s arterijskom hipertenzijom I. stupnja i intaktnim uterusom (30). Rezultat multicentričnog randomiziranog dvostruko slijepog istraživanja kontroliranog placeboom na 213 žena tijekom 12 tjedana, pokazao je uz očekivano smanjenje klimakterijskih tegoba (valovi vrućine, edemi, nadutost, akne) i antihipertenzivni učinak te smanjenje tjelesne težine. Vrijednosti sistoličkog tlaka u prosjeku su snižene za 14 mmHg, a dijastoličkog za 8 mmHg u odnosu na placebo 7 mmHg sistolički i 4,3 mmHg dijastolički krvni tlak, $p < 0,0001$. Također je u nekoliko kliničkih istraživanja dokazan aditivni učinak DRSP-a u antihipertenzivnom djelovanju ACE i ATR-inhibitora te tijazidskih diuretika (31). Od drugih važnih učinaka DRSP-a dokazano je povećanje mineralne gustoće skeleta, sniženje razine lipoproteina te protektivan učinak na endometrij. Sigurnosni profil lijeka visoko zadovoljava, a spektar nuspojava nije bio značajniji u usporedbi s drugim kombinacijama HNT-a (osim hipertenzije koju DRSP snižava). S obzirom na antimineralokortikoidno djelovanje ispitan je razina serumskog kalija koja nije bila značajno povišena u žena na DRSP-u niti u žena na DRSP-u sa šećernom bolešću, bubrenom isuficijencijom te onih koje su uzimale NSAID. Buduća istraživanja DRSP-a te ona koja su u tijeku trebala bi pokazati DRSP kao učinkovit i siguran antihipertenziv u postmenopausalnih žena s arterijskom hipertenzijom koji bi trebao pridonijeti smanjenju pobola i smrtnosti od kardio/cerebrovaskularnih bolesti.

Cjepiva na angiotenzinske dijelove

Zadnjih se godina puno radi na razvoju terapijskih cjepiva u hipertenziji kako bi se postigli dugi učinci sniženja arterijskog tlaka bez svakodnevnog uzimanja lijekova i time poboljšala suradljivost bolesnika. Najveći napredak u razvoju postiglo je cjepivo CYT006-AngQb, konjugirano cjepivo

koje se sastoji od modificiranog angiotenzina II kovalentno vezanog za rekombinantne čestice slične virusima izvedene iz RNK-bakteriofaga Q-beta. Cjepivo razvija kompanija Cytos Biotechnology AG (Schlieren, Zürich, Švicarska). U kliničkim studijama prve faze pokazano je da je CYT006-Ang-Qb siguran i dobro podnošljiv i da su svi koji su dobivali to cjepivo reagirali stvaranjem protutijela specifičnih za angiotenzin II (32). Nedavno su objavljeni rezultati 2. faze kliničkog ispitivanja cjepiva (33). To su rezultati multicentrične, dvostrukoslijepe, randomizirane studije kontrolirane placeboom kliničkog ispitivanja faze IIa koja je provedena u Švicarskoj i Njemačkoj. Uključivala je 72 bolesnika s arterijskom hipertenzijom 1. i 2. stupnja, koji su bili randomizirani na primanje supkutanih injekcija CYT006-AngQb u dozi 100 μ g ili 300 μ g ili placebo (24 bolesnika u svakoj skupini). Injekcije su davane na početku studije, nakon 4 i nakon 12 tjedana. Svi su bolesnici prestali uzimati bilo kakve antihipertenzive 2 ili više tjedana prije injekcije. Svim sudionicima učinjeno je kontinuirano (24-satno) mjerenje arterijskog tlaka (KMAT) prije početka liječenja i 14 tjedana nakon prve injekcije. Rezultati pokazuju dobru podnošljivost injekcije te je samo 5 bolesnika prekinulo ispitivanje (2 u CYT006-Ang-Qb 100 μ g-skoj grupi i 3 u 300 μ g-skoj grupi) te je zabilježeno 5 značajnijih nuspojava. Svih 48 bolesnika koji su dobivali CYT006-AngQb odgovorilo je stvaranjem protutijela IgG na angiotenzin II visokog titra nakon samo jedne injekcije. Odgovor protutijela bio je jako pojačan nakon druge injekcije, ali reverzibilan prosječnim vremenom poluživota od 3,2 tjedna. Nakon treće injekcije ponovno se javlja pojačanje odgovora stvaranja protutijela s najvišim vrijednostima titra nakon 2 tjedna te prosječnim vremenom poluživota u trajanju od 17 tjedana. U CYT006-AngQb 300 μ g-skoj skupini srednji dnevni arterijski tlak dobiven KMAT-om pokazuje pad za 9,0/4,0 mmHg u usporedbi s placeboom ($p = 0,015$ za sistolički i $p = 0,064$ za dijastolički arterijski tlak). U toj skupini došlo je i do značajnog smanjenja jutarnjeg skoka tlaka u usporedbi s placeboom. Učinci na arterijski tlak u usporedbi s placeboom nisu bili značajni u CYT006-AngQb 100 μ g-skoj skupini.

Započeto je kliničko istraživanje IIa faze sa sličnim antihipertenzivnim cjepivom, ATV (Angiotensin Therapeutic Vaccine), koje je razvila kompanija Protherics (London, Velika Britanija i Brentwood, Tennessee, SAD). Riječ je o konjugatu 12-aminokiselinskog analoga angiotenzina I (PMD3117) ukriženo vezanog na hemocijanin iz morskih puževa (Keyhole limpet hemocyanin, KLH), čija je ranija verzija testirana i pokazala dobru podnošljivost i sigurnost te dugotrajni odgovor protutijela u ispitivanju faze I (34).

Za konačne zaključke o sigurnosti i učinkovitosti primjene ovih cjepiva u liječenju arterijske hipertenzije potrebno je pričekati rezultate većih kliničkih ispitivanja, faze III. Nameće se nekoliko dvojbi odnosno pitanja. Koliko je sigurno inhibirati djelovanje cirkulirajućeg angiotenzina II tijekom nekoliko mjeseci (17 tjedana kod CYT006-AngQb 300 μ g nakon treće injekcije), a bez mogućnosti brzog prekida te inhibicije (kao što postoji kod inhibicije učinka kod uzimanja peroralnih lijekova)? Može li ponavljana stimulacija imunskog sustava, booster-dozama endogenog peptida vezanog na čestice slične virusima uzrokovati autoimunosni odgovor?

Agonisti AT-2 receptora angiotenzina

AT-2 receptori angiotenzina II manje su poznati od AT1-receptora, ali većina istraživanja do sada je pokazala protektivni učinak tih receptora na tkiva (antiproliferativni učinak,

antiinflamatorni i antifibrotički učinak). U tijeku su prekliničke studije koje istražuju povoljan učinak agonista AT-2-receptora (komponenta 21) na kardiovaskularni sustav eksperimentalnih životinja (35, 36).

Literatura

1. MANCIA G, i sur. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
2. PAGLIARO P, PENNA C. Rethinking the renin-angiotensin system and its role in cardiovascular regulation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:77-87.
3. LARAGH JH, SEALEY JE. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens* 2003;16:407-15.
4. NGUYEN G, DELARUE F, BERROU J, RONDEAUE, SRAER J-D. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002;109:1417-27.
5. NGUYEN G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006; 69:1503-6.
6. POOL JL. Direct renin inhibition: Focus on Aliskiren. *J Manag Care Pharm* 2007;13:S21-S33.
7. ICHIHARA A, HAYASHI M, KANESHIRO Y i sur. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004;114:1128-35.
8. SKEGGS LT JR, KAHN JR, LENTZ K, SHUMWAY NP. Preparation, purification and aminoacid sequence of a polypeptide renin substrate. *J Exp Med* 1957;106:439-53.
9. Food and Drug Administration. FDA Labelling in formati-on [online], <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021985lbl.pdf> (2007).
10. STANTON A, JENSEN C, NUSSBERGER J, O'BRIEN E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003;42:1137-43.
11. GRADMAN AH, SCHMIEDER RE, LINS RL, NUSSBERGER J, CHIANG Y, BEDIGIAN MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012-18.
12. OH B-H, MITCHELL J, HERRON JR, CHUNG J, KHAN M, KEEFE DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1157-63.
13. VILLAMIL A, CHRYSANT SG, CALHOUN D i sur. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007;25:217-26.
14. JORDAN J, ENGELI S, BOYE SW, LE BRENTON S, KEEFE DL. Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension* 2007;49:1047-55.
15. DRUMMOND W, MUNGER MA, ESSOP MR, MABOUDIAN M, KHAN M, KEEFE DL. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens* 2007;9:742-50.
16. POOL JL, SCHMIEDER RE, AZIZI M i sur. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens* 2007;20:11-20.
17. OPARIL S, YAROW SA, PATEL S, FANG H, ZHANG J, SATTILIN A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:221-29.
18. WEIR MR, BUSH C, ANDERSON DR, ZHANG J, KEEFE D, SATTILIN A. Antihypertensive efficacy, safety and tolerability of the oral renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. *J Am Soc Hypertens* 2007;1:264-77.
19. HUANG Y, WONGAMORNTHAM S, KASTING J i sur. Renin increases mesangial cell transforming growth factor- β 1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006;69:105-13.
20. BATTISTINI B, BERTHIAUME N., KELLAND NF. i sur. Profile of past and current clinical trials involving endothelin receptor antagonists: the novel "sentan" class of drug. *Experimental Biology and Medicine* 2006;231:653-95.

21. KRUM H, VISKOPER RJ, LACOURCIERE Y, BUDDE M, CHARLON V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:784-90.
22. BLACK HR, BAKRIS GL, WEBER MA i sur. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. *J Clin Hypertens* 2007;9:760-9.
23. Pharmacopoeia (Princeton, New Jersey). Pharmacopoeia announces positive results from initial DARA clinical trial. Press release, April 10, 2007. Dostupno na <http://www.pharmacopoeia.com> Pristup 15. travanj 2008.
24. Pharmacopoeia (Princeton, New Jersey). Pharmacopoeia announces additional positive findings from phase 1 multiple ascending dose study of PS433540 (DARA). Press release, December 3, 2007. Dostupno na <http://www.pharmacopoeia.com> Pristup 15. travnja 2008.
25. FLOYD DM, SILLS MA. Pre-clinical development of PS433540, a dual-acting receptor antagonist (DARA) of the angiotensin and endothelin receptors. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2007; 9 (Suppl A): A159.P380/MP-3.
26. OLIVER JJ, MELVILLE VP, WEBB DJ. Effect of regular phosphodiesterase type 5 inhibition in hypertension. *Hypertension* 2006;48:622-7.
27. SUSIC D. Cross-link breakers as a new therapeutic approach to cardiovascular disease. *Biochem Soc Trans* 2007; 35:853-6.
28. BAKRIS GL, BANK A, KASS DA i sur. A clinical trial of an age cross-link breaker, ALT-711, in systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:127A-8A.
29. ELGER W, BEIER S, POLLOW K, GARFIELD R, SHI SQ, HILLISCH A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003 Nov;68(10-13):891-905.
30. WHITE WB, PITT B, PRESTON RA, HANES V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005 Sep 27;112(13):1979-84.
31. MALLAREDDY M, HANES V, WHITE WB. Drospirenone, a new progestogen, for postmenopausal women with hypertension. *Drugs Aging* 2007;24(6):453-66.
32. TISSOT AC, FULURIJA A, MAURER P i sur. A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity *J Hypertens*. 2007;25:63-72.
33. Effect of immunization against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet* 2008;317:821-7.
34. BROWN MJ, COLTART J, GUNWARDENA K, RITTER JM, AUTON TR, GLOVER JF. Randomized double-blind placebo-controlled study of an angiotensin immunotherapeutic vaccine (PMD3117) in hypertensive subjects. *Clin Sci* (London) 2004;107:167-73.
35. ADACHI Y, SAITO Y, KISHIMOTO i sur. Angiotensin II Type Receptor Deficiency Exacerbate Heart Failure and Reduce Survival After Acute Myocardial Infarction in Mice. *Circulation* 2003;107:2406-8.
36. OISHI Y, OZONE R, YANO Y i sur. Cardioprotective role of AT2 receptor in postinfarction left ventricular remodeling. *Hypertension* 2003;41:814-18.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.
 Odjel nefrologije
 Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta
 Sveučilišta u Zagrebu
 KB Dubrava
 10000 Zagreb, Avenija G. Šuška 6
 E-mail: kresog@kdb.hr

Primljeno / Received

2. 7. 2008.
 July 2, 2008

Prihvaćeno / Accepted

18. 7. 2008.
 July 18, 2008

Sumamed®

Iskustvo vrijedno povjerenja



1g jednokratno za oba partnera



Članica Barr grupe

Spolno
prenosive
bolesti

