

MINISTARSTVO ZDRAVSTVA KANTONA SARAJEVO

INSTITUT ZA NAUČNOISTRAŽIVAČKI RAD I RAZVOJ
KLINIČKOG CENTRA UNIVERZITETA U SARAJEVU

VODIČ ZA ARTERIJSKU HIPERTENZIJU

Vjekoslav Gerc

Marko Bukša

Amila Arslanagić

Begler Begović

Ibrahim Gavrankapetanović

Sarajevo, 2005.

Prof. dr. se. **Vjekoslav Gerc**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu, šef ambulantne službe Klinike za bolesti srca i reumatizam Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Prof. dr. se. **Marko Bukša** F.E.S.C, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu, šef Klinike za bolesti srca i reumatizam Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Prof. dr. se. **Amila Arslanagić** F.E.S.C, vanredni profesor, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu, šef Koronarne intenzivne njege Klinike za bolesti srca i reumatizam Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Dr. **Begler Begović**, klinički farmakolog Instituta za kliničku farmakologiju Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Prim. dr. **Ibrahim Gavrankapetanović**, spec. interne medicine Interni odjel
JU Opća bolnica Sarajevo

Predgovor

Uspostava dijagnostičko terapijskih vodiča, u vrijeme reforme zdravstvenog sistema, kao stručna literatura će doprinijeti kvalitetnijoj dijagnostici i liječenju na svim nivoima zdravstvene zaštite. Vodiči treba da budu dostupni svim zdravstvenim radnicima, a naročito u procesu organizacije zdravstvene zaštite kroz porodičnu / obiteljsku medicinu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

S tim u vezi, a u cilju obezbjeđenja građanima zdravstvene usluge standardnog kvaliteta i jednakog sadržaja, Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo je među prvima na području Federacije Bosne i Hercegovine pokrenulo proceduru za definiranje jedinstvenih dijagnostičko terapijskih postupaka.

Primjena dijagnostičko terapijskih vodiča u liječenju određene bolesti je u svijetu već opće prihvaćeni doktrinarni pristup.

U cilju praćenja savremenih doktrinarnih stavova u svijetu, formirani su stručni ekspertni timovi, koji su, svaki iz svoje oblasti, dali prijedloge dijagnostičko terapijskih vodiča, prilagođeni situaciji u zemlji gdje se trebaju i primjeniti.

Ovi dijagnostičko terapijski Vodiči će osigurati primjenu postupaka i procedura u dijagnostici i liječenju pacijenata, a koji su komparabilni savremenim procedurama koje se primjenjuju u svijetu i bazirani su na konzensusima medicinskih saznanja i tehnologija.

Cilj dijagnostičko terapijskih vodiča je:

- a) Razvijanje nacionalnih terapijskih vodiča za liječnike
- b) Razvijanje istraživačkih navika u prikupljanju novih saznanja, navika i prakse propisivača i potrošača
- c) Razvijanje nivelirane nacionalne liste esencijalnih lijekova

- d) Razvijanje medicinskih i farmaceutskih nastavnih planova
- e) Revizija internih edukacionih programa
- f) Revizija procedura za medicinski nadzor
- g) Interventni programi i projekti u cilju promoviranja racionalne upotrebe lijekova
- h) Edukacija medicinskog osoblja i pacijenata
- i) Generiranje, identifikacija i širenje informacija o strategijama u okviru racionalne primjene dijagnostičko-terapijskih postupaka

Uspostava dijagnostičko terapijskih vodiča će olakšati rad liječnika, a naročito liječnika porodične / obiteljske medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, te omogućiti dobivanje podataka za izradu osnovnog paketa usluga, koji se može financirati kroz obavezno zdravstveno osiguranje.

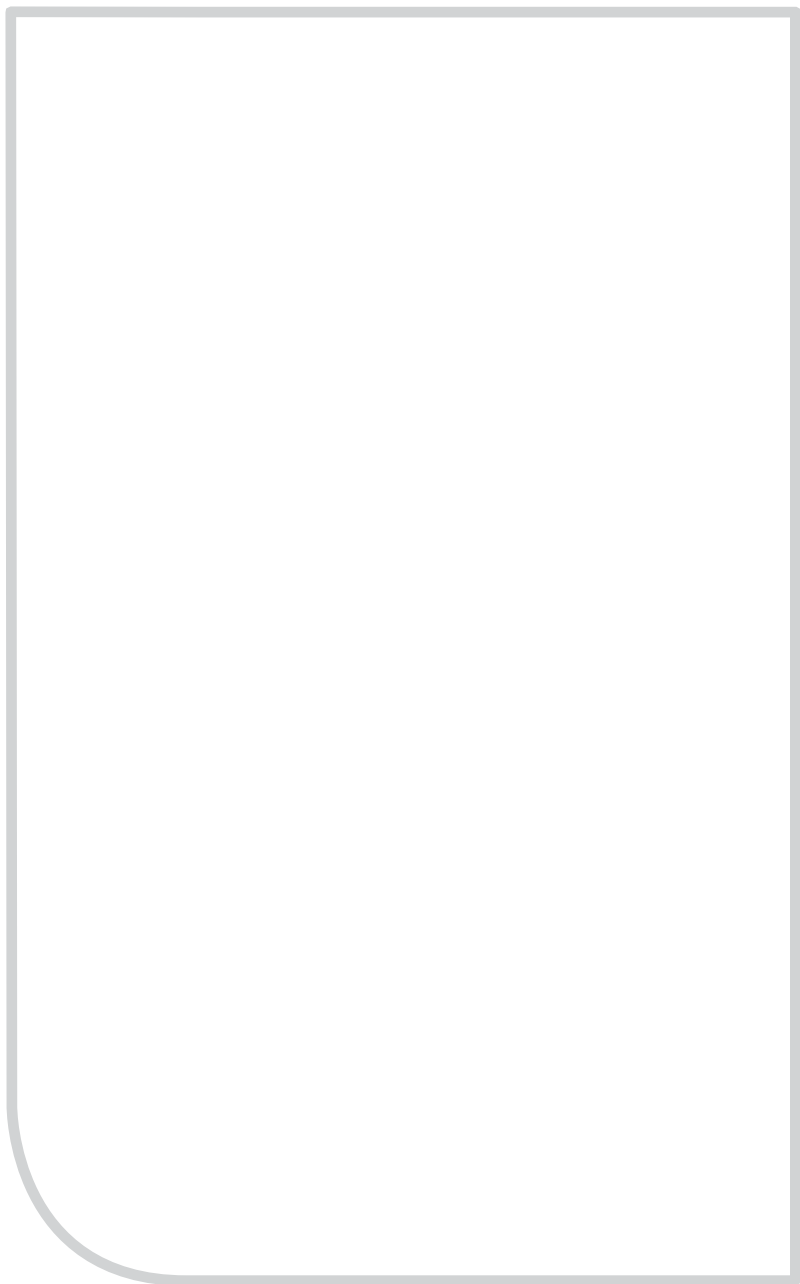
Skupština Kantona Sarajevo je na sjednici održanoj 28.10.2004 je donijela Odluku (Br. 01-05-23603/04) kojom se utvrđuju osnovni principi dijagnostike i liječenja a koji su dužni primjenjivati zdravstveni radnici Kantona Sarajevo.

Dijagnostičko terapijski vodiči će se obnavljati svake dvije godine sa namjerom da se aktueliziraju i inoviraju savremeni medicinski stavovi o liječenju pojedinih oboljenja.

Prof. dr. sci. Zehra Dizdarević
Ministrica zdravstva Kantona Sarajevo

SADRŽAJ

1. UVOD	7
Hipertenzija kao faktor rizika	9
Definicija i podjela arterijske hipertenzije	10
2. DIJAGNOZA HIPERTENZIJE	11
Mjerenje pritiska	11
Vrste aparata za mjerenje pritiska	12
Mjerenje pritiska od strane ljekara	14
Mjerenje pritiska od strane samoga pacijenta	15
Evaluacija hipertenzivnoga pacijenta	16
Laboratorijske pretrage	17
3. TERAPIJA HIPERTENZIJE	18
Nefarmakološke mjere	18
Farmakoterapija	19
Antihipertenzivni lijekovi	26
Diuretici	27
Alfa blokatori	29
Beta blokatori	30
Antagonisti kalcija	32
ACE inhibitori	33
Antagonisti angiotenzina II	35
Drugi antihipertenzivni lijekovi	36
4. HIPERTENZIVNE KRIZE	38
Akcelerirana maligna hipertenzija	41
Terapija	42
5. PRIMJENA SMJERNICA	46
6. LITERATURA	48



1. UVOD

Ovo je prvi pokušaj da se napiše bosansko-hercegovački Dijagnostičko terapijski vodič za arterijsku hipertenziju. Svjesni smo da taj zadatak nije jednostavan niti lak. Razni vodiči i preporuke se tokom vremena mijenjaju, mijenjaju se stavovi, mišljenja, sheme, algoritmi. Kasnih sedamdesetih godina prošloga stoljeća uveden je stepenasti način liječenja hipertenzije. Izgledalo je da je uvođenjem stepenastog načina liječenja hipertenzije, konačno riješen problem liječenja hipertenzije. Međutim, vrlo se brzo uočilo da stepenasti način liječenja ima niz nedostataka, pa smo nakon toga dobili drugačije pristupe, algoritme i sheme za liječenje hipertenzije, kao što su, recimo, sekvencijalna monoterapija, supstituciona ili aditivna. U međuvremenu su Svjetska zdravstvena organizacija i Internacionalno društvo za hipertenziju dali svoje terapijske smjernice za liječenje hipertenzije. Zatim smo dobili i smjernice od nacionalnih udruženja za hipertenziju, od kojih su najpoznatije američke, tzv. JNC (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure), kao i engleske i kanadske smjernice za hipertenziju. Konačno, i Evropa dobija svoje vlastite smjernice za liječenje hipertenzije, i to 2003. godine.

Tokom niza godina ne samo da smo znatno proširili naša saznanja o etiopatogenezi hipertenzije, nego smo skoro svake godine dobijali nove antihipertenzivne lijekove, koji pokazuju znatno veće kardioprotektivno, renoprotektivno, vaskuloprotektivno djelovanje nego «stariji» antihipertenzivi, poput reserpina ili guanetidina ili metildope ili hidralazina. Shodno tome, mijenjali su se naši stavovi u pristupu liječenju hipertenzije. Mijenjale su se granice i vrijednosti pritiska pri kojima se započinje liječenje, kao i vrijednosti koje se smatraju normalnim, optimalnim ili visoko normalnim.

Od otkrića reserpina, pedesetih godina prošloga stoljeća, pa sve do pojave losartana 1995., broj liječenih hipertoničara je impresivno rastao u cijelom svijetu. Sve je to rezultiralo dramatičnim smanjenjem morbiditeta i mortaliteta u hipertenzivnih pacijenata. Usprkos tome što je došlo do smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, nije rastao broj liječenih hipertoničara u kojih je došlo do normalizacije pritiska. Razlog tome treba tražiti u lošoj saradnji pacijenta u terapiji (patient complianceu). Loša saradnja pacijenta u terapiji jedan je od najvažnijih razloga stoje kod samo 27% liječenih hipertoničara u cijelom svijetu došlo do normalizacije pritiska. Očito je da u cijelom svijetu postoji veliki jaz između postavljanja dijagnoze sa jedne strane, i efikasnog liječenja hipertenzije sa druge strane. Taj problem potakao je internacionalne napore da se radi na otkrivanju hipertenzije i ujedno da se hipertenzija efikasno liječi. Mnogobrojni programi širom svijeta znatno su doprinijeli poboljšanju liječenja hipertenzije u mnogim razvijenim zemljama.

Sigurno je da to zahtijeva sveobuhvatne promjene u svakodnevnoj praksi sa jasno zacrtanim programima, počevši od lokalnog nivoa pa nadalje, a sve to mora biti praćeno i potpomognuto snažnom ekonomskom inicijativom. Osim toga, vodiči treba da budu jasno koncipirani i bazirani na iskustvima (evidence based medicine), bez ambivalentnih i kontroverznih stavova, tako da ljekar prihvati najnovije stavove u liječenju hipertenzije.

Danas se hipertenzija rijetko javlja u izoliranom obliku, neovisno od ostalih faktora rizika. Hipertenzija je, ustvari, metabolički povezana sa ostalim faktorima rizika, tako da danas govorimo o hipertenzivnom sindromu, što mijenja naš stav i pristup liječenju hipertenzije. Samo na taj način, ako se hipertenzija shvati kao hipertenzivni sindrom, moguće je efikasno procijeniti hipertenzivni rizik kardiovaskularnih oboljenja, tako da će visoko rizičan pacijent moći biti liječen na adekvatan i efikasan način. Primarni cilj liječenja pacijenata sa hipertenzijom je postizanje maksimalnog smanjenja ukupnog dugoročnog rizika od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. To zahtijeva liječenje svih

reverzibilnih faktora rizika, uključujući pušenje, dislipidemiju, dijabetes, te odgovarajuće liječenje pridruženih kliničkih stanja, kao i liječenje povišenog arterijskog pritiska per se.

Zbog svega gore rečenog ovaj Vodič treba da omogući ljekarima - bilo da se radi ljekaru opće prakse, internisti, kardiologu, hipertenzinologu - da odaberu pravi antihipertenzivni lijek sa ciljem da se kod hipertoničara i drugih kardiovaskularnih pacijenata, smanji kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, i da se u tih pacijenata produži korisno trajanje života, vodeći računa da njihov kvalitet života bude dobar. Prema tome, Vodič se, kao što je već rečeno, bazira na evidence - based medicine, gdje smo vodili računa o velikim studijama i njihovim rezultatima. Ujedno držali smo se preporuka Evropskih smjernica za liječenje hipertenzije iz 2003. godine, koristeći i neke preporuke iz JNC 7, i engleskih smjernica. Istovremeno, želja nam je bila da ovaj Vodič ne daje samo krute smjernice u liječenju hipertenzije, nego da ljekar može proširiti svoje znanje o hipertenziji, i općenito o terapiji hipertenzije. Pored toga, ovaj Vodič treba da doprinese smanjenju prevalencije hipertenzije, potom da se što prije na terenu otkriju novi slučajevi hipertenzije, i da se istovremeno poboljša liječenje hipertenzije.

Hipertenzija kao faktor rizika

Mogućnost nastanka kardiovaskularnih komplikacija kontinuirano raste sa povećanim vrijednostima pritiska. Vrijednostima sistolnog pritiska pridaje se veći značaj kao faktoru rizika nego vrijednostima dijasistolnog pritiska. Tačnije rečeno u osoba starijih od 50 godina sistolni arterijski pritisak iznad 140 mmHg predstavlja daleko važniji faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti od dijasistolnog pritiska. Normotenzivne osobe u dobi od 55 godina imaju 90-postotni rizik od razvoja hipertenzije do kraja života. Epidemiološka ispitivanja nisu pokazala da postoji jedna određena granica pritiska iznad koje broj komplikacija naglo raste. Poradi toga, definicija hipertenzije kao i granične vrijednosti hipertenzije su u užem smislu proizvoljne. Na osnovu rezultata epidemioloških studija može se zaključiti da jasna

definicija arterijske hipertenzije ne postoji. Nema granice koja sigurno odvaja normalne vrijednosti od patoloških. Morbiditet i mortalitet rastu sa povećanim vrijednostima sistolnog i dija-stolnog pritiska i to bez obzira na spol, godine ili rasu. Odnos između pritiska i kardiovaskularnih oboljenja je kontinuiran, stalan i neovisan od drugih faktora rizika. Prema tome, što je veći pritisak, osoba ima veći kardiovaskularni rizik.

Definicija i podjela arterijske hipertenzije

Hipertenzija se dijeli na dvije skupine, i to esencijalnu i sekundarnu hipertenziju. Esencijalna ili primarna hipertenzija obuhvaća 85-95% populacije hipertoničara. Vrlo mali postotak bubrežnih, endokrinoloških i kardioloških bolesti otpada na sekundarnu hipertenziju.

Hipertenzija se definira kao prisustvo povećanog pritiska, i to na razini gdje je pacijent izložen povećanom riziku oštećenja ciljnih organa u nekoliko vaskularnih područja, uključujući retinu, mozak, srce, bubrege, kao i velike krvne sudove. Tačnije rečeno, hipertenzija se definira vrijednostima krvnog pritiska koji je veći od 140/90 mmHg. Pravi prag hipertenzije se mora smatrati fleksibilnim, tako da je granica hipertenzije viša ili niža ovisno o određenom ukupnom kardiovaskularnom riziku svakog pojedinca. Drugim riječima, granica hipertenzije ovisi o individualnom pristupu i procjeni rizika za svakog pacijenta posebno. Sama hipertenzija je udružena sa povećanim morbiditetom i mortalitetom, što u sebi uključuje aterosklerotično kardiovaskularno oboljenje, moždani udar, zatajivanje srca i renalnu insuficijenciju. Na Tabeli 1. prikazana je definicija i klasifikacija hipertenzije.

Tabela 1. Definicija i podjela hipertenzije zavisno od visine krvnog pritiska (mmHg)

Kategorija	Sistolni pritisak	Dijastolni pritisak
Optimalni pritisak	< 120	< 80
Normalni pritisak	120-129	80-84
Visoko normalni pritisak	130-139	85-89
1. stepen hipertenzije (blaga)	140-159	90-99
2. stepen hipertenzije (umjerena)	160-179	100-109
3. stepen hipertenzije (teška)	> 180	> 110
Izolirana sistolna hipertenzija	> 140	< 90

2003. *European Society of Hypertension. J Hypertens* 2003;21:1011-1053.

2. DIJAGNOZA HIPERTENZIJE

Ciljevi dijagnostičkih postupaka su: 1. ustanoviti visinu arterijskog pritiska; 2. identificirati sekundarne uzroke hipertenzije; 3. procijeniti sveukupan kardiovaskularni rizik traganjem za ostalim faktorima rizika, ustanoviti eventualna oštećenja na ciljnim organima ili možebitna prateća klinička stanja.

Dijagnostički postupci obuhvaćaju:

- o ponovljena mjerenja arterijskog pritiska,
- o anamneza,
- o fizikalni pregled,
- o laboratorijske pretrage.

Mjerenje pritiska

Kardiovaskularni rizik linearno raste sa sistolnim i dijastolnim pritiskom. Indirektno mjerenje pritiska od strane ljekara u ambulanti tzv. slučajno mjerenje pritiska predstavlja najčešći dijagnostički postupak. Pored toga, imamo kontinuirano, automatsko 24-satno mjerenje pritiska (ABPM-ambulatory blood pressure measurement). Konačno, pacijent može sam sebi da mjeri pritisak kod kuće.

Vrste aparata za mjerenje pritiska

Imamo nekoliko vrsta aparata za mjerenje pritiska. Živin manometar se odlikuje velikom i trajnom tačnošću i služi kao standard za indirektno mjerenje pritiska. Aneroidni manometar zauzima malo mjesta, lako je prenosiv i nema lomljivih djelova. Međutim, potrebno ga je često kalibrirati, jer se češće kviri. Automatski manometar karakterizira to što nema subjektivne greške od strane mjerioca, omogućuje automatsko mjerenje u tačno određenim intervalima, i daje krivulje pritiska kao trajni dokumenat. Nedostatak mu je što je skuplji od prethodnih. Posebnu podskupinu ovih indirektnih tlakomjera predstavljaju samomjerači, namjenjeni za kućno mjerenje (engleski «home» ili «self monitoring»). Na evropskom tržištu postoji više od 20 nadlaktičnih, desetak zapešćajnih i nekoliko naprskih tlakomjera. Zapešćajni kao i naprsni su dosta netačni i daju samo aproksimativne, odnosno orjentacione vrijednosti pritiska, i ne bi trebalo preporučivati pacijentu da ih nabavi.

Nerijetko pacijenti imaju povećane vrijednosti pritiska kada se on mjeri u ordinaciji u ljekara, dok su te vrijednosti daleko niže ili se kreću u granicama normalnih vrijednosti kada se pritisak mjeri van ordinacije ili ambulante. Prilikom mjerenja pritiska u ambulantom ili kliničkim uvjetima prisutna je određena emocionalna reakcija, pa se to stanje naziva hipertenzija bijelog mantila ili izolirana klinička hipertenzija. Smatra se da najmanje 20% pacijenata spada u tu kategoriju. Ostaje otvoreno i prijeporno pitanje da li je hipertenzija bijelog mantila potpuno bezopasna, ili nosi određeni rizik koji je veći nego u normotenzivnih osoba. Sigurno je da se u takvog pacijenta mora u određenim intervalima kontrolirati pritisak, primijeniti nefarmakološke mjere. Potrebno je pomno pratiti tog pacijenta i odgoditi sa započinjanjem terapije. Međutim, terapija će se započeti ukoliko pacijent pripada vrlo visokoj ili visoko rizičnoj skupini (infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, hipertrofija lijeve komore, dijabetes, dislipidemija).

Da bi se mogao riješiti problem hipertenzije bijelog mantila, danas nam stoji na raspolaganju automatsko (ambulantno)

mjerenje pritiska (Tabela 2). Automatsko mjerenje pritiska još uvijek nije široko prihvaćeno, a jedan od glavnih razloga je dosta visoka cijena. Danas je na svjetskom tržištu dostupno više od 40 modela ovih aparata, od preko 30 različitih proizvođača.

Tabela 2. Predložene vrijednosti pritiska izmjerene 24-satnim automatskim mjerenjem pritiska

Period mjerenja	Normotenzija	95. percentil populacije**	Hipertenzija
24-satne vrijednosti	< 130/80	133/82	> 135/85
dnevne vrijednosti	< 135/85	139/87	> 140/90
noćne vrijednosti	< 120/70	124/74	> 125/75

Prema: Kaplan NM. *Kaplan's Clinical Hypertension. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000. str 25-55.*;

**Podaci iz: Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien, et. al. *What is normal blood pressure in ambulatory monitoring? Nephrol Dial Transplant 1996;11: 241-245.*

Prednost automatskog, ambulantnog mjerenja pritiska je u tome što se kontinuirano, cijeli dan mogu pratiti vrijednosti pritiska, a da se ispitanikove dnevne aktivnosti bitno ne mijenjaju. Po potrebi se može vršiti i 24-satno mjerenje pritiska. Osim toga, prilikom ambulantnog mjerenja imamo visoki stepen reproducibilnosti i istovremeno se isključuje pristrasnost mjerioca, odnosno njegova subjektivna komponenta, i isključuje se pojava hipertenzivne reakcije kod hipertenzije «bijelog mantila». Shodno preporukama JNC-7 (Joint National Committee), ambulantno mjerenje bi trebalo primijeniti u sljedećim situacijama :

1. pri sumnji na hipertenziju «bijelog mantila» i druge epizode hipertenzije, ali bez promjena na ciljnim organima,
2. pri terapijski rezistentnoj hipertenziji,
3. pri hipotenzivnim smetnjama uz antihipertenzivno liječenje,
4. uz autonomnu disfunkciju (npr. dijabetična autonomna neuropatija).

Ambulantno mjerenje u poređenju sa »slučajnim« mjerenjem pritiska ima daleko veću prognostičku vrijednost. Naime, postoji uska korelacija između dobivenih vrijednosti ambulantnog mjerenja i hipertrofije lijeve komore kao i drugih kardiovaskularnih komplikacija.

Mjerenje pritiska od strane ljekara

Mjerenje pritiska se obično vrši u sjedećem položaju i to nakon 5 minuta mirovanja. Nadlaktica treba da bude gola, da bude oslonjena na čvrstu podlogu i da bude u visini srca. Leđa pacijenta treba da su naslonjena na stolicu. Trideset minuta prije mjerenja pacijent ne smije da pije kafu, niti da puši. Preporučljivo je da mokraćna bešika bude prazna. Prije mjerenja pacijent ne smije da uzima adrenergične stimulatore (npr. fenilefrin u nazalnim dekongestivima). Prostorija u kojoj se vrši mjerenje pritiska treba da bude topla i bez buke. Arterijski krvni pritisak treba mjeriti jednu i pet minuta nakon zauzimanja stojećeg položaja u starijih bolesnika, dijabetičara, te u drugim stanjima u kojima je hipertenzija učestala ili se može posumnjati na moguću ortostatsku hipotenziju.

Manžeta treba da obuhvata najmanje 80% cirkumferencije nadlaktice i da pokriva dvije trećine dužine nadlaktice. Ako je manžeta suviše mala, dobit će se lažno visoke vrijednosti. Širina i dužina manžete treba da iznosi 12x35 cm. Za gojazne su te dimenzije 12x40 cm, a za mršave, kao i za djecu, 12x18 cm. Manžetu treba brzo naduvati, i to 20 mmHg iznad sistolnog pritiska. Brzina spuštanja živinog stuba treba da iznosi 2-3 mm Hg u sekundi. Pojava prvog Korotkovljevog tona označava vrijednosti sistolnog pritiska (I faza), a nestanak Korotkovljevog tona označava vrijednosti dijastolnog pritiska (V faza). Kod djece se za određivanje dijastolnog pritiska uzima IV faza (muffling, pritupljenost tonova). Ukoliko su Korotkovljevi tonovi slabi, onda pacijent treba da podigne ruku te da otvori i zatvori šaku 5-10 puta, i onda treba brzo napumpati manžetu. Razmak između dva konsektivna mjerenja treba da iznosi najmanje jednu minutu.

Prilikom prvog dolaska pacijenta ljekaru i prvog mjerenja, mjerenje treba izvršiti na obje ruke. Na onoj ruci gdje se nađu veće vrijednosti, na toj ruci treba mjeriti pritisak do kraja života. Mjerenje pritiska treba ponoviti nekoliko puta u različite dane, jer se na osnovu jednog ili dva mjerenja pritiska ne može postaviti dijagnoza arterijske hipertenzije. Pacijenti koji boluju od hipertenzije treba sami sebi da mjere pritisak, i to barem dva puta dnevno i da te vrijednosti zapisu. Ovo mjerenje je, naročito važno na početku uključivanja terapije, kada se vrši titriranje lijeka, ili kada se mijenja terapija.

Mjerenje pritiska od strane pacijenta

Mjerenje pritiska kod kuće od strane pacijenta, više puta i u različite dane, omogućava da se dobiju «stvarne» vrijednosti pritiska. Prednosti mjerenja pritiska kod kuće u odnosu na mjerenje pritiska od strane ljekara su sljedeće :

1. dijagnosticiranje hipertenzije «bijelog mantila» jer su vrijednosti pritiska izmjerene u ordinaciji veće, dok su one prilikom kućnog mjerenja normalne,
2. bolja reproducibilnost dobivenih vrijednosti (manje oscilacije) i time tačnija klasifikacija,
3. pouzdano i ne skupo praćenje efekata terapije,
4. bolja saradnja pacijenta u terapiji (patient compliance).

Što se tiče definicije normalnih vrijednosti mjerenja pritiska kod kuće od strane pacijenta, na osnovu nekoliko studija i preporuka JNC 7, došlo se do zaključka da te vrijednosti iznose 135/85. Ukoliko pacijent sam mjeri pritisak kod kuće, onda su te prosječne vrijednosti za 5-15 mmHg za sistolni i 5-10 mmHg za dijastolni niže u poređenju sa mjerenjima kod ljekara. Na osnovu studija utvrđeno je da vrijednosti kućnog mjerenja pritiska više koreliraju sa promjenama na ciljnim organima nego mjerenja od strane ljekara. Kućno mjerenje pritiska ne treba favorizirati ako uzrokuje nelagodu kod pacijenta i potiče na samostalnu promjenu načina liječenja. Kao što se vidi postoje različite granične vrijednosti pritiska kod različitih načina mjerenja (Tabela 3).

Tabela 3. Granične vrijednosti arterijskog pritiska (mmHg) koje definiraju hipertenziju kod različitih načina mjernja

	Sistolni	Dijastolni
Ordinacija ili klinika	140	90
24-satno kontinuirano mjerenje	125	80
Kućno mjerenje	135	85

Evaluacija hipertenzivnog pacijenta

Kod svakoga pacijenta sa hipertenzijom moraju se dobiti tačni anamnestički podaci i izvršiti fizikalni pregled pacijenta. Međutim, broj laboratorijskih pretraga treba da bude ograničen. Pažnju treba fokusirati na trajanje hipertenzije i na terapiju koju pacijent prima, kao i na simptome i ispade određenih ciljnih organa koji su zahvaćeni hipertenzivnim procesom. Porodična anamneza treba da pokaže da li se hipertenzija javlja kod roditelja i ostalih članova porodice. Pored toga, pažnju treba usmjeriti i na psihosocijalni status pacijenta, na njegovu obaviještenost o hipertenziji, kao i na to koliko je on spreman da saraduje sa ljekarom, odnosno da uzima redovno terapiju. Osim toga, potrebno je obratiti pažnju na dodatne faktore rizika. Nadalje, mora se obratiti pažnja na prateće bolesti i na možebitne komplikacije do kojih je dovela hipertenzija (cerebrovaskularni inzult, hipertrofija lijeve komore, angina pektoris, infarkt miokarda, zatajivanje srca), te na lijekove koji dovode do povećanja pritiska (kontracepcija, antireumatici, steroidi, ciklosporin, itd), potom na način ishrane (alkohol, sol), fizičku aktivnost, pušenje. Svi ti momenti daju važne anamnestičke podatke. Ukoliko postoje momenti koji bi govorili u prilog sekundarne hipertenzije (npr. renalno oboljenje, endokrina hipertenzija), onda usmjeriti ispitivanja u tom smislu.

Prilikom detaljnog fizikalnog pregleda mora se, naročito obratiti pažnja na prisustvo oštećenja ciljnih organa. Na Tabeli 4. prikazani su najvažniji momenti fizikalnog pregleda.

Tabela 4. Važniji aspekti fizikalnog pregleda

• Mjerenje pritiska
• Opći aspekt pacijenta: raspored masnog tkiva, kožne lezije, razvijenost mišića
• Pregled očnog dna
• Vrat: palpacija i auskultacija karotida, štitne žlijezde
• Srce: veličina, ritam, tonovi, šumovi
• Pluća: bronhitični šušnjevi, znaci staze
• Abdomen: šumovi nad aortom ili renalnom arterijom, femoralni puls, obim struka
• Ekstremiteti: periferni puls, edemi
• Neurološki pregled

Laboratorijske pretrage

Rutinske laboratorijske pretrage obuhvaćaju krvnu sliku, te određivanje šećera, kalija, kreatinina, mokraćne kiseline, ukupnog holesterola, triglicerida, HDL holesterola, LDL holesterola, analizu mokraće, elektrokardiogram i pregled fundusa. To su bazične pretrage koje se moraju napraviti svakome pacijentu. One pružaju diferencijalno-dijagnostičke informacije. Pored toga, rezultati bazičnih pretraga omogućuju procjenu cjelokupnog kardiovaskularnog rizika pacijenta, kao i procjenu njegove prognoze. Dodatni testovi se ne preporučuju, tek nakon neuspješne kontrole arterijskog pritiska. Ukoliko postoji sumnja da je prisutno oštećenje ciljnih organa program ispitivanja se može proširiti na sljedeće pretrage: ehokardiografiju, ultrazvučnu pretragu karotida i femoralki, ultrazvučnu pretragu abdomena, određivanje bjelančevina u urinu tokom 24 sata, stoje izuzetno bitno kod dijabetičara, i ergometriju. U slučaju da postoji sumnja da se radi o sekundarnoj hipertenziji onda se program ispitivanja proširuje sa odgovarajućim ciljnim pretragama (hormonsko profiliranje, određivanje renina, kateholamina, aldosterona, kortikosteroida, ultrazvuk bubrega, nadbubrežnih žlijezda, CT).

3. TERAPIJA HIPERTENZIJE

Nefarmakološke mjere

Za sve stepene hipertenzije preporučavaju se nefarmakološke mjere. Modifikacija životnog stila se preporučava u svim smjernicama za liječenje hipertenzije. Nefarmakološki pristup liječenju hipertenzije može dovesti do smanjenja pritiska, što je pokazala DASH studija. U DASH studiji režim ishrane je sadržavao mnogo voća, povrća, mliječne proizvode sa malo masti, a i ostali prehrambeni proizvodi sadržavali su malo holesterola, kao i malo zasićenih i ukupnih masti. Nefarmakološkim mjerama možemo značajno sniziti povećane vrijednosti pritiska. Na Tabeli 5. su prikazane najvažnije nefarmakološke mjere koje mogu prevenirati ili smanjiti povećani pritisak.

Tabela 5. Nefarmakološke mjere koje dovode do smanjenja pritiska

Redukcija tjelesne težine; indeks tjelesne mase 18.5-24.9 kg/m ²
Redukcija unošenja natrija na 100 mmola dnevno (2,4g natrija ili 6g natrij hlorida)
Voditi računa o dovoljnom konzumiranju kalija, kalcija i magnezija
Povećati konzumiranje voća, povrća, (najmanje 4 puta dnevno), mliječnih proizvoda sa malo masti, i sa smanjenom količinom zasićenih i ukupnih masti (usvajanje tzv. DASH prehrane)
Povećati konzumiranje ribe (barem tri puta sedmično)
Povećati konzumiranje integralnih žitarica (pored djelovanja na pritisak, popravljaju lipidni status i smanjuju rizik nastanka raka)
<u>Općenito mediteranski tip ishrane (riba, povrće, voće, maslinovo ulje)</u>
Prestanak pušenja
Povećati fizičku aktivnost i upražnjavati aerobni program vježbanja (brzo hodanje najmanje 30 min dnevno, više puta sedmično, trčanje, plivanje, smučanje)
Smanjiti unošenje alkohola; za žene do 20 g/dan, za muškarce 20-39 g/dan
Relaksacione tehnike, transcendentna meditacija, joga, biofeedback, razne tehnike disanja

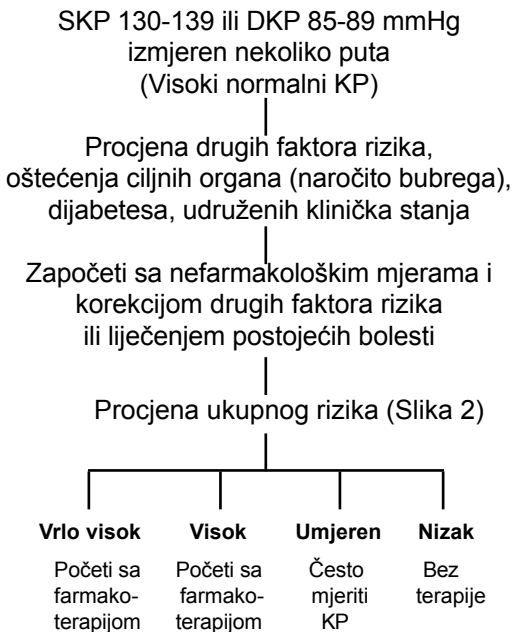
Modificirano prema: JNC-VII. Hypertension 2003;42:12006-1252. 18

Cilj je svih nefarmakoloških mjera smanjiti pritisak, smanjiti broj antihipertenzivnih lijekova, smanjiti ukupan kardiovaskularni rizik, poboljšati prognozu i održati ili popraviti kvalitet života pacijenta. Ali, nefarmakološke mjere ne smiju da budu nepotreban razlog sa odlaganjem da se započne sa antihipertenzivnom terapijom, naročito kod pacijenata sa povećanim rizikom.

Farmakoterapija

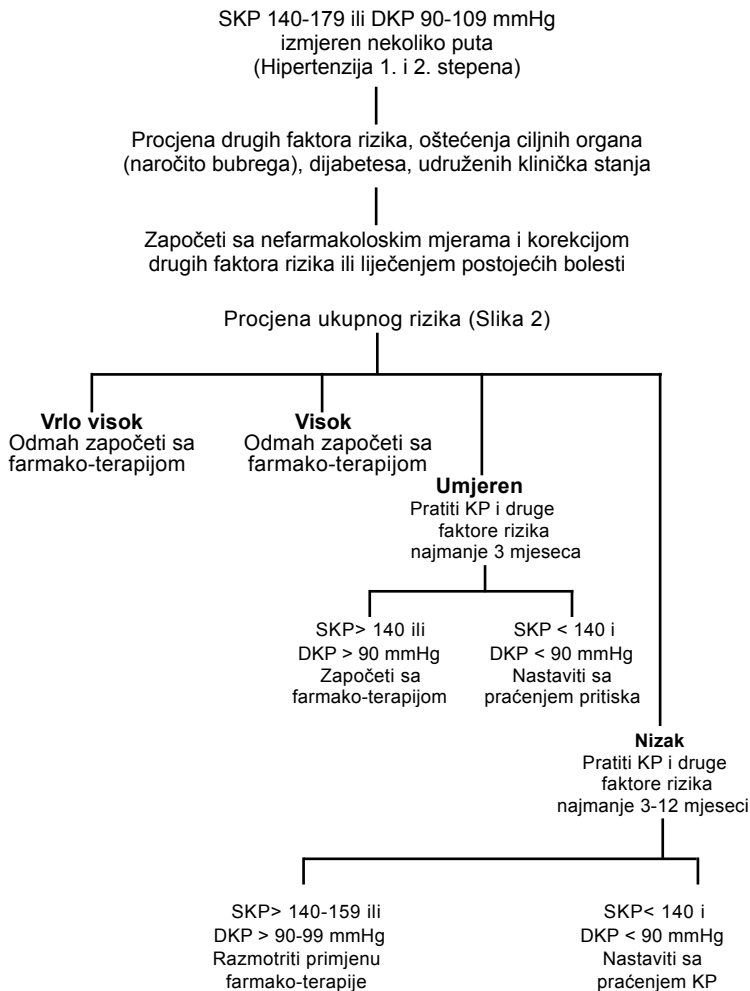
Početak liječenja antihipertenzivnom terapijom bazira se na osnovu dva kriterija: 1. ukupni kardiovaskularni rizik, i 2. vrijednosti sistolnog i dijastolnog pritiska (Slika 1A,B,C, Slika 2). Ukupan kardiovaskularni rizik je jedna od indikacija da se interveniše, odnosno da se započne sa terapijom. Međutim, niže ili više vrijednosti pritiska su bitan i vrlo važan indikator za započinjanje sa terapijom. Najnovije Evropske smjernice preporučuju da se terapija ne primjenjuje samo kod 1. i 2. stepena hipertenzije ukoliko se sa nefarmakološkim mjerama ne postigne uspjeh, nego i kod pacijenata sa visoko normalnim vrijednostima pritiska, što predstavlja novinu (Slika 1A). To znači da se medikamentna terapija može započeti i u osoba sa arterijskim pritiskom nižim od 140/90 mmHg. Prema tome, ako se radi o visoko normalnim vrijednostima pritiska (SP 130-139 ili DP 85-89 mmHg) prvo treba izvršiti procjenu drugih faktora rizika, procijeniti da li su prisutne promjene na ciljnim organima, utvrditi da li je prisutan ili ne dijabetes, te udružena klinička stanja; započeti sa nefarmakološkim mjerama i korekcijom ostalih faktora rizika. Potom izvršiti procjenu apsolutnog rizika i započeti sa terapijom, ako se radi o vrlo visokom ili visokom riziku. U slučaju da se radi o umjerenom riziku, dalje i često opservirati pritisak. Ukoliko se radi o niskom riziku, nisu potrebne nikakve nefarmakološke mjere kao ni daljnja opservacija pritiska. Na Algoritmu 1 A, B, i C prikazano je započinjanje terapije prema vrijednostima pritiska i procjeni ukupnog rizika.

Algoritam 1A. Započinjanje antihipertenzivnog liječenja kod visoko normalnih vrijednosti KP



KP=krvni pritisak; SKP=sistolni krvni pritisak; DKP=dijastolni krvni pritisak

Algoritam 1B. Započinjanje antihipertenzivnog liječenja kod pacijenata sa 1. i 2. stepenom hipertenzije



KP=krvni pritisak; SKP=sistolni krvni pritisak; DKP=dijastolni krvni pritisak

Ako se radi o osobi sa 3. stepenom hipertenzije (SP>180 mmHg ili DP > 110 mmHg), treba odmah započeti sa terapijom, bez prethodne potrebe utvrđivanja apsolutnog rizika; rizik je visok čak i u odsutnosti drugih faktora rizika. Procjena drugih faktora rizika, oštećenja ciljnih organa može se donijeti tek nakon što je započeto liječenje, a nefarmakološke mjere mogu se preporučiti istovremeno sa uvođenjem farmakoterapije. (Algoritam 1C).

Algoritam 1C. Započinjanje antihipertenzivnog liječenja kod pacijenata sa 3. stepenom hipertenzije

SKP > 180 ili DKP > 110 mmHg
opetovano izmjeren u toku nekoliko dana
(Hipertenzija 3. stepena)

|

Odmah početi sa farmakoterapijom

|

Procjena drugih faktora rizika,
oštećenja ciljnih organa (naročito bubrega),
dijabetesa, udruženih klinička stanja

|

Nefarmakološke mjere i
korekcija drugih faktora rizika ili liječenje postojećih bolesti

KP=krvni pritisak; SKP=sistolni krvni pritisak; DBP=dijastolni krvni pritisak

Slika 2. Stratifikacija rizika radi kvantificiranja prognoze

Krvni pritisak (mmHg)					
Drugi faktori rizika i prisustvo bolesti	Normalan SKP 120-129 ili DKP 80-84	Visoki normalni SKP 130-139 ili DKP 85-89	Stepen 1 SKP 140-159 ili DKP 90-99	Stepen 2 SKP 160-179 ili DKP 100-109	Stepen 3 SKP > 180 ili DKP > 110
Bez drugih rizika	Prosječan rizik	Prosječan rizik	Nizak dodatni rizik	Umjeren dodatni rizik	Visok dodatni rizik
1-2 faktora rizika	Nizak dodatni rizik	Nizak dodatni rizik	Umjeren dodatni rizik	Umjeren dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik
3 ili više faktora rizika ili oštećenje ciljnih organa ili dijabetes	Umjeren dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik
Udružena klinička stanja	Visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik

Kojim lijekom započeti liječenje hipertenzije?

Danas se liječenje hipertenzije može započeti sa pet bazičnih lijekova, to su: diuretici, beta blokatori, antagonisti kalcija, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II. Svaki od 5 navedenih lijekova smanjuje kardiovaskularne događaje kod hipertenzivnih pacijenata i ujedno je adekvatan izbor kao lijek prvog reda, sa kojim se može započeti liječenje hipertenzije. Što se tiče alfa blokatora, nakon ALLHAT sudije, oni više nemaju onaj značaj i ulogu koju su imali prije. Međutim, oni se, ipak, mogu primijeniti i to pogotovo u kombiniranoj antihipertenzivnoj terapiji. Važno je da se podvuče da se danas naglasak stavlja, kao nikada do sada, na kombiniranu antihipertenzivnu terapiju,

tako da nije toliko bitno sa kojim lijekom će se započeti liječenje hipertenzije, jer će većina hipertonicara morati primati dva ili više antihiper-tenzivna lijeka. Ukoliko su vrijednosti pritiska veće za 20/10 mm Hg od ciljnih vrijednosti, onda se liječenje hipertenzije započinje sa dva lijeka od kojih jedan treba da bude diuretik.

Od antihipertenzivnih lijekova, ukoliko nema posebnih indikacija, osnovni lijek je tiazidski diuretik, shodno JNC-7. Ipak, prilikom izbora prvog lijeka postoje određeni momenti o kojima se mora voditi računa. Diuretici, pogotovo indapamid i ACE inhibitori dovode do značajnijeg smanjenja moždanog udara. Antagonisti angiotenzina II i ACE inhibitori značajnije smanjuju incidenciju zatajivanja srca nego drugi antihipertenzivni lijekovi. Kod starijih osoba sa izoliranom sistolnom hipertenzijom prednost treba dati tiazidskim diureticima i antagonistima kalcija. Na Tabeli 6. su prikazana određena klinička stanja i prateća oboljenja kod hipertenzivnog pacijenta, koja utiču na izbor antihipertenzivne terapije.

Tabela 6. Izbor antihipertenzivne terapije sa pridruženim kliničkim stanjima

Bolest	Lijek izbora
Zatajivanje srca	diuretik, BB, ACEI, AAII, ANT ALD
Stanje nakon infarkta	BB, ACEI, ANT ALD
Koronarna bolest (visoko rizičan pacijent)	BB, ACEI, ANT ALD, ANT KAL, diuretik
Dijabetes	ACEI, AA II, ANT KAL, BB, diuretik
Hronično bubrežno oboljenje	ACEI, AA II
Prevenција ponovnog moždanog udara / TIA	ACEI, diuretik
Hipertrofija lijeve komore	ACEI.AAII, BB, ANT KAL
Izolirana sistolna hipertenzija	Tiazidski diuretik, ANT KAL
Dislipidemija	AB, ACEI.AAII, ANT KAL, urapidil

BB=beta blokator; ACEI=inhibitor konvertirajućeg enzima; AA II=antagonist angiotenzina II; ANTALD=antagonist aldosterona; ANT KAL=antagonist kalcija; AB=alfa blokator

Na izbor antihipertenzivnog lijeka utjecati će mnogobrojni faktori, uključujući, između ostaloga:

- dob,
- spol,
- rasa,
- stepen hipertenzije i brzina kojom se razvila hipertenzija,
- kardiovaskularni profil faktora rizika svakog pacijenta ponaosob,
- promjene na ciljnim organima, te prisustvo kardiovaskularnog i renalnog oboljenja, kao i dijabetesa,
- prisustvo drugih patoloških stanja koja mogu da govore u prilog primjene određene skupine antihipertenzivnih lijekova ili da ograniče njihovu primjenu,
- mogućnost farmakološke interakcije sa lijekovima koji se primjenjuju zbog drugih patoloških stanja kod pacijenta,
- prijašnje povoljno ili nepovoljno iskustvo kod pacijenta sa određenom skupinom lijekova,
- cijena lijeka, premda ne bi trebala da bude važnija od njegove efikasnosti i podnošljivosti.

U većini slučajeva liječenje treba započeti postepeno i ciljne vrijednosti pritiska će se postići tokom nekoliko nedjelja. Da bi se postigle ciljne vrijednosti, vjerovatno, da veliki postotak pacijenata, kao što je gore rečeno, treba da prima više od jednog antihipertenzivnog lijeka. U zavisnosti od početnih vrijednosti pritiska, te o tome da li su ili nisu prisutne promjene na ciljnim organima, liječenje bi trebalo započeti sa malim dozama jednog lijeka ili sa malim dozama dva lijeka. Ukoliko se sa monoterapijom u malim dozama ne postigne očekivani pad pritiska, onda se može uključiti drugi lijek u malim dozama iz druge skupine, ili se može povećati doza prvog lijeka sa kojim je započeta terapija, a što povećava mogućnost da se jave sporedni efekti, ili, da se primijeni kombinirana terapija. U slučaju da se liječenje započne sa monoterapijom i to u malim dozama, a pacijent ne podnosi lijek ili se ne postigne željeni pad pritiska, onda se dati

lijek može zamijeniti sa drugim, i tako redom dok se ne primijeni pravi lijek, odnosno dok se ne postigne očekivani pad pritiska. To je tzv. sekvencijalna monoterapija. Na prvi pogled ona izgleda atraktivno. Međutim, ona zahtijeva dosta vremena i strpljenja kako od strane pacijenta tako i od strane ljekara, što može da djeluje frustrirajuće i na jednog i drugog.

Ako je terapija započeta kombinacijom malih doza, onda se može povećati ta kombinirana terapija ili da se doda treći lijek u malim dozama. Svaki od ovih pristupa ima svoje prednosti i nedostatke.

Na osnovu raspoloživih studija može se preporučiti da se sistolni i dijastolni pritisak treba intenzivno snižavati barem ispod 140/90 mmHg i definitivno na niže podnošljive vrijednosti u svih hipertoničara, te ispod 130/80 mmHg kod dijabetičara.

Osobe sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih događaja moraju se pratiti i liječiti hiperholesterolemiju, dijabetes uz smanjenje agregabilnosti trombocita. Prema tome, svi bolesnici do 80 godina starosti sa aktivnom koronarnom bolesti srca, bolesti perifernih arterija, anamnezom ishemijskog moždanog udara i dugotrajne šećerne bolesti tipa 2 trebali bi biti liječeni statinom, ako im je ukupni hoiesterol >3,5 mmol/l, sa ciljem da ga se smanji za oko 30%. Ostali bolesnici s tipom 2 šećerne bolesti trebali bi biti razmotreni za primarnu prevenciju. Terapija bi se trebala titrirati tako da ukupni hoiesterol ili LDL-holesterol snize za 30 i 40%, odnosno da ukupni hoiesterol bude <4,0 mmol/l i LDL-holesterol <2mmol/l. Antiagregacijska terapija, posebno male doze aspirina, trebale bi se propisati bolesnicima sa ranijim kardiovaskularnim događajima, jer je dokazano da smanjuju rizik od moždanog udara i infarkta miokarda. U hipertoničara dobra bi kontrola arterijskog pritiska trebala prethoditi davanju malih doza aspirina.

Antihipertenzivni lijekovi

Kao što je gore rečeno liječenje se može započeti bilo kojim lijekom od 5 klasa antihipertenziva: diuretici, beta blokatori,

antagonisti kalcija, ACE 1. inhibitori, antagonisti angiotenzina II. Kod neselekcioniране hipertenzivne populacije ni jedna od gore spomenutih skupina lijekova nije efikasnija u snižavanju povećanog pritiska od druge. Međutim, postoje bitne inter individualne varijacije u odgovoru na pojedini lijek i sa apsolutnim značajnim padom pritiska kod nekih pacijenata, a sa malim ili nikakvim antihipertenzivnim odgovorom kod drugih. Ove velike varijacije na antihipertenzivni odgovor pojedinih skupina lijekova, odražavaju heterogenost u patogenezi povećanog pritiska kao i mnogobrojnost patofizioloških mehanizama, koji su odgovorni za visoke vrijednosti pritiska. Bilo je pokušaja da se profiliraju pacijenti u pogledu hipertenzivnog fenotipa, u nadi da će to omogućiti bolju selekciju za individualiziranu medikamentnu terapiju. Međutim, ta očekivanja se nisu do sada ostvarila.

Diuretici

Od modernih lijekova koji se danas primjenjuju, diuretici se najduže upotrebljavaju u liječenju hipertenzije (Tabela 7).

Tabela 7. Vrste i podjela diuretika

Lijek	Dnevna doza	Dužina djelovanja (h)
Tiazidi		
Hlortalidon	12.5-25	24-72
Hidrohlortiazid	12.5-25	12-18
Bendroflumetiazid	2.5 - 5.0	18
Hlorotiazid	125-500	6-12
Ciklotiazid	0.5-2.0	18-24
Metiklotiazid	2.5-5.0	24
Politiazid	1-4	24-48
Hidroflumetiazid	12.5-50.0	18-24
Indapamid	1.25-2.5	24
Metolazon	2.5 -10.0	24
Kinetazon	25-100	18-24
Diuretici Henleove petlje		
Furosemid	20 - 320	4-6
Etakrinska kiselina	25-100	12
Bumetanid	0.5 - 5.0	4-6
Torasemid (Torem RR)	2.5-5	12

Diuretici koji štede kalij		
Amilorid	5-10	24
Spironolakton	25-100	8-12
Triamteren	50-150	12
Eplerenon	50-100	12

Premda se upotrebljavaju više od 40 godina, tačan mehanizam njihovog djelovanja je nepoznat. U početku dolazi do smanjenja plazme i do kratkoročnog smanjenja minutnog volumena. Kasnije dolazi do hemodinamske preinake, minutni volumen se vraća na početne vrijednosti, volumen plazme se djelomično vraća prema normalnim vrijednostima, i ujedno dolazi do smanjenja periferne vaskularne rezistencije. Rezultat svega toga je pad pritiska. Bolji rezultati se postižu kada se primijene u malim dozama i to na primjer hlortalidon u dozi od 12,5 do 25 mg ili hidrohlorotiazid u dozi od 12,5 do 25 mg. Povećavanjem doze raste broj ozbiljnih sporednih efekata. U dugoročnom liječenju hipertenzije prednost treba dati tiazidskim diureticima poput hlortalidona, hlortiazida, politiazida. Oni se mogu sa uspjehom primijeniti i kod starijih osoba jer povećavaju renalnu reapsorpciju kalcija i, ujedno, smanjuju urinarno izlučivanje kalcija. Na taj način treba im dati prednost kod žena u menopauzi i, kao što je netom rečeno, kod starijih hipertoničara, jer pružaju zaštitu od nastanka osteoporoze. Indapamid ne samo da je efikasan u snižavanju pritiska kao stoje klortalidon ili hidrohlorotiazid, nego ima manje negativno djelovanje na netoleranciju glukoze i na rezistenciju inzulina. Uloga diuretika Henleove petlje, a gdje spadaju furosemid, etakrinska kiselina, bumetanid, torasemid je više nego skromna u dugoročnom liječenju hipertenzije. Primjenjuju se kod pacijenata gdje je smanjena bubrežna funkcija, odnosno gdje glomerularna filtracija padne ispod 20 ml/min. Mogu se sa uspjehom primijeniti kod hipertenzivnih kriza. Tiazidski diuretici su efikasni antihipertenzivi, ali slabi diuretici, dok su diuretici Henleove petlje dobri diuretici, ali slabi antihipertenzivi.

Antihipertenzivni efekat diuretika koji štede kalij, poput amilorida i triamterena, nije dobro dokumentovan. Poradi toga se obično apliciraju u fiksnim kombinacijama sa tiazidskim

diureticima, jer na taj način preveniraju pojavu hipokalijemije. Antagonist aldosterona, spironolakton je efikasniji u snižavanju pritiska, ali dovodi do endokrinoloških sporednih efekata (ginekomastija, impotencija, poremećaj menstrualnog ciklusa), što značajno umanjuje kvalitet života pacijenta. Selektivni blokator aldosterona eplerenon lišen je endokrinoloških sporednih efekata do kojih dovodi spironolakton, tako da će se njemu dati prednost u liječenju hipertenzije.

Sporedni metabolički efekti do kojih dovode diuretici, uključujući hipokalijemiju, hiperglikemiju, dislipidemiju, hiperuricemiju, hipomagnezemiju, hiponatremiju ovise, uglavnom, od aplici-rane doze. Ako se primjenjuju u malim dozama, kao što je gore rečeno, mala je vjerovatnoća da će doći do većih metaboličkih poremećaja.

Alfa blokatori

Alfa blokatori ne spadaju više u lijekove prvog reda. Mogu se sa uspjehom kombinirati sa drugim antihipertenzivnim lijekovima (Tabela 8).

Tabela 8. Blokatori a receptora

Lijek	Dužina djelovanja (h)	Doza (mg)
Prazosin	4-6	1-20
Terazosin	>18	1-20
Doksazosin	18-36	1-16
Urapidil	6-8	30-180

Primjenjuju se kod pacijenata koji pored hipertenzije imaju dislipidemiju ili hipertrofiju prostate. Alfa blokatori blokiraju samo postsinaptičke alfa receptore, ostavljajući neoponirane alfa₂ receptore, pa zato ne dolazi do aktivacije simpatičnog živčanog sistema, ni do tahikardije, palpitacija i porasta minutnog volumena. Nedostatak im je što mogu dovesti do posturalne hipotenzije (tzv. efekat prve doze), a što se može izbjeći adekvatnim doziranjem. Pored prazosina, koji je bio prvi alfa blokator koji se primjenjivao u liječenju hipertenzije, danas se još upotrebljavaju terazosin, doksazosin, ketanserin i urapidil.

Urapidil je selektivni antagonist alfa receptora sa dodatnim centralnim hipotenzivnim mehanizmom, koji se, najvjerovatnije, odigrava preko 5HT1 receptora. Ne djeluje na imidazolinske receptore odnosno alfa receptore. Primjenjuje se peroralno u liječenju hipertenzije, a parenteralno se primjenjuje kod hipertenzivnih kriza. Neselektivni alfa blokatori, poput dibenzilina i fentolamina, upotrebljavaju se u liječenju feohromocitoma. Za dugotrajnu antihipertenzivnu terapiju nemaju važnost.

Beta blokatori

Danas su beta blokatori nakon 40 godina primjene, bazičan lijek u terapiji hipertenzije (Tabela 9). Tačan mehanizam kojim oni dovode do smanjenja pritiska nije ni do danas razriješen. U te mehanizme ubraja se smanjenje minutnog volumena, smanjeno otpuštanje renina, smanjenje simpatičke aktivnosti, presinaptička blokada koja inhibira otpuštanje kateholamina.

Tabela 9. Svojstva i doze blokatora beta receptora

Naziv	β 1 selektivnost	PAA*	α -blokada	Raspon doze
Atenolol	++			25-100 mg
Acebutolol	+	+		200-1200 mg
Betaksolol	++			5-40 mg
Bisoprolol	+++			2.5-10 mg
Bucindolol		+	+	25 - 200 mg
Celiprolol	++	+		200 - 600 mg
Esmolol	++		-	25-300 μ g/kg/miniv
Karteolol		+		2.5-10
Karvedilol			+	12.5-50 mg
Labetalol			+	200-1200 mg
Metoprolol	++			50 - 200 mg
Nadolol				20-320 mg
Nebivolol	++		-	2.5 - 5 mg
Oksprenolol		+		80-320 mg
Penbutolol		+		20 -80 mg
Pindolol		+++	-	10-60 mg
Propranolol				80-320 mg
Timolol			-	5 - 80 mg

*PAA - parcijalna agonistička aktivnost

Bez obzira na to što među beta blokatorima postoje farmakološke razlike, kao što su kardioselektivnost, parcijalna agonistička aktivnost, membranska stabilizirajuća aktivnost, potom da li su lipofilni ili hidrofилni, oni imaju, manje ili više, podjednak antihipertenzivni učinak. Beta blokatori su naročito indicirani kod pacijenata sa povećanim adrenergičnim tonusom, kod pacijenata sa anginom pectoris i u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda. Sa uspjehom se mogu kombinirati sa diureticima i antagonistima kalcija iz skupine dihidropiridina. Mogu se kombinirati i sa alfa blokatorima. Kako beta blokatori dovode do smanjenja renina, manje je logično kombinirati ih sa lijekovima koji blokiraju renin-angiotenzin sistem, poput ACE inhibitora i antagonista angiotenzina II. Interesantno je spomenuti da se beta blokatori mogu upotrijebiti, kao nijedno drugo antihipertenzivno sredstvo, kod niza drugih oboljenja, kao što su hipertrofična kardiomiopatija, hiperkinetski sindrom, glaukom, migrena, hipertireoza, esencijalni tremor, poremećaji ritma. Kao antiaritmiци su naročito efikasni kod aritmija koje su izazvane povećanim vrijednostima kateholamina (feohromocitom, anksiozna stanja, anestezija, prolaps mitralne valvule). Nezaobilazan su lijek, kao što je gore rečeno, u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda i kod hroničnog zatajivanja srca (karvedilol, metoprolol, bisoprolol). Mora se voditi računa da se terapija sa beta blokatorima ne prekine naglo, jer može doći do reaktivnog skoka pritiska, tahikardije, palpitacija, tzv. sindroma ustezanja.

Modifikacija konvencionalne strukture beta blokatora omogućila je kombiniranu alfa i beta blokadu. Tu spadaju labetalol i karvedilol. Oba lijeka blokiraju alfa i beta receptore. Kod labetalola odnos alfa - beta blokade iznosi 1:4, a kod karvedilola 1:10. Alfa blokada pruža i labetalolu i karvedilolu dodatni vazodilatatorni efekat. Labetalol se sa uspjehom može primjeniti kod hipertenzivnih kriza i to pareneteralno.

Dobro su poznati sporedni efekti beta blokatora i to bronhospazam, Ravnaudov fenomen, umor, impotencija, nesаница, živi snovi. Kardioselektivni beta blokatori trebali bi dovesti do manje sporednih efekata na nivou beta 2 receptora. Lipo-

filni beta blokatori poput propranolola, oksperanolola, timolola dovode do većeg broja sporednih efekata na nivou centralnog nervnog sistema, nego hidrofilni, nadolol, sotalol, atenolol. U apsolutne kontraindikacije spada blok II i III stepena, akutno zatajivanje srca (akutni edem pluća), kardiogeni šok, metabolička acidoza, akutni napad astme, teška depresija (izbjegavati propranolol).

Antagonisti kalcija

Antagonisti kalcija imaju podjednak antihipertenzivni učinak I kao i diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II. Postoje tri velike skupine antagonista kalcija i to, dihidropiridini (nifedipin), fenilalikalamini (verapamil), benzodiazepini (diltiazem). Smanjujući koncentraciju intracelularnog kalcija izazivaju relaksaciju glatke muskulature, vazodilataciju arteriola, što dovodi do smanjenja periferne vaskularne rezistencije i do hipotenzivnog odgovora. U inicijalnoj fazi svoga djelovanja polučuju i diuretski efekat, pogotovo se to uočava kod primjene dihidropiridina. Dihidropiridini stimuliraju adrenergični sistem i povećavaju nivo kateholamina, uz granično povećanje renina. Nedihidropiridini smanjuju nivo kateholamina. Antagonisti kalcija su naročito efikasni kod starijih osoba sa izoliranom sistolnom hipertenzijom i podjednako su učinkoviti kod bijelaca i crnaca. Crnci bolje reaguju na antagoniste kalcija nego na ACE inhibitore, beta blokatore i antagoniste angiotenzina II. Djeluju neovisno od količine unosa soli. Mogu da se primijene kao monoterapija i sa njima se može započeti liječenje hipertenzije, pogotovo kod angine pectoris ili Ravnaudovog sindroma ili supraventrikulametahikardije (nedihidropiridini). Danas nam stoje na raspolaganju i dugodjelujući antagonisti kalcija čiji se antihipertenzivni efekat očituje tokom 24 sata, kao što su amlodipin, nitrendipin, felodipin (Tabela 10).

Tabela 10. Antagonisti kalcija

Lijek	Vrijeme do postizanja vršnog učinka (h)	Poluživot eliminacije(h)	Doza(mg)
Amlodipin	6-12	30-50	2,5-10
Diltiazem	0,5-1,5	2-5	90-360
Diltiazem SR	6-11	2-5	180-480
Felodipin	2.5-5.0	11-16	2.5-10.0
Isradipin	1,5	8-12	2.5-10.0
Nikardipin	0.5-2.0	8	60-120
Verapamil SR	4-6	4.5-12.0	120-480
Verapamil	0.5-1.0	4.5-12.0	80-480
Lacidipin	1	2	2-6
Nisoldipin	0.5-1.0	4.5-12.0	20-40
Lerkanidipin	1.5-3	4-9	10

Antagonisti kalcija ne dovode do metaboličkih poremećaja, te se zbog toga mogu sa sigurnošću primijeniti i kod dijabetičara. Međutim, kod dijabetičara sa proteinurijom ne treba primijeniti dihidropiridine, jer nemaju antiproteinurički efekat. Ujedno antagonisti kalcija ne kompromitiraju renalnu funkciju. Ne smiju se primijeniti kod zatajivanja srca, kod bolesnog sinusnog čvora, A-V bloka i izrazite bradikardije, pogotovo verapamil i diltiazem, zbog negativnog hronotropnog djelovanja. Što se tiče sporednih efekata, najčešće dovode do crvenila u licu, glavobolje, vrtoglavice, edema na podkoljenicama, i to dihidropiridini. Relativno rijetko dovode do opstipacije i do gingivalne hiperplazije.

Kratkodjeujući dihidropiridini poput nifedipina nemaju više mjesta u liječenju hipertenzije kao ni drugih kardiovaskularnih oboljenja. Dugodjelujući nifedipin GITS se sa uspjehom upotrebljava u liječenju hipertenzije.

ACE inhibitori

Kliničke studije su pokazale da su ACE inhibitori vrlo efikasna antihipertenzivna sredstva (Tabela 11).

Tabela 11. ACE inhibitori

Lijek	Predli-jek	Put elimi-nacije	Dužina dje-lovanja (h)	Doza(mg)
Benazepril	Da	Renalni	24	5-40
Kaptopril	Ne	Renalni	6-12	25-150
Cilazapril	Da	Renalni	24+	2.5-5.0
Enalapril	Da	Renalni	18-24	5-40
Fosinopril	Da	Renalno-he-patični	24	10-40
Lisinopril	Ne	Renalni	24	5-40
Perindopril	Da	Renalni	24	4-8
Kinapril	Da	Renalni	24	5-80
Ramipril	Da	Renalni	24	1.25-20.0
Spirapril	Da	Hepatični	24	12.5-50.0
Trandolapril	Da	Renalni	24+	1-4

ACE inhibitori blokiraju renin-angiotenzin sistem, i to na taj način što spriječavaju pretvaranje angiotenzin I u angiotenzin II. Angiotenzin konvertirajući enzim cijepa kinine, i naročito jak vazodilatator bradikinin. Bradikinin sa svoje strane stimulira oslobađanje dušičnog oksida (NO) putem aktivacije endotelnih B2 receptora kao i vazodilatatornih prostaglandina. Dušični oksid je vrlo moćan vazodilatator i ujedno ima antiproliferativni i antiagregatni efekat. Osim toga, ACE inhibitori dovode do smanjenog stvaranja i lučenja aldosterona i inhibiraju lučenje vazopresina. Imaju vrlo povoljan hemodinamski i metabolički profil. Upotrebljavaju se u svim fazama zatajivanja srca i sa uspjehom se upotrebljavaju u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda. Danas su bazičan lijek u liječenju dijabetične nefropatije. Većina ACE inhibitora su predlijekovi i izlučuju se preko bubrega, sa izuzetkom fosinoprila i spiraprila. Fosinopril se izlučuje i preko bubrega i preko jetre. ACE inhibitori poboljšavaju osjetljivost inzulina i općenito povoljno djeluju na metabolizam glukoze.

Kliničke studije pokazuju da im je antihipertenzivni učinak uporediv sa učinkom drugih antihipertenzivnih lijekova. Najčešći sporedni efekat koji se javlja je kašalj, i to kod 10-20% slučajeva. Vjerovatno se javlja zbog povećanog nivoa bradikinina

kao i supstancije P u plućima. Kašalj se više javlja kod žena, i više kod crnaca nego bijelaca. Angioneurotski edem se rijetko javlja. Javlja se češće kod crnaca nego bijelaca. Mogu se kombinirati sa drugim antihipertenzivnim sredstvima, naročito sa diureticima i antagonistima kalcija. U slučaju primjene sa diureticima koji štede kalij, potrebne su mjere opreza, jer može doći do hiperkalijemije. Kontraindicirani su u toku trudnoće, bilateralne stenoze bubrežne arterije i unilateralne stenoze sa solitarnim bubregom.

Antagonisti angiotenzina II

Antagonisti angiotenzina II, sve se više upotrebljavaju u terapiji hipertenzije kao i u liječenju zatajivanja srca i sekundarnoj prevenciji infarkta mikarda (Tabela 12). Pored toga, uz ACE inhibitore postali su nezaobilazan lijek u liječenju dijabetične nefropatije.

Tabela 12. Antagonisti angiotenzina II

Lijek	Poluživot (h)	Aktivni metabolit	Doza (mg)
Losartan	2(6-9)	Da	50-100
Valsartan	9	Ne	80 - 320
Irbesartan	11 -15	Ne	150-300
Kandesartan cileksetil	3-11	Da	8-32
Eprosartan	5-7	Ne	400 -800
Telmisartan	24	Ne	40-80
Olmesartan-medoksomil	10-15	Da	20-40

Osnovna im je značajka da imaju vrlo malo sporednih efekata. Ustvari, u ne malom broju studija broj njihovih sporednih efekata bio je ravan placebo. Pogotovo, za razliku ACE inhibitora, rijetko se javlja kašalj. Prevažadno su indicirani tamo gdje se ACE inhibitori ne mogu primijeniti zbog kašlja. Prednost im je u odnosu na ACE inhibitore što dovode do potpunije blokade renin-angiotenzin sistema, jer blokiraju AT1 receptore preko kojih angiotenzin II polučuje sve svoje negativne efekte. Ne javlja se

tzv. „escape phenomenon”, koji se susreće prilikom aplikacije ACE inhibitora, tj. da se nivo angiotenzina II nakon izvjesnog vremena vraća na početne vrijednosti, jer se angiotenzin II stvara alternativnim putevima, i to preko himaze, katepsina G, tonina, elastaze. Antagonisti angiotenzina II ne interferiraju sa bradikininom, tako da prilikom njihove aplikacije nedostaje ta vazodilatatorna komponenta kao i endotelna zaštita, a što se viđa prilikom primjene ACE inhibitora. Mogu se sa uspjehom kombinirati sa drugim antihipertenzivnim lijekovima pogotovo sa diureticima i antagonistima kalcija. Mjere opreza su potrebne ako se kombiniraju sa diureticima koji štede kalij, pogotovo ako je kompromitirana bubrežna funkcija. Kontraindicirani su u toku trudnoće, dojenja, bilateralne stenozе bubrežne arterije ili unilateralne stenozе sa solitamim bubregom. Danas se na tržištu nalazi sedam antagonista angiotenzina II i to: losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan cileksetil, eprosartan, telmisartan i olmesartan medoksomil.

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Pojavom novih, modernih antihipertenziva, lijekovi kao što su reserpin, aldomet, klonidin, guanfacin, guanabenz izgubili su tokom vremena na značaju i važnosti (Tabela 13).

Tabela 13. Antiadrenergički lijekovi sa centralnim djelovanjem - α 2 agonisti

Lijek	Doza(mg)
Klonidin	0.1 -1.2
Guanfacin	1 -3
Guanabenz	4 -64
Metildopa	250 - 3000

Reserpin je niz godina bio primjenjivan u liječenju hipertenzije, i to ili kao monoterapija ili u nizu fiksnih kombinacija sa drugim antihipertenzivima. Reserpin je efikasno antihipertenzivno sredstvo i jeftino. Međutim, dovodi do niza ozbiljnih sporednih efekata, poput teške depresije, naročito kod starijih osoba, gdje ionako postoji sklonost involutivnoj melanholiji, tako da se da-

nas skoro uopće više ne upotrebljava. Metildopa je bio najviše propisivani antihipertenzivni lijek poslije diuretika sedamdesetih godina prošlog stoljeća. Danas u eri moderne antihipertenzivne terapije, metildopa ima samo jednu indikaciju, a to je hipertenzija u graviditetu. Klonidin se može upotrebiti ne samo u vidu tableta, nego i u vidu flastera. Primjenom flastera izbjegava se peroralna aplikacija, što je prihvatljivije i komfornije za pacijenta, čime se istovremeno popravljaju i saradnja pacijenta u terapiji. Inače, kao svi lijekovi sa centralnim djelovanjem, klonidin dovodi do niza sporednih efekata, pogotovo do suhoće u ustima, sedacije, pospanosti, adinamije, depresije, nazalne kongestije, ortostatske hipotenzije, što jako umanjuje kvalitet života pacijenta. Ukoliko se naglo prekine sa njegovom aplikacijom dolazi do naglog skoka pritiska i do sindroma ustezanja. Gvanfacin je selektivni centralni alfa₂ agonist i izgleda da sporije prodire u mozak nego gvanabenz, i da mu antihipertenzivni efekat duže traje nego gvanabenz i metildope. Ima manje sporednih efekata nego gvanabenz i može se aplicirati jedanput dnevno. Sindrom ustezanja se manje javlja nego kod klonidina.

Selektivni agonisti imidazolinskih receptora kao što su moksonidin i rilmenidin, smanjuju simpatičku aktivnost, što dovodi do sistemske vazodilatacije, do usporavanja srčane frekvence i smanjenog izlučivanja kateholamina iz srži nadbubrežne žlijezde. Kako ovi lijekovi imaju manji afinitet za alfa₂ receptore u locusu ceruleusu, to će moksonidin i rilmenidin dovesti do neuporedivo manje sporednih efekata, suhoće u ustima i sedacije, u odnosu na druge lijekove sa centralnim djelovanjem.

Hidralazin i minoksidil nisu nikada bili lijekovi prvog reda (Tabela 14).

Tabela 14. Izravni vazodilatatori

Lijek	Doza(mg)
Hidralazin	50 - 200
Minoksidil	25-100
Diazoksid i.v. bolus	50-100 mg
Nitroprusid i. v. kao inf.	0,25-10 µg/kg/min

Nakon njihove aplikacije do pada pritiska dolazi usljed relaksacije glatke vaskularne muskulature. Kao kompenzatoma pojava dolazi do povećane aktivacije simpatikusa, što će dovesti do refleksne tahikardije, a kod koronaropata može izazvati anginozne napade. Ujedno dolazi i do retencije tekućine. Međutim, danas pored savremenih i visoko vaskularno selektivnih antihipertenzivnih lijekova, vrlo rijetko se primjenjuju, i to kao treći lijek u kombinaciji sa diureticima i antiadrenergicima kod teških oblika hipertenzije. Minoksidil je, također indiciran kod bolesnika sa renalnom insuficijencijom.

4. HIPERTENZIVNE KRIZE

Hipertenzivna kriza se definiše vrijednostima dijastolnog pritiska >120 mmHg. Hipertenzivne krize predstavljaju mali segment u vrlo širokom spektru hipertenzije. One direktno ugrožavaju život pacijenta, a primjena modernih antihipertenzivnih lijekova na efikasan i dramatičan način spašava život pacijenta. Takve krize se mogu vidjeti u bilo kojoj dobnoj skupini i označavaju simptome hipertenzije koja se iznenada razvila i koja je uvjetovana različitim etiološkim momentima. Konačno, hipertenzivna kriza se može javiti kod dugogodišnje prisutne hipertenzije, koja nije na vrijeme, dovoljno i adekvatno liječena. Efikasnim liječenjem već ranije prisutne hipertenzije smanjuje se i incidencija hipertenzivne krize. Međutim, kod mnogih pacijenata kod koji se ne dijagnosticira hipertenzija ili nisu liječeni, kod njih raste rizik od nastanka hipertenzivne krize sa svim njezinim posljedicama.

Hipertenzivne krize se javljaju kao hipertenzivna emergencija i kao hipertenzivna urgencija. Ta podjela na hipertenzivnu emergenciju i hipertenzivnu urgentnost je potrebna, jer ona diktira terapijski pristup ovim patološkim stanjima.

Hipertenzivna emergencija zahtijeva hitno snižavanje pritiska parenteralnom primjenom lijekova u roku od nekoliko sati, zbog akutnih ili progresivnih promjena na ciljnim organima, kao što je slučaj kod disecirajuće aneurizme aorte, hipertenzivne

encefalopatije, intrakranijalnog krvarenja, akutnog edema pluća, akutnog infarkta miokarda, eklampsije ili akutnog zatajivanja bubrega. Vrijednosti sistolnog pritiska obično su veće od 210 mmHg, a vrijednosti dijastolnog veće od 130 mmHg. Pacijent sa hipertenzivnom emergencijom treba da bude smješten u intenzivnu njegu i terapija se, kao što je rečeno, primjenjuje intravenoznim putem. Što se tiče daljnje evaluacije pacijenta potrebno je dobiti adekvatne anamnestičke podatke i izvršiti detaljan fizikalni pregled pacijenta, te uraditi određene laboratorijske pretrage (Tabela 15).

Tabela 15. Početna evaluacija pacijenta sa hipertenzivnom krizom

Anamneza	Već ranije postavljena dijagnoza i vrsta terapije
	Simptomi: cerebralni, kardijalni, kao i poremećaji vida
Fizikalni pregled	Mjerenje pritiska
	Pregled fundusa
	Neurološki status
	Kardiopulmonalni status
	Periferni pulsevi
Laboratorijske pretrage	KRS, diferencijalna krvna slika i hematokrit
	Urin
	Kreatinin, šećer, elektroliti
	Ekg
	Plazmatska reninska aktivnost i aldosteron, ako se sumnja na primarni aldosteronizam
	Plazmatska reninska aktivnost prije i 1 sat poslije 25 mg kaptoprila (ako se sumnja na renovaskularnu hipertenziju)
	Određivanje metanefrina ako se sumnja na feohromocitom
	Rtg snimak pluća i srca, ako se sumnja na zatajivanje srca ili na aortnu disekciju

Kod pacijenta obično postoje promjene na jednom ili na više ciljnih organa (Tabela 16). Kod hipertenzivne emergencije tako visoke vrijednosti pritiska direktno ugrožavaju kardiovaskularni integritet i upravo zbog toga, kao što je gore rečeno, terapija se mora primijeniti parenteralnim putem.

Tabela 16. Komplikacije na ciljnim organima kod hipertenzivne emergencije

Ciljni organ	Komplikacije
Fundus	Retinalna krvarenja, eksudati, edem papile
Aorta	Disecirajuća aneurizma aorte
Mozak	Hipertenzivna encefalopatija
	Moždani infarkt ili hemoragija
Srcce	Angina pectoris
	Infarkt miokarda
	Zatajivanje srca - akutni edem pluća
Bubrezi	Akutna bubrežna insuficijencija

Hipertenzivna urgencija je situacija sa značajnim povećanjem krvnog pritiska bez teških simptoma ili progresivnog oštećenja ciljnih organa, gdje se povećni pritisak treba spustiti postepeno, u roku od 24 do 48 sati, sa peroralnom aplikacijom lijekova i bez intenzivnog monitoriranja pacijenta. Vrijednosti dijastolnog pritiska su obično veće od 120-130 mmHg .

Hipertenzivna encefalopatija je iznenadni i značajan skok pritiska sa jakom glavoboljom, praćenom promjenama u mentalnom statusu pacijenta. Ona se definiše kao akutni organski moždani sindrom (akutna encefalopatija ili delirij), i rezultat je zatajivanja gornje granice moždane vaskulame autoregulacije. Moždani protok krvi je regulisan u određenim specifičnim granicama. Kod normotenzivnih osoba, moždani protok krvi ostaje nepromijenjen između srednjih vrijednosti od 60 mmHg i 120 mmHg. Ako srednji arterijski pritisak poraste, kompenzatorna moždana vazokonstrikcija ograničava moždanu hiperperfuziju. Međutim, ako srednji arterijski pritisak iznosi oko 180 mmHg ili više, autoregulacija više ne funkcioniše. Dolazi do cerebralne vazodilatacije i razvija se moždani edem. Kod osoba koje su

prije bile normotenzivne mogu se razviti znaci encefalopatije, čak i kod vrijednosti pritiska od 160/100 mmHg, dok se kod osoba koje dugo boluju od hipertenzije ne moraju uvijek razviti znaci encefalopatije, sve dok vrijednosti pritiska ne budu iznosile 220/110 mmHg ili više. Patogeneza hipertenzivne encefalopatije je povezana sa hipertenzivnom cerebrovaskularnom endotelnom disfunkcijom, prekidom krvno-moždane barijere uz povećanje permeabiliteta, moždanim edemom i mikrohemoragijskim formacijama. Hipertenzivna encefalopatija sa svojim kliničkim manifestacijama je reverzibilna ukoliko se na vrijeme primijeni adekvatna terapija.

Klinički hipertenzivna encefalopatija se karakteriše akutnim ili subakutnim početkom letargije, konfuzijom, glavoboljom, poremećajima vida, uključujući sljepoću i grčeve. Hipertenzivna encefalopatija može, ali ne mora da bude praćena proteinurijom i hipertenzivnom retinopatijom. Grčevi mogu da budu fokalni ili generalizirani. Ako se adekvatno ne liječi, hipertenzivna encefalopatija može da progredira do moždane hemoragije, kome i smrti.

Akcelerirana maligna hipertenzija

Za akceleriranu malignu hipertenziju karakteristični su značajno povećanje pritiska (često dijastolnog >130 mmHg ili >140 mmHg) i pojava edema papile (fundus hvpertonicu malignus), što je jedna od osnovnih značajki maligne hipertenzije. Međutim, nema apsolutne granice, niti vrijednosti pritiska iznad koje se će se uvijek javiti akcelerirana maligna hipertenzija, kao niti vrijednosti ispod koje se neće javiti. Maligna hipertenzija se može javiti u bilo kojoj starosnoj skupini, ali se rjeđe viđa kod osoba iznad 70 godina starosti.

Opće stanje pacijenta je loše, pacijenti se žale na poremećaj vida (retinopatija!) i na neobično jaku i intenzivnu glavobolju, kao i na druge neurološke simptome. Akcelerirana maligna hipertenzija se karakteriše sljedećim simptomima i specifičnim nalazima :

- visoke vrijednosti dijastolnog pritiska, često > 140 mmHg,
- retinopatija sa eksudatima, krvarenjima, edemom papile (fundus hvpertonicus malignus),
- dispnoa, koja je često prisutna, uz prisustvo hipertrofije lijeve komore,
- progredirajuća bubrežna insuficijencija,
- neurološki znaci: jaka glavobolja, zbuñjenost, poremećaji vida, fokalni simptomi, grčevi, somnolencija, stupor, koma,
- gastrointestinalni znaci: mućnina, anoreksija povraćanje, abdominalni bolovi.

Može se desiti da pacijent negira tegobe i simptome prije nego što se razvije akcelerirana maligna hipertenzija i prije nego što dođe do destrukcije bubrega, zatajivanja srca i do znatnog oštećenja moždane funkcije. Prognoza je za pacijenta loša, ukoliko se ne liječi. U slučaju da se ne primijeni nikakva terapija većina pacijenata će da umre unutar 6 mjeseci. U posljednjih 50 godina, zahvaljujući modernim antihipertenzivnim lijekovima došlo je do dramatičnog smanjenja neposredne smrti zbog akutnog zatajivanja bubrega, hemoragijskog moždanog udara i kongestivne srćane insuficijencije. Godine 1939. petogodišnje preživljavanje kod maligne hipertenzije iznosilo je 1%. A danas, na kraju drugog milenijuma, petogodišnje preživljavanje iznosi 74%.

Terapija

U početnoj fazi terapije primarni je cilj spustiti povećane vrijednosti pritiska, da bi se na taj način preveniralo oštećenje na ciljnim organima ili pojava smrti. Važno je da se brzo ne spuste povećane vrijednosti pritiska, jer postepenim spuštanjem pritiska smanjuje se rizik od nastanka hipoperfuzije ciljnih organa. Naglo obaranje pritiska može jako da kompromitira kardijalni i cerebralni protok krvi, pogotovo u starijih osoba, a što onda može da bude praćeno teškim i opasnim sporednim efektima. Terapija kod hipertenzivne krize treba da bude prilagođena

svakom pacijentu ponaosob i ne treba da se bazira samo na apsolutnim vrijednostima pritiska, ili na prisustvu promjena na ciljnim organima ili na njihovom odsustvu, nego se također u obzir moraju uzeti i konkomitantna oboljenja kao i cjelokupni kardiovaskularni rizik pacijenta. Kada se izabere antihipertenzivni lijek, onda se mora uzeti u obzir njegov mehanizam djelovanja, dužina djelovanja kao i njegovi sporedni efekti.

Kod hipertenzivnih urgencija, kao što je već rečeno, može se primijeniti peroralna terapija i to ACE inhibitori, beta blokatori, centralni alfa agonisti, diuretici, nitroglicerini. Važno je da se podvuče da nifedipin u vidu tableta ili kapsula, danas više nema mjesta u terapiji hipertenzivnih urgencija i ne treba ga primjenjivati ni sublingvalno ni peroralno. Prema tome, kod hipertenzivne urgencije pritisak treba spustiti za 25% unutar 24-48 sati. Nakon određenog perioda promatranja, pacijent može da bude otpušten i da bude ambulantno praćen sa eventualnom modifikacijom terapije. Preporučljivo bi bilo da se takav pacijent naruči na ponovni pregled za 1 -2 dana. Na Tabeli 17. i Tabeli 18. prikazani su lijekovi koji se mogu peroralno primijeniti kod hipertenzivnih urgencija i parenteralno kod hipertenzivnih emergencija.

Tabela 17. Lijekovi koji se peroralno primjenjuju kod hipertenzivnih urgencija

Lijek	Doza	Početak djelovanja	Dužina djelovanja
Kaptopril	6.5 - 50 mg	15 min	4-6 sati
Klonidin	0,2 mg u početku, potom 0,1 mg/sat do ukupno 0,8 mg	0,5-2 sata	6-8 sati
Furosemid	20 - 40 mg	0,5 -1 sat	6 - 8 sati
Labetalol	200 - 600 mg	0,5 - 2 sata	8-12 sati
Propranolol	20 - 40 mg	15-30 min	3 - 6 sati
Atenolol	25 - 50 mg	30 - 60 min	6 - 8 sati
Urapidil	60 - 90 mg	30 min	3 - 6 sati
Nitroglicerini	0,5 mg	1 min	1 sat
Amlodipin	5- 10 mg	60-90 min	> 12 sati

Svi ciljni organi koji su zahvaćeni patološkim procesom imaju korist od obaranja pritiska. Kod hipertenzivne emergencije pritisak treba u početku spustiti za 20 - 25%, i to u roku od 2 do 4 sata. Dijastolni pritisak treba spustiti na vrijednosti od 100 - 110 mmHg, uz diurezu od 1-1,5 litara/24 sata. Nakon 6 do 12 sati, u zavisnosti od kliničke slike, može se preći na peroralnu aplikaciju. Naglo obaranje pritiska može dovesti do moždanog udara, akutne koronarne insuficijencije, infarkta mi-okarda. Nitroprusid je još uvijek najviše upotrebljavani lijek kod hipertenzivnih emergencija. Nitroglicerinu se daje prednost kod hipertenzivnih emergencija koja su udružena sa koronarnom insuficijencijom. Kod nekih pacijenata je poželjno dodati i beta blokator. Diuretici Henleove petlje, nitroglicerini i nitroprusid su efikasni kod hipertenzivne emergencije i akutnog edema pluća. Enalaprilat je teoretski koristan u tim stanjima, pogotovo ako je aktiviran reninski sistem. Najčešći sporedni efekat mu je hipo-tenzija. U inicijalnoj fazi disecirajuće aneurizme aorte, ukoliko se želi brzo spustiti pritisak do normalnih vrijednosti, onda se može kombinirati nitroprusid i beta blokator i.v. davanjem. Ukoliko postoji kontraindikacija za primjenu beta blokatora može se dati urapidil. U slučaju da se ne može primjeniti nitroprusid može se primjeniti trimetafan. Trimetafan može dovesti do teških sporednih efekata (ortostatska hipotenzija, retencija urina, paralitički ileus). Urapidil i hidralazin ostaju lijek izbora kod eklampsije.

Tabela 18. Lijekovi koji se parenteralno primjenjuju kod hipertenzivnih emergencija

Lijek	Doza	Početak djelovanja	Dužina djelovanja
Nitroprusid	0,25-10 μ /kg/min kao i.v. inf.	Odmah	1-2min
Nitroglicerini	5-100 μ /min	2-5 min	5-10 min
Labetalol	20-80 mg i.v. bolus svakih 10 min 2 mg/min i.v. inf.	5-10 min	3-6 sati
Fenoldopam	0.1-0.6 μ /kg/min, inf.	4-5 min	10-15 min

Hidralazin	10-20 mg i.v. 10-20 mg i.m.	10-20 min 20-30 min	3-8 sati
Enalaprilat	0,625-5 mg svakih 6 sati	15 min	6 sati
Nikardipin	5-15 mg/sat i.v.	5-10 min	1-4 sata
Esmolol	200-500 μ /kg/min u toku 4 min, zatim 50-300 μ /kg/min i.v.	1-2 min	10-20 min
Fentolamin	5-15 mg i.v.	1-2 min	3-10 min
Furosemid	20-40 mg u toku 1-2 min	5-15 min	2-3 sata
Urapidil	25 -50 mg i.v. zatim 0,125-0,50 mg/min i.v. inf.	3-5 min	4-6 sati
Diazoksid	50-100 mg bolus ili 15-30 mg/min i.v.inf.	2- 5 min	3-12 sati
Trimetafan kam-silat	0,5-5 mg/min i.v.inf.	1-5 min	5-10 min

Labetalol, urapidil, ili antagonisti kalcija se mogu dati umjesto hidralazina ako se sa njim ne postigne očekivani uspjeh ili je kontraindiciran. Kod pacijenata gdje postoji kateholaminska kriza može se aplicirati alfa blokator fentolamin. Kao alternativni lijek za fentolamin može se aplicirati labetalol ili nitroprusid sa beta blokatorom. Fenoldopamu, koji je agonist post-sinaptičkih dopaminergičnih (DA1) receptora sa slabim alfa2 antagonizmom, treba dati prednost u odnosu na nitroprusid jer neće dovesti do tijocijanatske intoksikacije. Prednost mu također treba dati kod hipertenzivnih emergencija u odnosu na nitroprusid kod smanjene renalne funkcije. Fenoldopam može čak da poveća renalni protok krvi, usprkos smanjenju pritiska i dovodi do povećanog izlučivanja natrija i vode. Esmolol je kratko djelujući kardioselektivni beta blokator, koji se aplicira parenteralno. Može se sa uspjehom primjeniti kod disekantne aneurizme aorte. Ima vrlo kratak poluživot koji iznosi 9 minuta, a ukupno djelovanje mu iznosi otprilike 30 minuta. Diazoksid se danas rijetko upotrebljava kod hipertenzivnih emergencija. Cilj terapije je kod

hipertenzivnih emergencija smanjiti pritisak na kontrolisani, predvidljiv i siguran način. U zavisnosti od promjena na ciljnom organu, određeni lijek ili terapijski pristup i strategija mogu da budu manje ili više prikladni (Tabela 19).

Tabela 19. Lijekovi za specifična stanja kod hipertenzivnih emergencija

Hipertenzivno stanje	Lijek
Hipertenzivna encefalopatija	nitroprusid, labetalol, nikardipin, urapidil
Cerebrovaskularni inzult	nitroprusid, labetalol, urapidil, esmolol, nimodipin
Disecirajuća aneurizma aorte	nitroprusid sa beta blokatorom, labetalol, urapidil
Akutno zatajivanje lijeve komore	nitroprusid, nitroglicerina, enalaprilat, urapidil, furosemid, morfij
Koronarna insuficijencija	nitroglicerina, nitroprusid, labetalol, nikardipin, esmolol
Eklampsija	hidralazin, labetalol, urapidil
Povećane vrijednosti kateholamina	fenolamin, labetalol
Perioperativna hipertenzija	nitroprusid, nitroglicerina, isradipin, nikardipin, urapidil
Renalna insuficijencija	hidralazin, labetalol, fenoldopam, nikardipin

5. PRIMJENA SMJERNICA

I danas, na početku novog milenijuma liječenje hipertenzije ostaje vrlo odgovoran, težak i zahtjevan posao. Suviše je velik broj pacijenata sa povećanim pritiskom gdje se normalizacija pritiska ne postiže usprkos aplicirane terapije. Ne smije se zaboraviti da hipertenzija ostaje i dalje vodeći faktor rizika u nastanku kardiovaskularnih oboljenja. A to sve iziskuje rano otkrivanje hipertenzije, rano dijagnosticiranje i efikasno liječenje. Samo na taj način uspjeh ćemo da spriječimo komplikacije na ciljnim

organima, ili, ako ništa drugo, da ih pomaknemo iz onog životnog doba kada se pacijent nalazi na vrhuncu svoj stvaralačkih i intelektualnih moći, što je od neprocjenjive vrijednosti za socijalnu strukturu našeg društva. Tome dodajmo još jedan važan podatak, a to je da se nerijetko prave veliki programi ispitivanja, tragajući za rijetkim oblicima sekundarne hipertenzije, a zanemaruje se osnovni cilj a to je efikasno liječenje hipertenzije.

Nadamo se da će ovaj Vodič pozitivno utjecati da se neki stavovi promijene, da se u svakodnevnoj praksi primijeni efikasna, moderna i racionalna terapija, uz jedan individualizirani pristup liječenja hipertenzije, jer svaki pacijent ima svoj vlastiti hemodinamski i patofiziološki profil i da kroz ovaj Vodič ljekar bude motiviran da najnovije stavove i smjernice primijeni kod svakog pacijenta koji boluje od hipertenzije. U protivnom ovaj Vodič neće ispuniti svoj zadatak niti će imati svoj *raison d'etre*.

6. LITERATURA

1. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011 -1053.
2. Fliser D, Menne J, Radermacher J, Haller H. Arterielle Hypertonie. U: Scholmerich J. (Hrsg) *Medizinische Therapie in Klinik und Praxis*. Berlin: Springer, 2003. Str. 1223-1238.
3. Gerc V. Antagonisti angiotenzina II, Nove mogućnosti i perspektive u liječenju hipertenzije i drugih kardiovaskularnih oboljenja. Sarajevo: Muller, 2001.
4. Guidelines for management of hypertension : report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004 - BHS IV, *J of Human Hypertension* 2004; 18 : 139-185
5. Kaplan NM. *Kaplan's Clinical Hypertension*. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 25-55
6. Mancía G. (ed.). *Manual of Hypertension*. London : Churchill Livingstone, 2002.
7. Morrison AR. Hypertension. In: Green GB (ed). *The Washington manual of medical therapeutics*. 31 st ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 72-91
8. Rosenthal J, Kolloch R. (eds.). *Arterielle Hypertonie*. Berlin : Springer, 2004.
9. Rumboldt Z. Novosti u mjerenju arterijskog tlaka. U: Hadžić N, Goldner V (urednici). *Izabrana poglavlja iz gastroenterologije i kardiologije*. Zagreb : Art Studio Azinović, 1999: 222-234.
10. Stimpel M. *Arterielle Hypertonie*. Darmstadt : Steinkopff, 2001.
11. The ALLHAT Officers and Coordinators for ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent HeartAttack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-2997.

12. The Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII). *Hypertension* 2003;42: 1206-1252.
13. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157: 2413-2446.

**DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKI VODIČ
ZA ARTERIJSKU HIPERTENZIJU**

Autori:

Prof. dr. sc. Vjekoslav Gerc
Prof. dr. sc. Marko Bukša
Prof. dr. sc. Amila Arslanagić
Dr. Begler Begović
Prim. dr. Ibrahim Gavrankapetanović

Recenzenti:

Prof. dr. sc. Zehra Dizdarević
Doc. dr. sc. Mirza Dilić
Doc. dr. Sena Rašić
Dr. Zaim Jatić
Mr. ph. Edina Stević

Lektor:

Biljana Jandrić

Izdavač:

Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo
Institut za naučnoistraživački rad i razvoj
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

za izdavača:

Prof. dr. sc. Zehra Dizdarević

Štampa:

Blicdruk d.o.o.
Sarajevo

za štampariju:

graf. ing. Muhamed Hrlović

Tiraž: 1 000 primjeraka

.....
CIP - Katalogizacija u publikaciji
Nacionalna i univerzitetska biblioteka
Bosne i Hercegovine, Sarajevo

616.12-008.331.1(036)

Vodič za arterijsku hipertenziju / Vjekoslav
Gerc...{et.al} - Sarajevo: Ministarstvo
zdravstva Kantona Sarajevo: Institut za
naučnoistraživački rad i razvoj Kliničkog centra
Univerziteta, 2005. - 49 str.; 21 cm.
Bibliografija: str. 48-49

ISBN 9958-631-32-6

1. Gerc, Vjekoslav
COBISS.BH-ID 14338054
.....