

# Arterijska hipertenzija

---

**Pavletić Peršić, Martina; Vuksanović-Mikuličić, Sretenka; Rački, Sanjin**

*Source / Izvornik:* **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2010, 46, 376 - 389**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:355654>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



# Arterijska hipertenzija

## Arterial hypertension

Martina Pavletić Peršić\*, Sretenka Vuksanović-Mikuličić, Sanjin Rački

Zavod za nefrologiju i dijalizu,  
Klinika za internu medicinu,  
Klinički bolnički centar Rijeka

Prispjelo: 21. 4. 2010.  
Prihvaćeno: 12. 9. 2010.

Adresa za dopisivanje:

\*Martina Pavletić Peršić, dr. med.  
Zavod za nefrologiju i dijalizu  
Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka  
Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka  
e-mail: martinapavletic@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

**Sažetak.** Arterijska hipertenzija najveći je javnozdravstveni problem, kako kod nas, tako i u svijetu. Europske zemlje, uključujući i Hrvatsku, imaju slične epidemiološke podatke uz značajne razlike prema SAD-u. Kontrola povišenog krvnog tlaka u naših bolesnika je niska (19,4 %), stoga je potrebno intenzivirati mjere primarne prevencije i liječenja. Istadobna i kontinuirana edukacija i bolesnika i liječnika poboljšat će djelotvornost antihipertenzivne terapije, stoga su stručna društva unatrag nekoliko godina publicirala čitav niz smjernica koje bi nam trebale pomoći u liječenju bolesnika. Klasifikacija arterijske hipertenzije, kao i potreba za uvođenjem terapije prema smjericama Europskog društva za arterijsku hipertenziju i Europskog društva za kardiologiju iz 2007. godine zasniva se na vrijednostima krvnog tlaka i ukupnom kardiovaskularnom riziku. Osnova svakog liječenja je pravilna prehrana i promjena životnih navika (pravilno dozirana svakodnevna umjerena tjelesna aktivnost, redukcija tjelesne težine uz prestanak pušenja i umjereni unos alkohola u bolesnika koji ga konzumiraju te prehrana koja se bazira na voću, povrću, bijelom mesu, ribi te višestruko nezasićenim masnim kiselinama i smanjenom udjelu soli) koja dovodi do pada arterijskog tlaka, a samim time može dovesti i do pada prevalencije arterijske hipertenzije (i svih njenih komplikacija). Od farmakološke terapije imamo diuretike, beta blokatore, blokatore kalcijevih kanala, ACE inhibitore i antagoniste angiotenzinskih (AT1) receptora. U bliskoj budućnosti na našem tržištu trebali bi im se pridružiti aliskiren (direktni blokator renina) i eplerenon (selektivni blokator aldosteronskih receptora).

**Ključne riječi:** arterijska hipertenzija, kardiovaskularni rizik, kontinuirano mjerenje krvnog tlaka

**Abstract.** Arterial hypertension is the biggest public health problem in Croatia and abroad. European countries, including Croatia, have similar epidemiologic data, with significant differences in comparison to the USA. The level of hypertension control of our patients is very low (19.4 %), which is why it is necessary to intensify the measures of primary prevention and treatment. The efficacy of antihypertensive therapy can be improved by simultaneous and continuous education of both patients and doctors. Professional societies have published numerous guidelines in the past few years, intended to help us to treat our patients. Classification of arterial hypertension and the need to introduce therapy according to the 2007 European Society of Hypertension and European Society of Cardiology guidelines is based on blood pressure values and total cardiovascular risk. Every treatment is based on correct diet and change in the lifestyle (appropriately dosed moderate daily physical activity, reduction of body weight, no smoking and moderate consumption of alcohol, as well as a diet based on fruit, vegetables, white meat, fish and polyunsaturated fatty acids and reduced intake of salt); this leads to a decrease in the arterial pressure and may consequently result in reduced incidence of the arterial hypertension (and all the ensuing complications). Pharmacological therapy includes diuretics, beta blockers, calcium channel blockers, ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (AT1). In the near future, the offer in our market should also include aliskiren (direct rennin inhibitor) and eplerenon (selective aldosterone blocker).

**Key words:** arterial hypertension, cardiovascular risk, continuous blood pressure control

## UVOD

Veliki izazov u skrbi bolesnika koji boluju od povišenog krvnog tlaka je edukacija o zdravstvenim posljedicama hipertenzije i dobiti u populaciji koju nosi snižavanje krvnog tlaka. Arterijska hipertenzija (AH) vodeći je čimbenik rizika kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih bolesti, te je prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) jedan od najvećih javnozdravstvenih problema današnjice, kako u razvijenim tako i u zemljama u razvoju<sup>1</sup>. Svako povećanje sistoličkog krvnog tlaka za 20 mmHg ili povećanje dijastoličkog tlaka za 10 mmHg u dobi od 40 do 70 godina udvostručuje rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti<sup>2</sup>. Prema rezultatima Kearneya i sur.<sup>3</sup> u 2000. godini više od 25 % svjetske odrasle populacije, tj. približno oko milijardu ljudi, imalo je AH. Procjenjuje se da će do 2025. godine od AH bolovati oko 1,56 milijardi ljudi (413 milijuna iz razvijenih i 1,15 milijardi iz zemalja u razvoju)<sup>3</sup>. Prema podacima SZO kardiovaskularne (KV) bolesti vodeći su uzrok smrti u svijetu; od njih godišnje umire 16,6 milijuna ljudi, od toga 5 milijuna u Europi<sup>4</sup>. Broj osoba umrlih od KV bolesti 2008. godine u Hrvatskoj bio je 26.235 s udjelom u ukupnom mortalitetu od 50,3 %<sup>5</sup>.

Povišeni krvni tlak odgovoran je za 54 % cerebrovaskularnih incidenata i 47 % ishemijske bolesti srca, a najveći dio komplikacija zbog povišenog krvnog tlaka nastaje u radno sposobne populacije (od 45 do 69 godine)<sup>6</sup>.

U Republici Hrvatskoj, prema rezultatima studije "Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj (EH-UH),"<sup>7</sup> prevalencija AH je 37,5 %, što je u skladu s objavljenim podacima u drugim europskim zemljama (Engleska 37 %, Italija 37,7 %, Švedska 38,4 %, Češka 39,1 %, Poljska 44,5 %, Španjolska 44,6 %, Finska 48,7 %, Njemačka 55,3 %)<sup>8-15</sup>. Za razliku od Europe, prevalencija AH u SAD značajno je niža i iznosi 28 %<sup>16</sup>. Prevalencija AH raste s dobi u oba spola.

Izneseni podaci potvrđuju važnost pravodobnog i energičnog liječenja AH. Jedan od ključnih problema u liječenju bolesnika s hipertenzijom jest uspješnost kontrole krvnog tlaka. Danas na raspolaganju imamo dobre antihipertenzivne lijekove s dokazanom učinkovitošću u kontroliranim kliničkim studijama. No, ako pogledamo podatke

o kontroli krvnog tlaka u populaciji, vidjet ćemo da se u nas u svega 19,4 % bolesnika postiže kontrola arterijskog (AT) tlaka (ciljne vrijednosti AT ispod 140/90 mmHg)<sup>7</sup>, što je u skladu s mnogim drugim europskim zemljama (Engleska 21,85 %, Španjolska 35,7 %, Češka 17 %)<sup>11,13,17,18</sup>, a od nekih je to i bolja kontrola (Italija 9,0 %, Njemačka 7,8 %, Švedska 5,5 %)<sup>9,10,15</sup>.

Koji je razlog nedovoljne kontrole krvnoga tlaka? S obzirom na potrebu kontinuiranog dugogodišnjeg uzimanja lijekova dolazi do nesuradljivosti

Arterijska hipertenzija najveći je javnozdravstveni problem u svijetu. Prevalencija arterijske hipertenzije je oko 40 % odrasle populacije u Hrvatskoj. Kontrola povišenog krvnog tlaka naših bolesnika je niska. Mjere primarne prevencije i liječenje potrebno je intenzivirati. Kontinuirana edukacija i bolesnika i liječnika poboljšat će djelotvornost antihipertenzivne terapije.

bolesnika i prestanka uzimanja lijekova. To se može spriječiti redovitim kontrolama, podizanjem svijesti o važnosti liječenja AH te fiksnim kombinacijama lijekova čime se može smanjiti broj lijekova na dan. Podaci dobiveni iz epidemioloških studija, međutim, kako kod nas tako i u drugim europskim zemljama, govore o visokoj liječničkoj inerciji. Jedna od posljedica liječničke inercije i uzroka loše kontrole AH je nedovoljno doziranje. Rezultati studije BEL-AH<sup>19</sup> pokazali su da je više od polovice bolesnika dobivalo polovične doze amlodipina i lizinopрила, predstavnika dvaju najčešće propisivanih skupina antihipertenziva. Najveći broj bolesnika dobivao je monoterapiju (46,5 %) ili dva lijeka (49,3 %), dok je tri ili četiri lijeka dobivalo manje od 5 % bolesnika (3,75 % i 0,5 %)<sup>19</sup>. Liječničkoj inerciji u prilog govori i podatak<sup>19</sup> da ne postoji značajna razlika u broju lijekova s obzirom na težinu AH (blaga 1,5 vs. umjerena 1,6 vs. teška AH 1,7).

U osoba starije životne dobi manji je broj onih u kojih se postižu ciljne vrijednosti AT ( $\leq$  140/90 mmHg). Taj bi se trend mogao objasniti time što u starijih osoba prevladava izolirana sistolička hipertenzija i činjenicom da je teže kontrolirati sistolički od dijastoličkog AT-a. No, tomu je razlog vjerojatno ustaljeno mišljenje da su ciljne vrijed-

nosti AT-a u starijih osoba više nego u mlađih. Sadašnje europske smjernice<sup>20</sup> govore drugačije, a i nedavno objavljena studija HYVET<sup>21</sup> potvrđuje da liječenje AH i u vrlo starih osoba smanjuje ne samo KV smrtnost nego i ukupnu smrtnost.

Europsko društvo za arterijsku hipertenziju (*European Society of Hypertension, ESH*) i Europsko društvo za kardiologiju (*European Society of Cardiology, ESC*) od 2003. godine izdaju zajedničke smjernice za liječenje arterijske hipertenzije. Nove ESH-ESC smjernice izašle su 2007. godine uz reviziju i nadopunu 2009. godine<sup>22</sup>.

U ovom preglednom članku iznosimo najvažnije činjenice vezane uz današnja saznanja o arterijskoj hipertenziji, a posebno se osvrćemo na epidemiološke podatke vezane uz našu zemlju. Nadalje, dajemo pregled dijagnostičkog algoritma i liječenja bazirajući se na važećim europskim smjernicama<sup>20</sup>.

#### DEFINICIJA

Prema zadnjim klasifikacijskim kriterijima ESH-ESC iz 2007. godine<sup>20</sup> arterijska hipertenzija definira se vrijednostima AT iznad 140/90 mmHg izmjerenim u ordinaciji baždarenim živinim tlakomjerom (tablica 1). Granice povišenog AT razlikuju se ovisno o tome kojom se metodom mjerenja koristimo, što je izneseno u tablici 2 (tablica

2). Treba međutim imati na umu da je prava granica za definiranje AH fleksibilna i ovisi o visini AT i o procjeni ukupnog kardiovaskularnog rizika<sup>20</sup>.

Američko društvo za hipertenziju (JNC VII)<sup>23</sup> uvelo je pojam "prehipertenzije" za osobe sa sistoličkim krvnim tlakom od 120 do 139 mmHg i dijastoličkim krvnim tlakom od 80 do 89 mmHg. Prema ESH-ESC smjernicama (tablica 1) te su osobe podijeljene u dvije skupine: osobe s urednim krvnim tlakom i osobe s visoko normalnim krvnim tlakom. Navedeno je važno razlikovati iz nekoliko razloga. Naime, osobe s visoko normalnim krvnim tlakom imaju povećan ukupni KV rizik te, ako imaju pridružene bolesti, zahtijevaju uvođenje terapije, što nije slučaj kod osoba s normalnim tlakom. S druge strane, prema JNC VII sve osobe s prehipertenzijom (sistolički od 120 do 139 te dijastolički krvni tlak od 80 do 89 mmHg) zahtijevaju promjenu životnih navika, no unutar te skupine postoje i osobe koje ne trebaju nikakvu intervenciju (osobe bez rizičnih čimbenika).

Ako vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka pripadaju različitim kategorijama, kod procjene ukupnog KV rizika te uvođenja terapije računamo se prema višoj izmjerenoj vrijednosti.

Važno je napomenuti da krvni tlak posjeduje varijabilnosti ovisno o trenutačnoj simpatičkoj stimulaciji, okolišnim čimbenicima, dobi dana, pa čak i

**Tablica 1.** Definicija i klasifikacija arterijskog tlaka (mmHg)<sup>20</sup>

**Table 1.** Definitions and classification of blood pressure levels (mmHg)<sup>20</sup>

Kategorija	Sistolički arterijski tlak	Dijastolički arterijski tlak
Optimalan	< 120	< 80
Normalan	120 – 129	80 – 84
Visoko normalan	130 – 139	85 – 89
Hipertenzija		
Stupanj 1	140 – 159	90 – 99
Stupanj 2	160 – 179	100 – 109
Stupanj 3	≥ 180	≥ 110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥ 140	< 90

**Tablica 2.** Granične vrijednosti arterijskog tlaka s obzirom na različit način mjerenja<sup>20</sup>

**Table 2.** Blood pressure thresholds (mmHg) for definition of hypertension with different types of measurement<sup>20</sup>

	Sistolički arterijski tlak	Dijastolički arterijski tlak
Ordinacija ili klinika	140	90
24-satni	125 – 130	80
Dnevni	130 – 135	85
Noćni	120	70
Kućno mjerenje	130 – 135	85

sezonske varijabilnosti. S obzirom na noćno padanje vrijednosti krvnoga tlaka razlikujemo tri kategorije osoba. Prvo su "dipper" osobe kod kojih tijekom noći dolazi do pada krvnog tlaka od 10 do 15 % i predstavljaju normalnu pojavu. Osobe koje nazivamo "nondipper" su one kod kojih se navedeno ne događa (zbog pojačanog simpatičkog tonusa). Ta pojava je pretkazatelj povišenog ukupnog KV rizika (povezana je s povišenim rizikom oštećenja ciljnih organa, kao što su hipertrofija lijeve klijetke, tiha cerebrovaskularna bolest, mikroalbuminurija, progresija renalnog oštećenja i ateroskleroza). Treća skupina obuhvaća osobe "extreme dipper", kod kojih dolazi do pada tlaka za više od 20 % i kao i prethodna kategorija predstavlja povišeni KV rizik.

Primarna ili esencijalna hipertenzija nalazi se u 85 % do 95 % slučajeva. Definira se nemogućnošću da joj se pronađe uzrok, a vjerojatno je u najvećem broju slučajeva posljedica genski naslijeđene greške u homeostazi soli. Uvijek je potrebno tražiti moguće izlječive uzroke AH od kojih je najčešća hipertenzija zbog bolesti bubrežnog parenhima (u 2 % slučajeva), a potom renovaskularna hipertenzija<sup>20</sup>. Slijedi ih primarni aldosteronizam ili Connov sindrom, feokromocitom – tumor srži nadbubrežne žlijezde, te ostali rjeđi uzroci (hipertireoza, akromegalija, Cushingov sindrom, koarktacija aorte).

### IZOLIRANA SISTOLIČKA HIPERTENZIJA

Izolirana sistolička hipertenzija (ISH) većinom se javlja u starijoj dobi (iznad 65 godina), a definira se kao sistolički tlak iznad 140 mmHg-a uz dijasstolički tlak niži od 90 mmHg-a<sup>24</sup>. Dijeli se u tri stupnja koja vrijede i za sistoličko-dijasstoličku hipertenziju s time da je udruženost s niskim dijasstoličkim tlakom (npr. 60 – 70 mmHg) dodatni KV rizik<sup>20</sup>. Sistolička hipertenzija je snažniji čimbenik srčanožilnog rizika od dijasstoličke hipertenzije iako još nije razjašnjeno produžava li se njenim liječenjem i život bolesnika. Neliječena ISH dovodi do učestalijeg nastanka hipertrofije lijeve klijetke te predispozicije za nastanak ishemijske bolesti srca, kroničnog zatajivanja srca, moždanog udara, žilne demencije i kronične bubrežne bolesti, a sve navedeno u vezi je s nepovoljnim KV ishodom<sup>25,26</sup>. Podaci iz novijih studija jasno pokazuju da se nje-

nim liječenjem sprječava pojavnost moždanog udara i zatajivanja srca te ju je potrebno aktivno liječiti i u populaciji starijih osoba<sup>27,28</sup>. ISH treba liječiti prema općim smjernicama<sup>20</sup>, uz napomenu da se često ne postižu ciljne vrijednosti sistoličkog tlaka (ispod 140 mmHg-a). Nadamo se da će buduće studije odgovoriti na pitanja koliko sigurno možemo snižavati arterijski tlak u starijih osoba te koje su prihvatljive donje granice dijasstoličkoga tlaka u odnosu na postizanje optimalne kontrole ISH<sup>28</sup>.

### REZISTENTNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Rezistentna arterijska hipertenzija (RAH) postoji onda ako unatoč maksimalnim dozama tri antihipertenzivna lijeka, od kojih jedan mora biti diuretik, ne dolazi do zadovoljavajuće kontrole krvnoga tlaka (u općoj populaciji ispod 140/90 mmHg)<sup>20</sup>. Nadalje, RAH se smatra i vrijednost AT u okviru ciljnih vrijednosti uz upotrebu četiriju antihipertenzivnih lijekova<sup>29</sup>. Učestalost RAH nije poznata, nima epidemioloških istraživanja vezanih uz RAH. U ordinaciji liječnika obiteljske medicine javlja se u 5 % bolesnika, dok se u ambulanti nefrologa (s obzirom na selekciju bolesnika) javlja i u do 50 % bolesnika, ovisno o stadiju kronične bubrežne bolesti<sup>30</sup>. Obično se smatra da je učestalost RAH puno veća, no razlog je tome u nepridržavanju ranije navedenoj definiciji odnosno nerazlikovanju pseudorezistentne odnosno prividne RAH od prave RAH. Uzroci prividne RAH su: nepridržavanje preporučenom liječenju, neadekvatno doziranje lijekova, nepravilnosti u mjerenju AT, hipertenzija bijelog ogrtača. Uzroci prave RAH su pridružena stanja, neadekvatan barorefleksni luk, interakcije s drugim lijekovima kao što su npr. nesteroidni anti-reumatici, hipervolemija, sekundarna AH i genske varijacije. U dijagnostičkom postupku prvo treba isključiti pseudorezistentnu AH, inzistirati na promjeni stila života i adekvatnoj prehrani sa smanjenim unosom soli, potom ukinuti uzimanje lijekova koji mogu doći u interakciju s antihipertenzivima. Ako navedeno ne poluča rezultate treba tražiti sekundarne uzroke AH. Ako i nakon temeljite kliničke obrade postoji rezistentna AH uz standardni pristup liječenju dodatno značajno sniženje arterijskog tlaka postiže se dodavanjem antagonista aldosterona (kao četvrtog lijeka u antihipertenzivnoj terapiji)<sup>31</sup>.

## DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

Nakon iscrpne anamneze i učinjenog fizikalnog pregleda dijagnostički postupak možemo podijeliti u tri koraka: određivanje visine AT, procjena ukupnoga KV rizika i otkrivanje sekundarnih uzroka hipertenzije.

Kao što je istaknuto u smjernicama ESH-ESC iz 2007. godine<sup>20</sup> dijagnoza AH može se postaviti nakon što su se u najmanje dva navrata u dva različita vremena s razmakom od nekoliko dana dobile povišene vrijednosti AT, s time da se kod svakog pregleda učine dva mjerenja. Dakle, osnovni preduvjet ispravno postavljene dijagnoze, a potom i uspješnog liječenja AH je pravilno mjerenje AT-a.

### Mjerenje krvnog tlaka

Za mjerenje krvnog tlaka na raspolaganju imamo nekoliko metoda: živin sfigmomanometar, kontinuirano 24-satno automatsko mjerenje krvnog tlaka (KMAT) i mjerenje arterijskog tlaka samomjeračem (MATS).

Živin sfigmomanometar u upotrebi je više od sto godina i unatoč nekim njegovim nedostacima i dalje je osnovna metoda kojom se služimo u dijagnostici AH. Jedna od osnovnih ograničavajućih nedostataka ove metode jest činjenica da njome dobivamo samo trenutačne vrijednosti izmjerene u ambulanti. Poznavajući varijabilnosti AT koje mogu biti trenutačne, dnevne i sezonske to nam nikako ne može biti dovoljno u praćenju svih naših bolesnika. Nadalje, prilikom korištenja ove metode moramo se pridržavati nekih osnovnih pravila. Bolesnik mora opušteno sjediti u odgovarajućoj prostoriji najmanje pet minuta prije mjerenja AT, ruka mora biti položena na podlogu u razini srca, odjeća ne smije pritiskati arteriju, u starijih, dijabetičara i kod sumnje na sekundarnu AH krvni tlak treba mjeriti i u stajanju, a u mlađih od 30 godina i na nozi u poplitealnoj jami. Savjetuje se također da bolesnik pola sata ranije ne puši i ne konzumira crnu kavu. Osoba koja mjeri mora postepeno ispuštati zrak iz orukvice tako da stupac žive pada brzinom od 2-3 mmHg u sekundi, visina očiju mora biti u visini stupca žive, a dobivene vrijednosti ne smiju se zaokruživati na 5 ili 10 mmHg. Kod prvog mjerenja treba mjeriti na obje ruke, a kasnije na onoj s višim tlakom, oru-

kvica treba biti 2 – 3 cm iznad kubitalne jame. Tlakomjer mora biti redovito baždaren s odgovarajućom orukvicom s obzirom na visinu i tjelesnu masu bolesnika (manja orukvica daje lažno visoke vrijednosti AT i obratno). S obzirom na sva ograničenja (objektivna i subjektivna) ove metode, AT je potrebno mjeriti dva puta u razmaku od 1 – 2 minute te izračunati srednju vrijednost.

Kontinuirano 24 h automatsko mjerenje arterijskog tlaka ili skraćeno KMAT danas je sve više u upotrebi. Dokazano je da je KMAT bolji pretkazatelj KV rizika i bolje komparira s oštećenjima ciljnih organa (OCO) od povremenog mjerenja krvnoga tlaka u ordinaciji. Kod ove metode bolesnik ima orukvicu na nadlaktici koja je gumenom cjevčicom spojena s uređajem čija je masa oko 0,5 kg. Ovisno o uređaju koji se može nositi u torbici ili za pojasom, AT se mjeri svakih 15 – 30 minuta tijekom 24 sata (ili dulje ako je potrebno). Sve vrijednosti se spremaju unutar računala aparata i potom se prikazuju numerički te kao krivulje, odnosno grafički, pri čemu se zorno prikazuje distribucija AT tijekom dana i noći sa svim varijabilnostima, a izmjerene srednje vrijednosti najviše odgovaraju stvarnim vrijednostima AT-a. Tijekom nošenja aparata bolesnik vodi dnevnik dnevnih aktivnosti. Indikacije za primjenu ove metode su hipertenzija u trudnica, rezistentna hipertenzija, pseudohipertenzija, sekundarne hipertenzije, "dipping status", hipertenzija bijelog ogrtača te praćenje uspješnosti terapije.

Mjerenje arterijskog tlaka samomjeračem (MATS) važno je u redovitoj kontroli arterijskog tlaka. Brown je 1930. godine objavio da je krvni tlak izmjeren kod kuće nižih vrijednosti od onih koje je izmjerio liječnik u ordinaciji<sup>32</sup>. Bolesnika je potrebno educirati kako da ispravno mjeri AT (u sjedećem položaju, nakon 5 minuta odmora, na ruci na kojoj mu je ranije izmjeren viši AT). Na početku terapije tlak se mjeri svakodnevno, dva puta dnevno u dogovoreno vrijeme (ujutro između 6 i 9 sati, te navečer između 18 i 21 sat), s time da se svako mjerenje ponovi dva puta u razmaku od 1 minute te izračuna srednja vrijednost koja se potom upiše u dnevnik mjerenja. Kod stabilne AH tlak se mjeri jednom u sedam dana u dogovoreno vrijeme, a prilikom uvođenja novog lijeka u terapiju prije uzimanja lijeka. Prije posjeta liječniku



**Tablica 3.** Stratifikacija kardiovaskularnog rizika u četiri kategorije<sup>20</sup>  
**Table 3.** Stratification of cardiovascular risk in four categories<sup>20</sup>

RČ, SOO ili bolest	Arterijski tlak (mmHg)				
	Normalan SAT 120-129 ili DAT 80-84	Visoko normalan SAT 130-139 ili DAT 85-89	Stupanj 1 AH SAT 140-159 ili DAT 90-99	Stupanj 2 AH SAT 160-179 ili DAT 100-109	Stupanj 3 AH SAT ≥ 180 ili DAT ≥ 110
Bez RČ	Prosječan rizik	Prosječan rizik	Nizak dodatni rizik	Umjeren dodatni rizik	Visok dodatni rizik
1 – 2 RČ	Nizak dodatni rizik	Nizak dodatni rizik	Umjeren dodatni rizik	Umjeren dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik
3 ili više RČ, MS, SOO ili ŠB	Umjeren dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik
Razvijena KV ili bubrežna bolest	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik

Skraćenice: SAT: sistolički arterijski tlak; DAT: dijastolički arterijski tlak; AH: arterijska hipertenzija; RČ: rizični čimbenici; MS: metabolički sindrom; SOO: supkliničko oštećenje organa; ŠB: šećerna bolest; KV: kardiovaskularna.

tlak bi se trebao mjeriti dva puta dnevno tijekom sedam dana<sup>33</sup>. Kao i kod KMAT-a, većina uređaja za samomjerenje AT daje podatke i o srčanoj frekvenciji koja je također pretkazatelj KV rizika. Kod upotrebe MATS-a (kao i KMAT-a) vrlo je važno voditi računa o uporabi uređaja koji imaju odobrenje međunarodnih stručnih društava.

Prema navedenim metodama, a s obzirom na dobivene vrijednosti krvnog tlaka, razlikujemo i hipertenziju bijelog ogrtača te "maskiranu" hipertenziju. Hipertenzija bijelog ogrtača postoji onda ako su vrijednosti AT izmjerene u ordinaciji povišene, a kod kućnog mjerenja ili 24-satnog mjerenja uredne. Obrnuto, maskirana hipertenzija postoji onda kada su vrijednosti u ordinaciji uredne, a mjerene samomjeračem kod kuće ili 24-satnim mjerenjem povišene. Smatra se da i jedna i druga povećavaju ukupni KV rizik, da je bolesnika potrebno uključiti u praćenje te da će se kod određenog broja osoba razviti prava hipertenzija.

Zaključno, možemo reći da je mjerenje AT osnovna i prva metoda te joj treba posvetiti odgovarajuće vrijeme. Međutim, visina AT izmjerena bilo kojom od navedene tri metode je samo jedan od čimbenika KV rizika te je za odluku o uvođenju terapije potrebna procjena ukupnog KV rizika, što nas vodi do drugog koraka u dijagnostičkom postupku.

### Procjena kardiovaskularnog rizika

Nakon što smo postavili dijagnozu AH, sljedeće što moramo je procijeniti kardiovaskularni rizik. Naime, kao što je bilo navedeno u poglavlju o definiciji

AH, apsolutna vrijednost krvnog tlaka u kombinaciji s rizičnim čimbenicima, oštećenjima ciljnih organa ili pridruženim bolestima odlučit će hoćemo li i koju ćemo terapiju uvesti našem bolesniku<sup>20</sup>. Kardiovaskularni rizik podijeljen je u četiri kategorije: nizak, umjeren, visok i vrlo visok dodatni rizik (tablica 3)<sup>20</sup>. Klinički pokazatelji koji se koriste u procjeni ukupnog KV rizika prikazani su u tablici 4<sup>20</sup>. Sastoje se od anamnestičkih i laboratorijskih podataka koji sačinjavaju faktore rizika, identifikacije oštećenja ciljnih organa (elektrokardiogram, ultrazvuk srca, klirens kreatinina, mikroalbuminurija, zadebljanje karotida), prisustvo dijabetesa, metaboličkog sindroma, kardiovaskularne i/ili bubrežne bolesti. Već samo prisustvo KV i/ili bubrežne bolesti svrstava bolesnika u kategoriju vrlo visokog dodatnog rizika i pri normalnim vrijednostima AT. Bolesnici visokog/vrlo visokog rizika su oni koji imaju jedno od sljedećeg: arterijski tlak ≥ 180/110 mmHg, sistolički tlak > 160 mmHg uz dijastolički tlak < 70 mmHg, šećernu bolest, metabolički sindrom, ≥ 3 KV čimbenika rizika, jedno ili više supkliničkih oštećenja ciljnih organa (elektrokardiogramom ili ultrazvukom srca potvrđena hipertrofija lijeve klijetke, posebno koncentrična, zadebljanje karotide ili plak potvrđeno ultrazvukom, povišena krutost arterija, umjeren porast serumskog kreatinina, snižena procijenjena glomerularna filtracija (eGFR) ili klirens kreatinina, mikroalbuminurija ili proteinurija) te prisutna KV ili bubrežna bolest.

Rutinski testovi koje bi trebalo učiniti svakom bolesniku s povišenim krvnim tlakom su: hemoglobin i

Tablica 4. Čimbenici koji utječu na prognozu<sup>20</sup>Table 4. Factors influencing prognosis<sup>20</sup>

Faktori rizika	Supklinička oštećenja organa
<ul style="list-style-type: none"> <li>visina sistoličkog ili dijastoličkog tlaka</li> <li>tlak pulsa (u starijih)</li> <li>dob (M &gt; 55, Ž &gt; 65 g)</li> <li>pušenje</li> <li>dislipidemija – ukupni kolesterol &gt; 5,0 mmol/l – LDL-kolesterol &gt; 3,0 mmol/l – trigliceridi &gt; 1,7 mmol/l</li> <li>glukoza natašte 5,6 – 6,9 mmol/l</li> <li>abnormalan test opterećenja glukozom</li> <li>abdominalna pretilost (opseg struka: M &gt; 102 cm; Ž &gt; 88 cm)</li> <li>obiteljska anamneza prerane KV bolesti (M &lt; 55 god; Ž &lt; 65 god)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EKG – HLK (Sokolow-Lyon &gt; 38 mm, Cornell &gt; 2440 mm*ms)</li> <li>EHO-HLK (LVMI M ≥ 125, Ž ≥ 110 g/m<sup>2</sup>)</li> <li>zadebljanje karotida (IMT &gt; 0,9 mm) ili plak</li> <li>karotidno-femoralna brzina pulsog vala (PWV) &gt; 12 m/s</li> <li>indeks tlaka gležanj/nadlaktica (&lt; 0,9)</li> <li>porast plazmatskog kreatinina – M 115 – 133 μmol/l; Ž 107 – 124 μmol/l</li> <li>snižena eGFR (&lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ili klirens kreatinina (&lt; 60 ml/min)</li> <li>mikroalbuminurija 30 – 300 mg/dU ili omjer albumin/kreatinin: ≥ 22 (M) ili ≥ 31 (Ž) mg/g kreatinina</li> </ul>
Šećerna bolest	Prisutna kardiovaskularna ili bubrežna bolest
<ul style="list-style-type: none"> <li>glukoza natašte ≥ 7,0 mmol/l</li> <li>glukoza nakon opterećenja &gt; 11,0 mmol/l</li> </ul> <p>Opaska: istovremeno prisustvo 3 od 5 rizičnih čimbenika kao što su abdominalna pretilost, poremećena vrijednost glukoze natašte, arterijski tlak ≥ 130/85 mmHg, nizak HDL kolesterol i povišeni trigliceridi označava prisustvo metaboličkog sindroma</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cerebrovaskularna bolest: ishemijska, tranzitorna ishemijska ataka, krvarenje</li> <li>srčana bolest: infarkt srca, angina, zatajivanje srca, koronarna revaskularizacija</li> <li>bubrežna bolest: dijabetična nefropatija, renalno oštećenje (serumski kreatinin &gt; 133 (M); 124 (Ž); proteinurija &gt; 300 mg/dU)</li> <li>periferna arterijska bolest</li> <li>uznapredovala retinopatija: krvarenje, eksudati, edem papile</li> </ul>

Legenda: LVMI – left ventricular mass indeks; eGFR – estimated glomerular rate

hematokrit; glukoza u plazmi natašte; u serumu: ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliceridi, kalij, mokraćna kiselina, kreatinin, pregled mokraće s određivanjem mikroalbuminurije i mikroskopskim pregledom, elektrokardiogram<sup>20</sup>.

Serumski kreatinin nije precizan pokazatelj bubrežne funkcije, ali pomoću njega se može izračunati klirens kreatinina prema Cockcroft-Gaultovoj formuli ili procijeniti glomerularnu filtraciju koristeći skraćenu MDRD formulu. Tim formulama na jednostavan način možemo identificirati one bolesnike koji imaju smanjenu glomerularnu filtraciju i time povećan KV rizik, a da im je serumski kreatinin još u granicama normalnih vrijednosti. Cockcroft-Gaultova formula dobro procjenjuje klirens kreatinina do vrijednosti od 60 ml/minuti, ali kod nižih vrijednosti (stadij 3 – 5 kronične bubrežne bolesti) procjenjuje klirens, te je tada bolje koristiti skraćenu MDRD formulu.

Dodatne pretrage koje je potrebno učiniti kod procjene oštećenja ciljnih organa ovise o kliničkoj indikaciji: ultrazvuk srca, ultrazvuk karotida, kvantitativno određivanje proteinurije (ako je test tračka pozitivna), indeks tlaka gležanj-nadlaktica, pregled očne pozadine, test opterećenja glukozom

(kada je glukoza natašte > 5,6 mmol/l), kućno mjerenje tlaka i KMAT te mjerenje brzine pulsog vala. Procjenu oštećenja ciljnih organa treba raditi ne samo prije početka liječenja (kako bi se stratificirao rizik) već i tijekom liječenja jer postoje dokazi da su regresija hipertrofije lijeve klijetke ili smanjenje proteinurije pokazatelji, liječenjem potaknute, kardiovaskularne protekcije<sup>20</sup>.

U onih bolesnika kod kojih na temelju anamnestičkih podataka, fizikalnog pregleda i učinjenih rutinskih pretraga sumnjamo na sekundarnu hipertenziju moramo učiniti dodatnu obradu (renin, aldosteron, katekolamini u plazmi i/ili mokraći, kortizol, TSH, ultrazvučni pregled bubrega i nadbubrežnih žlijezda, CT, MR, angiografija i dr.).

#### LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Cilj liječenja je postići ciljne vrijednosti arterijskog tlaka uz smanjenje ukupnog KV rizika. Ciljne vrijednosti AT u općoj populaciji su < 140/90 mmHg, kod već utvrđene KV ili šećerne bolesti < 130/80 mmHg, a kod prisutne bubrežne bolesti i niže, < 125/80 mmHg<sup>20</sup>. Liječenje bolesnika ovisi o procjeni ukupnog KV rizika. Smjernice ESH/ECS iz 2007. godine<sup>20</sup> naglašavaju potrebu da se dija-



agnostika i liječenje AH uskladi prema ukupnom KV riziku. Za neke pojedince dovoljna je "samo" promjena životnih navika, dok će za ostale biti potrebna i farmakološka terapija. Poznato je da malen broj osoba ima samo povišene vrijednosti AT, dok velika većina hipertoničara ima pridružene druge čimbenike KV rizika (dob, pušenje, dislipidemije, poremećaji metabolizma glukoze, pretilost, pozitivna obiteljska anamneza, prisutnost supkliničkih oštećenja organa te prisutna šećerna, KV ili bubrežna bolest). Zato odluka o liječenju osoba s visokim krvnim tlakom ne ovisi samo o vrijednosti krvnog tlaka nego i o ukupnom KV riziku (nizak, umjeren, visok, vrlo visok) (tablica 5)<sup>20</sup>. Bolesnici s visoko normalnim krvnim tlakom bez drugih rizičnih čimbenika ne zahtijevaju intervenciju, ali je i kod njih promjena životnih navika dobrodošla. Oni s jedan do dva rizična čimbenika zahtijevaju intenzivne promjene životnih navika. Prisutnost više od tri rizična čimbenika uz promjenu životnih navika nalaže i moguću primjenu

farmakološke terapije. Šećerna bolest, uz prisutnu KV ili bubrežnu bolest zahtijevaju obveznu primjenu farmakološkog liječenja (uvijek uz promjenu životnih navika). S druge strane, hipertenzija trećeg stupnja (RR > 180/110 mmHg) zahtijeva primjenu farmakološke terapije uz intenzivnu promjenu stila života i onda kada su rizični čimbenici odsutni.

#### Dijetske mjere i promjena životnih navika u terapiji arterijske hipertenzije

Unatoč tome što se farmakoterapija hipertenzije mijenja tijekom desetljeća (klorotijazid, prvi potentan peroralni diuretik proizveden je 1957. godine), promjena stila života i prehrambenih navika ostala je osnovna i početna mjera u liječenju povišenog krvnog tlaka. Promjene životnih navika za koje je općenito prihvaćeno da snižavaju arterijski tlak ili KV rizik su: prestanak pušenja, smanjenje i stabilizacija tjelesne mase, smanjenje prekomjernog unosa alkohola, tjelesna aktivnost,

**Tablica 5.** Liječenje hipertenzije prema stupnju kardiovaskularnog rizika<sup>20</sup>  
**Table 5.** Treatment of hypertension according to cardiovascular risk<sup>20</sup>

RČ, SOO ili bolest	Arterijski tlak (mmHg)				
	Normalan SAT 120 – 129 ili DAT 80 – 84	Visoko normalan SAT 130 – 139 ili DAT 85 – 89	Stupanj 1 AH SAT 140 – 159 ili DAT 90 – 99	Stupanj 2 AH SAT 160 – 179 ili DAT 100 – 109	Stupanj 3 AH SAT ≥ 180 ili DAT ≥ 110
Bez RČ	Bez intervencije	Bez intervencije	Promjena životnih navika kroz nekoliko mjeseci, ako se ne postigne regulacija AT, uvesti lijekove	Promjena životnih navika kroz nekoliko tjedana, ako se ne postigne regulacija AT, uvesti lijekove	Promjena životnih navika + odmah početi terapiju lijekovima
1 – 2 RČ	Promjena životnih navika	Promjena životnih navika	Promjena životnih navika kroz nekoliko tjedana, ako se ne postigne regulacija AT, uvesti lijekove	Promjena životnih navika kroz nekoliko tjedana, ako se ne postigne regulacija AT, uvesti lijekove	Promjena životnih navika + odmah terapiju lijekovima
3 ili više RČ, MS, SOO	Promjena životnih navika	Promjena životnih navika, razmotriti terapiju lijekovima	Promjena životnih navika + terapija lijekovima	Promjena životnih navika + terapija lijekovima	Promjena životnih navika + odmah početi terapiju lijekovima
Šećerna bolest	Promjena životnih navika	Promjena životnih navika + terapija lijekovima	Promjena životnih navika + terapija lijekovima	Promjena životnih navika + terapija lijekovima	Promjena životnih navika + odmah početi terapiju lijekovima
Razvijena KV ili bubrežna bolest	Promjena životnih navika + odmah početi terapiju lijekovima	Promjena životnih navika + odmah početi terapiju lijekovima	Promjena životnih navika + odmah početi terapiju lijekovima	Promjena životnih navika + odmah početi terapiju lijekovima	Promjena životnih navika + odmah početi terapiju lijekovima

Skraćenice: SAT: sistolički arterijski tlak; DAT: dijastolički arterijski tlak; AH: arterijska hipertenzija; RČ: rizični čimbenici; AT: arterijski tlak; MS: metabolički sindrom; SOO: supkliničko oštećenje organa; KV: kardiovaskularna bolest.

smanjenje unosa kuhinjske soli, povećanje unosa voća i povrća i smanjenje unosa zasićenih i ukupnog unosa masti<sup>34</sup>. Nažalost, ustrajnost u njihovoj primjeni izuzetno je niska<sup>35</sup>. Brojne su studije pokazale povezanost unosa soli i arterijske hipertenzije<sup>36-38</sup>. U populacijama koje imaju nizak unos soli gotovo da i nema esencijalne hipertenzije kao niti trenda porasta krvnog tlaka u starijoj životnoj dobi<sup>39</sup>. Na temelju navedenih i brojnih drugih studija zaključilo se da je idealan cilj u dnevnom unosu soli do 3,8 g natrijevog klorida

**Klasifikacija arterijske hipertenzije kao i potreba za uvođenjem terapije prema ESH-ESC smjernicama iz 2007. godine zasnivaju se na vrijednostima krvnog tlaka i ukupnom kardiovaskularnom riziku. Osnova svakog liječenja je pravilna prehrana i promjena životnih navika. Farmakološko liječenje uključuje diuretike, beta blokatore, blokatore kalcijevih kanala, ACE inhibitore i antagoniste angiotenzinskih (AT1) receptora te novije antihipertenzive (direktni blokator renina i selektivni blokator aldosteronskih receptora).**

što odgovara 65 mmol natrija dnevno. Takav unos soli teško se postiže. Prema ESH-ESC smjernicama<sup>20</sup> prihvatljiv je unos koji je moguće postići manji od 5 g natrijevog klorida na dan (odgovara unosu do 100 mmol natrija dnevno). Treba naglasiti da se većina (i do 80 %) dnevnog unosa soli dobiva pripremanjem hrane i konzumiranjem gotove hrane. Djelovanje na prehrambenu industriju da se smanji udio soli u različitim prehrambenim proizvodima trebalo bi biti glavno mjesto preventivnog djelovanja<sup>40</sup>. Dobar primjer navedenoga je Finska gdje se u suradnji s prehrambenom industrijom smanjio unos soli za 25 – 30 % što je dovelo do pada dijastoličkog tlaka u populaciji za 10 mmHg, a potom i do 60 % smanjenja smrtnosti od ishemijske bolesti srca i cerebrovaskularnih incidenata<sup>41</sup>.

U Hrvatskoj od 2007. godine imamo inicijativu za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli CRASH (*Croatian Action on Salt and Health*) čime smo se pridružili svjetskoj inicijativi. Prvi rezultati pokazuju da je prosječni dnevni unos soli u našoj populaciji visoko iznad preporučenih (muškarci 13,3 +/- 4,3 g, žene 10,2 +/- 4,2 g)<sup>42</sup>. Nadalje, po-

daci iz hrvatskog ureda SZO govore kako je prosječni unos soli u naše djece 9 g dnevno<sup>43</sup>.

Debljina je drugi značajni preventabilni rizični čimbenik AH. Studija TROPY (engl. *Trial of Preventing Hypertension*)<sup>44</sup> pokazala je da 84 % bolesnika s prehipertenzijom ima višak tjelesne težine. Povećanje tjelesne težine za 5 % povećava rizik od hipertenzije tijekom četiri godine za 30 %<sup>45</sup>. Preporuka je održavati BMI < 25 kg/m<sup>2</sup><sup>20</sup>.

Tjelesna aktivnost je važna mjera u prevenciji KV bolesti. Svaka epizoda aerobnog napora praćena je sniženjem krvnog tlaka koje može potrajati satima. Fizička aktivnost koju preporučujemo bolesnicima mora biti postepena i umjerena, posebno u netreniranih osoba<sup>39</sup>. Preporuka: savjetuje se 30 – 45 minuta dnevne aktivnosti u obliku šetnje, laganog trčanja ili plivanja (aerobne fizičke vježbe izdržljivosti)<sup>20</sup>.

Unos alkohola ne treba poticati u osoba koje ne piju, a u osoba koje konzumiraju alkohol mora biti umjeren. Preporuke su: unos do 30 g etanola na dan što odgovara količini od 720 ml pive ili 300 ml vina ili 60 ml žestokog pića. Doze za žene su za polovicu manje, tj. iznose do 15 g etanola na dan<sup>20</sup>.

Pušenje je nepovoljan čimbenik rizika koji nije izravno povezan s povisivanjem arterijskog tlaka, ali značajno povećava KV rizik i rizik od brojnih malignih bolesti, stoga je potrebno trajno poticati bolesnike da se odviknu od pušenja.

Bez obzira na višestruko dokazanu korist ovih mjera problem je u dugotrajnom pridržavanju. Naime poznato je da vremenom opada suradljivost bolesnika te da se manje od četvrtine bolesnika pridržava uputa o pravilnoj prehrani<sup>35</sup>, a rezultati studije TOHP II (*Trials of Hypertension Prevention*, faza II) govore da svega 13 % bolesnika nakon tri godine održava smanjenu tjelesnu težinu za više od 4,5 kg<sup>46</sup>. S pravilnom prehranom trebalo bi započeti od najranijeg djetinjstva u što bi trebale aktivno biti uključene obrazovne institucije (vrtići i škole). S obzirom na činjenicu da se i do 80 % soli unosi preko gotovih prehrambenih namirnica svakako bi bilo poželjno za partnera u borbi pridobiti i prehrambenu industriju.

#### **Farmakološka terapija arterijske hipertenzije**

Prema ESH-ESC smjernicama<sup>20</sup> imamo pet temeljnih skupina antihipertenziva: tiazidski diuretici,

beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala, ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora. Ne postoji "lijek prvog zбора". Sve skupine lijekova prikladne su za započinjanje i održavanje antihipertenzivnog liječenja bilo kao monoterapija ili u nekim međusobnim kombinacijama. Svaka skupina ima određena specifična svojstva, prednosti i ograničenja koja je potrebno poznavati kako bismo ih mogli optimalno koristiti. Neka klinička stanja ili pridružene bolesti preferiraju određenu skupinu lijekova koje su se u randomiziranim kliničkim studijama pokazala superiorne u odnosu na druge (tablica 6). Mnogi bolesnici trebaju više od jednog lijeka. Poželjne kombinacije lijekova date su u tablici 7. Postaje nevažno koji će lijek prvi biti uveden u terapiji s obzirom na činjenicu da velika većina bolesnika (oko 75 %) treba više od jednog

lijeka. Pri tome je potrebno poštivati izbor lijekova s obzirom na oštećenja ciljnih organa i pridružene bolesti. Kombinacijsko liječenje predloženo je kao alternativa monoterapiji od samog početka liječenja ovisno o visini arterijskog tlaka (osobe s AT iznad 160/100 mmHg-a) i ukupnome KV riziku (osobe s visokim i vrlo visokim rizikom).<sup>20</sup> Za razliku od prethodnih smjernica (2003. godine)<sup>47</sup> kombinacija beta blokatora starije generacije (prvenstveno atenolol) i tiazidskih diuretika zbog nepovoljnih metaboličkih učinaka više se ne preporučuje, osobito u bolesnika s visokim rizikom od razvoja dijabetesa kao što su osobe s metaboličkim sindromom. U nekomplikiranoj hipertenziji i kod starijih osoba liječenje treba biti postupno. Kod visokorizičnih bolesnika kontrolu AT treba postići smjesta jer se smatra da je prvih šest mjeseci liječenja pre-

**Tablica 6.** Antihipertenzivno liječenje: lijekovi kojima treba dati prednost (prema smjericama ESH/ESC 2007)<sup>20</sup>  
**Table 6.** Antihypertensive treatment: Preferred drugs (according to 2007 ESH/ESC Guidelines)<sup>20</sup>

Supkliničko oštećenje organa	Preferirani lijekovi
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertrofija lijeve klijetke</li> <li>Asimptomatska ateroskleroza</li> <li>Mikroalbuminurija</li> <li>Renalna disfunkcija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACEI, CA, ARB</li> <li>CA, ACEI</li> <li>ACEI, ARB</li> <li>ACEI ARB</li> </ul>
Klinički događaj	Preferirani lijekovi
<ul style="list-style-type: none"> <li>Raniji cerebrovaskularni inzult</li> <li>Raniji infarkt srca</li> <li>Angina pektoris</li> <li>Zatajivanje srca</li> <li>Fibrilacija atrija               <ul style="list-style-type: none"> <li>– rekurentna</li> <li>– trajna</li> </ul> </li> <li>Bubrežno zatajivanje/proteinurija</li> <li>Periferna arterijska bolest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bilo koji antihipertenziv</li> <li>BB, ACEI, ARB</li> <li>BB, CA</li> <li>Diuretik, BB, ACEI, ARB, antialdosteronska sredstva</li> <li>ARB, ACEI</li> <li>BB, nedihidropiridinski CA</li> <li>ACEI, ARB, diuretici Henleove petlje</li> <li>CA</li> </ul>
Stanja	Preferirani lijekovi
<ul style="list-style-type: none"> <li>Izolirana sistolička hipertenzija (stariji)</li> <li>Metabolički sindrom</li> <li>Šećerna bolest</li> <li>Trudnoća</li> <li>Crna rasa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diuretik, CA</li> <li>ACEI, ARB, CA</li> <li>ACEI, ARB</li> <li>CA, metildopa, BB</li> <li>Diuretik, CA</li> </ul>

Skraćenice: ACEI: ACE inhibitori; ARB: blokatori angiotenzinskih receptora; CA blokator kalcijevih kanala; BB: beta blokator.

**Tablica 7.** Povoljne kombinacije antihipertenziva<sup>20</sup>

**Table 7.** The preferred combinations of antihypertensive drugs in the general hypertensive population<sup>20</sup>

<b>Tiazidski diuretik</b>	+ ACE inhibitor
	+ antagonist angiotenzinskih receptora
<b>Kalcijski antagonist</b>	+ ACE inhibitor
	+ antagonist angiotenzinskih receptora
	+ tiazidski diuretik
<b>Beta blokator</b>	+ kalcijski antagonist (dihidropiridinski)

sudno za sprječavanje kasnijih KV incidenata<sup>20</sup>. Praćenje bolesnika također ovisi o visini arterijskog tlaka i ukupnom KV riziku. Kontrole moraju biti češće u bolesnika s visokim ili vrlo visokim rizikom, dok bolesnike s malim rizikom i 1. stupnjem AH treba kontrolirati svakih šest mjeseci. Bolesnike koji se liječe nefarmakološkim mjerama treba češće naručivati na kontrolu s obzirom na to da će dio bolesnika koji ne postigne ciljne vrijednosti AT također trebati farmakološku terapiju. Liječenje AH je doživotno i prestanak liječenja vraća poremećaje u početno stanje<sup>48</sup>. Relativne i apsolutne kontraindikacije za upotrebu antihipertenzivnih lijekova date su u tablici 8, a sumarni prikaz indikacija za korištenje određene skupine antihipertenziva dat je u tablici 9. Dobro je naglasiti da su nuspojave tiazidskih diuretika, beta blokatora i blokatora kalcijevih kanala ovisne o dozi, dok je pojačanje nuspojava antagonista angiotenzinskih receptora i ACE inhibitora malo ovisno ili neovisno o povećanju doze. Potrošnja tiazidskih diuretika kao monoterapije s godinama opada, a zamijenili su ih ACE-I, blokatori kalcijevih kanala i ARB-ovi (koji su mnogo skuplji). Prema podacima iz studije EH-UH<sup>7</sup> najviše se propisuju ACE inhibitori s 31,3 %, potom slijede blokatori kalcijevih kanala s 21,9 % i diuretici (kao monoterapija i u fiksnim kombinacijama) s 23,8 %. Često se griješi primjenom diuretika Henleove petlje u liječenju AH, umjesto tiazidskih diuretika ili diuretika koji štede kalij. Klortalidon (tiazidima sličan diuretik) je diuretik davan u najvećem broju studija, a uz njega je hidroklorotiazid kojeg u Hrvatskoj nema kao samostalnog lijeka, ali ga ima u fiksnim kombinacijama. Lijek novijeg datuma je indapamid koji je po svojim farmakološkim učincima sličan tiazidskim diureticima sa značajno manje nuspojava. Antihipertenzivni učinak ostvaruje na dva načina. U nižim dozama djeluje kao vazodilatator (smanjuje periferni otpor smanjivanjem osjetljivosti krvnih žila na noradrenalin) dok u višim dozama djeluje i kao diuretik (blokira reapsorpciju natrija u bubrezima, a u manjoj mjeri dovodi do gubitka kalija i magnezija). U odnosu na tiazidske diuretike metabolički je povoljniji, tako da se može primjenjivati i u bolesnika sa šećernom bolešću, metaboličkim sindromom ili hiperlipoproteinemijama. U bolesnika s četvrtim i petim stadijem kronične bubrežne bolesti (kada je klirens kreatinina ispod 30 ml/minuti) tiazidi više ne djeluju i tre-

ba ih zamijeniti diureticima Henleove petlje. Osim u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem furosemid se koristi i u hipertoničara s kongestivnim zatajivanjem srca. U tom slučaju, međutim, ukupnu dozu furosemida valja primijeniti dvokratno ili čak u tri navrata (djeluje to dulje i bolje što se dulje zadržava u unutrašnjem dijelu Henleove petlje), ili torasemidom (duljeg djelovanja). Jedna od grešaka je i primjena diuretika svaki drugi ili treći dan. Tiazidi se u pravilu primjenjuju svakodnevno, ali u najnižoj efektivnoj dozi. Pri nižoj dozi nuspojave su manje izražene (hipokalijemija, hiperglikemija, hiperkolesterolemija, hiperuricemija). Tiazidski diuretici su izrazito pogodni u liječenju starijih, kod izolirane sistoličke hipertenzije i hipertenzije pri zatajivanju srca. Blokatori beta adrenergičnih receptora su heterogena grupa lijekova kod kojih moramo razlikovati starije (atenolol, propranolol, metoprolol), odnosno novije generacije beta blokatora (nebivolol, karvedilol). Prema selektivnosti za beta 1 receptore dijelimo ih na selektivne (bisoprolol, atenolol, metoprolol, nebivolol), neselektivne (propranolol, oksprenolol, sotalol) te alfa1 + beta1 + beta2 blokatore (karvedilol). Nebivolol uz selektivnost za beta1 receptore ima i vazodilatorski učinak koji ostvaruje posredstvom dušikovog oksida. Indikacije za primjenu navedene su u tablici 9, a kontraindikacije u tablici 8. Uz navedeno beta blokatori se razlikuju i po metaboličkom učinku koji je minimalan ili čak i zanemariv kod novije generacije beta blokatora. Beta blokatori su lijekovi prvog izbora u mladih bolesnika s naglašenom simpatikotonijom te u bolesnika s kompliciranom AH i pridruženom koronarnom bolesti, srčanim zatajenjem i tahiaritmijama. Prednost treba dati blokatorima novije generacije koji imaju minimalno nepovoljne metaboličke učinke. Od lijekova koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav prema ESH-ESC smjernicama<sup>20</sup> imamo: inhibitore enzima konvertaze I (ACE inhibitori) i antagoniste angiotenzinskih (AT 1) receptora (ARB ili sartani). Indikacije su navedene u tablici 9, a kontraindikacije u tablici 8. Sartani su po svome učinku slični ACE inhibitorima, ali s obzirom na različiti mehanizam djelovanja izazivaju manje nuspojave. Naime, sartani blokiraju angiotenzinske AT 1 receptore, a ACE inhibitori inhibiraju angiotenzin konvertirajući enzim I. Njegovi supstrati su angiotenzin I (pretvara ga u moćni vazokonstriktor angiotenzin II) i kinini,

**Tablica 8.** Apsolutne i relativne kontraindikacije pojedinih skupina antihipertenziva<sup>20</sup>  
**Table 8.** Compelling and possible contraindications to use of antihypertensive drugs<sup>20</sup>

	Apsolutne	Relativne
<b>Tiazidski diuretici</b>	Giht	Metabolički sindrom Intolerancija glukoze Trudnoća
<b>Beta blokatori</b>	Astma A-V blok (stupanj 2 i 3)	Periferna arterijska bolest Metabolički sindrom Intolerancija glukoze Sportaši i fizički aktivni bolesnici Kronična opstruktivna bolest pluća
<b>Blokatori kalcijevih kanala (dihidropiridinski)</b>		Tahiaritmije Zatajivanje srca
<b>Blokatori kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem)</b>	A-V blok (stupanj 2 i 3) Zatajivanje srca	
<b>ACE inhibitori</b>	Trudnoća Angioneurotski edem Hiperkalemija Obostrana stenoza bubrežnih arterija	
<b>Antagonisti angiotenzinskih receptora</b>	Trudnoća Hiperkalemija Obostrana stenoza bubrežnih arterija	
<b>Diuretici (antialdosteronski)</b>	Bubrežno zatajenje Hiperkalemija	

**Tablica 9.** Indikacije za primjenu pojedine skupine antihipertenziva<sup>20</sup>  
**Table 9.** Conditions favouring use of some antihypertensive drugs versus others<sup>20</sup>

<b>Tiazidski diuretici</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Izolirana sistolička hipertenzija (stariji)</li> <li>Zatajivanje srca</li> <li>Hipertenzija u crnoj rasi</li> </ul> <b>Beta blokatori</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Angina pektoris</li> <li>Stanje nakon infarkta miokarda</li> <li>Zatajivanje srca</li> <li>Tahiaritmije</li> <li>Glaukom</li> <li>Trudnoća</li> </ul> <b>Blokatori kalcijevih kanala (dihidropiridinski)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Izolirana sistolička hipertenzija (stariji)</li> <li>Angina pektoris</li> <li>Hipertrofija lijeve klijetke</li> <li>Karotidna/koronarna ateroskleroza</li> <li>Trudnoća</li> <li>Hipertenzija u crnoj rasi</li> </ul>	<b>Blokatori kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Angina pektoris</li> <li>Karotidna ateroskleroza</li> <li>Supraventrikularna tahikardija</li> </ul> <b>ACE inhibitori</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zatajivanje srca</li> <li>Disfunkcija lijeve klijetke</li> <li>Stanje nakon infarkta miokarda</li> <li>Dijabetička nefropatija</li> <li>Nedijabetička nefropatija</li> <li>Hipertrofija lijeve klijetke</li> <li>Karotidna ateroskleroza</li> <li>Proteinurija/mikroalbuminurija</li> <li>Fibrilacija atrija</li> <li>Metabolički sindrom</li> </ul>	<b>Antagonisti angiotenzinskih receptora</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zatajivanje srca</li> <li>Stanje nakon infarkta miokarda</li> <li>Dijabetička nefropatija</li> <li>Proteinurija/mikroalbuminurija</li> <li>Hipertrofija lijeve klijetke</li> <li>Fibrilacija atrija</li> <li>Metabolički sindrom</li> <li>Kašalj izazvan ACE inhibitorima</li> </ul> <b>Diuretici (antialdosteronski)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zatajivanje srca</li> <li>Stanje nakon infarkta miokarda</li> </ul> <b>Diuretici Henleove petlje</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terminalna bubrežna bolest</li> <li>Zatajivanje srca</li> </ul>
--	--	--

radi čega se enzim naziva i kininaza II (razgrađuje bradikinin). Blokiranjem navedenog enzima s ACE inhibitorima dolazi do pada koncentracije angiotenzina II, ali i do porasta bradikininina odgovornog za nastanak najčešćih nuspojava kašlja i angioede-

ma. Superiorniji učinak u odnosu na ACE inhibitore pokazali su u dijabetičkoj nefropatiji, dok su im učinci u zatajivanju srca usporedni. Glavne indikacije za primjenu sartana uz navedeno su nuspojave na ACE inhibitore. Već smo naveli da je za postiza-



nje ciljnih vrijednosti AT često potrebno koristiti kombinaciju dvaju i/ili više lijekova. To se može postići i fiksnim kombinacijama kojih na tržištu svakim danom ima sve više, a u nas su registrirane fiksne kombinacije tiazidskih diuretika s ACE inhibitorom, ARB-om, beta blokatorom i antagonistom kalcija te kombinacije ACE inhibitora i antagonista kalcija. Time se poboljšava suradnja bolesnika, a u drugom stupnju AH mogu biti i prva linija liječenja.

### Liječenje hipertenzivne emergencije i urgencije

Hipertenzivna emergencija je rijetko, ali po život opasno stanje, gdje je akutno povišenje arterijskog tlaka udruženo s akutnim oštećenjima ciljnih organa. U hipertenzivne emergencije spadaju: hipertenzivna encefalopatija, hipertenzivno popuštanje lijeve klijetke, hipertenzija udružena s infarktom miokarda, hipertenzija kod nestabilne angine, hipertenzija i disekcija aorte, različiti oblici arterijske hipertenzije udruženi sa subarahnoidalnim krvarenjem ili cerebrovaskularnim incidentom, hipertenzivna kriza kod feokromocitoma, konzumiranje amfetamina, LSD-a, kokaina ili ekstazija, preoperativna hipertenzija i teška preeklampsija ili eklampsija<sup>20</sup>. Emergencije se moraju smjesta zbrinjavati primjenom intravenske antihipertenzivne terapije uz ostalu specifičnu terapiju.

Hipertenzivna urgencija je akutno povišenje krvnog tlaka koje nije udruženo s akutnim oštećenjem ciljnih organa te se liječi izvanbolnički po principu kroničnog porasta AT.

Nažalost, s farmakoterapijom tu nije kraj s obzirom na nove lijekove koje ćemo imati prilike koristiti u skorijoj budućnosti. Imamo cijelu novu skupinu lijekova s djelovanjem na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, a to je direktni blokator renina, aliskiren, te selektivni blokator aldosteronskih receptora eplerenon koji uz djelovanje slično spiro-laktonu ima značajno manje nuspojave.

### ZAKLJUČAK

Arterijska hipertenzija je unatoč postojećoj dobroj antihipertenzivnoj terapiji (kako nefarmakološkoj tako i farmakološkoj) najveći javnozdravstveni problem, kako kod nas tako i u svijetu. Da bi se trend porasta bolesnika počeo smanjivati potrebno je energično provoditi mjere primarne i sekundarne prevencije te raditi na trajnoj edukaciji i bolesnika i liječnika.

### LITERATURA

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-60.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
4. Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. High blood pressure. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks; global and regional burden of disease attributable selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004:281-390.
5. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis Primorsko-goranske županije za 2008. godinu. Zagreb, 2009. Available at: <http://www.zzjzpgz.hr/statistika/statistika2008/index.html> Accessed April 11th, 2010.
6. Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-8.
7. Jelaković B, Željковиć-Vrkić T, Pećin I, Dika Z, Jovanović A, Podobnik D et al. Arterijska hipertenzija u Hrvatskoj. Rezultati EH-UH studije. *Acta Med Croatica* 2007;61:287-92.
8. Primatesa P, Brookes M, Poulter NR. Improved hypertension management and control. Results from the health survey for England 1998. *Hypertension* 2001;38:827-32.
9. Giampaoli S, Palmieri L, Dima F, Pilotto L, Vescio MF, Vanuzzo D. Socioeconomic aspects and cardiovascular risk factors: experience at the Cardiovascular Epidemiological Observatory. *Ital Heart J* 2001; 2(Suppl. 3):294-302.
10. Stegmayr B, Harmsen P, Rajakangas A, Rastenyte D, Sarti C, Thorvaldsen P et al. Stroke around the Baltic sea: incidence, case fatality and population risk factors in Denmark, Finland, Sweden, and Lithuania. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:80-8.
11. Cifkova R, Škodova Z, Lanska V, Adamkova V, Novozamska E, Petrzilkova Z et al. Trends in blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2000/01. *J Hypertens* 2004;22:1479-85.
12. Zdrojewski T, Pienkowski R, Szykiewicz M, Krupa-Wojciechowska B. Have rapid socioeconomic changes influenced awareness of blood pressure in Poland? *J Hum Hypertension* 2001;15:247-53.
13. Banages JR, Rodriguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillon P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain. Distribution, awareness, control and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension* 1998;32:998-1002.
14. Kastarinen MJ, Salomaa VV, Vartiainen EA, Jousilahti PJ, Tuomilehto JO, Puska PM et al. Trends in blood pressure levels and control of hypertension in Finland from 1982-1997. *J Hypertens* 1998;16:1379-87.

15. Thamm M. Blood pressure in germany: current status and trends. *Gesundheitswesen*. 1999;61:90-3.
16. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and United States of America. *JAMA* 2003;289:2363-9.
17. Primates P, Poulter NR. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003. *Journal of Hypertens* 2006;24:1187-92.
18. Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Marti-Canales JC, Llisterri JL, Aznar J et al. Differences in blood pressure control and stroke mortality across Spain, The Prevention de Riesgo de Ictus (PREV-ICTUS) study. *Hypertension* 2007;49:799-805.
19. Jelaković B, Dika Ž, Kos J, Pećin I, Laganović M, Jovanović A et al. Liječenje i kontrola arterijske hipertenzije u Hrvatskoj. BEL-AH istraživanje. *Liječ Vjesn* 2006;128:329-33.
20. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Germano G, Grassi G et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
21. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
22. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
24. Vokonas PS, Kannel WB, Cupples LA. Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham Study. *J Hypertens* 1988;6(Suppl.1):3-9.
25. Heesen WF, Beltman FW, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK et al. High prevalence of concentric remodeling in elderly individuals with isolated systolic hypertension from a population survey. *Hypertension* 1997;29:539-43.
26. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage D.D., Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-52.
27. Harris T, Cook EF, Kannel WB, Schatzkin A, Goldman L. Blood pressure experience and risk of cardiovascular disease in the elderly. *Hypertension* 1985;7:118-24.
28. Rački S. Izolirana sistolička hipertenzija: koliko smo terapijski uspješni? *Medicus* 2007;16:189-93.
29. Kaplan NM, Sica DA. Resistant hypertension. In: Izzo JL, Sica DA, Black H (eds). *Hypertension primer*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008:248-350.
30. Ljutić D, Jeličić I. Rezistentna arterijska hipertenzija. *Medicus* 2007;16:195-9.
31. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistance hypertension. *J Clin Hypertens* 2007;9(Suppl 1):19-24.
32. Brown GE. Daily and monthly rhythm in the blood pressure of a man with hypertension: a three year study. *Ann Intern Med* 1930;3:1177-89.
33. Željковиć-Vrkić T, Premužić V, Jelaković B. Mjerenje arterijskog tlaka. *Medicus* 2007;16:147-57.
34. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook SW et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215-33.
35. Mitka M. DASH dietary plan could benefit many, but few hypertensive patients follow it. *JAMA* 2007;298:164-5.
36. Conlin PR, Chow D, Miller ER, Svetkey LP, Lin PH, Harsha DW et al. The Effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Hypertens* 2000;13:949-55.
37. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Eng J Med* 2001;344:3-10.
38. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007;334:885-8.
39. Kuzmanić D, Laganović M, Željковиć-Vrkić T, Kos J, Fištrek M. Značenje dijetetskih mjera u prevenciji i liječenju hipertenzije. *Medicus* 2007;16:167-72.
40. Sacks FM, Campos H. Dietary Therapy in Hypertension. *N Eng J Med* 2010;362:2102-12.
41. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001;357:848-51.
42. Jelaković B, Kaić-Rak A, Miličić D, Premužić V, Skupnjak B, Reiner Ž. Manje soli – više zdravlja. Hrvatska inicijativa za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli (CRASH). *Liječ Vjesn* 2009;131:87-92.
43. Kaić-Rak A, Pucarinić-Cvetković J, Antonić-Degač K, Laido Z. Unos soli u prehrani školske djece u RH. *Hineka* 2009;24:103.
44. Julius S, Nesbitt S, Egan B, Weber M, Michelson E, Kaciroti N et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Eng J Med* 2006;354:1685-97.
45. Vasan RS, Larson MG, Leip GP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358:1682-6.
46. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;134:1-11.
47. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
48. Jelaković B, Kuzmanić D, Miličić D, Reiner Z, Aganović I, Bašić-Jukić N et al. Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Praktične preporuke Hrvatske radne skupine i osvrt na smjernice ESH-ESC 2007. *Liječ Vjesn* 2008;130:115-32.