

Farmakoterapija arterijske hipertenzije

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju

Arterijska hipertenzija-definicija

- Krvni pritisak je proizvod udarnog volumena srca i perifernog otpora u krvnim sudovima.
- Definicija hipertenzije- Nivo sistolnog krvnog pritiska (SP) 140 mmHg ili više i/ili nivo dijastolnog krvnog pritiska (DP) 90 mmHg ili više mjereno u ordinaciji.
- *ESC/ESH Preporuke za liječenje arterijske hipertenzije 2018 (Evropsko udruženje kardiologa-ESC i Evropsko udruženje za hipertenziju-ESH).*

Arterijska hipertenzija-dijagnoza



Baziranje dijagnoze HTA zasniva se na:

- **Ponavljanim mjerenjima KP u ambulantu tokom više posjeta** (ne na pojedinačnom setu mjerenja tokom jedne posjete ambulantu)
- 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, HBI)
- 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 mjerenja bez početka terapije.**



Mjerenje krvnog pritiska u ambulantni



- 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, diabetes melitus).
- Mjerenja vršiti pomoću ispravnog i validiranog uređaja.



Razvoj HTA i simptomi

Dinamika razvoja HTA:

- 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 daha, glavobolja i zujanje u ušima, krvarenje iz nosa, umor i pospanost...

Skrining:

- Sve odrasle osobe treba da imaju zabilježenu vrijednost krvnog pritiska u zdravstvenom kartonu, a dalji skrining se provodi u zavisnosti od vrijednosti KP (5 godina, 3 godine, jednom godišnje)

Klinička evaluacija radi plana dijagnostičkih procedura, higijensko-dijetetskog režima i farmakološke terapije

- Identifikacija faktora rizika (muški pol, starost ≥ 55 kod muškaraca i ≥ 65 kod žena, pušenje, dislipidemija, gojaznost, ŠUK 5,6-6,9 mmol/l)
- Lična (simptomi HTA, dodatno – hrkanje, erektilna disfunkcija, hipertenzija u trudnoći) i porodična istorija (CVS morbiditet)
- Istorija i simptomi oštećenja ciljnih organa hipertenzijom:
CNS: glavobolje, oštećenje vida; TIA, CVI, kognitivni pad.
KVS: bolovi u grudima, dispnea, edem pluća, AIM, aritmije
Bubrezi: poliurija, nokturija, infekcije urogenitalnog trakta
Periferne arterije (puls, intermitentna klaudikacija, bol u nozi)
- Evaluacije sekundarne HTA (mlađi < 40 g, iznenadna pojava, sumnja na feohromocitom, hiperaldosteronizam, hipertireoidiza, sleep apnea)

Klasifikacija nivoa arterijskog 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

Procjena rizika kardiovaskularnih bolesti

- HTA često udružena sa drugim faktorima KV rizika: dislipidemija, DM.
- Kvantifikacija KV rizika neophodna radi uvođenja dodatne terapije: **statini, antiagregacioni lijekovi** (vidjeti Liječenje Hiperlipoproteinemije i Ishemijske bolesti srca).
- Preporuka klasifikacija KV rizika prema SCORE sistemu, za hipertenzivne pacijente koji već nisu u visokom i vrlo visokom riziku usljed KV bolesti, HBI, DM, HLK.

Tabela 6 Kategorije desetogodišnjeg kardiovaskularnog rizika (SCORE sistem)

Vrlo visok rizik	<p>Osobe sa nekom od sledećih karakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dokumentovana KVB, ili klinički ili nedvosmisleno snimanjem. Klinička KVB uključuje akutni miokardni infarkt, akutni koronarni sindrom, koronarnu ili drugu arterijsku revaskularizaciju, moždani udar, TIA, aneurizmu aorte i PAD. Nedvosmisleno dokumentovana KVB snimanjem uključuje: značajan plak (npr. $\geq 50\%$ stenozu) na angiografiji ili ultrazvuku. Ne uključuje povećanje u debljini intime/medije karotidne arterije. Diabetes mellitus sa ciljnim oštećenjem organa npr. proteinuria ili sa velikim faktorima rizika kao što su hipertenzija 3. stepna ili hiperholesterolemija. Značajna HBI (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) Izračunat 10-godišnji SCORE $\geq 10\%$
Visok rizik	<p>Osobe sa nekom od sledećih karakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> Značajno povećanje jednog faktora rizika, pogotovo holesterola > 8 mmol/L (> 310 mg/dL) npr. familijarna hiperholesterolemija, hipertenzija 3. stepena (KP $\geq 180/110$ mmHg) Većina drugih osoba sa diabetes melitusom (osim nekih mladih osoba sa diabetes melitusom tip 1 i bez velikih faktora rizika što se onda smatra umerenim rizikom)
	Hipertenzivna HLK
	Umerena HBI eGFR 30-59 mL/min/1.73 m ²
Umeren rizik	Izračunat 10-godišnji SCORE 5-10%
	<p>Osobe sa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Izračunat 10-godišnji SCORE od $\geq 1\%$ do $< 5\%$ Hipertenzija 2. stepena Mnoge sredovečne osobe pripadaju ovoj kategoriji
Nizak rizik	<p>Osobe sa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Izračunat 10-godišnji SCORE od $< 1\%$

Klasifikacija stepena HTA

Figura 1 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
	1-2 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 KVB, 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 godištim. Upotreba SCORE Sistema se preporučuje za formalnu procenu KV rizika i odlukama o lečenju.

Oštećenje ciljanih organa uzrokovano HTA

- **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 HTA

- **Temelji se na dva kriterijuma:**

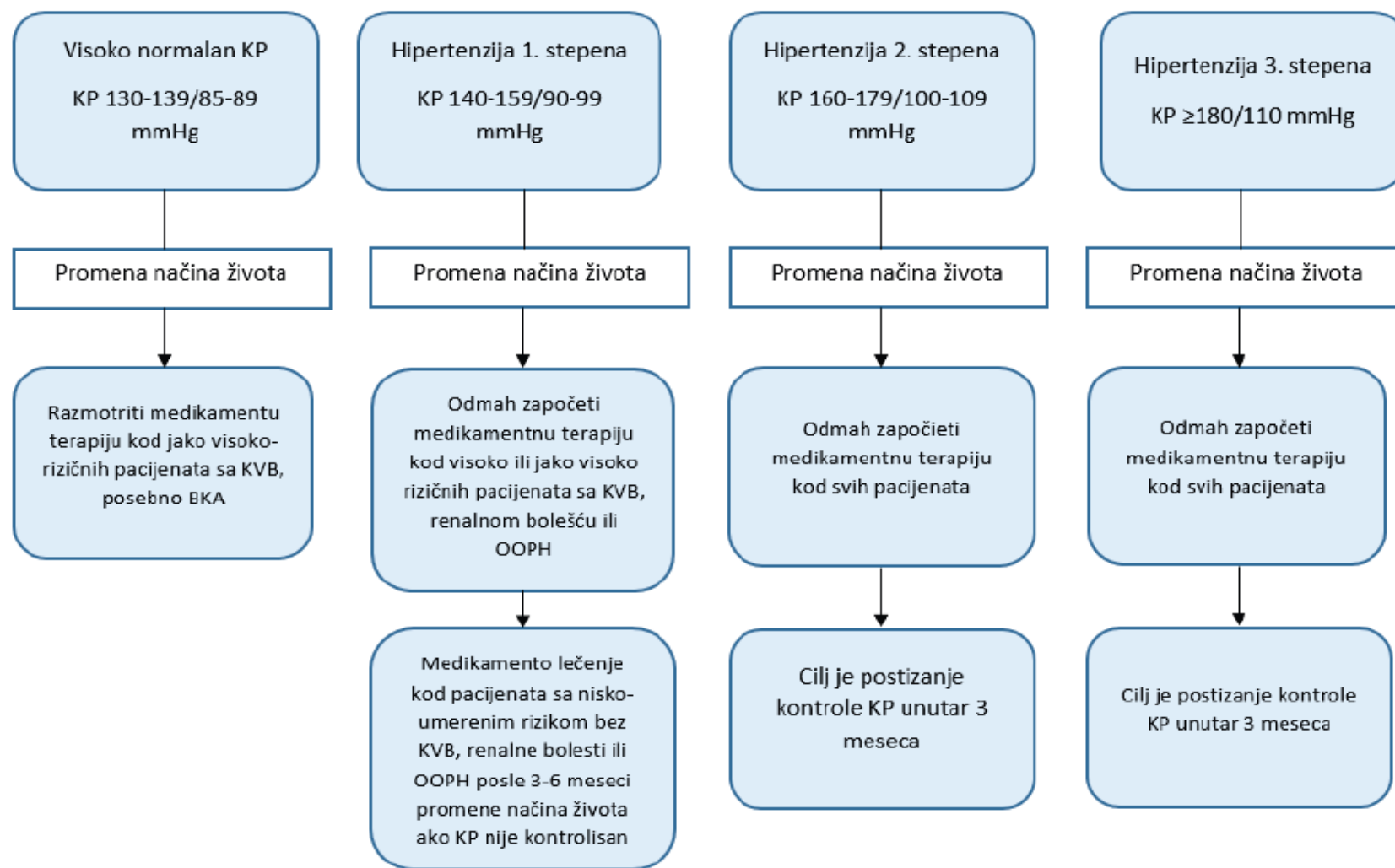
1. Vrijednosti sistolnog i dijastolnog pritiska
2. Procjeni ukupnog KVS rizika

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, diuretici koji štede K)

2. ACE inhibitori (ACEi)

3. Antagonisti angiotenzinskih receptora (ARB)

4. Blokatori kalcijumovih kanala

5. Adrenergički beta blokatori

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

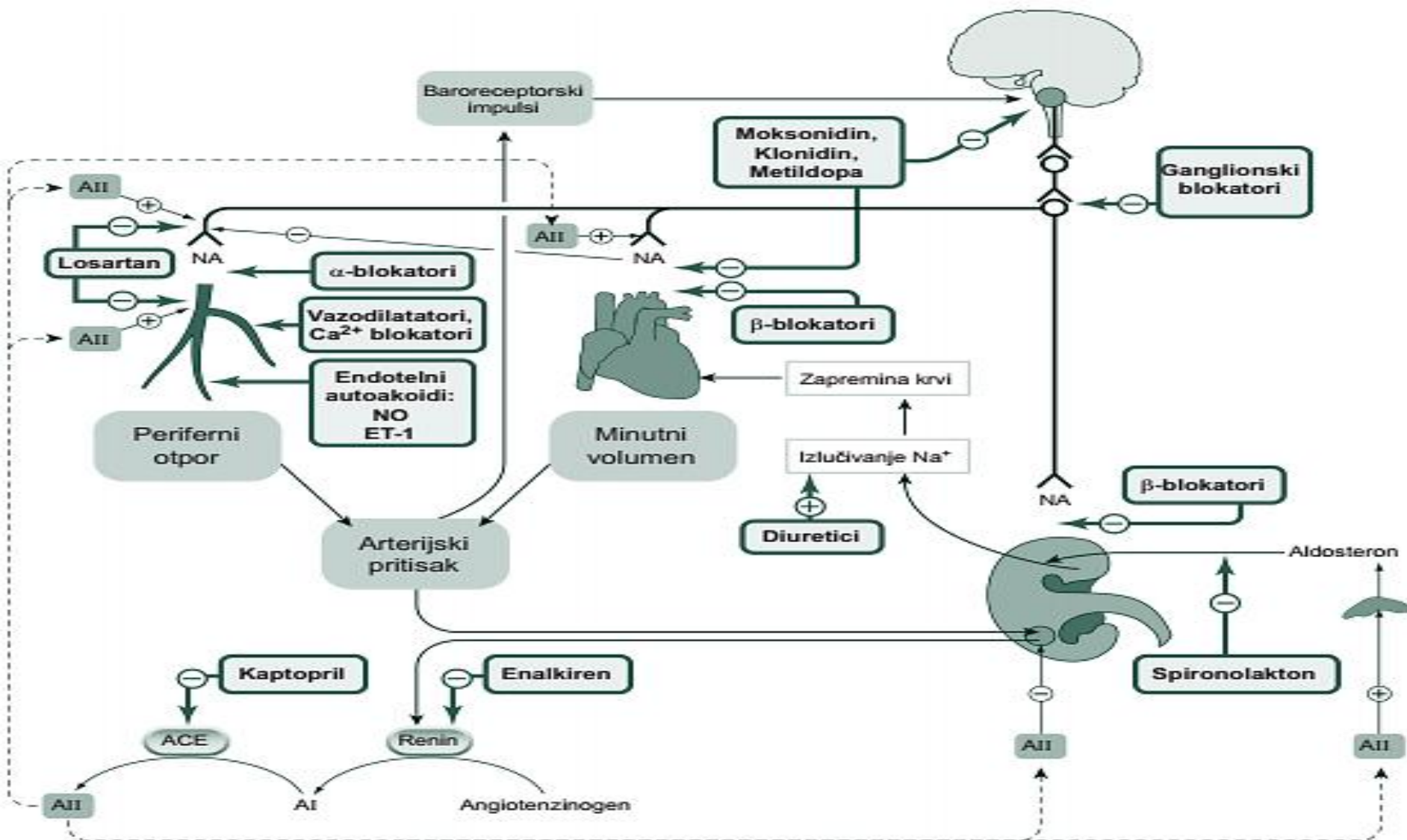
- Mogu se koristiti pojedinačno ili **u kombinaciji**.

- **Hipertenzivne krize – vazodilatatorni lijekovi**

- **Hipertenzija u trudnoći- centralni antihipertenzivi, vazodilatatori, MgSO_4**

***** Za ispit iz Kliničke farmakologije ponoviti farmakologiju antihipertenzivnih lijekova (mehanizam djelovanja, indikacije, neželjene reakcije, interakcije) – Knjiga Farmakologija Varagić-Milošević**

Različit mehanizam djelovanja antihipertenziva omogućava njihove kombinacije



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.
- Podstiču eliminaciju vode Na, Cl ali i K (akutno davanje) u distalnim tubulima. Diureza nakon 30 min, trajanje do 12h.
- Netitrabilni lijekovi - povećanjem doze iznad navedenih, **ne dobija** se jači farmakološki odgovor već samo izraženija NRL.
- Dozama od 12,5-25 mg hidrohlorotiazida na dan postižu se dobri terapijski efekti uz minimalne NRL. Doze do 75 mg – refrakt.edemi.
- **NRL** su hiperglikemija, hipok, porast koncentracije mokraćne kiseline, hiper LDL i trigliceridi, impotencija, alergijske reakcije kože.
- Kontraindikovani kod bolesnika koji imaju dijabetes ili giht, a neefikasni kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom ($\text{GRF} \leq 30 \text{ mL/min}$, odnosno, serumski kreatinin $>150 \text{ mmol/L}$)-preporuka zamijenti tiazde sa **diureticima 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.
- Indikovano kod blage i umjerene HTA.
- Može se kombinovati sa ACEi/ARB, beta blokatorima, kod pacijenata sa dijabetes melitusim, HBI, srčanom insuficijencijom.
- Metabolički neaktivan.
- Retard tablete od 1.5 mg indapamida.

Diuretici (3)

- **Furosemid** i ostali diuretici Henleove petlje (torasemid, bumetanid) nisu lijekovi izbora u terapiji blage i umjerene HTA.
- Snažna diureza nakon 30 min, trajanje do 4-6h. Također, venodilatator (indikovan u plućnom edemu)
- Indikovani kod rezistentne HTA i kod bolesnika sa hroničnom renalnom insuficijencijom (HBI).
- Per os (20-40 mg, 2x dnevno) ili parenteralna primjena i.v. (40 mg ili 80 mg u infuziji).
- NRL: hipovolemija, hipotenzija, hipoK, ototoksičnost, alergijske reakcije na koži i ćelijama krvne loze.

Diuretici (4)

- Diuretici koji štede kalijum (spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren)- mali diuretički efekat (nakon 5 dana).
- Korisni kao adjuvantna terapija tiazidima radi sprečavanja gubitka K.
- Blokiraju receptore aldosterona u sabirnim tubulima.
- **Spironolakton više snižava TA i ispoljava i kardioprotektivno dejstvo;**
- Standardne doze per os su od 25-50 mg, maksimalno do 100-300 mg/dan.
- NRL zbog antiandrogenog djelovanja, češći kod muškaraca: mastitis, valunzi, 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 recaptora 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 metaboličkim 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 O_2 u miokardu
 2. dovode do redukcije stresa zida lijeve komore i time direktno utiču na povećanje komornog distenzibiliteta u toku diastole
 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 NSAID može poništiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora (NSAID inhibišu vazodilatatorne prostaglandine u bubrezima).
- Kombinacija ACE inhibitora sa diureticima uz istovremenu primjenu NSAID može dovesti do bubrežne insuficijencije.

ACE inhibitori (4)

- ACE inhibitori su homogena grupa i razlike među njima su uglavnom neznatne, osim kad je riječ o dužini dejstva.
- **Kaptopril –najkraće dejstvo, enalapril, lizinopril, 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



- Antagonisti receptora za angiotenzin II (*losartan, valsartan, irbesartan*) su lijekovi drugog izbora.
- Koriste se kod pacijenata kod kojih se mora prekinutu 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.
- Netitrabilni lijekovi – do 50 mg dnevna doza losartana.



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 pectoris, ateroskleoza karotida, supraventrikularna tahikardija (**verapamil, diltiazem**)

Kalcijumski antagonisti (2)



Neželjene reakcije

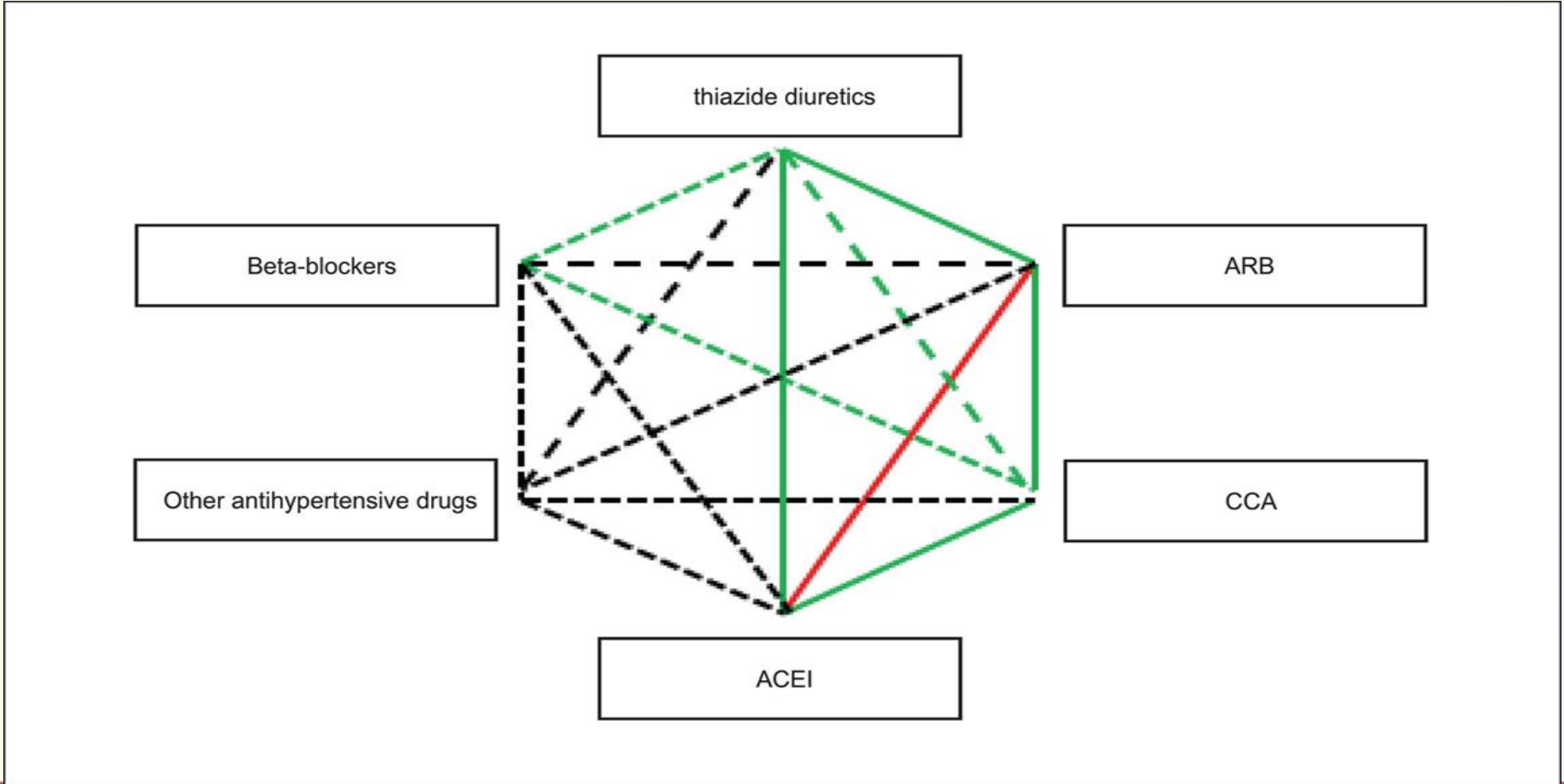
- **Dihidropiridinski kalcijumski antagonisti** (*nifedipin* i drugi) veoma često prouzrokuju crvenilo lica, glavobolju i periferni edem (koji ne reaguje na diuretike).
- *Verapamil* prouzrokuje manje vaskularnih neželjenih efekata, ali izaziva konstipaciju. **Opasno ga je kombinovati sa beta blokatorima, 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 pectoris, te ga je potrebno izbjegavati u stanjima kao što su angina pectoris, hipertenzija i nakon akutnog infarkta miokarda.
- Prednost dati **retard obliku nifedipina, odnosno dihidropiridinima dugog dejstva kao što je *amlodipin*.**



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**

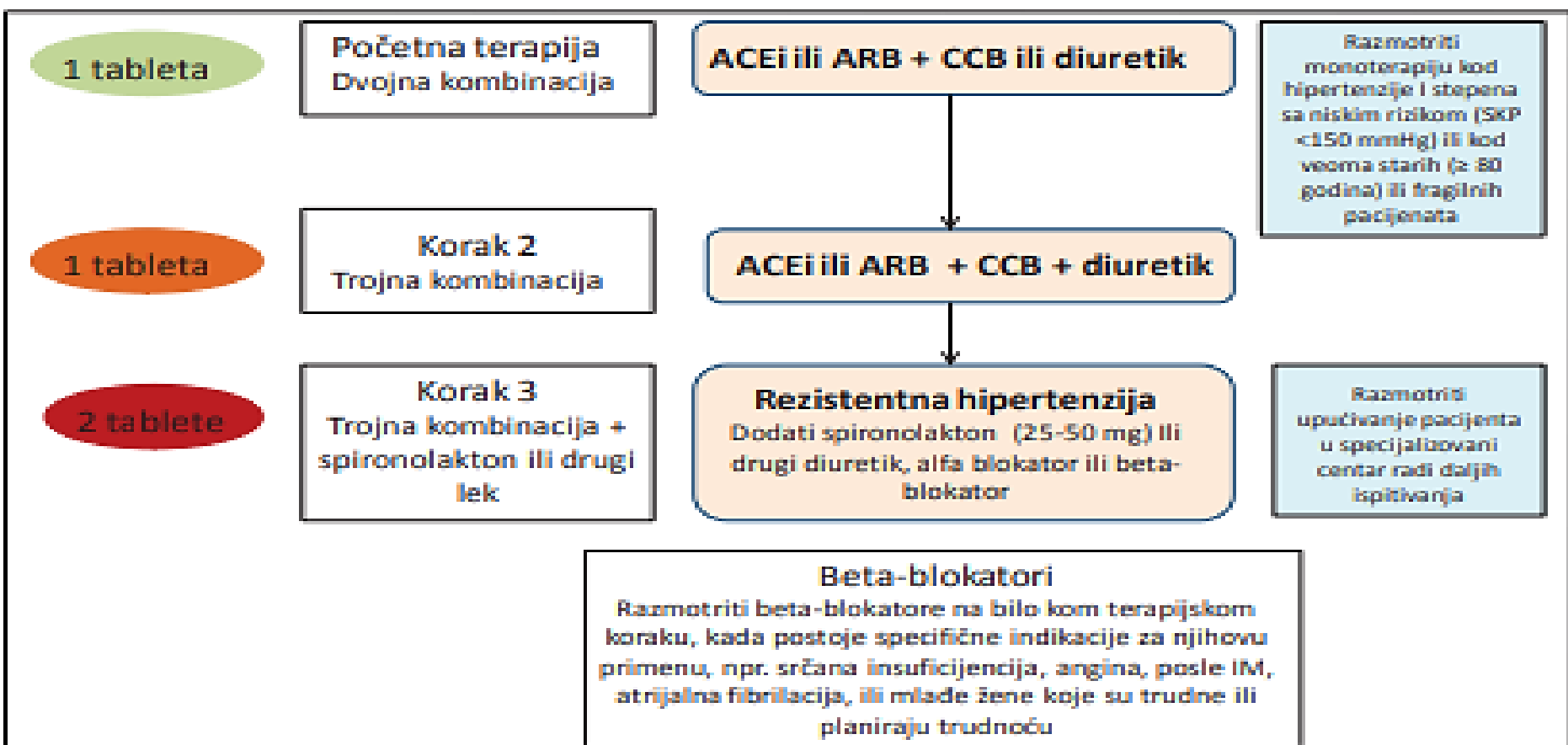
(*metildopa, klonidin, hidralazin, natrijum nitroprusid*) su efektivni antihipertenzivi, ali bi se trebali rezervisati za one bolesnike koji ne reaguju na ostale lijekove, ili kad ostali lijekovi nisu dostupni.

- **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 dihidropiridniskih kalcijumskih antagonista dugog dejstva.**

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 inhibitori ili ARB su kontraindikovani u trudnoći.

Hipertenzija u trudnoći

Pre-eklampsija: gestaciona hipertenzija sa značajnom proteinurijom (>0.3 g/24h ili >30 mg/mmol albumin/kreatinin odnos).

- Češća –prva trudnoća, višestruka trudnoća, hidatiformna mola, antifosfolipidni sy ili hipertenzije koja je i ranije postojala, bubrežne bolesti ili dijabetesa.
- Jedini tretman za pre-ekpampsiju je porođaj.
- Dijagnoza: hipertenzija sa glavoboljom, poremećajem vida, bolom u abdomenu, abnormalnim laboratorijskim testovima, trombocitopenija, proteinurija.
- Teška hipertenzija –preporuka - terapija i.v. labetalolom ili oralnom metil dopom ili nifedipinom .
- Hipertenzivna kriza u trudnoći - preporuka – i.v. labetalol ili nikardipin ili magnezijum-sulfat.
- Pre-eklampsija sa edemom pluća – preporuka – i.v. nitroglicerina

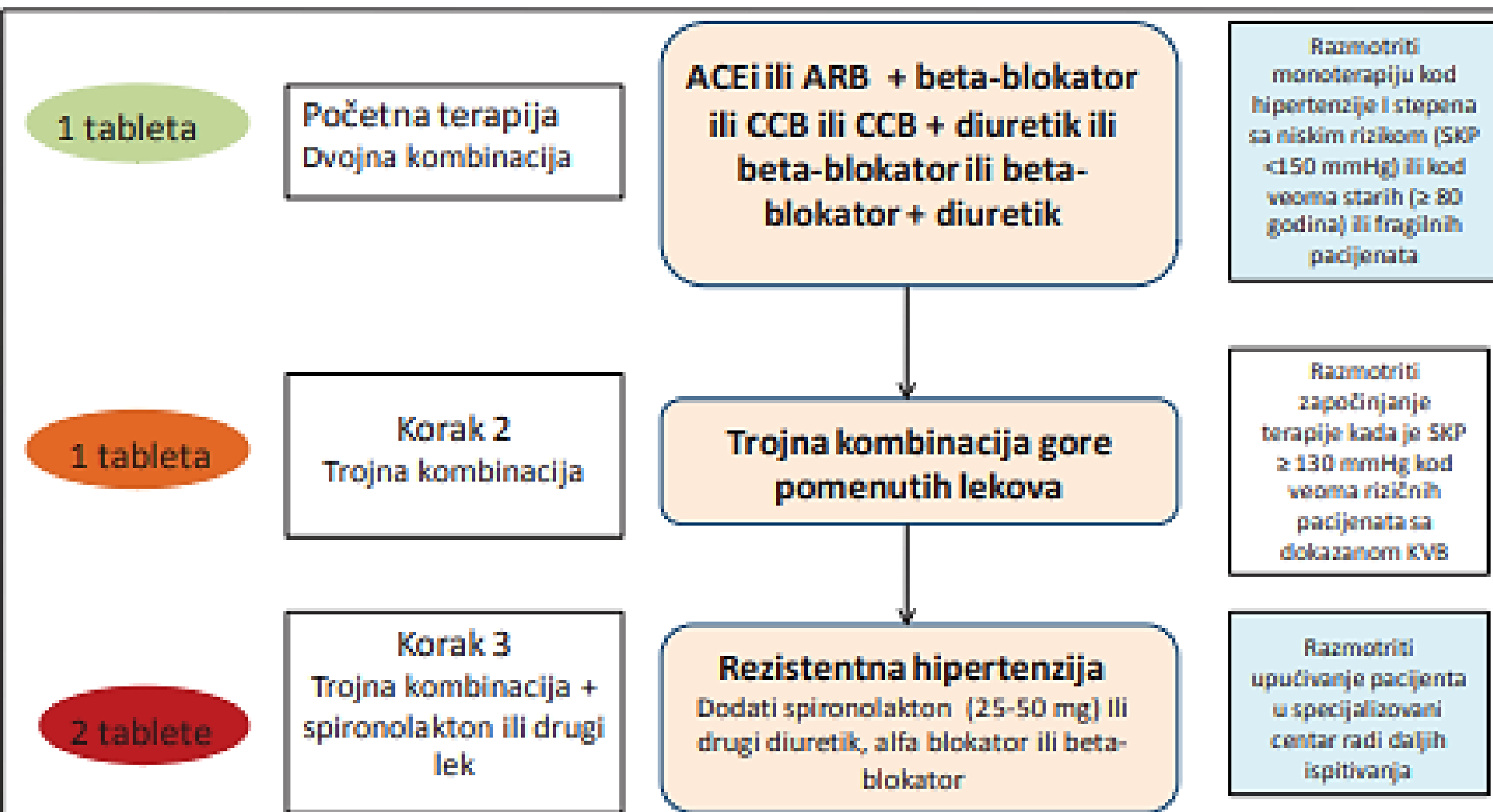
Hipertenzija udružena sa koronarnom bolešću

- Preporuka - ciljni **SP ≤ 130 mmHg i niži**, ako se toleriše, ali ne < 120 mmHg
- Kod starijih pacijenata (≥ 65 godina), ciljni SP u opsegu 130-140 mmHg, a ciljni **DP < 80 mmHg, ali ne < 70 mmHg**.
- Lijekovi izbora kod pacijenata poslije AIM : **ACE inhibitori/ARB + beta blokatori**
- Lijekovi izbora kod pacijenata sa anginoznim tegobama: **beta blokatori i antagonisti kalcijuma**.

Hipertenzija udružena sa koronarnom bolešću



Slika 5: Terapijska strategija za hipertenziju i koronarnu arterijsku bolest



Hipertenzija udružena sa srčanom insuficijencijom

- Klasifikacija prema NYHA (I-IV) – klinički status , simptomatologija
- Klasifikacija prema vrijednosti ejeckione frakcije (EF) – sa sniženom EF ($\leq 40\%$), odnosno HFrEF i sa očuvanom EF, HFpEF.

Liječenje započeti pri $\geq 140/90$ mmHg, ciljne vrijednosti iste u HFrEF i HFpEF.

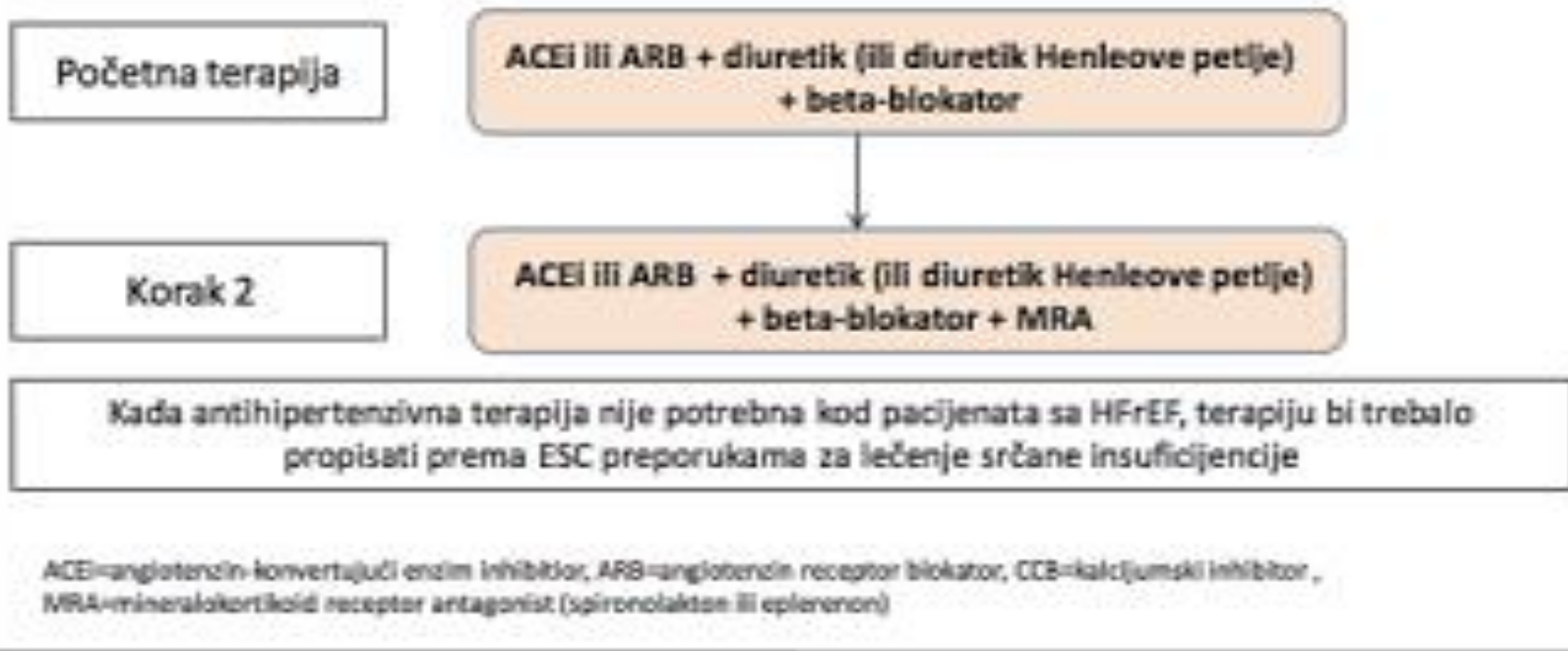
- **Preporuka – započeti sa ACEi/ARB + Beta blokator+diuretik/i ili spironolakton**

Razmotriti dodavanje dihidropiridinskih kalcijevih antagonista – ukoliko se ne postigne korekcija HTA

- Kod pacijenata sa hipertrofijom lijeve komore : ACEi/ARB + kalcijumski antagonisti ili diuretici.

Hipertenzija udružena sa srčanom insuficijencijom

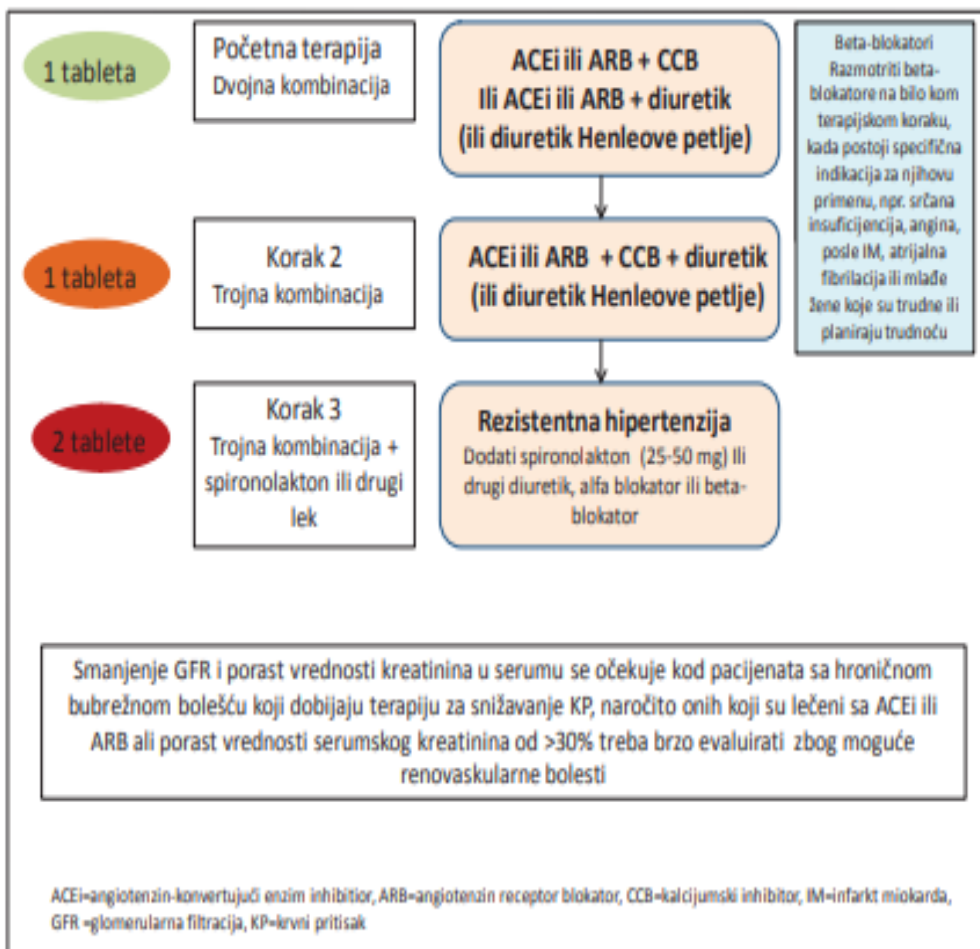
Slika 7: Terapijska strategija za hipertenziju i srčanu insuficijenciju sa sniženom ejectionom frakcijom (HFrEF).
Ne koristiti nehidropiridinske CCB (npr. Verapamil ili Diltiazem)



Hipertenzija udružena sa bubrežnom insuficijencijom (HBI)

- Liječenje započeti pri $\geq 140/90$ mmHg. Ciljni SP 130-139 mm Hg.
- Terapija ACE inhibitorima zbog renoprotektivnog dejstva, a kalcijumskim antagonistima jer djeluju vazodilatatorno na renalne arterije.
- Prednost ACE inhibitora – lijekovi prvog izbora kod HBI zbog udruženosti sa mikroalbuminurijom i proteinurijom.
- Preporuka je ACE inhibitore ili ARB u kombinaciji sa diureticima Henleove petlje (tiazidi ovdje nemaju dejstvo)

Slika 6: Terapijska strategija sa hipertenziju i hroničnu bolest bubre-



Hipertenzija i dijabetes melitus

- 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.

Kontraindikacije za primjenu pojedinih antihipertenzivnih lijekova

Tabela 19: Sigurne i moguće kontraindikacije za primenu specifičnih antihipertenzivnih lekova		
Lek	Kontraindikacije	
	Sigurne	Moguće
Diuretici (tiazidi/tiazidima slični diuretici, npr: klorotalidon i indapamid)	<ul style="list-style-type: none"> • Giht 	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolički sindrom • Intolerancija glukoze • Trudnoća • Hiperkalcemija • Hipokalemija
Beta-blokatori	<ul style="list-style-type: none"> • Astma • Bilo koji sinoatrijalni ili atrioventrikularni blok visokog stepena • Bradikardija (srčana frekvencija <60 po minuti) 	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolički sindrom • Intolerancija glukoze • Sportisti ili fizički aktivni pacijenti
Kalcijumski antagonisti (dihidropiridini)		<ul style="list-style-type: none"> • Tahiaritmija • Srčana insuficijencija (HFrEF, Klasa III ili IV) • Već postojeći teški otoci na nogama
Kalcijumski antagonisti (verapamil, diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> • Bilo koji sinoatrijalni ili atrioventrikularni blok visokog stepena • Teška disfunkcija LK (ejekciona frakcija <40%) • Bradikardija (srčana frekvencija <60 po minuti) 	<ul style="list-style-type: none"> • Opstipacija
ACE-inhibitori	<ul style="list-style-type: none"> • Trudnoća • Prethodni angioneurotski edem • Hiperkalemija • (kalijum >5.5 mmol/L) • Bilateralna stenozna renalnih arterija 	<ul style="list-style-type: none"> • Žene u reproduktivnom periodu bez sigurne kontracepcije
ARB	<ul style="list-style-type: none"> • Trudnoća • Hiperkalemija • (kalijum >5.5 mmol/L) • Bilateralna stenozna renalnih arterija 	<ul style="list-style-type: none"> • Žene u reproduktivnom periodu bez sigurne kontracepcije

ACE = angiotenzin konvertujući enzim, ARB = angiotenzin receptor blokator, HFrEF = srčana insuficijencija sa redukovanom ejekcionom frakcijom, LK = leva komora

Rezistentna arterijska hipertenzija



- Definicija – terapijski neuspjeh u snižavanju arterijskog krvnog pritiska ispod 140/90 mmHg.
- Pseudorezistentna hipertenzija- fenomen bijelog mantila, loša tehnika mjerenja krvnog pritiska, kalcifikacija brahijalne arterije, neadekvatna terapija.
- Češće kod starijih od 75 god, gojazni, u sekundarnoj hipertenziji.
- Izazvana lijekovima i supstancama: oralni kontraceptivi, NSAID, ciklosporin, eritropoetin, gluko- i mineralkortikoidi, neki hemotarapeutici i biološki lijekovi, kokain, povećan unos slatkog korijenena, alkohol.

Rezistentna arterijska hipertenzija



- **LIJEČENJE:** skrining za uzrocima sekundarne hipertenzije, korekcija terapije koja doprinosi rastu krvnog pritiska, redukcija unosa soli,
- Serijsko uvođenje ACEI/ATR blokatori, Ca antagonista, diuretika – **kombinacija**.
- **Dodatno: spirinolakton** (25-50 mg/dan), eplerenon, amilorid – samo kod GRF ≥ 45 mL/min, $K \leq 4.5$ mmol/L, razmotriti bisoprolol.
- Umijesto tiazida ili **kod GRF ≤ 30 mL/min započeti diureticima Henleove petlje** (furosemid, torasemid, bumetanid)

Preporuke za praćenje faktora KVS rizika kod pacijenata sa HTA

Preporuke	Klasa ^a	Nivo dokaza ^b
Procena KV rizika primenom korišćenjem SCORE sistema preporučuje se kod hipertenzivnih pacijenata koji nisu već u visokom ili veoma visokom riziku zbog potvrđene KV bolesti, bubrežne bolesti ili dijabetesa	I	B
Kod pacijenata sa veoma visokim KV rizikom, statini se preporučuju kako bi se dostigao ciljni nivo LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL) ili redukcija ≥50% ukoliko je početna vrednost LDL-C 1.8-3.5 mmol/L (70-135 mg/dL)	I	B
Kod pacijenata sa visokim KV rizikom, statini se preporučuju kako bi se dostigao ciljni nivo LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) ili redukcija ≥50% ukoliko je početna vrednost LDL-C 2.6-5.2 mmol/L (100-200 mg/dL)	I	B
Kod pacijenata sa niskim-srednjim KV rizikom, statine treba razmotriti kako bi se dostigao ciljni nivo LDL-C <3.0 mmol/L (115 mg/dL)	IIa	C
Antiagregaciona terapija, naročito niske doze aspirina, se preporučuje u sekundarnoj prevenciji hipertenzivnih pacijenata	I	A
Aspirin se ne preporučuje u primarnoj prevenciji hipertenzivnih pacijenata bez KVB	III	A

KV = kardiovaskularni, KVB = kardiovaskularna bolest, LDL-C = holesterol niske gustine, SCORE = Systematic Coronary Risk Evaluation

Kada uputiti pacijenta sa hipertenzijom na hospitalizaciju?



- Kod sumnje na sekundarnu hipertenziju
- Mlađi pacijenti (< 40 g) sa hipertenzijom II stepena ili ozbiljnijom kod kojih se sekundarna hipertenzija treba da isključi
- Pacijenti sa rezistentnom hipertenzijom
- Pacijenti kod kojih bi detaljna procjena oštećenja organa posredovanih hipertenzijom uticala na odluke o liječenju
- Pacijenti sa iznenadnim početkom hipertenzije, koji su prethodno bili normotenzivni
- Druge kliničke okolnosti

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 (III stepen hipertenzije).*
- 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-encefalopatija, akutna srčana insuficijencija, ABI, papiloedem.....).
- Ovdje se ubraja i kriza u feohromocitomu, pre- i eklampsija.
 - **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 (**nitroglicerina**), **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 inicijalnoj 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 (vazodilatarno i snažno diuretsko djelovanje).

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 događaj	Trenutno snižavanje SKP do <140 mmHg	Nitroglicerol Nikardipin	Urapidil
Akutni kardiogeni edem pluća	Trenutno snižavanje SKP do <140 mmHg	Nitroprusid ili Nitroglicerol (sa diureticima Henle-ove petlje)	Urapidil (sa diureticima Henle-ove petlje)
Akutna disekcija aorte	Trenutno snižavanje SKP do <120 mmHg frekvence do <60/min	Esmolol ili Nitroprusid ili Nitroglicerol 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 = sistolički 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

