

Blokatori beta-receptora i arterijska hipertenzija: jesu li dileme opravdane?

Beta-blockers in Arterial Hypertension: Are Dilemma Justifiable?

Gordana Boršo, Mario Laganović, Tajana Željковиć-Vrkić

Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Sažetak Blokatori beta-receptora u cijelom su svijetu više od trideset godina najčešće propisivani antihipertenzivni lijekovi – to se posebno odnosi na atenolol. Učinak koji su imali u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja izostao je u primarnoj prevenciji infarkta miokarda i moždanog udara u hipertoničara. Primjena blokatora beta-receptora kao lijeka prvog izbora u liječenju nekomplikirane arterijske hipertenzije dovedena je u pitanje na osnovi više metaanaliza. U odnosu na druge antihipertenzivne lijekove blokatori beta-receptora imali su veći rizik od moždanog udara i ukupne smrtnosti bez značajnijeg smanjenja rizika od nastanka infarkta miokarda. Pojavnost novonastale šećerne bolesti značajno je češća u skupini tzv. klasičnih blokatora beta-receptora, a manje je značajna kod blokatora beta-receptora s vazodilatacijskim učinkom (karvedilol, nebivolol) i visoko selektivnih blokatora beta-1-receptora (bisoprolol). Prema smjernicama Europskog društva za dijagnosticanje i liječenje arterijske hipertenzije 2007. godine blokatore beta-receptora kao lijek prvog izbora treba ograničiti u bolesnika starijih od 55 godina s prekomjernom tjelesnom masom, intolerancijom glukoze, poremećajem lipida, pozitivnom obiteljskom anamnezom za šećernu bolest. Ostaju lijek prvog izbora u mladih hipertoničara s naglašenom simpatikotonijom i u hipertoničara s nereguliranom hipertenzijom i popratnim kardiovaskularnim komplikacijama. Prednost dajemo blokatorima s vazodilatacijskim učinkom i visoko selektivnim blokatorima beta-1-receptora.

Ključne riječi: blokatori beta-receptora – izbor u hipertenziji, arterijska hipertenzija, antihipertenzivna terapija

Summary Beta-blockers, and particularly atenolol, have been the most prescribed antihypertensive drugs globally for over thirty years. However, the effects achieved in secondary cardiovascular prevention were not recorded in primary prevention of myocardial infarction and stroke in hypertensive patients. The use of beta-blockers as drugs of first choice in the treatment of non-complicated arterial hypertension was put into question on the basis of a number of meta-analyses. Beta-blockers recorded a higher risk of stroke and total mortality in comparison with other antihypertensives, without any significant decrease of the myocardial infarction risk. The occurrence of diabetes is far more common in the administration of the so-called "classical beta-blockers" than in the group of beta-blockers with vasodilatation effects (carvedilol, nebivolol) and highly selective beta-1 blockers (bisoprolol). According to the 2007 guidelines for arterial hypertension management of the European Society of Hypertension, the prescription of beta-blockers as the drugs of first choice should be restricted in patients above 55 years of age who are overweight, and have glucose intolerance, lipid disorders or diabetes in family anamnesis. They should remain the drugs of first choice in young hypertensive patients with marked sympathicotonia, and in hypertensive patients with unregulated hypertension and accompanying cardiovascular complications. The preference is given to blockers with vasodilatation effects, and to highly selective beta-1 blockers.

Key words: beta-blockers – choice in hypertension, arterial hypertension, antihypertensive therapy

Blokatori beta-receptora primjenjuju se u liječenju arterijske hipertenzije više od trideset godina. U preporukama nacionalnih i svjetskih smjernica do 2006. godine navedeni su kao lijek prvog izbora. U lipnju 2006. Nacionalni institut za zdravlje i kliničku izvrsnost u Velikoj Britaniji NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) preporučio je uporabu blokatora beta-receptora samo kao četvrtu liniju antihipertenzivnog liječenja (1). Prema Europskim smjernicama za dijagnosticanje i liječenje arterijske

hipertenzije 2007. godine ESH/ESC (Europsko društvo za hipertenziju i Europsko kardiološko društvo) blokatori beta-receptora nisu optimalan lijek prvog izbora u svih bolesnika s nekomplikiranom esencijalnom hipertenzijom (2). Zašto se promijenio stav prema blokatorima beta-receptora kao inicijalnim antihipertenzivnim lijekovima? Retrospektivne analize kliničkih ispitivanja pokazale su da je učinak koji su imali u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja izostao u primarnoj prevenciji infarkta mi-

okarda i moždanog udara u hipertoničara. Messerli i sur. su još 1998. godine u JAMI objavili pregledni članak s upitom jesu li blokatori beta-receptora učinkoviti kao lijek prvog izbora u starijih (3). Godine 2003. ista grupa autora analizira detaljnije pojedine studije (MRC, HAPPHY, STOP, IPPPSH, UKPDS) s kritičkim osvrtom na rezultate u kojima je blokator beta-receptora bio učinkovit u smanjenju morbiditeta i mortaliteta hipertoničara (4). U studiji MRC bio je smanjen kardiovaskularni mortalitet, ali je moždani udar bio 2 do 4 x češći u grupi koja je liječena blokatorima beta-receptora (propranolol) u odnosu na diuretik (5). U navedenim studijama monoterapiji blokatorom beta-receptora u velikom broju bolesnika bio je pridodan diuretik kao drugi lijek, što je nepovoljna kombinacija koja je mogla utjecati na konačni ishod i zaključke (6). Godine 2003. Carlberg i sur. su pokazali da bolesnici liječeni atenololom u odnosu na ostalu aktivnu terapiju imaju podjednak učinak na tlak, ali viši rizik od ukupnoga smrtnog ishoda 13%, kardiovaskularne smrti 16% i značajno veći rizik od moždanog udara 30% (7). Korist od blokatora beta-receptora u usporedbi s drugim antihipertenzivnim lijekovima dovedena je još više u pitanje na osnovi rezultata dviju velikih randomiziranih studija LIFE (8) i ASCOT (9) koje su pokazale nadmoć blokatora renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), odnosno blokatora kalcijevih kanala nad terapijom započetom blokatorom beta-receptora. Studija ASCOT pokazala je da je kombinacija atenolola i diuretika bendroflumetijazida manje učinkovita od kombinacije amlodipina i perindopрила u prevenciji moždanog udara (rizik je 23% veći za moždani udar, a rizik od smrti je veći 21%). Rizik od novonastale šećerne bolesti bio je 30% veći u liječenih atenololom i diuretikom. U studiji LIFE (atenolol vs losartan) skupina na atenololu imala je 25% veći rizik od moždanog udara (u izoliranoj sistoličkoj hipertenziji čak 40%), a rizik od nastanka šećerne bolesti bio je 25% veći.

Godine 2005. Lindholm i sur. objavili su metaanalizu 13 studija uključujući LIFE i ASCOT (105.901 bolesnik) gdje su uspoređivani blokatori beta-receptora s drugim antihipertenzivima (10). Rizik od nastanka moždanog udara veći je u cijeloj grupi liječenih blokatorima beta-receptora za 16% u odnosu na druge antihipertenzivne lijekove. Najveći je porast u grupi liječenoj atenololom posebno u studijama gdje je kao drugi lijek dodan diuretik (26%). Nije bilo veće učestalosti infarkta miokarda (2%), ali je uočen lagani porast općeg mortaliteta (3%). Autori su zaključili da blokatori beta-receptora ne trebaju biti lijek prvog izbora u liječenju nekomplikirane esencijalne hipertenzije. U istom broju Lanceta Gareth Beevers postavlja pitanje je li ovo kraj primjene blokatora beta-receptora u navedenih bolesnika (11).

Zaključak da je liječenje započeto blokatorima beta-receptora slabije od ostalih u prevenciji moždanog udara, ali ne i u prevenciji infarkta miokarda i smrtnosti treba gledati kritički, jer je velika većina bolesnika primala vrlo rano kombiniranu terapiju, a pridodani lijek blokatoru beta-receptora bio je tijazidski diuretik. Na slabiji rezultat kombinacije blokatora beta-receptora i tijazidskog diuretika u ASCOT studiji možda je utjecalo manje sniženje arterijskog tlaka, posebno centralnog tlaka.

U studiji INVEST (12) liječenje je započeto blokatorom beta-receptora kojemu je u nastavku dodavan tijazidski diuretik i uspoređivano je s liječenjem započetim blokatorom kalcijevih kanala verapamilom kojemu je dodavan trandolapril – rezultat je bio podjednak u kardiovaskularnom ishodu i drugim uzročno-posljedičnim događajima. Postavlja se pitanje je li povoljan rezultat nastao zbog primjene atenolola u dvije doze za razliku od mnogih drugih studija u kojima je primijenjen u jednoj dozi. Koliko su farmakokinetičke osobine lijeka i doziranje utjecali na rezultate studija (13)?

Godine 2006. Bradley i sur. (14) objavili su metaanalizu 13 studija (91.561 bolesnik) uspoređujući učinak blokatora beta-receptora s ostalim antihipertenzivima. Nije bilo signifikantne razlike u nastanku komplikacija između blokatora beta-receptora i diuretika, ali su bili lošiji od blokatora kalcijevih kanala i blokatora RAAS u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja i moždanog udara. Zaključak je sličan onom u Lindholmovoj grupi – blokatori beta-receptora nisu optimalan lijek prvog izbora u liječenju nekomplikirane esencijalne hipertenzije.

Zbog čega blokatori beta-receptora nisu lijek prvog izbora u liječenju nekomplikirane esencijalne hipertenzije?

Na odgovor utječu mnogi čimbenici navedeni na tablici 1.

Tablica 1. Zbog čega blokatori beta-receptora nisu lijek prvog izbora u nekomplikiranoj esencijalnoj hipertenziji?

1. dijabetogeni učinak (osobito u kombinaciji s diuretikom)
2. povećan rizik od moždanog udara (16%)
3. manje sniženje centralnog aortnog tlaka uz jednako sniženje brahijalnog tlaka (CAFE)
4. veća učestalost seksualnih problema (erektilna disfunkcija)
5. kardioprotekcija je precijenjena (INVEST)
6. poremećaj lipida (porast LDL-a, mijenjaju odnos HDL-a i VLDL-a)
7. povećanje tjelesne mase

Godine 2007. Bangalore i sur. (15) objavili su metaanalizu 12 studija (94.492 bolesnika) o riziku od pojave novonastale šećerne bolesti u bolesnika s arterijskom hipertenzijom kod kojih je liječenje započeto blokatorima beta-receptora. U odnosu na placebo rizik je bio veći 33%, u odnosu na tijazidske diuretike 26% manji, u odnosu na blokatore kalcijevih kanala 22% veći, u odnosu na ACE-inhibitore 21% veći i u odnosu na antagoniste angiotenzina II 19% veći. Analiza rizika od šećerne bolesti kod pojedinih blokatora beta-receptora pokazala je 30% veći rizik u skupini atenolola u odnosu na ostale antihipertenzive, 32% veći rizik u skupini metoprolola, 23% manji rizik u skupini pro-

pranolola u usporedbi s diuretikom (što je važno naglasiti), ali bez smanjenja rizika u usporedbi s placebo. U bolesnika kod kojih je liječenje započeto blokatorom beta-receptora u odnosu na ostale antihipertenzive povećan je rizik od smrti 4%, rizik od moždanog udara 15%, bez značajnog učinka na nastanak infarkta miokarda. Analiza rizika od pojavnosti šećerne bolesti u tijeku antihipertenzivne terapije objavljena je do sada u mnogim radovima (16-18).

Mehanizam kojim blokatori beta-receptora utječu na metabolizam glukoze

Blokatori beta-receptora različitim mehanizmima utječu na metabolizam glukoze (tablica 2).

Tablica 2. Mehanizam kojim blokatori beta-receptora utječu na metabolizam glukoze

1. smanjena sekrecija inzulina (beta 2-receptori)
2. smanjena periferna utilizacija glukoze
3. smanjen periferni protok krvi (povećan periferni vaskularni otpor)
4. stimulacija glikogenolize putem alfa 2-receptora
5. povećanje tjelesne mase
6. povećana inzulinska rezistencija

Rizik od novonastale šećerne bolesti veći je u skupini iznad 60 godina te u bolesnika s manjim padom arterijskog tlaka (povećana inzulinska rezistencija?). Povezanost nastanka komplikacija i životne dobi u hipertoničara liječenih blokatorima beta-receptora pokazala je i Kanadska metaanaliza 21 studije (145.811 bolesnika) Khana i sur. (19) 2006. godine – tablica 3.

U mlađih bolesnika blokatori beta-receptora smanjili su ukupni kardiovaskularni rizik za 14%, a u starijih za 11%. Rizik od pojavnosti moždanog udara bio je 18% veći u starijih. Protektivni učinak blokatora beta-receptora u mlađih pokazao se boljim za oko 3% u odnosu na ostale antihipertenzivne lijekove, a u starijih je taj učinak bio lošiji za oko 6%.

Tablica 3. Ishod liječenja hipertoničara blokatorima beta-receptora ovisno o dobi

LIJEK	Blokator beta-receptora vs PLACEBO		Blokator beta-receptora vs OSTALI	
	< 60 god. n = 19.414	> 60 god. n = 8.109	< 60 god. n = 30.412	> 60 god. n = 79.775
DOB				
Ukupni KV ishod	-14 % p < 0,05	-11 % NS	-3 % NS	ukupni +6% CVI +18 p < 0,01
RR %				

Je li cijela skupina blokatora beta-receptora odgovorna za nepovoljne metaboličke učinke?

Prema sadašnjim ispitivanjima i usporedbom pojedinih blokatora beta-receptora visoko selektivni (bisoprolol) i oni s vazodilatacijskim učinkom (karvedilol, nebivolol) imaju manju metaboličku aktivnost ili je odsutna te je smanjena incidencija novonastale šećerne bolesti u usporedbi s klasičnim blokatorima beta-receptora (20). Studija GEMINI (21) u dijabetičara s arterijskom hipertenzijom koja je uspoređivala karvedilol i metoprolol pokazala je bolje kretanje glikemije i manju inzulinsku rezistenciju u bolesnika liječenih karvedilolom. Povoljan učinak na inzulinsku rezistenciju pokazao je i nebivolol u usporedbi s metoprololom. Antihipertenzivni učinak nebivolola jednak je učinku bisoprolola u multicentričnoj studiji NEBIS (22). Za razliku od tzv. klasičnih blokatora beta-receptora smanjena je učestalost i drugih nuspojava (mučnina, seksualna disfunkcija). Prekid liječenja je češći u skupini tzv. klasičnih blokatora beta-receptora (23, 24). Velika skupina blokatora beta-receptora razlikuje se po mnogim osobinama (25, 26).

Razlike između blokatora beta-receptora navedene su na tablici 4.

Tablica 5. navodi farmakokinetičke razlike blokatora beta-receptora koji su registrirani u Republici Hrvatskoj.

Tablica 4. Razlike između blokatora beta-receptora

1. selektivnost za beta-1-receptore
2. parcijalna agonistička aktivnost (PAA) ili intrinzična simpatikomimetska aktivnost (ISA)
3. stabilizacija stanične membrane
4. liposolubilnost ili hidrosolubilnost
5. posebnost farmakokinetike
6. sposobnost izazivanja vazodilatacije

Tablica 5. Farmakokinetičke karakteristike blokatora beta-receptora registriranih u Republici Hrvatskoj

Neselektivni	lipofilnost	eliminacija	t _{1/2} (sati)	t _{maks} (sati)
Propranolol	+++	jetra	4	1-3
Karvedilol	+++	jetra	5-6	1,5
Sotalol	+/0	bubrezi	13-17	2-3
Oksprenolol	+++	jetra	3,2	2-3
Selektivni	lipofilnost	eliminacija	t _{1/2} (sati)	t _{maks} (sati)
Atenolol	0/-	bubrezi	6-10	2-4
Metoprolol	+++	jetra	3-4	0,5-3
Bisoprolol	++	jetra	9,6	2-3
Nebivolol	+++	jetra	8-27	0,5-4

Nebivolol i karvedilol su blokatori beta-receptora s vazodilatacijskim učinkom.

Karvedilol je neselektivni blokator beta-receptora s djelovanjem na alfa 1-receptor.

Nebivolol je visoko selektivni blokator beta 1-receptora, a vazodilatacija je posredovana dušikovim oksidom (NO).

Bisoprolol je također visoko selektivni blokator beta 1-receptora. Navedene osobine ovih blokatora beta-receptora povezane su s manje metaboličkih poremećaja i nuspojava i zbog toga imaju prednost pred ostalima kao antihipertenzivni lijek (27, 28).

Kada primijeniti blokatore beta-receptora u liječenju esencijalne hipertenzije?

Kao što je vidljivo iz iznesenih metaanaliza u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom postoji malo dokaza za primjenu blokatora beta-receptora u monoterapiji liječenja hipertenzije.

Prema preporuci ESH/ESC 2007. godine blokatore beta-receptora treba ograničiti u bolesnika s nekomplikiranom esencijalnom hipertenzijom.

1. starijih od 55 godina
2. pozitivna obiteljska anamneza za šećernu bolest
3. prekomjerna tjelesna masa – metabolički sindrom
4. visoko normalna ili povišena vrijednost glukoze natašte
5. smanjena tolerancija glukoze
6. poremećaj lipida
7. posebne etničke skupine (crnci)

Ostaju i dalje lijek prvog izbora u mladih bolesnika s naglašenom simpatikotonijom i u hipertoničara s nereguliranom hipertenzijom i popratnim kliničkim stanjima:

1. angina pectoris
2. stanje nakon infarkta miokarda
3. zatajivanje srca
4. tahiaritmije
5. glaukom
6. trudnoća

Prednost dajemo blokatorima beta-receptora s vazodilatacijskim učinkom (karvedilol i nebivolol) te visoko selektivnim blokatorima beta 1-receptora (bisoprolol). Atenolol ne bi trebao biti prvi izbor, jer su dosadašnji nepovoljni učinci vezani uglavnom za atenolol, koji je bio najčešći usporedni blokator beta-receptora u studijama (29), a osuđena je cijela skupina. Zbog toga mi se čini umjesnim osvrt Gileasa, Bakrisa i Webera u siječnju 2008. na blokatore beta-receptora u liječenju arterijske hipertenzije pod naslovom **“Učinimo pauzu i razmislimo”** (30).

Tablica 6. Akronimi kliničkih pokusa

ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes
CAFE	The Conduit Artery Functional Endpoint Study
GEMINI	Glicemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives
HAPPHY	The Heart Attack and Primary Prevention in Hypertension Trial
IPPPSH	The International Primary Prospective Prevention Study in Hypertension
INVEST	International Verapamil-Trandolapril Study
LIFE	Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study
MRC	Medical Research Council Studies
NEBIS	The Nebivolol Bisoprolol Multicenter Study
STOP	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension
UKPDS	The United Kingdom Prospective Diabetes Study

Literatura

1. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS June 2006 www.nice.org.uk/CG034.GL
2. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension ESH/ESC. J Hypertens 2007;25:1105-87.
3. MESSERLI FH, GROSSMAN E, GOLDBOURT U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. JAMA 1998; 279:1903-7.
4. MESSERLI FH, BEEVERS DG, FRANKLIN SS. Beta-blockers in Hypertension – The Emperor Has no Clothes: An Open Letter to Present and Prospective Drafters of New Guidelines for the Treatment of Hypertension. Am J Hypertens 2003;16:870-3.
5. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of hypertension in older adults; principals results BMJ1992;304:405-12.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macro vascular complications in type 2 diabetes: UKPDS. Br Med J 1998; 317:713-20.
7. CARLBERG B, SAMUELSSON O, LINDHOLM LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004;364:1684-9.
8. DAHLÖF B, DEVEREUX RB, KJELDSSEN i sur. LIFE Study Group. 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.
9. DAHLÖF B, SEVER PS, POULTER NR i sur. for the ASCOT investigators. Prevalence of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentric randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895-906.
10. LINDHOLM LH, CARLBERG B, SAMUELSSON O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension. A meta-analysis Lancet 2005;366:1545-53.
11. BEEVERS DG. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? Lancet 2005;366:1510-2.
12. PEPINE CJ, HANDBERG EM, COOPER-DEHOFF RM i sur. INVEST investigators. A calcium antagonist vs. non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomised controlled trial JAMA 2003 ;290:2805-2816.
13. BANGALORE S, PARKAR S, GROSSMAN E i sur. A Meta-Analysis of 94 492 Patients with Hypertension Treated With beta-Blockers to Determine the Risk of New – Onset Diabetes Mellitus. Am J Cardiol 2007;100:1254-62.
14. BRADLEY HA, WIJSONGE CS, VOLMINK JA i sur. How strong is the evidence for use beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2006;24:2131-41.
15. BANGALORE S, MESSERLI FH, KOSTIS JB. Cardiovascular protection using beta-blockers. J Am Coll Cardiol 2008; 50:563-72.
16. KUZMANIĆ D, LAGANOVIĆ M, DIKA Ž i sur. Antihipertenzivni lijekovi i rizik od novonastale šećerne bolesti. Liječ Vjesn 2006;128:336-41.
17. MANCIA G, GRASSI G, ZANCHETTI A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. J Hypertens 2006;24:3-10.
18. SARAFIDIS PA, BAKRIS GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemia control. J Med 2006;99:431-6.
19. KHAN N, MC ALISTER FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: meta-analysis. Can Med Assoc J 2006;174:1737-42.
20. UZUNLULU M, OGUZ A, YORULMAZ E. The effect of carvedilol on Metabolic Parameters in Patient with Metabolic Syndrome. Int Heart J 2006;47:421-30.
21. MCGILL JB, BAKRIS GL, FOUSECA V i sur. Beta-blocker use and diabetes symptom score: results from the GEMINY study. Diabetes Obes Metab 2007;9(3):408-17.
22. CZURIGA I, RIECANSKY I, BODNAR J i sur. Comparison of the New Cardioselective Beta-Blocker Nebivolol with Bisoprolol in Hypertension: The Nebivolol Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). Cardiovasc. Drugs and Therapy 2003;17:257-63.
23. DHAKAM Z, YASMIN, McENIERY CM i sur. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. 2008 J Hypertens; 26(2):351-6.
24. VAN BORTEL LM, FICI F, MASCAGN F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs, meta analysis. Am J Cardiovasc Drugs 2008;8(1): 35-44.
25. CRUICKSHANK JM. Beta blockers continue to surprise us. Eur Heart J 2000;21:354-64.
26. ONG HT. Beta blockers in hypertension and cardiovascular disease. BMJ 2007;334:946-9.
27. SULE SS, FRISHMAN W. Nebivolol New Therapy Update. Cardiol Rev 2006;14:259-64.
28. KVEIBORG B, CHRISTIANSEN B, MAJOR-PETERSEN A i sur. Metabolic Effects of beta-adrenoceptor Antagonists with Special Emphasis on Carvedilol. Am J Cardiovasc Drugs 2006;6(4):209-17.
29. RUMBOLDT Z. Mjesto betaadrenergičkih blokatora u suvremenom liječenju arterijske hipertenzije. Liječ Vjesn 2007;129:181-252.
30. GILES TD, BAKRIS GL, WEBER MA. Beta-Blocker Therapy in Hypertension: A Need to Pause and Reflect. J Am Coll Cardiol 2008;51:516-7.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Mr. sc. Gordana Boršo, prim. dr. med.
Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu
KBC Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

Primljeno / Received

16. 7. 2008.
July 16, 2008

Prihvaćeno / Accepted

18. 7. 2008.
July 18, 2008

Losartio®

Losartio® Plus

Losartio® - indikacije:

- ♥ Hipertenzija
- ♥ Hipertenzija s hipertrofijom lijeve klijetke
- ♥ Sprečavanje oštećenja bubrega u bolesnika s dijabetesom tip II i nefropatijom (mikroalbuminurija)

Losartio® Plus - indikacije:

- ♥ Liječenje hipertenzije u bolesnika u kojih je potrebna kombinirana terapija

Doziranje 1 x dnevno

Oblici i pakiranja: 28 tbl. x 50 mg, 28 tbl. x (50 mg + 12,5 mg)

	Početna doza i doza održavanja	Maksimalna doza
LOSARTIC®	1 tbl	2 tbl
LOSARTIC® PLUS	1 tbl	2 tbl