

Farmakoterapija arterijske hipertenzije



Vesna Vujić-Aleksić, dr med.

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i
kliničku farmakologiju



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE



Hipertenzija-definicija



- **Nivo sistolnog krvnog pritiska (SP) 140 mmHg ili više i/ili nivo dijastolnog krvnog pritiska (DP) 90 mmHg ili više mjereno u ordinaciji.**
- Dijagnoza hipertenzije ne treba da se zasniva na pojedinačnom setu mjerjenja tokom jedne posjete ordinaciji, već na osnovu ponovljenih mjerjenja.
- Krvni pritisak je proizvod udarnog volumena srca i perifernog otpora u krvnim sudovima.



Hipertenzija-dijagnoza



Baziranje dijagnoze HTA zasniva se na:

- **Ponavljanim mjerjenjima KP u ambulanti tokom više posjeta** (ne na pojedinačnom setu mjerjenja tokom jedne posjete ambulanti)
- Vanambulantnim mjerenjem KP sa ambulatornim 24h monitoringom KP i/ili kućni monitoring KP ukoliko je logistički i ekonomski ostvarljivo (preporuka dijagnoza HTA udružena sa sleep apnea, autonomnom disfunkcijom, hronična bubrežna insuficijencija)
- Mjerenjem KP u kućnim uslovima, minimalno tokom 3-6 dana prije posjete ljekaru.
- **IZUZETAK** – mjerenjem utvrđena HTA III stepena i jasan dokaz oštećenja ciljnih organa, ne zahtijeva ponavljanja mjerjenja bez početka terapije.



Mjerenje KP u ambulanti



- Pacijent treba da sjedi mirno u ordinaciji 5 minuta prije započinjanja mjerenja krvnog pritiska.
- Tri mjerenja krvnog pritiska treba da budu zabilježena u pauzama od 1-2 minute; mjeriti i puls.
- Mjerenja na obje ruke (minimalno tokom prve posjete).
Suspektna ateromatozna bolest - razlika ≥ 15 mmHg između ruku.
- Dodatna mjerenja kod pacijenata sa varijabilnim vrijednostima krvnog pritiska – aritmije.
- Mjerenja vršiti u sjedećem položaju. Stojeći ili ležeći položaj kod sumnje na ortostatsku hipotenziju (stariji, dijabetes melitus).
- Mjerenja vršiti pomoću ispravnog i validiranog uređaja.



Razvoj hipertenzije i simptomi



Razvoj hipertenzije:

- Do 50. god SP i DP rastu zajedno
- Poslije 50. god. SP dalje raste a DP se snižava
- Do 50. god. visina DP je prediktor KVS rizika, a poslije 50. god. SP

Simptomi:

- najčešće asimptomatska (tihi ubica)
- gubitak dah-a
- glavobolja, zujanje u ušima
- krvarenje iz nosa
- umor i pospanost...



Klasifikacija nivoa krvnog pritiska



Kategorija	Sistolni /dijastolni KP mm Hg
Optimalni	< 120 i < 80
Normalni	120 - 129 i / ili 80 - 84
Visoko normalni	130 - 139 i / ili 85 - 89
Hipertenzija 1.stepena	140 - 159 i / ili 90 - 99
Hipertenzija 2. stepena	160 - 179 i / ili 100 - 109
Hipertenzija 3. stepena	≥ 180 i / ili ≥ 110
Izolovana sistolna hipertenzija	≥ 140 i < 90



Klasifikacija stepena hipertenzije



Figura I Klasifikacija stepena hipertenzije prema nivou krvnog pritiska, prisustvu faktora kardiovaskularnog rizika, po oštećenju organa posredovano hipertenzijom ili komorbiditeta

Stepenovanje hipertenzije	Drugi faktori rizika OOPH ili bolesti	Krvni pritisak (mmHg)			
		Visok normalan SBP 130-139 ili DBP 85-89	Stepen 1 SMB 140-159 ili DBP 90-99	Stepen 2 SBP 160-179 ili DBP 100-109	Stepen 3 SBP ≥ 180 ili DBP ≥ 110
I stepen (nekomplikovana)	Ni jedan drugi RF	Nizak rizik	Nizak rizik	Umeren rizik	Visok rizik
	I-2 RF	Nizak rizik	Umeren rizik	Umeren do visok rizik	Visok rizik
	≥ 3 RF	Nizak do umeren rizik	Umeren do visok rizik	Visok rizik	Visok rizik
II stepen (asimptomatska bolest)	OOPH, HBB stadijum 3 ili dijabetes bez OCO	Umeren do visok rizik	Visok rizik	Visok rizik	Visok do veoma visok rizik
III stepen (ustanovljena bolest)	Simptomatska KV, HBB stadijum ≥ 4 ili dijabetes sa OCO	Veoma visok rizik	Veoma visok rizik	Veoma visok rizik	Veoma visok rizik

KP = krvni pritisak; HBB = hronična bubrežna bolest; CV = kardiovaskularni; SBP = sistolni krvni pritisak; DBP = dijastolni krvni pritisak; OOPH = organsko oštećenje posredovano hipertenzijom; SCORE = Sistemska KOronarna Evaluacija Rizika; OCO = oštećenje ciljnih organa. *KV rizik je ilustrovan za sredovečne muškarce. KV rizik ne korespondira obavezno stvarnom riziku u različitim godištima. Upotreba SCORE Sistema se preporučuje za formalnu procenu KV rizika i odlukama o lečenju.



Oštećenje organa



- **Srce** (hipertrofija lijeve komore - HLK koja se manifestuje na EKG ili UZV), posljedično aritmije, ishemijska bolest, srčana insuficijencija
- **Krvni sudovi CNS** (uz potvrdu aterosklerotskog plaka)
- **Bubrezi** (\uparrow serumskog kreatinina kod muškaraca 115-133 $\mu\text{mol/l}$ i kod žena 107-124 $\mu\text{mol/l}$ ili mikroalbuminurije 30-300 mg/24h)
- **Hipertenzivna retinopatija**



Odluka o liječenju



- Temelji se na dva kriterijuma:

1. Vrijednosti sistolnog i dijastolnog pritiska
2. Procjeni ukupnog KVS rizika

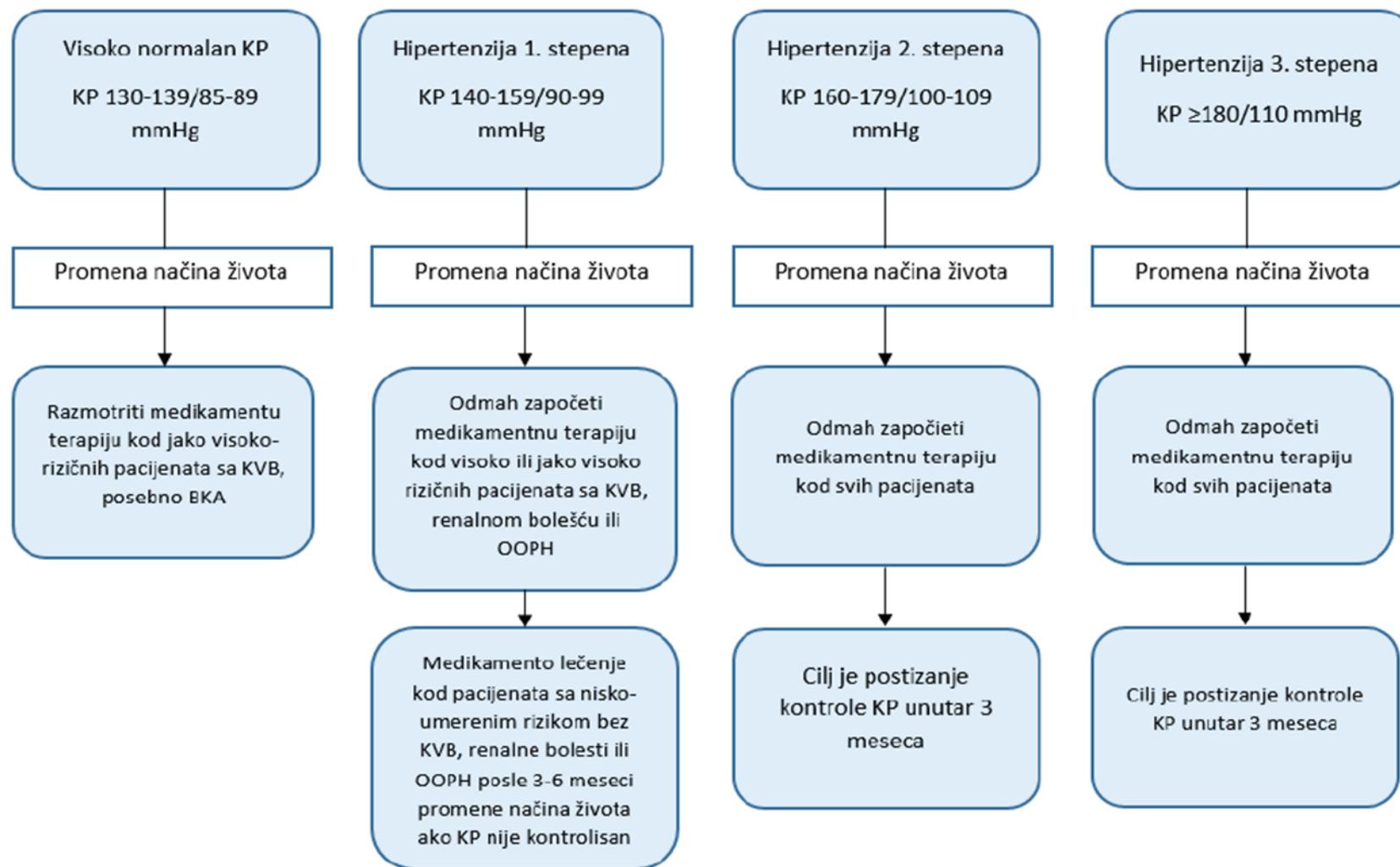
- Cilj liječenja:

Snižavanje pritiska na $<140/90$ mmHg, kod svih pacijenata, a ako dobro podnose liječenje, do $130/80$ mmHg ili niže kod većine pacijenata.

Kod pacijenata ≥ 65 god, ciljni sistolni pritisak bi trebao biti u opsegu $130-139$ mmHg.



Figura 3 Započinjanje tretmana za snižavanje KP (promene načina života i lekovi) na različitim nivoima inicijalno izmerenog KP u ordinaciji



KP = krvni pritisak; BKA = bolest koronarnih arterija; KVB = kardiovaskularna bolest; OOPH = organsko oštećenje posredovano hipertenzijom



Izbor antihipertenzivnih lijekova



1. Diuretici (tiazidi i tiazidima slični diuretici-hlortalidon, indapamid),
2. ACE inhibitori,
3. Antagonisti angiotenzinskih receptora,
4. Blokatori kalcijumovih kanala,
5. Adrenergički beta blokatori.

Mogu se koristiti pojedinačno ili u kombinaciji.

Svih 5 klasa lijekova pokazale efikasnost u redukciji krvnog pritiska i KV događaja u RCT i zato su indikovani kao osnova strategije liječenja hipertenzije.



Izbor lijeka zavisi od:



1. Prethodnog povoljnog ili nepovoljnog iskustva pojedinog bolesnika s određenom grupom lijekova,
 2. **Učinka lijekova na KVS faktore rizika** u odnosu na KVS profil rizika pojedinog bolesnika,
 3. Prisutnosti subkliničkog oštećenja organa, kliničke KVS bolesti, bubrežne bolesti,
 4. Mogućnosti **interakcija** s lijekovima korištenim zbog drugih stanja,
 5. **Cijene** lijekova (razmatranja o cijeni ne smiju imati prednost pred procjenom djelotvornosti, podnošljivosti i zaštite)
-
- Neželjene reakcije lijekova (NRL) najvažniji su uzrok **neprihvatanja terapije**.
 - Prednost treba dati lijekovima koji sa jednokratnom primjenom imaju **antihipertenzivni učinak tokom 24 sata**.



Preporuke za započinjanje terapije

ESC/ESH smjernice za liječenje HTA, 2018. godina:

- Preporučuje se **kombinacija lijekova za većinu hipertenzivnih pacijenata, i to kao početna terapija.**
- Prednost dati kombinaciji ACEi ili ARB sa **kalcijumskim antagonistom ili diuretikom.**
- Beta blokator + diuretik – uz srčanu insuficijenciju, ishemijsku bolest srca, AIM, komorne aritmije.
- Ostale kombinacije pet glavnih grupa lijekova mogu da se koriste.
- Preporučuje se **kombinacija dva antihipertenzivna lijeka u okviru jedne tablete, osim** kod krhkih starijih pacijenta, onih sa niskim rizikom i sa hipertenzijom I stepena.
- **Spironolakton (25-50 mg per os)**– razmotriti uvođenje u kombinovanoj terapiji u rezistentnoj HTA.



Diuretici (1)



- **Tiazidni diuretici** su lijekovi izbora u terapiji blage i umjerene hipertenzije.
- Dozama od 12,5 ili 25 mg hidrohlorotiazida na dan postižu se dobri terapijski efekti uz minimalna neželjena dejstva (hipokalemija, porast koncentracije mokraćne kiseline, glukoze i holesterola).
- Povećanjem doze iznad navedenih, **ne dobija** se jači farmakološki odgovor već samo izraženija neželjena dejstva.
- Kontraindikovani kod bolesnika koji imaju dijabetes ili giht, a neefikasni kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom (serumski kreatinin $>150 \text{ mmol/L}$)-**diuretici Henleove petlje**.





Diuretici (2)

Indapamid

- Strukturno sličan tiazidima i furosemidu.
- Farmakodinamski: diuretik u većim dozama (veće od 2.5-5 mg), a u nižim dozama vazodilatator. Inhibiše djelovanje NOR, angiotenzina II i Ca na krvne sudove. Diuretski – inhibiše resorpciju Na u distalnim tubulima, K u početku terapije.
- Antihipertenzivno djestvo se razvija nakon nekoliko dana.
- Indikovan kod blage i umjerene HTA.
- Može se kombinovati sa ACEi/ARB, beta blokatorima, kod pacijenata sa dijabetes melitusom, HBI, srčanom insuficijencijom.
- Metabolički neaktivan.
- Retard tablete od 1.5 mg indapamida.





Diuretici (3)

- Furosemid i ostali diuretici Henleove petlje nisu lijekovi izbora u terapiji blage i umjerene hipertenzije.
- Korisni su kod tvrdokorne hipertenzije i kod bolesnika sa renalnom insuficijencijom.
- **Diuretici koji štede kalijum** (spironolakton, amilorid, triamteren)- mali diuretički efekat.
- Korisni su kao adjuvantna terapija tiazidima radi sprečavanja gubitka K.
- Spironolakton više snižava TA i ispoljava i kardioprotektivno dejstvo; ND-ginekomastija i impotencija.



Adrenergički beta blokatori (1)



- *Značajna grupa lijekova u prevenciji koronarnih komplikacija posebno nakon infarkta miokarda.*
- I kardioselektivni i neselektivni djeluju antihipertenzivno.
- Lijekovi izbora u liječenju HTA kod mlađih, kao i kod bolesnika koji imaju ishemijsku bolest srca, ili su imali infarkt miokarda ili disfunkciju lijeve komore.
- Kontraindikacije:
bronhijalna astma, periferna vaskularna bolest, srčana insuficijencija i smetnje u sprovođenju (AV blok, bradikardija).



Adrenergički beta blokatori (2)



- Za postizanje antihipertenzivnog dejstva **obično potrebne veće doze** od onih koje se koriste u terapiji aritmija i angine pektoris.
- Antihipertenzivno dejstvo se razvija **postepeno tokom 14 dana**-usporenje pulsa i smanjenje minutnog volumena. **Tokom vremena minutni volumen se vraća na normalu, a TA ostaje snižen.**
- „**Sindrom obustave**“ pri naglom prekidu terapije (ushodna regulacija beta receptora u srcu)-nervoza, tahikardija, anginozne tegobe, čak i infarkt.
- NRL: bradikardija, umor, hladni ekstremiteti.



Adrenergički beta blokatori (3)



- **Propranolol** je neselektivan i lipofilan-veća učestalosti NRL od strane CNS (nesanica i noćne more).
- Hidrosolubilni beta blokatori (*atenolol, nadolol*) se izlučuju putem bubrega, imaju i stabilne koncentracije u plazmi i ne prolaze hematoencefalnu barijeru. Atenolol dobro prihvaćen od strane bolesnika jer se može uzimati jedanput dnevno (50 do 100 mg).
- **Selektivnim beta blokatorima (*atenolol, metoprolol*) treba dati prednost.**
- Beta blokatore, naročito u kombinaciji s tiazidnim diureticima, **ne koristiti kod bolesnika s metabolickim sindromom ili kod osoba s visokim rizikom za nastanak dijabetesa.**



ACE inhibitori (1)



- Indikovani kod hipertenzivnih bolesnika koji **imaju srčanu insuficijenciju, ili bilo koji stepen disfunkcije lijeve komore, DM nefropatiju.**
- Dejstvo:
 1. izazivaju vazodilataciju bez uticaja na frekvenciju srčanog rada i uz smanjenje potrošnje O₂ u miokardu
 2. dovode do redukcije stresa zida lijeve komore i time direktno utiču na povećanje komornog distenzibiliteta u toku dijastole
 3. redukuju progresiju srčane insuficijencije
 4. **efikasni u redukciji proteinurije kod bolesnika sa dijabetičnom nefropatijom;**
 5. **redukuju progresiju dijabetične nefropatije** - renoprotektivi





ACE inhibitori (2)

- **Neželjene reakcije**

Suvi kašalj, a rjeđe angioedem, hiperkaliemija, reverzibilna renalna insuficijencija (kod obostrane stenoze renalnih arterija) i hipotenzija nakon prve doze kod starijih bolesnika koji su na visokim dozama diuretika.

- **Kontraindikovani su u trudnoći.**

- Oprez kod bolesnika koji imaju probleme renalne funkcije.

Renalna funkcija se mora provjeriti (serumski kreatinin) kod svih bolesnika prije početka terapije sa ACE inhibitorima, kao i na kraju titracije doze, a mnogo češće kod bolesnika sa visokim rizikom.



ACE inhibitori (3)



- Interakcije:

- Istovremena primjena NSAIL može poništiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

- Kombinacija ACE inhibitora sa diureticima uz istovremenu primjenu NSAIL može dovesti do bubrežne insuficijencije.

- ACE inhibitori su homogena grupa i razlike među njima su uglavnom neznatne, osim kad je riječ o dužini dejstva.
- **Kaptopril –najkraće dejstvo, enalapril, lisinopril, ramipril-srednje, trandalapril-najduže (više od 24 h).**
- Obično je potrebo doziranje 1-2 puta dnevno.
- **Fosinopril**-dugo dejstvo i nije potrebno redukovati dozu u bubrežnoj insuficijenciji.
- Tiazidni diuretici značajno pojačavaju i produžavaju dejstvo ACE.



Antagonisti angiotenzinskih receptora (ARB)



- Antagonisti receptora za angiotenzin II (*losartan, valsartan, irbesartan*) su lijekovi drugog izbora.
- Koriste se kod pacijenata kod kojih se mora prekinuti terapija ACE inhibitorima zbog suhog, nadražajnog kašlja.
- Razlike između lijekova u grupi su neznatne.
- Prednost u odnosu na ACE: doziranje jednom dnevno, ne izazivaju kašalj.
- Kontraindikovani u trudnoći.



Kalcijumski antagonisti (1)



- Zlatni standard u hipertenziji, farmakokinetički heterogena grupa
 - Dejstvo
- 1. Antihipertenzivna aktivnost je upadljivo dozno zavisna**
 - 2. Efikasan u svih**
 - Lijekovi izbora :
 1. kod starijih, kod sistolne hipertenzije, bolesti perifernih arterija, ateroskelorze karotida, povećanog rizika od šloga, trudnoće (**dihidropiridini**)
 2. Angina pektoris, aterosklezoza karotida, supraventrikularna tahikardija (**verapamil, diltiazem**)



Kalcijumski antagonisti (2)



Neželjene reakcije

- **Dihidropiridinski kalcijumski antagonisti** (*nifedipin* i drugi) veoma često prouzrokuju crvenilo lica, glavobolju i periferni edem (koji ne reaguje na diuretike).
- *Verapamil* prouzrokuje manje vaskularnih neželjenih efekata, ali izaziva konstipaciju. **Opasno ga je kombinovati sa beta blokatorima, zbog pojačanja kardiodepresornog dejstva (bradikardija, AV blok, disfunkcija lijeve komore)!!!**



Kalcijumski antagonisti (3)

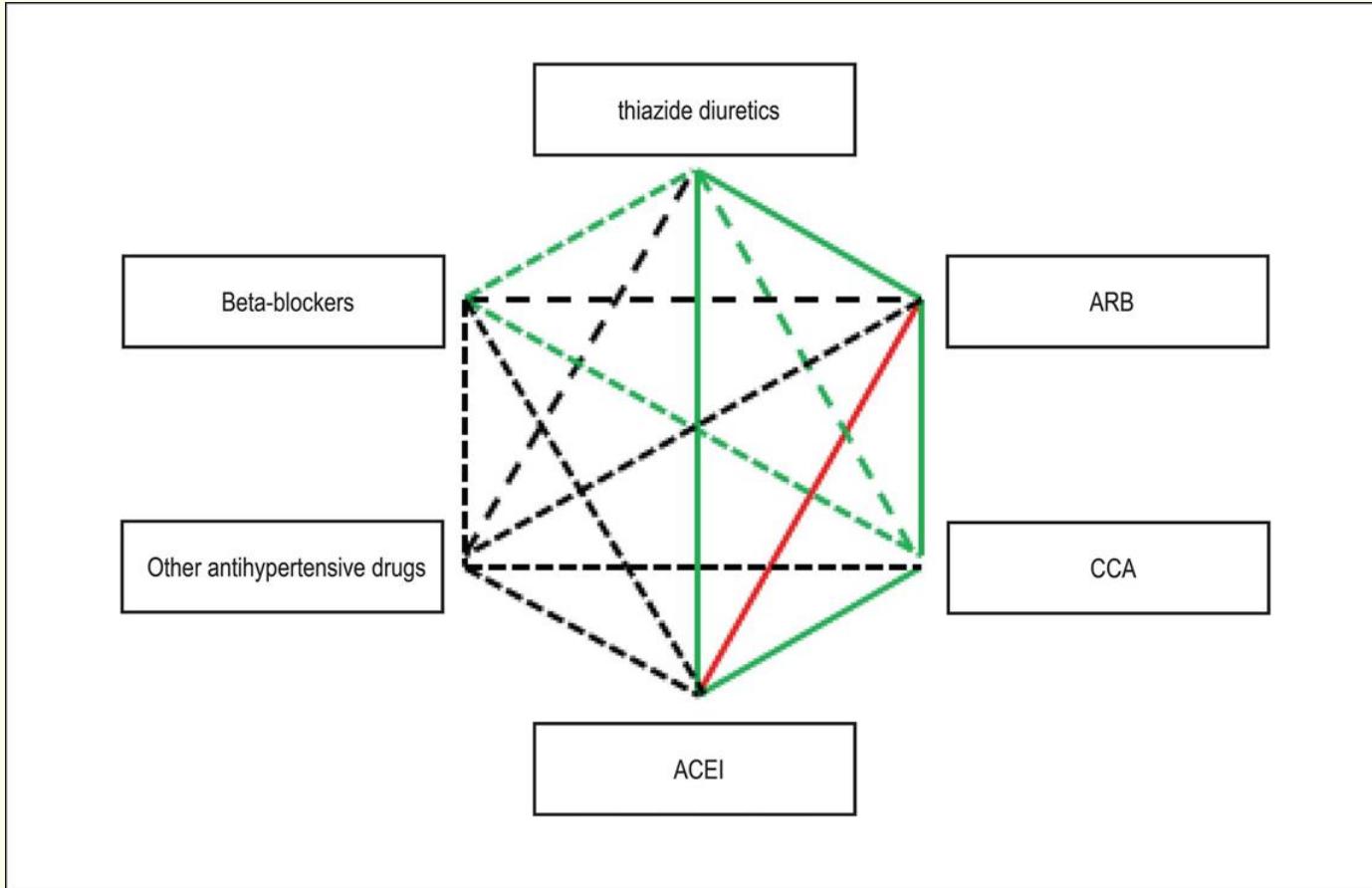


- **Kontraindikacije:**

Ne bi se trebali davati bolesnicima sa oslabljenom funkcijom lijeve komore, a *verapamil* i *diltiazem* treba izbjegavati kod bolesnika sa sindromom bolesnog sinusa ili AV blokom.
- Pokazano je da *nifedipin* kratkog dejstva (10 mg) povećava smrtnost bolesnika sa anginom pektoris, te ga je potrebno izbjegavati u stanjima kao što su angina pektoris, hipertenzija i nakon akutnog infarkta miokarda.
- Prednost dati **retard obliku nifedipina, odnosno dihidropiridinima dugog dejstva kao što je *amlodipin*.**



Kombinacije antihipertenziva



Adrenergički alfa blokatori



- Mogu prouzrokovati tzv. „hipotenziju prve doze“, i slabije se podnose od drugih lijekova (*prazosin, terazosin*).
- Ranije popularni zbog povoljnih efekata u metaboličkom sindromu (smanjenje IR, hiperlipidemije).
- ALLHAT studija (1994-2002. godine)-povećan rizik od srčane insuficijencije i svih KV incidenata kod liječenja alfa blokatorima
- Koriste se kao **dopunski lijekovi u hipertenziji i u tretmanu pacijenata sa hiperplazijom prostate**, ako nema rizika od srčane insuficijencije.





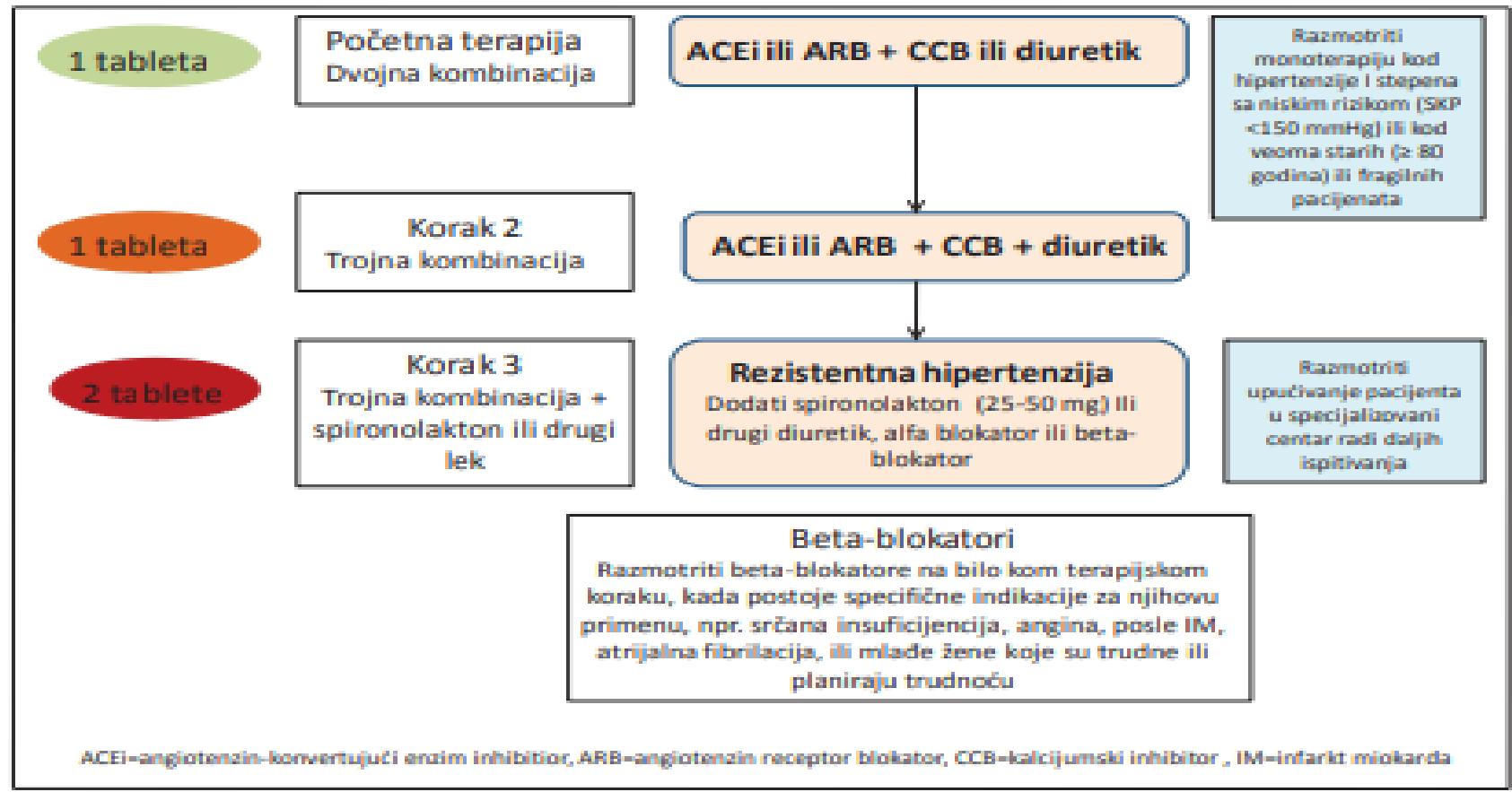
Ostali antihipertenzivi

- **Antihipertenzivi centralnog dejstva**
(*metildopa, klonidin, hidralazin, natrijum nitroprusid*) su efektivni antihipertenzivi, ali bi se trebali rezervisati za one bolesnike koji ne reaguju na ostale lijekove, ili kad ostali lijekovi nisu dostupni.
- **Metildopa** je lijek izbora u trudnoći, ili ako bolesnik ima astmu ili srčanu insuficijenciju.
- **Natrijum nitroprusid** koristi se u terapiji hipertenzivne krize izazvane akutnim edemom pluća ili akutnom disekcijom aorte.



Liječenje nekomplikovane hipertenzije

Slika 4: Terapijska strategija za nekomplikovanu hipertenziju. Algoritam takođe odgovara za većinu pacijenata sa hipertenzijom-posredovanim oštećenjem ciljnih organa, cerebrovaskularnom bolešću, dijabetesom ili perifernom vaskularnom bolešću



Sistolna hipertenzija



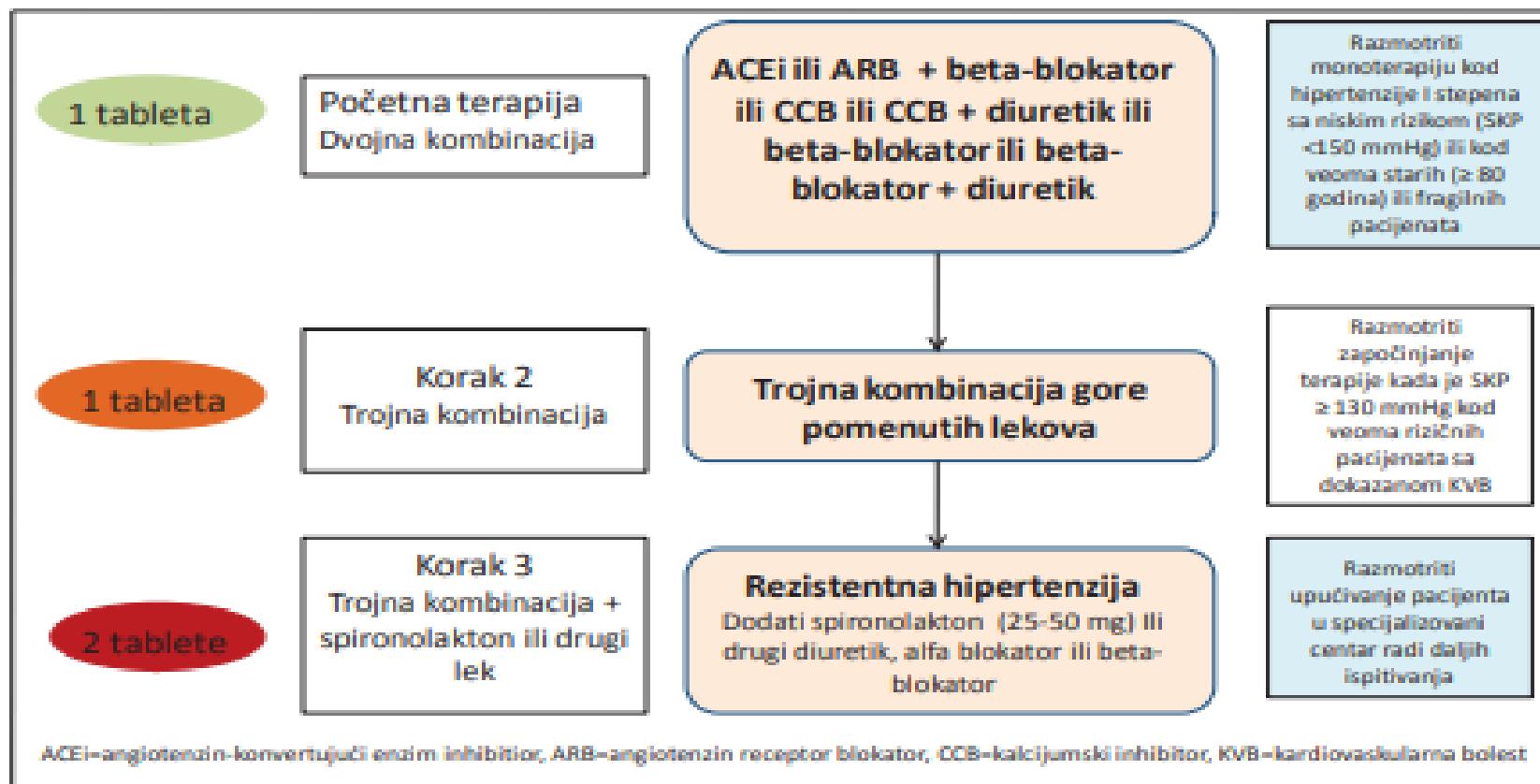
- **Povećan rizik od cerebralnih i koronarnih komplikacija, posebno kod osoba starijih od 60 godina.**
- Efikasne su male doze **tiazidnih diuretika sa dodatkom beta blokatora ako je neophodno, ili primjena dihidropiridinskih kalcijumskih antagonista dugog dejstva.**



Hipertenzija udružena sa koronarnom bolešću



Slika 5: Teraopijska strategija za hipertenziju i koronarnu arterijsku bolest



Hipertenzija udružena sa srčanom insuficijencijom



Slika 7: Terapijska strategija za hipertenziju i srčanu insuficijenciju sa sniženom ejekcionom frakcijom (HFrEF).
Ne koristiti nihidropiridinske CCB (npr. Verapamil ili Diltiazem)

Početna terapija

ACEI ili ARB + diuretik (ili diuretik Henleove petlje)
+ beta-blokator

Korak 2

ACEI ili ARB + diuretik (ili diuretik Henleove petlje)
+ beta-blokator + MRA

Kada antihipertenzivna terapija nije potrebna kod pacijenata sa HFrEF, terapiju bi trebalo propisati prema ESC preporukama za lečenje srčane insuficijencije

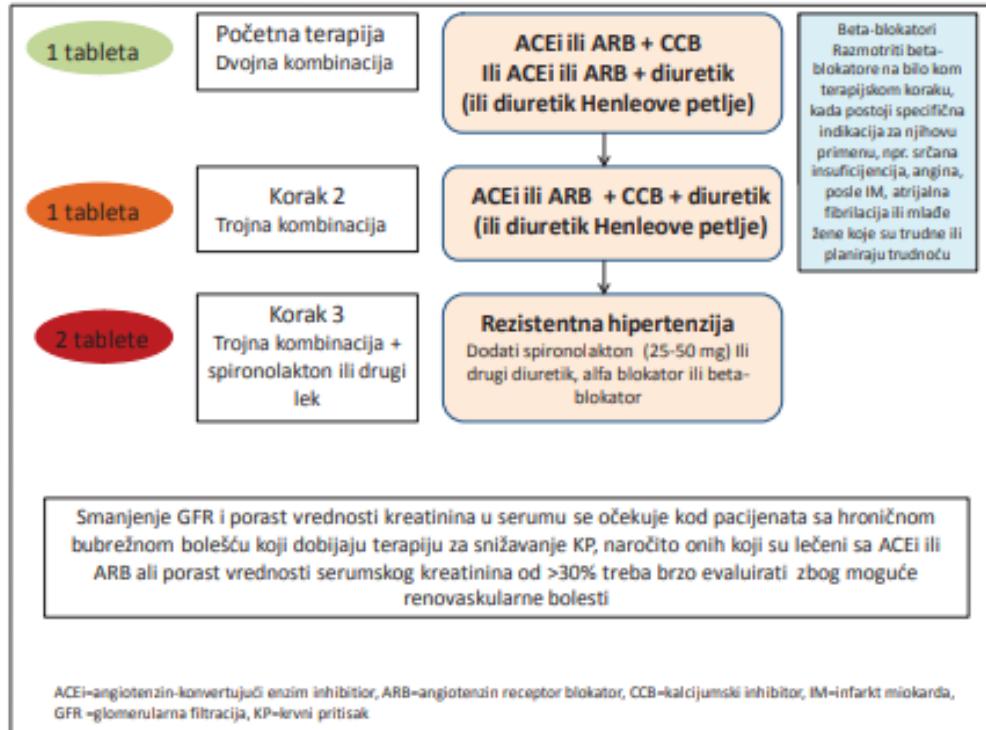
ACE=angiotenzin-konvertujući enzim inhibitor, ARB=angiotenzin receptor blokator, CCB=kalcijumpki inhibitor,
MRA=mineralokortikoid receptor antagonist (spironolakton ili eplerenon)



Hipertenzija udružena sa bubrežnom insuficijencijom

- Terapija ACE inhibitorima zbog renoprotektivnog dejstva, a kalcijumskim antagonistima jer djeluju vazodilatatorno na renalne arterije
- ACE ili ARB u kombinaciji sa diureticima Henleove petlje (tiazidni diuretici ovdje nemaju dejstvo)

Slika 6: Terapijska strategija sa hipertenziju i hroničnu bolest bubrežnu



Hipertenzija i dijabetes



- Liječenje započeti pri $\geq 140/90$ mmHg
- Prednost dati ACE inhibitorima (metabolički neutralni) ili antagonistima angiotenzin II receptora
- Razmotriti kalcijumske antagoniste, ali i alfa blokatore.
- Isključuje se primjena tiazidnih diuretika i beta blokatora u prisustvu dijabetične nefropatije i mikroalbuminurije.
- Ciljni SP 130 mmHg i < 130 mmHg, ukoliko se toleriše, ali ne ispod < 120 mmHg
- Kod starijih osoba (starosti ≥ 65 godina), ciljni SP je 130-139 mmHg, a ciljni DP je < 80 mmHg, ali ne ispod 70 mmHg.



Hipertenzija u trudnoći



- Posljedica prethodne esencijalne hipertenzije, gestacione hipertenzije ili preeklampsije.
- Definicija - KP $\geq 140 / 90$ mmHg.
- Blaga – 140-159/90-109 mmHg, teška $\geq 160/110$ mmHg.
- Započinjanje terapije kod sistolnog KP ≥ 150 mmHg i dijastolnog ≥ 95 mmHg (**osim kod prethodne ili gestacione hipertenzije ili subkliničkog oštećenja organa** $\rightarrow \geq 140$ mmHg i ≥ 90 mmHg).
- Lijekovi izbora u trudnoći su **metildopa**, labetalol i kalcijumski antagonisti.
- ACE inbitori ili ARB su kontraindikovani u trudnoći.



Liječenje hronične hipertenzije u trudnoći (1)

- **Hronična hipertenzija u trudnoći** je hipertenzija prisutna na prvom pregledu trudnice ili koja se pojavljuje prije 20-e nedjelje trudnoće ili u slučaju da trudnica već uzima antihipertenzive kada dolazi na prvi pregled. Može biti primarna i sekundarna.
- Pacijentkinjama sa hroničnom hipertenzijom koje su trudne treba dati savjet vezan za održavanje adekvatne težine, vježbanje, pravilnu ishranu, smanjenje unosa soli u ishrani.



Liječenje hronične hipertenzije u trudnoći (1)

- Ukoliko je pacijentkinja sa prethodno prisutnom esencijalnom hipertenzijom od antihipertenzivnih lijekova uzimala ACE inhibitore ili antagoniste receptora za angiotenzin II (ARB), potrebno je odmah po saznanju o trudnoći prekinuti tretman ovim lijekovima i ponuditi alternativne lijekove (*ACE inhibitori i ARB su kontraindikovani u trudnoći*)
- Tiazidni diuretici (hidrochlortiazid) ne bi trebali da se koriste za liječenje esencijalne hipertenzije u periodu trudnoće, osim u rijetkim situacijama kada ni jedan drugi tretman nije moguć



Liječenje hronične hipertenzije u trudnoći (2)

- Ciljna vrijednost KP kod liječenja hipertenzije u trudnoći je 135/85 mmHg
- Lijekovi izbora za liječenje hronične hipertenzije u trudnoći:
 - Metildopa (centralni antiadrenergik)
 - Labetalol (neselektivni β blokator)
 - Nifedipin (kalcijumski antagonista)
- Zakazivati redovne kontrole KP tokom trudnoće (svake 2-4 nedjelje ako je KP dobro kontrolisan, jednom nedjeljno ako nije)



Liječenje hronične hipertenzije u postnatalnom periodu



- Nakon porođaja, mjeriti redovno KP, održavati ciljne vrijednosti KP, po potrebi, revidirati antihipertenzivnu terapiju dvije nedjelje nakon porođaja
- **Ukoliko je žena uzimala metildopu za liječenje hronične hipertenzije tokom trudnoće, prekinuti primjenu metildope dva dana nakon porođaja i primijeniti enalapril ili nifedipin ili amlodipin (jedan lijek)**
- Ukoliko se ne mogu postići ciljne vrijednosti KP sa jednim lijekom, razmotriti primjenu kombinacije nifedipina (ili amlodipina) i enalaprila
- Ukoliko je i prethodna kombinacija lijekova neefikasna, razmotriti dodavanje atenolola ili labetalola kombinaciji





Liječenje gestacione hipertenzije

- **Gestaciona hipertenzija** je pojavljivanje hipertenzije nakon 20-e nedjelje gestacije (GN), bez značajne proteinurije
- Mjeriti krvni pritisak jednom ili dvaput nedjeljno, u zavisnosti od vrijednosti krvnog pritiska, uz mjerjenje proteina u urinu
- Pratiti krvnu sliku, funkciju biubrega i jetre (jednom nedjeljno); pratiti stanje ploda ultrazvukom (na svake 2-4 nedjelje)
- Ukoliko je krvni pritisak $<160/110$ mmHg kod žene sa gestacionom hipertenzijom, ne treba planirati porođaj prije 37. nedjelje, osim ako nema drugih medicinskih indikacija
- Lijekovi za liječenje gestacione hipertenzije, te liječenje hipertenzije u postnatalnom periodu isti kao za hroničnu hipertenziju (*vidi prethodne slajdove*)





Preeklampsija (1)

Gestaciona hipertenzija uz postojanje jednog ili više sljedećih novootkrivenih stanja:

- Proteinurija (>0.3 g/24h ili >30 mg/mmol albumin/kreatinin odnos) ili
- Druge disfunkcije maternalnih organa
 - bubrežna insuficijencija (kreatinin $90 \mu\text{mol/l}$)
 - oštećenje jetre (ALT ili AST >40 IU/l)
 - neurološke komplikacije (eklampsija, izmijenjen mentalni status, poremećaj vida, klonus)
 - hematološke komplikacije (trombocitopenija, DIK, hemoliza)
- Uteroplacentarna disfunkcija (zastoj u rastu, mrtvorodjenje)





Preeklampsija (2)

- Češća kod prve trudnoće, višestruke trudnoće, hidatiformne mole, antifosfolipidnog sindroma ili hipertenzije koja je i ranije postojala, bubrežne bolesti ili dijabetesa.
- Simptomi: hipertenzija sa jakom glavoboljom, poremećajem vida, bolom u abdomenu, povraćanjem, naglim oticanjem lica, šaka i stopala
- Dijagnoza: abnormalni biohemski ili hematološki testovi (porast kreatinina, ALT, trombocitopenija), proteinurija.



Liječenje preeklampsije (1)



- Konačno rješenje preeklampsije je porođaj
- Kod terminske trudnoće (≥ 37 GN) planirati porođaj unutar 24-48 h, kod neterminske trudnoće (< 37 GN) nadzirati trudnicu (primjena antihipertenziva i antenatalna primjena kortikosteroida-*vidi dalje*) i ukoliko postoje medicinske indikacije, planirati porođaj.
- Kod blage preeklampsije moguće je ambulantno liječenje antihipertenzivima:
 - metildopa (p.o.) ili labetalol (p.o.) ili nifedipin (p.o.)



Liječenje preeklampsije (2)



- Kod težih oblika preeklampsije (i eklampsije) potrebna je hospitalizacija, nekad i na jedinici intenzivne njage
- Antikonvulzivi:
 - magnezijum sulfat i.v.** (udarnu dozu od 4 mg dati kroz 5-15 minuta, potom infuzija 1 g/sat tokom 24 sata)
- Antihipertenzivi:
 - labetalol** (p.o. ili i.v.) ili
 - nifedipin** (p.o.) ili
 - hidralazin** (i.v.)



Antenatalna primjena kortikosteroida

- Ukoliko se porođaj procjenjuje kao vjerovatan u narednih 7 dana kod žena sa preeklampsijom, potrebna je primjena kortikosteroida, budući da je povezana sa smanjenjem rizika od respiratornog morbiditeta novorođenčadi, a sigurna je za majku
- Antenatalno primijenjeni kortikosteroidi smanjuju neonatalnu smrtnost unutar 24h od primjene, te trebaju biti primijenjeni čak i ako se porođaj očekuje unutar ovog vremena
- **Kortikosteroidi trebaju biti primijenjeni antenatalno kod:**
 - svih žena koje su u riziku od jatrogenog ili spontanog prevremenog porođaja do 33+6 GN
 - svih žena kojima je planiran elektivni carski rez prije 38+6 GN
- Shema antenatalne primjene kortikosteroida:
 - betametazon** 12 mg i.m. u dvije doze (sa razmakom od 12 ili 24h) ili
 - deksametazon** 6 mg i.m. u četiri doze (sa razmakom od 12h)



Terapija hipertenzivne krize (1)



- *Hipertenzivna kriza je stanje koje direktno ugrožava život bolesnika, a definiše se vrijednostima dijastolnog pritiska koje su veće od 120 mmHg.*
- U početnoj fazi terapije primarni **cilj** je spustiti vrijednosti pritiska postepeno, *ne brzo*, da bi se na taj način spriječilo oštećenje na ciljnim organima.
- Postepenim spuštanjem pritiska smanjuje se rizik od nastanka hipoperfuzije ciljnih organa.
- Naglo obaranje pritiska može jako da kompromituje kardijalni i cerebralni protok krvi, pogotovo kod starijih osoba, što onda može da bude praćeno teškim i opasnim sporednim efektima.



Terapija hipertenzivne krize (2)



1. **Hipertenzivna urgencija** (povišenje krvnog pritiska nije udruženo sa oštećenjem ciljnih organa)
 2. **Hipertenzivna emergencija** (sa prisutnim karakterističnim promjenama na ciljnim organima).
- **Hipertenzivna urgencija** zahtijeva ambulantno liječenje primjenom peroralne terapije sa ciljem sniženja pritiska za 25% u prvih 24 h.
 - **Hipertenzivna emergencija** zahtijeva primjenu parenteralne terapije u bolnici, sa ciljem sniženja pritiska za 25% u roku 1-2 h; sistolnog za 30-60 mmHg, a dijastolnog ispod 110 mmHg.



Terapija hipertenzivne krize (3)



- **U hipertenzivnim urgencijama se mogu koristiti:** vazodilatatori (**natrijum nitroprusid**), dihidropiridini (**nikardipin**), beta blokatori (**labetalol, esmolol, metoprolol**), organski nitrati (**nitroglycerin**), **magnezijum sulfat**, antagonisti alfa adrenergičkih receptora (**urapidil**), **diuretici Henlejeve petlje**.
- **Nifedipinu vidu tableta ili kapsula danas više nema mjesta u terapiji hipertenzivnih hitnosti i ne treba ga primjenjivati ni sublingvalno ni peroralno-aktivacija simpatikusa.**
- Kod hipertenzivne krize ne treba primijeniti lijek koji nije titrabilan, i čiji se hipotenzivni efekat ne može predvidjeti i kontrolisati.



Terapija hipertenzivne krize (4)



- U inicialnoj fazi hipertenzivne krize **ne treba primijeniti furosemid parenteralno**, jer pogoršava od ranije prisutnu depleciju intravaskularnog volumena (aktivacija RAAS).
- Furosemid treba izbjegavati u liječenju hipertenzivnih emergencija, zbog hipovolemija, koja nastaje kao rezultat pritiskom izazvane natriureze.
- **Treba ga primjeniti jedino ako je prisutan akutni edem pluća ili disfunkcija lijeve komore.**



Terapija hipertenzivne krize (5)



Tabela 26: Hipertenzivne krize koje zahtevaju brzo snižavanje KP primenom intravenske terapije

Klinička prezentacija	Vreme i cilj za snižavanje KP	Lekovi prve linije	Alternative
Maligna hipertenzija sa ili bez akutne bubrežne insuficijencije	Nekoliko sati Snižavanje MAP za 20-25%	Labetalol Nikardipin	Nitroprusid Urapidil
Hipertenzivna encefalopatija	Trenutno snižavanje MAP za 20-25%	Labetalol Nikardipin	Nitroprusid
Akutni koronarni dogadjaj	Trenutno snižavanje SKP do <140 mmHg	Nitroglycerin Nikardipin	Urapidil
Akutni kardiogeni edem pluća	Trenutno snižavanje SKP do <140 mmHg	Nitroprusid ili Nitroglycerin (sa diureticima Henleove petlje)	Urapidil (sa diureticima Henleove petlje)
Akutna disekcija aorte	Trenutno snižavanje SKP do <120 mmHg frekvence do <60/min	Esmolol ili Nitroprusid ili Nitroglycerin ili Nikardipin	Labetalol ili Metoprolol
Eklampsija i teška preeklampsija/HELLP	Trenutno snižavanje SKP do <160 mmHg i DKP do <105 mmHg	Labetalol ili Nikardipin i Magnezijum sulfat	Razmotriti porođaj

KP = krvni pritisak, SKP = sistolni krvni pritisak, DKP = dijastolni krvni pritisak, MAP = srednji arterijski pritisak, HELLP = hemoliza, povišeni enzimi jetre, niski trombociti





Hvala na pažnji



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE

