

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Republička stručna komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse

# Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za arterijsku hipertenziju

Verzija 6

[10-07-2011]

## **Članovi radne grupe za izradu vodiča**

**1. Prof. dr Aleksandar N. Nešković**, *predsedavajući radne grupe*, Kliničko-bolnički centar Zemun, Medicinski fakultet u Beogradu

**2. Prof. dr Branislava Ivanović**, *sekretar radne grupe*, Klinički Centar Srbije, Medicinski fakultet u Beogradu

**3. Prof. dr Siniša Dimković**, Kliničko-bolnički centar Zvezdara, Medicinski fakultet u Beogradu,

**4. Prof. dr Stevan Ilić**, Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, Medicinski fakultet u Nišu

**5. Prof. dr Miroslav Štajnić**, Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodina, Sremska Kamenica, Medicinski fakultet u Novom Sadu

**6. Doc. dr Vladimir Miloradović**, Klinički centar Kragujevac, Medicinski fakultet u Kragujevcu

**7. Dr sci. med Radosav Vidaković**, Kliničko-bolnički centar Zemun, Beograd

**8. Dr Ivan Stanković**, Kliničko-bolnički centar Zemun, Beograd

## **Recenzenti**

**1. Prof. dr Marina Deljanin Ilić**, Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška Banja, Medicinski fakultet u Nišu

**2. Prof. dr Milutin Mirić**, Kliničko-bolnički centar Zvezdara, Medicinski fakultet u Beogradu

**3. Dr sci. med. Jasmina Grozdanov**, Institut za javno zdravlje “Dr Milan Jovanović” Batut

## Sadržaj

Uvodne napomene

Epidemiologija hipertenzije u Srbiji

Definicije

Esencijalna (primarna) hipertenzija

Sekundarna hipertenzija

Komplikacije hipertenzije

Dijagnostikovanje hipertenzije

- Skrining
- Merenje krvnog pritiska
  - Vreme merenja krvnog pritiska
  - Oprema za merenje krvnog pritiska
  - Položaj bolesnika
  - Tehnika merenja krvnog pritiska
  - Alternativna mesta za merenje krvnog pritiska
  - Merenje krvnog pritiska kod kuće i/ili na radnom mestu
  - Višestruka merenja krvnog pritiska
  - Ambulatorno merenje krvnog pritiska

Evaluacija bolesnika sa hipertenzijom

Procena kardiovaskularnog rizika

Zašto lečiti arterijsku hipertenziju?

Ciljevi lečenja i prevencije

Početak lečenja

- Nefarmakološke mere
- Farmakološko lečenje
  - Tiazidni diuretici
  - Beta-blokatori
  - Blokatori kalcijumskih kanala
  - Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE-inhibitori)
  - Blokatori angiotenzin II receptora (AT1-blokatori, ARB, sartani)

Kombinovanje antihipertenziva

Izbor kombinacije antihipertenziva

Rezistentna arterijska hipertenzija

Lečenje hipertenzije u posebnim populacijama bolesnika

- Dijabetes melitus
- Bubrežna insuficijencija
- Cerebrovaskularna bolest
- Atrijalna fibrilacija

- Koronarna bolest
- Srčana insuficijencija
- Metabolički sindrom
- Periferna arterijska bolest
- Starije osobe
- Ortostatska hipotenzija
- Arterijska hipertenzija kod žena
- Arterijska hipertenzija u trudnoći
- Arterijska hipertenzija tokom dojenja

Hipertenzivne krize

- Hipertenzivne krize prvog reda hitnosti
- Hipertenzivne krize drugog reda hitnosti

Praćenje bolesnika sa hipertenzijom

Kako poboljšati komplijansu bolesnika sa hipertenzijom?

## Uvodne napomene

Izrada novog *Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za arterijsku hipertenziju* odraz je potrebe da se najnovija saznanja o dijagnostici i lečenju arterijske hipertenzije primene u svakodnevnoj kliničkoj praksi u našoj zemlji. Cilj je bio da se predloži savremena, na dokazima zasnovana, efikasna i racionalna doktrina, prihvatljiva i za lekare i za bolesnike, ali i za državne institucije koje obezbeđuju sredstva za zdravstvenu zaštitu stanovništva.

Prošlo je gotovo 6 godina od objavljivanja prethodnog (prvog) *Nacionalnog vodiča za hipertenziju* (1). U međuvremenu su objavljene nove preporuke Britanskog društva za hipertenziju (2006) (2), kao i zajedničke preporuke Evropskog udruženja kardiologa i udruženja za hipertenziju (2007) (3) i njihove dopune (2009) (4), dok se nove američke i britanske preporuke očekuju do kraja 2011. godine.

Stavovi izneti u ovom novom *Nacionalnom vodiču* snažno se oslanjaju na stavove iznete u važećim evropskim preporukama, uz inkorporiranje saznanja iz kliničkih studija i meta-analiza objavljenih nakon 2007. godine. Između ostalog, najnovija saznanja se odnose na kombinovanje inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima i blokatora angiotenzin II receptora (ONTARGET studija)(5), kombinovanje inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima, kalcijumskih antagonista i direktika (ACOMPLISH studija) (6), ciljne vrednosti krvnog pritiska kod bolesnika sa dijabetesom melitusom (ACCORD studija)(7), lečenje arterijske hipertenzije kod vrlo starih osoba (HYVET studija)(8), kao i primenu beta-blokatora kod nekomplikovane arterijske hipertenzije (9).

S namerom da se *Nacionalni vodič* što više približi onima kojima je namenjen (lekarima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti), preporuke nisu formalno klasifikovane. Međutim, kako su za izradu *Nacionalnog vodiča* korišćeni zaključci velikih randomizovanih, dvostruko-slepih studija i meta-analiza, najveći broj preporuka iznetih u vodiču pripada klasi I, uz nivo dokaza A ili B. Ukoliko su stavovi meta analiza ili velikih studija nepodudarni, a govore u prilog efikasnosti (što odgovara klasi II preporuka) ili su bazirani na mišljenju ekspereta (nivo dokaza C), takvo ograničenje je jasno izneto u tekstu.

## Epidemiologija hipertenzije u Srbiji

Prema Finalnom izveštaju i osnovnim rezultatima Istraživanja zdravlja stanovnika Republike Srbije u 2006. godini koje je sproveo Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ (10), 46,5% odraslih stanovnika je imalo povišen sistolni ( $\geq 140$  mmHg) ili dijastolni ( $\geq 90$  mmHg) krvni pritisak ili je uzimalo lekove za snižavanje krvnog pritiska, što ukazuje na hipertenziju ili potencijalnu hipertenziju. Ovo predstavlja porast u odnosu na 2000. godinu, kada je procenat stanovništva sa hipertenzijom iznosio 44,5%. Prosečna vrednost sistolnog krvnog pritiska je 2006. godine bila 134,2 mmHg (136,3 mmHg kod muškaraca, a

131,9 mmHg kod žena), a dijastolnog krvnog pritiska 82,0mmHg (83,4 mmHg kod muškaraca, a 80,5 mmHg kod žena). Antihipertenzivne lekove je u 2006. godini uzimalo 24,1% odraslih stanovnika Srbije. Svaka druga osoba sa hipertenzijom ili potencijalnom hipertenzijom (51,3%) uzimala je antihipertenzivne lekove, što je značajno više nego u 2000. godini (46,5%). Redovno je uzimalo antihipertenzivne lekove u 4 nedelje koje su prethodile istraživanju 68,2% stanovnika sa povišenim krvnim pritiskom, značajno više nego u 2000. godini kada je to činilo 49,8%.

## Definicije

Pod arterijskom hipertenzijom se najčešće smatraju vrednosti sistolnog krvnog pritiska  $\geq 140$  mmHg i dijastolnog krvnog pritiska  $\geq 90$  mmHg. Međutim, brojna istraživanja su pokazala da se dugoročna prognoza u pojedinim grupama visokorizičnih bolesnika može poboljšati ukoliko su postignute ciljne vrednosti krvnog pritiska još niže od ovih vrednosti (npr. kod osoba sa proteinurijom ili rizikom od šloga).

Arterijski krvni pritisak se prema predlogu *Joint National Committee*(11), može klasifikovati na osnovu srednje vrednosti dva ili više odgovarajućih merenja na svakom od dva ili više uzastopnih pregleda, a

- **Normalan arterijski krvni pritisak:** sistolni  $< 120$  mmHg i dijastolni  $< 80$  mmHg
- **Prehipertenzija:** sistolni 120-139 mmHg ili dijastolni 80-89 mmHg
- **Hipertenzija**
  - **Stadijum 1:** sistolni 140-159 mmHg ili dijastolni 90-99 mmHg
  - **Stadijum 2:** sistolni  $\geq 160$  mmHg ili dijastolni  $\geq 100$  mmHg

**Izolovana sistolna hipertenzija** je stanje u kojem je sistolni krvni pritisak  $\geq 140$  mmHg, a dijastolni  $\leq 90$  mmHg, dok je **izolovana dijastolna hipertenzija** stanje u kojem je sistolni krvni pritisak  $\leq 140$  mmHg, a dijastolni  $\geq 90$  mmHg.

Ova podela se odnosi na odrasle osobe koje nisu na antihipertenzivnoj terapiji i koje nisu akutno obbolele. Ukoliko postoji razlika u kategoriji sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, težinu hipertenzije određuje ona koja je viša.

Slična, ali ne i identična, podela predložena je od strane *European Society of Hypertension*(3)\*:

- **Optimalan arterijski krvni pritisak:** sistolni  $< 120$  mmHg i dijastolni  $< 80$  mmHg
- **Normalan arterijski krvni pritisak:** sistolni 120-129 mmHg i/ili dijastolni 80-84 mmHg

---

\* \* Autori ovog vodiča preporučuju ovu podelu arterijske hipertenzije.

- **Visok-normalan arterijski krvni pritisak:** sistolni 130-139 mmHg i/ili dijastolni 85-89 mmHg
- **Hipertenzija:**
  - **Stadijum 1:** sistolni 140-159 mmHg i/ili dijastolni 90-99 mmHg
  - **Stadijum 2:** sistolni 160-179 mmHg i/ili dijastolni 100-109 mmHg
  - **Stadijum 3:** sistolni  $\geq 180$  mm i/ili dijastolni  $\geq 110$  mmHg
  - **Izolovana sistolna hipertenzija:** sistolni  $\geq 140$  mmHg i dijastolni  $< 90$  mmHg

**Hipertenzivna kriza** predstavlja akutno povećanje (skok) vrednosti krvnog pritiska, pri čemu vrednosti sistolnog pritiska obično prelaze vrednosti od 180 mmHg, a dijastolnog preko 120 mmHg (12). U literaturi je prihvaćena anglosaksonska klasifikacija hipertenzivne krize prema toku, načinu lečenja i prognozi. Po toj klasifikaciji hipertenzivne krize se obično dele u dve velike grupe:

- I red hitnosti (eng. hypertensive emergencies), i
- II red hitnosti (eng. hypertensive urgencies).

**Hipertenzivna kriza I reda hitnosti** podrazumeva akutne, po život opasne skokove vrednosti krvnog pritiska  $> 180/120$  mmHg u čijoj se osnovi najčešće nalazi maligna ili akcelerirajuća hipertenzija, ali se može javiti i kod prethodno normotenzivnih osoba (npr. nakon povreda glave, perioperativno, eklampsije). Ranije se o malignoj i akcelerirajućoj hipertenziji govorilo kao o dva entiteta. Pri tome se prvenstveno mislilo na tok hipertenzije pri čemu je maligna hipertenzija podrazumevala dugodišnju i na terapiju rezistentnu hipertenziju (nekontrolisana hipertenzija) kod koje su bolesnici često imali navedene granične vrednosti za hipertenzivnu krizu. Akcelerirajuća hipertenzija je u tom smislu podrazumevala one bolesti kod kojih postoji hipertenzija sa uglavnom dobro regulisanim vrednostima krvnog pritiska (renovaskularna ili endokrina hipertenzija) ili su te vrednosti bile do skora sasvim normalne (gestaciona hipertenzija sa preeklampsijom i eklampsijom). Kao drugi parametar za razlikovanje ovih oblika hipertenzije prihvaćene su promene na očnom dnu (hipertenzivna retinopatija). Kriterijum retinopatije je podrazumevao postojanje eksudata i hemoragija u akcelerirajućoj hipertenziji dok je kod maligne morao da postoji i edem papile, pored eksudata i hemoragije. Ispitivanja koja su rađena u poslednjoj dekadi pokazuju da bolesnici koji imaju edem papile nemaju lošiju prognozu od onih koji funduskopskim pregledom imaju samo eksudat i hemoragiju. Kako oba "oblika" hipertenzije imaju slične karakteristike, komplikacije (prolazna ili trajna oštećenja ciljnih organa - npr. intracerebralna ili subarahnoidna hemoragija, encefalopatija, lakunarni infarkti, retinopatija, edem pluća, akutni infarkt miokarda, nefroskleroza, akutna bubrežna insuficijencija), tok i ishod, danas se maligna i akcelerirajuća hipertenzija smatraju jednim oblikom teške hipertenzije. **Hipertenzivna kriza II reda hitnosti** takode podrazumeva povišene vrednosti krvnog pritiska iznad istih vrednosti kao i kod I reda hitnosti (krvni pritisak  $> 180/120$  mmHg). Kod ovog oblika

hipertenzivne krize obično nema znakova oštećenja ciljnih organa, a kratkoročni kardiovaskularni i cerebrovaskularni rizik je manji u odnosu na hipertenzivnu krizu I reda hitnosti.

Termin **esencijalna (idiopatska, primarna) hipertenzija** odnosi se na hipertenziju čiji je uzrok nepoznat, odnosno ne može se povezati sa oboljenjem/stanjem za koje je poznato da uzrokuje hipertenziju. Pod **sekundarnom hipertenzijom** podrazumeva se hipertenzija koja je udružena sa oboljenjem/poremećajem za koje je poznato da uzrokuje hipertenziju.

## **Esencijalna (idiopatska, primarna) hipertenzija**

Patogeneza esencijalne hipertenzije nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da u patogenezi učestvuju različiti faktori, uključujući:

- pojačanu aktivnost simpatikusa, sa izraženom beta-adrenergičkom osetljivošću
- pojačanu aktivnost sistema renin-angiotenzin-aldosteron i porast cirkulišućih mineralokortikoida
- nasleđe: hipertenzija je dvostruko češća kod osoba koji imaju jednog ili oba roditelja sa dijagnostikovanom hipertenzijom, a brojne epidemiološke studije ističu da nasledni faktori doprinose variranju arterijskog krvnog pritiska u različitim populacijama i do 30% (13)
- retenciju soli i vode, koje mogu biti posledica rezistencije na so. Ovo može biti povezano sa redukovanom masom nefrona uzrokovanom genetskim faktorima, poremećajem intrauterinog razvoja (hipoksija, lekovi, nepravilna ishrana) ili postnatalnim okolnostima (malnutricija, infekcije).

Etiologija esencijalne hipertenzije i sekundarne hipertenzije (sa poznatim uzrokom) se razlikuje. Različiti faktori rizika su povezani sa nastankom esencijalne hipertenzije:

- Prisustvo hipertenzije kod jednog ili kod oba roditelja direktno je povezano sa pojavom hipertenzije (14)
- Postoje dokazi o povezanosti unosa soli i pojave hipertenzije. Vrlo je verovatno da je povećani unos soli neophodan, ali ne i dovoljan razlog za pojavu hipertenzije
- Postoje dokazi o povezanosti prekomernog konzumiranja alkoholnih pića i pojave hipertenzije
- Gojaznost je povezana sa povišenom incidencijom i prevalencijom hipertenzije. (15,16,17) Starenjem obično dolazi do povećanja telesne težine, što je jedan od najvažnijih preduslova za nastanak povišenog krvnog pritiska (18)
- Promene u građi velikih arterijskih krvnih sudova usled starenja
- Nedovoljna fizička aktivnost je povezana sa povišenim rizikom za nastanak hipertenzije (19,20,21)



- Dislipidemija, takođe, može biti povezana sa pojavom hipertenzije, nezavisno od prisustva ili odsustva gojaznosti (18,22)
- Postoje oprečna mišljenja o povezanosti povećanog unosa fruktoze preko slatkih pića sa povišenim rizikom za nastanak hipertenzije (23,24)
- Hipertenzija je češća kod osoba sa poremećajima ličnosti (25)

## Sekundarna hipertenzija

Najčešći uzroci sekundarne hipertenzije su:

- Parenhimske bolesti bubrega
- Vaskularne bolesti bubrega (stenoza renalnih arterija)
- Feohromocitom
- Primarni aldosteronizam
- Kušingov sindrom
- Hiper- ili hipotiroidizam
- Hiperparatiroidizam
- Sleep apnea sindrom
- Koarktacija aorte
- Lekovi: oralni kontraceptivi, nesteroidni antireumatici, antidepresivi, steroidi

## Komplikacije hipertenzije

Hipertenzija je povezana sa brojnim neželjenim događajima. Verovatnoća da do njih dođe zavisi od visine krvnog pritiska i trajanja hipertenzije. Rizik raste sa povećanjem krvnog pritiska već od vrednosti 110/75 mmHg, u svim dobnim grupama (26,27,28). Porast ukupnog kardiovaskularnog rizika povezanog sa hipertenzijom zavisi i od prisustva ili odsustva drugih faktora rizika (29).

Poznate su sledeće činjenice vezane za rizik udružen sa hipertenzijom:

- Hipertenzija je vodeći faktor rizika za rani nastanak kardiovaskularnih bolesti, značajniji od pušenja, dijabetesa i dislipidemije (30). Kod starijih ljudi (>65 godina), visina sistolnog krvnog pritiska, odnosno, vrednost pulsog pritiska, su važniji pokazatelji rizika od visine dijastolnog pritiska (31,32)
- Hipertenzija povećava rizik od nastanka srčane insuficijencije u svim dobnim grupama i on je direktno povezan sa stepenom porasta krvnog pritiska (33)

- Hipertrofija leve komore je česta u bolesnika sa hipertenzijom i povezana je sa povećanom incidencijom srčane insuficijencije, aritmija, fatalnih infarkta miokarda, i naprasne srčane smrti (34,35)
- Hipertenzija je najčešći i najznačajniji faktor rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara i intrakranijalne hemoragije (36,37)
- Hipertenzija je značajan faktor rizika za nastanak novih bolesti bubrega (hipertenzivna nefroskleroza), kao i faktor rizika za pogoršanje hroničnih bolesti bubrega (38,39)

Ovde treba istaći značaj razlikovanja oštećenja vitalnih organa usled dugotrajnog delovanja hipertenzije (**oštećenje ciljnih organa**) od komorbiditeta koji nisu posledica hipertenzije (**udružena klinička stanja**).

## **Dijagnostikovanje hipertenzije**

### **Skrining**

Optimalni interval skrininga za hipertenziju nije poznat. Za sada se preporučuje da se visina krvnog pritiska proverava na svake dve godine kod osoba koje imaju krvni pritisak ispod 120/80 mmHg, odnosno jednom godišnje kod osoba koje imaju krvni pritisak u opsegu 120-139/80-89 mmHg (40).

### **Merenje krvnog pritiska**

Pravilno merenje i interpretacija izmerenih vrednosti krvnog pritiska su od ključnog značaja za postavljanje dijagnoze i započinjanje adekvatne terapije hipertenzije. U praćenju efikasnosti terapije presudne su vrednosti krvnog pritiska pre započinjanja lečenja.

### **Vreme merenja**

Za postavljanje dijagnoze hipertenzije potrebno je uraditi više merenja u različitim momentima, kada je bolesnik budan. Spoljni faktori koji mogu uticati na vrednosti izmerenog krvnog pritiska trebalo bi da se izbegavaju bar 60 minuta pre merenja (41,42). Ovo se pre svega odnosi na uzimanje hrane, kofeina, pušenje i naporne fizičke vežbe.

### **Oprema za merenje krvnog pritiska**

Manometri sa živom daju najpreciznije rezultate merenja krvnog pritiska, ali je njihova upotreba uglavnom napuštena zbog toksičnosti žive. Aneroidni manometri, koji se najčešće upotrebljavaju, bi trebalo da se kalibrišu najmanje dva puta godišnje (43,44). Automatski

(digitalni) manometri se sve češće koriste i u bolničkim i u kućnim uslovima (45); rezultati merenja dobijeni ovim uređajima su obično niži od onih dobijenih na klasičan način (auskultacijom) (46).

Veličina manžetne aparata za merenje krvnog pritiska je od ključnog značaja (45). Ukoliko upotrebimo suviše malu manžetnu, pritisak koji se u njoj stvara njenim naduvavanjem neće se u potpunosti preneti na brahijalnu arteriju i biće veći od krvnog pritiska u arteriji, a to dovodi do lažno većih vrednosti sistolnog pritiska za 10-50 mmHg. Dužina manžetne treba da bude najmanje 80%, a širina najmanje 40% obima nadlaktice (43,47). Preporučene veličine manžetne prema obimu nadlaktice su:

- **Prema Britanskom udruženju za hipertenziju (47)**
  - Mršavi – 12 x 18 cm
  - Normalno uhranjeni – 12 x 26 cm
  - Gojazni – 12 x 40 cm
  
- **Prema Američkom udruženju za srce (45)**
  - Obim nadlaktice 22-26 cm – 12 x 22 cm
  - Obim nadlaktice 27-34 cm – 16 x 30 cm
  - Obim nadlaktice 35-44 cm – 16 x 36 cm
  - Obim nadlaktice 45-52 cm – 16 x 42 cm

Manžetna se postavlja na slobodnoj nadlaktici (bez odeće koja bi stezala nadlakticu), tako da njena sredina bude iznad mesta gde se palpiraju pulsacije brahijalne arterije i ukoliko je moguće 2-3 cm iznad antekubitalne jame, da bi se izbegao šum koji bi mogao nastati kontaktom glave stetoskopa i same manžetne.

## **Položaj bolesnika**

Bolesnik treba da sedi opušteno, naslonjen i sa rukom oslonjenom na čvrstu podlogu u nivou srca (45). Vrednosti krvnog pritiska izmerene u ležećem položaju se donekle razlikuju – sistolni pritisak je obično viši za 2-3 mmHg, a dijastolni obično za toliko niži (48). Merenja u ležećem i stojećem položaju treba uvek uraditi kod starijih osoba i dijabetičara, u cilju dijagnostikovanja posturalne hipotenzije (3). U slučaju da ruka na kojoj merimo krvni pritisak slobodno visi dok bolesnik sedi ili stoji, brahijalna arterija je otprilike 15 cm ispod nivoa srca. Kao posledica toga, izmereni krvni pritisak biće veći za 10-12 mmHg zbog gravitacijom izazvanog povećanja hidrostatskog pritiska (49). Suprotno se dešava ukoliko je položaj ruke iznad nivoa srca.

Pre merenja krvnog pritiska, bolesnik treba da opušteno sedi bar 5 minuta (45). Čak i pri optimalnim uslovima, mnogi bolesnici su preplašeni pri susretu sa lekarom, što može da dovede do naglog porasta krvnog pritiska. Oko 20-30% bolesnika koji su hipertenzivni u ordinaciji

lekara, van nje su normotenzivni (50). Na ovaj fenomen, nazvan „hipertenzija belog mantila“, treba posumnjati kod svakog bolesnika koji nema oštećenja ciljnih organa ili kod kojih je krvni pritisak izmeren kod kuće ili na poslu normalan (44,45). Prisustvo „hipertenzije belog mantila“ se može dokazati 24-časovnim ambulatornim merenjem krvnog pritiska. Ovaj fenomen je češći kod starih, a veoma je redak kod osoba kojima je u ordinaciji izmeren dijastolni krvni pritisak  $\geq$  105 mmHg. Jedan od načina da se fenomen „hipertenzije belog mantila“ izbegne je da merenja u ordinaciji izvodi medicinski tehničar ili sestra (51).

## Tehnika merenja

Manžetnu treba naduvati do vrednosti pritiska koji je za oko 30 mmHg viši od sistolnog, što se procenjuje palpacijom brahijalne ili radijalne arterije (nestanak pulsa) (45). Procenom sistolnog pritiska na ovaj način izbegava se potencijalni problem sa tzv. auskultatornim zjapom (52). Naime, kod nekih osoba, Korotkofljevi tonovi tranzitorno nestaju sa izduvavanjem manžetne. Na primer, kod bolesnika sa sistolnim pritiskom od 180 mmHg, Korotkofljev ton može da se čuje najpre na 180 mmHg, da nestane na 165 mmHg i da se ponovo čuje na 140 mmHg. Ukoliko se manžetna naduva samo do 160 mmHg, ni jedan zvuk se neće čuti dok se pritisak ne spusti do 140 mmHg, što se može pogrešno protumačiti kao vrednost sistolnog pritiska. Fenomen auskultatornog zjapa je povezan sa povišenom krutošću arterija i aterosklerozom karotidnih arterija (53).

Kada je manžetna adekvatno nameštena i naduvana, treba obratiti pažnju na sledeće (53):

- merenje obaviti u tišini, bez razgovora
- bolesnik je u sedećem položaju, naslonjen, sa rukom na kojoj se meri krvni pritisak oslonjenom na čvrstu podlogu i u nivou srca
- stetoskop je blago pritisnut iznad brahijalne arterije; snažno pritisnut stetoskop može da dovede do turbulencije i kasnog nestanka Korotkofljevih tonova – rezultat toga je lažno snižen dijastolni pritisak za 10-15 mmHg (53)
- manžetnu treba izduvavati brzinom od 2-3 mmHg po svakom otkucaju srca (54). Sistolni pritisak je jednak očitanoj vrednosti na kojoj se čuje prvi Korotkofljev ton (I faza)
- Kako se manžetna dalje izduvava, tonovi se i dalje čuju sve dok ne dođe do njihovog naglog slabljenja (IV faza), a otprilike 8-10 mmHg kasnije, i potpunog nestanka (V faza) (55). Dijastolni pritisak je uglavnom jednak V fazi, mada momenat slabljenja tonova treba koristiti kod onih osoba gde je razlika između IV i V faze veća od 10 mmHg (56). To je slučaj kod bolesnika sa tireotoksikozom, anemijom ili aortnom regurgitacijom (stanja sa velikim minutnim volumenom).

Krvni pritisak treba da se izmeri na obe ruke, a beleži se onaj koji je veći (57). Uobičajena srednja razlika sistolnog i dijastolnog pritiska između dve ruke je 3-5 mmHg (58). Krvni pritisak treba izmeriti najmanje dva puta na svakom pregledu, u razmaku od oko 1-2 minuta. Ukoliko je vrednost drugog merenja veća za više od 5 mmHg, treba učiniti i dopunska merenja sve dok se ne dobiju ujednačeni rezultati. Kao zvanična, upisuje se srednja vrednost dva poslednja merenja (59).

## **Alternativna mesta za merenje krvnog pritiska**

### **Noge**

Procedura je identična kao za merenje na rukama, a manžetna odgovarajuće veličine je od izuzetnog značaja. Sistolni pritisak izmeren na nogama je normalno za 10-20% veći od vrednosti izmerenih na rukama. Ukoliko je izmerena vrednost sistolnog pritiska na nogama niža za 10% i više od one izmerene na rukama, treba posumnjati na postojanje značajne periferne arterijske bolesti.

Stanja u kojima se odlučujemo za merenje krvnog pritiska i na nogama su koarktacija aorte (gradijent ruka-noga) ili bilateralna disekcija aksilarnih limfnih čvorova (kod žena kojima je učinjena bilateralna mastektomija zbog karcinoma).

### **Doručni zglob**

Što je arterija na kojoj merimo pritisak distalnije postavljena, sistolni pritisak će rasti, a dijastolni će se smanjivati. Ako se tome doda i veći hidrostatski pritisak u arterijama u regiji doručnog zgloba zbog njihovog nižeg položaja u odnosu na srce, dobijaju se lažno više vrednosti krvnog pritiska. Ovaj efekat se može umanjiti ukoliko se tokom merenja doručni zglob postavi u nivo srca.

Merenje krvnog pritiska na ovom mestu je zgodno kod gojaznih osoba, jer kod njih dijametar doručnog zgloba nije značajno uvećan.

## **Merenje krvnog pritiska kod kuće i/ili na radnom mestu**

Ukoliko je bolesniku predloženo da krvni pritisak sam meri i prati kod kuće i/ili na radnom mestu, treba ga obavezno podsetiti da to čini uvek u isto vreme, pre uzimanja lekova, pre jela i pre fizičke aktivnosti. Najčešći problem koji se javlja kod „samomerenja“ krvnog pritiska nastaje zbog mišićne aktivnosti pri naduvavanju manžetne. U tom slučaju vrednosti krvnog pritiska mogu da se povećaju i do 12/9 mmHg, što može da potraje od 5-20 sekundi (59,60). Ovaj fenomen se naziva „hipertenzija zbog naduvavanja manžetne“.

## Višestruka merenja krvnog pritiska

U odsustvu oštećenja ciljnih organa, ne bi trebalo postavljati dijagnozu hipertenzije sve dok se ne potvrde povišene vrednosti krvnog pritiska na bar još dva uzastopna pregleda u razmaku od najmanje 7 dana (61,62). Više studija je potvrdilo da se kod bolesnika sa novootkrivenom hipertenzijom registruje smanjenje krvnog pritiska za 10-15 mmHg između prvog i trećeg ambulantnog pregleda, a da se stabilne vrednosti izmerenog krvnog pritiska kod nekih osoba dostižu tek posle šest i više ambulantnih pregleda (63,64). Prema tome, mnogi bolesnici za koje se na inicijalnom pregledu sumnjalo da imaju hipertenziju u stvari su normotenzivni.

Nije sa sigurnošću utvrđeno koliko često treba meriti krvni pritisak da bi se postavila dijagnoza ili kontrolisala terapija hipertenzije. Sve je više dokaza da je za to potrebno najmanje 12-14 merenja, kako jutarnjih, tako i večernjih, tokom najmanje 7 uzastopnih dana (64,65).

## Ambulatorno merenje krvnog pritiska

Ambulatorno\*<sup>†</sup> merenje krvnog pritiska se sve više preporučuje u svakodnevnoj kliničkoj praksi (66). Od naročite je koristi u evaluaciji bolesnika sa varijabilnim rezultatima merenja krvnog pritiska pri uobičajenim pregledima, odnosno kod bolesnika sa velikim razlikama u izmerenim vrednostima krvnog pritiska u ordinaciji lekara i kućnim uslovima.

Ambulatorno merenje krvnog pritiska izvodi se pomoću prenosivog uređaja koji automatski registruje krvni pritisak tokom 24-48 sati, u razmacima od 15-20 minuta tokom dana, odnosno 30-60 minuta tokom noći (67). Izmerene vrednosti se čuvaju u memoriji uređaja, a prosečne dnevne i noćne vrednosti krvnog pritiska, kao i odstupanja od gornjih normalnih vrednosti, se izračunavaju pomoću posebnog kompjuterskog softvera.

Još uvek postoje neslaganja među ekspertima u ovoj oblasti koje vrednosti ovako izmerenog krvnog pritiska treba da se smatraju povišenim, a to pre svega zavisi od vremenskog perioda u kojem se analiziraju. Predloženo je da se povišenim smatraju sledeće vrednosti (68,69,70):

- Srednja vrednost za 24 sata iznad 130/80 mmHg
- Srednja vrednost tokom dana (u budnom stanju) iznad 135/85 mmHg
- Srednja vrednost tokom noći (u stanju sna) iznad 120/70 mmHg

Procenat izmerenih vrednosti sistolnog krvnog pritiska >135 mmHg i dijastolnog >85 mmHg tokom dana, odnosno >120 mmHg i >70 mmHg tokom noći, definiše se kao opterećenje krvnim

---

\*<sup>†</sup> Ovaj vid merenja krvnog pritiska se često naziva "Holter krvnog pritiska", što je pogrešno. Termin "Holter monitoring" se odnosi isključivo na pojam elektrokardiografije (EKG), a ime je dobio po američkom fizičaru Normanu Holteru koji je 1949. godine osmislio telemetrijsko praćenje ritma srca, a u kliničku upotrebu je uveden 1960 godine.

pritiskom (71,72). Normalno, procenat sistolnog opterećenja kreće se od 9% kod mlađih osoba, do 25% kod starih, dok se procenat dijastolnog opterećenja kreće u proseku od 3% do 4% i ne zavisi od životnog doba (73).

U brojnim studijama je pokazana bolja korelacija ukupnog kardiovaskularnog rizika sa vrednostima krvnog pritiska dobijenim ambulatornim merenjem, nego sa klasičnim merenjem u ordinaciji (74, 75,76). Ovo se posebno odnosi na merenje krvnog pritiska tokom noći (u stanju sna) (77,78,79). Prosečne vrednosti krvnog pritiska u toku noći niže su za oko 15% u odnosu na one tokom dana i kod normotenzivnih i kod hipertenzivnih osoba (80). Stanje u kojem ne dolazi do smanjenja vrednosti krvnog pritiska u toku noći bar za 10% u odnosu na one u toku dana u anglosaksonskoj literaturi se označava kao „nondipping“, a razlozi za njegov nastanak su još uvek nedovoljno poznati. Nezavisno od stepena hipertenzije, „nondipping“ predstavlja značajan faktor rizika za nastanak hipertrofije leve komore, srčane insuficijencije i drugih ozbiljnih kardiovaskularnih komplikacija (81). „Nondipping“ je povezan i sa mikroalbuminurijom i značajnom progresijom nefropatije kod obolelih od dijabetesa i hroničnih bolesti bubrega (82,83). Međutim, značajan „dipping“ (smanjenje krvnog pritiska tokom noći za >20%) i porast jutarnjeg krvnog pritiska su takođe značajni faktori rizika za nastanak ozbiljnih kardiovaskularnih komplikacija (84). Posebnom riziku su izloženi bolesnici kod kojih postoji revezni „dipping“ (vrednosti krvnog pritiska veće tokom noći, nego tokom dana) (85).

Ambulatornim merenjem krvnog pritiska hipertenzija može da se dijagnostikuje u 10%-40% osoba koje su normotenzivne pri klasičnom merenju krvnog pritiska (86,87). Ovaj fenomen se naziva „maskirana hipertenzija“.

Indikacije za ambulatorno merenje krvnog pritiska su:

- sumnja na „hipertenziju belog mantila“
- sumnja na paroksizme hipertenzije (feohromocitom)
- rezistentna hipertenzija
- disfunkcija autonomnog nervnog sistema
- velike varijacije rezultata merenja krvnog pritiska u ordinaciji i/ili kućnim uslovima
- dijagnostika „nondipping“ fenomena
- evaluacija efekata antihipertenzivne terapije (posebno sprečavanja naglog jutarnjeg porasta krvnog pritiska)
- sumnja na preeklampsiju i predviđanje toka arterijske hipertenzije u trudnoći

Na osnovu rezultata ambulatornog merenja krvnog pritiska terapija hipertenzije može da se promeni i unapredi (promena lekova, njihovog broja, doza i režima uzimanja) kod skoro 50% bolesnika (88).

## Evaluacija bolesnika sa hipertenzijom

**Anamneza** je najznačajnija, često zapostavljena dijagnostička procedura, obično zbog „nedostatka vremena“. Zato je neophodno uzeti iscrpne podatke o samoj hipertenziji, drugim glavnim faktorima rizika (ličnim i porodičnim), mogućim sekundarnim uzrocima hipertenzije i simptomima oštećenja organa, i načinu (stilu) života. Ako se ne uzmu svi neophodni anamnestički podaci pri prvom pregledu, greška se mora ispraviti na kasnijim kontrolama.

Iako je fizikalni nalaz najčešće potpuno normalan kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom, svim bolesnicima treba uraditi sveobuhvatan **fizikalni pregled**. Centralno mesto u fizikalnom pregledu ima potraga za znacima moguće sekundarne hipertenzije i oštećenja ciljnih organa.

Kada je dijagnoza hipertenzije definitivno postavljena, neophodno je sprovesti dalju evaluaciju u cilju dobijanja sledećih informacija:

- Utvrđivanja prisustva i stepena oštećenja ciljnih organa (srce, krvni sudovi, mozak, bubrezi, oči)
- Utvrđivanja ukupnog rizika od mogućih neželjenih kardiovaskularnih događaja
- Utvrđivanje eventualnog postojanja izlečivih uzroka hipertenzije (sekundarna hipertenzija)

Veoma je važno da se obrati pažnja na postojanje simptoma i znakova mogućih uzroka sekundarne hipertenzije, koji su često izlečivi, što često dovodi do delimične ili potpune normalizacije krvnog pritiska. Kapaciteti (laboratorijski i dijagnostički) većine ustanova u kojima se leče bolesnici sa hipertenzijom su po pravilu ograničeni, tako da njihova ekstenzivna evaluacija najčešće nije moguća, a kod većine nije ni potrebna.

*Obavezni testovi* za sve bolesnike sa hipertenzijom uključuju:

- Biohemijske analize krvi (elektroliti, glikemija, ureja, kreatinin)
- Analize urina (hematurija, proteinurija, mikroalbuminurija). Prisustvo mikroalbuminurije je rana manifestacija nefropatije i povezana je sa povišenom incidencijom kardiovaskularnih komplikacija; testiranje na mikroalbuminuriju je ranije bilo primarno rezervisano za obolele od dijabetesa, ali je sve više dokaza da je neophodno i kod obolelih od hipertenzije (4)
- Lipidni profil (ukupni, LDL- i HDL-holesterol, trigliceridi)
- Elektrokardiogram (hipertrofija leve komore, ishemija miokarda)

*Dopunski testovi* obuhvataju:

- Mokraćna kiselina



- Primećeno je da hiperurikemija može biti prekursor i mogući patogenetski faktor za hipertenziju (89); nije poznato da li prisustvo hiperurikemije ili njeno lećenje utiče na lećenje hipertenzije.
- Nivo glomerularne filtracije
  - U proceni bubrežne funkcije je veoma značajno određivanje nivoa glomerularne filtracije. Kako u našoj sredini još nije zaživela ova metoda od pomoći nam je određivanje klirensa uree i kreatinina.
- Aktivnost renina u plazmi
  - Iako određivanje aktivnosti renina u plazmi može da pruži značajne prognostičke informacije, ovaj test se obično radi kod osoba sa sumnjom na postojanje hipertenzije sa niskim koncentracijama renina (primarni hiperaldosteronizam) (90); takodje, ovaj test može dati korisne informacije u evaluaciji rezistentne hipertenzije (91)
- Ambulatorno merenje krvnog pritiska
- Ehokardiografija
  - Hipertrofija leve komore je često prisutna u bolesnika sa hipertenzijom i može se otkriti uz pomoć elektrokardiografije i ehokardiografije. Medjutim, ehokardiografija je metoda izbora, jer je senzitivnost različitih elektrokardiografskih kriterijuma za dijagnozu hipertrofije leve komore niska (7-35% za blagu, odnosno 10-50% za umerenu i tešku hipertrofiju leve komore) (92). Hipertrofija leve komore se definiše kao porast mase leve komore zbog zadebljanja njenih zidova i/ili uvećanja njene šupljine. Kod hipertenzije je prisutno zadebljanje zidova leve komore, najčešće bez uvećanja njene šupljine i rezultat je hronično povišenog sistolnog opterećenja (afterload), koje dovodi do značajnog povećanja broja sarkomera u kardiomiocitima. Masa leve komore se može izračunati uz pomoć dvodimenzionalne ehokardiografije (modifikovana Simpsonova metoda) i može biti (93):
    - Lako uvećana – procenjena masa leve komore od 201-227 g (103-116 g/m<sup>2</sup>) za muškarce, odnosno 151-171 g (89-100 g/m<sup>2</sup>) za žene
    - Umereno uvećana – procenjena masa leve komore od 228-254 g (117-130 g/m<sup>2</sup>) za muškarce, odnosno 172-192 g (101-112 g/m<sup>2</sup>) za žene
    - Veoma uvećana – procenjena masa leve komore od ≥255 g (≥131 g/m<sup>2</sup>) za muškarce, odnosno ≥193 g (≥113 g/m<sup>2</sup>) za žene

Osim apsolutnog povećanja mase, od važnosti su i geometrijske promene leve komore (94). Bolesnici bez povećanja apsolutne mase leve komore, ali sa povećanjem debljine zidova ili povećanjem odnosa debljine zidova i dijametra šupljine leve komore (tzv. koncentrično remodelovanje), imaju

jednako lošu prognozu kao i bolesnici kod kojih su istovremeno uvećane i masa leve komore i debljina zidova (koncentrična hipertrofija) (95). Hipertenzija dovodi i do pojave intersticijalne fibroze (96). Uvećana masa leve komore i intersticijalna fibroza povećavaju krutost leve komore, što dovodi do dijastolne disfunkcije i povećanja pritiska punjenja na kraju dijastole. Dijastolna disfunkcija se može otkriti uz pomoć različitih ehokardiografskih metoda (Doppler ehokardiografija, tkivni Doppler).

- Fundoskopija

- Hipertenzija je direktno ili indirektno povezana sa nastankom očnih oboljenja (97). Kao direktna posledica povišenog krvnog pritiska nastaju hipertenzivna retinopatija, horoidopatija i optička neuropatija. Takođe, hipertenzija je direktan faktor rizika za nastanak tromboze retinalne vene i arterije, embolije retinalne arterije i dijabetičke retinopatije. Hipertenzija može da ubrza progresiju nevaskularnih bolesti oka, kao što su makularna degeneracija ili glaukom. S obzirom na to da se krvni sudovi retine mogu evaluirati neinvazivno, direktnom vizualizacijom putem fundoskopije, trebalo bi da ona bude obavezni deo pregleda svakog bolesnika sa novootkrivenom hipertenzijom (98). Najčešća komplikacija hipertenzije je hipertenzivna retinopatija, koja se karakteriše mikrovaskularnim promenama, a na osnovu nalaza fundoskopije se klasifikuje u tri stadijuma:

- Blaga – suženje retinalnih arteriola usled vazospazma, zadebljanje ili opacifikacija retinalnih arteriola, arteriovenski prekid
- Umerena – hemoragije (plamičaste ili tačkaste), „mekani“ eksudati, i mikroaneurizme
- Teška – sve navedeno, uz edem optičkog diska; ovo stanje zahteva hitno snižavanje krvnog pritiska

Sa adekvatnom terapijom hipertenzije može doći do regresije hipertenzivne retinopatije (99).

- Ultrasonografija krvnih sudova

- Hipertenzija je povezana i sa vaskularnom hipertrofijom i aterosklerozom. Debljinu kompleksa intima-medija u karotidnim i femoralnim arterijama, moguće je koristiti kao pokazatelj subkliničkog oštećenja ciljnih organa arterijskom hipertenzijom (100). Krutost arterija, izračunata kao brzina pulsog talasa u aorti između karotidnih i femoralnih arterija, takođe je prediktor ateroskleroze i neželjenih kardiovaskularnih događaja (101)
- Određivanje odnosa krvnog pritiska izmerenog na rukama i nogama (u anglosaksonskoj literaturi poznato kao «ankle-to-brachial index») pomaže

u detekciji periferne arterijske bolesti, koja može biti komplikacija arterijske hipertenzije.

- Kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca
  - Ove visoko specijalizovane dijagnostičke tehnike primenjuju se kada je neophodno utvrditi postojanje i stepen oštećenja centralnog nervnog sistema i vaskularnih struktura (aorte i njenih grana)

## Procena apsolutnog individualnog kardiovaskularnog rizika

Hipertenzija je kvantitativno najzastupljeniji faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, daleko češći od dijabetesa, pušenja i dislipidemije (102). Hipertenzija povećava rizik od nastanka šloga, infarkta miokarda, srčane insuficijencije i periferne vaskularne bolesti. Prema podacima iz Framingamske studije, prve manifestacije kardiovaskularnih bolesti nakon što je postavljena dijagnoza hipertenzije su kod muškaraca infarkt miokarda, a kod žena šlog (103). Brojne epidemiološke studije pokazale su da se rizik i od infarkta miokarda i od šloga progresivno povećava sa postepenim porastom krvnog pritiska iznad 115/75 mmHg (104,105,106). Kao što je jasno pokazano u Framingamskoj studiji, različiti faktori rizika imaju aditivni efekat na verovatnoću nastanka kardiovaskularnih bolesti (107). Pored hipertenzije, to su starije životno doba, povišene vrednosti holesterola, niske vrednosti HDL-holesterola, dijabetes, pušenje i elektrokardiografski procenjena hipertrofija leve komore. Bolesnici sa hipertenzijom koji nemaju neki od pobrojanih faktora rizika imaju relativno niži rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti u odnosu na bolesnike koji nemaju hipertenziju, ali imaju više drugih faktora rizika (107,108). Iako su se rezultati Framingamske studije pokazali tačnim i primenjivim u različitim grupama bolesnika, oni se ne mogu generalno prihvatiti za procenu kardiovaskularnog rizika u opštoj populaciji (109). U ovom vodiču preporučuje se SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) sistem za procenu apsolutnog individualnog kardiovaskularnog rizika za desetogodišnji period (110).

Njegove prednosti u odnosu na Framingamski sistem za procenu kardiovaskularnog rizika su:

- primenljiviji je na Evropsku populaciju
- bazira se na određivanju ukupnog kardiovaskularnog rizika, a ne samo rizika za nastanak koronarnih događaja
- odnosi se samo na fatalne, a ne na kombinovane (fatalne i nefatalne) kardiovaskularne događaje.

U Tabeli 1 prikazan je približan desetogodišnji rizik od kardiovaskularnih bolesti prema SCORE sistemu za zemlje visokog rizika među kojima se nalazi i Srbija. Procenjeni rizik prema SCORE sistemu <4% smatra se niskim, 4-5% umerenim, 5-8% visokim, a >8% vrlo visokim. U Tabeli 2 prikazana je stratifikacija apsolutnog desetogodišnjeg rizika prema vrednostima krvnog

pritiska, prisutnim faktorima rizika (starosna dob za muškarce >55 godina, a za šene >65 godina; dislipidemija; gojaznost – indeks telesne mase  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , odnosno obim struka  $\geq 94$  za muškarce cm i  $\geq 80$  cm za žene; pušenje; porodična anamneza o ranim kardiovaskularnim bolestima – muškarci pre 55 godine i žene pre 65 godine), prisustvu dijabetesa melitusa, oštećenja ciljnih organa i udruženih kliničkih stanja.

Prediktivnu vrednost za kardiovaskularne događaje tokom čitavog života imaju sistolni i pulsni pritisak, a dijastolni pritisak samo do 60. godine života.

### **Zašto lečiti arterijsku hipertenziju?**

Rezultati meta-analiza i velikih randomizovanih, placebo kontrolisanih, dvostruko slepih studija pružili su nepobitne dokaze da smanjenje krvnog pritiska smanjuje incidenciju fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja. Lečenje arterijske hipertenzije dovodi do smanjenja incidencije moždanog udara za 35-40%, akutnog infarkta miokarda za 20-25% i srčane insuficijencije za više od 50%. Povoljni efekti lečenja arterijske hipertenzije pokazani su u svim starosnim grupama, rasama i kod bolesnika oba pola (2,3,8,11). Pojedine grupe antihipertenziva u većoj meri preveniraju određene kardiovaskularne događaje, i to nezavisno od smanjenja krvnog pritiska. Međutim, ovi efekti su manji od efekta koji se ostvaruje samim smanjenjem krvnog pritiska.

### **Ciljevi lečenja i prevencije**

Osnovni cilj lečenja arterijske hipertenzije je maksimalno dugoročno smanjenje ukupnog kardiovaskularnog rizika, što podrazumeva smanjenje vrednosti krvnog pritiska, ali i kontrolu svih pridruženih promenljivih faktora rizika (3,11). Krvni pritisak treba smanjiti ispod 140/90 mmHg kod svih bolesnika (111,112,113).

Tvrđnja da nižim ciljnim vrednostima krvnog pritiska (<130/80 mmHg) treba težiti kod bolesnika sa dijabetesom, hroničnom bubrežnom insuficijencijom, prethodnim infarktom miokarda ili šlogom je pretrpela izvesne korekcije (4,111,114,115,116,117). One su usledile zbog nedostatka pouzdanih dokaza da je smanjenje vrednosti arterijskog pritiska < 130/80mmHg kod pacijenata sa pridruženim dijabetesom i kardiovaskularnim bolestima dalo veću dobit. Tačnije, najnovijim istraživanjem nije potvrđeno postojanje dokaza da smanjenje krvnog pritiska na normalne vrednosti (sistolni krvni pritisak <130 mmHg) kod bolesnika sa dijabetesom melitusom i visokim kardiovaskularnim rizikom, redukuje incidenciju kardiovaskularnih događaja (7). Prema revidiranim preporukama Evropskog udruženja za hipertenziju, ciljna vrednost kojoj se teži je za sistolni pritisak od 130-139 mmHg, a za dijastolni od 80-85mmHg (4). Jedino u slučaju da kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom proteinurija prelazi 1g za 24 časa, ciljne vrednosti krvnog pritiska su niže (<125/75 mmHg) (118,119,120). Postizanje navedenih ciljnih vrednosti krvnog pritiska može biti otežano i pored istovremene

primene više antihipertenziva. Teškoće u lečenju arterijske hipertenzije se posebno očekuju kod starijih bolesnika, kao i onih sa dijabetesom, gojaznošću i već prisutnim oštećenjima kardiovaskularnog sistema.

### Početak lečenja

Odluku o započinjanju lečenja arterijske hipertenzije treba doneti na osnovu visine sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i ukupnog kardiovaskularnog rizika (Tabela 2, Ref. 3,4). Postojanje visokog i vrlo visokog kardiovaskularnog rizika zahteva neposredno započinjanje farmakološke terapije (čak i na nivou visokog-normalnog krvnog pritiska). S druge strane, kod bolesnika u prvom stadijumu hipertenzije, a bez faktora rizika, farmakološko lečenje se može odložiti u kraćem vremenskom intervalu (do tri meseca), do sagledavanja učinka nefarmakoloških mera lečenja.

Osnovni principi farmakološkog lečenja arterijske hipertenzije su sledeći:

1. Farmakološko lečenje treba započeti odmah kod bolesnika u drugom i trećem stadijumu arterijske hipertenzije, kao i kod bolesnika u prvom stadijumu, ukoliko je kardiovaskularni rizik visok ili veoma visok (3,4,11).
2. Kod bolesnika sa umerenim kardiovaskularnim rizikom i arterijskom hipertenzijom prvog stepena, farmakološko lečenje se može odložiti nekoliko nedelja. Ukoliko za to vreme nefarmakološke mere ne daju rezultat, treba započeti primenu antihipertenziva (4,121,122).
3. Početak farmakološkog lečenja već u stadijumu visokog-normalnog krvnog pritiska opravdan je kod pacijanata sa visokim ili vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom (bolesnici sa dijabetesom, bubrežnom insuficijencijom i dokazanom kardiovaskularnom bolešću) (116,123,124).

### Nefarmakološke mere

Primena ovih mera savetuje se svim bolesnicima, sa ciljem da se snizi krvni pritisak i smanji doza i broj antihipertenzivnih lekova potrebnih za dostizanje ciljnih vrednosti. Nefarmakološke mere se savetuju i bolesnicima sa visoko-normalnim krvnim pritiskom (125). Nefarmakološke mere (redukcija telesne težine, fizička aktivnost, ograničen unos soli, alkohola i zasićenih masti) značajno smanjuju krvni pritisak, ali komplikacija bolesnika se smanjuje tokom vremena (126). Pored usmenog saveta, bolesniku treba dati konkretan predlog mera i u pisanom obliku. Preporuke nefarmakoloških mera i njihov efekat na smanjenje krvnog pritiska prikazani su u Tabeli 3. Prestanak pušenja treba savetovati svim bolesnicima sa hipertenzijom, kao opštu meru smanjenja kardiovaskularnog rizika, iako ne dovodi do smanjenja krvnog pritiska (127). Promena načina života i ishrane poboljšava regulisanje krvnog pritiska i kada je započeta terapija

antihipertenzivnim lekovima. Međutim, većina bolesnika tokom godinu dana prestane da se pridržava predloženih nefarmakoloških mera, te je nepohodna provera komplijanse kao i ohrabrivanje da se sa merama nastavi (126).

## Farmakološko lečenje

Osnovni principi farmakološkog lečenja hipertenzije podrazumevaju dobru kontrolu krvnog pritiska uz smanjenje ukupnog individualnog kardiovaskularnog rizika, morbiditeta i mortaliteta.

Korist od lečenja arterijske hipertenzije prevashodno se ostvaruje samim smanjenjem krvnog pritiska (3,11). Kako je kod više od dve trećine bolesnika potrebno više od jednog leka za adekvatnu kontrolu krvnog pritiska, identifikovanje leka prvog izbora često je nepotrebno (128). Međutim, postoje kliničke situacije u kojima je određeni lek ili kombinacija lekova efikasnija od drugih.

Lečenje nekomplikovane esencijalne arterijske hipertenzije može biti započeto lekom iz bilo koje od pet vodećih grupa antihipertenziva: tiazidni diuretici, kalcijumski antagonisti, ACE-inhibitori (inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima), blokatori angiotenzinskih receptora i beta-blokatori (Slika 1, Ref. 3,11).

Rezultati velikih studija i meta-analiza su pokazali da lekovi iz navedenih 5 kategorija smanjuju kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, što nije pokazano za alfa-adrenergičke blokatore i antihipertenzive sa centralnim dejstvom. Iz tog razloga se poslednje dve klase antihipertenziva ne preporučuju kao lekovi prvog izbora, ali mogu doprineti postizanju ciljnih vrednosti krvnog pritiska u slučaju kada se lekovi drugih grupa loše podnose, ili kada je krvni pritisak loše regulisan i pored istovremene primene tri leka (129). Antihipertenzivni lekovi koji se najčešće koriste u praksi, sa uobičajenim načinom doziranja, prikazani su u Tabeli 4.

Pri izboru antihipertenziva treba voditi računa o sledećem (3):

1. Prethodna povoljna ili nepovoljna iskustva bolesnika sa određenom grupom antihipertenziva;
2. Postojanje subkliničkog ili manifestnog oštećenja ciljnih organa (4)
3. Dokazani efekti izabranog leka na kardiovaskularne faktore rizika prisutne kod bolesnika;
4. Postojanje drugih bolesti i stanja koji mogu biti kontraindikacija za primenu određenog leka (npr. giht i tiazidi) ili pak zajednička indikacija sa arterijskom hipertenzijom (npr. alfa-blokatori kod bolesnika sa hipertenzijom i benignom hiperplazijom prostate) –Tabela 5;
5. Mogućnost interakcije sa lekovima koji se već primenjuju zbog drugih bolesti;

6. Cena lečenja - kako za bolesnika, tako i za zdravstveni sistem. Međutim, niska cena leka ne treba da prevagne pri izboru, u odnosu na očekivanu efikasnost i podnošljivost leka;
7. Očekivana neželjena dejstva leka mogu biti uzrok loše komplijanse (npr. beta-blokatori i erektilna disfunkcija). O ovome treba voditi računa pri izboru leka, jer se i lekovi unutar iste grupe mogu značajno razlikovati po profilu neželjenih efekata;
8. Lekovi čije antihipertenzivni efekat traje 24 časa imaju jednostavno doziranje (jednom dnevno) što može poboljšati komplijansu (130).

### **Tiazidni diuretici**

U ovu grupu lekova se ubrajaju klasični tiazidni diuretici (hidrohlortiazid) i "tiazidima-slični" diuretici (indapamid).

Primena tiazidnih diuretika dokazano smanjuje kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Meta-analizom koja je obuhvatila 42 studije pokazano je da su tiazidni diuretici u niskoj dozi jednako efikasni kao i antihipertenzivi bilo koje druge grupe (beta-blokatori, ACE-inhibitori, kalcijumski antagonisti, AT1-blokatori) u prevenciji i smanjenju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (131,132). Povoljan odnos dobrih efekata i cene lečenja doprineo je da tiazidni diuretici budu preporučeni kao lekovi prve linije za lečenje nekomplikovane hipertenzije u JNC 7 preporukama (11). Međutim, rezultati nedavno objavljene meta-analize ukazali su na inferiornost hidrohlortiazida u dozi od 12.5-25 mg u 24-časovnoj kontroli krvnog pritiska, u odnosu na sve druge klase antihipertenziva (133). Uporedivo smanjenje krvnog pritiska postiže se dozom od 50 mg, ali su i neželjena dejstva hidrohlortiazida (hiponatremija, hipokalijemija, huperurikemija, insulinska rezistencija, rizik od naprasne smrti) dozno zavisna (134).

*Visoke doze tiazida dovode se u vezu i sa nepovoljnim efektima na metabolizam glukoze i masti. Međutim, u studijama u kojima je zabeležena češća pojava novih slučajeva dijabetesa melitusa najčešće su primenjivale kombinaciju beta-blokatora (mahom atenolola) i tiazida, tako da je teško razdvojiti njihov pojedinačan dijabetogeni potencijal (135). S druge strane, pokazano je da kombinacija ACE-inhibitora i indapamida smanjuje učestalost svih velikih vaskularnih događaja i smrti u bolesnika sa dijabetesom melitusom (136), dok su sami tiazidni diuretici efikasniji u prevenciji moždanog udara od ACE-inhibitora i srčane insuficijencije od blokatora kalcijumskih kanala (116,137).*

Tiazidni diuretici su kontraindikovani kod osoba sa gihtom, a obično se propisuju zajedno sa diureticima koji štede kalijum jer se time smanjuje rizik hipokalemije. Dugoročno dokazana je prednost ove grupe lekova u lečenju arterijske hipertenzije starih, posebno indapamida u populaciji veoma starih (8, 138).



## Beta-blokatori

Kombinacija beta-blokatora i tiazidnog diuretika dugo je bila prva terapijska strategija za koju je pokazano da smanjuje kardiovaskularni morbiditet i mortalitet u primarnoj prevenciji. Iako su rezultati postojećih meta-analiza jednim delom nepodudarni, pokazana je inferiornost beta-blokatora u odnosu na druge klase antihipertenziva u prevenciji šloga (137), ali prvobitno ne i u prevenciji infarkta miokarda i smrti (139). Rezultati novijih studija i meta-analiza dovode u pitanje efikasnost beta-blokatora i u prevenciji koronarne bolesti i smrti kardiovaskularnog porekla (9,140). Iz navedenih razloga, beta blokatori u vodećem britanskom vodiču za lečenje arterijske hipertenzije spadaju u lekove četvrte linije izbora (2).

S obzirom da su rezultati meta-analiza i velikih kliničkih studija o inferiornosti beta-blokatora nekonzistentni, oni se i dalje mogu koristiti kao jedna od inicijalnih terapijskih opcija u lečenju hipertenzije, posebno kod mlađjih osoba sa kontraindikacijama za druge grupe antihipertenziva ili sa dokazano povišenim simpatičkim tonusom. S druge strane, oni nisu lekovi prvog izbora kod osoba sa metaboličkim sindromom ili naglašenim komponentama metaboličkog sindroma, jer mogu dovesti do povećanja telesne težine (141) i poremećaja metabolizma lipida i glukoze (142, 143). Treba imati u vidu da se zaključci meta-analiza zasnivaju na studijama sa atenololom (oko 75% bolesnika uključenih u analize) i da ne postoje dokazi o nepovoljnim metaboličkim i hemodinamskim efektima novih generacija beta-blokatora koji imaju i druga (vazodilatatorna) svojstva (karvedilol, nebivolol) (144, 145).

Ukoliko se lečenje arterijske hipertenzije započne beta-blokatorom i ne postignu ciljne vrednosti krvnog pritiska, treba izbegavati tiazidni diuretik kao lek drugog izbora, kako bi se smanjio rizik od pojave dijabetesa melitusa.

## Blokatori kalcijumskih kanala

Verapamil, diltiazem i nove generacije dihidropiridina (amlodipin, felodipin, lerkandipin, lacidipin) mogu se ravnopravno koristiti kao lekovi prve linije za lečenje nekomplikovane arterijske hipertenzije (3,11). Dokazana je njihova korist u lečenju arterijske hipertenzije starih osoba (36) i kod osoba sa pridruženom koronarnom bolešću (146).

Lekovi ove grupe su efikasniji od diuretika i beta-blokatora u usporavanju napredovanja ateroskleroze karotidnih arterija (147,148). Njihova prednost je metabolička neutralnost (140). Kalcijumski antagonisti se ne preporučuju kod osoba sa srčanom insuficijencijom (137). Kao i blokatori sistema renin-angiotenzin, kalcijumski antagonisti utiču na regresiju vaskularnog remodelovanja malih sudova (149).



## **Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE-inhibitori)**

ACE-inhibitori su dokazano efikasni u uspoređenju progresije bubrežne slabosti (150,151), smanjenju incidencije dijabetesa melitusa (113,137,140,152,153), infarkta miokarda (15,155) i ukupnog kardiovaskularnog mortaliteta (154,155).

ACE-inhibitori imaju prednost u odnosu na druge antihipertenzive u lečenju arterijske hipertenzije udružene sa srčanom slabošću, sniženom sistolnom funkcijom leve komore, dijabetesom melitusom i visokim kardiovaskularnim rizikom (3). Kontraindikovani su u trudnoći, dojenju, bilateralnoj stenozii bubrežnih arterija i hiperkalemiji.

## **Blokatori receptora angiotenzina II (AT1-blokatori, ARB, sartani)**

Lekovi iz ove grupe, kao i ACE inhibitori, poboljšavaju prognozu bolesnika usporavanjem progresije bubrežne slabosti (156,157) i smanjivanjem incidencije dijabetesa melitusa (158) i šloga (159). Jednako su efikasni kao ACE-inhibitori u prevenciji šloga i srčane insuficijencije, a isto ili nešto manje efikasni u smanjenju rizika infarkta miokarda i smrti kardiovaskularnog porekla (160,161,162).

U odnosu na ACE-inhibitore, primena AT1-blokatora je udružena sa manjom incidencijom kašlja i angioneurotskog edema, ali i sa većim rizikom od hipotenzije. Ne preporučuje se istovremena primena ACE-inhibitora i AT1-blokatora u cilju lečenja arterijske hipertenzije (5).

Rezultati jedne skorašnje meta-analize koji ukazuju na mogući uticaj ove grupe lekova na pojavu karcinoma, pobudili su polemike o sigurnosti primene AT1-blokatora (163). Medjutim, na osnovu rezultata više studija i nekoliko meta-analiza, koje su obuhvatile oko 156,000 bolesnika, o riziku primene AT1-blokatora, zaključeno je da ona nije udružena sa povišenim rizikom od javljanja karcinoma. Ovo je i zvaničan stav američke agencije za hranu i lekove (US Food and Drug Administration, saopštenje od 06-02-2011) (164). Takođe, nedavno objavljenom velikom nacionalnom studijom pobijena je značajna povezanost primene AT1-blokatora i nastanak novonastalih karcinoma (165).

## **Kombinovanje antihipertenziva**

Kod dve trećine bolesnika nije moguće kontrolisati arterijsku hipertenziju samo jednim lekom, već je neophodna kombinacija najmanje dva leka. Istovremena primena dva antihipertenzivna leka se predlaže kada je (3,11):

- terapija jednim lekom neuspešna nakon 4 nedelje lečenja, ili
- krvni pritisak inicijalno veći za >20/10 mmHg od ciljnih vrednosti, ili

- krvni pritisak između 140-179/90-109 mmHg uz visok kardiovaskularni rizik, ili
- krvni pritisak >180/100 mmHg, bez obzira na broj prisutnih faktora rizika.

Antihipertenzivi se mogu kombinovati primenom dva leka istovremeno ili primenom fiksne kombinacije dva leka u jednoj tableti. Započinjanje terapije kombinacijom dva leka povećava se verovatnoća blagovremenog postizanja ciljnih vrednosti krvnog pritiska i to, po pravilu, manjim dozama lekova nego kada bi se komponente kombinacije propisivale odvojeno (11). Samim tim, učestalost dozno-zavisnih neželjenih efekata je manja (166, 167). Prednost fiksne kombinacije je u jednostavnijem doziranju, boljoj komplijansi i teorijski nižoj ceni u odnosu na zbir pojedinačnih cena lekova koje čine kombinaciju (166)\*\*.

### **Izbor kombinacije antihipertenziva**

Kombinovanje novih antihipertenziva može biti efikasnije u odnosu na tradicionalnu kombinaciju beta-blokatora i tiazidnih diuretika (Slika 2). Kombinacija ACE-inhibitora i kalcijumskih antagonista je superiorna u redukciji kardiovaskularnog rizika u odnosu na kombinaciju beta-blokatora i diuretika (140), kao i na kombinaciju ACE-inhibitora i diuretika (6).

U odsustvu disfunkcije leve komore, srčane insuficijencije i bubrežne slabosti sa proteinurijom, kombinacija ACE-inhibitora i AT1-blokatora nije superiorna u prevenciji kardiovaskularnog rizika u odnosu na samostalnu primenu ACE-inhibitora. S druge strane, istovremena primena ACE- inhibitora i AT1-blokatora izgleda da je udružena sa većim rizikom od hipotenzije i progresije oštećenja bubrežne funkcije (5).

Zbog mogućeg oštećenja i pogoršanja bubrežne funkcije, kreatinin i kalijum u serumu se moraju kontrolisati najkasnije nakon dve nedelje od uvođenja terapije - povećanje kreatinina za 20-30% u odnosu na početne vrednosti zahteva prekid kombinovane terapije ACE-inhibitorima i AT1- blokatorima.

### **Rezistentna arterijska hipertenzija**

Arterijska hipertenzija se smatra rezistentnom (refrakternom) ukoliko se ciljne vrednosti krvnog pritiska ne postižu i pored primene adekvantnih doza tri antihipertenziva, od kojih je

---

2\* Napomena: Fiksne kombinacije antihipertenziva se ne nalaze na pozitivnoj listi lekova Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje kao lekovi prve linije za lečenje arterijske hipertenzije. Mogu se propisati o trošku fonda tek nakon tromesečnog lečenja arterijske hipertenzije kombinacijom pojedinačnih lekova.

jedan diuretik (3,11). **Bolesnike sa rezistentnom hipertenzijom treba uputiti specijalisti**, zbog često prisutnih oštećenja ciljnih organa i visokog kardiovaskularnog rizika, kao i ispitivanja vezanih za isključivanje sekundarnih oblika arterijske hipertenzije.

Pre postavljanja dijagnoze rezistentne hipertenzije potrebno je isključiti hipertenziju belog mantila i pseudohipertenziju. Korišćenje nedovoljno velikih manžetni za merenje pritiska kod osoba sa velikim obimom nadlaktice može dati lažno povišene vrednosti krvnog pritiska.

Najčešći uzroci rezistentne hipertenzije su **neredovno uzimanje propisane terapije, nepoštovanje nefarmakoloških mera lečenja** (posebno, ograničenja unosa alkohola i soli, kao i smanjenja telesne mase), kao i **uzimanje supstanci koje podižu krvni pritisak ili umanjuju dejstvo antihipertenziva** (nesteroidni antiinflamatorni lekovi, redje glukokortikoidi, kokain). U ostale uzroke rezistentne hipertenzije ubrajaju se **ireverzibilno oštećenje ciljnih organa i postojanje hipervolemije**, usled nedovoljne diuretske terapije, visokog unosa soli, progresivne bubrežne insuficijencije i hiperaldosteronizma.

Prva mera u lečenju rezistentne hipertenzije je **reevaluacija bolesnika, kako bi se isključilo postojanje sekundarnih uzroka hipertenzije** (stenoza renalnih arterija, koarktacija aorte, feohromocitom, primarni aldosteronizam, Kušingov sindrom).

Terapija rezistentne arterijske hipertenzije najčešće uključuje istovremenu primenu više od tri leka u maksimalnim dozama koje bolesnik toleriše, kao i uključivanje lekova iz grupe centralnih antihipertenziva, antagonista aldosterona i alfa-blokatora (168,169). Ne postoje dokazi iz velikih randomizovanih studija koji bi poslužili kao vodič u optimalnom izboru trećeg, četvrtog i petog antihipertenziva u lečenju rezistentne arterijske hipertenzije. Prema trenutno dostupnim dokazima, ukoliko je potrebna istovremena primena tri leka, predlaže se kombinacija blokatora sistema renin-angiotenzin (ACE inhibitor ili AT1-blokatori), kalcijumskih antagonista i diuretika, u adekvatnim dozama (4).

## **Lečenje hipertenzije u posebnim populacijama bolesnika**

### **Dijabetes melitus**

Kod bolesnika sa dijabetesom melitusom treba insistirati na nefarmakološkim merama, posebno redukciji telesne težine i unosa soli (170). Farmakološka terapija se započinje i kada je krvni pritisak u rangu visoko-normalnog (171). Rigorozna kontrola krvnog pritiska u bolesnika sa dijabetesom melitusom usporava progresiju dijabetesne nefropatije i retinopatije (172,173,174).

*Pokazano je da kod bolesnika sa dijabetesom melitusom smanjenje sistolnog krvnog pritiska za svakih 10 mmHg smanjuje stopu mortaliteta udruženu za dijabetesom za 15%, stopu infarkta miokarda za 11% i stopu mikrovaskularnih komplikacija za 13% (175).*

Terapija se može započeti bilo kojim lekom iz jedne od 5 velikih grupa antihipertenziva, ali treba imati u vidu da monoterapija najčešće nije dovoljna. Zbog renoprotektivnog dejstva i antiproteinurijskog efekta, blokatori sistema renin-angiotenzin-aldosteron (ACE-inhibitori ili AT1- blokatori) se predlažu kao standardni lekovi u svim kombinacijama antihipertenziva (176). Zbog najčešće visokog kardiovaskularnog rizika, predlaže se kontrola svih faktora rizika, što najčešće uključuje i propisivanje statina (177).

### **Bubrežna insuficijencija**

Bubrežna disfunkcija i insuficijencija povezane su sa vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom (178). S tim u vezi, bolesti kardiovaskularnog sistema su najčešći uzrok smrti bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Usporavanje daljeg napredovanja bubrežne insuficijencije zahteva striktnu kontrolu krvnog pritiska (ciljna vrednost <130/80 mmHg) i smanjivanje proteinurije na najmanju moguću meru.

Kombinovana primena nekoliko antihipertenziva (uključujući diuretike Henleove petlje) može biti neophodna za postizanje ciljnih vrednosti krvnog pritiska. Proteinurija se može smanjiti primenom ACE-inhibitora, AT2-blokatora ili njihovom istovremenom primenom (179,180,181).

Zbog vrlo visokog kardiovaskularnog rizika, treba razmotriti propisivanje acetil-salicilne kiseline i statina uz antihipertenzivnu terapiju (3). Pored dokazanog efekta u prevenciji kardiovaskularnih događaja, moguće je da acetil-salicilna kiselina ima i blag efekat na sniženje krvnog pritiska, ukoliko se primeni uveče. Iako nepobitni dokazi o antihipertenzivnom dejstvu acetil-salicilne kiseline nisu dostupni, treba razmotriti njenu primenu u večernjoj dozi (182).

### **Cerebrovaskularna bolest**

Kod bolesnika sa prethodnim šlogom ili tranzitornim ishemijskim atakom, lečenje arterijske hipertenzije značajno smanjuje rizik ponovnog šloga i kardiovaskularnih događaja (116,183, 184). Rezultati opservacionih studija sugerišu da se kongitivno propadanje i incidencija demencije mogu donekle usporiti lečenjem hipertenzije (185). Antihipertenzivna terapija je korisna kako kod hipertenzivnih bolesnika, tako i kod onih sa visoko-normalnim krvnim pritiskom.

Nema dokaza da je smanjenje krvnog pritiska, ukoliko se ne radi o kritično visokim vrednostima, korisno kod bolesnika sa akutnim cerebrovaskularnim insultom, te se lečenje hipertenzije predlaže po stabilizaciji bolesnika, najčešće nekoliko dana nakon cerebrovaskularnog događaja (186). Obazrivo smanjenje krvnog pritiska u akutnoj fazi cerebrovaskularnog insulta preporučuje se samo kod bolesnika sa izrazito visokim vrednostima krvnog pritiska (>220/120-140 mmHg), i to za 10-15% (187). U ove svrhe se predlaže primena natrijum-nitroprusida (obavezno preko infuzione pumpe). S druge strane, krvni pritisak veći od

185/110 mmHg je kontraindikacija za primenu alteplaze u prva tri sata od nastanka ishemijskog šloga. Ukoliko tokom primene trombolitika dodje do porasta krvnog pritiska iznad 180/105 mmHg, potrebno je obazrivo smanjenje krvnog pritiska primenom intravenskih antihipertenziva (188).

Kako dokazi iz raspoloživih studija ukazuju da se korist lečenja dominantno ostvaruje smanjenjem krvnog pritiska *per se*, lekovi svih grupa i njihove kombinacije se mogu koristiti kod bolesnika sa cerebrovaskularnim bolestima. Medjutim, postoje dokazi da kombinacija ACE-inhibitora i tiazidnog diuretika smanjuje rizik ponovnog šloga za 43% i da je ta kombinacija superiorna u odnosu na samostalnu primenu ACE-inhibitora (116).

### **Atrijalna fibrilacija**

Arterijska hipertenzija je značajan faktor rizika za pojavu atrijalne fibrilacije (189). S druge strane kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i antikoagulantnom terapijom potrebna je striktna kontrola krvnog pritiska kako bi se smanjio rizik od intrakranijalnog krvarenja (190).

Lekovi izbora kod bolesnika sa permanentnom atrijalnom fibrilacijom i arterijskom hipertenzijom su beta-blokatori i nedihidropiridinski kalcijumski antagonisti (verapamil i diltiazem), jer uz antihipertenzivni učinak doprinose kontroli komorske frekvence (3,11). Prednost treba dati AT1-blokatorima, jer je njihova primena udružena sa manjom incidencijom novih slučajeva atrijalne fibrilacije, a zbog njihovog antiprotrofičnog delovanja (191,192,193).

### **Koronarna bolest**

Nakon infarkta miokarda, rana primena beta-blokatora, ACE-inhibitora (posebno ramiprila i perindoprila) i AT1-blokatora smanjuje rizik ponovnog javljanja infarkta i smrti (194,195,196,197,198).

Povoljni efekti terapije mogu se pripisati specifičnim karakteristikama lekova, a manjim delom i smanjenju krvnog pritiska. Agresivna terapija hipertenzije smanjuje mortalitet, ali prilikom kliničkih kontrola treba voditi računa o vrednostima dijastolnog krvnog pritiska. Bolesnici sa okluzivnim promena na koronarnim arterijama i hipertrofijom leve komore imaju povećan rizik od koronarnih događaja ukoliko je dijastolni pritisak nizak (<55-60 mmHg-fenomen J krive) (199).

Kod bolesnika sa hipertenzijom i anginom pektoris, beta-blokatori predstavljaju lekove prvog izbora, osim u slučaju postojanja kontraindikacija. Ukoliko se primenom beta-blokatora ne postigne kontrola simptoma i krvnog pritiska, u terapiju treba uvesti i dugodelujući dihidropiridinski kalcijumski antagonist (amlodipin, felodipin, lerkanidipin). Ukoliko su beta-blokatori kontraindikovani, terapiju započeti nekim od kalcijumskih antagonistista (nedihidropiridinskim ili dugodelujućim dihidropiridinskim). Ne preporučuje se primena

kratkodelujućih dihidropiridinskih kalcijumskih antagonista (nifedipin), posebno ukoliko se istovremeno ne primenjuju beta-blokatori (mogućnost nastanka refleksne tahikardije).

### **Srčana insuficijencija**

Dokazana je korist lečenja arterijske hipertenzije kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Prednost se daje beta-blokatorima, ACE-inhibitorima, AT1-blokatorima i diureticima, uključujući diuretike Henleove petlje i antagonoste aldosterona, kod bolesnika sa ejectionom frakcijom leve komore manjom od 40% (11,200,201). Kalcijumske antagoniste treba izbegavati, osim ukoliko su neophodni za kontrolisanje krvnog pritiska (rezistentna hipertenzija) ili anginoznih tegoba, i tada se daju samo dugodelujući dihidropiridini.

**Dijastolna srčana insuficijencija** je česta kod bolesnika sa dugotrajnom arterijskom hipertenzijom. Trenutno ne postoje dokazi o superiornosti bilo koje grupe antihipertenziva u lečenju ovih bolesnika (3).

### **Metabolički sindrom**

Metabolički sindrom podrazumeva istovremeno postojanje arterijske hipertenzije (uz napomenu da dijagnoza podrazumeva ambulantno merene vrednosti  $\geq 130/85$  mmHg), abdominalne gojaznosti, insulinske rezistencije i dislipidemije (202). U odnosu na normalnu populaciju, osobe sa metaboličkim sindromom imaju 2-4 puta veći kardiovaskularni rizik (203), kao i 5-9 puta veće šanse da razviju dijabetes melitus (204,205).

Većina bolesnika sa metaboličkim sindrom ima visoko-normalan krvni pritisak ili hipertenziju prvog stepena (11). Indikovane su dijagnostičke procedure radi procene supkliničkih oštećenja ciljnih organa. Osnova lečenja je insistiranje na promeni načina života, a tu se pre svega misli na redukciju telesne mase. Farmakološko lečenje započinje selekom koji ima najmanje izgleda da poveća rizik razvoja dijabetesa melitusa. Lekovi prve linije mogu biti ACE-inhibitori i AT1-blokatori, uz dodatak kalcijumskih antagonista i diuretika u maloj dozi, ako je to nepohodno (3). Kada postoje indikacije za primenu beta-blokatora, prednost se daje onim sa vazodilatatornim delovanjem. U slučaju postojanja dislipidemije, predlaže se propisivanje statina (202).

### **Periferna arterijska bolest**

Lečenje hipertenzije u bolesnika sa perifernom arterijskom bolešću smanjuje rizik infarkta miokarda, šloga, srčane insuficijencije i smrti, ali ne smanjuje simptome bolesti (11). Primena vazodilatatornih lekova, poput ACE-inhibitora, kalcijumskih antagonista, alfa-adrenergičkih blokatora i direktnih vazodilatatora ne smanjuje simptome, niti produžava klaudikacionu distancu (206,207,208).

Beta-blokatori nisu lekovi prvog izbora kod bolesnika sa perifernom arterijskom bolešću, ali se mogu koristiti za lečenje udružene koronarne bolesti ili srčane insuficijencije koje su česte kod ovih bolesnika, jer ne smanjuju značajno klaudikacionu distancu (209). Iako ne postoje čvrsti dokazi iz kliničkih studija, pri propisivanju beta-blokatora kod bolesnika sa perifernom arterijskom bolesti treba voditi računa o razlikama medju lekovima unutar same grupe. Treba dati prednost selektivnijim beta-blokatorima (npr. bisoprolol) i onima sa dokazanim vazodilatatornim efektima (npr. nebivolol).

## Starije osobe

Sistolni i dijastolni krvni pritisak rastu gotovo linearno sve do oko 55. godine života, kada sistolni pritisak nastavlja da raste, dok dijastolni stagnira ili pada. Usled gubitka elastičnosti arterija, izolovanu sistolnu hipertenziju ima oko 2/3 bolesnika starijih od 60 godina, odnosno, oko 3/4 bolesnika sa arterijskom hipertenzijom u 75. godini života (11).

Ciljne vrednosti krvnog pritiska su iste kao za mlađe bolesnike (<140/90 mmHg), ali je važno postepeno snižavati krvni pritisak, posebno kod vrlo starih bolesnika. Lečenje bi trebalo započeti manjim dozama i postepeno ih povećavati do postizanja ciljnih vrednosti krvnog pritiska, kako bi se izbegli neželjeni efekti. Kod starijih bolesnika, česte su i oscilacije krvnog pritiska, naročito nakon ustajanja, obroka ili vežbanja (210,211).

Tačno merenje krvnog pritiska može predstavljati problem kod starijih osoba. Nemogućnost manžetne tenziometra da adekvatno komprimuje brahijalnu arteriju usled gubitka elastičnosti, zadebljanja ili kalcifikacije arterije, može dati lažno visoke vrednosti krvnog pritiska (pseudohipertenzija)(212). Na pseudohipertenziju treba posumnjati kada adekvatno lečenje ne snižava krvni pritisak, a bolesnik navodi simptome koji ukazuju na postojanje ortostatske hipotenzije (213).<sup>§\*</sup> Kod manjeg broja starijih bolesnika, naročito kod pušača, uzorok hipertenzije (ili pogoršanja hipertenzije) može biti stenoza renalnih arterija (renovaskularna hipertenzija) (215).

Lečenje se može započeti bilo lekom iz bilo koje od 5 grupa. Prednost u lečenju izolovane sistolne hipertenzije, koja je česta kod starijih bolesnika, daje se tiazidnim diureticima (posebno indapamidu), kalcijumskim antagonistima i ACE-inhibitorima (3). Često je potrebno terapiju hipertenzije prilagoditi drugim oboljenjima kardiovaskularnog i drugih organskih sistema, koja su česta u ovoj populaciji.

---

<sup>§\*</sup> Pseudohipertenzija se može potvrditi primenom Osler-ovog manevra prilikom merenja krvnog pritiska i isključivanjem oštećenja ciljnih organa. Oslerov manevar se retko izvodi, a dovodi se u pitanje i njegova klinička vrednost (214). Izvodjenje: Nakon merenja sistolnog krvnog pritiska, ponovo naduvati manžetnu sfingomanometra iznad izmerene vrednosti sistolnog krvnog pritiska i palpirati radijalni puls (Osler-ov manevar). Ukoliko se puls i dalje palpira (nemogućnost manžetne da adekvatno komprimuje arteriju usled gubitka elastičnosti), kod bolesnika se najverovatnije radi o pseudohipertenziji.



## Ortostatska hipotenzija

Prilikom ustajanja iz ležećeg položaja normalno dolazi do manjeg pada sistolnog i manjeg porasta dijastolnog krvnog pritiska. Ukoliko pri prelasku iz ležećeg u stojeći položaj dodje do pada sistolnog krvnog pritiska za  $>20\text{mmHg}$  i/ili dijastolnog za  $>10\text{ mmHg}$ , govorimo o ortostatskoj hipotenziji. Među uzroke ortostatske hipotenzije se ubrajaju dehidracija, disfunkcija baroreceptora, autonomna insuficijencija, kao i primena lekova sa vazodilatatornim dejstvom (posebno alfa-blokatora ili kombinovanih alfa- i beta-blokatora). Ortostatska hipotenzija je češća kod bolesnika sa dijabetesom melitusom i starijih osoba, a udružena je sa povećanom incidencijom padova, fraktura i prerane smrti (216,217,218). Savetuje se povremeno merenje krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju kod svih bolesnika iznad 50.godina starosti, kao i postepeno uvođenje antihipertenzivne terapije (11).

## Arterijska hipertenzija kod žena

Odgovor na antihipertenzivne lekove i korist od lečenja arterijske hipertenzije kod žena sličan je kao kod muškaraca. Treba izbegavati primenu ACE-inhibitora i AT2-blokatora kod žena u generativnom dobu zbog potencijalnih teratogenih efekata u trudnoći (3,11).

Oralni kontraceptivi (uključujući i one sa malim sadržajem estrogena) povećavaju rizik javljanja arterijske hipertenzije, infarkta miokarda i šloga (219). Kod bolesnica sa arterijskom hipertenzijom predlaže se primena kontraceptivnih pilula koje sadrže samo progesteron (220).

## Arterijska hipertenzija u trudnoći

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći (posebno preeklampsija) negativno utiču na razvoj ploda i ishod trudnoće, pri čemu ugrožavaju život majke (3).

U praksi, pri vrednostima krvnog pritiska od 140-149/90-95 mmHg regulisanje hipertenzije najpre treba pokušati nefarmakološkim merama. Trudnici se savetuje smanjenje aktivnosti, ali ne i smanjenje telesne težine, jer se time smanjuje težina ploda (221). Nije pokazana dobit od primene suplemenata kalcijuma i ribljeg ulja, kao ni primena niskih doza aspirina (222,223,224). Međutim, profilaktička primena aspirina u malim dozama može se preporučiti kod trudnica koje su imale preeklampsiju u prethodnim trudnoćama. Sistolni krvni pritisak  $\geq 170\text{ mmHg}$  ili dijastolni  $\geq 110\text{ mmHg}$  u trudnica, treba smatrati urgentnim stanjem koje zahteva hospitalizaciju (3).

Lekovi izbora za lečenje arterijske hipertenzije u trudnoći su metildopa, labetalolol (nije registrovan u Srbiji), kalcijumski antagonisti i (ako je neophodno) beta-blokatori (225). Atenolol treba izbegavati, jer se dovodi u vezu sa usporenjem rasta ploda (226). ACE- inhibitori i AT1- blokatori su apsolutno kontraindikovani. Lek izbora za lečenje preeklampsije sa edemom pluća je nitroglicerol (3). Zbog smanjenog volumena plazme, terapija diureticima se ne preporučuje ili



se daju uz oprez (11). U hipertenzivnim krizama u trudnoći indikovana je intravenska primena labetalola (nije registrovan u Srbiji), kao i peroralna primena metildope i nifedipina (3). Moži biti korisna i kratkotrajna intravenska primena natrijum-nitroprusida – primena duža od 4 sata može dovesti do trovanja fetusa cijanidima (227). Intravenozna primena magnezijum-sulfata je dokazano efikasna u prevenciji i lečenju eklampsije (228).

### **Lečenje arterijske hipertenzije tokom dojenja**

Svi antihipertenzivni lekovi se izlučuju u humano mleko, ali je njihova koncentracija najčešće mala, osim nifedipina i propranolola, čija je koncentracija u mleku slična onoj u plazmi majke (3). Bolesnice u prvom stadijumu arterijske hipertenzije koje žele da doje mogu privremeno da prekinu antihipertenzivnu terapiju (na nekoliko meseci), uz strogo praćenje vrednosti krvnog pritiska. U lekove koji su se pokazali relativno bezbednim tokom perioda dojenja ubrajaju se metildopa i labetalol, tj. oni koji se sa sigurnošću primenjuju i u trudnoći (11). Ne postoje pouzdani podaci o bezbednosti kalcijumskih antagonista. ACE-inhibitori i AT1-blokatori su praktično kontraindikovani tokom dojenja, zbog mogućih renalnih efekata kod odojčeta. Diuretici mogu da smanje količinu mleka i time suprimiraju laktaciju. Odojčad majki koja tokom dojenja koriste antihipertenzivnu terapiju moraju biti pažljivo praćena zbog mogućih neželjenih efekata.

### **Hipertenzivne krize**

Hipertenzivna kriza može biti simptomatska (prvi red hitnosti) i asimptomatska (drugi red hitnosti).

#### **Hipertenzivne krize prvog reda hitnosti**

Pored vrlo visokog krvnog pritiska, prisutni su simptomi usled akutnog oštećenja ciljnih organa. Neurološka oštećenja u hipertenzivnoj krizi manifestuju se kao hipertenzivna encefalopatija, cerebrovaskularni insult, intracerebralna hemoragija ili subarahnoidalna hemoragija (230). Kardiovaskularna oštećenja se mogu javiti u formi akutnog koronarnog sindroma, akutne srčane insuficijencije (uključujući edem pluća) i akutnog aortnog sindroma. U oštećenja drugih organa uzorkovanih nekontrolisanim skokom krvnog pritiska ubrajaju se akutna bubrežna insuficijencija (akutni glomerulonefritis), retinopatija, eklampsija i mikroangiopatska hemolitička anemija (229).

Najčešća klinička prezentacija hipertenzivne krize prvog stepena hitnosti je cerebrovaskularni insult, a slede hipertenzivni edem pluća, hipertenzivna encefalopatija i kongestivna srčana insuficijencija (230).

Kako ova stanja neposredno ugrožavaju život, potrebno je agresivno lečenje - snižavanje krvnog pritiska tokom narednih 3-6 sati. Važno je imati na umu da naglo smanjenje krvnog

pritiska može dovesti do hipoperfuzije ciljnih organa. Ciljna vrednost dijastolnog krvnog pritiska kroz 3-6 sati od početka lečenja je 100-105 mmHg. Hipertenzivne krize prvog reda hitnosti leče se u bolničkim uslovima, intravenskom primenom lekova. Nakon fizičkog pregleda i snimanja standardnog EKG-a, potrebno je započeti lečenje odmah, već na nivou primarne zdravstvene zaštite i bolesnika što pre transportovati do nadležne (sekundarne ili tercijarne) ustanove.

Lečenje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti može se započeti primenom (12):

- furosevida (1 ampula = 20 mg kao intravenozna injekcija; u slučaju edema pluća dati do 80 mg).
- nitroglicerina (1 ampula od 1 mg kao intravenozna bolus injekcija; ukoliko postoje uslovi, nastaviti sa infuzijom u toku transporta brzinom od 5-100 mikrograma/min uz čestu kontrolu krvnog pritiska) - osim u slučaju hipertenzivne encefalopatije, kada su vazodilatatorni lekovi kontraindikovani.
- urapidila (½ ampule od 25 mg kao intravenozna injekcija tokom 30 sekundi, uz kontrolu krvnog pritiska; ukoliko efekat izostane, ponavljati istu dozu u razmacima od 5 minuta, do ukupne doze od 50 mg).
- peroralno dati raspoloživi sedativ, najbolje lorazepam (sažvakati tabletu od 1 mg, u nedostatku ampuliranog oblika leka).

### **Hipertenzivne krize drugog reda hitnosti**

Prisutne su visoke ili vrlo visoke vrednosti krvnog pritiska, ali bez simptoma i znakova oštećenja ciljnih organa. Mogu postojati simptomi i znaci poput glavobolje, kratkog daha, epistakse i anksioznosti (11).

Lečenje hipertenzivne krize drugog stepena hitnosti treba započeti i završiti na nivou primarne zdravstvene zaštite. Terapija se primenjuje peroralnim putem. Predlaže se primena sledećih lekova (12):

- furosemid (20-40 mg = ½ do 1 tablete, u slučaju lošeg odgovora do 80 mg)
- kaptopril (12,5 mg na 15 minuta do maksimalno 75 mg, sublingvalno; lek se može i sažvakati)
- nifedipin (2,5 mg do 10 mg, sublingvalno ili se lek može sažvakati, ukoliko nema podataka o ishemijskoj bolesti srca ili mozga)

Nakon završenog lečenja hipertenzivne krize, neophodno je korigovati postojeću antihipertenzivnu terapiju i zahtevati češće kontrole krvnog pritiska.

## **Praćenje bolesnika sa hipertenzijom**

Nakon uvođenja antihipertenzivne terapije, potrebne su mesečne kontrole radi procene njene efikasnosti i registrovanja neželjenih efekata (3). Kada se postignu ciljne vrednosti krvnog pritiska, moguće je značajno smanjiti učestalost kontrolnih pregleda. Međutim, izuzetno dugi intervali između kontrola se ne savetuju, jer mogu narušiti komplijansu bolesnika (231).

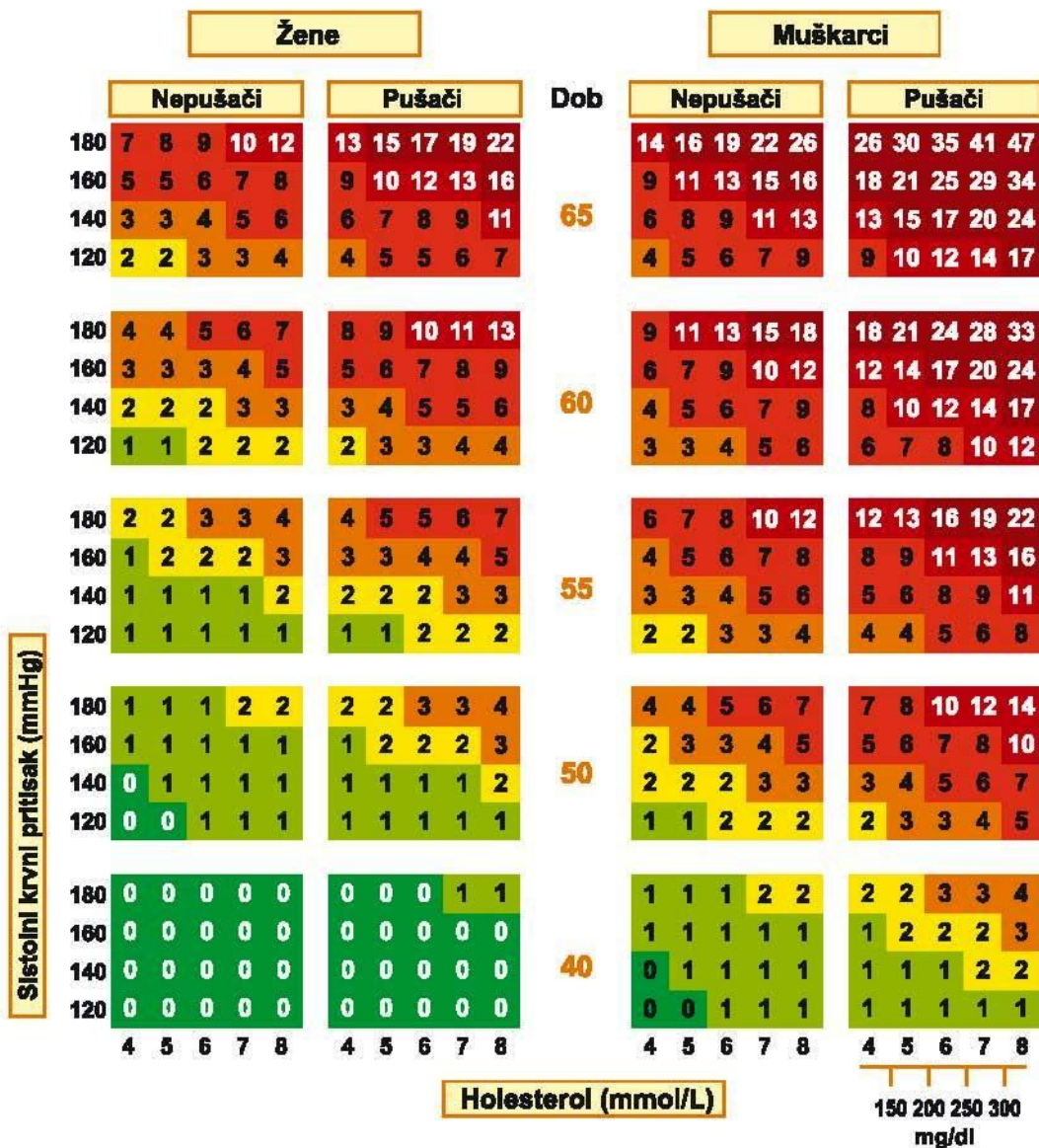
Bolesnici sa niskim kardiovaskularnim rizikom koji su u prvom stadijumu hipertenzije mogu se kontrolisati na svakih 6 meseci. Češće kontrole se predlažu za bolesnike sa visokim rizikom, varijabilnim odgovorom na terapiju, kao i za one sa niskim rizikom u kojih se primenjuje samo samo nefarmakološki vid terapije. Prilikom posete neophodno je kontrolisati sve poznate faktore rizika, rezultate nefarmakoloških mera i stanje ciljnih organa (3). Kako se reverzibilne promene na srcu (masa leve komore) i krvnim sudovima (intima-medija debljina) odigravaju sporo nakon uvođenja terapije, ne preporučuje se da se ciljani kontrolni pregledi (ehokardiogram, UZ scan karotidnih arterija) rade u intervalima kraćim od godinu dana (232).

Lečenje arterijske hipertenzije traje doživotno. Prekidanje terapije nakon dobre regulacije krvnog pritiska obično vodi ponovnom povećanju vrednosti arterijskog pritiska. Obazrivo smanjenje doze postojećih antihipertenziva može da se pokuša kod bolesnika sa niskim kardiovaskularnim rizikom nakon dugotrajne dobre kontrole krvnog pritiska, naročito ako su i nefarmakološke mere dale dobar rezultat (3).

### **Kako poboljšati komplijansu bolesnika sa hipertenzijom (3)?**

1. Informisati bolesnika o rizicima koje arterijska hipertenzija nosi, kao i koristima od lečenja.
2. Obezbediti jasna i razumljiva usmena i pisana uputstva za bolesnika.
3. Prilagoditi lečenje bolesnikovim potrebama i načinu života.
4. Pojednostaviti lečenje, ukoliko je to moguće, smanjivanjem broja i frekvencije uzimanja lekova.
5. Osigurati da bolesnik sam pravilno meri krvni pritisak
6. Obratiti pažnju na neželjene efekte terapije, čak i kada imaju mali klinički značaj
7. Prilagoditi cenu lečenja ekonomskom statusu bolesnika.

**Tabela 1.** SCORE sistem za procenu desetogodišnjeg rizika za pojavu kardiovaskularnih bolesti/komplikacija kod bolesnika sa hipertenzijom <sup>(110)</sup>








**Rizik od smrti zbog KVO kroz 10 godina**

**Tabela 2.** Donošenje odluke o početku lečenja arterijske hipertenzije, prema evropskim preporukama za lečenje arterijske hipertenzije <sup>(3,4)</sup>

	Krvni pritisak (mmHg)				
	Normalan SKP 120-129 ili DKP 80-84	Visok-normalan SKP130-139 ili DKP 85-89	Stadijum 1 SKP 140-159 ili DKP 90-99	Stadijum 2 SKP 160-179 ili DKP 100-109	Stadijum 3 SKP≥180 ili DKP≥110
<b>Bez drugih faktora rizika</b>	Bez lečenja	Bez lečenja	Nefarmakološke mere 3 meseca + lekovi u slučaju neuspeha	Nefarmakološke mere + lekovi odmah	Nefarmakološke mere + lekovi odmah
<b>1-2 faktor(a) rizika</b>	Nefarmakološke mere	Nefarmakološke mere	Nefarmakološke mere nekoliko nedelja + lekovi u slučaju neuspeha	Nefarmakološke mere nekoliko nedelja + lekovi u slučaju neuspeha	Nefarmakološke mere + lekovi odmah
<b>≥ 3 faktora rizika, metabolički sindrom, oštećenja ciljnih organa</b>	Nefarmakološke mere	Nefarmakološke mere + razmotriti lekove	Nefarmakološke mere + lekovi	Nefarmakološke mere + lekovi	Nefarmakološke mere + lekovi odmah
<b>Dijabetes melitus</b>	Nefarmakološke mere	Nefarmakološke mere + lekovi			Nefarmakološke mere + lekovi odmah
<b>Kardiovaskularna bolest ili bubrežna slabost</b>	Nefarmakološke mere + lekovi odmah	Nefarmakološke mere + lekovi odmah	Nefarmakološke mere + lekovi odmah	Nefarmakološke mere + lekovi odmah	Nefarmakološke mere + lekovi odmah

Stratifikacija apsolutnog desetogodišnjeg kardiovaskularnog rizika prema visini krvnog pritiska, prisutnim faktorima rizika, oštećenjima ciljnih organa i udruženim kliničkim stanjima

 Prosečan	 Nizak	 Umeren	 Visok	 Vrlo visok
--	---	--	---	--

DKP – dijastolni krvni pritisak; SKP – sistolni krvni pritisak.

**Tabela 3.** Nefarmakološke mere lečenja arterijske hipertenzije i njihovi prosečni efekti (prema JNC 7 preporukama za lečenje arterijske hipertenzije<sup>11</sup>)

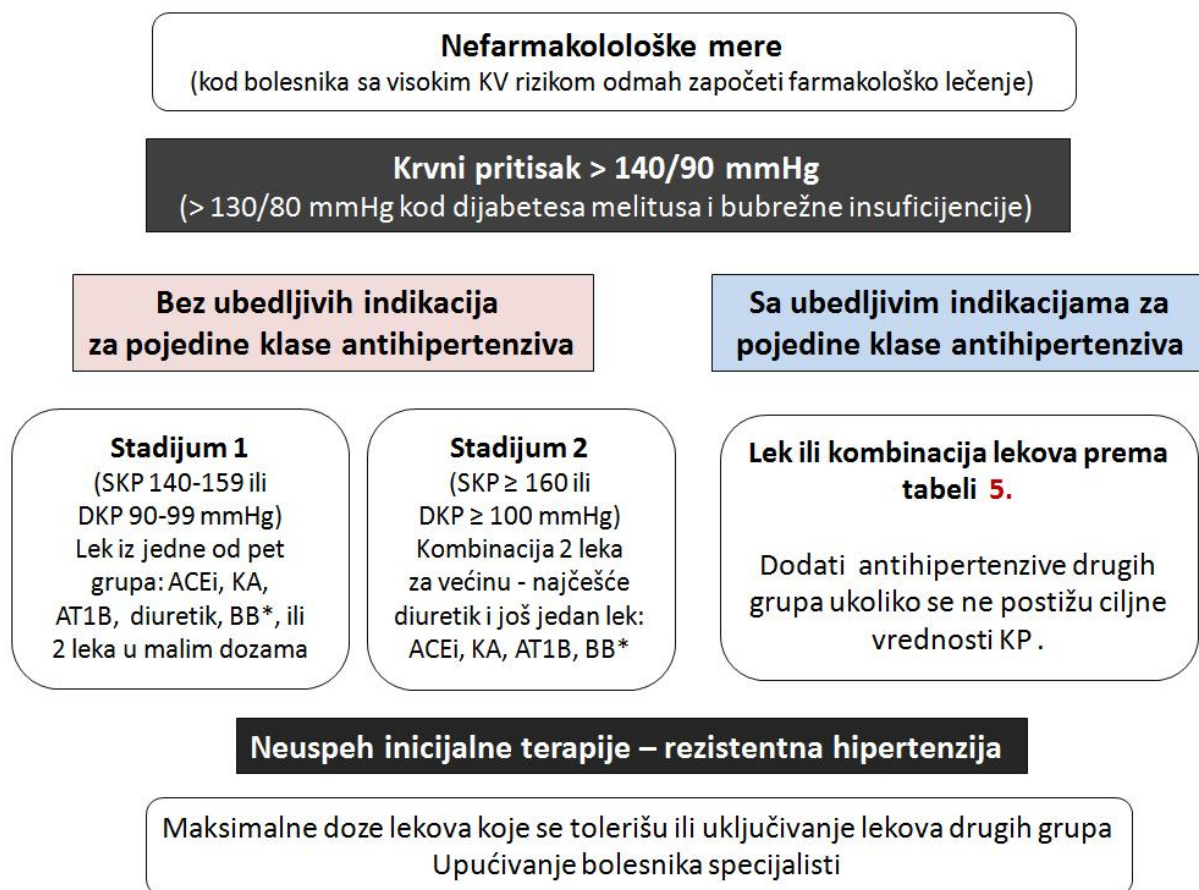
<b>Nefarmakološka mera</b>	<b>Preporuka</b>	<b>Prosečno smanjenje sistolnog krvnog pritiska (raspon*)</b>
Smanjenje telesne težine	Održavati normalnu telesnu težinu (BMI 18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> )	5-20 mmHg/10 kg
Pridržavati se DASH dijeta	Ishrana bogata voćem, povrćem, mlečnim proizvodima od obranog mleka, siromašna u zasićenim mastima	8-14 mmHg
Ograničenje unosa soli	Najviše 6 g kuhinjske soli dnevno, ili 2.4 g natrijuma	2-8 mmHg
Fizička aktivnost	Redovna aerobna aktivnost (šetnja brzim hodom, najmanje 30 minuta dnevno, 5 puta nedeljno)	4-9 mmHg
Ograničenje unosa alkohola	Ograničiti konzumiranje alkohola na 2 pića dnevno za muškarce i 1 piće dnevno za žene	2-4 mmHg

\* efekat zavisi od doze i trajanja mere

BMI – body mass index; DASH - Dietary Approaches to Stop Hypertension.



**Slika 1.** Algoritam lečenja arterijske hipertenzije (modifikovano prema JNC 7 preporukama za lečenje arterijske hipertenzije<sup>11</sup>)



\*, Beta-blokatore, posebno u kombinaciji sa tiazidnim diuretikom, ne treba propisivati bolesnicima sa metaboličkim sindromom i onima sa visokim rizikom za nastanak dijabetesa melitusa

ACEi - inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima; AT1B - blokatori receptora angiotenzina II; BB – beta-blokatori; DKP – dijastolni krvni pritisak; JNC – Joint National Committee; KA – kalcijumski antagonist; KV – kardiovaskularni; SKP – sistolni krvni pritisak.

**Tabela 4.** Antihipertenzivni lekovi koji se najčešće koriste u praksi, sa uobičajenim načinom doziranja.

Klasa	Lek	Prosečna doza (mg/dnevno)	Uobičajeno doziranje (na dan)
Tiazidni tiazidima-slični diuretici	hidrohloriazid	6,25-50	1
	indapamid	1.25-2.5	1
Diuretici Henleove petlje	furosemid	20-80	1-2
	bumetanid	0.5-2	1-2
Diuretici koji štede kalijum	amilorid	5-10	1-2
Antagonisti aldosterona	spironolakton	25-100	1
	eplerenon	50-200	
Beta-blokatori	atenolol	25-100	1
	bisoprolol	2.5-10	1
	metoprolol	50-200	2-3
	nebivolol	2.5-5	1
	propranolol	40-160	2-4
Alfa i beta-blokatori	karvediolol	12.5-50	2-3
ACE inhibitori	kaptopril	25-150	2-3
	enalapril	5-40	2
	fosinopril	10-40	1
	lizinopril	10-40	1
	perindopril	4-8	1
	kvinapril	10-80	1
	ramipril	2.5-20	1
	cilazapril	2.5-5	1
zofenopril	30	1	
Angiotenzin II blokatori (AT1-blokatori)	valsartan	80-320	1-2
	losartan	25-100	1-2
	olmesartan	20-40	1
	telmisartan	20-80	1
Kalcijumski antagonisti - nedihidropiridini	diltiazem retard	120-540	1-2
	verapamil	120-360	1-3
Kalcijumski antagonisti - dihidropiridini	amlodipin	2.5-10	1
	felodipin	2.5-20	1
	lerkanidipin	10-20	1
	nifedipin	10-40	1-2
Alfa-1 blokatori	doksazosin	1-16	1
	prazosin	1-2	3
Centralni alfa-2 agonisti i drugi lekovi sa centralnim delovanjem	reserpin	0.1-0.25	1
	metildopa	250-1500	3
Ostali	urapidil	Lečenje hipertenzivne krize: ½ ampule od 25 mg kao iv injekcija tokom 30 sekundi; ponavljati istu dozu u razmacima od 5 minuta, do ukupne doze od 50 mg	
	nitroglicerol	Lečenje hipertenzivne krize: inicijalno 1 ampula od 1 mg kao iv bolus; nastaviti sa infuzijom brzinom od 5-100 mcg/min	
	natrijum-nitroprusid	Lečenje hipertenzivne krize: iv infuzija brzinom od 0.3 mcg/kg/min (inicijalno), do maksimalno 10 mcg/kg/min	
	magnezijum-sulfat	Lečenje preklampsije i eklampsije: inicijalno iv infuzija 4-5 g u 250 ml 0.9% NaCl; po potrebi ponavljati, do ukupne doze od 10-14 g	

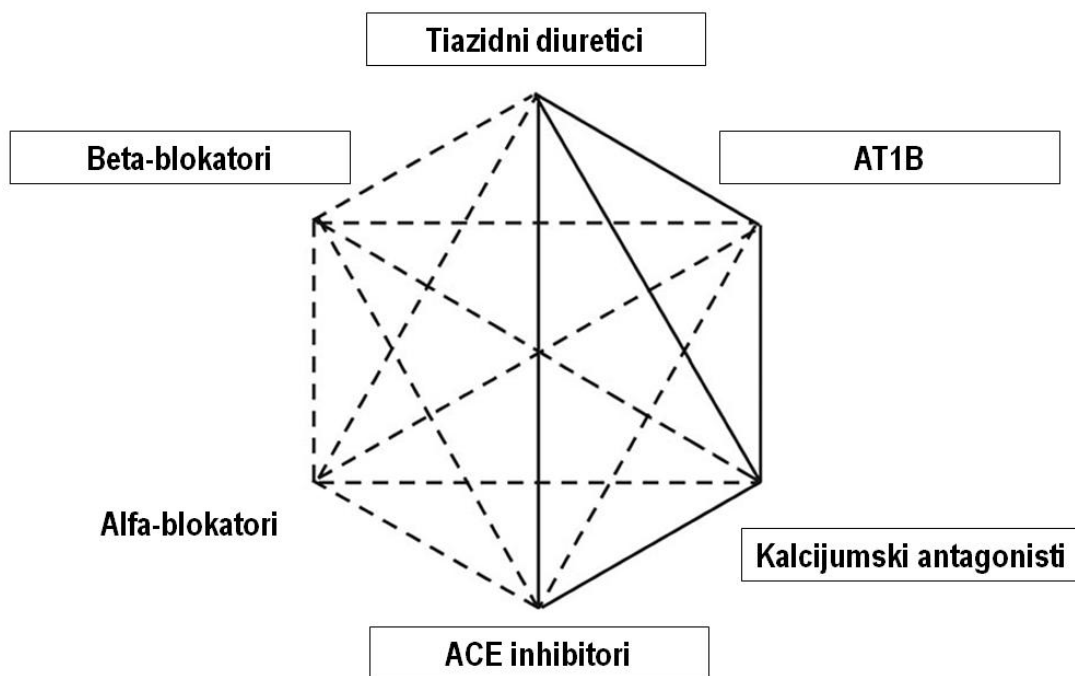


**Tabela 5.** Indikacije i kontraindikacije za primenu antihipertenziva (modifikovano prema evropskim preporukama za lečenje arterijske hipertenzije<sup>3</sup>)

	<b>Ubedljiva indikacija</b>	<b>Sigurna kontraindikacija</b>	<b>Bolesti i stanja kod kojih se lek ne preporučuje ili je neophodan oprez</b>
<b>Tiazidni diuretici</b>	Srčana insuficijencija Izolovana sistolna hipertenzija Stare osobe	Giht	Metabolički sindrom Intolerancija glukoze Trudnoća Erektilna disfunkcija
<b>Beta-blokatori</b>	Srčana insuficijencija Prethodni infarkt miokarda Angina pectoris Atrijalna fibrilacija Glaukom Hipertireoza Migrena	Astma AV blok II i III stepena	Periferna arterijska bolest Metabolički sindrom Intolerancija glukoze Hronična opstruktivna bolest pluća Sportisti
<b>Kalcijumski antagonisti</b>	Hipertrofija leve komore Angina pectoris Atrijalna fibrilacija (verapamil, diltiazem) Periferna arterijska bolest Izolovana sistolna hipertenzija Stare osobe	AV blok II i III stepena (verapamil, diltiazem) Srčana insuficijencija (verapamil, diltiazem)	Srčana insuficijencija
<b>ACE-inhibitori</b>	Srčana insuficijencija Disfunkcija leve komore Hipertrofija leve komore Mikroalbuminurija Prethodni infarkt miokarda Rekurentna atrijalna fibrilacija Bubrežna disfunkcija/insuficijencija Metabolički sindrom Dijabetes melitus	Trudnoća Angioneurotski edem Hiperkalemija Bilateralna stenoza renalnih arterija	
<b>AT1-blokatori</b>	Srčana insuficijencija Hipertrofija leve komore Mikroalbuminurija Prethodni infarkt miokarda Rekurentna atrijalna fibrilacija Bubrežna disfunkcija/insuficijencija Metabolički sindrom Dijabetes melitus	Trudnoća Angioneurotski edem Hiperkalemija Bilateralna stenoza renalnih arterija	

ACE - angiotenzin-konvertujućii enzim; AT1 - angiotenzin II receptor; AV – atrioventrikularni.

**Slika 2.** Kombinovanje antihipertenziva (modifikovano prema evropskim preporukama za lečenje hipertenzije <sup>3,4</sup>)



Isprekidanim linijama su prikazane nepoželjne kombinacije antihipertenziva, dok su punim linijama prikazane kombinacije kojima treba dati prednost; ACE - angiotenzin-konvertujući enzim; AT1 – blokatori receptora angiotenzina II.

## Literatura

1. Dimković S, Ivanović B, Pavlović K, Ristić A, Stojanov V, Živković R. Arterijska hipertenzija – nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, 2005. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. <http://www.minzdravlja.info/downloads/2008/Sa%20Zdravlja/dokumenta/Vodici/ARTERIJSKA%20HIPERTENZIJA.pdf>
2. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. GL. June 2006. [www.nice.org.uk/CG034](http://www.nice.org.uk/CG034)
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007; 25(9): 1751-62.
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27(11):2121-58.
5. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-59.
6. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28.
7. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-1585
8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-98.
9. Wiysonge CSU, Bradley HA, Mayosi BM, Maroney RT, Mbewu A, Opie L, Volmink J. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD002003. DOI: 10.1002/14651858.CD002003.pub2.

10. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Finalni izveštaj i Osnovni rezultati istraživanja zdravlja stanovnika Republike Srbije u 2006. godini. <http://www.batut.org.rs/index.php?content=59>
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
12. Dimković S, Obrenović-Kirćanski B. Hipertenzivna kriza. *Medicinski glasnik* 2007; 12(21): 36-46.
13. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet* 2003; 361:1629-41.
14. Wang NY, Young JH, Meoni LA, Ford DE, Erlinger TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med* 2008; 168:643-8.
15. Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity. *Arch Intern Med* 1999; 159:2177-83.
16. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Best LG, Welty TK, et al. Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47:162-7.
17. Chirinos JA, Franklin SS, Townsend RR, Raj L. Body Mass Index and Hypertension Hemodynamic Subtypes in the Adult US Population. *Arch Intern Med* 2009; 169:580-6.
18. Sonne-Holm S, Sørensen TI, Jensen G, Schnohr P. Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non-obese men. *BMJ* 1989; 299:767-70.
19. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA* 2009; 302:401-11.
20. Carnethon MR, Evans NS, Church TS, Lewis CE, Schreiner PJ, Jacobs DR Jr, et al. Joint associations of physical activity and aerobic fitness on the development of incident hypertension: coronary artery risk development in young adults. *Hypertension* 2010; 56:49-55.
21. Pereira MA, Folsom AR, McGovern PG, Carpenter M, Arnett DK, Liao D, et al. Physical activity and incident hypertension in black and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Prev Med* 1999; 28:304-12.
22. Halperin RO, Sesso HD, Ma J, Buring JE, Stampfer MJ, Gaziano JM. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension* 2006; 47:45-50.
23. Jalal DI, Smits G, Johnson RJ, Chonchol M. Increased fructose associates with elevated blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1543-9.
24. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Fructose and vitamin C intake do not influence risk for developing hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:863-71.

25. Yan LL, Liu K, Matthews KA, Daviglius ML, Ferguson TF, Kiefe CI. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA* 2003; 290:2138-48.
26. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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.
27. Pastor-Barriuso R, Banegas JR, Damián J, Damián J, Appel LJ, Guallar E. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med* 2003; 139:731-9.
28. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 2005; 294:466-72.
29. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365:434-41.
30. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7:7S-12S.
31. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D, et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2001; 161:1183-92.
32. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245-9.
33. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275:1557-62.
34. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102:470-9.
35. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141:334-41.
36. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757-64.
37. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke* 1996; 27:2020-5.
38. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, Klag MJ. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001; 161:1207-16.

39. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005; 165:923-8.
40. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007; 147:783-6.
41. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part I-sphygmomanometry: factors common to all techniques. *BMJ* 2001; 322:981-5.
42. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part II-conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001; 322:1043-7.
43. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23:697-701.
44. Canzanello VJ, Jensen PL, Schwartz GL. Are aneroid sphygmomanometers accurate in hospital and clinic settings? *Arch Intern Med* 2001; 161:729-31.
45. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111:697-716.
46. Landgraf J, Wishner SH, Kloner RA. Comparison of automated oscillometric versus auscultatory blood pressure measurement. *Am J Cardiol* 2010; 106:386-8.
47. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008, 26:1505–30.
48. Jamieson MJ, Webster J, Philips S, Jeffers TA, Scott AK, Robb OJ, et al. The measurement of blood pressure: sitting or supine, once or twice? *J Hypertens* 1990; 8:635-40.
49. O'Brien, E. Ambulatory blood pressure measurement is indispensable to good clinical practice. *J Hypertens* 2003; 21(suppl 2):S11-S18.
50. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225-8.
51. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987; 9:209-15.
52. Cavallini MC, Roman MJ, Blank SG, Pini R, Pickering TG, Devereux RB. Association of the auscultatory gap with vascular disease in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1996; 124:877.

53. Jones DW, Appel LJ, Sheps SG, Roccella EJ, Lenfant C. Measuring blood pressure accurately: new and persistent challenges. *JAMA* 2003; 289:1027-30.
54. Tholl U, Forstner K, Anlauf M. Measuring blood pressure: pitfalls and recommendations. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:766-70.
55. Wang JG, Staessen JA, Messaggio E, Nawrot T, Fagard R, Hamlyn JM et al. Salt, endogenous ouabain and blood pressure interactions in the general population. *J Hypertens* 2003; 21:1475-81.
56. Bailey RH, Bauer JH. A review of common errors in the indirect measurement of blood pressure. *Sphygmomanometry*. *Arch Intern Med* 1993; 153:2741-8.
57. Gosse P. Blood pressure should be measured in both arms on the first consultation. *J Hypertens* 2002; 20:1045-6.
58. Arnett DK, Tang W, Province MA, Oberman A, Ellison RC, Morgan D et al. Interarm differences in seated systolic and diastolic blood pressure: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. *J Hypertens* 2005; 23:1141-7.
59. Veerman DP, van Montfrans GA, Wieling W. Effects of cuff inflation on self-recorded blood pressure. *Lancet* 1990; 335:451-3.
60. Mejia AD, Egan BM, Schork NJ, Zweifler AJ. Artefacts in measurement of blood pressure and lack of target organ involvement in the assessment of patients with treatment-resistant hypertension. *Ann Intern Med* 1990; 112:270-7.
61. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for high blood pressure: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007; 147:783-6.
62. Hartley RM, Velez R, Morris RW, D'Souza MF, Heller RF. Confirming the diagnosis of mild hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286:287-9.
63. Watson RD, Lumb R, Young MA, Stallard TJ, Davies P, Littler WA. Variation in cuff blood pressure in untreated outpatients with mild hypertension--implications for initiating antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1987; 5:207-11.
64. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens* 2004; 22:1099-104.
65. Stergiou GS, Parati G. The optimal schedule for self-monitoring of blood pressure by patients at home. *J Hypertens* 2007; 25:1992-7.
66. Myers MG. Ambulatory blood pressure monitoring for routine clinical practice. *Hypertension* 2005; 45:483-4.
67. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Amery A. A consensus view on the technique of ambulatory blood pressure monitoring. The Fourth International Consensus Conference on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* 1995; 26:912-8.

68. O'Brien E, Beevers G, Lip GY. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part III-automated sphygmomanometry: ambulatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001; 322:1110-4.
69. Parati G, Pickering TG. Home blood-pressure monitoring: US and European consensus. *Lancet* 2009; 373:876-8.
70. Stergiou GS, Skeva II, Baibas NM, Kalkana CB, Roussias LG, Moutokalakakis TD. Diagnosis of hypertension using home or ambulatory blood pressure monitoring: comparison with the conventional strategy based on repeated clinic blood pressure measurements. *J Hypertens* 2000; 18:1745-51.
71. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 1989; 118:782-95.
72. Pickering GT, Daichi Shimbo D, Haas D. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368-74.
73. Zachariah PK, Sheps SG, Bailey KR, Wiltgen CM, Moore AG. Age-related characteristics of ambulatory blood pressure load and mean blood pressure in normotensive subjects. *JAMA* 1991; 265:1414-7.
74. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407-15.
75. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46:156-61.
76. White WB. Relating cardiovascular risk to out-of-office blood pressure and the importance of controlling blood pressure 24 hours a day. *Am J Med* 2008; 121:S2-7.
77. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370:1219-29.
78. Laurent S. Day or night blood pressures to predict cardiovascular events? *Lancet* 2007; 370:1192-3.
79. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007; 49:1235-41.
80. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The "Ad Hoc" Working Group. *Hypertension* 1997; 29:30-9.
81. Morgan TO. Is non-dipping status a predictor of cardiac morbidity? *J Hypertens* 2002; 20:1469-71.



82. Vörös P, Lengyel Z, Nagy V, Németh C, Rosivall L, Kammerer L. Diurnal blood pressure variation and albuminuria in normotensive patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2257-60.
83. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2006; 166:846-52.
84. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006; 47:149-54.
85. Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*.
86. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension* 2002; 40:795-6.
87. Mallion JM, Clerson P, Bobrie G, Genes N, Vaisse B, Chatellier G. Predictive factors for masked hypertension within a population of controlled hypertensives. *J Hypertens* 2006; 24:2365-70.
88. Grin JM, McCabe EJ, White WB. Management of hypertension after ambulatory blood pressure monitoring. *Ann Intern Med* 1993; 118:833-7.
89. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch Intern Med* 2009; 169:155-62.
90. Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:603-9.
91. Egan BM, Basile JN, Rehman SU, Davis PB, Grob CH 3rd, Riehle JF, et al. Plasma Renin test-guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2009; 22:792-801.
92. Devereux RB. Is the electrocardiogram still useful for detection of left ventricular hypertrophy? *Circulation* 1990; 81:1144-6.
93. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-63.
94. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:879-84.
95. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:871-8.

96. van Hoeven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990; 82:848-55.
97. Wong TY, Wong T, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007; 369:425-35.
98. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 351:2310-7.
99. Bock, KD. Regression of retinal vascular changes by antihypertensive therapy. *Hypertension* 1984; 6:158-62.
100. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109:III33-8.
101. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318-27.
102. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7:7S-12S.
103. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, Larson MG, Vasan RS, Levy D. Novel approach to examining first cardiovascular events after hypertension onset. *Hypertension* 2005; 45:39-45.
104. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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.
105. Pastor-Barriuso R, Banegas JR, Damián J, Appel LJ, Guallar E. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med* 2003; 139:731-9.
106. Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Lewis CE, Wei GS, Sidney S, Carr JJ, et al. Prehypertension during young adulthood and coronary calcium later in life. *Ann Intern Med* 2008; 149:91-9.
107. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365:434-41.
108. Jackson R, Barham P, Bills J, Birch T, McLennan L, MacMahon S, Maling T. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document. *BMJ* 1993; 307:107.
109. Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyse D, Castaigne A, Mancia G, de Leeuw PW, et al. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20:1973-80
110. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. On behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.

111. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
112. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049–2051.
113. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancia G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L. INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:547–551.
114. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
115. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002;61:1086–1097.
116. 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.
117. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004; 351:2058–2068.
118. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):B54–B64.
119. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281–287.
120. Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual JM. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2002;39:794–798.
121. Zanchetti A, Hansson L, Ménard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens*. 2001;19(4):819-25.
122. Hypertension Detection and Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in mild hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307:976–980.

123. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253–259.
124. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002; 61:1086–1097.
125. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook SW, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215–233.
126. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002;288:2880–2883.
127. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996;5: 71–77.
128. Ruilope LM, Agabiti-Rosei E, Bakris GL, Mancia G, Poulter NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waeber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; 14:196–209.
129. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M editors, *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002. pp. 401–410.
130. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:973–985.
131. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997;277(9):739-45.
132. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(19):2534-44.
133. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):590-600.
134. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008;117:2706–15
135. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3–10.
136. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829-40.

137. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research 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;288:2981–2997.
138. Lithell H, Hansson L, Skogg I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–886.
139. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545–1553.
140. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
141. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Betaadrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001;37:250–254.
142. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3–10.
143. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1453–1458.
144. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heartfailure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007;93(8):968-73.
145. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006;24:1397–1403.
146. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli F, et al. for the INVEST Investigators. A calcium antagonist versus a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805–2816.
147. Carr AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785–791.
148. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the

European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106:2422–2427.

149. Schiffrin EL. Effect of antihypertensive treatment on small artery remodeling in hypertension. *Can J Physiol Pharmacol.* 2003;81(2):168-76.

150. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelmann A, Bannister K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de Zeeuw D, Lau J, Levey AS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med.* 2001 Jul 17;135(2):73-87.

151. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2002;288(19):2421-31.

152. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmäki K, Dahlöf B, de Faire U, Mörlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9153):611-6.

153. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolffenbuttel BH, Zinman B; HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA.* 2001;286(15):1882-5.

154. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, Yi Q, Bosch J, Lonn EM, Kouz S, Grover J; HOPE Investigators. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation.* 2001;104(5):522-6.

155. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362(9386):782-8.

156. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. RENAAL Study 1522 ESC and ESH Guidelines Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.

157. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Schernthaner G, Spitalowitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3027–3037.

158. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201-7.
159. LIFE Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
160. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation*. 2006;114(8):838-54.
161. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2008;26(7):1282-9.
162. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilbrich L, Pogue J, Schumacher H. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone, in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148:52–61.
163. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010;11: 627-636.
164. FDA Drug Safety Communication: No increase in risk of cancer with certain blood pressure drugs-- Angiotensin Receptor Blockers (ARBs). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257516.htm> February, 2011.
165. Pasternak B, Svanström H, Callréus T, Melbye M, Hviid A. Use of Angiotensin Receptor Blockers and the Risk of Cancer *Circulation* 2011 123: 1729-1736.
166. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: The cycle repeats. *Drugs* 2002;62:443-62.
167. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: Analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34.
168. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007;25:747–750.
169. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007;9 (Suppl 1):19–24.

170. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88–136.
171. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002;61:1086–1097.
172. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281–287.
173. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Int Med* 2001;134:370–379.
174. Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001;60:228–234.
175. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
176. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.
177. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
178. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22:1635–1639.
179. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glasscock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG. African American Study of Kidney Disease, Hypertension Study Group. Effect of blood



pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002;288:2421–2431.

180. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349:1857–1863.

181. Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D. on behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005;23:2055–2061.

182. Bautista LE, Vera LM. Antihypertensive effects of aspirin: what is the evidence? *Curr Hypertens Rep.* 2010 Aug;12(4):282-9.

183. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J* 1995;108:710–717.

184. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HCMOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218–1226.

185. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006;24:1907–1914.

186. Bathl P, Chalmersl J, Powersl W, Beilinkl L, Davisl S, Lenfantl C, Mancial G, Neall B, Whitworthl J, Zanchettl A. International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003;21:665–672.

187. Adams HP, Jr., Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056-83.

188. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.

189. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: populationbased estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N.

190. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007;28:752–759.

191. Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens* 2007;25:15–23.
192. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–719.
193. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA; VALUE Trial Group. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J Hypertens*. 2008;26(3):403-11.
194. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:693–704.
195. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999;318:1730–1737.
196. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529–1538.
197. Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752–760.
198. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1896.
199. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004-9.
200. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG,

Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29(19):2388-442.

201. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.

202. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final Report. *Circulation* 2002;106:3143-421.

203. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.

204. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-7.

205. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Meigs JB. The metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2002;51:A242.

206. Coffman JD. Drug therapy: Vasodilator drugs in peripheral vascular disease. *N Engl J Med* 1979;300:713-7.

207. Solomon SA, Ramsay LE, Yeo WW, Parnell L, Morris-Jones W. Beta blockade and intermittent claudication: Placebo controlled trial of atenolol and nifedipine and their combination. *BMJ* 1991;303:1100-4.

208. Roberts DH, Tsao Y, McLoughlin GA, Breckenridge A. Placebo-controlled comparison of captopril, atenolol, labetalol, and pindolol in hypertension complicated by intermittent claudication. *Lancet* 1987;2:650-3.

209. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769-76.

210. Jonsson PV, Lipsitz LA, Kelley M, Koestner J. Hypotensive responses to common daily activities in institutionalized elderly. A potential risk for recurrent falls. *Arch Intern Med* 1990;150:1518-24.

211. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-43.
212. Oster JR, Materson BJ. Pseudohypertension: A diagnostic dilemma. *J Clin Hypertens* 1986;4:307-13.
213. Spence JD, Sibbald WJ, Cape RD. Pseudohypertension in the elderly. *Clin Sci MolMed Suppl* 1978;55:399s-402s.
214. Tsapatsaris NP, Napolitana GT, Rothchild J. Osler's maneuver in an outpatient setting. *Arch Intern Med* 1991; 151(11): 2209-11.
215. Nally J, Jr. Management of renovascular hypertension. In: Izzo J, Jr., Black H (editors): *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. pp. 500-2.
216. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, Chiu D, Foley D, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: The Honolulu Heart Program. *Circulation* 1998;98:2290-5.
217. Mukai S, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension. *Clin Geriatr Med* 2002;18:253-68.
218. Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents. *Am J Med* 2000;108:106-11.
219. Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006;73:179-188.
220. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception* 2004;69:89-97.
221. Gilbert JS, Cox LA, Mitchell G, Nijland MJ. Nutrient-restricted fetus and the cardio-renal connection in hypertensive offspring. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:227-237.
222. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1*. Oxford: Update Software, 2000.
223. Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:382-395.
224. Knight M, Duley L, Henderson-Smith DJ, King JF. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1*. Oxford, Update Software, 2000.

225. Sibai B. Treatment of Hypertension in Pregnant Women. *N Engl J Med* 1996; 335:257-265.
226. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertension* 1999;12:541–547.
227. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Current Pharm Design* 2005;11:749–757.
228. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D; Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 ;359(9321):1877-90.
229. Aggarwal M, Khan IA. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin*. Feb 2006;24(1):135-46.
230. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension*. Jan 1996;27(1):144-7.
231. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:973–985.
232. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004;110:1456–1462.