

Kako optimalno liječiti arterijsku hipertenziju?

How to Optimally Treat Arterial Hypertension?

Duško Kuzmanić, Mario Laganović

Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Arterijska hipertenzija glavni je neovisni čimbenik kardiovaskularnog rizika pa sniženje krvnog tlaka smanjuje učestalost kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija. Tijekom 2003. godine publicirane su američke (JNC VII) i europske (ESH/ESC) upute o zbrinjavanju bolesnika s arterijskom hipertenzijom. Ovim pregledom upozorava se na osnovne principe i ciljeve liječenja hipertenzivnog bolesnika. Primarni cilj liječenja je smanjenje ukupnog rizika kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, što uključuje liječenje reverzibilnih čimbenika rizika, pridruženih kliničkih stanja i povišenog krvnog tlaka per se. Prema uputama ESH/ESC sve glavne grupe lijekova - diuretici, beta-adrenergički blokatori, ACE-inhibitori, blokatori kalcijevih kanala, blokatori angiotenzinskih receptora - pogodne su za počinjanje i održavanje antihipertenzivne terapije. JNC VII upute težište daju na tiazidske diuretike kao inicijalnu terapiju u većine bolesnika. Potrebno je istaknuti da neke grupe lijekova imaju prednost pred ostalima u posebnim kliničkim stanjima (kardijalna dekompenzacija, infarkt miokarda, šećerna i bubrežna bolest, prevencija cerebrovaskularnog incidenta). Uspoređujući djelotvornost „novih“ (ACE-inhibitori, blokatori kalcijevih kanala) i „starih“ (diuretici, beta-adrenergički blokatori) lijekova, nema bitne razlike u stupnju kardiovaskularne protekcije. Kalcijevi blokatori su bolji u prevenciji cerebrovaskularnih incidenata, dok je rizik od kardijalne dekompenzacije veći tijekom primjene blokatora kalcijevih kanala i alfa-adrenergičkih blokatora. Postavka da „novi“ antihipertenzivni lijekovi (blokatori kalcijevih kanala, ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, alfa-adrenergički blokatori) utječu na kardiovaskularnu prognozu pored antihipertenzivnog učinka, ostaje nepotvrđena. Glavna korist antihipertenzivne terapije leži u sniženju krvnog tlaka, a u manjoj mjeri u dodatnim učincima lijeka. Ovi podaci upućuju na važnost striktno kontrole krvnog tlaka, međutim koja je ciljna vrijednost koju trebamo postići, ostaje još nepoznato.

Ključne riječi: hipertenzija, lijekovi, propisivanje

Summary Arterial hypertension is the main independent factor of cardiovascular risk. Thus the decrease in blood pressure reduces the frequency of cardiovascular and cerebrovascular complications. During this year, the American (JNC VII) and European (ESH/ESC) guidelines were published, designed for the care of patients with arterial hypertension. This review points to the basic principles and aims of treating a hypertensive patient. The main goal of treatment is the reduction of the total risk of cardiovascular morbidity and mortality, including the treatment of reversible risk factors, associated clinical states and elevated blood pressure per se. According to the ESH/ESC guidelines, the main groups of drugs - diuretics, beta-adrenergic blockers, ACE-inhibitors, calcium channels blockers, angiotensin receptor blockers - are all appropriate for the onset and maintenance of antihypertensive therapy. The JNC VII guidelines focus on thiazide diuretics as the initial therapy in the majority of patients. It must be stressed that some drug groups can have advantage in front of the others in certain clinical states (cardiac decompensation, myocardial infarction, diabetes and renal diseases, prevention of stroke). The comparison of the efficacy of the "new" (ACE-inhibitors, calcium channel blockers) and the "old" (diuretics, beta-adrenergic blockers) medicaments showed that substantial difference in the degree of cardiovascular protection does not exist. Calcium blockers are better in the prevention of cerebrovascular incidents, which the risk of cardiac decompensation is greater during the administration of calcium channel blockers and alpha-adrenergic blockers. The thesis that the "new" antihypertensive drugs (calcium channel blockers, ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers, alpha-adrenergic blockers) influence the cardiovascular prognosis along with antihypertensive effect, still remains unconfirmed. The main benefit of antihypertensive therapy is in the decrease in blood pressure, and in a lesser degree in additional impacts of a drug. These data point at the importance of the strict blood pressure control. However, the target value to be achieved is unknown as yet.

Key words: hypertension, drugs, prescribing

Arterijska hipertenzija je glavni neovisni čimbenik kardiovaskularnog rizika, a težina i trajanje povišenog krvnog tlaka povisuju rizik od kardiovaskularnih komplikacija i renalnog oštećenja. Prijašnje studije su pokazale da

sniženje krvnog tlaka smanjuje učestalost kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija. Metaanaliza studija provedenih 90-ih godina na više od 47 000 hipertoničara pokazala je da sniženje sistoličkog tlaka za 10-12

mmHg i dijastoličkog tlaka za 5-6 mmHg smanjuje rizik od cerebrovaskularnih incidenata za 38%, a rizik od koronarne bolesti za 16% (1, 2). Sve su to bili pokazatelji koji su upućivali na važnost liječenja arterijske hipertenzije, iako se suočavamo s podacima o relativnoj neuspješnosti dobre regulacije krvnog tlaka. Najnoviji američki podaci (3) govore o 34%-tnoj uspješnosti kontrole krvnog tlaka (ciljna vrijednost < 140/90 mmHg), dok preliminarni podaci za našu zemlju iznose svega 8% (4). Uzimajući u obzir učestalost arterijske hipertenzije u populaciji te komplikacije koje izaziva, jasna je uloga liječenja i regulacije krvnog tlaka. Ove spoznaje dobro su poznate ne samo medicinskim djelatnicima već i općoj populaciji, ali iz ranije navedenih podataka razabire se da smo daleko od uspješnog liječenja ove bolesti. Stoga su nove preporuke međunarodnih institucija za prevenciju i liječenje hipertenzije uvijek dobrodošle i željno se očekuju. U svibnju i lipnju 2003. publicirane su američke "Joint National Committee" (JNC VII) (3) i europske upute "European Society of Hypertension/European Society of Cardiology" (ESH/ESC) (5) za prevenciju, dijagnostiku i liječenje arterijske hipertenzije (3, 5). Ovim pregledom cilj je upozoriti na osnovne smjernice farmakoterapije hipertenzije i eventualne razlike u preporukama. Također će se analizirati trajno pitanje da li "novi" lijekovi (ACE-inhibitori, kalcijски blokatori (CaB) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB)) imaju prednost pred "starim" lijekovima (diuretici (D), β-blokatori (β-B)) u liječenju hipertenzije.

U ranijem pregledu (B. Jelaković) upozoreno je na podjelu, ulogu pridruženih čimbenika rizika i dijagnostiku arterijske hipertenzije. Početak liječenja arterijske hipertenzije na

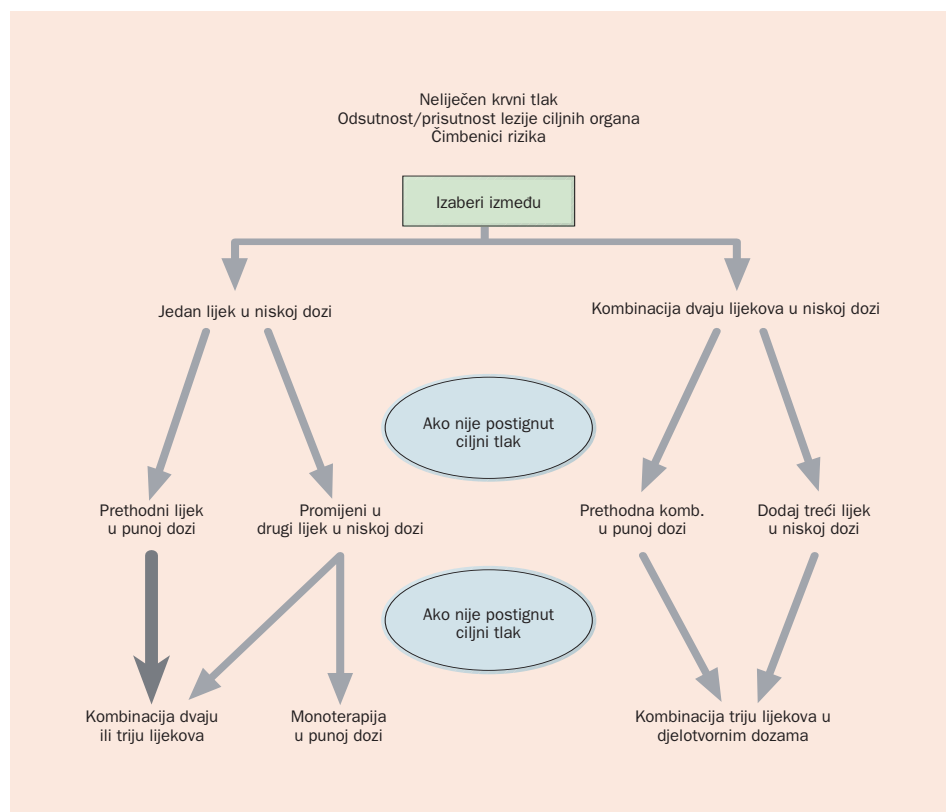
osnovi preporuka ESH/ESC (5) temelji se na dva principa:

1. procjena ukupnog kardiovaskularnog rizika,
2. razina sistoličkog i dijastoličkog tlaka.

Procjena ukupnog kardiovaskularnog rizika procjenjuje se prema ranijim preporukama (ESH-1999) (6) koje su dopunjene dodatnim rizikom za bolesnike s "normalnim" ili "visokonormalnim" arterijskim tlakom (120-129/80-84, 130-139/85-89 mmHg). Novost u preporukama je počinjanje liječenja bolesnika s "visokonormalnim" tlakom ako imaju visok apsolutni rizik (bolesnici s koronarnom bolesti, dijabetesom ili CV incidentom). Tomu u prilog govore rezultati sljedećih studija: PROGRESS (7), HOPE (8), ABCD-Normotenzivni (9) i Framingham Heart Study (10). Bolesnici s preboljelim CVI, visokim koronarnim rizikom, tip 2 dijabetesom imaju korist u prevenciji nastanka komplikacija, iako je raspon tlaka bio u razini visokonormalnih vrijednosti.

Primarni cilj liječenja hipertenzije je smanjenje rizika kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Da bismo to postigli, potrebno je liječiti reverzibilne čimbenike rizika (dislipidemija, dijabetes, pušenje), pridružena klinička stanja (cerebrovaskularne, srčane ili renalne bolesti), kao i liječenje samog povišenog krvnog tlaka. Ciljne vrijednosti tlaka trebale bi biti niže od 140/90 mmHg pa i niže, ako ih bolesnici podnose. U bolesnika s dijabetesom ciljne vrijednosti tlaka trebaju biti niže od 130/80 mmHg.

Temelj liječenja arterijske hipertenzije čine dva osnovna principa:



Slika 1. Izbor liječenja hipertenzije monoterapijom ili kombinacijom lijekova prema uputama ESH/ESC

1. promjena životnih navika,
2. farmakoterapija.

Prvi cilj, tj. promjena životnih navika, primjenjuje se u svih bolesnika, a cilj je uz sniženje krvnog tlaka, kontrola drugih faktora rizika koje je moguće mijenjati. U ovom članku bit će primarno riječi o principima farmakoterapije i odabiru antihipertenzivnog lijeka.

Prema uputama ESH/ESC (5) principi farmakoterapije prikazani su na slici 1.

Ovisno o vrijednostima arterijskog tlaka, prisutnosti/odsutnosti promjena na ciljnim organima te pridruženim čimbenicima rizika, liječenje se počinje ili kao monoterapija s niskom dozom lijeka ili kombinacijom dvaju lijekova u niskim dozama. Ovaj stav ESH/ESC (5) postavlja kombinacijsku terapiju kao moguće inicijalno liječenje, što ranije nije bilo savjetovano, ali je potrebno istaknuti da kombinacijska terapija mora biti u niskim dozama.

Ako je započeto liječenje monoterapijom, a nisu postignute ciljne vrijednosti tlaka, može se doza lijeka povisiti, što povećava rizik od nuspojava, ili promijeniti u drugi lijek primjenom niske doze. Ako je odabir liječenja kombinacija dvaju lijekova, a nije postignut ciljni tlak, može se povisiti doza inicijalnog lijeka ili dodati treći lijek u niskoj dozi. Ključno je istaknuti da je liječenje postupno, primjenom dugodjelujućih lijekova, obično u jednodnevnoj primjeni.

Na slici 2. prikazane su moguće kombinacije različitih vrsta antihipertenziva.

Sljedeće kombinacije antihipertenziva pokazale su korist i dobru podnošljivost:

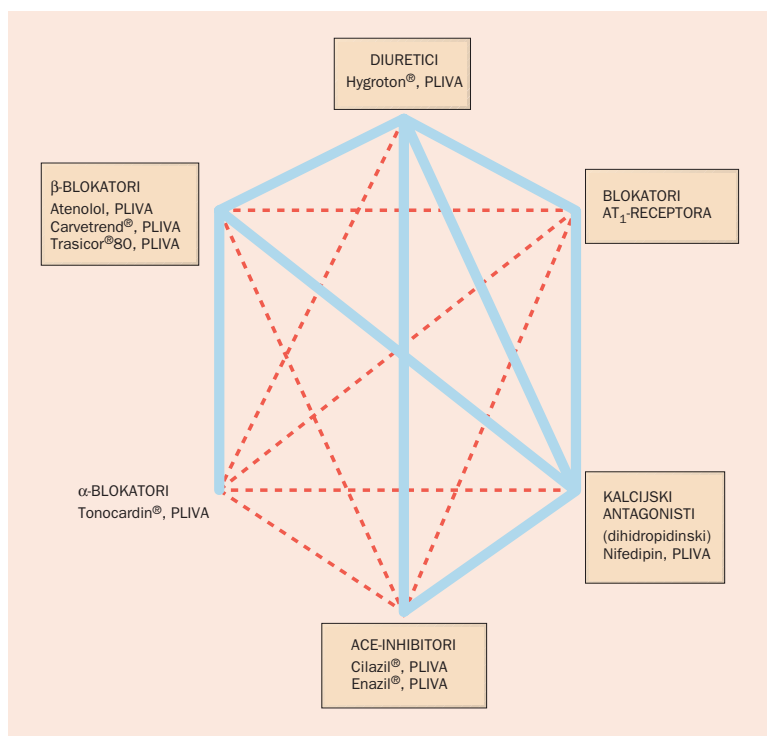
- a) diuretik i β -blokator
- b) diuretik i ACE-inhibitor ili blokator angiotenzinskih receptora
- c) kalcijski blokator (dihidropiridinski) i β -blokator
- d) kalcijski blokator i ACE-inhibitor ili blokator angiotenzinskih receptora
- e) kalcijski blokator i diuretik
- f) α -blokator i β -blokator
- g) ostale kombinacije (α 2 agonist i imidazolinski I2 modulatori, ACE-inhibitor, blokator angiotenzinskih receptora)

Zaključci o početku liječenja hipertenzije:

1. liječenje treba započeti postupno, a ciljni tlak se postiže za nekoliko tjedana
2. većina bolesnika zahtijeva kombinacijsku terapiju više od jednog lijeka
3. s obzirom na bazalne vrijednosti tlaka te prisutnost/odsutnost komplikacija, liječenje se započinje niskom dozom jednog lijeka ili niskim dozama kombinacije dvaju lijekova

Izbor antihipertenzivnog lijeka u terapiji hipertenzije

Ranije provedene studije su pokazale da neke grupe antihipertenziva imaju prednost pred drugima, npr. ARB pred β -B u prevenciji cerebrovaskularnih incidenata (11),



Slika 2. Moguće kombinacije antihipertenzivnih lijekova

Razred antihipertenziva u četverokutu = dokazana djelotvornost u kontroliranim pokusima

puna crta = kombinacije s najboljim antihipertenzivnim učinkom

ARB pred β -B u regresiji hipertrofije lijeve klijetke (12), diuretici u prevenciji kardijalne dekompenzacije (13). Međutim, ovdje treba istaknuti dvije važne činjenice. Prvo, nastanak nuspojava uvjetovan pojedinom grupom lijekova je različit, osobito ako se analizira na pojedinačnoj razini bolesnika. Drugo, ranije preporuke internacionalnih udruženja pokazale su da je glavna korist antihipertenzivne terapije u sniženju krvnog tlaka *per se* neovisno o primijenjenoj vrsti antihipertenziva. Stoga, najnovije preporuke ESH/ESC (5) smatraju da su glavne grupe antihipertenzivnih lijekova (D, β -B, CaB, ACEI, ARB) pogodne za početak i održavanje antihipertenzivne terapije. Sličan stav bio je zastupljen i u ranijim preporukama iz 1999. (6). Isticanje važnosti odabira prvog lijeka u terapiji hipertenzije, prema uputama ESH/ESC (5)

Tablica 1. Čimbenici koji utječu na odabir antihipertenzivnog lijeka

1. ranija podnošljivost primijenjenih antihipertenziva
2. cijena lijeka
3. prisutnost čimbenika kardiovaskularnog rizika u bolesnika pojedinca
4. prisutnost lezije ciljnih organa, kardiovaskularne ili renalne bolesti, šećerna bolest
5. prisutnost pridruženih bolesti koje utječu na odabir lijeka
6. mogućnost interakcije antihipertenziva s drugim lijekovima koje bolesnik uzima

Tablica 2. Indikacije i kontraindikacije primjene glavnih grupa antihipertenzivnih lijekova

Grupa lijekova	Indikacije	Kontraindikacije	
		Apsolutne	Moguće
Diuretici (tiazidi)	<ul style="list-style-type: none"> • kardijalna dekomp. • stariji hipertoničari • izolirana sist. hipertenzija 	giht	trudnoća
Diuretici (Henleove petlje)	<ul style="list-style-type: none"> • renalna insuf. • kardijalna dekomp. 		
Diuretici (antialdost. učinak)	<ul style="list-style-type: none"> • kardijalna dekomp. • nakon IM 	<ul style="list-style-type: none"> • renalna insuf. • hiperkalemija 	
β -BLOKATORI	<ul style="list-style-type: none"> • angina pektoris • nakon IM • kardijalna dekomp. (titracija lijeka) • trudnoća • tahiaritmije 	<ul style="list-style-type: none"> • astma • KOBP • AV blok II. ili III. stupnja 	<ul style="list-style-type: none"> • periferna vask. bol. • intolerancija glukoze • fizički aktivne osobe, sportaši
KALCIJSKI ANTAGONISTI (dihidropiridini)	<ul style="list-style-type: none"> • stariji bolesnici • izolirana sist. hipertenzija • angina pektoris • ateroskleroza karotida • trudnoća 		<ul style="list-style-type: none"> • tahiaritmije • kardijalna dekompenzacija
KALCIJSKI ANTAGONISTI (verapamil, diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> • angina pektoris • ateroskleroza karotida • supraventrikularna tahikardija 	<ul style="list-style-type: none"> • AV blok II. ili III. stupnja • kard. dekomp. 	
ACE-INHIBITORI	<ul style="list-style-type: none"> • kardijalna dekomp. • disfunkcija LK • nakon IM • nedijabet. nefropatija • tip 1 dijabet. nefropat. • proteinurija 	<ul style="list-style-type: none"> • trudnoća • hiperkalemija • bilat. stenoza renalnih arterija 	
BLOKATORI AT1-RECEPTORA	<ul style="list-style-type: none"> • tip 2 dijabet. nefropat. • dijabet. mikroalbuminurija • proteinurija • hipertrofija LK • kašalj uvjetovan ACEI 	<ul style="list-style-type: none"> • trudnoća • hiperkalemija • bilat. stenoza renalnih arterija 	
α -BLOKATORI	<ul style="list-style-type: none"> • hipertrofija prostate • hiperlipidemija 	• ortostatska hipotenzija	• kard. dekomp.

čini se nevažnim, jer većina bolesnika zahtijeva dva ili više lijekova za postizanje ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka. Međutim, ipak treba istaknuti neke čimbenike koji utječu na odabir antihipertenzivnog lijeka, a koje treba imati na umu, bez obzira na relativno liberalan stav izbora prvog lijeka. Na tablici 1. izneseni su čimbenici koji utječu na odabir antihipertenzivnog lijeka.

Poznavajući ove čimbenike u svakog bolesnika pojedinačno, liječnik treba odrediti izbor antihipertenziva. Stoga, neki lijekovi imaju prednost u određenim kliničkim stanjima. Prema uputama ESH/ESC (5) indikacije/kontraindikacije za pojedine grupe antihipertenziva prikazane su na tablici 2.

Zaključci o izboru antihipertenzivnih lijekova prema ESH/ESC (5):

1. glavna korist antihipertenzivne terapije leži u sniženju arterijskog tlaka *per se*
2. neke grupe lijekova razlikuju se po učinku i djelotvornosti unutar pojedinih grupa bolesnika
3. D, β -B, CaB, ACEI, ARB su povoljni za početak i održavanje terapije

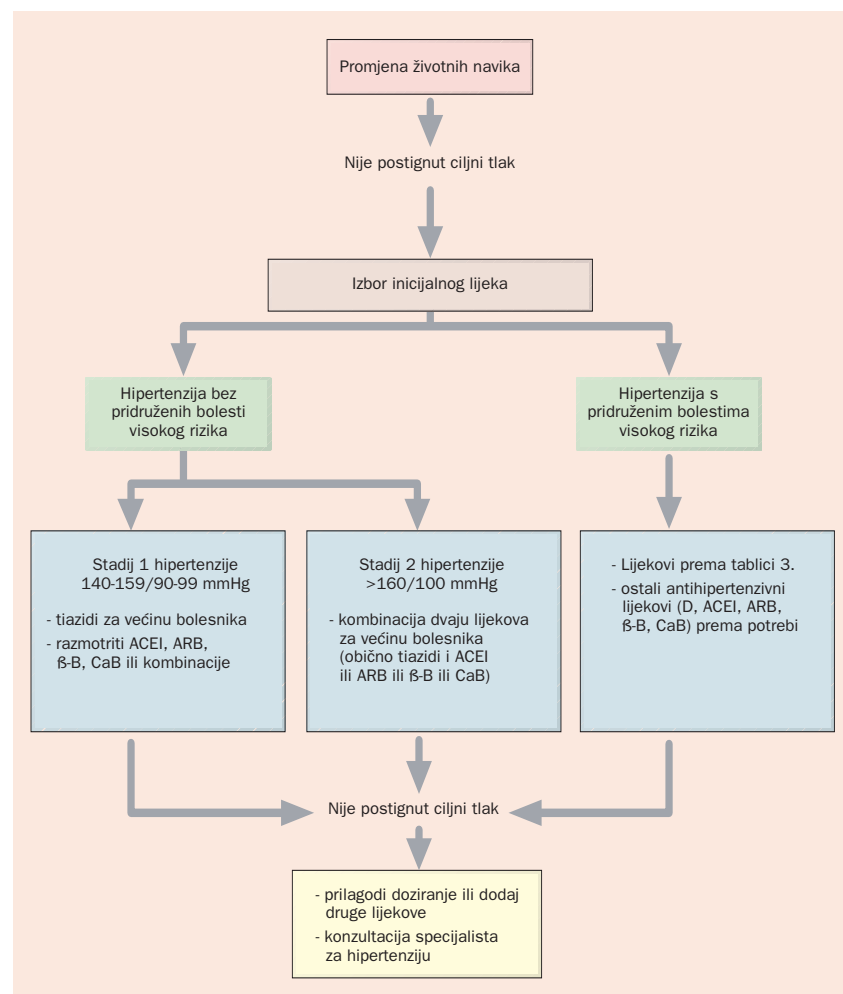
4. isticanje važnosti odabira prvog lijeka je vjerojatno manje važno, jer većina bolesnika zahtijeva dva ili više lijekova

5. potrebno je imati na umu čimbenike koji utječu na odabir lijeka (vidi tablicu 1)

U svibnju 2003. godine (3) publicirane su nove američke preporuke o prevenciji, detekciji, evaluaciji i liječenju arterijske hipertenzije (JNC VII). One pokazuju neke razlike u komparaciji s uputama ESH/ESC (5), a ovdje će biti riječi o farmakoterapijskom pristupu. Cilj antihipertenzivne terapije je smanjenje kardiovaskularnog i renalnog morbiditeta i mortaliteta, a ciljne vrijednosti tlaka su $< 140/90$ mmHg, odnosno $< 130/80$ mmHg u bolesnika sa šećernom ili bubrežnom bolesti.

Algoritam liječenja hipertenzije prema uputama JNC VII (3) prikazan je na slici 3.

Prema uputama JNC VII (3), tiazidski diuretici su temelj antihipertenzivne terapije i trebaju se primijeniti kao inicijalno liječenje u većine bolesnika. Mogu se primijeniti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima (ACEI, ARB, β -B, CaB). U bolesnika s višim vrijednostima krvnog tlaka (drugi stadij hipertenzije) obično je



Slika 3. Algoritam liječenja arterijske hipertenzije prema uputama JNC VII

D=diuretik; β -B=beta-blokator;

ACEI=ACE-inhibitor;

CaB=kalcijski blokator;

ARB=blokator angiotenzinskih receptora

Tablica 3. Klinička stanja i preporučene grupe antihipertenziva

Bolesti visokog rizika	PREPORUČENI LIJEKOVI					
	Diuretik	β -blokator	ACE-inhibitor	Blokator AT ₁ -receptora	Blokator kalcijevih kanala	Antagonisti aldosterona
Kardijalna decomp.	+	+	+	+		+
Nakon IM		+	+			+
Visokorizična koronarna bolest	+	+	+		+	
Šećerna bolest	+	+	+	+	+	
Kronična bubrežna bolest			+	+		
Prevenција recidiva CVI	+		+			

u inicijalnom liječenju potrebna kombinacija dvaju lijekova, pri čemu tiazidski diuretik ponovno čini temelj terapije. Američke upute također razlikuju klinička stanja u kojima neke grupe antihipertenziva imaju prednost.

Na tablici 3. prikazana su klinička stanja u kojima neki lijekovi imaju prednost, a podaci se temelje na rezultatima kliničkih pokusa.

U prilog značenju tiazidskih diuretika govore rezultati metaanalize 42-ju kliničkih pokusa sa 192.478 bolesnika u kojima je ispitan odnos diuretika prema ostalim grupama antihipertenziva (14).

Zbirni podaci prikazani su na tablici 4.

Navedena analiza pokazala je da ni jedna od prvih linija terapije hipertenzije - β -B, ACEI, CaB, ARB, α -B - nije bolja od niske doze diuretika u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. To znači da su diuretici najefikasnija ili bar podjednaka prva linija liječenja hipertenzije u prevenciji kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. U prilog značenju tiazidskih diuretika u arterijskoj hipertenziji govore rezultati nedavno publicirane ALLHAT studije (15). Naime, nije uočena razlika između primjene tiazida, amlodipina i lizinopirila na primarni ishod u bolesnika s arterijskom hipertenzijom (fatalna i nefatalna koronarna bolest, ukupna smrtnost). Drugim riječima, ACEI i CaB bili su podjednake djelotvornosti kao i tiazidski diuretici.

Tablica 4. Metaanaliza prve linije liječenja hipertenzije u randomiziranim kliničkim pokusima (42 pokusa, 192.478 bolesnika) Modif. prema PSATY BM: JAMA 2003.

Terapijske usporedbe	Smanjenje rizika od kardiovaskularnih komplikacija %					
	Koronarna bolest	Kardijalna decomp.	CVI	KV incidenti	KV mortalitet	Ukupni mortalitet
Niske doze D vs placebo	- 21*	-49*	-29*	-24*	-19*	-10*
Niske doze D vs β -B	NS	NS	NS	-11*	NS	NS
Niske doze D vs ACEI	NS	-12*	-14*	-6*	NS	NS
Niske doze D vs CaB	NS	-26*	NS	-6*	NS	NS
Niske doze D vs ARB	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Niske doze D vs α -B	NS	-49*	NS	-16*	NS	NS

*=signifikantno sniženje; NS=nesignifikantna razlika ($p > 0,05$)

D= diuretik; β -B = beta-blokator, ACEI= ACE-inhibitor; CaB=kalcijev blokator, ARB= blokator AT₁-receptora, α -B = alfa-blokator

Ovakav ishod ALLHAT studije (15) uz brojne zamjerke koje su joj upućene (16-20), vjerojatno čini osnovu na kojoj se temelji preporuka tiazidske terapije u JNC VII uputama. Postavlja se pitanje reafirmiraju li rezultati ovih studija primjenu diuretika u arterijskoj hipertenziji. Činjenica jest da je primjena diuretika u liječenju hipertenzije posljednjih 10-ak godina u padu, osobito u odnosu na novije antihipertenzivne lijekove (ACEI, CaB). Očito je taj trend s kliničkog aspekta neopravdan, što potvrđuju rezultati najnovijih studija (15, 14). Da su diuretici važan temelj antihipertenzivne terapije, pokazale su i ranije upute, počevši od JNC VI (21) te autora McInnessa i Mosera (22, 23). Sve ove preporuke stavljaju tiazidski diuretik na inicijalno ili ključno mjesto u antihipertenzivnoj terapiji. Međutim, rezultati najnovije ANBP 2 studije pokazali su povoljniji učinak ACEI pred tiazidskim diuretikom u prevenciji kardiovaskularnih incidenata (24). Potrebno je istaknuti da postoje bitne razlike između ANBP2 i ALLHAT studije, što može biti odgovorno za dobivene razlike u kliničkom ishodu.

Imaju li "novi" lijekovi (ACEI, CaB) prednost pred "starim" lijekovima (D, β -B)

Već je ranije istaknuto da u posljednjih 10-ak godina primjena ACEI i CaB progresivno raste, dok primjena diuretika i β -B opada. Opravdano je pitanje imaju li "novi" lijekovi prednost pred "starim" lijekovima u prevenciji kardiovaskularnih komplikacija. Ranija analiza randomiziranih pokusa je pokazala da nema sigurnih dokaza da su ACEI bolji od kombinacije D/ β -B u prevenciji kardiovaskularnih bolesti (25). Kalcijски blokatori smanjuju rizik od cerebrovaskularnih incidenata u usporedbi s kombinacijom D/ β -B. Novije analize koje su obuhvatile 9 kontroliranih pokusa sa 62.605 bolesnika pokazale su da primjena "starih" lijekova u usporedbi s CaB i ACEI daje sličnu ukupnu kardiovaskularnu zaštitu (26, 27). Primjena CaB znatnije smanjuje rizik od CVI (za 13,5%), ali je manje djelotvorna u smanjenju rizika od infarkta miokarda. Posljednjih godina završene su nove studije u kojima je analiziran učinak "novih" i "starih" lijekova (ALLHAT (15), ANBP2 (24), CONVINCENCE (28), ELSA (29), LIFE (11), SCOPE (30), HYVET/AD (31)), pa je ranija analiza nadopunjena da se dobije čvršći odgovor o djelotvornosti "novih" i "starih" lijekova (44).

Kalcijски blokatori vs konvencionalna terapija (diuretik/ β -blokator)

Provedena je analiza u 9 kliničkih pokusa (67.435 bolesnika) - MIDAS (32), NICS (33), VHAS 834, STOP2 (35), NORDIL (36), INSIGHT (13), ALLHAT (15), ELSA (29), CONVINCENCE (28) - koja je pokazala da nema značajne

Tablica 5. Kalcijски blokatori vs konvencionalna terapija (D/ β -B) (9 kliničkih pokusa, 67.435 bolesnika) Modif. prema Staessen JA. *J Hypertens* 2003

	OR
	"Novi" lijekovi bolji
	"Stari" lijekovi bolji
Ukupna smrtnost	NS
Kardiovaskularna smrtnost	NS
Svi kardiovaskularni incidenti	NS
Moždani udar	-7,6%
Infarkt miokarda	NS
Kardijalna dekompenzacija	32,7%

"OR= odds ratio" - omjer vjerojatnosti; NS= nesignifikantna razlika

razlike u ukupnoj i kardiovaskularnoj smrtnosti, svim kardiovaskularnim incidentima i infarktu miokarda između CaB i konvencionalne terapije D i/ili β -B. Kalcijски blokatori pokazuju bolju protekciju i smanjuju rizik od CVI u odnosu na konvencionalnu terapiju (smanjenje rizika za 7,6% p=0,07). Međutim, konvencionalna terapija je za 1/3 uspješnija u prevenciji kardijalne dekompenzacije u odnosu na blokatore kalcijских kanala (tablica 5).

ACE inhibitori vs konvencionalna terapija (D/ β -B)

Analiza 6 kliničkih pokusa s 47.410 bolesnika (UKPDS (37), STOP2 (35), CAPPP (38), ALLHAT (15), ANBP2 (24), HYVET/AD (31)) pokazuje da nema razlike u ukupnoj i kardiovaskularnoj smrtnosti, svim KV incidentima, infarktu miokarda i kardijalnoj dekompenzaciji između "novih" i "starih" lijekova. ACEI pokazuju slabije protektivno djelovanje u prevenciji CVI u odnosu na konvencionalnu terapiju (10,2% p=0,03). Ovom podatku u prilog govori i studija PROGRESS (7) jer sam ACEI (perindopril) ne smanjuje rizik od CVI! Rezultati ove analize prikazani su na tablici 6.

Blokatori angiotenzinskih receptora vs konvencionalna terapija (D/ β -B)

U dva klinička pokusa (LIFE (11), SCOPE (30)) sa 14.130 bolesnika nije bilo signifikantne razlike u prevenciji ukupne i kardiovaskularne smrtnosti te infarkta miokarda, između ARB i konvencionalne terapije. Blokatori AT₁-receptora signifikantno smanjuju rizik od CVI

Tablica 6. ACE-inhibitori vs konvencionalna terapija (D/ β -B) (6 kliničkih pokusa, 47410 bolesnika) Modif. prema Staessen JA. *J Hypertens* 2003.

	OR	
	“Novi” lijekovi bolji	“Stari” lijekovi bolji
Ukupna smrtnost	NS	
Kardiovaskularna smrtnost	NS	
Svi kardiovaskularni incidenti	NS	
Moždani udar		10,2%
Infarkt miokarda	NS	
Kardijalna dekompenzacija	NS	

“OR= odds ratio” - omjer vjerojatnosti; NS= nesignifikantna razlika

(-24,4%, $p=0,0002$) i svih kardiovaskularnih incidenata (-14,3% $p=0,004$) u odnosu na konvencionalnu terapiju (tablica 7).

Rezultati kliničkih ishoda svih 15 pokusa prikazani su na tablici 8.

Tablica 7. Blokatori AT1-receptora vs konvencionalna terapija (D/ β -B) (2 klinička pokusa, 14.130 bolesnika) Modif. prema Staessen JA. *J Hypertens* 2003

	OR	
	“Novi” lijekovi bolji	“Stari” lijekovi bolji
Ukupna smrtnost	NS	
Kardiovaskularna smrtnost	NS	
Svi kardiovaskularni incidenti	-14,3%	
Moždani udar	-24,4%	
Infarkt miokarda	NS	
Kardijalna dekompenzacija	NS	

“OR= odds ratio” - omjer vjerojatnosti; NS= nesignifikantna razlika

Tablica 8. Sveukupna analiza “novi” vs “stari” lijekovi (15 kliničkih pokusa, 120.574 bolesnika) Modif. prema Staessen JA. *J Hypertens* 2003.

	OR	
	“Novi” lijekovi bolji	“Stari” lijekovi bolji
Ukupna smrtnost	NS	
Kardiovaskularna smrtnost	NS	
Svi kardiovaskularni incidenti	NS	
Moždani udar	NS	
Infarkt miokarda	NS	
Kardijalna dekompenzacija		23,1%

“OR= odds ratio” - omjer vjerojatnosti; NS= nesignifikantna razlika

Iako postoji značajna heterogenost u pojedinim kliničkim parametrima (CVI, kardijalna dekompenzacija, svi kardiovaskularni incidenti) unutar 15 pokusa, razabire se da “novi” lijekovi ne pružaju značajnu prednost pred “stari” lijekovima. Jedino u bolesnika s kardijalnom dekompenzacijom primjena konvencionalne terapije značajno smanjuje rizik (23,1% $p=0,02$) u odnosu na “nove” lijekove. Ovakvom ishodu pridonose rezultati ALLHAT studije (15) koja je pokazala veći rizik od kardijalne dekompenzacije tijekom primjene lizinopрила, što je neobičajeno i bilo je podvrgnuto brojnim kritičkim komentarima (16-18).

Što nam pokazuje analiza 15 velikih kliničkih pokusa u arterijskoj hipertenziji? Osnovna je spoznaja da “novi” i “stari” lijekovi pružaju sličan stupanj kardiovaskularne protekcije. Za prevenciju CVI, CaB daju veći preventivni učinak, dok je u kardijalnoj dekompenzaciji djelotvornost konvencionalne terapije veća. Čini se da nema signifikantne razlike u prevenciji koronarnih komplikacija između “novih” i “starih” lijekova.

Je li važnije sniženje krvnog tlaka ili vrsta lijeka u prevenciji kardiovaskularnih komplikacija?

Neke studije, HOPE (8), RENAAL (39), IDNT (40), LIFE (11, 41), IRMA 2 (42), pokazale su da primjena ACEI i ARB smanjuje nastanak kardiovaskularnih komplikacija i uz minimalno sniženje krvnog tlaka. Naime, uz podjednako ili minimalno sniženje (HOPE) učestalost komplikacija

je bila niža tijekom primjene ACEI i ARB-lijekova (8). U većini studija ispitanici su bili osobe srednjih godina ili starije osobe, a u njih je sistolički tlak bitan čimbenik kardiovaskularne prognoze. Meta-analiza 61 prospektivne studije s 1,000.000 ispitanika upozorila je na važnost postignutog krvnog tlaka u prognozi komplikacija te ujedno objašnjava razliku u kliničkom ishodu među pojedinih studijama (43). Naime, u dobi od 40 do 69 godina svaka razlika u sistoličkom tlaku za 20 mmHg odnosno dijastoličkom tlaku za 10 mmHg odgovorna je za dvostruku razliku u letalnom ishodu od CVI ili ishemične bolesti srca. Sniženje sistoličkog tlaka za 2 mmHg smanjuje za 10% mortalitet od CVI-a i za 7% mortalitet ishemične bolesti srca ili drugih vaskularnih uzroka. Čini se da je upravo razlika u postignutoj vrijednosti sistoličkog tlaka u pojedinim studijama odgovorna za različiti klinički ishod (izuzetak su studije NORDIL (36) i PROGRESS (7)). Identično objašnjenje može se primijeniti na LIFE (11) i SCOPE (30) studije. Rezultati ovih metaanaliza provedenih na brojnim pokusima pokazuju da se hipoteza o dodatnom učinku "novih" lijekova (ACEI, ARB, CaB) na kardiovaskularnu prognozu, a pored antihipertenzivnog učinka, ne može sa sigurnošću potvrditi. Podatak da su razlike u postignutim vrijednostima tlaka, osobito sistoličkog, odgovorne za kardiovaskularni ishod, govore o značenju striktno kontrole krvnog tlaka. Međutim, koja je to vrijednost ciljnog tlaka pri kojoj je korist prevencije kardiovaskularnih komplikacija najviša, ostaje nam još nepoznato. Znači najveća korist liječenja hipertenzije leži u sniženju krvnog tlaka, a ne u dodatnim učincima lijeka.

Je li važan odabir početnog lijeka u liječenju hipertenzije?

Analizirajući dosadašnje spoznaje o liječenju hipertenzije, razabiremo da nove preporuke (JNC VII (3), ESH/ESC (5)) ne pokazuju bitna odstupanja od ranijih stavova. Upute ESH/ESC daju slobodu počinjanja terapije s D, β-B, CaB, ACEI, ARB uz prednosti pojedinih grupa lijekova u određenim kliničkim stanjima. Preporuke JNC VII naglasak daju na tiazidske diuretike te ih preporučuju kao inicijalnu terapiju za većinu bolesnika (slična uputa prezentirana i u JNC VI) (21). Međutim, potrebno je istaknuti da je monoterapija hipertenzije dovoljna u manje od 40% bolesnika, što znači da većina bolesnika zahtijeva dva ili više lijekova, posebice oni s višim vrijednostima tlaka, lezijom ciljnih organa ili pridruženim bolestima. Stoga se ne čini bitnim isticati odabir prvog lijeka, već je važniji cilj efikasna kontrola krvnog tlaka i smanjenje kardiovaskularnog rizika. Liječnik liječi bolesnika pojedinca u kojem mora spoznati njegove kliničke osobine odnosno pridružene rizične čimbenike. Sagledavajući bolesnika s individualnim osobinama, prilagođavaju se terapijske smjernice i odabire odgovarajući antihipertenzivni lijek. Stoga, antihipertenzivna terapija mora biti individualna i započeta onim lijekom/lijekovima

Tablica 9. Zaključci o odabiru prvog lijeka i liječenju arterijske hipertenzije

1. primarni cilj antihipertenzivne terapije je postići maksimalno sniženje ukupnog rizika kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta
2. s obzirom na bazalne vrijednosti arterijskog tlaka te prisutnost/odsutnost komplikacija, liječenje se može započeti niskom dozom jednog lijeka ili niskom dozom kombinacije dvaju lijekova
3. preporučuje se primjena dugodjelujućih lijekova, obično jedanput na dan
4. liječnik treba izbor lijekova prilagoditi prema bolesniku pojedincu, uzimajući u obzir kliničke osobine svakog bolesnika
5. glavne grupe antihipertenzivnih lijekova (D, β-B, CaB, ACEI, ARB) pogodne su za počinjanje i održavanje terapije (preporuka ESH/ESC)
6. isticanje važnosti prvog izbora lijeka od manjeg je značenja, jer većina bolesnika treba dva ili više lijekova da bi se postigao optimalan krvni tlak
7. prema uputama JNC VII tiazidski diuretici trebaju biti inicijalna terapija za većinu bolesnika s hipertenzijom bilo kao monoterapija ili u kombinaciji s jednom od ostalih grupa lijekova (ACEI, ARB, β-B, CaB)
8. neke grupe lijekova imaju prednost pred ostalim u posebnim kliničkim situacijama (kardijalna dekompenzacija, nakon IM, dijabetes, bubrežna bolest, prevencija CVI).
9. najveća korist antihipertenzivnog liječenja objašnjava se sniženjem krvnog tlaka, a ne dodatnim svojstvima lijekova. To upućuje na važnost i potrebu striktno kontrole krvnog tlaka.
10. "Novi" i "stari" lijekovi pružaju sličan stupanj kardiovaskularne zaštite. Kalcijski blokatori su bolji u prevenciji CVI, dok je djelotvornost ACE-inhibitora manja od one "starih" lijekova. Rizik od kardijalne dekompenzacije veći je tijekom primjene CaB i α-blokatora nego pri konvencionalnoj terapiji diuretikom i/ili β-B
11. postavka da "novi" antihipertenzivni lijekovi (CaB, α-blokatori, ACEI, ARB) utječu na kardiovaskularnu prognozu pored antihipertenzivnog učinka ostaje nepotvrđena

koji će biti djelotvorni u individualnog bolesnika sa svim svojim kliničkim osobinama.

Ako pokušamo sabrati dosadašnje spoznaje, nameću nam se sljedeći zaključci (tablica 9).

Zaključak

Ovim pregledom nastojalo se upozoriti na najnovije američke (JNC VII) (3) i europske (ESH/ESC) (5) preporuke u liječenju arterijske hipertenzije. U ključnim stavovima upute nalikuju ranijima, tj. stav ESH/ESC je liberalniji u odabiru lijeka, dok upute JNC VII i dalje inicijalnu terapiju temelje na tiazidskim diureticima. Kako većina bolesnika zahtijeva dva ili više lijekova, čini se da inicijalni odabir antihipertenziva nije od presudne važnosti. Važniji cilj je efikasna kontrola krvnog tlaka i smanjenje

kardiovaskularnog rizika, jer glavna korist antihipertenzivne terapije leži u sniženju arterijskog tlaka, a u manjoj mjeri u dodatnim učincima lijeka. Ovi podaci upućuju

na važnost striktno kontrole krvnog tlaka, međutim koja je to ciljna vrijednost koju trebamo postići, ostaje nam još nepoznato.

Tablica 10. Akronimi kliničkih pokusa

ALLHAT	• Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ANBP 2	• Australian Comparative Outcome Trial of Angiotensin converting enzyme inhibitor and diuretic based treatment of hypertension in the elderly
CAPPP	• Captopril Prevention Project
CONVINCE	• Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints Trial
ELSA	• European Lacidipine Study on Atherosclerosis
HOPE	• Heart Outcomes Prevention Evaluation Study
HYVET	• Hypertension in the Very Elderly pilot Trial
IDNT-2	• Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial in patients with type 2 diabetes mellitus
INSIGHT	• International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal for Hypertension Treatment
IRMA 2	• Irbesartan in patients with type 2 diabetes and Microalbuminuria study
LIFE	• Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study
MIDAS	• Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study
NICS	• National Intervention Cooperative Study in elderly hypertensives
NORDIL	• Nordic Diltiazem study
PROGRESS	• Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study
RENAAL	• Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan
SCOPE	• Study on Cognition and Prognosis in the Elderly
STOP-2	• Swedish Trial in Old Patients with hypertension - 2
UKPDS	• UKPDS hypertension in diabetes study
VHAS	• Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study

Literatura

- MACMAHON S, PETO R, CUTLER J, COLLINS R et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I. Lancet 1990; 335: 765-74.
- COLLINS R, PETO R, MACMAHON S, HERBERT P et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II. Lancet 1990; 335: 827-39.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC VII report. JAMA 2003; 289: 2560-72.
- Epidemiologija hipertenzije u Hrvatskoj - EH-UH 2000; Preliminarni rezultati.
- 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2003; 21:1011-153.
- 1999 WHO-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
- PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.
- The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an ACE-inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. Kidney Int 2002; 61: 1086-97.
- VASAN RS, LARSON MG, LEIP EP, EVANS JC et al. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001; 345: 1291-7.
- DAHLOF B, DEVEREUX RB, KJELDSSEN SE, JULIUS S et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. LIFE: a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
- JENNINGS GL, WONG J. Reversibility of LVH and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhäger WH (eds), Handbook of Hypertension, vol 18, Amsterdam, Elsevier 1997: 184-229.
- Brown MJ, Palmer CR, Lastigine A, Leeuw PW et al. Morbidity and mortality in patients randomised to dou-

- ble-blind treatment with a long acting calcium channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study, INSIGHT. *Lancet* 2000; 356: 366-72.
14. PSATY BM, LUMLEY T, FURBERG CD, SCHELLENBAUM G et al. Health outcomes associated with various anti-hypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 2003; 289: 2534-44.
 15. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker or diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
 16. WEBER MA. The ALLHAT report - a case of information and misinformation. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 9-13.
 17. MCINNES GT. ALLHAT: a saga of missed opportunities. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 373-37.
 18. BEEVERS DG, LEE KW, LIP GYH. ALLHAT: ALL predictable and no big surprise out of HAT? *J Hum Hypertens* 2003; 17: 367-72.
 19. WILLIAMS B. Treating hypertension: it is not how you start but where you end that matters. *J Hum Hypertens* 2003; 21: 455-7.
 20. MCINNES GT: Size isn't everything - ALLHAT in perspective. *J Hypertens* 2003; 24: 459-61.
 21. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Int Med* 1997; 157: 2413-66.
 22. MCINNES GT, YEO WW, RAMSAY LE, MOSER M. Cardiotoxicity and diuretics - much speculations - little substance. *J Hypertens* 1992; 10:317-35.
 23. MOSER M. Is it time for a new approach to the initial treatment of hypertension? *Arch Int Med* 2001; 161: 1140-4.
 24. WING LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ et al. A comparison of outcomes with angiotensin converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-92.
 25. NEAL B, MACMAHON S, CHAPMAN N et al. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood pressure lowering drugs - results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
 26. STAESSEN JA, WANG JG, THIJLS L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
 27. STAESSEN JA, WANG JG, THIJLS L. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcomes trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 85S-93S.
 28. BLACK HR, ALLIOT WJ, GRANDITS G, GRAMBSCH P et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints CONVINCENCE *JAMA* 2003; 289: 2073-82.
 29. ZANCHETTI A, BOND G, HENNIG M, NEISS A et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the ELSA a randomized double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 47-52.
 30. LITHELL H, HANSSON L, SKOG I, ELMFELDT D et al. The study of cognition and prognosis in the elderly - SCOPE. Principal results of an randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
 31. BECHETT NS, CONNOR M, SADLER JD, FLETCHER AE et al. Orthostatic fall in blood pressure in the very elderly hypertensives: results from the Hypertension in the Very Elderly Trial, HYVET-pilot. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 839-40.
 32. BORHANI NO, MERCURI M, BORHANI PA, BUCKALEW VM et al. Final outcome results of the multicenter isradipine diuretic atherosclerosis study - MIDAS. A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785-91.
 33. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertension. *Hypertension* 1999; 34: 1129-33.
 34. AGABITI-ROSEI E, DAL PALU C, LEONETTI G, MAGNANI B et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *J Hypertens* 1997; 15: 1337-44.
 35. HANSSON L, LINDHOLM LH, EKBOM T, DAHLOF B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension - 2 Study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
 36. HANSSON L, HEDNER T, LUND-JOHANSEN P, KJELDSEN SE et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretic and beta blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: NORDIL study. *Lancet* 2000; 356: 359-65.
 37. UKPDS Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 2000; 317: 713-20.
 38. HANSSON L, LINDHOLM LH, NISKANEN L, LANKE J et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: CAPPP randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
 39. BRENNER BM, COOPER ME, DE ZEEUW D, KEANE WF, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
 40. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, CLARKE WR, BERL T et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
 41. LINDHOLM LH, IBSEN H, DAHLOF B, DEVEREAUX RB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction study LIFE: a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
 42. PARVING HH, LEHNERT H, BROCHNER MORTENSEN J, GORNIS R et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
 43. 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.
 44. STAESSEN JA, WANG JG, THIJLS L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055-76.