

**DIJAGNOSTIČKO – TERAPIJSKI VODIČ
ZA ARTERIJSKU HIPERTENZIJU
2010**

Vjekoslav Gerc¹, Marko Bukša¹, Amila Arslanagić¹,
Mustafa Hadžiomerović² i Begler Begović³

¹ Klinika za bolesti srca i reumatizam, Klinički centar Univerziteta u
Sarajevu, Sarajevo

² Klinički centar Mostar, Bijeli Brijeg, Mostar

³ Institut za kliničku farmakologiju, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu,
Sarajevo

Sadržaj

UVOD	3
Svrha i značaj Vodiča za hipertenziju	3
Engleske smjernice za hipertenziju i beta blokatori	4
Hipertenzija kao faktor rizika	6
Definicija i podjela arterijske hipertenzije	6
DIJAGNOZA HIPERTENZIJE	7
Mjerenje pritiska	7
Vrste aparata za mjerenje pritiska	8
Mjerenje pritiska od strane ljekara	10
Mjerenje pritiska od strane pacijenta	10
Evaluacija hipertenzivnog pacijenta	11
Laboratorijske pretrage	13
TERAPIJA HIPERTENZIJE	14
Nefaramakološke mjere	14
Farmakoterapija	15
Kojim lijekom započeti liječenje hipertenzije	19
Antihipertenzivni lijekovi	22
Diuretici	23
Alfa blokatori	26
Beta blokatori	27
Antagonisti kalcija	29
ACE inhibitori	32
Antagonisti angiotenzina II	34
HIPERTENZIVNE KRIZE	37
Podjela hipertenzivnih kriza	37
Maligna hipertenzija	38
Hipertenzivna encefalopatija	40
Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza hipertenzivnih kriza	41
Terapija hipertenzivnih kriza	42
Terapijski pristup specifičnim hipertenzivnim emergencijama	49
PRINCIPI LIJEČENJA NEKIH SPECIFIČNIH STANJA	53
REZISTENTNA HIPERTENZIJA	55
LITERATURA	58

UVOD

Arterijska hipertenzija se na početku novog milenijuma i novog stoljeća i dalje smatra vodećim faktorom rizika u nastanku kardiovaskularnih oboljenja i istovremeno je vodeći faktor rizika i na planu kardiovaskularnog mortaliteta. Najveća prevalencija je u razvijenim zemljama i to u Evropi i Sjevernoj Americi. 20% ukupnog stanovništva i 60% ljudi starijih od 65 godina ima hipertenziju. Prevalencija je slična i kod muškaraca i kod žena i sa godinama ona raste. Osim toga, prevalencija hipertenzije je ostala stabilna ili se je smanjila u zadnjih deset godina u razvijenim zemljama, a povećala se je u zemljama u razvoju. Tako visoka prevalencija hipertenzije doprinosi u cijelom svijetu pandemiji kardiovaskularnih oboljenja. Prevalencija hipertenzije u Sjevernoj Americi iznosi 28% a u Evropi 44%. U SAD se postiže bolja kontrola arterijske hipertenzije nego u zemljama Zapadne Evrope. Ustvari, efikasna kontrola arterijske hipertenzije kao i uspješno liječenje varira u širokom rasponu od zemlje do zemlje, ali općenito se može reći da je daleko od onog nivoa koji bi smo mi željeli.

Efikasnim liječenjem arterijske hipertenzije mogu se prevenirati komplikacije hipertenzije, što je nedvojbeno dokazano u dobro dokumentovanim studijama počevši još od čuvene Framinghamske studije. Rezultati Framingham Heart studije pokazuju izrazitu korist od antihipertenzivne terapije kada se primjenjuje kroz duži vremenski period, sa smanjenjem ukupnog mortaliteta za 31% i kardiovaskularnog mortaliteta za čak 60%. Iako se sve to zna, liječenje hipertenzije, kao što je gore rečeno, je u cijelom svijetu nedovoljno i neadekvatno.

Svrha i značaj Vodiča za hipertenziju

Ovo drugo izdanje Vodiča omogućit će, vjerovatno, efikasnije i svrsishodnije liječenje arterijske hipertenzije uz adekvatnu procjenu globalnog kardiovaskularnog rizika, odnosno apsolutnog kardiovaskularnog rizika i uz istovremenu ciljanu antihipertenzivnu terapiju, čiji je cilj ne samo normalizacija arterijske hipertenzije, nego i sprječavanje specifičnih komplikacija na ciljnim organima. Kako se faktori rizika preklapaju i multipliciraju, biće efikasnije dovesti do umjerenog smanjenja više faktora rizika, nego do značajnog smanjenja, ali samo jednog faktora. Upravo zbog toga u ovom Vodiču se inzistira na kombinovanoj terapiji, gdje će se sa različitim lijekovima u malim dozama moći liječiti više kardiovaskularnih faktora rizika, a ne samo jedan faktor rizika tj. arterijska hipertenzija.

Zbog svega gore rečenog ovaj Vodič treba da omogućí ljekarima - bilo da se radi ljekaru opće prakse, internisti, kardiologu, da odaberu pravi antihipertenzivni lijek sa ciljem da se kod hipertoničara i drugih kardiovaskularnih pacijenata, smanji

kardiovaskularni morbiditet i mortalitet i da se kod tih pacijenata produži korisno trajanje života, vodeći računa da njihov kvalitet života bude dobar. Ujedno držali smo se preporuka Evropskih smjernica za liječenje hipertenzije iz 2003. godine, (ESH/ESC 2003) koristeći i neke preporuke iz JNC 7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) i Engleskih smjernica. U vezi novih Engleskih smjernica za liječenje hipertenzije i razloga zbog čega beta blokatori u tim smjernicama nisu više lijek prvog reda, moramo dati neka objašnjenja.

Engleske smjernice za hipertenziju i beta blokatori

Niz godina su beta blokatori bili lijek prvog reda i njihov odličan antihipertenzivni efekat je dokazan u velikim randomiziranih i kontrolisanim studijama. Njihov antihipertenzivni efekat uporediv je sa diureticima, antagonistima kalcija, i u novije vrijeme sa lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteron sistem. Devedesetih godina prošlog stoljeća jedna meta-analiza prvi put je dovela u pitanje efikasnost beta blokatora u prevenciji kardiovaskularnih komplikacija kod starijih osoba. Međutim, usprkos tome beta blokatori su i u već gore spomenutim Evropskim smjernicama za hipertenziju kao i u JNC 7 ostali lijek prvog reda, i to pogotovo kod mlađih osoba sa hipertenzijom i hiperkinetskim sindromom. Ne smije se zaboraviti da Evropske smjernice za hipertenziju kao i JNC su najpoznatije u svijetu i da imaju najvećeg utjecaja na propisivanje terapije kao i na sastavljanje nacionalnih smjernica za hipertenziju.

Objavljuvanjem rezultata LIFE i ASCOT-BPLA studije, u kojima je dokazana manja efikasnost beta blokatora kod cerebrovaskularnih incidenata, počela su se javljati mišljenja i stavovi da beta blokatori ne mogu više biti lijek prvog reda. U navedenim studijama liječenje se je započinjalo sa beta blokatorom atenololom, ili sa antagonistom angiotenzina II ili antagonistom kalcija. Razlika koja je uočena između beta blokatora i lijeka koji se je upoređivao, mogla bi se objasniti metaboličkim efektima beta blokatora ili njihovim djelovanjem na centralni venski pritisak. Naime, beta blokatori efikasno snižavaju brahijalni arterijski pritisak, ali ne dovode do smanjenja centralnog sistolnog pritiska u toj mjeri kao što to rade ACE inhibitori, diuretici ili antagonisti kalcija. Regresija hipertrofije lijevog ventrikula daleko više korelira sa centralnim arterijskim pritiskom nego sa brahijalnim arterijskim pritiskom. Pod uticajem LIFE a pogotovo ASCOT-BPLA studije, kao što je gore rečeno, nove engleske smjernice nisu više uvrstile beta blokatore u liječenju hipertenzije kao lijek prvog reda.

Postavlja se pitanje da li je taj stav opravdan i imali svoj *raison d'être* da beta blokatori ne budu više lijek prvog reda u liječenju hipertenzije? Sigurno je da nije lako dati jedan jasan i decidan odgovor to pitanje. Ustvari, odgovor zavisi što

se podrazumjeva da jedan antihipertenzivni lijek ispunjava kriterije da bude lijek prvog reda. Interesantno je i začuđujuće je da ti kriteriji nisu nikada formalno definisani niti jednoglasno usvojeni. Ako uzmemo u obzir da lijek prvog reda u liječenju hipertenzije treba da efikasno snižava arterijski pritisak i to kao monoterapija, da se dobro podnosi i da značajno smanjuje kardiovaskularne događaje u poređenju sa placebom, onda beta blokatori treba da ostanu lijek prvog reda, jer ispunjavaju gore navedene kriterije, imajući u vidu jedan vrlo važan momenat a to je da najnoviji antihipertenzivni lijekovi nisu upoređivani sa placebom iz etičkih razloga. Međutim, ako se od lijekova sa kojima se danas započinje liječenje hipertenzije, traži da svi budu podjednako efikasni u prevenciji kardiovaskularnih događaja, onda beta blokatori ne mogu biti više lijek prvog reda, jer gore navedene studije govore u prilog da su beta blokatori manje efikasni nego lijekovi koji blokiraju renin-angiotenzin-aldosteron sistem ili antagonisti kalcija u prevenciji nekih kardiovaskularnih događaja. Međutim, prilikom analize tih i drugih studija, mora se uzeti u obzir da su se upoređivale različite terapijske opcije, koje su se bazirale na kombinaciji više lijekova. Osim toga, u te studije su uključene skupine pacijenata koje su tačno definisane. I u LIFE i ASCOT studiji je uključeno vrlo malo ili nikako mladih pacijenata, koji bi imali najviše koristi od beta blokatora. Kliničke studije skoro uvijek primjenjuju kao referentni beta blokator atenolol, premda među beta blokatorima postoje znatne razlike tj da li su lipofilni ili hidrofilni, da li su kardioselektivni ili nisu, da li pored beta₁, beta₂ receptora blokiraju i alfa receptore (karvedilol), da li imaju ili nemaju parcijalnu agonističku aktivnost, membransku stabilizirajuću aktivnost i ujedno da li djeluju pozitivno ili negativno na metabolizam ugljenih hidrata i lipida. Razlike u djelovanju na lipidni status i metabolizam ugljenih hidrata najbolje ilustruje GEMINI studija.

Može se jako mnogo diskutovati o tome koji su lijekovi prikladni da budu lijekovi prvog ili drugog reda u liječenju hipertenzije. Međutim, savršeno se dobro zna da se kod većine pacijenata ne može monoterapijom postići ciljne vrijednosti pritiska i da će većina pacijenata tokom vremena primati kombinovanu terapiju, tako da, ustvari, nije važno sa kojim lijekom će se započeti liječenje hipertenzije. Sigurno je da će se još jako mnogo pisati o beta blokatorima i da će se oni i dalje nalaziti u žiži velikih diskusija i analiza da li oni treba da budu i dalje lijek prvog reda u liječenju hipertenzije. Sve navedeno će znatno uticati na pisanje budućih nacionalnih i internacionalnih smjernica za hipertenziju. Ipak, mora se podvući da beta blokatori ostaju i dalje izuzetno korisni i efikasni lijekovi, pogotovo kod mladih osoba, gdje je ne rijetko povećan tonus simpatikusa kao i kod osoba sa koronarnom bolešću. Kako je vrlo teško postići normalizaciju pritiska, a to se postiže kod tako malog broja liječenih hipertoničara, onda bi bilo šteta da

se lišimo te skupine lijekova, koji su se pokazali tako korisnim i učinkovitim u liječenju arterijske hipertenzije tokom zadnjih tridesetak godina. Upravo zbog toga i mi smo i u ovom drugom izdanju Vodiča i dalje uvrstili beta blokatore u lijekove prvog reda.

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 dijastolnog 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 dijastolnog 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 dijastolnog 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. Svako povećanje sistolnog pritiska za 20 mmHg ili dijastolnog pritiska za 10 mmHg, udvostručuje mortalitet od ishemijske bolesti srca i moždanog udara. Studije pokazuju da su vrijednosti arterijskog pritiska od 130 do 139/85 do 89 mmHg udružene sa više od 2 puta većim rizikom od nastanka kardiovaskularnih bolesti u poređenju sa vrijednosti arterijskog pritiska nižim od 120/80 mmHg. Što su veće vrijednosti arterijskog pritiska to je veća mogućnost nastanka infarkta miokarda, srčane insuficijencije, moždanog udara i renalnog oboljenja.

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 definiše 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 definiše 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.

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.

Dijagostički postupci obuhvaćaju :

- ponovljena mjerenja arterijskog pritiska,
- anamneza,
- fizikalni pregled,
- 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 dijelova. Medjutim, potrebno ga je često kalibrirati, jer se češće kvari. Automatski manometar se karakteriše time jer nema subjektivne greške od strane mjerioca, omogućuje automatsko mjerenje u tačno odredjenim intervalima i daje krivulje pritiska kao trajni dokument. Nedostatak mu je što je skuplji od predhodnih. 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 zapeščajnih i nekoliko naprsnih tlakomjera. Zapeščajni kao i naprsni su dosta netačni i daju samo aproksimativne, odnosno orijentacione vrijednosti pritiska i ne treba preporučivati pacijentu da ih nabavi.

Nerijetko pacijenti imaju povećane vrijednosti pritiska kada se on mjeri u ordinaciji kod 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 ambulantnim 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 kod normotenzivnih osoba. Sigurno je da se kod takvog pacijenta mora u određenim intervalima kontrolisati 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 insult, hipertrofija lijeve komore, dijabetes, dislipidemija). Osim toga, postoji i tzv. prikrivena hipertenzija (maskirana hipertenzija), gdje su vrijednosti izmjenjenog arterijskog pritiska normalne kada se mjere kod ljekara, a kada se pritisak mjeri izvan ljekarske ordinacije ili kod kuće, onda su vrijednosti povećane. Kod takvih osoba su i vrijednosti pritiska dobijene automatskim ambulantim mjerenjem također povećane. Smatra se da oko 10% odrasle populacije ima ovu vrstu hipertenzije. Utvrđeno je da je prikrivena hipertenzija udružena sa povećanim kardiovaskularnim rizikom. Na osnovu raspoloživih studija smatra se da se kod takvih osoba treba uključiti antihipertenzivna terapija.

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
<i>24-satne vrijednosti</i>	<125/80	133/82	>135/85
<i>dnevne vrijednosti</i>	<135/85	139/87	>140/90
<i>noćne vrijednosti</i>	<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 mjenjaju. Po potrebi se može vršiti i 24-satno mjerenje pritiska. Osim toga, prilikom ambulantnog mjerenje 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:

- pri sumnji na hipertenziju "bijelog mantila" i druge epizodne hipertenzije, ali bez promjena na ciljnim -organima,
- pri terapijski rezistentnoj hipertenziji,
- pri hipotenzivnim smetnjama uz antihipertenzivno liječenje
- epizode hipotenzije
- uz autonomnu disfunkciju (napr. dijabetična autonomna neuropatija).

Ambulantno mjerenje u poredjenju sa "slučajnim" mjerenjem pritiska ima daleko veću prognostičku vrijednost. Naime, postoji uska korelacija izmedju dobivenih vrijednosti ambulantnog mjerenja i hipertrofije lijeve komore kao i drugih kardiovaskularnih komplikacija. Aparati za automatsko (ambulantno) mjerenje pritiska su relativno skupi i u znatnoj mjeri se razlikuju što se tiče tačnosti, veličine, težine i šumova koje proizvode.

Mjerenje pritiska od strane ljekara

Mjerenje pritiska se obično vrši u sjedećem položaju i to nakon 5 minuta mirovanja. Nadlaktica treba da bude gola i 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 (na pr. fenilefrin u nazalnim dekongestivima). Prostorija u kojoj se vrši mjerenje pritiska treba da bude topla i bez buke. Arterijski 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, dobiće 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 zapišu. Ovo mjerenje je naročito važno na početku uključivanja terapije, kada se vrši titriranje lijeka, ili kada se mjenja 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 :

- dijagnosticiranje hipertenzije "bijelog mantila" jer su vrijednosti pritiska izmjerene u ordinaciji veće, dok su one prilikom kućnog mjerenja normalne,
- bolja reproducibilnost dobivenih vrijednosti (manje oscilacije) i time tačnija

klasifikacija,

- pouzdano i ne skupo praćenje efekata terapije,
- 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 mjerenja

	Sistolni	Dijastolni
<i>Ordinacija ili klinika</i>	140	90
<i>24-satno kontinuirano mjerenje</i>	125	80
<i>Automatsko ambulantly dnevno mjerenje</i>	135	85
<i>Automatsko ambulantly noćno mjerenje</i>	120	70
<i>Kućno mjerenje</i>	135	85

Evaluacija hipertenzivnog pacijenta

Kod svakog pacijenta sa hipertenzijom moraju se dobiti tačni anamnestički podaci i izvršiti fizikalni pregled pacijenta. Medjutim, 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 odredjenih 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 obavještenost o hipertenziji, kao i na to koliko je on spreman da saradjuje 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 koje je dovela hipertenzija (cerebrovaskularni inzulit, hipertrofija lijeve komore, angina pektorisa, infarkt miokarda, zatajivanje srca), te na lijekove koji dovode do povećanja pritiska (kontracepcija, antireumatika, 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 (na pr. renalno oboljenje, endokrina hipertenzija), onda usmjeriti ispitivanja u tom smislu. Diferencijalno dijagnostički treba pomišljati da bi se moglo raditi o drugim oblicima hipertenzije, a ne o esencijalnoj, odnosno sekundarnoj hipertenziji, kada su izrazito visoke vrijednosti arterijskog pritiska, kada je početak hipertenzije iznenadan, te o hipertenziji koja je rezistentna na terapiju ili o hipertenziji koja se javlja u najranijoj životnoj dobi. U oko 70% pacijenata sa sekundarnom hipertenzijom radi se o renoparenhimnoj hipertenziji, a u 10% o renovaskularnoj, a u 5-10% o anomalijama na krvnim sudovima. Razlikujemo sljedeće oblike sekundarne hipertenzije : renalna, endokrina, kardiovaskularna, pulmonalna, jatrogena (Tabela 4). Određeni znakovi upućuju na sekundarnu hipertenziju : 1. tipičan aspekt (facies lunata), atrofija koži i mišića, strije, ekhimoze, „ buffalo hump“ (Cushingov sindrom); 2. palpacija povećanih bubrega (policistični bubrezi); 3 vaskularni šum u abdomenu, nagli nastup hipertenzije, često akcelerirani oblik hipertenzivne bolesti, anamneza hematurije, renalne traume (renovaskularna hipertenzija); 4. nedostatak ili znatno smanjenje pulzacije femoralnih, poplitealnih i pedalnih arterija, niži pritisak na nogama nego na rukama, uzure donjih rubova rebara (koarktacija aorte); 5. glavobolja, tahikardija, tremor, znojenje, hiperglikemija, mršavljenje, paroksizmalna hipertenzija (feohromocitom).

Tabela 4. Podjela i vrste sekundarne hipertenzije

Renalna	renoparenhimna hipertenzija
	renovaskularna hipertenzija
	hipertenzija nakon transplantacije bubrega
	Liddle sindrom
Endokrina	Cushingov sindrom
	Connov sindrom (primarni hiperaldosteronizam)
	feohromocitom
	hipertireoza
	hipotireoza
	primarni hiperreninizam (sindrom Kihara-Robertson)
	hiperparatireoidizam
akromegalija	
Kardiovaskularna	koarktacija aorte
	aortalna insuficijencija
	hiperkinetski sindrom
	teška bradikardija (na pr. A-V blok III stepena)
	arteriovenske fistule, otvoreni ductus Botalli

Pulmonalna	opstruktivni noćni apneja sindrom
Jatrogena	oralni kontraceptivi
	kortikosteroidi
	ciklosporin A
	takrolimus
	nesteroidni antireumatici
	eritropoetin
	simpatikomimetici
	antiepileptici
	triciklički antidepresivi
karbenoksolon	

Prilikom detaljnog fizikalnog pregleda mora se naročito obratiti pažnja na prisustvo oštećenja ciljnih organa. Na Tabeli 5. prikazani su najvažniji momenti fizikalnog pregleda.

Tabela 5. 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 femoraliki,

ultrazvučnu pretragu abdomena, određivanje bjelančevina u urinu tokom 24 sata, što je izuzetno bitno kod dijabetičara, i ergometriju. Primjena ehokardiografije ima svoje mjesto u dijagnostičkom postupku kod pacijenata sa hipertenzijom. Stoga se ehokardiografija i vaskularni ultrazvuk smatraju preporučljivim pretragama, osobito u pacijenata u kojih oštećenje ciljnih organa nije utvrđeno rutinskim pretragama uključujući i elektrokardiogram. Ova tehnika omogućuje uvid u niz promjena na aorti i pogotovo u lijevom ventrikulu. Ehokardiografija pruža mogućnost izvođenja niza neinvazivnih hemodinamskih mjerenja koje veoma rano mogu ukazati na kompromitovane funkcije lijevog ventrikula u toku hipertenzije. 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, kompjuterska tomografija - CT). Ukoliko postoji sumnja da bi se moglo raditi o renovaskularnoj hipertenziji, uradit će se kaptoprilski test. Ako se pomišlja na feohromocitom vrši se određivanje kateholamina ili vanilmandelične kiseline, obično u 24-satnoj mokraći, a nakon toga se po potrebi nadovezuju i daljnje pretrage usmjerene na lokalizaciju tumora. Koarktacija aorte dokazuje se aortografijom.

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 6. su prikazane najvažnije nefarmakološke mjere koje mogu prevenirati ili smanjiti povećani pritisak.

Tabela 6. 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 (2,4 g natrija ili 6 g natrij hlorida)
Voditi računa o dovoljnom konzumiranju kalija, kalcija i magnezija
Povećati konzumiranje voća, povrća, (najmanje 4 puta dnevno), mliječnih prizvoda 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)
Općenito mediteranski tip ishrane (riba, povrće, voće, maslinovo ulje)
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, transcendentalna meditacija, joga, biofeedback, razne tehnike disanja

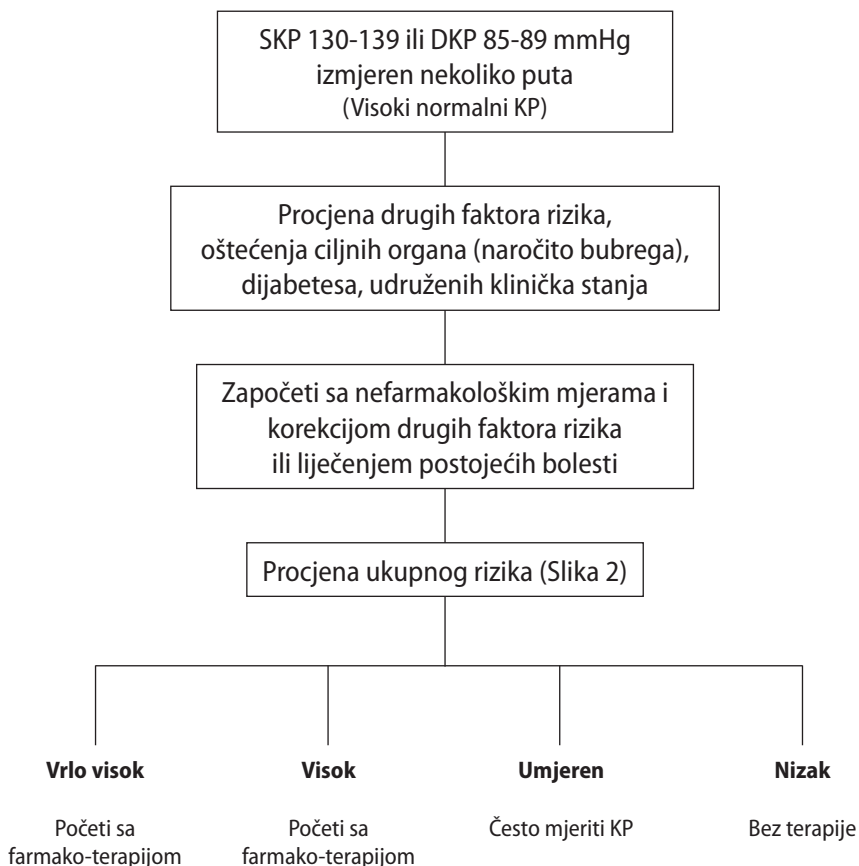
Modificirano prema: JNC-VII. Hypertension 2003;42:12006-1252.

Cilj svih nefarmakoloških mjera smanjiti pritisak, smanjiti broj antihipertenzivnih lijekova, smanjiti ukupan kardiovaskularni rizik, poboljšati prognozu pacijenta, 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

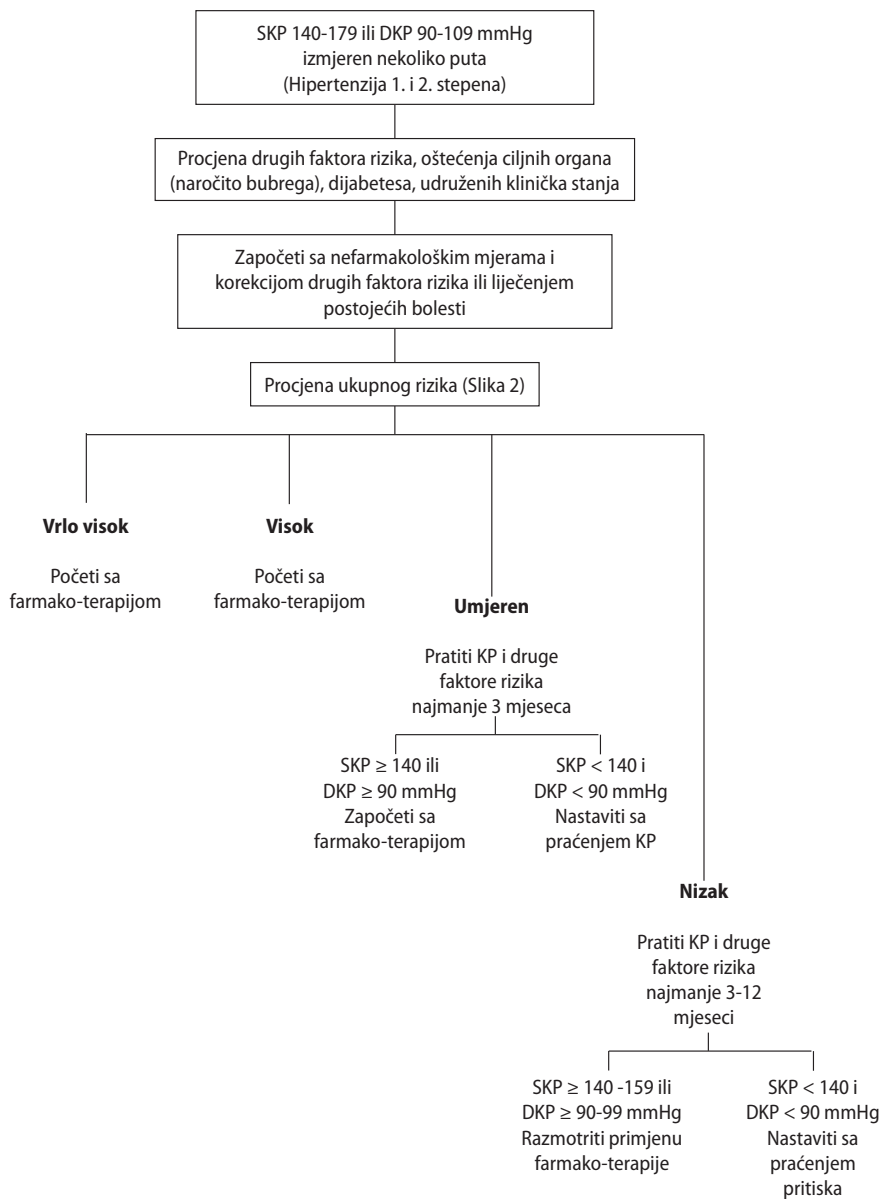
Početak liječenja antihipertenzivnom terapijom bazira se na osnovu dva kriterija: 1. ukupni kardiovaskularni rizik i 2. vrijednosti sistolnog i dijastolnog pritiska (Slika 1A, B, C, Slika 2). Ukupan kardiovaskularni rizik je jedna od indikacija da se interveniše, odnosno da se započne sa terapijom. Medjutim, niže ili više vrijednosti pritiska su bitan i vrlo važan indikator za započinjanje sa terapijom. Najnovije Evropske smjernice preporučuju da se terapija ne primijenjuje 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

ostalnih 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 Slici 1 A, B, i C prikazano je započinjanje terapije prema vrijednostima pritiska i procjeni ukupnog rizika.



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

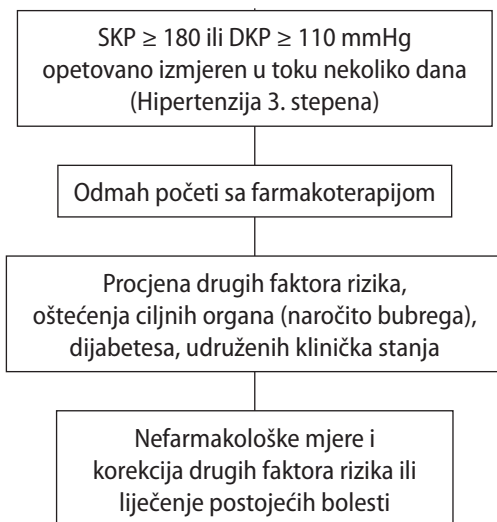
KP=krvni pritisak; SKP=sistolni krvni pritisak; DKP=dijastolni krvni pritisak



Slika 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 (SKP > 180 mmHg ili DP > 110 mmHg), treba odmah započeti sa terapijom, bez predhodne 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. (Slika 1C).



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

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 \geq 180 ili DKP \geq 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 i to su diuretici, beta blokatori, antagonisti kalcija, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzin 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 alfa₁ blokatora, nakon ALLHAT studije, oni više nemaju onaj značaj u 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 hipertoničara morati primati dva ili više antihipertenzivna 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 mora da bude diuretik., shodno JNC 7.

Od antihipertenzivnih lijekova, ukoliko nema posebnih indikacija, osnovni lijek je tiazidski diuretik, shodno JNC-7, što je netom rečeno. 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, a u sekundarno prevenciji moždanog udara su lijek izbora. Antagonisti kalcija pružaju bolju zaštitu od moždanog udara, a manje od srčane insuficijencije. Međutim, ACE inhibitori i antagonisti kalcija imaju isti efekat na ukupni morbiditet i mortalitet. Kod starijih osoba sa izoliranom sistolnom hipertenzijom prednost treba dati tiazidskim diureticima i antagonistima kalcija. Na Tabeli 7. su prikazane indikacije i kontraindikacije za najvažnije skupine antihipertenziva.

Tabela 7. Indikacije i kontraindikacije za najvažnije skupine antihipertenziva

Grupa lijekova	Stanja pogodna za primjenu (indikacije)	Apsolutne kontraindikacije	Moguće kontraindikacije
Diuretici (tiazidi)	srčana insuf.; hipertenzija starijih osoba; izolirana sistolna hipertenzija; hipertoničari afričkog porijekla	giht	trudnoća
Diuretici (H.-petlje)	renalna insuf.; srčana insuf.		
Diuretici (anti-aldosteronski)	Srčana insuf.; nakon infarkta miokarda	renalno zatajenje; hiperkalijemija	
β-blokatori	angina pectoris; nakon infarkta miokarda; srčana insuf.; trudnoća; tahiaritmije	astma; hronična obstruktivna bolest pluća; A-V blok (II i III stepena)	periferna vaskularna bolest; intolerancija glukoze; sportaši i tjelesno aktivni bolesnici
Antagonisti kalcija (dihidropiridini)	strajni bolesnici; izolirana sistolna hipertenzija; angina pectoris; periferna vaskularna bolest; ateroskleroza karotida; trudnoća		tahiaritmije; srčana insuficijencija

Antagonisti kalcija (verapamil, diltiazem)	angina pektoris; ateroskleroza karotida; supraventrikularna tahikardija	A-V blok (II i III stepena; srčana insuficijencija	
ACE inhibitori	srčana insuf.; disfunkcija lijevog ventrikula; stanje nakon infarkta miokarda; nedijabetična nefropatija; tip 1 dijabetičke nefropatije; proteinurija	trudnoća; hiperkalijemija; bilateralna stenozna bubrežnih arterija	
Antagonisti angiotenzina II	tip 2 dijabetičke nefropatije; dijabetička mikroalbuminurija; proteinurija; hipertrofija lijevog ventrikla; kašalj zbog ACE inhibitora	trudnoća; hiperkalijemija; bilateralna stenozna bubrežnih arterija	
α - blokatori	benigna hiperplazija prostate; hiperlipidemija	ortostatska hipotenzija	srčana insuficijencija

2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.

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 nedelja. 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 primjeni 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 zamjeniti 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 ili kod pacijenata sa renalnim oboljenjem .

Osobesa 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 holesterol $>3,5$ 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 holesterol ili LDL-holesterol snize za 30 i 40%, odnosno da ukupni holesterol bude $< 4,0$ mmol/l i LDL-holesterol < 2 mmol/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 predhoditi 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, antagonist kalcija, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzina II. Kod neselekcionirane hipertenzivne populacije

ni jedna od gore spomenutih skupina lijekova nije efikasnija u snižavanju povećanog pritiska od druge. Međutim, postoje bitne interindividualne 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 mediakmentnu terapiju. Međutim, ta očekivanja se nisu do sada ostvarila.

Diuretici

Od modrenih lijekova koji se danas primjenjuju, diuretici se najduže upotrebljavaju u liječenju hipertenzije (Tabela 8).

Tabela 8. 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. Tiazidski diuretici smanjuju ukupni i kardiovaskularni mortalitet, moždani udar, koronarnu bolest i srčanu insuficijenciju. Veće doze higtrotona i hidrohlorotijazida od 50 do 200 mg, koje su se prije upotrebljavale, nisu dovodile do smanjenja koronarne bolesti ili ukupnog mortaliteta. Antihipertenzivni efekat diuretika naročito dolazi do izražaja kod određene skupine pacijenata i to kod starijih, gojaznih, crnaca i kod osoba koje već primaju ACE inhibitor ili antagonist angiotenzina II. Povećavanjem doze raste broj ozbiljnih sporednih efekata. U dugoročnom liječenju hipertenzije prednost treba dati tiazidskim diureticima poput hlortalidona, hidrohlorotiazida, politiazida. Oni se mogu sa uspjehom primijeniti, kao što je netom rečeno, 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 kod starijih hipertoničara, jer pružaju zaštitu od nastanka osteoporoze. Za razliku od tiazidskih diuretika furosemid smanjuje nivo kalcija u plazmi i povećava njegovo izlučivanje. Indapamid ne samo da je efikasan u snižavanju pritiska kao što je klortalidon ili hidrohlorotiazid, nego ima manje negativno djelovanje na netoleranciju glukoze i na rezistenciju inzulina. Plazmatski poluživot indapamida iznosi 14 do 16 sati, tako da mu antihipertenzivni efekat traje duže od 24 sata. Tiazidski diuretici su efikasniji u prevenciji moždanog udara u poređenju sa beta blokatorima. 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 30 ml/min. Ne rijetko u svakodnevnoj praksi kod pacijenata sa vrlo visokim vrijednostima arterijskog pritiska primjenjuje se furosemid parenteralno, kako bi se pritisak naglo spustio, što ne treba raditi, jer su sporedni efekti takve terapije izraženiji od njezine uspješnosti. Tiazidski diuretici su efikasni antihipertenzivi, ali slabi diuretici, dok su diuretici Henleove petlje dobri diuretici, ali slabi antihipertenzivi. Diuretici Henleove petlje su lijek izbora kod teške srčane insuficijencije. Ujedno su lijek izbora u inicijalnoj fazi akutnog edema pluća. Tiazidski diuretici su kontraindicirani kod teške renalne insuficijencije, hipokalijemije, ventrikularnih aritmija. Prekomjerno unošenje soli može u znatnoj mjeri da smanji antihipertenzivni

efekat diuretika. Nesteroidni antireumatici kao i selektivni COX-2 inhibitori mogu također da smanje antihipertenzivno djelovanje diuretika. Ukoliko se prestane sa aplikacijom diuretika vrlo brzo dolazi do skoka pritiska.

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. Triamteren može dovesti do nastanka bubrežnih kamenaca. Kako je antagonist folne kiseline, ne treba ga upotrebljavati u toku trudnoće. Kada se primjenjuju tiazidski diuretici i diuretici Henleove petlje, preporučuje se dijeta bogata kalijem. Pri jače izraženoj hipokalemiji indicirano je korektivno liječenje hipokalemije lijekovima koji sadržavaju kalijev hlorid ili citrat. Diuretici koji štede kalij u ovoj indikaciji imaju prednost. Nije preporučljivo kalij rutinski primijenjivati. Kada se kalij tako duže primjenjuje može čak doći i do perforacije crijeva i to ako se primjenjuju „retard“ pripravci umjesto solucije. Prednost treba dati kalijevom citratu u odnosu na kalijev hlorid. Potrebne su mjere opreza ili ne primijenjivati kombinaciju diuretika koji štede kalij sa ACE inhibitorim, pogotovo kod starijih osoba s oštećenom bubrežnom funkcijom, jer može doći do teške i po život opasne hiperkalemije. Antagonist aldosterona, spironolakton je efikasan antihipertenzivni lijek, ali dovodi do endokrinoloških sporednih efekata (ginekomastija, impotencija, mastodinija, poremećaj menstrualnog ciklusa), što značajno umanjuje kvalitet života pacijenta. U stvari, spironolakton je došao u žižu interesovanja nakon objavljivanja rezultata RALES studije. U toj studiji spironolakton je doveo do smanjenja ukupnog mortaliteta za 30% kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Istovremeno RALES studija je pokazala da aldosteron ima izrazito profibrotično i proapoptotično djelovanje, tako da se blokadom tog hormona postiže značajna klinička korist pogotovo kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Selektivni blokator aldosterona eplerenon lišen je endokrinoloških sporednih efekata do kojih dovodi spironolakton, tako da će se njemu dati prednost u liječenju hipertenzije. Eplerenon se je pokazao podjednako efikasan kao i enalapril, u dozi od 40 mg, u smanjenju hipertrofije lijevog ventrikula kao i arterijske hipertenzije. Početna doza eplerenona iznosi 50 mg, a maksimalna 100 mg. Antihipertenzivni efekat se uočava unutar 2 nedelje, a maksimalni efekat se postiže unutar 4 nedelje. Indiciran je i kod pacijenata nakon preboljelog infarkta miokarda sa sistolnom disfunkcijom lijevog ventrikula (EF < 40%) i kliničkim znacima srčane insuficijencije, a u prilog čega govori EPHEBUS studija. Kontraindiciran je ako je kalij $\geq 5,5$ mEq/L i klirens kreatinina ≤ 30 ml/min. Glavni nedostatak eplerenona je njegova visoka cijena.

Sporedni metabolički efekti do kojih dovode diuretici, uključujući hipokalijemiju, hiperglikemiju, dislipidemiju, hiperuricemiju, hipomagnezemiju, hiponatremiju

ovise, uglavnom, od aplicirane doze. Ako se primjenjuju u malim dozama, kao što je gore rečeno, mala je vjerovatnoća da će doći do većih metaboličkih poremećaja. Ne rijetko dovode i do impotencije. Problem se može riješiti primjenom sildenafil, pod uslovom da pacijent ne prima i nitrata. Ukoliko se diuretici kombinuju sa drugim antihipertenzivnim lijekovima, onda ih ne treba kombinovati sa lijekovima koji negativno djeluju na metabolizam lipida i ugljenih hidrata (beta blokatori), nego sa ACE inhibitorima, antagonistima angiotenzina II ili sa antagonistima kalcija, koji ne djeluju negativno na metabolizam lipida i ugljenih hidrata. U novije vrijeme se mnogo raspravlja da li diuretici mogu dovesti do renalnog karcinoma. Odgovor je ne, odnosno diuretici mogu dovesti do karcinoma ne više nego beta blokatori ili antagonisti kalcija.

Alfa blokatori

Alfa blokatori ne spadaju više u lijekove prvog reda (Tabela 9).

Tabela 9. 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 pogotovo kod pacijenata koji pored hipertenzije imaju i hipertrofiju prostate. Alfa₁ blokatori blokiraju samo postsinaptičke alfa₁ receptore, ostavljajući neoponirane alfa₂ receptore, pa zato ne dolazi do aktivacije simpatičnog živčanog sistema, ni do tahikardije, palpitacija, porasta minutnog volumena i povećanog otpuštanja renina. Dovode do smanjenja periferne vaskularne rezistencije, a da se prilikom toga bitnije ne mijenja minutni volumen. Dosta često dovode do retencije tekućine, vjerovatno zbog toga jer manje suprimiraju djelovanje renina i aldosterona, nego drugi adrenergični inhibitori. Nedostatak im je što mogu dovesti do posturalne hipotenzije (tzv. efekat prve doze), a što se može izbjeći adekvatnim doziranjem. Kod većine pacijenata sporedni efekti se smanjuju ukoliko se nastavi sa daljnjom aplikacijom. U te sporedne efekte se ubrajaju: glavobolja, vrtoglavica, umor i slabost. Antihipertenzivni efekat se može uporediti sa antihipertenzivnim efektom diuretika, beta blokatora, ACE inhibitora i antagonista kalcija. Podjednako su efikasni i kod bijelaca i kod crnaca. Pored prazosina, koji je bio prvi alfa₁ blokator koji se primjenjivao u liječenju hipertenzije, i glavni nedostatak mu je bio kratkotrajnost djelovanja ($t_{1/2}$ je 3

sata), danas se još upotrebljavaju terazosin, doksazosin, ketanserin i urapidil. Kod pacijenata koji su rezistentni na dva ili više antihipertenzivna lijeka, uključivanjem doksazosina u terapijsku shemu postiže se efikasna kontrola arterijskog pritiska. Kao što je gore rečeno doksazosin, tamsulosin i terazosin dovode do značajnog ublažavanja simptoma kod benigne hipertrofije prostate, te se danas jako mnogo primjenjuju u toj indikaciji. Kod osoba koje ne boluju od hipertenzije, a boluju od benigne hipertrofije prostate prednost treba dati tamsulosinu, koji je selektivan za α_{1A} podskupinu receptora koji se nalaze upravo u prostati. Primjenom tamsulosina izbjegava se nepotrebno sniženje arterijskog pritiska kod pacijenata s hipertrofijom prostate. Urapidil je selektivni antagonist alfa₁ receptora sa dodatnim centralnim hipotenzivnim mehanizmom, koji se, najverojatnije, odigrava preko 5HT₁ receptora. Ne djeluje na imidazolinske receptore odnosno alfa₁ receptore. Primjenjuje se peroralno u liječenju hipertenzije, a parenteralno se primjenjuje kod hipertenzivnih kriza. Neselektivni alfa blokator fentolamin upotrebljava se za liječenje i prevenciju hipertenzivne krize u bolesnika sa feohromocitomom, pogotovo zbog manipulacije tumora u toku operativnog zahvata. Prilikom primjene fentolamina mora se istovremeno primijeniti i beta blokator! Fenoksibenzamin je indiciran u prevenciju hipertenzivne krize u slučaju inoperabilnog feohromocitoma. Za dugotrajnu antihipertenzivnu terapiju oba netom spomenuta lijeka nemaju važnost. Alfa blokatore treba izbjegavati kod osoba sklonih ortostatskoj hipotenziji. Fentolamin je kontraindiciran kod pacijenata sa stabilnom ili nestabilnom anginom pektoris i sa akutnim infarktom miokarda.

Beta blokatori

Dugi niz godina beta blokatori su spadali među najviše propisivanim antihipertenzivnim lijekovima. (Tabela 10). Beta blokatori su postali bazičan i nezaobilazan lijek u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda i kod hronične srčane insuficijencije. 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 i shodno tome dolazi do smanjenja periferne vaskularne rezistencije. Hemodinamski efekti se očito mijenjaju tokom vremena. Dolazi do pada minutnog volumena (sa izuzetkom pindolola, koji ima vrlo jaku parcijalnu agonističku aktivnost) i hronično ostaje niži. Periferna vaskularna rezistencija u početku raste, kasnije dolazi do njezinog smanjenja, ali se ona neće nikada vratiti u one granice koje su bile prije nego što se je aplicirao beta blokator.

Tabela 10. 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/min iv
Karteolol	–	+	–	2.5 - 10
Karvedilol	–	–	+	12.5 – 50 mg
Labetalol	–	–	+	200 – 1200 mg
Metoprolol	++	–	–	50 – 200 mg
Nadolol	–	–	–	20-320 mg
Nebivolol	++	–	–	2.5 -10 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 hidrofilni, oni imaju, manje ili više, podjednak antihipertenzivni učinak. Beta blokatori su naročito indicirani kod pacijenata sa povećanim adrenergičnim tonusom, kod pacijenata sa anginom pektoris i u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda. Sa uspjehom se mogu kombinirati sa diureticima i antagonistima kalcija iz skupine dihidropiridina. Međutim, ako se kombinuju sa diureticima povećan je rizik od nastanka dijabetesa melitusa. 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. Antihipertenzivni efekat beta blokatora je uporediv sa diureticima, ACE inhibitorima, antagonistima kalcija. Međutim, svi beta blokatori ne postižu cjelovit antihipertenzivni efekat tokom 24 sata, te na taj način pacijent ne može biti zaštićen od naglog jutarnjeg skoka pritiska i svih fatalnih kardiovaskularnih komplikacija (akutni infarkt miokarda, maligni poremećaji ritma, cerebro-vaskularni inzult, iznendana smrt). Interesantno je spomenuti da se beta blokatori mogu upotrebiti, kao ni jedno drugo antihipertenzivno

sredstvo, kod niza drugih oboljenja, kao što su hipertrofična kardiomiopatija, hiperkinetski sindrom, glaukom, migrena, hipertireoza, esencijalni tremor, poremećaji ritma. Kao antiaritmici 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, nebivolol). Beta blokatori su se pokazali manje efikasnim u liječenju hipertenzije kod starijih pacijenata i crnaca, jer i jedni i drugi imaju niske vrijednosti renina.

U beta blokatorima vazodilatatorni efekt spada labetalol, čiji se vazodilatatorni efekat odigrava preko alfa blokade, kao i karvedilola, potom celiprolol i nebivolol. Celiprolol, kardioselektivan beta blokator, ima sličan vazodilatatorni efekat kao karvedilol i nebivolol. Nebivolol je prvi beta blokator koji svoj antihipertenzivni efekat najvećim djelom postiže oslobađanjem dušičnog oksida. Ujedno on je i kardioselektivan. Karvedilol posjeduje i dodatna svojstva i to antioksidativno, antiproliferativno, antiapoptotično, antiendotelinsko. Za razliku od drugih beta blokatora ne djeluje negativno na metabolizam lipida i ugljenih hidrata.

Dobro su poznati sporedni efekti beta blokatora i to brohospazam, Raynaudov fenomen, umor, impotencija, porast tjelesne težine, pogoršanje osjetljivosti na inzulin, nastanak dijabetesa, povećanje triglicerida i smanjenje HDL-holesterola, neznatno povećanje kalija, nesаница, živi snovi. Kardioselektivni beta blokatori trebali bi dovesti do manje sporednih efekata na nivou beta₂ receptora. Lipofilni beta blokatori poput propranolola, oksprenolola, timolola dovode do većeg broja sporednih efekata na nivou centralnog nervnog sistema, nego hidrofilni, nadolol, sotalol, atenolol. U kontraindikacije spadaju blok II i III stepena, sindrom bolesnog sinusnog čvora, akutno zatajivanje srca (akutni edem pluća), kardiogeni šok, vazospastična angina pectoris, metabolička acidoza, akutni napad astme, uznapredovala okluzivna bolest perifernih arterija, teška depresija (izbjegavati propranolol). Ako se naglo prekine sa davanjem beta blokatora, pogotovo kod pacijenata sa koronarnom bolešću i hipertenzijom, dolazi do sindroma ustezanja, koji se manifestuje ne samo naglim skokom pritiska, nego i povećanim brojem anginoznih napada, infarktom miokarda i iznenadnom smrću.

Antagonisti kalcija

Antagonisti kalcija su uvedeni u liječenju angine pectoris sedamdesetih godina prošlog stoljeća, a osamdesetih godina u liječenju hipertenzije. Antagonisti kalcija imaju podjednak antihipertenzivni učinak kao i diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II. Postoje tri velike skupine antagonista kalcija i to dihidropiridini (nifedipin), fenilalikalamini (verapamil), benzotiazepini

(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. Pretežno su vazodilatatori. Prva generacija dihidropiridina poput nifedipina, neznatno djeluje na kontraktilnost miokarda. Druga odnosno treća generacija poput, felodipina, nikardipina i amlodipina više djeluju kao vazodilatatori, nego što utiču na kontraktilnost miokarda ili na sprovodni sistem srca. U tu skupinu također spadaju i lacidipin, lerkandipin, manidipin i nitrendipin. 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. Antihipertenzivni efekat im je neovisan od unosa natrija. Antagonisti kalcija imaju blagi natriuretski efekat. Dodavanjem diuretika postiže se dodatni antihipertenzivni efekat, kao što se to vidi kada se diuretik doda beta blokatoru. Mogu da se primijene kao monoterapija i sa njima se može započeti liječenje hipertenzije, pogotovo kod angine pectoris ili Raynaudovog sindroma ili supraventrikularne tahikardije (nedihidropiridini). Danas nam stoje na raspolaganju i dugodjelujući antagonisti kalcija čiji se antihipertenzivni efekat očituje tokom 24 sata. (Tabela 11). Jedna od glavnih razlika između starijih i novijih antagonista kalcija leži u dužini njihovog djelovanja. Poseban oblik i preparacija verapamila (240 mg) omogućava efikasnu kontrolu pritiska tokom 24 sata, dok amlodipin sam po sebi ima dug plazmatski poluživot (35-50 sati), tako da se njegov antihipertenzivni efekat očituje čak i onda ako pacijent zaboravi da ga svakog dana uzme.

Tabela 11. 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	10-40
Lerkanidipin	1.5 - 3	4 - 9	10-30

Dihidropiridini su naročito indicirani kod sljedeće skupine hipertenzivnih pacijenata: stariji pacijenti, pacijenti sa izoliranom sistolnom hipertenzijom, sa anginom pectoris, perifernim vaskularnim oboljenjem, aterosklerotični procesom na karotidama, i u toku trudnoće. U poređenju sa placebom antagonisti kalcija smanjuju moždani udar, koronarnu bolest, velike kardiovaskularne događaje i kardiovaskularnu smrt. U poređenju sa diureticima i beta blokatorima, podjednako djeluju na ukupni i kardiovaskularni mortalitet. Međutim, dovode do povećanog zatajivanja srca. Kod hipertenzivne nefropatije i dihidropiridini i nedihidropiridini podjednako smanju arterijski pritisak, ali nedihidropiridini, kao što je već rečeno, neuporedivo bolje smanjuju proteinuriju. Premda beta blokatori ostaju lijek izbora u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda, mogu se primijeniti i antagonisti kalcija, pogotovo ako su beta blokatori kontraindicirani, i to verapamil, pod uslovom da je očuvana funkcija lijevog ventrikula. Antagonisti kalcija sa dugim djelovanjem (amlodipin) su se pokazali efikasnim naročito kod pacijenata sa hipertenzijom i koronarnom bolešću.

Antagonisti kalcija ne dovode do metaboličkih poremećaja, te se zbog toga mogu sa sigurnošću primjeniti i kod dijabetičara. Medjutim, kod dijabetičara sa proteinurijom ne treba primijeniti dihidropiridine kao što je gore rečeno, jer nemaju antiproteinurički efekat, dok verapamil i diltiazem pokazuju sličan antiproteinurični efekat kao i ACE inhibitori. 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 pogotovo dihidropiridini (amlodipin). Relativno rijetko dovode do opstipacije (verapamil), do gingivalne hiperplazije (dihidropiridini) i do impotencije. Opisani su slučajevi ginekomastije. Istovremena primjena nesteroidnih antireumatika neće smanjiti antihipertenzivni efekat antagonista kalcija, što nije slučaj sa drugim antihipertenzivnim lijekovima. Istovremeno uzimanje grejpfruta sa felodipinom i nifedipinom može da poveća njihovu plazmatsku koncentraciju i dužinu djelovanja, a što nije slučaj sa amlodipinom. Kratkodjelujući dihidropiridini poput nifedipina nemaju više mjesta u liječenju hipertenzije kao ni drugih kardiovaskularnih oboljenja. Dugodjelujući nifedipin

GITS se sa uspjehom upotrebljava u liječenju hipertenzije. Za nifedipin je dokazano, kao i za druge antagoniste kalcija, da posjeduje vaskuloprotektivno djelovanje, pogotovo na nivou karotidnih arterija.

ACE inhibitori

Ace inhibitori su danas ne samo jedan od najznačajnijih lijekova u liječenju srčane insuficijencije, nego imaju i ključnu ulogu u terapiji hipertenzije i ujedno imaju izrazito kardioprotektivno, vaskuloprotektivno i renoprotektivno djelovanje. (Tabela 12).

Tabela 12. ACE inhibitori

Lijek	Predlijek	Put eliminacije	Dužina djelovanja (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-hepatični	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 sprječavaju pretvaranje angiotenzin I u angiotenzin II. Angiotenzin konvertirajući enzim cijepa kinine, i naročito jaki vazodilatator bradikinin. Blokiranjem kininaze II (sinonim za angiotenzin konvertirajući enzim) pomoću ACE inhibitora, sprječava se razgradnja bradikinina kao i stvaranje angiotenzina II. Bradikin sa svoje strane stimulira oslobađanje dušičnog oksida (NO) putem aktivacije endotelnih B₂ receptora kao i vazodilatatornih prostaglandina. Povećane vrijednosti bradikinina dovode do povećanog otpuštanja tkivnog plazminogena aktivatora. 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. Smanjuju povećanu aktivnost simpatičnog nervnog sistema, što se inače, viđa nakon primjene vazodilatatora. Rezultat toga je da ne dolazi do povećanja minutnog volumena, a što se susreće

kada se primjene direktni vazodilatatori poput hidralazina. Blokiraju lučenje endogenog endotelina i popravljaju endotelnu disfunkciju. ACE inhibitori smanjuju oksidativni stres. 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 fosinopрила, spirapрила i donekle, trandolapрила, koji imaju dvostruki put eliminacije i to preko jetre i bubrega. Među njima postoji velika razlika u biološkoj raspoloživosti, ali to se očituje u maloj razlici, što se tiče kliničkih efekata. To se tumači različitim stepenom vezivanja za konvertirajući enzim, njihovom sposobnošću da prodiru u tkiva i načinom izlučivanja, što doprinosi njihovom cjelokupnom djelovanju. ACE inhibitori poboljšavaju osjetljivost inzulina i općenito povoljno djeluju na metabolizam glukoze. Dokazano je da smanjuju incidenciju novonastalog dijabetesa. Nesteroidni antireumatici smanjuju antihipertenzivni efekat ACE inhibitora, blokirajući stvaranje vazodilatatornih prostaglandina.

Kliničke studije pokazuju da im je antihipertenzivni učinak uporediv sa učinkom drugih antihipertenzivnih lijekova. Sa uspjehom se mogu primijeniti kao monoterapija, pogotovo kod mlađih osoba i gdje su povećane vrijednost renina. Crnci kao i starije osobe slabije reaguju na ACE inhibitore, zbog nižih vrijednosti renina. Mogu se sa uspjehom kombinovati sa diureticima i antagonistima kalcija. U slučaju primjene sa diureticima koji štede kalij, potrebne su mjere opreza, jer može doći do hiperkalijemije. Ukoliko su vrijednosti kreatinina veće od 220 $\mu\text{mol/L}$, a kalija 5 $\mu\text{mol/L}$, onda se ACE inhibitori ne mogu kombinovati sa spironolaktonom i eplerenonom. Kombinacija ACE inhibitora i antagonista angiotenzina II se sve više primjenjuje da bi se smanjila proteinurija i to znatno više nego kada se ovi lijekovi primjene kao monoterapija. ACE inhibitori imaju izrazito renoprotektivno i antiproteinurično djelovanje, te im se prednost daje kod dijabetesa 1 sa nefropatijom, a kod dijabetesa 2 sa nefropatijom prednost se daje antagonistima angiotenzina II. U poređenju sa diureticima i beta blokatorima pružaju neznatno manju zaštitu od moždanog udara, a u poređenju sa antagonistima kalcija pružaju bolju zaštitu od srčane insuficijencije, a slabiju od moždanog udara. Ujedno pružaju manju zaštitu od moždanog udara u poređenju sa antagonistima angiotenzina II. Najčešći sporedni efekat koji se javlja je kašalj, i to kod 10-20% slučajeva. Vjerovatno se javlja zbog povećanog stvaranja bradikina 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. Od sporednih efekata spomenimo i hiperkalijemiju, koja se javlja u 10%. Mogu dovesti i do hipoglikemije i to kod inzulinoovisnog

i inzulinoneovisnog dijabetesa i to, vjerovatno, jer ACE inhibitori povećavaju osjetljivost na inzulin. Kontraindicirani su u toku trudnoće, bilateralne stenozе bubреžne arterije i unilateralne stenozе sa solitarnim bubреgom, kod teške aortalne stenozе i obstruktivne kardiomiopatije, potom ukoliko su vrijednosti kalija u serumu veće 5,5 mEq/L i ne mogu se sniziti, i kod pacijenata s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min.

Antagonisti angiotenzina II

Kako ACE inhibitori postižu svoj antihipertenzivni efekat prevashodno blokirajući stvaranje angiotenzina II, to je otkriće i uvođenje antagonista angiotenzina II u liječenje hipertenzije značio korak dalje, jer oni blokiraju AT₁ receptore, preko kojih angiotenzin II postiže sve svoje negativne efekte, uključujući i presorne efekte (Tabela 13). Prema tome, antagonisti angiotenzina II postižu cjelovitiju blokadu RAAS, a što nije slučaj sa ACE inhibitorima. 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. Pored toga, uz ACE inhibitore, kao što je već rečeno, postali su nezaobilazan lijek u liječenju dijabetične nefropatije.

Tabela 13. 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
Olmесartan-medoksomil	10 - 15	Da	20 - 40

Prevashodno su indicirani tamo gdje se ACE inhibitori ne mogu primijeniti zbog kašlja ili drugih sporednih efekata. 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. Upravo zbog toga ne javljaju se sporedni efekti koji su vezani za bradikinin i to kašalj i angioneurotski edem. Općenito, imaju vrlo mali broj sporednih efekata. Ustvari, u ne malom broju studija broj njihovih sporednih efekata bio je ravan placebo.

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. Kod nedijabetičnog renalnog oboljenja kombinacija losartana i trandolaprila značajno smanjuje proteinuriju. Većina antagonista angiotenzina II se metabolizira preko jetre, ili se direktno izlučuju preko žuči ili bubrega. Dobar antihipertenzivni efekat se već uočava nakon jedne sedmice, a maksimalni efekat se postiže između 3 i 6 nedelje. Svih 7 antagonista angiotenzina II imaju uporediv antihipertenzivni efekat, koji se pojačava ako im se doda diuretik. Od svih antagonista angiotenzina II telmisartan ima najduži poluživot od 24 sata i to u dozi od 40 do 80 mg. Jedino losartan posjeduje i urikozurikan efekat. Antagonisti angiotenzina II pružaju bolju zaštitu od moždanog udara nego beta blokatori i ACE inhibitori. Prema tome, značajno smanjuju moždani udar, srčanu insuficijenciju, ali nemaju značajnijeg uticaja na koronarnu bolest ili na ukupni kardiovaskularni mortalitet. Kod srčane insuficijencije podjednako su efikasni kao i ACE inhibitori. Ako se kombinuju sa ACE inhibitorima kod srčane insuficijencije, neće dovesti do daljnjeg smanjenja ukupnog mortaliteta, ali dovode do smanjenja broja hospitalizacija. Ne preporučuje se kombinacija ACE inhibitora i antagonista angiotenzina II u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda. Kontraindicirani su u toku trudnoće, dojenja, bilateralne stenozе bubrežne arterije ili unilateralne stenozе sa solitarnim bubregom. Nisu zabilježene značajne farmakokinetičke interakcije s diureticima, fenobarbitonom, cimetidinom, digoksinom, varfarinom. Jedan od nedostataka im je relativno visoka cijena.

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 14).

Tabela 14. 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 fiksni kombinacija sa drugim antihipertenzivima.

Reserpin je efikasno antihipertenzivno sredstvo i jeftino. Međutim, dovodi do niza ozbiljnih sporednih efekata, poput teške depresije do sklonosti samoubistvu, naročito kod starijih osoba, gdje ionako postoji sklonost involutivnoj melanholiji, potom do proljeva, pospanosti, sedacije tako da se danas 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 konfornije za pacijenta, čime se istovremeno popravlja 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 dulje traje nego gvanabenza 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 15).

Tabela 15. Izravni vazodilatatori

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

Nakon njihove aplikacije do pada pritiska dolazi usljed relaksacije glatke vaskularne muskulature. Kao kompenzatorna 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 se primjenjuje u terapiji teške simptomatske hipertenzije, koja se ne može efikasno kontrolisati diureticima i beta blokatorima. S uspjehom se može primjeniti kod pacijenata s renalnom insuficijencijom i hipertenzijom.

HIPERTENZIVNE KRIZE

Hipertenzivna kriza se definiše vrijednostima dijastolnog pritiska iznad 130 mmHg, a sistolnog >220 mmHg i zahtijeva hitno snižavanje povećanog arterijskog pritiska sa parenteralno apliciranim antihipertenzivnim lijekovima sa ciljem da se preveniraju akutna oštećenja ciljnih organa, ili da se ograniče gdje su ciljni organi već zahvaćeni patološkim procesom. 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.

Kod hipertenzivne krize, kao što je gore rečeno, dijastolni pritisak je obično veći od 130 mmHg, ali nema absolutne granice iznad koje će se razviti hipertenzivna emergencija i ispod koje se neće nikada razviti. Incidencija hipertenzivnih kriza je dosta visoka kod sekundarnih oblika hipertenzije i to naročito kod feohromocitoma, akutnog glomerulonefritisa i eklampsije. Ne smije se zaboraviti da se hipertenzivna kriza većinom javlja u toku esencijalne hipertenzije, koja je daleko najčešći oblik hipertenzivne bolesti.

Podjela hipertenzivnih kriza

Hipertenzivne krize se dijele na hipertenzivne emergencije i hipertenzivne urgencije. Ta podjela na hipertenzivnu emergenciju i hipertenzivnu urgenciju je potrebna, jer ona diktira terapijski pristup ovim patološkim stanjima..

Hipertenzivna emergencija se definiše kao situacija koja zahtijeva hitno snižavanje pritiska, da bi se na taj način prevenirala ili ograničila oštećenja na ciljnim organima. Osim toga, hipertenzivna emergencija zahtijeva snižavanje pritiska parenteralnom primjenom lijekova u roku od nekoliko sati, zbog akutnih ili progresivnih promjena na ciljnim organima.

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, pacijent treba da bude smješten u intenzivnu njegu i 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, intrakranijalno krvarenje, moždani infarkt
Srce	Infarkt miokarda, nestabilna angina pektoris, akutni edem pluća, srčana insuficijencija
Bubrezi	Akutna bubrežna insuficijencija
Placenta	Eklampsija

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

U sklopu hipertenzivne krize, tačnije rečeno u sklopu hipertenzivne emergencije javlja se najteži oblik akutnog hipertenzivnog sindroma a to je maligna hipertenzija, sa svojim specifičnim značajkama, obilježijima, tokom, specifičnim terapijskim pristupom, neizvjesnim, do nedavno vrlo često fatalnim ishodom.

Maligna hipertenzija

Za malignu hipertenziju karakteristični su značajno povećanje pritiska (često dijastolnog >130 mmHg ili >140 mmHg) i pojava edema papile (fundus hypertonicu malignus) što je jedna od značajki maligne hipertenzije.

Maligna hipertenzija se može javiti u bilo kojoj starosnoj skupini, ali se rjeđe viđa kod osoba iznad 70 godina starosti. Češće se javlja kod muškaraca nego kod žena, i češće kod crnaca nego kod bijelaca. Rijetko se viđa u razvijenim zemljama, dok se često susreće u zemljama u razvoju. Ne rijetko se viđa kod osoba koje pripadaju nižem socijalnom statusu. Uočilo se da su osobe, godinu dana prije nego što se kod njih razvila maligna hipertenzija, bile duže vremena izložene prevelikom fizičkom i mentalnom opterećenju i da su nedovoljno spavale. Maligna hipertenzija može

biti određena faza esencijalne ili neke druge sekundarne hipertenzije do koje je došlo razvojem i napredovanjem hipertenzivne bolesti.

Etiologija i patogeneza. U osnovi patomorfološkog substrata je fibrinoidna nekroza arterija i arteriola, odnosno nekrotizirajući arteriolitis sa progresivnim zatajivanjem bubrega. i letalnim završetkom unutar godinu dana ako se adekvatno, svrsishodno i efikasno ne liječi. Tipične lezije, koje se najbolje vide na bubrežima, karakteriziraju se hiperplastičnom arteriosklerozom i ubrzanim propadanjem glomerula. Maligna hipertenzija je nespecifična posljedica vrlo visokih vrijednosti pritiska. Bilo koji oblik hipertenzije može da progredira prema malignoj fazi i to neki oblici bez aktivacije renin-angiotenzin sistema ili drugih humoralnih mehanizama. Pored toga, danas se smatra da povećani pritisak nije jedini faktor u nastanku maligne hipertenzije, nego da i drugi momenti igraju važnu ulogu, kao što su imunološke promjene, intravaskularna koagulacija, zatajivanje bubrega, pušenje, oralni kontraceptivi i vazoaktivne supstance.

Klinička slika. Za razliku od pacijenata gdje nije prisutna maligna hipertenzija i gdje u većini slučajeva nema simptoma, pacijenti sa malignom hipertenzijom u većini slučajeva imaju simptome. Može se desiti da pacijent negira tegobe i simptome prije nego što se razvije maligna hipertenzija i prije nego što dođe do destrukcije bubrega, zatajivanja srca i do znatnog oštećenja moždane funkcije.

Po mogućnosti treba dobiti tačne anamnestičke podatke i izvršiti detaljan pregled pacijenta. Važno je ustanoviti da li su prisutni specifični simptomi koji govore u prilog oštećenja određenih ciljnih organa. Bol u predjelu grudne kosti govori u prilog angine pekoris ili infarkta miokarda ili disecirajuće aneurizme aorte. Neurološki simptomi u vidu grčeva govore u prilog da je zahvaćen centralni nervni sistem, ili da je izmijenjena svijest, što može govoriti u prilog hipertenzivne encefalopatije. Detaljnim fizikalnim pregledom će se utvrditi da li je došlo do promjena na ciljnim organima. Arterijski pritisak se mora izmjeriti na obje ruke. Signifikantna razlika u dobivenim vrijednostima pritiska pobuđuje sumnju da se radi o disecirajućoj aneurizmi. Pregled fundusa je *condicio sine qua non* da bi se razlikovala hipertenzivna emergencija, odnosno maligna hipertenzija (edem papile!) od hipertenzivne urgencije. Prilikom pregleda srca mora se naročito obratiti pažnja da li su prisutni znaci srčane insuficijencije (povećan jugularni venski pritisak, treći srčani ton ili pojava galopa). Neurološkim pregledom se treba procijeniti stepen svjesnosti, potom utvrditi da li su prisutni znaci meningealne iritacije, vidno polje i utvrditi da li su prisutni fokalni neurološki ispadi.

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

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

Hipertenzivna encefalopatija

Hipertenzivna encefalopatija koja se može javiti u sklopu maligne hipertenzije je iznenadni i značajan skok pritiska sa jakim glavoboljom, praćenom promjenama u mentalnom statusu pacijenta. Maligna hipertenzija nije sinonim za hipertenzivnu encefalopatiju, koja je samo dio spektra maligne hipertenzije. Ona se definiše kao akutni organski moždani sindrom (akutna encefalopatija ili delirijum) i rezultat je zatajivanja gornje granice moždane vaskularne autoregulacije. Klinički hipertenzivna encefalopatija se karakteriše akutnim ili subakutnim početkom letargije, konfuzijom, jakim glavoboljom, povraćanjem, 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.

Sa promjenama arterijskog pritiska, cerebralni krvni sudovi se šire ili stežu da bi održali konstantan nivo cerebralnog protoka krvi. Proces autoregulacije je kontroliran od strane simpatičkog nervnog sistema. Kada je prisutna hronična hipertenzija onda su krvni sudovi adaptirani na hronično povećanje arterijskog pritiska sa određenim strukturalnim promjenama. Moždani protok krvi je regulisan u određenim specifičnim granicama. Kod normotenzivnih osoba moždani protok krvi ostaje nepromijenjen između srednjih vrijednosti od 60 i 120 mmHg. Ako srednji arterijski pritisak poraste, kompenzatorna moždana vazokonstrikcija ograničava moždanu hiperperfuziju. Međutim, ako srednji arterijski pritisak iznosi 180 mmHg ili više, autoregulacija ne funkcionira više. 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, ekstravazacijom plazme i plazmatskih proteina kroz zid krvnog suda, moždanim edemom i mikrohemoragijskim formacijama.

Hipertenzivna encefalopatija sa svojim kliničkim manifestacijama je reverzibilna ukoliko se na vrijeme primijeni adekvatna terapija. Interesantno je spomenuti da kod normotenzivnih osoba kod kojih dolazi do naglog skoka pritiska, može se razviti hipertenzivna encefalopatija i kod relativno nižih vrijednosti arterijskog pritiska. To se može desiti kod djece sa akutnim glomerulonefritisom i kod mladih žena sa eklampsijom. Znači da kod pacijenata kod kojih je hipertenzija prisutna niz godina manja je mogućnost da dođe do hipertenzivne encefalopatije i to samo onda kada su znatno veće vrijednosti arterijskog pritiska.

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza hipertenzivnih kriza

Kod postavljanja dijagnoze mora se brzo utvrditi da li je došlo i u kojem opsegu do akutnog oštećenja ciljnih organa i da li se mogu utvrditi etiološki momenti koji su doveli do hipertenzivne emergencije u sklopu maligne hipertenzije. Dijagnostička obrada ne smije da bude opravdanje i izgovor za odlaganje neophodne terapije. Pored tačno dobivenih anamnestičkih podataka, mora se izvršiti, kao što je gore rečeno, detaljan kardiološki kao i neurološki pregled pacijenta uključujući i funduskopiju. Neophodno je uraditi osnovne laboratorijske pretrage i to urea, mineralogram, kreatinin, kompletna krvna slika, elektrokardiogram, rtg snimak pluća i srca, i pregled urina. U pojedinim slučajevima bilo bi korisno odrediti reninsku plazmatsku aktivnost kao i aldosteron (Tabela 17).

Tabela 17. Evaluacija pacijenta sa hipertenzivnom emergencijom

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
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 reno- vaskularnu hipertenziju)
Određivanje metanefrina ako se sumnja na feohromocitom
Rtg snimak pluća i srca, ako se sumnja na insuficijenciju srca ili na aortnu disekciju
EKG

Modificirano prema: Kaplan NM. Kaplan's Clinical Hypertension. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000. str 342.

Hipertenzivna encefalopatija se često teško razlikuje od drugih akutnih neuroloških komplikacija hipertenzije, kao što je moždani infarkt, subarahnoidalno krvarenje ili intracerebralno krvarenje. Moždani udar se razvija naglo, dok se hipertenzivna encefalopatija razvija laganije. Diferencijalno-dijagnostički kod encefalopatije treba posumnjati i na meningitis i epilepsiju, ali detaljan fizikalni pregled vrlo brzo rješava tu dilemu. Najsigurniji kriterij da se potvrdi dijagnoza hipertenzivne encefalopatije je to što nakon aplicirane terapije dolazi do neposrednog i brzog popravljavanja cijele kliničke slike.

Terapija hipertenzivnih kriza

U početnoj fazi terapije primarni je cilj sputiti 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 kod starijih osoba, a što onda može da bude praćeno teškim i opasnim sporednim efektima.

Terapija kod hipertenzivnih kriza 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 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 (Tabela 18).

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
Nitroglicerín	5-100 µ/min	2-5 min	5-10 min

Labetalol	20-80 mg i.v. bolus svakih 10 min ili 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 5-40 mg/h 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

Kod **hipertenzivnih emergencija** pritisak treba u početku spustiti za 20-25%, i to postepeno u roku od nekoliko minuta do 1 sata. Pacijent treba da bude smješten u intenzivnu njegu. Treba odmah obezbijediti IV pristup pacijentu da bi se mogle tačno pratiti vrijednosti pritiska. Dijastolni arterijski pritisak treba spustiti na vrijednosti od 160/100 do - 110 mmHg, u narednih 2 do 6 sati, uz diurezu od 1-1,5 litara/24 sata. Ako pacijent dobro podnosi te vrijednosti pritiska i ujedno je klinički stabilan, onda se može postepeno dalje spustiti pritisak u narednih 24-48 sati. Nakon 48 sati, u zavisnosti od kliničke slike, može se preći na peroralnu aplikaciju. Naglo snižavanje pritiska može dovesti do moždanog udara, akutne koronarne insuficijencije, infarkta miokarda.

Natrijum nitroprusid je još uvijek najviše upotrebljavani lijek kod hipertenzivnih emergencija. To je kratkodjelujući direktni vazodilatator, koji se može aplicirati samo u vidu IV infuzije . Dovodi do smanjenja pritiska kod svih pacijenata to bez obzira na stepen i težinu hipertenzije. Lijek je fotolabilan i treba ga zaštititi od svjetla na taj način što se boca ovije aluminijskom folijom, da ne bi došlo do njegove razgradnje. Početna doza iznosi 0,25 µg/kg/min i doza se može povećati za 0,25 µg/kg/min svakih 5 do 10 minuta. Hipotenzivni efekat se odigrava unutar nekoliko sekundi nakon početka infuzije. Djelovanje mu je kratko, pa već oko 10 minuta poslije prestanka primjene krvni pritisak počinje ponovo da raste. Prednost natrijum nitroprusida je u tome što se može primijeniti kod hipertenzivne emergencije koja je udružena sa srčanom insuficijencijom, uključujući i akutni edem pluća kao i kod ishemijske bolesti srca. Može se primijeniti kod hipertenzivne encefalopatije i cerebrovaskularnog inzulta, bez obzira što dovodi do povećanja intrakranijalnog pritiska, jer pad sistemskog pritiska može da blokira povećanje cerebralnog protoka krvi.

Nitroglicerín je antianginalni i antihipertenzivni lijek. Zahvaljujući efektu na vensku vazodilataciju nitrati snižavaju povišeni plućni kapilarni pritisak. Smanjujući volumno opterećenje, nitroglicerín smanjuje endijastolni volumen lijevog ventrikula kao i pritisak i ujedno smanjuje potrošnju kisika. U liječenju hipertenzivne emergencije koja je udružena sa akutnim koronarnim sindromom, prednost treba dati nitroglicerínu u odnosu na natrijum nitroprusid. Uobičajena početna doza iznosi 5-15 µg/min i može se titrirati do željenog postignutog efekta. Efekat nastupa jako brzo, skoro odmah, a djelovanje mu je jako kratko, odprilike 3-5 minuta. Produžena primjena nitroglicerína nije udružena sa toksičnim efektima, ali je udružena sa razvojem tolerancije. Glavni sporedni efekti su glavobolja, hipotenzija i refleksna tahikardija. Može se primijeniti i sublingvalno. Nitroglicerín i natrijum nitroprusid su efikasni kod hipertenzivne emergencije koja je udružena sa akutnim edemom pluća.

Labetalol blokira postsinaptičke α_1 receptore i neselektivno beta receptore. Antihipertenzivni odgovor kod hipertenzivnih emergencija iznosi preko 90%. Pored toga, labetalol se može upotrebiti kod hipertenzivnih emergencija koje se javljaju u sklopu trudnoće, kod pacijenata sa infarktomiokarda, kod postoperativne hipertenzivne emergencije i to nakon aorto-koronarnog bypassa, i kod djece sa hipertenzivnom emergencijom. Lijek je izbora ako se mora odmah sniziti povećani arterijski pritisak, jer ne dovodi do povećanja intrakranijalnog pritiska, poput vazodilatatora. Djelovanje mu nastupa unutar 5 minuta i antihipertenzivni efekat mu traje od 3 do 6 sati. Poluživot labetalola iznosi 5-8 sati, pa je intermitentna aplikacija u vidu IV bolusa prihvatljivija od IV infuzije. IV infuzija se može prekinuti prije nego što se započne sa peroralnom aplikacijom. Najčešći sporedni efekat je simptomatska ortostatska hipotenzija, koja se susreće na početku primjene labetalola i to onda kada se primjene veće doze. Drugi sporedni efekti koji se javljaju su mučnina, svrbež i peckanje kože, i općenito sporedni efekti koji su svojstveni beta blokatorima.

Fenoldopam je agonist post-sinaptičkih dopaminergičnih (DA_1) receptora sa slabim alfa₂ antagonizmom. Posjeduje natriuretski efekat kao i vazodilatatorni, koji se očituje naročito u području renalnih krvnih sudova. U dozi od 0,2-0,5 µg/kg/min fenoldopam efikasno smanjuje pritisak i to u vremenskom rasponu od 5 do 40 minuta. Hemodinamski fenoldopam smanjuje ukupnu perifernu rezistenciju i plućnu vaskularnu rezistenciju sa neznatnim povećanjem srčane frekvencije. Sporedni efekti se rijetko javljaju i treba mu 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. Efikasnost fenoldopama se održava tokom 48

kada se aplicira u vidu infuzije i ne dolazi do ponovnog skoka pritiska (rebound hypertension) kada se prekine sa daljnjom aplikacijom.

Hidralazin je direktni vazodilatator i dovodi do efikasnog snižavanja arterijskog pritiska. Dovodi do aktivacije baroreceptornih refleksa i do povećanja srčane frekvencije, kontraktilnosti miokarda i minutnog volumena i povećava renalni protok krvi. Hidralazin se može aplicirati intravenozno kao i intramuskularno 10-20 mg. Može se primijeniti sa sigurnošću i efikasnošću kod trudnica gdje je prisutna teška hipertenzija a da ne dovede do značajnih promjena u uteroplacentarnom protoku krvi. Početak djelovanja mu je postepen i sa produženim djelovanjem.

Enalaprilat je jedini ACE inhibitor koji se može primijeniti IV kod hipertenzivnih emergencija. Vrlo brzo snižava pritisak to u roku od nekoliko minuta, ne dovodeći do ekcesivne hipotenzije ili do neželjenih sporednih efekata. Početna doza iznosi od 0,625 do 1,25 mg , koja se aplicira tokom 5 minuta. Maksimalna pojedinačna doza ne treba da bude veća od 5mg za pacijente koji primaju diuretik. Kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom doza treba da iznosi 1,25 mg. Početna doza se može ponoviti nakon jednog sata, ukoliko nije došlo do očekivanog pada pritiska. Ukupna dnevna doza ne treba da bude veća od 20 mg. Antihipertenzivni odgovor je nakon primjene enalaprilata dosta nepredvidljiv, pogotovo kod visokih vrijednosti renina može doći do naglog pada pritiska. Kod pacijenata sa teškom renalnom insuficijencijom dozu treba smanjiti, jer se enalaprilat pretežno izlučuje preko bubrega. Najčešći sporedni efekat koji se javlja je hipotenzija. Rizik od nastanka hipotenzije je povećan kod pacijenata sa renalnom hipertenzijom i kod pacijenata kod kojih se je prije toga aplicirao diuretik. Nakon IV primjene može se nastaviti sa peroralnom aplikacijom. Enalaprilat je kontraindiciran kod bilateralne stenozе renalnih arterija ili kod pacijenata sa unilateralnom stenozom i jednim bubregom.

Nikardipin je dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala koji se kod hipertenzivnih emergencija aplicira IV. Smanjuje tlačno opterećenje (afterload) i to na taj način što smanjuje perifernu vaskularnu rezistenciju, ne dovodeći do smanjenja minutnog volumena. Selektivno širi koronarne krvne sudove, a da prilikom toga ne mijenja srčanu frekvenciju. Nikardipin može da očuva tkivnu perfuziju i radi toga treba mu dati prednost kod koronarne i cerebrovaskularne insuficijencije kao i kod perifernog vaskularnog oboljenja. Pokazao se je efikasnim kod teške postoperativne hipertenzije primjenjen IV, tako da mu je antihipertenzivni efekat u toj indikaciji isti kao i kod natrijum nitroprusida. Djelovanje nastupa nakon 5-10 minuta i traje 1-4 sata. Može dovesti do sporednih efekata i to glavobolje, mučnine, crvenila u licu, refleksne tahikardije i do lokalnog flebitisa.

Esmolol je kratkodjelujući kardioselektivni beta blokator, koji se aplicira parenteralno. Ima vrlo kratak poluživot koji iznosi 9 minuta, a ukupno djelovanje

mu iznosi otprilike 30 minuta. Prednost esmolola u odnosu na druge beta blokatore je u tome što se može lako titrirati do željenog efekta. Negativno hronotropno djelovanje esmolola može biti od koristi kod pacijenata sa koronarnom bolešću. Može se sa uspjehom primijeniti kod supraventrikularne tahikardije u perioperativnom periodu ili kod sinus tahikardije kao i kod hipertenzivne emergencije u perioperativnom periodu. Osim toga, može se primijeniti i kod disekantne aneurizme aorte. Kada se esmolol primijenjuje kod hipertenzije potrebno su veće doze nego kada se primijenjuje kod aritmija. Esmolol se može aplicirati u vidu bolusa ili IV infuzije. Često se kombinuje sa direktnim vazodilatatorom da bi se na taj način postigao bolji hemodinamski efekat.

Kod pacijenata gdje postoji kateholaminska kriza aplicira se fentolamin. Njegov antihipertenzivni efekat nastupa brzo i kratko traje. Daje se u vidu IV bolusa od 5 do 10 mg. Sporedni efekti koji se mogu javiti uključuju tahikardiju, povraćanje i glavobolju. Kod pacijenata gdje je prisutna koronarna bolest može dovesti do anginoznih napada ili infarkta miokarda. Kao alternativni lijek za fentolamin može se aplicirati labetalol ili nitroprusid sa beta blokatorom.

Urapidil je selektivni blokator α_1 – receptora. Blokodom α_1 postsinaptičkih adrenergičkih receptora, dolazi do dilatacije arteriola, pada ukupnog perifernog otpora i smanjenja povišenog arterijskog pritiska. Centralno urapidil djeluje na $5HT_1$ serotoninse receptore u meduli oblongati i blokira simpatikus. Sa uspjehom se upotrebljava kod hipertenzivnih emergencija kao i kod eklampsije. Primjenjuje se i kod intraoperativnih hipertenzivnih kriza. Djelovanje urapidila nastupa brzo sa antihipertenzivnim odgovorom koji se kreće od 80-100% kod hipertenzivnih emergencija. Može se aplicirati u vidu IV bolusa od 25 do 50 mg i nastaviti u vidu IV infuzije od 200-250 mg tj 5-40 mg/h. Nakon parenteralne primjene može se nastaviti sa peroralnom aplikacijom u dozi od 30 do 180 mg dnevno.

Diazoksid je direktni vazodilatator koji smanjuje perifernu vaskularnu rezistenciju i dovodi do refleksnog povećanja srčane frekvencije i minutnog volumena. Kompenzatorno povećanje minutnog volumena i srčane frekvencije može se smanjiti aplikacijom beta blokatora. Napuštena je aplikacija diazoksida u vidu bolusa od 300 mg, jer je uočeno da u toj dozi dovodi do teške hipotenzije sa posljedičnom ishemijom miokarda i cerebrovaskularnom insuficijencijom. Danas se diazoksid aplicira u vidu spore IV infuzije od 15 do 30 mg / min ili u vidu IV bolusa od 75 do 100 mg koji se ponavlja svakih 5 minuta do zadovoljavajuće kontrole pritiska. Diazoksid dovodi do sljedećih sporednih efekata: retencija natrija i vode, mučnina, crvenilo u licu, hipotenzija, hiperglikemija, vrtoglavica, a kod gravidnih žena može dovesti do prestanka trudova zbog relaksacije glatke muskulature materice. Diazoksid je kontraindiciran kod teške angine pektoris,

akutnog infarkta miokarda, disecirajuće aneurizme i srčane insuficijencije. 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
Akcelerirana maligna hipertenzija	labetalol, fenoldopam, enalaprilat, nikardipin
Disecirajuća aneurizma aorte	nitroprusid sa beta blokatorom, labetalol, urapidil
Akutno zatajivanje lijeve ventrikule	nitroprusid, nitroglicerina, enalaprilat, urapidil, furosemid, morfij
Koronarna insuficijencija	nitroglicerina, nitroprusid, labetalol, nikardipin, esmolol
Eklampsija	hidralazin, labetalol, urapidil
Povećane vrijednosti kateholamina	fentolamin, labetalol
Perioperativna hipertenzija	nitroprusid, nitroglicerina, isradipin, nikardipin, urapidil
Renalna insuficijencija	hidralazin, labetalol, fenoldopam, nikardipin

Idealan lijek koji bi se primijenio peroralno kod **hipertenzivne urgencije** trebao bi da djeluje relativno brzo i da dovede do laganog pada povećanog arterijskog pritiska i to u roku od 24 do 48 sati, da ima malo sporednih efekata, da ne dovede do teške hipotenzije i da se može vrlo brzo preći na dozu održavanja. Na raspolaganju nam stoji nekoliko antihipertenzivnih lijekova, čija je efikasnost, manje ili više slična i kreće se u rasponu od 70-100%. U stvari, svaki antihipertenzivni lijek čije djelovanje nastupa jako brzo, mogao bi biti od koristi kod hipertenzivne urgencije. Treba podvući da se lijekovi koji se peroralno primjenjuju kod hipertenzivne urgencije, ne mogu upotrebiti kod hipertenzivnih emergencija.

Od lijekova koji se primjenjuju kod hipertenzivnih urgencija, u obzir dolaze ACE inhibitori, centralni alfa agonisti, diuretici, beta blokatori i nitroglicerina. Važno je da se podvuče da nifedipin u vidu tableta ili kapsula danas više nema mjesta u terapiji hipertenzivnih hitnosti i da ga ne treba primjenjivati ni sublingvalno ni peroralno. Snižavanju pritiska se kod hipertenzivne urgencije ne pristupa tako agresivno kao kod emergencije.

Od svih primjenjivanih peroralnih ACE inhibitora, kaptopril ima najbrže

djelovanje. Ujedno je kaptopril najsigurniji i najefikasniji od svih peroralnih antihipertenziva koji se primijenjuju kod hipertenzivne urgencije. Može se primijeniti sublingvalno, ukoliko pacijent ne može da proguta tabletu. Kod hipertenzivne krize jako povoljno djeluje na cerebralnu autoregulaciju, tako da se održaje cerebralni protok krvi usprkos tome što dolazi do pada arterijskog pritiska. Nakon prve peroralne aplikacije kaptoprila rijetko dolazi do naglog i ekcesivnog pada pritiska, a ako se to desi onda se to dešava samo onda kada su visoke vrijednosti renina. Mjere opreza su potrebne gdje je prisutna značajna renalna insuficijencija ili volumska deplecija.

Spomenimo i klonidin, koji se može primijeniti kod hipertenzivne urgencije. Međutim antihipertenzivni efekat mu ne nastupa tako brzo kao kod kaptoprila. Budući da ima dosta sporednih efekata i to što je kontraindiciran kod pacijenata gdje je zahvaćen centralni nervni sistem, od svih peroralnih lijekova koji se primjenjuju kod hipertenzivne urgencije, klonidin se najmanje upotrebljava.

Kod hipertenzivne urgencije nerijetko se treba aplicirati furosemid i to da se snizi povećani arterijski pritisak i da bi se spriječio fenomen pseudotolerancije na antiadrenergične i vazodilatatorne antihipertenzive, koji se javlja kao refraktarnost hipertenzije zbog sekundarne retencije soli i vode. Mjere opreza su potrebne, pogotovo kod pacijenata gdje je prisutna deplecija volumena i elektrolitski dizbalans. Može doći do povećanog lučenja renina, što će rezultirati vazokonstrikcijom i pogoršanjem arterijske hipertenzije.

Labetalol efikasno snižava pritisak kao i nifedipin kod hipertenzivnih urgencija primijenjen peroralno u dozi od 100 do 200 mg ali sporije od nifedipina, sa neuporedivo manje sporednih efekata i mnogo sigurnije.

Na Tabeli 20. prikazani su lijekovi koji se mogu peroralno primijeniti kod hipertenzivnih urgencija

Tabela 20. 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	0,2mg u početku, potom 0,1 mg/sat do ukupno 0,8mg	0,5-2 sata	6-8 sati
Furosemid	20-40 mg	0,5-1 sat	6-8 sati
Labetalol	100-200 mg	0,5-2 sata	8-12 sati
Urapidil	60-90 mg	30 min	3-6 sati
Nitroglicerín	0,5 mg	1 min	1 sat
Propranolol	20-40 mg	15-30 min	3-6 sati
Amlodipin	5-10 mg	60-90 min	>12 sati

Terapijski pristup specifičnim hipertenzivnim emergencijama

Postoje mnogobrojna patofiziološka stanja i oboljenja koja se javljaju u sklopu hipertenzivnih kriza. Postoji vrlo široki spektar lijekova koji se mogu odabrati i primijeniti kod tih stanja. Pojedini lijekovi su indicirani a pojedini su kontraindicirani, pa ćemo opisati kakve nam terapijske opcije stoje na raspolaganju i koji lijek za određeno patofiziološko stanje treba primijeniti.

Hipertenzivna encefaloptija

Lijekovi izbora su natrijum nitroprusid, labetalol, urapidil ili nikardipin. Mora se izbjeći naglo snižavanje pritiska i u početnoj fazi ciljne vrijednosti dijastolnog pritiska treba da iznose 110 mmHg. Mjere opreza su naročito potrebne kod starijih osoba sa cerebrovaskularnom bolesti. Kod hipertenzivne encefaloptije ne treba aplicirati lijekove peroralno ili sublingvalno, jer mogu dovesti do naglog pada arterijskog pritiska, budući da se ne mogu adekvatno titrirati. Klonidin i metildopu kao i lijekove sa centralnim djelovanjem treba izbjegavati općenito kao i u kasnijoj fazi bolesti zbog depresije psihičkih funkcija.

Akutni ishemijski moždani udar

U trenutku nastanka moždanog udara, 70% svih pacijenata imaju povećane vrijednosti pritiska. Anamnestički 50% tih pacijenata boluje od hronične hipertenzije. Za sada imamo nekoliko randomiziranih studija gdje se može uočiti korist i rizik od antihipertenzivne terapije u ranoj fazi moždanog udara. Optimalna terapija hipertenzije u akutnoj fazi moždanog udara nije još jasno i decidirano definirana i kontroverzna je. Uočeno je da pacijenti koji imaju veće vrijednosti pritiska imaju bolju prognozu. Radi toga se rutinski ne preporučava antihipertenzivna terapija sa moždanim udarom i hipertenzijom.

Do pada povećanih vrijednosti pritiska dolazi često spontano u prvih nekoliko sati ili dana i bez terapije. Ukoliko su vrijednosti sistolnog pritiska >220 mmHg ili dijastolnog 120-140 mmHg i radi se o ishemičnom moždanom udaru, onda se preporučava da se aplicira terapija i pritisak se treba vrlo pažljivo spustiti 10-15% da ne bi došlo do neurološkog pogoršanja, zbog nižih vrijednosti pritiska. Smanjenje pritiska mora da bude postepeno, jer u akutnoj fazi moždanog udara nema moždane autoregulacije. Naglo obaranje pritiska može da produbi moždanu ishemiju i da poveća područje infarkta. Unutar 24 sata ne treba spuštati vrijednosti pritiska ispod 160/100. Antihipertenzivna terapija je takodjer indicirana ukoliko se jave srčane komplikacije u sklopu prisutne hipertenzije. Od antihipertenzivnih lijekova u obzir dolazi urapidil koji se može aplicirati bilo i.v. (djelovanje mu nastupa unutar 5-10 min) ili u vidu trajne infuzije (0,125-0,50 mg/min), labetalol u vidu trajne infuzije (0,5 do 2mg/kg/min), ili alternativno i.v. U slučaju da su vrijednosti dijastolnog pritiska >140 mmHg, i radi se, kao što je

gore rečeno, o ishemičnom moždanom udaru, pored gore navedenih lijekova, sa velikom sigurnošću i efikasnošću može se aplicirati i natrijum nitroprusid u vidu infuzije. Ukoliko su vrijednosti pritiska $<220/120$ mmHg, ne mora se odmah aplicirati terapija, jer često dolazi do spontanog pada pritiska u prvih nekoliko sati nakon doživljenog moždanog udara. U akutnoj fazi moždanog udara preporučljivo bi bilo izbjegavati nitroglicerina, hidralazina, verapamil i nikardipin jer mogu potencijalno dovesti do daljnjeg povećanja intrakranijalnog pritiska.

Intracerebralno krvarenje

Zbog pojave intracerebralnog krvarenja, intracerebralni pritisak raste i potrebne su veće vrijednosti intraarterijalnog pritiska da bi se održala adekvatna perfuzija mozga. U takvoj situaciji hipertenzija može biti rezultat povećanog intracerebralnog pritiska i do normalizacije pritiska može spontano doći unutar 48 sati. Brzo smanjenje arterijskog pritiska može da prevenira daljnje krvarenje sa opasnošću da dođe do cerebralne hipoperfuzije. Ne postoji konsensus u vezi smanjenja arterijskog pritiska u takvoj situaciji. Smanjenje arterijskog pritiska ne smije da bude veće od 20% u odnosu na vrijednosti koje su izmjerene prije terapije. Ako su vrijednosti dijastolnog pritiska veće od 140 mmHg i traju duže od 20 minuta, potrebno je intravenski aplicirati terapiju. Lijekovi izbora su natrijum nitroprusid, labetalol i urapidil. Kod subarahnoidalnog krvarenja preporučuje se aplicirati antagonist kalcija nimodipin, jer smanjuje ishemijski neurološki deficit uključujući cerebralni vazospazam. Liječenje se započinje sa IV infuzijom i to 1 mg/sat. Nakon parenteralne primjene nimodipina prelazi se na peroralnu aplikaciju i to 60 mg (2 tablete) 6 puta na dan (svaka 4 sata). Maksimalna dnevna doza je 360 mg.

Akutno popuštanje lijevog ventrikula

Teška hipertenzija može dovesti do akutne insuficijencije lijevog ventrikula. Kada se odmah smanje povećane vrijednosti arterijskog pritiska, dolazi do popravljivanja globalne srčane funkcije. Neposredno smanjenje tlačnog opterećenja (afterload) može se postići primjenom vazodilatatora i to sa natrijum nitroprusidom i nitroglicerinom. U situacijama sa suficijentnim srcem nitroprusid ne mijenja minutni volumen, ali ako je srce insuficijentno, primjenom nitroprusida minutni volumen se povećava. Nitroglicerina će dovesti do manjeg smanjenja tlačnog opterećenja, ali može povećati miokardni protok krvi prema ishemičnom području i to kod akutne ishemije miokarda. Urapidil nema uticaja na srčanu frekvenciju i na miokardnu potrošnju kisika, te se može primijeniti sa velikom sigurnošću i efikasnošću, ako se sa nitroprusidom i nitroglicerinom ne postigne željeni pad arterijskog pritiska. Istovremena primijena kisika, diuretika i opijata može da pojača efekat antihipertenzivnih lijekova. Diazoksid, hidralazin i

labetalol ne treba primijenti kod akutnog popuštanja lijevog ventrikula.

Disecirajuća aneurizma aorte

Disecirajuća aneurizma aorte je najdramatičnija situacija i koja se istovremeno najbrže završava fatalno u sklopu akutnog hipertenzivnog sindroma. Obično se radi o starijim osobama i sa dugogodišnjom prisutnom hipertenzijom. Jaka bol se obično javlja u predjelu sternuma i širi se preko cijelog medijastinuma. Postoji razlika u pritiscima i puls u između obje ruke. Hitno sniženje pritiska sprječava daljnju disekciju zida aorte. Vrijednosti arterijskog pritiska se moraju smanjiti unutar 15-30 minuta do najnižih vrijednosti, koje može da podnosi pacijent i da se istovremeno očuva adekvatna perfuzija organa. Tačnije rečeno, poželjno je da se sistolni pritisak što prije spusti niže od 100 mmHg, ukoliko pacijent to podnosi. U početnoj fazi aplicira se natrijum nitroprusid i beta blokator (propranolol, esmolol, labetalol) intravenozno. Ako bi se samo aplicirao natrijum nitroprusid on dovodi do povećanja udarnog i minutnog volumena, te bi se na taj način mogla samo proširiti disekcija. Upravo zbog toga se, kao što je netom rečeno, paralelno aplicira i beta blokator. Beta blokator će smanjiti srčanu frekvenciju kao i kontraktilnost miokarda sa ciljem da se smanji stres na zid aorte. Ukoliko postoji kontraindikacija za primjenu beta blokatora može se dati urapidil. Diazoksid i hidralazin se ne smiju primijeniti.

Ishemijska bolest srca

Nitroglicerina apliciran intravenozno je postao lijek izbora kod pacijenata sa hipertenzivnom krizom koja je udružena sa ishemijskom bolesti srca, jer smanjuje rad srca, zidni stres i potrošnju kisika. Snižavanje povećanog arterijskog pritiska u sklopu akutnog infarkta miokarda je korisno. Nepotrebno snižavanje pritiska može da kompromituje ionako već nestabilnu situaciju i radi toga pritisak treba postepeno snižavati sve dok dijastolni pritisak ne iznosi odprilike 100 mmHg. Naglo snižavanje pritiska može izazvati elektrokardiografske promjene. IV primjena beta blokatora je korisna jer smanjuje srčanu frekvenciju i pritisak kao i potrošnju kisika (labetalol, metoprolol, esmolol ili atenolol). Direktni vazodilatatori tipa hidralazina se ne smiju aplicirati u prisustvu miokardne ishemije, jer dovode do refleksne aktivacije simpatikusa i do pojave tahikardije, što povećava potrošnju kisika.

Hipertenzivna kriza izazvana povećanim vrijednostima kateholamina

Kateholaminska kriza se karakteriše naglim skokom pritiska. Plazmatski kateholamini su povećani kod feohromocitoma, kod akutnog postterapijskog sindroma (sindrom ustezanja antihipertenziva), nakon naglog prekida terapije sa klonidinom, kod hipertenzije koja je udružena sa većim unošenjem simpatikomimetika (kokain, amfetamin, lizergična kiselina, feniciklidin). U

takvoj situaciji se aplicira fentolamin. Kao alternativni lijek za fentolamin koristi se labetalol ili natrijum nitroprusid u kombinaciji sa beta blokatorom. Beta blokator se može uključiti u terapijsku shemu ako je prisutna tahikardija ili ventrikularne ekstrasistole. Prije nego što se aplicira beta blokator, mora se aplicirati alfa blokator, jer neoponirani alfa receptori mogu dovesti do periferne vazokonstrukcije i značajnog porasta pritiska.

Renalna insuficijencija

Pogoršanje renalne funkcije uz istovremeno povećanje pritiska u sklopu hipertenzivne emergencije, zahtijeva agresivno smanjenje pritiska. Kod pacijenata koji su na dijalizi, a pogotovo oni koji primaju eritropoietin, kod njih se javlja teška hipertenzija. Hipertenzivna emergencija se često javlja kod pacijenata gdje je izvršena transplantacija bubrega, pogotovo kod onih pacijenata koji primaju ciklosporin i kortikosteroide. Primijenjena terapija treba da smanji sistemsku vaskularnu rezistenciju, a da prilikom toga ne kompromituje renalni protok krvi ili glomerularnu filtraciju. Može se primijeniti natrijum nitroprusid, ali zbog povećanog rizika od tijocijanatske toksičnosti, mora se prilagoditi doza i potrebno je pažljivo kontrolisati nivo tiocijanata. Labetalol, fenoldopam i antagonisti kalcija se mogu primijeniti sa velikom efikasnošću i sigurnošću, te im treba dati prednost u odnosu na natrijum nitroprusid. Primjena diuretika kod pacijenata sa teškom hipertenzijom i renalnom insuficijencijom može biti korisna ali i štetna, u zavisnosti od volumnog statusa pacijenta. Ukoliko se radi o preterminalnoj ili terminalnoj renalnoj insuficijenciji sa viškom tekućine, onda se efikasna i najbolja kontrola pritiska može postići samo dijalizom.

Eklampsija

Preklampsija do koje dolazi u toku trudnoće je sindrom koji karakteriše prisustvo hipertenzije, edema i proteinurije. Kod pojedinih pacijentica to stanje progredira u eklampsiju, koja je udružena sa grčevima i oštećenjem ciljnih organa (moždano krvarenje, bubrežna insuficijencija, mikorangiopatska hemolitička anemija). U takvoj situaciji vrlo je važna efikasna kontrola arterijskog pritiska, vodeći prilikom toga računa da ekcesivno spuštanje arterijskog pritiska može dovesti do daljnjeg oštećenja placentarnog protoka krvi. Ukoliko je dijastolni arterijski pritisak >115 mmHg sa velikom sigurnošću i efikasnošću može se aplicirati hidralazin 5 mg IV bolus, a potom 10 mg svakih 20 do 30 minuta do maksimalne doze od 25 mg. Ukoliko je potrebno doza se može ponoviti nakon nekoliko sati. Može se primijeniti i labetalol i to u vidu IV bolusa 20 mg, potom 40 mg 10 minuta kasnije, zatim svakih 10 minuta 80 mg do maksimalne doze od 220 mg. I urapidil se može aplicirati IV, koji se je pokazao u toj indikaciji ne samo efikasan nego i vrlo siguran. Ne treba aplicirati diuretike, natrijum nitroprusid, ACE inhibitore

i antagoniste angiotenzina II. Magnezijum sulfat može prevenirati eklamptičke konvulzije i ujedno se može aplicirati kada se konvulzije već pojave.

PRINCIPI LIJEČENJA NEKIH SPECIFIČNIH STANJA

Hipertenzija kod starijih ljudi

Povećanje arterijskog pritiska sa godinama je najčešće udruženo sa strukturalnim promjenama u arterijama i to pogotovo sa otvrdnućem širokih arterija. Što su veće vrijednosti sistolnog pritiska i niže vrijednosti dijastolnog pritiska, znači što je veća amplituda arterijskog pritiska, to je skopčano sa povećanim mortalitetom. Kod starijih osoba najvažniji predskazatelj rizika je povećani pulsni pritisak. Sistolni pritisak skoro linearno raste sa godinama. Nasuprot tome, dijastolni pritisak raste paralelno sa sistolnim pritiskom sve otprilike do 55 godine života, da bi nakon toga došlo do njegovog opadanja kao posljedica otvrdnuća centralnih arterija, što je povezano sa starenjem. Dvije trećine osoba sa hipertenzijom, koje imaju otprilike 60 godina, boluju od izolirane sistolne hipertenzije, a osobe sa 75 godina starosti i koje boluju od hipertenzije imaju sistolnu hipertenziju, a tri četvrtine od njih imaju izoliranu sistolnu hipertenziju. Učestalost izolirane sistolne hipertenzije je češća kod žena, nego kod muškaraca i češća je kod crnaca nego kod bijelaca. Osobe koje su stare između 55 i 65 godina, rizik da će se kod njih razviti hipertenzija do kraja života iznosi čak 90%. Ujedno je kod starijih osoba 3 do 4 puta povećan kardiovaskularni rizik u poređenju sa mlađim osobama.

Randomizirane i placebo kontrolirane studije su nedvojbeno pokazale da primjena antihipertenzivne terapije kod starijih ljudi značajno smanjuje kardiovaskularne i cerebrovaskularne komplikacije. Međutim, kada se kod starijih ljudi primijeni antihipertenzivna terapija, onda se mora voditi računa o nekim specifičnim momentima. Kod starijih osoba minutni volumen je nizak, ali je periferna vaskularna rezistencija jako povećana. Sa godinama ta razlika postaje sve veća. Vrlo često postoji oštećenje ciljnih organa, kao hipertrofija lijevog ventrikula, hipertenzivna kardiomiopatija, nefroangioskleroza, i cerebrovaskularno obiljenje. Nadalje, sama terapijska shema treba da bude sto jednostavnija i treba davati što manje tableta u što većim razmacima, jer komplikovanu terapijsku shemu stariji ljudi teško prihvataju. Ne rijetko, zbog smanjenih kognitivnih funkcija, uzimanje lijekova je neredovno. Znači, što je terapijska shema komplikovanija, velika je vjerovatnoća da nećemo imati dobru saradnju pacijenta u terapiji (adherence to therapy). Kod starijih osoba postoji sklonost ka ortostazi, pogotovo ako je prisutna hipovolemija (povraćanje, proljevi, intenzivna terapija sa diureticima), potom kod autonomne polineuropatije (dijabetes) i kod istovremenog uzimanja psihofarmaka. Poradi toga se preporučava mjerenje pritiska i u stojećem

položaju. Snižavanje pritiska treba da bude postepeno, tokom nekoliko nedelja, jer ne rijetko kod tih pacijenata je prisutna, kao što je gore rečeno, latentna ili manifestna koronarna bolest ili cerebrovaskularno oboljenje, tako da bi naglo snižavanje arterijskog pritiska moglo imati čak i fatalne posljedice.

Kao i kod mlađih pacijenata sa hipertenzijom, treba prvo primijeniti nefarmakološke mjere, a u prilog čega govori TONE studija. U toj studiji redukcija tjelesne težine (kod gojaznih pacijenata), redukcija unošenja soli, te kombinacija ova dva nefarmakološka pristupa, rezultiralo je efikasnom kontrolom pritiska nakon prekida farmakološke terapije. Što se tiče farmakološke terapije, prednost treba dati tiazidskim diureticima u malim dozama (hlortalidon u dozi od 12,5 do 25 mg) i antagonistima kalcija (nitrendipin). Mogu se primijeniti i ACE inhibitori, pogotovo zbog toga što se kod starijih pacijenata relativno često susreće srčana insuficijencija i dijabetes melitus. Antagonisti angiotenzina II se također mogu primijeniti, pogotovo ako pacijent ne podnosi ACE inhibitore (na primjer pojava kašalja). U slučaju prisustva benigne hipertrofije prostate, razmotriti mogućnost aplikacije alfa₁ blokatora, vodeći računa od samog početka o eventualoj posturalnoj hipotenziji. Ustvari, izbor antihipertenzivne terapije kod starijih osoba bazirat će se na procjeni globalnog kardiovaskularnog rizika kao i na prisustvu i vrsti konkomitantnih oboljenja, koja su često javljaju kod tih pacijenata.

Hipertenzija i diabetes mellitus

Hipertenzija se mnogo češće javlja kod dijabetičara, dok osobe sa hipertenzijom imaju skoro 3 puta veći rizik da se kod njih tokom vremena razvije dijabetes. Osoba koja boluje od dijabetesa i hipertenzije u poređenju sa osobom koja ne boluje od dijabetesa i nema hipertenziju, ima četiri puta veći kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Prisustvo hipertenzije kod dijabetičara znatno povećava rizik od makrovaskularnih komplikacija kao što je moždani udar, koronarna bolest, insuficijencija srca, periferno vaskularno oboljenje i općenito se povećava kardiovaskularni mortalitet. Dijabetičari kod kojih nije prisutna hipertenzija imaju mnogo bolju dugoročnu kardiovaskularnu prognozu. Kardiovaskularni profil osobe sa dijabetesom je isti kao kod pacijenta koji je prebolovao infarkt miokarda a ne boluje od dijabetesa. Kod 30% pacijenata sa dijabetesom 1 nakon 5-15 godina razvit će se mikroalbuminurija, a kod 80% pacijenata sa dijabetesom 1 i perzistirajućom mikroalbuminurijom razvit će se kasnije makroalbuminurija i to nakon 10-15 godina, ukoliko se ne uključi adekvatna terapija. Kod pacijenata sa dijabetesom 2 i perzistirajućom mikroalbuminurijom u 20-40% razvit će se makroalbuminurija. Prisustvo mikroalbuminurije je rani pokazatelj renalnog oštećenja i ujedno je predskazatelj povećanog kardiovaskularnog rizika. Prisustvo hipertenzije ubrzava razvoj dijabetične retinopatije. Efikasna kontrola

hipertenzije kod dijabetičara jako utiče na daljnji tok i općenito kardiovaskularnu prognozu takvog pacijenta. Kod pacijenata sa dijabetičnom nefropatijom, stepen progresije renalnog oboljenja je u kontinuiranom odnosu sa vrijednostima arterijskog pritiska. Primarni cilj antihipertenzivne terapije kod dijabetičara je da se postignu vrijednosti niže od 130/80 mmHg. U HOT studiji, u skupini pacijenata sa dijabetesom gdje su postignute ciljne vrijednosti dijastolnog pritiska < 80 mmHg, broj kardiovaskularnih komplikacija je smanjen za 50%, a ukupni mortalitet za 45% u poređenju sa skupinom pacijenata gdje su ciljne vrijednosti dijastolnog pritiska iznosile < 90 mmHg. Očito je da agresivno liječenje hipertenzije kod pacijenata sa dijabetesom štiti takvog pacijenta od kardiovaskularnih događaja i ujedno znatno poboljšava prognozu takvog pacijenta. Kod dijabetesa melitusa 1 prednost treba dati ACE inhibitorima, a kod dijabetesa melitusa 2 antagonistima angiotenzina II. Naime, ACE inhibitori kao i antagonisti angiotenzina II imaju renoprotektivno, izrazito antiproteinurično djelovanje i vaskuloprotektivno djelovanje. Ported toga, i ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II značajnije smanjuju kardiovaskularne događaje i mortalitet nego drugi antihipertenzivni lijekovi kod pacijenata sa dijabetesom. Za postizanje ciljnih vrijednosti često je potrebna kombinirana terapija. Kod pacijenata sa dijabetesom melitusom 2 i sa visoko normalnim arterijskim pritiskom, koji ponekad postižu ciljni arterijski tlak monoterapijom, prvi lijek izbora trebao bi biti blokator renin-angiotenzin sistema.

REZISTENTNA HIPERTENZIJA

Shodno SZO (Svjetska zdravstvena organizacija) i ISH (Internacionalno društvo za hipertenziju) za hipertenziju se kaže da je rezistentna ako se pritisak ne može spustiti ispod 140/90 mmHg, odnosno <130/80 mmHg kod pacijenata sa dijabetesom ili renalnim oboljenjem (izlučivanje proteina veće od 300 mg tokom 24 sata), usprkos redovnom uzimanju maksimalnih doza trojne terapije, koja u sebi uključuje i diuretik. Procenat pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom je, vjerovatno, veći kod pacijenata sa težim oblikom hipertenzije, kao i kod pacijenata sa sekundarnom hipertenzijom. Rezistentna hipertenzija se češće javlja kod pacijenata koji su stariji od 60 godina, nego kod mlađih pacijenata. Smatra se da se rezistentna hipertenzija javlja od 2-8% hipertenzivne populacije. Međutim, podaci o prevalenciji rezistentne hipertenzije su dosta oskudni. Kod pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom češće se susreću promjene na ciljnim organima i općenito su dugoročni kardiovaskularni rizik i prognoza nepovoljniji nego kod pacijenata gdje se hipertenzija efikasno kontroliše. Jedan od važnih momenata koji doprinosi nastanku rezistentne hipertenzije je loša saradnja

pacijenta u terapiji (patient compliance). Pacijenti većinom ne uzimaju propisane lijekove u propisanoj dozi ili ih uopšte ne uzimaju. U vezi rezistentne hipertenzije i saradnje pacijenta u terapiji, studije su pokazale da pacijenti moraju da uzimaju 80% ili više propisane antihipertenzivne terapije svakoga mjeseca da bi došlo do signifikantnog pada pritiska. Daljnji momenat koji doprinosi nastanku rezistentne hipertenzije je subdoziranje. Na Tabeli 21. prikazani su uzroci rezistentne hipertenzije.

Tabela.21. Uzroci rezistentne hipertenzije

<i>Pseudorezistenca</i>
<i>Hipertenzija bijelog mantila</i>
<i>Pseudohipertenzija</i>
<i>Loša saradnja pacijenta u terapiji</i>
<i>Sporedni efekti terapije</i>
<i>Nejasna uputstva dana pacijentu od strane ljekara</i>
<i>Nedovoljna motiviranost pacijenta</i>
<i>Neadekvatna doza</i>
<i>Cijena lijeka</i>
<i>Moždani organski sindrom (napr. poremećaj pamćenja)</i>
<i>Neadekvatna medikamentozna terapija</i>
<i>Suviše niska doza lijeka</i>
<i>Loša kombinacija lijekova</i>
<i>Lijekovi koji mogu da interferiraju sa krvnim pritiskom (kortikosteroidi, antidepresivi, nazalni dekonjestivi, nesteroidni antireumatici, simpatikomimetici, ciklosporin, eritropoietin, holestiramin, likoris, kokain, amfetamin)</i>
<i>Udružena stanja</i>
<i>Gojaznost</i>
<i>Opstruktivni noćni apnea sindrom</i>
<i>Prekomjerno unošenje alkohola</i>
<i>Pušenje</i>
<i>Sekundarna hipertenzija</i>
<i>Renalna insuficijencija</i>

<i>Renovaskularna hipertenzija</i>
<i>Feohromocitom</i>
<i>Primarni aldosteronizam</i>
<i>Hipervolemija</i>
<i>Neadekvatna diuretska terapija</i>
<i>Pseudotolerancija na antihipertenzivnu terapiju (antiadrenergici ,vazodilatatori)</i>
<i>Prekomjerno unošenje soli</i>
<i>Progresivna renalna insuficijencija</i>

Modificirano prema JNC 6. 1997.

Kod velikog broja pacijenata sa refraktarnom hipertenzijom, može doći do značajnog pada pritiska, ukoliko se modificira terapijska shema i prilagodi patofiziološkom profilu pacijenta i, eventualnim, konkomitantnim oboljenjima. Kod pacijenata koji primaju antiadrenergike sa centralnim djelovanjem ili vazodilatatorne antihipertenzive može se razviti "pseudotolerancija" zbog sekundarne retencije soli i vode sa pojavom edema. Problem je lako rješiv uključivanjem diuretika u terapijsku shemu. Nadalje, razni lijekovi mogu da preokrenu antihipertenzivni efekat antihipertenziva (nesteroidni antireumatici, oralni kontraceptivi, kortiko preparati, triciklički antidepresivi, ciklosporin, eritropoietin). Upotreba likorisa, kokaina, amfetamina, anabolnih steroida, može također da doprinesu rezistentnoj hipertenziji. Pojavi rezistentne hipertenzije također doprinosi gojaznost, prekomjerno uživanje alkohola, soli, pušenje, fizička neaktivnost, opstruktivni noćni apnea sindrom (obstructive sleep apnea). Smatra se da 10% pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom boluje od sekundarne hipertenzije. Poradi toga, sekundarna hipertenzija se mora isključiti kod svakoga pacijenta koji je rezistentan na terapiju. Važniji oblici sekundarne hipertenzije na koje se treba misliti u svakodnevnoj praksi su renoparenhimne bolesti, renovaskularna hipertenzija, feohromocitom, primarni aldosteronizam i koarktacija aorte.

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. Cosentino F, Ryden L, Francia P. Diabetes mellitus and metabolic syndrome. U: Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW, editors. *The ESC Textbook of cardiovascular medicine*. Blackwell, 2006. p. 301-331.
3. Fliser D, Menne J, Radermacher J, Haller H. Arterielle Hypertonie. U: Schölmerich J. (Hrsg) *Medizinische Therapie in Klinik und Praxis*. Berlin : Springer, 2003. Str. 1223-1238.
4. Gerc V. Antagonisti angiotenzina II, Nove mogućnosti i perspektive u liječenju hipertenzije i drugih kardiovaskularnih oboljenja. Sarajevo : Müller, 2001.
5. 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
6. Kaplan NM. *Kaplan's Clinical Hypertension*. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000. str 25-55
7. Kaplan NM. *Kaplan's Clinical Hypertension*. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2006
8. Kjeldsen SE, Reims MH, Fagard R, Mancia G. Hypertension. U: Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW, editors. *The ESC Textbook of cardiovascular medicine*. Blackwell, 2006. p. 271-299.
9. Mancia. G. (ed.). *Manual of Hypertension*. London : Churchill Livingstone, 2002.
10. Meinertz T, Rosen P, Schomig A, Tschope D, Ziegler D. Herausgeber. *Diabetes und Herz; Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2005.*
11. Mideke M. *Arterielle Hypertonie*, Stuttgart-New York, Georg Thieme, 2005
12. Morrison AR. Hypertension. U: Green GB (ed). *The Washington manual of medical therapeutics*. 31st ed. Philadelphia : Lippincott Williams Wilkins, 2004. Str. 72-91
13. NICE/BHS, Clinical guideline 34. Hypertension : Management of hypertension in adults in primary care. Partial update 2006. Available from: <http://www.nice.org.uk/CG034guidance>
14. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the heart*, Sixth edition, Philadelphia, Elsevier, Saunders, 2005
15. Philipp Th. Arterielle Hyper und Hypotonie. U: Weihrauch TR, Herausgeber. *Wolf Weihrauch Internistische Therapie 2006-2007*, 16, neu bearbeitete Auflage mit 232 Tabellen, Munchen , Jena:Elsevier, Urban &Fischer; 2006. p.431-453.
16. Rosenthal J, Kolloch R. (eds.). *Arterielle Hypertonie*. Berlin : Springer, 2004.
17. Rumboldt Z. Novosti u mjerenju arterijskog tlaka. U: Hadžić N, Goldner V (urednici). *Izabrana poglavlja iz gastroenterologije i kardiologije*. Zagreb : Art Studio Azinović, 1999. Str. 222-234.
18. Stimpel M. *Arterielle Hypertonie*. Darmstadt : Steinkopff, 2001.
19. 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 Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.

20. The Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII). *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
21. 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.

