

# Lijekovi za liječenje arterijske hipertenzije

---

Romić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:454382>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lucija Romić**

**Lijekovi za liječenje arterijske hipertenzije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kliničku farmakologiju KBC-a Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Ivete Merćep, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

## KRATICE

ESH-ESC - engl. European society of hypertension and European society of cardiology

JNC VII - engl. The Seventh Report of the Joint National Committee

KV - kardiovaskularni

SCORE - engl. Systematic Coronary Risk Evaluation

$\beta$ - beta

$\alpha$ - alfa

AR - adrenoreceptor

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sustav (engl. renin-angiotensin-aldosteron system)

ACE - angiotenzin konvertirajući enzim (engl. angiotensin converting enzyme)

ARB - blokatori angiotenzinskih receptora (engl. angiotensin II receptor blockers)

NO - dušični oksid (engl. nitric oxide)

# SADRŽAJ

SAŽETAK .....	
SUMMARY.....	
1 UVOD.....	1
2 TEMELJNA FARMAKOLOGIJA ANTIHIPERTENZIVA.....	5
2.1. DIURETICI.....	5
2.2. SIMPATOLITICI.....	7
2.2.1. SIMPATOLITICI SA SREDIŠNJIM DJELOVANJEM.....	7
2.2.2. BLOKATORI ADRENERGIČNIH NEURONA.....	8
2.2.3. ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORA.....	8
2.3. VAZODILATATORI.....	10
2.3.1. BLOKATORI KALCIJSKIH KANALA.....	12
2.4. RAAS INHIBITORI.....	13
2.4.1. ACE INHIBITORI.....	13
2.4.2. BLOKATORI ANGIOTENZINSKIH RECEPTORA(ARB-ovi).....	15
3 KLINIČKA FARMAKOLOGIJA ANTIHIPERTENZIVA.....	15
3.1. IZBOR ANTIHIPERTENZIVNIH LIJEKOVA- PREDNOSTI I OGRANIČENJA.....	15
3.1.1. $\beta$ BLOKATORI.....	16
3.1.2. TIAZIDSKI DIURETICI.....	16
3.1.3. ACE INHIBITORI I ARB-ovi.....	17
3.1.4. BLOKATORI KALCIJSKIH KANALA.....	17
4 MONOTERAPIJA VS. KOMBINACIJSKO LIJEČENJE.....	20
5 LIJEČENJE HIPERTENZIVNE KRIZE.....	23
6 ZAHVALE.....	27
7 LITERATURA.....	28
8 ŽIVOTOPIS.....	33

## SAŽETAK

Lijekovi za liječenje arterijske hipertenzije

Autor: Lucija Romić

Arterijska hipertenzija najveći je javnozdravstveni problem, kako kod nas, tako i u svijetu. Definicija arterijske hipertenzije je vrijednost arterijskog tlaka iznad 140/90 mmHg. Klasifikacija arterijske hipertenzije, kao i potreba za uvođenjem terapije prema smjernicama Europskog društva za arterijsku hipertenziju i Europskog društva za kardiologiju iz 2007. godine zasniva se, ne samo na vrijednostima krvnog tlaka nego i na ukupnom KV riziku. Lijekove za liječenje arterijske hipertenzije možemo podijeliti u pet glavnih skupina: diuretici,  $\beta$  blokatori, blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora. Diuretici su lijekovi koji smanjuju volumen ekstracelularne tekućine povećanjem izlučivanja soli i vode putem bubrega, a za liječenje arterijske hipertenzije su najpogodniji tiazidski diuretici. Diuretici Henleove petlje se koriste u liječenju hipertoničara s kongestivnim zatajenjem srca i kroničnom bubrežnom bolešću.  $\beta$  blokatori su lijekovi koji se vežu selektivno na  $\beta$ -adrenergične receptore što rezultira blokadom  $\beta$ -adrenergične stimulacije u različitim organima, a imaju prednost u hipertoničara s anginom pektoris, zatajivanjem srca i nedavnim infarktom miokarda. Mehanizam djelovanja antagonista kalcija je vazodilatacija arteriola, a korisni su u stanjima poput angine pektoris, trudnoće i izolirane sistoličke hipertenzije kod starijih osoba. ACE inhibitori blokiraju angiotenzin konvertirajući enzim koji potiče pretvaranje angiotenzina I u angiotenzin II koji je jak vazokonstriktor. Povoljno djeluju na metabolizam glukoze, a posebno su korisni u liječenju hipertoničara sa kroničnom bubrežnom bolešću. Osnovni stav kod monoterapije nasuprot kombinacijskog liječenja jest taj da monoterapija može biti početno liječenje za blago povišen arterijski tlak u bolesnika s niskim ili umjerenim ukupnim kardiovaskularnim rizikom. Prednost bi trebalo dati kombinaciji dvaju lijekova u malim dozama kao prvom koraku u liječenju kada su početne vrijednosti arterijskoga tlaka u rasponu stupnjeva 2 i 3 hipertenzije, ili kad je ukupni kardiovaskularni rizik visok ili vrlo visok. Hipertenzivne krize dijele se na hipertenzivne emergencije koje se liječe intravenskom primjenom lijekova i na hipertenzivne urgencije koje se liječe peroralnom primjenom lijekova.

Ključne riječi: arterijska hipertenzija, antihipertenzivi, monoterapija, kombinacijsko liječenje, hipertenzivna kriza

## SUMMARY

Drugs for treatment of arterial hypertension

Author: Lucija Romić

Arterial hypertension is the biggest public health problem in Croatia and abroad. The definition of arterial hypertension is the value of the arterial pressure above 140/90 mmHg. Classification of arterial hypertension and the need to introduce therapy according to the 2007 European Society of Hypertension and European Society of Cardiology guidelines is based on, not only on blood pressure values, but also on total cardiovascular risk. The antihypertensive drugs can be divided into five major groups: diuretics,  $\beta$  blockers, calcium channel blockers, ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. Diuretics are drugs that decrease the volume of the extracellular fluid by increasing renal salt and water excretion and thiazide diuretics are the most appropriate for the treatment of arterial hypertension. Loop diuretics are used in the treatment of hypertensive patients with congestive heart failure and chronic kidney disease.  $\beta$  blockers are drugs that bind selectively to  $\beta$ -adrenergic receptors resulting in blockade of  $\beta$ -adrenergic stimulation in different organs, and have the advantage in hypertensive patients with angina pectoris, heart failure, and recent myocardial infarction. Mechanism of action of calcium antagonists is vasodilation, and they are useful in conditions such as angina pectoris, pregnancy and isolated systolic hypertension in the elderly. ACE inhibitors block angiotensin converting enzyme that promotes conversion of angiotensin I to angiotensin II which is a strong vasoconstrictor. They have a positive effect on glucose metabolism, and are especially useful in the treatment of hypertensive patients with chronic renal disease. The main standpoint of monotherapy versus combination therapy is that monotherapy may be an early treatment for slightly elevated arterial pressure in patients with low or moderate total cardiovascular risk. Preference should be given to the combination of the two drugs in small doses as the first step in treatment when the initial arterial pressure values range from degrees 2 and 3 to hypertension, or when the overall cardiovascular risk is high or very high. Hypertensive crises are divided into hypertensive emergencies that are treated by intravenous administration of drugs and in hypertensive urgency being treated by oral administration of drugs.

Key words: arterial hypertension, antihypertensives, monotherapy, combination therapy, hypertensive crisis

## 1 UVOD

Arterijska hipertenzija jedna je od glavnih čimbenika rizika kardiovaskularnih(KV), cerebrovaskularnih i bubrežnih bolesti, te ju je Svjetska zdravstvena organizacija proglasila jednom od najvećih javnozdravstvenih problema današnjice, kako u razvijenim tako i u zemljama u razvoju(1). Počevši od vrijednosti krvnoga tlaka od 115/75 mmHg, svako povećanje sistoličkog krvnog tlaka za 20 mmHg ili povećanje dijastoličkog tlaka za 10 mmHg u dobi od 40 do 70 godina udvostručuje rizik za razvoj KVh bolesti(2). Prema rezultatima Kearneya i sur. u 2000. godini arterijsku hipertenziju je imalo približno oko milijardu ljudi, što je zapravo više od 25 % svjetske odrasle populacije. Velika je vjerojatnost da će do 2025. godine, 1,56 milijardi ljudi (413 milijuna iz razvijenih i 1,15 milijardi iz zemalja u razvoju), oboljeti od arterijske hipertenzije(3). “Prema zadnjim klasifikacijskim kriterijima Europskog društva za hipertenziju i Europskog društva za kardiologiju (ESH-ESC) iz 2007. godine definicija arterijske hipertenzije je vrijednost arterijskog tlaka iznad 140/90 mmHg”(4) (tablica 1). Američko društvo za hipertenziju- The Seventh Report of the Joint National Committee (JNC VII) uvelo je pojam “prehipertenzije” za osobe sa sistoličkim krvnim tlakom od 120 do 139 mmHg i dijastoličkim krvnim tlakom od 80 do 89 mmHg(5). Prema ESH-ESC smjernicama te su osobe podijeljene u dvije grupe: osobe s normalnim krvnim tlakom i osobe s visoko normalnim krvnim tlakom. Ova podjela je napravljena zbog različitog pristupa liječenju. Naime, osobe s visoko normalnim krvnim tlakom imaju povećan ukupni KV rizik te, ako imaju pridružene bolesti, zahtijevaju uvođenje terapije, što nije slučaj kod osoba s normalnim tlakom. S druge strane, prema JNC VII sve osobe s prehipertenzijom zahtijevaju promjenu životnih navika, no unutar te skupine postoje i osobe koje ne trebaju nikakvu intervenciju (osobe bez rizičnih čimbenika)(5).

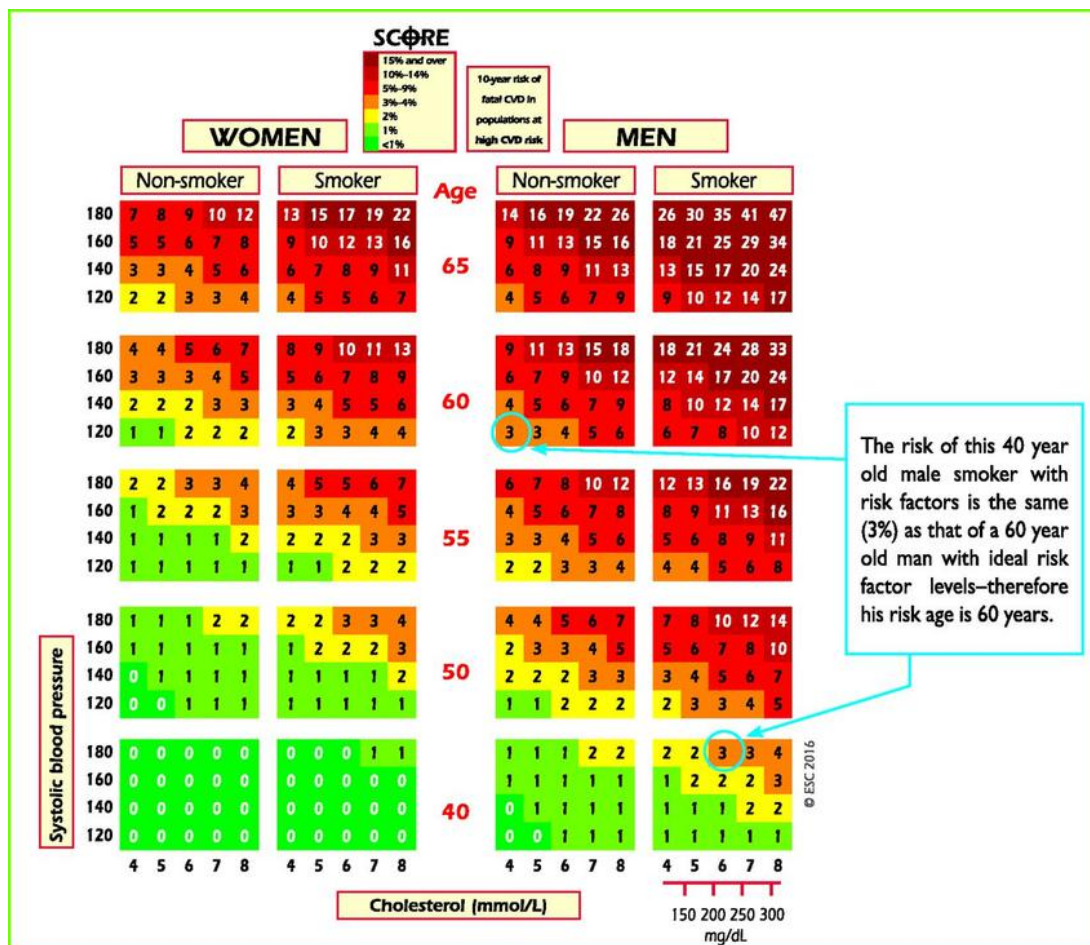


**Tablica 1.** Definicija i klasifikacija arterijskog tlaka (mmHg). Prema: Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357 (6)

Kategorija	Sistolički arterijski tlak	Dijastolički arterijski tlak
Optimalan	<120	<80
Normalan	120-129	80-84
Visoko normalan	130-139	85-90
Hipertenzija		
Stupanj 1	140-159	90-99
Stupanj 2	160-179	100-109
Stupanj 3	≥ 180	≥ 110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥ 140	<90

Kao što je istaknuto u smjernicama ESH-ESC iz 2007. godine dijagnoza arterijska hipertenzija može se postaviti nakon što su se u najmanje dva navrata u dva različita vremena s razmakom od nekoliko dana dobile povišene vrijednosti arterijskoga tlaka, s time da se kod svakog pregleda učine dva mjerenja. Nakon što smo postavili dijagnozu arterijske hipertenzije, sljedeće što moramo je procijeniti KV rizik. Nakon što apsolutnoj vrijednosti krvnog tlaka pribrojimo rizične čimbenike, oštećenja ciljnih organa i pridružene bolesti, možemo odlučiti hoćemo li i koju ćemo terapiju uvesti našem pacijentu(4). KV rizik podijeljen je u četiri kategorije: nizak(Systematic Coronary Risk Evaluation(SCORE)<1%), umjeren(SCORE>1% do <5%), visok(SCORE>5% do <10%) i vrlo visok(SCORE>10%) dodatni rizik. SCORE ćemo izračunati iz tablice čiji primjer možemo vidjet na slici 1. Klinički pokazatelji koji se koriste u procjeni ukupnog KV rizika sastoje se od anamnestičkih i

laboratorijskih podataka koji sačinjavaju faktore rizika, identifikacije oštećenja ciljnih organa (elektrokardiogram, ultrazvuk srca, klirens kreatinina, mikroalbuminurija, zadebljanje karotida), prisustvo dijabetesa, metaboličkog sindroma, kardiovaskularne i/ili bubrežne bolesti.



Slika 1. SCORE tablica- Procjena ukupnog kardiovaskularnog rizika. Prilagođeno prema: Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381 (7)

Što se tiče etiologije hipertenzije, možemo ju podijeliti na esencijalnu ili primarnu hipertenziju za koju nije moguće naći neki specifični uzrok i sekundarnu za koju je poznat specifični uzrok. Bitno je pronaći specifičan uzrok jer se neki od njih mogu ukloniti operacijski kao što su npr. : suženje renalne arterije, koarktacija aorte, feokromocitom, Cushingova bolest i primarni hiperaldosteronizam. Kod esencijalne hipertenzije nema specifičnog uzroka, nego je on, čini se, multifaktorijalan. Smatra se da je esencijalna hipertenzija posljedica genetskih čimbenika, psihološkoga stresa, te čimbenika okoliša i načina prehrane( povećan unos soli)(8).

Zahvaljujući brzom regulaciji minutnog volumena i perifernog otpora na trima anatomskim lokacijama: arteriolama, postkapilarnim venama i srcu, održava se razina krvnoga tlaka.. Četvrto kontrolno mjesto su bubrezi koji su odgovorni za dugoročnu kontrolu krvnog tlaka. Baroreceptorski refleks djeluje u kombinaciji s humoralnim mehanizmima, uključujući renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, kako bi koordinirao funkciju četiriju kontrolnih točaka i održao normalan krvni tlak. Ako se radi o povišenom krvnom tlaku, karotidne baroreceptore podražuje rastezanje stijenke krvnih žila te takva aktivacija baroreceptora inhibira središnju simpatičku aktivnost. Nasuprot tomu, kod sniženja krvnog tlaka, baroreceptori detektiraju smanjeno rastezanje stijenke te posljedično tomu, središnja simpatička aktivnost je dezinhibirana. Što se tiče bubrežne kontrole krvnog tlaka, sniženje krvnog tlaka rezultira preraspodjelom krvnoga protoka u bubrezima , povećanom reapsorpcijom soli i vode te stimuliranjem izlučivanja renina, što pak uzrokuje pojačanu produkciju angiotenzina II koji povećava periferni otpor i stimulira izlučivanje aldosterona(8).

Svi antihipertenzivni lijekovi djeluju na neko od spomenutih četiriju kontrolnih mjesta i ostvaruju svoje učinke tako što modificiraju fiziološke mehanizme kontrole krvnoga tlaka. Lijekove možemo podijeliti u skupine po načelu primarnog zahvatnog mjesta djelovanja ili mehanizma djelovanja. Te su skupine sljedeće: diuretici, koji snizuju krvni tlak smanjujući razinu natrija i volumen krvi; simpatolitici, koji snizuju krvni tlak smanjujući periferni otpor, inhibirajući srčanu akciju i povećavajući volumen kapacitativnih žila; izravni vazodilatatori, koji snizuju krvni tlak relaksirajući glatke mišiće stijenki krvnih žila te inhibitori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava koji smanjuju periferni otpor i volumen krvi.

## 2 TEMELJNA FARMAKOLOGIJA ANTIHIPERTENZIVA

### 2.1. DIURETICI

Diuretici u početku snizuju krvni tlak tako da smanjuju volumen plazme, volumen ekstracelularne tekućine i srčani minutni volumen, pri čemu periferni otpor može narasti, ali u kasnijoj fazi dolazi do smanjenja perifernoga vaskularnog otpora zbog smanjene osjetljivosti krvnih žila na endogene vazokonstriktore (noradrenalin i angiotenzin II) te zbog povećane sinteze vazodilatacijskih prostaglandina(9). Međutim, smanjenje perifernog otpora može dovesti do aktivacije simpatikusa, RAAS-a i vazopresina, što može dovesti do smanjenja antihipertenzivnih učinaka diuretika(10). Stoga se diuretici vrlo često kombiniraju s drugim lijekovima, kao što su blokatori renin-angiotenzin-aldosteron sistema(RAAS). Antihipertenzivno djelovanje diuretika može oslabjeti u slučaju razvoja hipokalemije, a korekcijom hipokalemije možemo ponovo uspostaviti njihovu učinkovitost(11). Najvažniji diuretici u liječenju hipertenzije su tiazidi i diuretici Henleove petlje.

Mehanizam djelovanja diuretika Henleove petlje, čiji su predstavnici furosemid, torasemid, bumetanid, piretanid i etakrinska kiselina, je blokiranje  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$  suprijenosnika u luminalnoj membrani uzlaznog kraka Henleove petlje i sprječavanje transporta natrijeva klorida ( $\text{NaCl}$ ) iz tubula u intersticij. Smatramo ih snažnim diureticima jer diureza može dostići i 15-25% filtrata(12). Blokada  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  transportera također izaziva gubitak pozitivnog naboja u lumenu, što rezultira smanjenom reapsorpcijom  $\text{Mg}^{2+}$  i  $\text{Ca}^{2+}$ , a sukladno tome i povećanim izlučivanjem ovih iona. S obzirom da do sabirnih tubula dolazi velika količina  $\text{Na}^+$ , dolazi i do velikog izlučivanja  $\text{K}^+$  i  $\text{H}^+$ , što može dovesti do hipokalemije i metaboličke alkaloze. Početak djelovanja ovih diuretika vrlo je brz, a zbog popratnoga vazodilatacijskog djelovanja, hemodinamski učinci javljaju se čak i prije diuretskih. Diuretski učinak nastupa unutar jednog sata nakon peroralne primjene, a unutar 30 minuta nakon intravenske primjene lijeka. Djelovanje diuretika je relativno kratko, tri do šest sati, osim kod torasemida koji ima duži poluvijek i trajanje djelovanja. Nepoželjni učinci diuretika Henleove petlje, pored spomenutih poremećaja elektrolita i acidobaznog sustava, jesu i hipovolemija i

hipotenzija, pogotovo u starijih osoba, te rijetko oštećenje sluha kada se primijene u višim dozama, osobito uz istodobnu primjenu aminoglikozidnih antibiotika.

Tijazidi su diuretici čiji je mehanizam djelovanja u početnom dijelu distalnog tubula, a njihov glavni predstavnik je hidroklorotijazid. Lijekovi sa sličnim djelovanjem su klortalidon, indapamid i metolazon. Normalna reapsorpcija u distalnom tubulu nefrona iznosi približno 10% filtriranog NaCl(13). Reapsorpcija se odvija putem NaCl suprijenosnika, a njegova funkcija ovisi o Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-ATPazi. Mehanizam djelovanja tijazida jest blokiranje navedenog suprijenosnika. Povećava se izlučivanje Na<sup>+</sup> i Cl<sup>-</sup>, ali i Mg<sup>2+</sup>, dok je izlučivanje Ca<sup>2+</sup> i mokraćne kiseline smanjeno. Razvoj povećanog gubitka K<sup>+</sup> i posljedične hipokalemije je moguć zbog povećanog dotoka Na<sup>+</sup> u distalne dijelove nefrona, a može se razviti i hipokloremična alkalozia. Također je moguć i razvoj gihta jer tijazidi smanjuju izlučivanje mokraćne kiseline. Međutim, zbog smanjenog izlučivanja Ca<sup>+</sup> mogu smanjiti gubitak koštanog tkiva u žena u menopauzi(14). Tiazidski diuretici imaju nepovoljan učinak na metabolizam glukoze i lipida s povećanjem rizika od razvoja šećerne bolesti i dislipidemije (povećanje triglicerida i smanjenje zaštitnog HDL-kolesterola), pogotovo kod njihove dugotrajne primjene kao što je to u liječenju arterijske hipertenzije(15). Ovi metabolički učinci manje su izraženi kod primjene indapamida. Ostali nepoželjni učinci su hipomagnezija, hiponatremija te erekcijska disfunkcija(16). Tijazidi su slabiji diuretici od diuretika Henleove petlje, a učinak im znatno slabi pri oštećenju funkcije bubrega. Trajanje učinka hidroklorotijazida iznosi 8-12 sati, a klortalidona i do 48 sati. Manje doze tijazida su potrebne za snižavanje tlaka nego za diurezu.

Hipokalemija, kao najčešća nuspojava kronične terapije tijazidima ili diureticima Henleove petlje, dobro odgovara na liječenje diureticima koji štede kalij. U tu skupinu diuretika spadaju amilorid, triamteren te antagonisti aldosteronskih receptora. Amilorid i triamteren djeluju na sabirne tubule i sabirne kanaliće blokirajući reapsorpciju Na<sup>+</sup> i smanjujući izlučivanje K<sup>+</sup>. Trajanje djelovanja triamterena je 12-16 sati, a amilorida oko 24 sata. Najvažniji nepoželjni učinak tih diuretika je hiperkalemija. Lijekovi kao što su spironolakton i eplerenon blokiraju stanične receptore za aldosteron i na taj način povećavaju izlučivanje Na<sup>+</sup> istodobno smanjujući izlučivanje K<sup>+</sup>. Dodatni je učinak smanjenje izlučivanja H<sup>+</sup> i mokraćne kiseline(17). Poluvijek spironolaktona u plazmi je kratak, ali njegov aktivni metabolit kanrenon ima poluvijek 16 sati. Spironolakton može dovesti do ginekomastije, menstrualnih

poremećaja i atrofije testisa. Eplerenon ne dovodi do takvih nuspojava, što je njegova velika prednost u muškaraca. Ostali nepoželjni učinci antagonista aldosterona su hiperkalemija i metabolička acidoza. Diuretici koji štede kalij imaju relativno slab diuretski učinak ali su nam bitni u kombinaciji s diureticima poput tijazida upravo zbog toga da se izbjegne hipokalemija.

## **2.2. SIMPATOLITICI**

### **2.2.1. SIMPATOLITICI SA SREDIŠNJIM DJELOVANJEM**

Alfa( $\alpha$ )-2-selektivni agonisti(klonidin i metildopa) aktiviraju  $\alpha_2$  receptore u CNS-u te tako uzrokuju smanjenje simpatičkog učinka. Metildopa jest analog L-dope i pretvara se u  $\alpha$ -metildopamin i  $\alpha$ -metilnoradrenalin i postiže svoje učinke stimulirajući središnje  $\alpha$ -adrenoreceptore(AR). Ovaj lijek se rabi uglavnom za liječenje hipertenzije u trudnoći, a snizuje krvni tlak tako što smanjuje periferni vaskularni otpor s varijabilnim sniženjem srčane frekvencije i minutnog volumena. Maksimalni antihipertenzivni učinak metildope ostvaruje se 4-6 sati nakon peroralne primjene, a učinak može potrajati i 24 sata. Najčešći neželjeni štetni učinci metildope su sedacija i pozitivan Coombsov test, a nešto rjeđi učinci mogu biti noćne more, smanjenje metalnog kapaciteta, vrtoglavice i ekstrapiramidne motoričke smetnje. Primjena metildope može izazvati zadržavanje tekućine u organizmu, povišenje razine triglicerida i sniženje razine HDL-kolesterola(18).

Klonidin također postiže antihipertenzivni učinak stimulirajući  $\alpha_2$  receptore u CNS-u. Ovaj lijek pojačava parasimpatički tonus, a smanjuje simpatički, pa snizuje krvni tlak smanjenjem udarnog i minutnog volumena te sniženjem perifernog otpora. Mora se peroralno primjenjivati dvaput na dan zbog kratkog poluvijeka eliminacije. Nuspojave klonidina su sedacija i suha usta, te ako se prekine liječenje nakon dugoročne uporabe može doći do za život opasne hipertenzivne krize. Ovo se može spriječiti polaganim smanjivanjem doze ili primjenom  $\alpha$  blokatora(fentolamin). Klonidin nije odobren u Hrvatskoj(18).

### 2.2.2. BLOKATORI ADRENERGIČNIH NEURONA

Antihipertenzivni učinak ovih lijekova je sprječavanje fiziološkog otpuštanja noradrenalina iz postganglijskih simpatičkih neurona. Dva najvažnija predstavnika ove skupine su gvanetidin i rezerpin. Gvanetidin ulazi u presinaptički završetak preko noradrenalinskog prijenosnika, te se u živčanoj okončini koncentrira u presinaptičkim vezikulama, odakle istiskuje noradrenalin. Lijekovi koji blokiraju noradrenalinski prijenosnik, kao što su npr. triciklički antidepresivi, blokiraju i antihipertenzivni učinak gvanetidina. Zbog teških neželjenih učinaka kao što su teška ortostatska hipotenzija, proljev i poremećaj ejakulacije, gvanetidin se danas rijetko rabi. Rezerpin je alkaloid izoliran iz korijena indijske biljke *Rauwolfia serpentina*. Mehanizam djelovanja ovog lijeka je inhibicija pohrane monoamina u presinaptičke vezikule blokiranjem vezikularnog membranskog transportera. Taj učinak rezultira smanjenim otpuštanjem noradrenalina, dopamina i serotonina u središnjem i perifernom živčanom sustavu. U nižim dozama, rezerpin snizuje krvni tlak i zbog smanjenja minutnog volumena i zbog sniženja perifernoga vaskularnoga otpora. U visokim dozama uzrokuje sedaciju, noćne more i tešku depresiju, te se zbog toga danas rijetko rabi(8).

### 2.2.3. ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORA

$\beta$  adrenergični antagonisti ili  $\beta$ -blokatori vežu se selektivno na  $\beta$ -adrenergične receptore što rezultira kompetitivnim i reverzibilnim antagonizmom učinka  $\beta$ -adrenergične stimulacije u različitim organima.  $\beta$ -adrenergični receptori su različito raspodijeljeni u organizmu i imaju različita farmakološka svojstva:  $\beta_1$  receptor se nalazi u srčanom tkivu,  $\beta_2$  se pretežno nalaze u stanicama glatkih mišića, a  $\beta_3$  u masnom tkivu(19).  $\beta_1$ -receptor u srčanom tkivu ubrzava rad srca te tako djeluje pozitivno kronotropno, jača kontraktilnost pa djeluje pozitivno inotropno, poboljšava opuštanje miokarda (pozitivno luzotropno) i povećava automatizam (pozitivno batmotropno) srca(20). S druge strane, aktivacija  $\beta_2$ -receptora dovodi do vazodilatacije u glatkim mišićima krvnih žila i bronhodilatacije.

Propranolol je bio prvi  $\beta$ -blokator uveden 1964. g. Ovaj lijek je neselektivan što znači da blokira i  $\beta_1$  i  $\beta_2$  receptore radi sniženja krvnoga tlaka(21). Propranolol na početku snizuje

krvni tlak tako što smanjuje minutni volumen, a dugoročno tako što smanjuje periferni otpor. Ovaj lijek, putem  $\beta$ 1-receptora, inhibira produkciju renina stimuliranu katekolaminima. Primjenjuje se dvaput na dan, a glavni neželjeni učinci su posljedica blokade srčanih, krvožilnih i bronhalnih  $\beta$ -receptora. Najvažniji neželjeni učinci  $\beta$  blokade vide se u bradikardnih bolesnika ili bolesnika sa smetnjama u provodnom sustavu srca, astmatičara, dijabetičara i bolesnika s insuficijencijom periferne cirkulacije.

Druga generacija  $\beta$  blokatora su atenolol, bisoprolol i metoprolol, koji su izrazito selektivni za  $\beta$ 1-ARe u srcu. Imaju izvanredno visoku sklonost za  $\beta$ 1-AR u odnosu prema  $\beta$ 2-AR, zato se zovu  $\beta$ 1-selektivnima ili kardioselektivnima. Metoprolol i atenolol su danas najčešće rabljeni  $\beta$  blokatori u liječenju hipertenzije. Zbog njihove selektivnosti prema  $\beta$ 1 receptorima, imaju prednost u liječenju hipertenzivnih bolesnika s astmom i perifernom vaskularnom bolešću.  $\beta$ 1 selektivni antagonisti, kao i karvedilol, smanjuju inzulinsku rezistenciju i imaju korist u liječenju bolesnika sa hipertenzijom i istodobnim dijabetesom (22). Metoprolol ima kratak poluvijek eliminacije od oko 4-6 sati, no pripravci s produljenim otpuštanjem mogu se primjenjivati dvaput na dan, dok se atenolol dozira jednom na dan. Bisoprolol ima dug poluvijek eliminacije te se također dozira jednom na dan.

Treća i novija generacija  $\beta$ -blokatora uključuje labetalol, karvedilol, nebivolol koji se razlikuju kardioselektivnošću. Osim specifičnih KV značajki, imaju i vazodilatacijski učinak(23). Karvedilol uzrokuje blokadu  $\beta$ 1 i  $\beta$ 2 receptora, vrlo je lipofilan, što olakšava brzu i opsežnu apsorpciju. Ujedno je i blokator  $\alpha$ 1-ARa, što rezultira perifernom vazodilatacijom. Karvedilol smanjuje razvoj mikroalbuminurije, povećava osjetljivost na inzulin, potiče oslobađanje endogenoga dušičnog oksida (NO), nema utjecaj na povećanje tjelesne težine te ima koristan antioksidativni učinak(24). Posebno je koristan u bolesnika koji istodobno boluju i od hipertenzije i od kroničnog zatajenja srca. Za razliku od karvedilola, labetalol je korisniji u liječenju hipertenzije zbog feokromocitoma i u hipertenzivnim krizama zbog njegove kombinirane  $\alpha$  i  $\beta$  blokade. Labetalol je racemična smjesa četiriju stereoizomera, od kojih je treći potentan blokator  $\alpha$ 1-receptora, a četvrti potentan  $\beta$ -blokator. Sniženje krvnoga tlaka poglavito je posljedica sniženja perifernog otpora( $\alpha$  blokada) i nema bitnijih promjena srčane frekvencije ili minutnog volumena. Posljednji od treće generacije  $\beta$  blokatora, nebivolol,  $\beta$ 1-selektivan je antagonist s vazodilatacijskim učinkom koji nije posredovan  $\alpha$ -blokadom nego je posljedica pojačanog endotelnog otpuštanja dušikova oksida zbog



stimulacije enzima sintaze. Kod klasičnih  $\beta$ -blokatora sniženje perifernog otpora nastupa nakon prvotnog povišenja otpora, dok kod nebivolola ono nastupa trenutačno.

Prazosin, terazosin i doksazosin su selektivni  $\alpha_1$  blokatori koji blokiraju postsinaptičke  $\alpha$  receptore, dovode do smanjenja periferne vaskularne rezistencije, a da se prilikom toga bitnije ne mijenja minutni volumen. Ovi lijekovi rjeđe uzrokuju refleksnu tahikardiju nego neselektivni  $\alpha$ -antagonisti, kao npr. fentolamin koji inhibira i presinaptičke i postsinaptičke  $\alpha$ -receptore pa češće dolazi do refleksne aktivacije simpatikusa. Kao što je i za očekivati, krvni tlak je izraženije snižen u stojećem nego u ležećem položaju. Ovi lijekovi mogu povećati intravaskularni volumen (zbog retencije soli i vode) ako se rabe bez diuretika. Djelotvornost je veća ako se kombiniraju s drugim lijekovima, poput diuretika ili  $\beta$ -blokatora. Zbog povoljnog učinka na prostatu,  $\alpha$ -blokatori rabe se ponajprije u muškaraca s hipertenzijom i benignom hipertrofijom prostate.  $\alpha_1$  selektivni blokatori utječu na bolji protok mokraće, pospješuju proces urodinamike jer uzrokuju opuštanje mišića prostate, te se time opstruktivni simptomi smanjuju (18). Usprkos tome što tijekom dugoročnog liječenja ovi lijekovi malokad uzrokuju ortostatsku hipertenziju, u nekih se bolesnika može pojaviti nagli izraziti pad tlaka ubrzo nakon primjene prve doze. Stoga prva doza mora biti niska i primijenjena prije spavanja. Lijek koji se primjenjuje u liječenju hipertenzije i hipertenzivne krize je urapidil, selektivni antagonist  $\alpha_1$  receptora sa dodatnim centralnim hipotenzivnim mehanizmom, koji se, najvjerojatnije, odigrava preko 5HT<sub>1</sub> receptora. U liječenju hipertenzije primjenjuje se peroralno, dok se kod hipertenzivne krize primjenjuje parenteralno.

### **2.3. VAZODILATATORI**

U ovu se skupinu ubrajaju vazodilatatori djelotvorni nakon oralne primjene, hidralazin i minoksidil, zatim oni koji se primjenjuju samo intravenski kao što su natrijev nitroprusid, diazoksid i fenoldopam, te blokatori kalcijских kanala koji se rabe u objema situacijama. Svi vazodilatatori važni u liječenju hipertenzije opuštaju glatke mišiće stijenki arteriola i smanjuju periferni otpor. Natrijev nitroprusid i nitrati relaksiraju i vene. Sniženje perifernog otpora i srednjega arterijskog tlaka potiču kompenzacijske mehanizme koje posreduju baroreceptori

i simpatički autonomni sustav te RAAS. Najbolji učinak vazodilatatori imaju u kombinaciji s drugim antihipertenzivima koji neutraliziraju kompenzacijske mehanizme.

Hidralazin je hidrazinski derivat, dilatira arteriole, ali ne i vene. Danas su poznate koristi od njegove primjene u kombinaciji s drugim lijekovima pa se uspješno rabi, posebno u teškoj hipertenziji. Kombinaciju hidralazina i nitrata treba razmotriti u liječenju hipertenzije u ljudi s kroničnim zatajenjem srca, posebno u Afroamerikanaca(25). Hidralazin ima malu apsolutnu bioraspoloživost jer se brzo metabolizira pri prvom prolasku kroz jetra. Nakon oralne primjene se dobro apsorbira, a njegov metabolizam se dijelom odvija acetilacijom. Uobičajene dnevne doze hidralazina su u rasponu od 40 do 200 mg. Sindrom karakteriziran artralgijom, mijalgijom, kožnim osipom i vrućicom koji nalikuje eritematoznom lupusu se pojavljuje pri dozama od 400 mg/dan i višima, s učestalošću od 10 do 20%, češće u sporih acetilatora. Sindrom nestaje nakon prekida liječenja hidralazinom i nije udružen s oštećenjem bubrega. Najčešće nuspojave ovoga lijeka su glavobolja, palpitacije, mučnina, anoreksija, znojenje i crvenilo lica(8).

Minoksidil je vrlo djelotvoran vazodilatator za oralnu primjenu. Vazodilatacija je posljedica otvaranja kalijevih kanala na membrani glatkih mišićnih stanica minoksidil sulfatom koji je aktivni metabolit minoksidila. Povećana propusnost za kalij rezultira stabilizacijom membrane na potencijalu mirovanja, što smanjuje kontraktilnost. Poput hidralazina, i minoksidil relaksira arteriole, ali ne i vene. Minoksidil je najbolje kombinirati s  $\beta$ -blokatorima i diureticima Henleove petlje jer uzrokuje refleksnu aktivaciju simpatikusa i retenciju vode i soli izraženije od hidralazina(18). Uz nedovoljne doze  $\beta$ -blokatora i diuretika, minoksidil često uzrokuje tahikardiju, palpitacije, anginozne smetnje i edeme.

Natrijev nitroprusid je snažan parenteralni vazodilatator koji se rabi u hipertenzivnim krizama i teškom zatajenju srca. Nitroprusid dilatira i arteriole i vene pa smanjuje periferni otpor i venski priljev srcu. Ovaj lijek brzo snizuje krvni tlak, a učinak prestaje 1-10 minuta nakon prestanka primjene. Primjenjuje se intravenskom infuzijom, a vodena otopina nitroprusida je osjetljiva na svjetlo pa se mora spraviti neposredno prije primjene i zaštititi od svjetla. Najozbiljniji neželjeni štetni učinci nitroprusida, uz pretjerano sniženje krvnog tlaka, posljedica su nakupljanja cijanida: metabolička acidoza, aritmije, teška hipotenzija i smrt. Sredstva koja se rabe za liječenje trovanja cijanidom tijekom liječenja nitroprusidom su

natrijev tiosulfat, koji kao donor sumpora ubrzava metabolizam cijanida, i hidroskobalamin koji reagira s cijanidom tvoreći netoksični cijanokobalamin(26). Tijekom infuzije nitroprusida može nastati i methemoglobinemija.

Diazoksid je djelotvoran parenteralni dilatator arteriola koji se katkad rabi u liječenju hipertenzivnih kriza. Injekcija diazoksida uzrokuje brzi pad perifernog otpora i krvnoga tlaka uz značajnu tahikardiju i porast minutnog volumena. Opuštanje glatkih mišića krvožilnih stijenki posljedica je, čini se, otvaranja kalijevih kanala i stabilizacije membranskog potencijala na razini mirovanja. Hipotenzivni učinak nastupa unutar 5 minuta nakon intravenske primjene i traje 4-12 sati, a poluvijek eliminacije iznosi 24 sata. Hipotenzivni učinak diazoksida potencira i prethodna primjena  $\beta$ -blokatora koji sprječavaju refleksnu tahikardiju i povećanje minutnog volumena. Njegov najznačajniji štetni učinak jest teška hipotenzija koja može uzrokovati moždani ili srčani udar. Diazoksid se rabi za liječenje hipoglikemije zbog inzulinoma jer blokira otpuštanje inzulina iz gušterače(8).

Fenoldopam je dilatator perifernih arteriola koji se rabi u liječenju hipertenzivnih kriza i postoperativne hipertenzije. Ovaj vazodilatator jest agonist D1 dopaminskih receptora, što uzrokuje dilataciju arterija, povećanje renalnog protoka krvi i natriurezu(27). Fenoldopam je često dobar izbor u liječenju pacijenata s teškom hipertenzijom i oštećenom funkcijom bubrega(28). Brzo se metabolizira, uglavnom konjugacijom, poluvijek eliminacije iznosi 10 minuta, a primjenjuje se kontinuiranom intravenskom infuzijom. Glavni štetni učinci fenoldopama su refleksna tahikardija, glavobolja i crvenilo lica. Također, povisuje tlak u prednjoj očnoj sobici i potrebno ga je izbjegavati u bolesnika s glaukomom.

### **2.3.1. BLOKATORI KALCIJSKIH KANALA**

Antagonisti kalcija su uvedeni u liječenju angine pectoris sedamdesetih godina prošlog stoljeća, a osamdesetih godina u liječenju hipertenzije. Smanjujući koncentraciju intracelularnog kalcija izazivaju opuštanje glatkih mišića, vazodilataciju arteriola, što dovodi do smanjenja perifernog vaskularnog otpora i do snižavanja krvnog tlaka. Verapamil, diltiazem i skupina dihidropiridina(amlodipin, felodipin, isradipin, nikardapin, nifedipin, nislopidin i lacidipin) djelotvorni su u snižavanju krvnoga tlaka. Noviji pripadnik ove skupine,

klevidipin, namijenjen je samo za intravensku primjenu. Lijekovi kao što su nifedipin i ostali dihidropiridini imaju izraženiji vazodilatacijski učinak, uz mali ili zanemariv učinak na provodni sustav i radnu muskulaturu srca, za razliku od verapamila i diltiazema. U većine bolesnika liječenih dihidropiridinima refleksna simpatička aktivacija uz blagu tahikardiju održava ili umjereno povisuje minutni volumen. Verapamil može usporiti frekvenciju, te smanjiti udarni i minutni volumen zbog njegovog depresivnog učinka na srce(8). Nuspojave koje najčešće uzrokuju dihidropiridini(amlodipin), manifestiraju se crvenilom u licu, glavoboljom, vrtoglavicama i edemima na potkoljenicama. Relativno rijetko dovode do opstipacije (verapamil), do gingivalne hiperplazije (dihidropiridini) i do impotencije. Neke epidemiološke studije ne preporučuju uzimanje kratkodjelujućih oralnih dihidropiridina u liječenju hipertenzije zbog povećanog rizika od infarkta miokarda i smrtnosti(29). Međutim, kalcijski antagonisti s dugim poluvijekom eliminacije, ili u obliku pripravaka s produljenim otpuštanjem, omogućuju ravnomjernu kontrolu krvnoga tlaka i primjereni su za dugoročno liječenje hipertenzije.

## **2.4. RAAS INHIBITORI**

Otpuštanje renina iz bubrežne kore potiču smanjen arterijski tlak u bubregu, simpatička(adrenergična) stimulacija, te smanjena dostava ili povećana koncentracija natrija u distalnim bubrežnim kanalicima. Renin odcjepljuje inaktivni dekaeptid angiotenzin I od angiotenzinogena, a angiotenzin-konvertirajući enzim(ACE), ponajprije onaj endotelnog porijekla, zatim pretvara angiotenzin I u vazokonstriksijski oktapeptid angiotenzin II. Angiotenzin II je jak vazokonstriktor koji, uz to, povećava zadržavanje natrija. I angiotenzin II i angiotenzin III stimuliraju izlučivanje aldosterona. Ovdje ćemo obraditi dvije skupine koje zahvaćaju RAAS, a to su ACE inhibitori i kompetitivni inhibitori angiotenzinskog receptora.

### **2.4.1. ACE INHIBITORI**

ACE inhibitori blokiraju renin-angiotenzin sistem tako što spriječavaju pretvaranje angiotenzina I u angiotenzin II. ACE cijepa kinine, naročito jaki vazodilatator bradikinin.

Blokiranjem kininaze II (sinonim za ACE) pomoću ACE inhibitora, sprječava se razgradnja bradikinina kao i stvaranje angiotenzina II. Bradikinin 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. NO je vrlo moćan vazodilatator i ujedno ima antiproliferativni i antiagregacijski učinak. Također, ACE inhibitori inhibiraju lučenje vazopresina te dovode do smanjenog stvaranja i lučenja aldosterona. Smanjuju povećanu aktivnost simpatikusa, pa zbog toga ne dolazi do povećanja minutnog volumena što se inače viđa nakon primjene vazodilatatora poput hidralazina(30). Glavni predstavnik ove skupine je kaptopril, a većina ACE inhibitora su predlijekovi poput enalapрила koji se, nakon oralne primjene, hidrolizom pretvara u ACE inhibitor. Ostali lijekovi poput benazeprila, fosinopрила, moeksipрила, perindopрила, kvinapрила, ramipрила i trandolapрила su dugodjelujući pripadnici ove skupine i također su svi predlijekovi poput enalapрила. Svi ACE inhibitori, osim fosinopрила i moeksipрила, otklanjaju se primarno bubrezima. Vršne koncentracije enalaprilata vide se 3-4 sata nakon oralne primjene enalapрила, a poluvijek eliminacije je oko 11 sati. Tipične su doze enalapрила 10-20 mg jednom ili dvaput na dan. ACE inhibitori povoljno djeluju na metabolizam glukoze, poboljšavaju osjetljivost inzulina te je dokazano da smanjuju incidenciju novonastalog dijabetesa. Posebno su učinkoviti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću jer umanjuju proteinuriju i stabiliziraju funkciju bubrega. Taj je učinak također posebno koristan u dijabetesu i danas se ACE inhibitori preporučuju u dijabetesu čak i kada ne postoji hipertenzija(31). Zbog inhibicije stvaranja vazodilatatornih prostaglandina, nesteroidni antireumatici smanjuju antihipertenzivni učinak ACE inhibitora. Mjere opreza su potrebne u slučaju primjene sa diureticima koji štede kalij, jer može doći do hiperkalijemije. Veća je vjerojatnost da će se pojaviti u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ili dijabetesom. U 10-20% slučajeva, kašalj je najčešća nuspojava koja se javlja zbog povećanog stvaranja bradikinina kao i supstancije P u plućima. Još jedna od nuspojava je akutno zatajenje bubrega, ponajprije u bolesnika s obostranom stenozom renalne arterije ili stenozom arterije jednog bubrega. ACE inhibitori kontraindicirani su tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće zbog rizika od fetalne hipotenzije, anurije i zatajenja bubrega.

## **2.4.2. BLOKATORI ANGIOTENZINSKIH RECEPTORA(ARB-ovi)**

ARB-ovi inhibiraju angiotenzin I receptore te preko njih angiotenzin II postiže sve svoje negativne učinke. Sukladno tome, postiže se cjelovitija blokada RAAS-a angiotenzinom II, što nije slučaj kod ACE inhibitora. Za vrijeme primjene ARB-ova ne javlja se tzv. „escape phenomenon“ jer postoje i drugi enzimi osim ACE koji mogu pridonijeti nastanku angiotenzina II. Proces “escape phenomenon” podrazumijeva to da se nivo angiotenzina II nakon određenog vremena vraća na početne vrijednosti, što se inače može susresti prilikom aplikacije ACE inhibitora(30). ARB-ovi su primarno indicirani tamo gdje se ACE inhibitori ne mogu primijeniti zbog kašlja ili drugih nuspojava. S obzirom da ARB-ovi ne interferiraju sa bradikininom nedostaje im vazodilatatorna komponenta kao i endotelna zaštita, te se ne javljaju nuspojave poput kašlja i angioneurotskog edema. Prvi predstavnici ove skupine bili su losartan i valsartan. Danas su na raspolaganju i kandesartan, eprosartan, irbesatran, telmisatran i olmesatran. Nuspojave i toksični učinci isti su kao i za ACE inhibitore, uključujući i kontraindikaciju u trudnoći.

## **3 KLINIČKA FARMAKOLOGIJA ANTIHIPERTENZIVA**

### **3.1. IZBOR ANTIHIPERTENZIVNIH LIJEKOVA- PREDNOSTI I OGRANIČENJA**

Prema ESH-ESC smjernicama imamo pet temeljnih skupina antihipertenziva: tiazidski diuretici,  $\beta$  blokatori, blokatori kalcijских kanala, ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora. Sve skupine lijekova prikladne su za započinjanje i održavanje antihipertenzivnog liječenja, bilo kao monoterapija, ili u nekim međusobnim kombinacijama. Ne možemo reći da neki lijek ima prednost nad drugim. Potrebno je poznavati specifična svojstva, prednosti i ograničenja navedenih lijekova, kako bismo ih mogli optimalno koristiti.

### 3.1.1. $\beta$ BLOKATORI

“U dva nedavna velika istraživanja te metaanalizi  $\beta$  blokatori su pokazali smanjenu sposobnost sprječavanja moždanog udara iako su bili jednako učinkoviti u sprječavanju koronarnih događaja i smrtnosti”(32). Kod bolesnika s anginom pektoris, zatajivanjem srca i nedavnim infarktom miokarda, što su inače komplikacije hipertenzije, primjena  $\beta$  blokatora pokazala se učinkovitom(33). Stoga  $\beta$  blokatori još uvijek mogu biti razmatrani kao mogućnost u početnim i kasnijim antihipertenzivnim strategijama. “Beta blokatori uzrokuju porast incidencije novonastale šećerne bolesti”(34). Budući da mogu dovesti do povećanja tjelesne mase te kako imaju nepovoljne učinke na metabolizam lipida, ne bi trebali imati prednost u hipertoničara koji imaju pridružene višestruke metaboličke čimbenike rizika. To uključuje metabolički sindrom i njegove glavne sastavnice poput abdominalne debljine, visoko normalnih ili povišenih vrijednosti glukoze natašte, te smanjene tolerancije glukoze, stanja koja povećavaju rizik nastanka šećerne bolesti. Međutim, navedeno ne mora vrijediti za  $\beta$  blokatore s vazodilacijskim učinkom poput karvedilola i nebivolola, u kojih je nepovoljna metabolička aktivnost manja, odnosno odsutna te je smanjena incidencija novonastale šećerne bolesti u usporedbi s klasičnim  $\beta$  blokatorima.

### 3.1.2. TIAZIDSKI DIURETICI

Tijazidski diuretici, baš kao i  $\beta$  blokatori, imaju dislipidemične i dijabetogene učinke, ali u slučaju primjene u višim dozama. Često se griješi primjenom diuretika Henleove petlje u liječenju arterijske hipertenzije, umjesto tiazidskih diuretika ili diuretika koji štede kalij. Klortalidon (tiazidima sličan diuretik) je diuretik koji se daje u najvećem broju studija, a uz njega je hidroklorotiazid kojeg u Hrvatskoj nema kao samostalnog lijeka, ali ga ima u fiksnim kombinacijama. Lijek novijeg datuma je indapamid koji je po svojim farmakološkim učincima sličan tiazidskim diureticima sa značajno manje nuspojava. Antihipertenzivni učinak ostvaruje na dva načina. U nižim dozama djeluje kao vazodilatator (smanjuje periferni otpor smanjivanjem osjetljivosti krvnih žila na noradrenalin) dok u višim dozama djeluje i kao diuretik (blokira reapsorpciju natrija u bubrezima, a u manjoj mjeri dovodi do gubitka kalija i magnezija). Indapamid se primjenjuje u bolesnika sa šećernom bolešću jer je metabolički povoljniji za razliku od tiazidskih diuretika(35). Također se može primjeniti i kod bolesnika s

metaboličkim sindromom ili hiperlipoproteinemijama. Tiazidi više nemaju učinak kod bolesnika s četvrtim i petim stadijem kronične bubrežne bolesti (kada je klirens kreatinina ispod 30 ml/minuti) te ih treba zamijeniti diureticima Henleove petlje. Furosemid se, osim u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem, koristi i u hipertoničara s kongestivnim zatajivanjem srca. U tom slučaju, ukupnu dozu furosemida valja primijeniti dvokratno ili čak u tri navrata (djeluje to dulje i bolje što se dulje zadržava u unutrašnjem dijelu Henleove petlje), ili torasemidom (duljeg djelovanja). Jedna od grešaka je i primjena diuretika svaki drugi ili treći dan. Tiazidi se u pravilu primjenjuju svakodnevno, ali u najnižoj efektivnoj dozi. Pri nižoj dozi nuspojave poput hipokalijemije, hiperglikemije, hiperkolesterolemije, hiperuricemije su manje izražene. Tiazidski diuretici su se pokazali izrazito korisnima u liječenju izolirane sistoličke hipertenzije, hipertenzije pri zatajivanju srca te u liječenju starijih(4). Tiazidi su često bili primjenjivani zajedno s  $\beta$  blokatorima u istraživanjima koja su dokazala relativan porast novonastale šećerne bolesti što je otežavalo razlučivanje koja od te dvije skupine ima veći nepovoljan učinak i više pridonosi ovoj ozbiljnoj popratnoj pojavi.

### **3.1.3. ACE INHIBITORI I ARB-ovi**

Istraživanja su pokazala da su ACE inhibitori i ARB-ovi izrazito učinkoviti u smanjivanju hipertrofije lijeve klijetke, uključujući komponentu fibroze(36). Također su prilično učinkoviti u smanjenju mikroalbuiminurije i proteinurije te u očuvanju bubrežne funkcije i usporavanju progresije bubrežne bolesti. ARB-ovi imaju bolji učinak u odnosu na ACE inhibitore u dijabetičkoj nefropatiji, dok su im učinci u zatajivanju srca jednaki.

### **3.1.4. BLOKATORI KALCIJSKIH KANALA**

“Blokatori kalcijevih kanala, osim učinkovitosti na hipertrofiju lijeve klijetke, čine se korisnima u usporavanju progresije karotidne hipertrofije i ateroskleroze”(37). Isto tako, korisniji su od drugih lijekova u stanjima poput angine pektoris, trudnoće i izolirane sistoličke hipertenzije kod starijih osoba(4).



Poznata stanja koja pogoduju ili ne pogoduju, a ponekad su i kontraindicirani za različite lijekove, detaljno su navedena u tablicama 2 i 3.

Tablica 2. Antihipertenzivni lijekovi i prednost u specifičnim stanjima; prilagođeno prema: Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357 (6)

<b>STANJE</b>	<b>LIJEK</b>
<b>Supkliničko oštećenje organa</b>	
LVH	ACEI, CA, ARB
asimptomatska ateroskleroza	CA, ACEI
mikroalbuminurija	ACEI, ARB
bubrežna disfunkcija	ACEI, ARB
klinički događaj	
prethodni moždani udar	bilo koji lijek koji snižava AT
prethodni infarkt miokarda	BB, ACEI, ARB
angina pectoris	BB, CA
zatajenje srca	diuretik, BB, ACEI, ARB, AMR
aneurizma aorte	BB
fibrilacija atriya, rekurentna	uzeti u obzir ARB, ACEI, BB ili AMR
fibrilacija atriya, trajna	BB, nehidropiridinski CA
bubrežno zatajenje/proteinurija	ACEI, ARB
periferna arterijska bolest	ACEI, CA
<b>Druga stanja</b>	
ISH(stariji)	diuretik, CA
metabolički sindrom	ACEI, ARB, CA
šećerna bolest	ACEI, ARB
trudnoća	metildopa, BB, CA
crna rasa	diuretik, CA

Tablica 3. Sigurne i moguće kontraindikacije za upotrebu antihipertenziva; prilagođeno prema: Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357 (6)

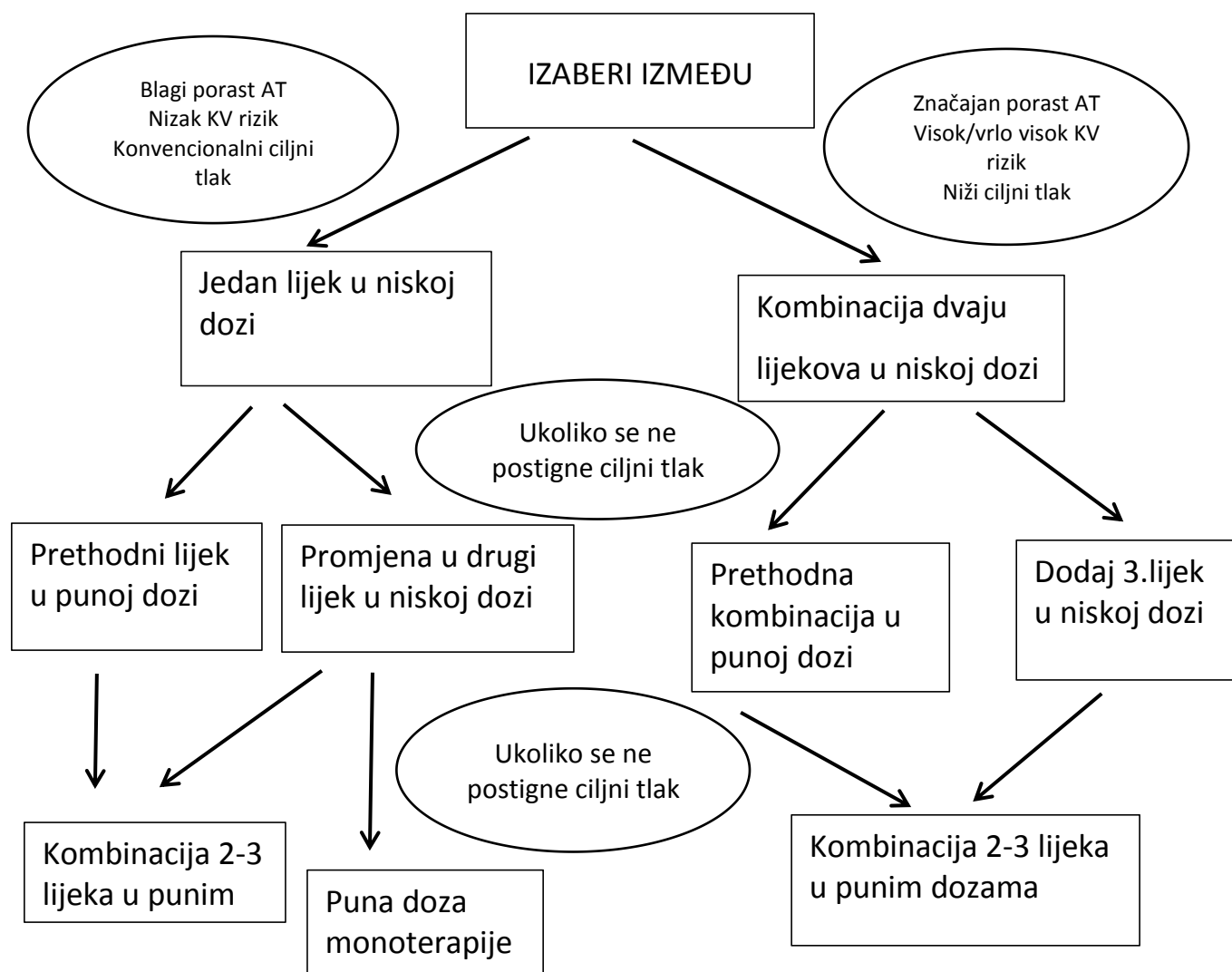
<b>LIJEK</b>	<b>SIGURNE KONTRAINDIKACIJE</b>	<b>MOGUĆE KONTRAINDIKACIJE</b>
Tiazidski diuretici	giht	metabolički sindrom intolerancija glukoze trudnoća hiperkalcemija hipokaliemija
$\beta$ blokatori	AV blok(stupanj 2 i 3)	metabolički sindrom intolerancija glukoze sportaši i fizički aktivni pacijenti kronična opstruktivna plućna bolest (osim za vazodilatacijske $\beta$ -blokatore)
Blokatori kalcijskih kanala(dihidropiridinski)		tahiaritmije zatajenje srca
Blokatori kalcijskih kanala(verapamil, diltiazem)	AV blok (stupanj 2 ili 3) teška disfunkcija LV-a zatajenje srca	
ACE inhibitori	trudnoća angioneurotski edem hiperkaliemija obostrana stenoza bubrežnih arterija	potencijalne trudnice
Antagonisti	trudnoća	potencijalne trudnice

angiotenzinskih receptora	hiperkaliemija obostrana stenoza bubrežnih arterija	
Antagonisti mineralokortikoidnih receptora	akutno ili teško bubrežno zatajenje (eGFR < 30 ml/min), hiperkaliemija	

#### 4 MONOTERAPIJA VS. KOMBINACIJSKO LIJEČENJE

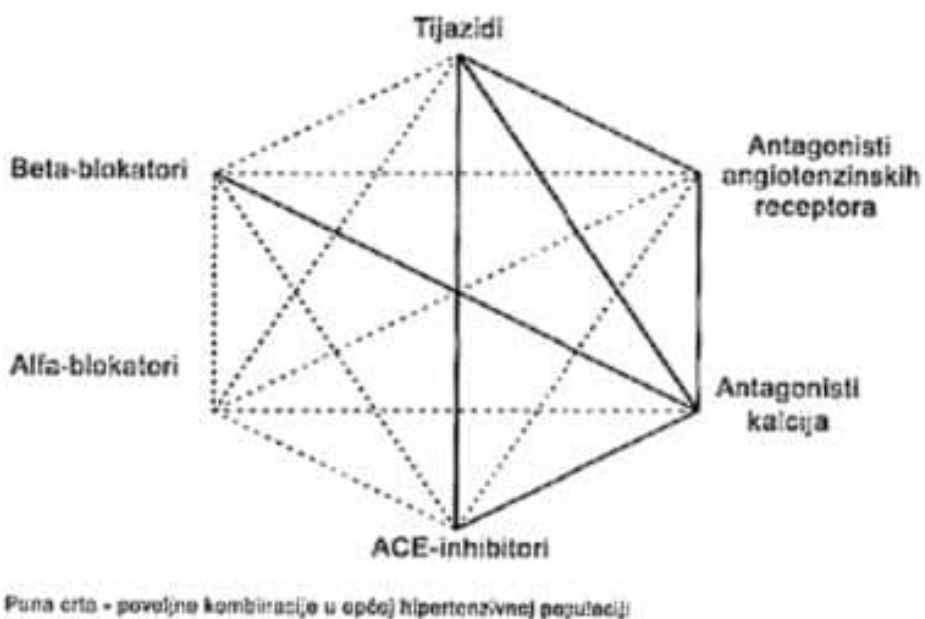
Liječenje može započeti jednim lijekom, kojeg bi u početku valjalo primjenjivati u niskoj dozi. Ako se ne postigne kontrola arterijskoga tlaka, moguće je dati punu dozu započetog lijeka. U krajnjem slučaju, bolesnika je moguće uputiti na uzimanje lijeka različite skupine (kojeg također valja u početku primjenjivati u niskoj, a zatim u punoj dozi)(Slika 2). Monoterapija, neovisno o primijenjenom lijeku, omogućuje postizanje ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka samo u ograničenom broju hipertenzivnih bolesnika. Monoterapija može biti početno liječenje za blago povišen arterijski tlak u bolesnika s niskim ili umjerenim ukupnim KVm rizikom. Tzv. „stupanj odgovora“ (smanjenje sistoličkoga i dijastoličkoga arterijskog tlaka za  $\geq 20/10$  mmHg) iznosi oko 50% za svaki lijek u monoterapiji, a sposobnost bilo kojeg lijeka primijenjenog samostalno da postigne ciljne vrijednosti tlaka ( $<140/90$  mmHg) ne prelazi 20-30% u ukupnoj hipertenzivnoj populaciji osim u bolesnika s hipertenzijom 1. stupnja. “Povećavajući dozu monoterapije smanjuje kardiovaskularne događaje za 29 %, a cerebrovaskularne za 40 %, dok kombiniranje dvaju antihipertenziva sa različitim mehanizmima djelovanja smanjuje kardiovaskularne događaje za 40 %, a cerebrovaskularne za 54 %”(38). Potrošnja tiazidskih diuretika kao monoterapije s godinama opada, a zamijenili su ih ACE-I, blokatori kalcijevih kanala i ARB-ovi (koji su mnogo skuplji). Studija “Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj”(EH-UH) pokazala je da su ACE inhibitori lijekovi koji se najviše propisuju, slijede ih blokatori kalcijevih kanala i diuretici (kao monoterapija i u fiksnim kombinacijama) (39). U većini istraživanja, kombinacija dvaju ili više lijekova bila je najšire korišteni oblik liječenja u svrhu učinkovitog snižavanja tlaka i

postizanja unaprijed zadanih ciljeva. U smjernicama ESH/ESC 2003. godine preporučeno je da se primjena dva lijeka razmotri kao terapijski pristup prvoga izbora, alternativan monoterapiji(40) . Liječenje može započeti kombinacijom dvaju lijekova u malim dozama s daljnjim povisivanjem doza ili broja lijekova, ukoliko bude potrebno (Slika 2).



Slika 2. Mogućnosti strateškog pristupa početnoga liječenja hipertoničara: monoterapija nasuprot kombiniranoj terapiji; prema: Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357 (6)

Kombinacijsko liječenje valja smatrati prvim izborom, osobito kada je prisutan visok KV rizik, tj. u pojedinaca u kojih je arterijski tlak značajno iznad granice hipertenzije (npr. više od 20 mmHg sistolički ili 10 mmHg dijastolički, odnosno osobe s arterijskim tlakom iznad 160/100 mmHg) ili su blaži stupnjevi povišenja tlaka povezani s višestrukim čimbenicima rizika, supkliničkim oštećenjem organa, šećernom bolesti, bubrežnom bolesti ili pridruženom KV bolesti. Jedan od razloga za kombinaciju više lijekova u liječenju hipertenzije jest činjenica da većina lijekova potiče kompenzacijske mehanizme regulacije krvnoga tlaka koji mogu značajno ograničiti njihovu djelotvornost. Primjerice, vazodilatatori poput hidralazina izrazito snizuju periferni otpor, ali uzrokuju značajnu refleksnu tahikardiju i zadržavanje soli i vode, što gotovo u potpunosti može poništiti njihov antihipertenzivni učinak. Dodatak  $\beta$  blokatora sprječava tahikardiju, a dodatak diuretika prevenira zadržavanje soli i vode. Zapravo, svaki od triju lijekova povećava osjetljivost kardiovaskularnog sustava na učinak preostalih lijekova iz kombinacije. Dokazano je kako su kombinacije dvaju lijekova koje slijede učinkovite i dobro podnošljive te su bile povoljno korištene u randomiziranim istraživanjima učinkovitosti. U dijagramu slike 3. obilježene su punom debljom crtom. Ostale prednosti kombinacijskog liječenja su: 1) ako koristimo kombinaciju dvaju lijekova u niskoj dozi, veća je vjerojatnost da neće doći do nuspojava, što nije slučaj kod primjene pune doze monoterapije; 2) Kod bolesnika s vrlo visokim vrijednostima arterijskoga tlaka moguće je izbjeći frustraciju učestale i uzaludne potrage za učinkovitom monoterapijom; 3) dostupne je primjena dvije supstance u jednoj tableti što pojednostavljuje liječenje te poboljšava suradljivost; 4) Za razliku od monoterapije, početak liječenja s kombinacijom dvaju lijekova omogućava ranije postizanje ciljnih vrijednosti arterijskoga tlaka



Slika 3. Moguće kombinacije između nekih skupina antihipertenzivnih lijekova; prema: Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013 Jul;31(7):1281-357 (6)

## 5 LIJEČENJE HIPERTENZIVNE KRIZE

Hipertenzivna kriza se definira vrijednostima dijastoličkoga tlaka iznad 130 mmHg, a sistoličkoga iznad 220 mmHg. Najčešće se javlja u bolesnika s teškom i loše kontroliranom hipertenzijom i u onih koji naglo prekinu uporabu antihipertenziva. Incidencija hipertenzivnih kriza je dosta visoka kod sekundarnih oblika hipertenzije i to naročito kod feokromocitoma, 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. Hipertenzivne krize se dijele na hipertenzivne emergencije i hipertenzivne urgencije. Ta podjela je potrebna, jer ona diktira terapijski pristup ovim patološkim stanjima.

Hipertenzivna emergencija se definira kao naglo povišenje krvnog tlaka s mogućim oštećenjima na ciljnim organima. "U hipertenzivne emergencije spadaju: hipertenzivna encefalopatija, hipertenzivno popuštanje lijeve klijetke, hipertenzija udružena s infarktom miokarda, hipertenzija kod nestabilne angine, hipertenzija i disekcija aorte, različiti oblici

arterijske hipertenzije udruženi sa subarahnoidalnim krvarenjem ili cerebrovaskularnim incidentom, hipertenzivna kriza kod feokromocitoma, konzumiranje amfetamina, LSD-a, kokaina ili ekstazija, preoperativna hipertenzija i teška preeklampsija ili eklampsija”(4). Kod hipertenzivnih emergencija tlak treba u početku spustiti za 20-25%, i to postepeno u roku od nekoliko minuta do 1 sat. Ne smiju se naglo spustiti povećane vrijednosti arterijskog tlaka, jer postoji rizik od nastanka hipoperfuzije ciljnih organa. Emergencije se moraju smjesta zbrinjavati primjenom intravenske antihipertenzivne terapije(Tablica 4). Nakon 48 sati, ovisno o kliničkoj slici, može se preći na peroralnu primjenu. U sklopu hipertenzivne emergencije javlja se najteži oblik akutnog hipertenzivnog sindroma a to je maligna hipertenzija. Za nju je karakteristično značajno povećanje arterijskog tlaka (često dijastoličkog >130 mmHg ili >140 mmHg) i pojava edema papile. Progresivna arteriopatija s upalom i nekrozom arteriola je osnovni patološki proces u malignoj hipertenziji. Nastaju vaskularne lezije u bubregu, što potiče otpuštanje renina koji pak stimulira stvaranje angiotenzina II i aldosterona koji dalje povisuju tlak. Tipična manifestacija maligne hipertenzije

Tablica 4. Lijekovi koji se parenteralno primjenjuju kod hipertenzivnih emergencija; prema: Gerc V, Bukša M, Arslanagić A, Hadžiomerović M, Begović B. Dijagnostičko terapijski vodič za hipertenziju, 2010.[Internet] dostupno na: [https://ukbih.com/ukbih/wp-content/uploads/2017/02/vodic\\_za\\_arterijsku\\_hipertenziju.pdf](https://ukbih.com/ukbih/wp-content/uploads/2017/02/vodic_za_arterijsku_hipertenziju.pdf) (32)

Lijek	Doza	Početak djelovanja	Dužina djelovanja
Natrijev nitroprusid	0,25-10 $\mu$ /kg/min kao i.v. inf.	Odmah	1-2 min
Nitroglicerol	5-100 $\mu$ /min	2-5 min	5-10 min
Laβlol	20-80 mg i.v. bolus svakih 10	5-10 min	3-6 sati

	min ili 2 mg/min i.v. inf.		
Fenoldopam	0.1-0.6 $\mu$ /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 $\mu$ /kg/min u toku 4 min, zatim 50-300 $\mu$ /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

jest hipertenzivna encefalopatija koja se očituje teškom glavoboljom, konfuzijom, zamućenim vidom, mučninom i povraćanjem, te lokaliziranim neurološkim ispadima. Ako liječenje ovog sindroma izostane, ono može tijekom 12-48 sati progredirati do konvulzija, stupora, kome i čak smrti(8).

Hipertenzivna urgencija se definira kao značajno povećanje krvnoga tlaka bez teških simptoma ili progresivnog oštećenja ciljnih organa. Povećani krvni tlak 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 dijastoličkog



tlaka su obično veće od 120-130 mmHg. Na raspolaganju nam stoji nekoliko antihipertenzivnih lijekova, čija je efikasnost, manje ili više slična i kreće se u rasponu od 70-100%(Tablica 5). Ustvari, 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.

Tablica 5. Lijekovi koji se peroralno primjenjuju kod hipertenzivnih urgencija; prema: Gerc V, Bukša M, Arslanagić A, Hadžiomerović M, Begović B. Dijagnostičko terapijski vodič za hipertenziju, 2010.[Internet] dostupno na: [https://ukbih.com/ukbih/wp-content/uploads/2017/02/vodic\\_za\\_arterijsku\\_hipertenziju.pdf](https://ukbih.com/ukbih/wp-content/uploads/2017/02/vodic_za_arterijsku_hipertenziju.pdf)

(32)

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
Laβlol	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

## **6 ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Iveti Merćep što mi je omogućila izradu ovog diplomskog rada i poticala me na istraživanje farmakologije.

Veliko hvala na ukazanom povjerenju, strpljenju, trudu i posvećenom vremenu!

Također zahvaljujem i doc.dr.sc. Srećku Marušiću i prof.dr.sc. Jasenki Markeljević na vremenu uloženom za ocjenjivanje ovog rada.

Hvala cijeloj mojoj obitelji, osobito roditeljima koji su me bezuvjetno podržavali i ohrabivali tijekom mojih životnih i obrazovnih nastojanja.

I na kraju veliko hvala svim mojim prijateljima što su bili uz mene. Bez vas ovo iskustvo studiranja ne bi bilo isto!

## 7 LITERATURA

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-60.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Germano G, Grassi G et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular

Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381

8. Benowitz NL. Lijekovi za liječenje hipertenzije. U: Katzung B, Masters S, Trevor A. Temeljna i klinička farmakologija, 11.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 167-85

9. TARAZI RC, DUSTAN HP, FRÖHLICH ED. Long-term thiazide therapy in essential hypertension. Circulation 1970;41:709-17.

10. LUKE CR, ZIEGLER MG, COLEMAN MD, KOPIN IJ. Hydrochlorothiazide induced sympathetic hyperactivity in hypertensive patients. Clin Pharmacol Ther 1979;26:428-32.

11. KAPLAN NM, CARNEGIE A, RASKIN P, HELLER JA, SIMMONS M. Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. N Engl J Med 1985;312:746-9.

12. GREGER R, SCHLATTER E. Cellular mechanism of the action of loop diuretics on the thick ascending limb of Henle's loop. Wien Klin Wochenschr 1983;61:1019-27.

13. GREGER R. Chloride transport in thick ascending limb, distal convolution, and collecting duct. Annu Rev Physiol 1988;50:111-22.

14. KOPPLE JD i sur. Thiazide-induced rise in serum calcium and magnesium in patients on maintenance haemodialysis. Ann Intern Med 1970;72:895-901.

15. MURPHY MB, LEWIS PJ, KOHNER E, SCHUMER B, DOLLERY CT. Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics; a fourteen-year-follow up. Lancet 1982;ii:1293-5.

16. Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension 1981. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet* 1981;ii:539-43.
17. FANESTIL DD. Mechanism of action of aldosterone blockers. *Semin Nephrol* 1988;8:249-63.
18. Frančić Pranjković Lj. Uloga ljekarnika u liječenju hipertenzije. *Medicus*. 2014; 23(Suppl 1): S22-43
19. Rengo G, Lympopoulos A, Zincarelli C i sur. Blockade of  $\beta$ -adrenoceptors restores the GRK2-mediated adrenal  $\alpha$ 2-adrenoceptor-catecholamine production axis in heart failure. *Br J Pharmacol* 2012;166:2430–39.
20. Post SR, Hammond HK, Insel PA.  $\beta$ -adrenergic receptors and receptor signaling in heart failure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:343–60.
21. Wong GW, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of nonselective  $\beta$ -blockers for primary hypertension. *Cochrane Data base Syst Rev* 2014; CD007449.
22. Messerli FH, Bell DS, Fonseca V i sur. GEMINI Investigators. Body weight changes with  $\beta$ -blocker use: results from GEMINI. *Am J Med* 2007;120:610–15.
23. Wehland M, Grosse J, Simonsen U i sur. The effects of newer  $\beta$ adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:378–90.
24. Yue TL, McKenna PJ, Gu JL i sur. Carvedilol, a new antihypertensive agent, prevents lipid peroxidation and oxidative injury to endothelial cells. *Hypertension* 1993;22:922–8.
25. Elkayam U, Bitar F. Effects of nitrates and hydralazine in heart failure: clinical evidence before the african american heart failure trial. *Am J Cardiol*. 2005 Oct 10;96(7B):37i-43i.

26. Reade MC, Davies SR, Morley PT, Dennett J, Jacobs IC Australian Resuscitation Council. Review article: Management of cyanide poisoning. *Emerg Med Australas*. 2012;24:225–38.
27. Shusterman NH, Elliott WJ, White WB. Fenoldopam, but not nitroprusside, improves renal function in severely hypertensive patients with impaired renal function. *Am Heart J*. 1993;95:161–168.
28. Reisin E, Huth MM, Nguyen BP, Weed SG, Gonzalez FM. Intravenous fenoldopam versus sodium nitroprusside in patients with severe hypertension. *Hypertension*. 1990;15:159–162.
29. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1995;92:1326–1331.
30. Gerc V, Bukša M, Arslanagić A, Hadžimerović M, Begović B. Dijagnostičko terapijski vodič za hipertenziju, 2010.[Internet] dostupno na: [https://ukbih.com/ukbih/wp-content/uploads/2017/02/vodic\\_za\\_arterijsku\\_hipertenziju.pdf](https://ukbih.com/ukbih/wp-content/uploads/2017/02/vodic_za_arterijsku_hipertenziju.pdf)
31. Cordonnier DJ1, Zaoui P, Halimi S. Role of ACE inhibitors in patients with diabetes mellitus. *Drugs*. 2001;61(13):1883-92.
32. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should  $\beta$  blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366:1545–1553.
33. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J.  $\beta$  blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999; 318:1730–1737.
34. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24:3–10.

35. Harrower AD1, McFarlane G. Antihypertensive therapy in diabetic patients. The use of indapamide. *Am J Med.* 1988 Jan 29;84(1B):89-91.
36. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115:41–46.
37. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P, European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106:2422–2427.
38. Rubio-Guerra AF, Castro-Serna D, Elizalde-Barrera CI, Ramos-Brizuela LM. Current concepts in combination therapy for the treatment of hypertension: combined calcium channel blockers and RAAS inhibitors. *Integr Blood Press Control.* 2009;2:55–62.
39. Jelaković B, Željковиć-Vrkić T, Pećin I, Dika Z, Jovanović A, Podobnik D et al. Arterijska hipertenzija u Hrvatskoj. Rezultati EH-UH studije. *Acta Med Croatica* 2007;61: 287-92.
40. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.

## 8 ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 14.3.1995. Završila sam II. gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisala u akademskoj godini 2013/2014. Tijekom studija sam bila demonstratorica iz kolegija Medicinska Mikrobiologija i Parazitologija(2018.) Surađivala sam s prof.dr.sc. Likićem u pisanju znanstvenog rada pod naslovom “Budget impact analysis of online cognitive behavioural training programme(Deprexis) for the treatment of depression: a comparison between four European countries”. Od 2016.-2018. sam bila članica pjevačkog zbora Medicinskog fakulteta “Lege artis”. Aktivno govorim engleski jezik, a služim se i španjolskim i talijanskim.