

FARMOKOTERAPIJA U LIJEČENJU HIPERTENZIJE: ZNAČENJE SMJERNICA

PHARMACOTHERAPY IN HYPERTENSION TREATMENT: THE IMPORTANCE OF GUIDELINES

Dinko Vitezić^{1,2}, Žarko Mavrić^{1,2}, Aleksandar Knežević³, Jasenka Mršić Pelčić¹, Gordana Župan¹

SAŽETAK

Smjernice za liječenje različitih bolesti, pa tako i hipertenzije, preporuke su koje su sastavila stručna društva ili pojedinci prema rezultatima kliničkih ispitivanja odnosno na osnovi medicine utemeljene na dokazima. Cilj je smjernica pomoć liječnicima u kvalitetnijem liječenju bolesnika te je njihova osnovna svrha edukativna. U radu su prikazane značajne smjernice za liječenje povišenoga krvnog tlaka, koje su objavljene 2003. godine (JNC 7, ESH/ESC, NICE) s posebnim osvrtom na farmakoterapijski pristup. Prikazane su i novije studije koje su utjecale na iznesene preporuke, a predložen je i moguć pristup farmakoterapiji hipertenzije u nas.

KLJUČNE RIJEČI: hipertenzija, smjernice, farmakoterapija, klinička ispitivanja

Smjernice za liječenje različitih bolesti, pa tako i hipertenzije, preporuke su koje su sastavila stručna društva ili pojedinci prema rezultatima značajnih medicinskih istraživanja odnosno na osnovi medicine utemeljene na dokazima (engl., *evidence-based medicine*). Stoga je u pripremanju smjernica nužno provesti detaljnu analizu do tog trenutka provedenih kvalitetnih kliničkih istraživanja, a cilj je izrada smjernica koje će odražavati ukupne koristi liječenja, podnošljivost i štetnost liječenja te voditi računa o troškovima liječenja (ekonomski aspekti). Smjernice pripremljene takvim pristupom olakšavaju svakodnevni posao liječnika i pridonose kvalitetnom liječenju bolesnika te je njihovo značenje edukativno, a ne treba ih prihvaćati i primje-

ABSTRACT

The guidelines for treating different disorders, including hypertension, comprise recommendations prepared by professional societies or individuals according to the results of clinical trials, i.e. the evidence based medicine. The objective of these guidelines is to assist physicians in a more qualitative treatment of patients, their main purpose, therefore, being an educational one. This article reviews significant guidelines for treating high blood pressure that were published in 2003 (JNC 7, ESH/ESC, NICE), especially those concerning pharmacotherapeutic approach. More recent studies that influenced the presented guidelines are also reviewed, while we also suggest a possible approach to the pharmacotherapy of hypertension in Croatia.

KEY WORDS: hypertension, guidelines, pharmacotherapy, clinical trials

njavati kao obvezan propis. Svakako da će liječnik pri uporabi smjernica u praksi primijeniti svoje opće medicinsko znanje i kliničku procjenu budući da smjernice ne moraju biti prikladne u svim okolnostima, odnosno odluka o njihovoj primjeni donosi se za svakog individualnoga bolesnika prema njegovim osobitostima. Smjernice zahtijevaju proces ponovne evaluacije u određenim vremenskim razdobljima, u skladu s novim saznanjima koja su dobivena kliničkim istraživanjima. Navedeno potvrđuju revizije smjernica hipertenzije kao što je, primjerice, sedma revizija američkih smjernica iz 2003. godine (*The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – The JNC 7 Report*, JNC 7) koja je uslijedila šest godina nakon šeste revizije (JNC 6) iz 1997. godine.¹ Razlog pripreme JNC 7 autori obrazlažu brojnim velikim kliničkim pokusima koji su objavljeni nakon JNC 6. Jednako je obrazloženje i Europskog društva za hipertenziju i Europskoga kardiološkog društva (ESH/ECS) koje je nove smjernice, usklađene s novim saznanjima na području hipertenzije, objavilo

Ustanova: ¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, ² KBC Rijeka, ³ Opća bolnica Zadar

Prispjelo: 5. 5. 2004.

Prihvaćeno: 17. 5. 2004.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Dinko Vitezić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 20, 51000 Rijeka

2003. godine.² Velik broj kliničkih istraživanja na području hipertenzije, kao preduvjet za česte izmjene već sastavljenih smjernica, posljedica je toga što je hipertenzija najčešći kronični zdravstveni problem razvijenog svijeta.¹⁻⁴

Povišen krvni tlak tijekom dužega vremenskog razdoblja uzrokuje oštećenja krvnih žila mnogih organa, posebice srca, mozga i bubrega.^{5,6} Stoga je hipertenzija glavni čimbenik rizika za pojavu cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih incidenata te povećava incidenciju bubrežnog zatajenja. Prag dijagnosticiranja hipertenzije predmetom je mnogih rasprava, ali prema većini smjernica navodi se vrijednost krvnog tlaka od 140/90 mmHg.¹⁻⁷ Europske smjernice smatraju prikladnijim klasificirati krvni tlak bez uporabe termina hipertenzija budući je da navedeni prag za hipertenziju fleksibilna vrijednost koja može biti niža ili viša, a ovisna je o kardiovaskularnom riziku za svakoga pojedinog bolesnika.² Razine krvnog tlaka odnosno hipertenzija klasificirane su prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) i Međunarodnom društvu za hipertenziju (ISH, International Society of Hypertension) te Europskim smjernicama u tri stadija, kao što je prikazano u tablici 1.^{2,4,7}

Tablica 1. Definicije i klasifikacija razina krvnog tlaka prema ESH/ESC smjernicama²

Table 1. Definitions and classification of blood pressure levels according to ESH/ESC guidelines²

Skupina	Sistolički mm Hg	Dijastolički mm Hg
Optimalan	<120	<80
Normalan	120–129	80–84
Povišeni normalan	130–139	85–89
Stadij 1 (blaga hipertenzija)	140–159	90–99
Stadij 2 (umjerena hipertenzija)	160–179	100–109
Stadij 3 (teška hipertenzija)	180	110
Izolirana sistolička hipertenzija	140	<90

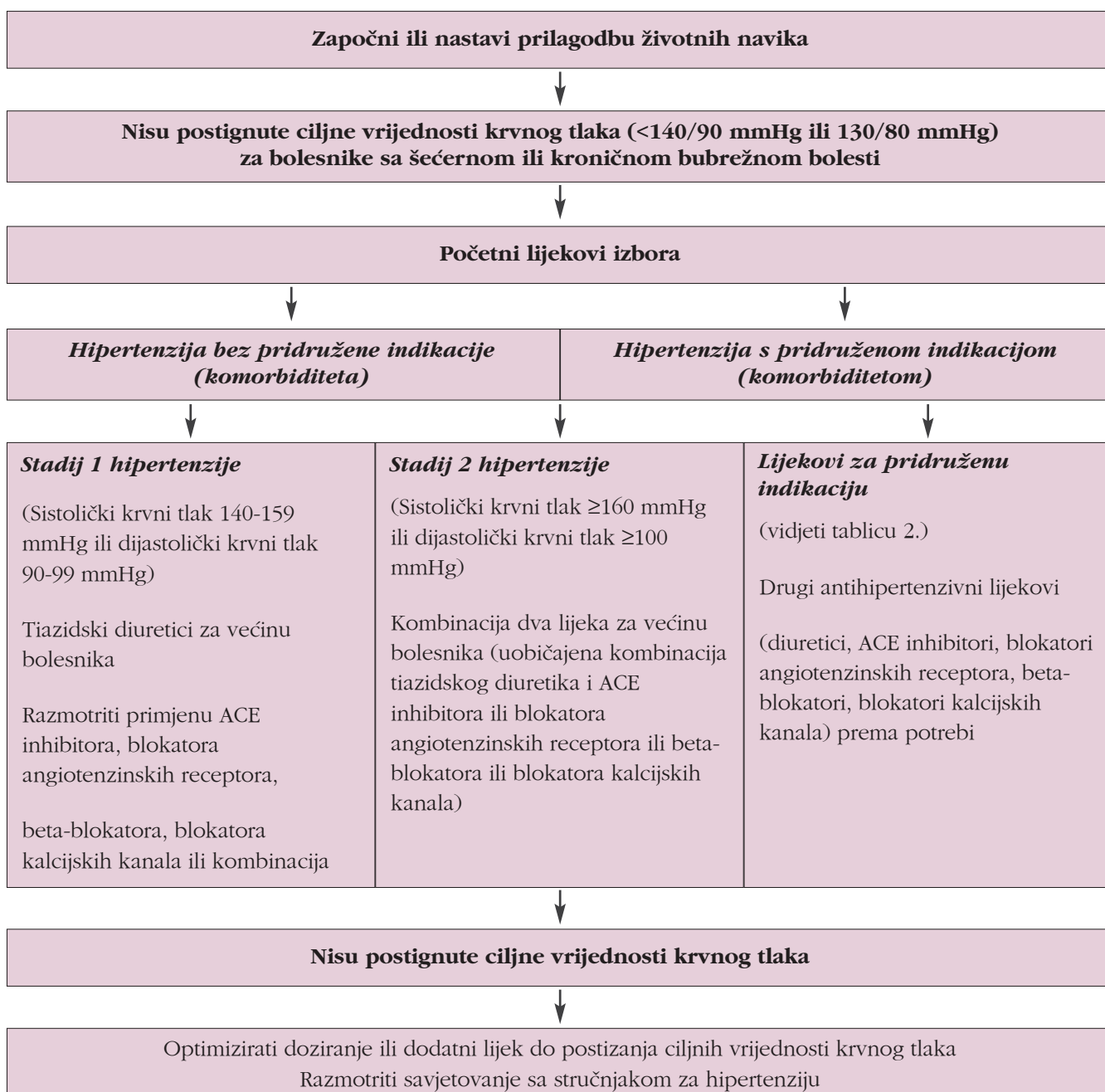
Ako se sistolički i dijastolički krvni tlak bolesnika nalaze u različitim skupinama, bolesnik se svrstava u višu skupinu. Izolirana sistolička hipertenzija može se razvrstati u stadije (stadiji 1, 2, 3), a prema vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka u naznačenom opsegu uz vrijednosti dijastoličkog tlaka <90.

U odnosu na klasifikacije krvnog tlaka iz tablice 1. te JNC 6 smjernice, u novim američkim, JNC 7 smjernicama, postoje značajne razlike prema kojima je krvni tlak podijeljen u tri kategorije: normalan (<120/<80 mmHg), prehipertenzija (120–139/80–89 mmHg) i hipertenzija (stadij 1= 140–159/90–99 mmHg; stadij 2= 160/100 mmHg).¹ Najznačajnija je promjena uvođenje termina prehipertenzije, što je izazvalo prilično burnu raspravu u stručnim medicinskim krugovima. Navedeni podaci o razlikama u klasifikaciji krvnog tlaka između osnovnih europskih i američkih smjernica potvrđuju određene specifičnosti sredina u kojima su smjernice nastale, što je važno pri njihovoj interpretaciji.

U oko 90–95% bolesnika uzrok arterijske hipertenzije ne može se ustanoviti te takav oblik hipertenzije nazivamo esencijalnom, primarnom ili idiopatskom hipertenzijom.⁵ U preostalog, malog broja bolesnika radi se o sekundarnoj hipertenziji koja je, npr., uzrokovana renovaskularnom bolesti, hiperaldosteronizmom, feokromocitomom, koarktacijom aorte, Cushingovim sindromom.^{3,5,6} U navedene skupine bolesnika, a zbog primjerne specifičnog liječenja, značajno je ustanoviti uzrok hipertenzije.

U tekstu koji slijedi bit će prikazani principi farmakoterapije esencijalne hipertenzije u skladu s najznačajnijim smjernicama.

Hipertenzija je asimptomatska dok se ne razviju komplikacije koje mogu biti posljedica i neadekvatnog liječenja. Stoga je osnovni cilj antihipertenzivnog liječenja smanjenje ukupnoga kardiovaskularnog rizika te, posljedično, morbiditeta i mortaliteta.² U svakoga pojedinog bolesnika odluka o liječenju ovisi o njegovu kardiovaskularnom riziku koji je označen stupnjem porasta krvnog tlaka uz prisutnost ili odsutnost oštećenja ciljnih organa i/ili prisutnošću dodatnih čimbenika rizika za kardiovaskularnu bolest. Oštećenje ciljnih organa obuhvaća srce (hipertrofija lijevog ventrikla, angina ili preboljeli infarkt miokarda, koronarna revaskularizacija i srčano zatajenje), mozak (moždani udar ili tranzitorna ishemička ataka), kroničnu bolest bubrega i retinopatiju.¹⁻³ Glavni čimbenici rizika za kardiovaskularnu bolest uključuju, primjerice, hipertenziju (razine sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka), pušenje, obiteljsku anamnezu o preranom javljanju kardiovaskularne bolesti, debljinu (indeks tjelesne mase ≥ 30) ili abdominalnu debljinu (opseg struka u muškaraca ≥ 102 cm, a u žena ≥ 88 cm), dob (muškarci >55 godina, žene >65 godina), dislipidemiju, šećernu bolest, mikroalbuminuriju.¹⁻³ Stoga se u smjernicama ističe da pri započinjanju liječenja hipertenzije treba uzeti u obzir ukupan kardiovaskularni rizik (ne samo razinu krvnog tlaka) te se liječenje preporuča i osobama u kojih je

Slika 1. Algoritam liječenja hipertenzije prema JNC 7 smjernicama¹Figure 1. Algorithm for treatment of hypertension according to JNC 7 guidelines¹

krvni tlak u okviru povišenoga normalnog tlaka, ali s visokim kardiovaskularnim rizikom (više čimbenika rizika) ili s utvrđenom kardiovaskularnom bolesti.¹⁻³

Algoritam liječenja prema JNC 7 smjernicama nešto je jednostavniji, ovisi o razini krvnog tlaka (stadij 1 ili 2 hipertenzije) te o prisutnosti ili odsutnosti određene druge indikacije uz hipertenziju (komorbiditet).¹ Naznačen je i

specifični odabir lijeka odnosno skupina antihipertenziva, ovisno o razvrstavanju prema algoritmu (slika 1.).

Važno je istaknuti da je cilj liječenja hipertenzije postizanje ciljnih vrijednosti odnosno razine krvnog tlaka <140/90 mmHg, a ciljne vrijednosti su niže (agresivniji pristup) u bolesnika sa šećernom bolesti ili bubrežnim zatajenjem (ciljne vrijednosti: ≤130/80 mmHg).¹⁻⁴

PRILAGODBA ŽIVOTNIH NAVIKA

Kao što je prikazano na slici 1., veoma važnim za liječenje hipertenzije smatraju se mjere koje se sastoje od prilagodbi životnih navika (*lifestyle modification*).^{1,2} Značajne su za smanjenje različitih čimbenika kardiovaskularnog rizika (uključujući povišen krvni tlak), te ih treba primijeniti u svih bolesnika s hipertenzijom kao jedino liječenje ili kao dodatak farmakoterapiji. Životne navike treba prilagoditi individualnim karakteristikama svakoga pojedinog bolesnika, npr. smanjenje tjelesne mase uz fizičko vježbanje za pretile bolesnike te smanjenje unosa alkohola za bolesnike s prekomjernim konzumiranjem alkoholnih pića.¹⁻³ Stoga se opći pristup sastoji u: a) smanjenju tjelesne mase pretilih bolesnika, b) redovitoj fizičkoj aktivnosti, c) umjerenom uzimanju alkohola, d) prilagodbi prehrambenih navika sa smanjenjem uzimanja soli (natrija) i masti te povećanjem unosa kalcija, kalija, magnezija, vitamina i balastnih (vlaknastih) tvari u prehrani, e) prekidu pušenja.¹⁻³ Takav se pristup pokazao značajnim u održanju dobre kontrole krvnog tlaka i smanjenju ukupnoga kardiovaskularnog rizika. Navedene mjere učinkovito snižavaju povišen krvni tlak u dobro motiviranih bolesnika s hipertenzijom stadij 1 ili 2, te mogu biti značajnije od izbora antihipertenzivnih lijekova. Iste mjere prilagodbe životnih navika, koje su učinkovite u liječenju bolesnika s hipertenzijom, mogu biti korisne i u primarnoj prevenciji esencijalne hipertenzije.¹⁻⁴

PRIMJENA LIJEKOVA U HIPERTENZIJU

Farmakoterapija smanjuje krvni tlak te posljedično reducira kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Koristan učinak farmakoterapije uključuje zaštitu od nastanka moždanog udara, koronarnih događanja, zatajenja srca, napredovanja bubrežnog zatajenja, napredovanja u tešku hipertenziju te smanjuje mortalitet. Korist od antihipertenzivnog liječenja u osoba starije dobi i osoba s izoliranim sistoličkom hipertenzijom veća je nego u mladih osoba. Jedan od osnovnih problema u liječenju bolesnika s hipertenzijom jest njihovo pridržavanje terapijskih uputa odnosno suradnja (engl., compliance) u redovitom uzimanju lijekova, kao i postizanje ciljnih vrijednosti krvnog tlaka (npr. prema najnovijim podacima, <34% liječenih bolesnika u SAD-u smatra se dobro kontroliranim, tj. imaju krvni tlak <140/90 mmHg).¹

POČETNO LIJEČENJE (IZBOR PRVOG LIJEKA) I LIJEČENJE BOLESNIKA S PRIDRUŽENOM BOLESTI

Preporuke o farmakoterapiji hipertenzije u različitim smjernicama priređene su na temelju postojećih podataka o učinkovitosti antihipertenzivnog liječenja u odnosu na placebo te na osnovi usporedbe različitih skupina

antihipertenziva. Podaci su dobiveni iz velikih randomiziranih kliničkih pokusa u kojima je ispitivana učinkovitost terapije u prevenciji kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Premda navedeni podaci imaju najveću vrijednost za donošenje preporuka o liječenju, ne mogu se bezuvjetno prihvatiti zbog određenih metodoloških ograničenja u planiranju i provođenju kliničkih ispitivanja. Naime, uvjeti liječenja bolesnika u kliničkoj praksi razlikuju se od točno propisanih uvjeta u kliničkim pokusima, gdje su ispitanici odabrani po strogo određenim kriterijima (npr. dob, funkcija jetre i bubrega, pridružene bolesti itd.), češće se izabiru visokorizični bolesnici s ciljem lakšeg dokazivanja učinkovitosti terapije, liječenje je često različito od uobičajenog, a zbog mjera nadzora suradnja je znatno veća nego u svakodnevnoj praksi. Jedan od vjerojatno najznačajnijih ograničavajućih čimbenika jest i taj da su navedeni terapijski pokusi razmjerno kratki (4–5 godina) u odnosu na očekivano trajanje antihipertenzivnog liječenja, koje će u bolesnika srednje dobi trajati 20–30 godina. Stoga se pri propisivanju antihipertenzivne terapije određenom bolesniku, o svemu navedenom mora voditi računa.

Većina ovih velikih kliničkih studija ponovno je analizirana metodologijom metaanaliza kako bi se moglo doći do preciznijih i općenitijih zaključaka, odnosno kako bi se mogli pronaći odgovori za skupine bolesnika koje nisu bile primarni cilj pojedinih studija.⁸ Na temelju ovih analiza, antihipertenzivna je terapija u odnosu na placebo bila učinkovita u smanjenju i kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta. U drugoj metaanalizi uspoređeni su pokusi u kojima je ispitivana aktivna terapija s antagonistima kalcija ili ACE inhibitorima u odnosu na placebo te je pronađeno da je učinkovitost slična terapiji zasnovanoj na diureticima ili beta-blokatorima.⁹

Zadnjih nekoliko godina proveden je veći broj kliničkih pokusa u kojima je uspoređivana učinkovitost antihipertenzivnog liječenja različitim lijekovima, najčešće uspoređujući starije skupine lijekova (diuretici, beta-blokatori) s novijima (kalcijski antagonisti, ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, alfa-blokatori).¹⁰⁻¹³

U metaanalizi devet pokusa sa 67 435 bolesnika, u kojima su uspoređivani kalcijski antagonisti sa starijim lijekovima (beta-blokatori, diuretici), nije pronađena statistički značajna razlika u ishodu mjerenih parametara (ukupna i kardiovaskularna smrtnost, svi kardiovaskularni događaji, moždani udari, infarkti srca, zatajenje srca).¹⁴ Također, u metaanalizi pokusa u kojima su uspoređivani ACE inhibitori sa starijim lijekovima (5 pokusa sa 46 553 ispitanika), nije pronađena značajna razlika između ispitivanih skupina u prevenciji ukupne smrtnosti, kardiovaskularne smrtnosti, ukupnih kardio-

vaskularnih događaja, infarkta srca i zatajenja srca.¹⁵ ACE inhibitori su bili nešto manje učinkoviti od starijih lijekova u prevenciji moždanog udara.¹⁵

Temeljem tih i sličnih analiza, autori smjernica za liječenje hipertenzije došli su do različitih zaključaka.

Stoga je skupina koja je sastavljala europske ESH/ESC smjernice, temeljem zaključka da je najvažnije snižavanje krvnog tlaka bez obzira na to koji lijek pritom rabimo, preporučila kao lijek prvog (inicijalnog) izbora jedan od lijekova iz sljedećih skupina:

- diuretik
- beta-blokator
- kalcijски antagonist
- ACE inhibitor ili
- blokator angiotenzinskih receptora ili antagonist receptora za angiotenzin II. (engl., Angiotensin Receptor Blocker, ARB).²

Početni se lijek odabire na osnovi prethodnog iskustva bolesnika s antihipertenzivnim lijekom, profila kardiovaskularnog rizika, prisutnosti oštećenja ciljnih organa, postojanja kardiovaskularne i/ili bubrežne bolesti, šećerne bolesti odnosno neke druge bolesti te cijene lijeka. Stoga se, primjerice, tiazidski diuretici preporučuju u bolesnika sa zatajenjem srca te u liječenju staračke hipertenzije i izolirane sistoličke hipertenzije. Beta-blokatori se preporučuju u bolesnika s koronarnom bolesti, zatajenjem srca, tahiaritmijama te u trudnoći, a ACE inhibitori u bolesnika sa zatajenjem srca, disfunkcijom lijeve klijetke, nakon infarkta miokarda, u nefropatiji (nedijabetičkoj i kod dijabetesa tip I.) te proteinuriji. Primjena dihidropiridinskog kalcijskog antagonista kao inicijalnog lijeka savjetuje se kod staračke i izolirane sistoličke hipertenzije, angine pectoris, periferne vaskularne bolesti, ateroskleroze karotida te u trudnoći, a nedihidropiridinskoga kalcijskog antagonista pri angini pectoris, aterosklerozi karotida i supraventrikulskoj tahikardiji. Blokatori angiotenzinskih receptora preporučuju se u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom (tip II.), mikroalbuminurijom, proteinurijom, hipertrofijom lijeve klijetke te kašljem uzrokovanim primjenom ACE inhibitora.² Tablica 2. prikazuje indikacije sukladno pridruženoj bolesti (komorbiditetu) i kontraindikacije za propisivanje određenih skupina antihipertenzivnih lijekova prema ESH/ESC smjernicama.²

Autori ESH/ESC smjernica ističu da izbor prvog, početnog lijeka i nije važan kao što se katkad misli jer će više od 50% bolesnika za optimalnu regulaciju krvnog tlaka morati uzimati dva, pa i više lijekova.^{2,16}

Autori američkih JNC 7 smjernica, većim dijelom pod utjecajem ALLHAT studije,¹⁰ zaključuju da su diuretici još uvijek neprevladani u prevenciji kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika s hipertenzijom.¹ Stoga se nji-

hova preporuka sastoji u primjeni tiazidskih diuretika kao početnog liječenja nekomplicirane hipertenzije stadija 1 i 2 (slika 1.).¹ Beta-blokatori su (za razliku od prethodnih JNC 6 smjernica) svrstani u terapiju drugog reda.¹ Naveden stav podupire metaanaliza objavljena neposredno nakon donošenja JNC 7 smjernica, u kojoj su analizirana 42 klinička ispitivanja radi određivanja učinkovitosti antihipertenzivne terapije u prevenciji kardiovaskularnih događaja.¹⁷ Uspoređivan je učinak placebo, malih doza diuretika, beta-blokatora, ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih receptora i blokatora alfa-receptora. Samo su niskodozirani diuretici bili superiorni u odnosu na placebo u prevenciji svih ispitivanih događaja (koronarna bolest, moždani udar, zatajenje srca, veliki kardiovaskularni događaji, kardiovaskularni i ukupni mortalitet). Autori studije zaključuju da su niskodozirani diuretici lijekovi prvog izbora u bolesnika s nekompliciranom hipertenzijom.¹⁷ Ako bolesnik s hipertenzijom ima i drugu pridruženu bolest, tada se i prema JNC 7 smjernicama preporuča primjena drugih lijekova kao inicijalnog liječenja. U bolesnika s anginom pectoris to su beta-blokatori ili dugodjelujući kalcijски antagonisti, nakon preboljelog infarkta miokarda preporuča se primjena ACE inhibitora, beta-blokatora ili antagonista aldosterona, a u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora itd.

Engleske NICE smjernice kao prvi lijek preporučaju primjenu tiazidskog diuretika, a ako ga zbog bilo kojeg razloga bolesnik ne može uzimati, inicijalni je lijek beta-blokator (slika 2).³ Autori smjernica ovaj izbor zasnivaju primarno na farmakoekonomskim analizama.^{3,18} Vrlo su čvrstog stava u vezi s primjenom alfa-blokatora te isključuju njihovu primjenu kao početnog liječenja hipertenzije. Navedeno je utemeljeno na prije spomenutoj ALLHAT studiji koja s uključenih 41 135 bolesnika predstavlja 38% svih ispitanika uključenih u studije izravne usporedbe različitih antihipertenzivnih terapija.¹⁰

Kombinirana terapija kao početno liječenje, tj. započinjanje liječenja s najmanje dva antihipertenzivna lijeka, preporučena je u JNC 7 smjernicama za sve bolesnike s arterijskim tlakom >20/10 mmHg iznad ciljnih vrijednosti (slika 1.).¹ Prema ESH/ECS smjernicama, to je alternativna početna terapija (fiksna kombinacija dva lijeka u maloj dozi), premda se izričito ne navode vrijednosti tlaka kada bi trebalo početi s primjenom kombinacije.² Preporuka je za navedeni oblik liječenja dovoljno visok tlak koji će za adekvatnu kontrolu zahtijevati dva ili tri lijeka te bolesnik s visokim rizikom (čak i ako nema izrazito povišen tlak) kojemu je potrebna brza kontrola krvnog tlaka. Poželjne fiksne kombinacije preporučene za inicijalno liječenje jesu diuretik i ACE

Tablica 2. Indikacije i kontraindikacije za najznačajnije skupine antihipertenzivnih lijekova prema ESH/ESC smjernicama²
 Table 2. Indications and contraindications for the major classes of antihypertensive drugs according to ESH/ESC guidelines²

Skupina	Stanja u kojima je preporučena primjena	Kontraindikacije	
		Značajne	Moguće
Diuretici (tiazidi)	Kongestivno srčano zatajenje; osobe starije dobi s hipertenzijom; izolirana sistolička hipertenzija; osobe s hipertenzijom afričkih korijena	Giht	Trudnoća
Diuretici (Henleove petlje)	Bubrežno zatajenje; kongestivno srčano zatajenje		
Diuretici (antialdosteronski)	Kongestivno srčano zatajenje; stanje nakon infarkta miokarda	Bubrežno zatajenje; hiperkalemija	
Beta-blokatori	Angina pectoris; stanje nakon infarkta miokarda; kongestivno srčano zatajenje (postupna titracija lijeka prema višim dozama); trudnoća; tahiaritmije	Astma; kronična opstruktivna plućna bolest; A-V blok (stupanj 2 ili 3)	Periferna vaskularna bolest; intolerancija glukoze; sportaši i fizički aktivni bolesnici
Antagonisti kalcija (dihidropiridini)	Bolesnici starije dobi; izolirana sistolička hipertenzija; angina pectoris; periferna vaskularna bolest; ateroskleroza karotida; trudnoća		Tahiaritmije; kongestivno srčano zatajenje
Antagonisti kalcija (verapamil, diltiazem)	Angina pectoris; ateroskleroza karotida; supraventrikulska tahikardija	A-V blok (stupanj 2 ili 3); kongestivno srčano zatajenje	
ACE inhibitori	Kongestivno srčano zatajenje; disfunkcija LV; stanje nakon infarkta miokarda; nedijabetička nefropatija; tip 1 dijabetička nefropatija; proteinurija	Trudnoća; hiperkalemija; obostrana stenoza bubrežnih arterija	
Blokatori angiotenzinskih receptora (ARB)	Tip 2 dijabetička nefropatija; dijabetička mikroalbuminurija; proteinurija; hipertrofija LV; ACE inhibitorima uzrokovan kašalj	Trudnoća; hiperkalemija; obostrana stenoza bubrežnih arterija	
Alfa-blokatori	Benigna hiperplazija prostate; hiperlipidemija	Ortostatska hipotenzija	Kongestivno srčano zatajenje

A-V, atrioventrikularni; LV, lijevi ventrikul.

inhibitor ili blokator angiotenzinskih receptora, dihidropiridinski kalcijski antagonist i beta-blokator, kalcijski antagonist i ACE inhibitor ili blokator angiotenzinskih receptora, kalcijski antagonist i diuretik te alfa-blokator i beta-blokator.² Ova je preporuka temeljena na rezultatima VA studije, jedne od prvih velikih kontroliranih studija antihipertenzivne terapije, kao i novije PROGRESS studije.¹⁹⁻²¹ Prednost je inicijalne kombinirane terapije u bržem postizanju ciljnih vrijednosti i poboljšanju suradnje bolesnika. Takvo će liječenje u slučaju javljanja nuspojave otežati utvrđivanje uzročnog lijeka, a katkad bolesnik može uzimati i potencijalno nepotreban lijek.^{1,2}

NASTAVAK LIJEČENJA I KOMBINACIJE ANTIHIPERTENZIVA

Primjena jednog antihipertenziva dugo je vremena bila glavni način liječenja hipertenzije. No iako postoji više skupina antihipertenzivnih lijekova koji svoj učinak ostvaruju različitim mehanizmima, liječenje hipertenzije nije lako, pogotovo u današnje vrijeme kada je svrha liječenja postići normalizaciju vrijednosti i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Monoterapija hipertenzije pokazala se neučinkovitom u kontroli krvnog tlaka u gotovo svim novijim kliničkim ispitivanjima, a samo je trećina bolesnika uz primjenu monoterapije imala dobru kontrolu tlaka.^{10,16}

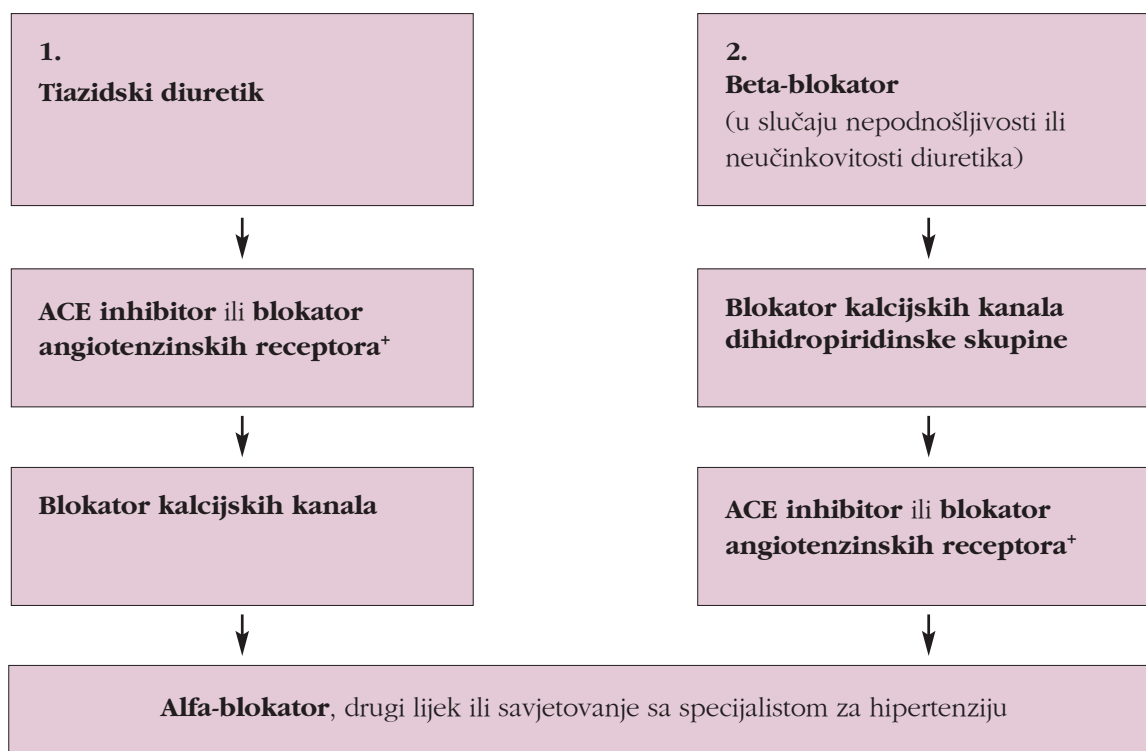
U slučaju neuspjeha monoterapije koja je provedena odgovarajućom dozom lijeka, preporuča se dodavanje drugog lijeka iz različite terapijske skupine. Osim veće učinkovitosti, postoje i drugi razlozi koji podupiru primjenu kombinirane terapije. Lijek koji je pridodan može poništiti neke nuspojave inicijalnog lijeka (npr., smanjenje edema stopala izazvanog kalcijским antagonistima uz istodobnu primjenu ACE inhibitora ili diuretika). Nadalje, budući da je hipertenzija uzrokovana različitim čimbenicima, primjena jednog antihipertenziva može djelovati samo na jedan od patofizioloških čimbenika koji su je izazvali, dok istodobna primjena dva ili više lijekova može povoljno djelovati i na druge patofiziološke mehanizme te tako bolje kontrolirati krvni tlak. Prema JNC 7 smjernicama, kombinacija antihipertenziva trebala bi sadržavati diuretik, ali dopuštene su i druge kombinacije antihipertenzivnih lijekova s obzirom na pridruženu bolest (komorbiditet) u bolesnika ili nuspojave liječenja.¹ Premda većina studija s kombiniranom terapijom uključuje diuretik, postoje i odgovarajući dokazi da je, npr., kombinacija ACE inhibitora i antagonista kalcijских kanala jednako učinkovita u regulaciji krvnog tlaka i prevenciji kardiovaskularnih događaja.²² ESH/ECS smjernice dopuštaju i različite mogućnosti u kombiniranju antihipertenzivnih lijekova.²

U skladu s NICE-smjernicama, glavni antihipertenzivni lijekovi svrstani su u četiri skupine.³ Radi se o lijekovima čiji je osnovni učinak sniženje aktivnosti reninsko-angiotenzinskog sustava (ACE inhibitori, A-skupina i beta-blokatori, B skupina) te lijekovima čija primjena uzrokuje povišenje lučenja renina (antagonisti kalcijских kanala, C skupina i diuretici, D skupina).³ Na osnovi toga, tzv. AB/CD principa, mlađim ljudima koji imaju visoku reninsku aktivnost, propisuju se lijekovi A i B skupine, a starijim se bolesnicima s niskom reninskom aktivnošću daju lijekovi C i D skupine.^{3,6} Budući da primjena lijekova C i D skupine povisuje reninsku aktivnost, ujedno olakšava i učinak lijekovima A i B skupine. Slijedom tih saznanja, uvijek se u kombiniranoj terapiji preporuča primjena po jednog lijeka iz A/B skupine s onim iz C/D skupine.²³ Zanimljivo je spomenuti da ESH/ECS smjernice ističu da ne postoje dokazi u prilog različitog djelovanja antihipertenziva s obzirom na dob bolesnika.²

NICE-smjernicama nije preporučena kao početna kombinacija primjena beta-blokatora s diuretikom. Naime, slijedom provedene metaanalize sedam velikih kontroliranih studija (ALLHAT, NORDIL, INSIGHT, CAPP, INVEST, LIFE i STOP-H2), zaključeno je da navedena kombinacija povećava mogućnost nastanka šećerne bolesti za 19% u odnosu na drugo, alternativno liječenje.^{10-13,22,24,25}, odnosno da ta kombinacija uzrokuje incidenciju šećerne bolesti pa od 0,2% godišnje ili od 500 liječenih bolesnika godišnje, jedan razvije novonastalu šećernu bolest. Autori smjernica navedeno smatraju neprihvatljivim te stoga ne preporučaju kombinaciju beta-blokatora s diuretikom, odnosno ta se kombinacija može primijeniti ako se zbog neučinkovitosti ili nuspojave ne može primijeniti druga terapija.³ Prema NICE-smjernicama, odnosno **sekvencijskim** pristupom, nakon **početne** diuretske terapije, sljedeći lijek treba biti ACE inhibitor (ili blokator angiotenzinskih receptora), a kao **treći** lijek uvodi se antagonist kalcijских kanala.³ U bolesnika koji **započinju** terapiju beta-blokatorom (zbog nepodnošenja ili kontraindikacije za diuretik), **drugi** lijek će biti antagonist kalcijских kanala (dihidropiridinski), a eventualni **treći** lijek je ACE inhibitor (ili blokator angiotenzinskih receptora). U oba slučaja kao **četvrti** lijek preporuča se primjena alfa-blokatora ili kojeg od centralnih antihipertenziva. Navedeni pristup shematski prikazuje slika 2.

SMJERNICE ZA LIJEČENJE HIPERTENZIJE – KAKAV JE PRISTUP U NAS

Umjesto zaključka slijedi kratak osvrt na prikazane smjernice iz naše perspektive. Očigledno je da su autori smjernica prikazanih u ovom radu iznijeli preporuke za liječenje hipertenzije u skladu s rezultatima značajnih



Slika 2. Liječenje hipertenzije – sekvencijski pristup prema NICE smjernicama³
 Figure 2. Hypertension treatment - sequencing algorithm according to NICE guidelines³

⁺ Ograničiti uporabu blokatora angiotenzinskih receptora na bolesnike koji ne podnose ACE inhibitore.

kliničkih pokusa te ponovne analize kroz postupak metaanalize. Navedeno je potvrda globalizacije medicine danas, ali usprkos istim izvorima, preporuke se različitih smjernica razlikuju budući da im je svrha usmjeravanje određene sredine odgovarajućim principima liječenja. Autori JNC 7 te NICE smjernica u iznošenju preporuka obratili su posebnu pozornost na farmakoekonomske aspekte liječenja, dok je u ESH/ECS smjernicama pri donošenju odluke o odabiru liječenja taj aspekt stavljen u pozadinu. Sredstva predviđena za liječenje u svim su zemljama ograničena, a vrlo su često s medicinskog aspekta nedovoljna. Stoga je nužno provesti različite farmakoekonomske analize svrha kojih je pokušati uskladiti financijske mogućnosti s medicinskom dobrobiti za pojedinca i društvo u cjelini. Pritom se valja zapitati troše li se sredstva za liječenje određene bolesti racionalno, odnosno može li se u okviru nacionalne zdravstvene politike dio sredstava utrošiti na značajnije aktivnosti. Za odgovor na to pitanje potrebno je, dakako, provesti kvalitetne farmakoekonomske analize, za koje treba imati definirane pokazatelje kao što su, npr., točni epidemiološki podaci o hipertenziji, direktni troškovi liječenja, uključujući lijekove, podatke

o troškovima liječenja posljedica hipertenzije kao što su moždani udar ili infarkt miokarda, a valja voditi računa i o indirektnim troškovima hipertenzije (npr. odsustvovanje s posla zbog bolovanja i sl.). Evidentno je da su navedeni podaci u nas uglavnom nepoznanice te da ostaje mnogo prostora za buduća istraživanja. Odgovor na postavljeno pitanje u naslovu nije jednostavan, no vodeći računa o prikazanim svjetskim smjernicama i medicinskoj dobrobiti naših bolesnika te našim financijskim sredstvima, smatramo racionalnim iznijeti sljedeći farmakoterapijski pristup.

Izbor inicijalnog liječenja bolesnika s hipertenzijom često će biti uvjetovan pridruženim komorbiditetom ili onim stanjima koja predstavljaju kontraindikaciju za primjenu određene skupine antihipertenzivnih lijekova, a što je sukladno ESH/ECS smjernicama (tablica 2.). U liječenju preostalih bolesnika ("nekomplikirana hipertenzija"), premda aktualne ESH/ECS smjernice dopuštaju slobodan izbor inicijalne terapije, bilo kao monoterapije ili kombinirane terapije, za nas bi prihvatljiviji bio jasniji pristup koji je iznesen u NICE smjernicama (slika 2.) budući da vodi računa i o farmakoekonomskim aspektima liječenja. To se odnosi i na

inicijalno liječenje i na sekvencijski pristup uz odgovarajuće ograničenje primjene blokatora angiotenzinskih receptora. Svakako još jednom treba istaknuti da su smjernice pomoć, a liječenje treba prilagoditi svakome pojedinom bolesniku. U skladu sa spomenutim smjernicama, posebnu pozornost treba usmjeriti intenzivnoj

edukaciji bolesnika uz ukazivanje potrebe za promjenom životnog stila. Nakon provedenih mjera promjene životnog stila ili usporedno s njima, treba ispravno koristiti sve mogućnosti farmakološkog liječenja koje su u nas dostupne, a cilj je sniženje krvnog tlaka uz postizanje odgovarajućih vrijednosti sukladno smjernicama.

LITERATURA

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, i sur. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure- The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
3. National Guideline Research and Development Unit. Essential hypertension: managing adult patients in primary care. Newcastle: University of Newcastle, Centre for Health Services Research, 2003.
4. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-1992.
5. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension; Part I: Definition and etiology. *Circulation* 2000; 101: 329-335.
6. O'Shaughnessy KM. Arterial hypertension, angina pectoris, myocardial infarction. U: Bennett PN, Brown MJ. *Clinical Pharmacology*. 9 izd. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003: 461-496.
7. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
8. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein Ka i sur. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-839.
9. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
10. The ALLHAT Officers and Co-ordinators for the ALLHAT Collaborative Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 1981-1997.
11. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO I sur. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-365.
12. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-372.
13. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A i sur. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with convectional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-616.
14. Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a qualitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055-1076.
15. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR i sur. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-592.
16. Hansson L, Zanchetti, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S i sur., for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
17. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, i sur. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-2544.
18. Mullins CD, Blak BT, Akhras KS. Comparing Cost-Effectiveness Analyses of Anti-Hypertensive Drug Therapy for Decision Making: Mission Impossible? *Value Health* 2002; 5:359-371.
19. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood

- pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 1028-1034.
20. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213: 1143-1152.
 21. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
 22. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De Hoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH i sur. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomised controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.
 23. Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF i sur. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 81-85.
 24. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen S i sur. Cardiovascular morbidity et mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
 25. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T i sur. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients. Cardiovascular mortality and morbidity The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.

INFEKCIJE MOKRAĆNOG SUSTAVA

URINARY TRACT INFECTIONS

Iveta Merćep, Igor Francetić

SAŽETAK

Infekcije mokraćnog trakta među najčešćim su bakterijskim infekcijama. Zapravo, svaka peta žena će tijekom života dobiti infekciju mokraćnog trakta. Anatomski, infekcije mokraćnog trakta mogu se podijeliti na infekcije donjih dijelova (cistitis, uretritis) i gornjih dijelova (pijelonefritis). *Escherichia coli* najčešći je uzročnik bakterijskih infekcija mokraćnog trakta i uzročnik je u oko 80% izvanbolničkih infekcija. U liječenju akutnog, nekompliranog cistitisa u inače zdravih žena preporučuje se trodnevno liječenje kombinacijom trimetoprima sa sulfametoksazolom, amoksicilinom ili cefaleksinom.

KLJUČNE RIJEČI: mokraćni sustav, infekcije, liječenje

ABSTRACT

Urinary tract infections are among the most common infections. Women are most at risk of developing a urinary tract infection. In fact, one in five women will develop one during their lifetime, and many will have more than one. Anatomically, the infections can be limited to the lower urinary tract (cystitis involving the bladder and urethra) or the upper tract (pyelonephritis). *Escherichia coli* is the most common bacteria isolated and accounts for about 80% of community acquired infections. The standard therapy for acute uncomplicated cystitis in otherwise healthy women is a 3-day regimen of oral trimetoprim and sulfamethoxazole, amoxicillin or cephalixin.

KEY WORDS: urinary tract, infections, treatment

Infekcije mokraćnog sustava označavaju infekcije bilo kojeg dijela mokraćnog sustava. Spadaju u najčešće bakterijske infekcije. Mogu se pojaviti u oba spola u svim dobnim skupinama, od novorođenčeta do starije životne dobi. Kod novorođenčadi su češće u dječaka i obično su povezane s anomalijama mokraćnog sustava. U školskoj dobi učestalost bakterijurije u djevojčica je oko 5% i obično nije povezana s anomalijama mokraćnog sustava, ali 30–50% svih mokraćnih infekcija u toj životnoj dobi povezano je s vezikoureteralnim refluksom. U žena generativne dobi infekcije mokraćnog sustava su i do 50 puta češće nego u muškaraca. U muškaraca mlađih od pedeset godina, urinarne infekcije su rijetke i obično su povezane s urološkim poreme-

ćajima. Učestalost infekcija raste s dobi, a u starijim dobnim skupinama gubi se spolna razlika. Razlog je tome taj što se u starijih muškaraca zbog povećane prostate javlja retencija mokraće. Infekcije mokraćnog sustava druge su po učestalosti među hospitalnim infekcijama i najvažniji su uzrok gram-negativne sepse u hospitaliziranih bolesnika.¹

ETIOLOGIJA

Najčešći uzrok infekcija mokraćnog sustava su gram-negativne bakterije. Tek mali broj infekcija nastaje hematogenim širenjem, a većina nastaje ascendentnim putem. Naime, gram-negativne bakterije normalni su stanovnici crijeva i uropatogeni mikroorganizmi migriraju do mokraćne cijevi, zatim u mjehur, a u slučaju akutnoga nekompliranog pijelonefritisa, mokraćovodom do bubrega. U žena je ascenzija bakterija olakšana jer je mokraćna cijev kratka, a introitus rodnice često je koloniziran gram-negativnim bakterijama. Spolni odnos, upotreba spermicida i dijafragme, trudnoća i insuficijen-

Ustanova: Zavod za kliničku farmakologiju Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb

Prispjelo: 27. 5. 2004.

Prihvaćeno: 15. 6. 2004.

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Iveta Merćep, dr. med., Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

cija dna male zdjelice povezani su s povećanim rizikom nastanka infekcija mokraćnog sustava u žena.²

Escherichia coli najčešći je uzročnik bakterijskih infekcija mokraćnog trakta. Oko 80% svih urinarnih infekcija uzrokovano je *E.coli*, a ostalih 10% *Staphylococcus saprophiticus*. U hospitaliziranih bolesnika *E. coli* uzročnik je u 50% infekcija, dok 40% uzročnika čine *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* i *Serratia*.

Infekcije mokraćnog sustava mogu biti uzrokovane i gljivicama – najčešće kandidom. Takve infekcije nastaju ascendentnim putem i javljaju se češće u bolesnika sa šećernom bolešću ili, rjeđe, hematogeno tijekom sistemskih gljivičnih infekcija.³

URETRITIS

Bakterijski uretritis obično je udružen s infekcijom drugih dijelova mokraćnog sustava, odnosno strukturom mokraćne cijevi, fimozom ili instrumentacijom mokraćne cijevi. Simptomi su obično blagi i uključuju dizuriju, no može se pojaviti i otežano bolno urgentno mokrenje te pojačan iscjedak iz mokraćne cijevi koji je najobilniji u jutarnjim satima.

Akutni negonokokni uretritis danas je najčešća spolno prenosiva bolest u muškarca. Najčešći uzročnici su *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* i *Herpes simplex virus*.⁴

CISTITIS

Akutna infekcija mokraćnog mjehura jedna je od najčešćih bakterijskih infekcija u žena. Smatra se da će 25–35% žena imati barem jednu epizodu akutnog cistitisa tijekom generativne dobi. Klinički se bolest očituje polakisurijom, dizurijom, suprapubičnim bolovima i hematurijom, a nerijetko je praćena i temperaturom. Najčešći je uzročnik *E. coli*. Ako se bolest javi ponovno unutar šest mjeseci, govori se o recidivu cistitisa koji zahtijeva profilaksu antimikrobnim lijekovima.^{5,6}

PROSTATITIS

Akutni bakterijski prostatitis karakteriziran je pojavom bolova u donjem dijelu trbuha i perinealno uz otežano i učestalo mokrenje, dizuriju te opće infektivne simptome. Tijekom trajanja infekcije ne preporučuje se pregled odnosno masaža prostate zbog mogućnosti širenja infekcije.

Kronični bakterijski prostatitis najčešći je uzrok recidivirajućih infekcija mokraćnog trakta u muškaraca. Obično bolesnici nemaju simptome ili su simptomi nespecifični dok ne dođe do infekcije mokraćnog mjehura. Tada se javlja karakteristična klinička slika akut-

nog cistitisa. Jedan je od mogućih razloga za infekciju prostate nedostatak baktericidnog faktora u sekretu prostate odnosno refluks mokraće u prostatične kanaliće. Liječenje je uspješno samo u otklanjanju simptoma infekcije donjih dijelova mokraćnog trakta, ali ne i u eradikaciji bakterija iz prostate.⁷

AKUTNI PIJELONEFRITIS

Akutni pijelonefritis obično započinje simptomima cistitisa s hematurijom ili bez hematurije uz opće loše stanje, temperaturu sa zimicom i tresavicom. Najkarakterističniji simptom je bol u lumbalnoj regiji, obično mukla, ali može biti i grčevita. Ako se radi o nekomplikiranom akutnom pijelonefritisu, funkcija je bubrega očuvana, nema porasta dušičnih supstancija u krvi i nema arterijske hipertenzije niti edema. Teške infekcije zahtijevaju hospitalizaciju zbog mogućnosti razvoja gram-negativne sepse koja može ugroziti život bolesnika. Akutni pijelonefritis treba razlikovati od drugih intraabdominalnih bolesti kao što su apendicitis ili urolitijaza, odnosno u žena akutne zdjelice upale, ektopične trudnoće ili ruptura ovarijalne ciste.⁶

KRONIČNI PIJELONEFRITIS

Klinički znakovi kroničnog pijelonefritisa obično su nespecifični, tako da bolest često napreduje do razvoja teških oštećenja bubrega. U oko 75% bolesnika prvi znak bolesti je arterijska hipertenzija, a nerijetko se otkrije tek kada se razvije kronično zatajivanje bubrega. Svaki anatomske i funkcionalni poremećaj mokraćnog sustava (npr., vezikoureteralni refluks) može dovesti do razvoja kroničnog pijelonefritisa. Ekskrecijska urografija je metoda izbora za postavljanje dijagnoze kroničnog pijelonefritisa jer se mogu vidjeti tipične morfološke promjene na bubrezima (smanjeni bubrezi, nepravilnih obrisa, deformiranih čašica sa stanjenim parenhimom između čašica i kapsule bubrega).⁶

KSANTOGRANULOMATOZNI PIJELONEFRITIS

To je rijedak oblik kroničnog pijelonefritisa, koji se javlja u žena srednje dobi s rekurentnim infekcijama mokraćnog sustava. Simptomi bolesti su potpuno nespecifični i uključuju opću slabost, bolove u lumbalnim ložama, temperaturu, gubitak apetita i tjelesne težine. Bolest se javlja kao komplikacija opstrukcije izazvane bubrežnim kamencima i vezan je za infekciju *Proteusom*.⁶

ASIMPTOMATSKA BAKTERIJURIJA

Asimptomatska bakterijurijska označava prisutnost bakterija u mokraći, ali bez kliničkih znakova mokraćne