

Usporedba kliničkih smjernica i Cochrane sustavnih pregleda o farmakoterapiji hipertenzije

Vuko, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:817254>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-30**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Sara Vuko

**USPOREDBA KLINIČKIH SMJERNICA I COCHRANE SUSTAVNIH PREGLEDA O
FARMAKOTERAPIJI HIPERTENZIJE**

Diplomski rad

Akadska godina:

2023./2024.

Mentor:

prof. dr. sc. Darko Modun

Split, listopad 2024.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti

Znanstveno polje: Farmacija

Tema rada: prihvaćena je na sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 35. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 24. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

Mentor: prof. dr. sc. Darko Modun

USPOREDBA KLINIČKIH SMJERNICA I COCHRANE SUSTAVNIH PREGLEDA O FARMAKOTERAPIJI HIPERTENZIJE

Sara Vuko, broj indeksa: 201929

Sažetak:

Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je usporediti vodeće kliničke smjernice za liječenje hipertenzije te dokaze iz sustavnih pregleda pronađenih u Cochrane bazi.

Materijali i metode: Koristeći pet teorijskih kliničkih slučajeva napravljena je usporedna shema liječenja hipertenzije prema smjernicama Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za hipertenziju te potom smjernicama Američkog udruženje za srce i Američkog koledža kardiologije i sustavnih pregleda iz Cochrane baze: *Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years*, *Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older*, *First-line drugs for hypertension*.

Rezultati: Glavne razlike između smjernica su u samoj klasifikaciji krvnog tlaka te u vrijednosti pri kojoj se inicira farmakoterapija. Također, u procjeni kardiovaskularnog rizika, ESC/ESH koristi SCORE I SCORE-2OP tablice kao alat dok ACC/AHA smjernice koriste ASCVD kalkulator kao alat u procjeni 10-godišnjeg rizika od kardiovaskularnih incidenata. Nasuprot tome, Cochrane sustavni pregledi ne pružaju detaljne odgovore na problematiku hipertenzije.

Zaključak: Smjernice u srži dijele veliku međusobnu sličnost prilikom donošenja farmakoloških preporuka dok prema Cochrane sustavnim pregledima postoje značajne razlike. Za razliku od Cochrane pregleda smjernice ostavljaju više prostora za prilagodbu terapije prema posebnim potrebama svakog individualnog pacijenta.

Ključne riječi: hipertenzija, kliničke smjernice, Cochrane sustavni pregledi

Rad sadrži: 61 stranicu, 3 slike, 6 tablica i 78 literaturnih referenci.

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. doc. dr. sc. Josipa Bukić, član
2. prof. dr.sc. Joško Božić, član
3. prof .dr. sc. Darko Modun, član - mentor

Datum obrane: 4. listopada 2024.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split,

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia**

Scientific area: Biomedical sciences

Scientific field: Pharmacy

Thesis subject: was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 79 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 35 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 24

Mentor: Darko Modun, prof, PhD

A COMPARISON OF CLINICAL GUIDELINES AND COCHRANE SYSTEMATIC REVIEWS ON THE PHARMACOTHERAPY OF HYPERTENSION

Sara Vuko, index number: 201929

Summary:

Objectives: The aim of this research was to compare leading clinical guidelines for the treatment of hypertension with evidence from systematic reviews found in the Cochrane database.

Material and methods: Using five theoretical clinical cases, a comparative treatment scheme for hypertension was developed according to the guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), followed by the guidelines of the American Heart Association (AHA) and the American College of Cardiology (ACC), and systematic reviews from the Cochrane database: *Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years*, *Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older*, *First-line drugs for hypertension*.

Results: The main differences between the guidelines are in the classification of blood pressure and the threshold values at which pharmacotherapy is initiated. Additionally, in cardiovascular risk assessment, ESC/ESH uses SCORE and SCORE-2OP tables as tools, while the ACC/AHA guidelines use the ASCVD calculator to assess the 10-year risk of cardiovascular events.

Conclusion: The guidelines are fundamentally very similar when it comes to making pharmacological recommendations, whereas the Cochrane systematic reviews reveal significant differences. Unlike the Cochrane reviews, the guidelines allow more flexibility in adjusting therapy according to the specific needs of each individual patient.

Key Words: hypertension, clinical guidelines, Cochrane systematic reviews

Thesis contains: 61 pages, 3 figures, 6 tables and 78 references

Original in: Croatian

Defense committee:

1. Joško Božić, prof. PhD-member
2. Josipa Bukić, asst. prof., PhD – member
3. Darko Modun, prof. PhD-member - supervisor

Defense date: 4th October 2024

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of School of Medicine Split

Šoltanska 2

ZAHVALA

*Hvala dragom Bogu što je svaki korak mog puta bio prožet Njegovim blagoslovom.
„U svemu zahvaljujte! Jer to je volja Božja u Kristu Isusu“ (1. Solunjanima 5,18)*

Hvala mojim roditeljima Ivici i Ivki, braći Duji i Mateju i posebno mojoj sestri Nini te mojim dragim tetama na strpljenju i podršci tokom ovih dugih godina školovanja.

Hvala mojoj predivnoj i najboljoj prijateljici Morani što je vjerovala u mene. Hvala mojim predivnim prijateljicama Sari, Ivani, Anji, Klari i Ani koje su koračale zajedno sa mnom kroz ove studentske dane.

Naposljetku, hvala prof. dr. sc. Darku Modunu na mentorstvu i pomoći tijekom izrade ovog rada.

POPIS KRATICA

ACC- *American College of Cardiology*

ACEi- inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

AHA- *American Heart Association*

ARB- blokatori angiotenzinskih receptora

ASCVD- *atherosclerotic cardiovascular disease*

AV- atrioventrikularni

CCB- blokatori kalcijevih kanala

DKT- dijastolički krvni tlak

ESC- *European Society of Cardiology*

ESH- *European Society of Hypertension*

GFR- *glomerular filtration rate*, brzina glomerularne filtracije

HDL- lipoprotein velike gustoće

LDL- lipoprotein niske gustoće

PCE-*pooled cohort equation*

SA- sinoatrijski

SCORE-2OP- *Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons*

SKT-sistolički krvni tlak

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Hipertenzija.....	2
1.2. Patofiziologija hipertenzije.....	2
1.3. Klasifikacija hipertenzije.....	3
1.4. Farmakoterapija hipertenzije	5
1.4.1. Inhibitori angiotenzin konvertaze i antagonisti angiotenzinskih receptora	5
1.4.2. Beta blokatori	6
1.4.3. Diuretici.....	6
1.4.4. Blokatori kalcijevih kanala	7
1.5. Nefarmakološke mjere.....	8
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	10
3. MATERIJALI I METODE	12
4. REZULTATI.....	15
4.1. O smjernicama i procjeni kardiovaskularnog rizika	16
4.2. O Cochrane sustavnim pregledima	25
4.3. Usporedba smjernica i Cochrane sustavnih pregleda na teoretskim kliničkim slučajevima.....	30
5. RASPRAVA	40
7. LITERATURA	47
8. SAŽETAK.....	56
9. SUMMARY	58

1. UVOD

1.1. Hipertenzija

Hipertenzija je vodeći uzrok kardiovaskularnih problema i smrtnosti modernog svijeta. Smatra se da u svijetu 1,4 milijardi ljudi boluje od ove kronične bolesti, dok ih samo 14 % hipertenziju drži kontroliranom (1). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Republici Hrvatskoj kardiovaskularne bolesti su glavni uzrok smrtnosti. EUROSTAT projekt „Morbidity Statistics“ pokazao je da, u Hrvatskoj u 2017. godini, od hipertenzivnih bolesti je bolovalo 1 283 437 stanovnika, odnosno 31,1 % ukupnog broja stanovništva. U 2022. godini bolesti povezane s hipertenzijom bile su na drugom mjestu od deset vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj. Zabilježeno je 5 231 osoba umrlih od bolesti povezanih s hipertenzijom od čega je 1 863 muškaraca i 3 368 žena (2). Zbog visoke prevalencije nužan je i set smjernica pri postupanju s ovom bolesti. Prilikom odabira farmakoterapije liječnici i zdravstveni radnici u kontaktu s pacijentima koji boluju od hipertenzije prate vodeće smjernice. Najpoznatije smjernice su one donesene od strane Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) i Europskog društva za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension*, ESH) koje idu uz bok s američkim društvima kao što su Američko udruženje za srce (engl. *American Heart Association*, AHA) i Američki koledž kardiologije (engl. *American College of Cardiology*, ACC) (3,4). Iako postoje različite preporuke, posebice u vidu ciljnih vrijednosti reguliranog krvnog tlaka, u oba seta smjernica obuhvaćene su iste klase lijekova za farmakoterapiju hipertenzije te se smjernice poklapaju u 90 % preporuka (5).

1.2. Patofiziologija hipertenzije

Hipertenzija je kronična bolest definirana kao povišen krvni tlak u arterijama. Prema smjernicama ESC/ESH arterijska hipertenzija definirana je arterijski tlak s vrijednostima većim od 140/90 mmHg, dok američke smjernice navode vrijednost 130/90 mmHg kao kriterij arterijske hipertenzije (3,4). Arterijski tlak je pod utjecajem niza čimbenika kao što su krvnožilni sustav, volumen tekućine unutar i izvan žila te viskoznost same krvi. Arterijski tlak određen je perifernim otporom i minutnim volumenom (6).

Mjesta regulacije krvnog tlaka minutnim volumenima i perifernim otporom su arteriole, postkapilarne vene, srce i bubrezi. Arterijski tlak se regulira na nekoliko razina: živčana, humoralna, volumna i adrenalna (7). Neurogeni krak regulacije hipertenzije jest brzi krak čiji je glavni čimbenik baroreceptorski refleks koji povezuje humoralne mehanizme (renin-angiotenzin-aldosteron sustav) i tvari iz endotela žila preko kojih ostvaruje vazoaktivno djelovanje (djelovanje putem simpatikusa). Baroreceptori u karotidama su osjetljivi na rastezanje stijenki karotida te zbog povišenog krvnog tlaka šalju inhibicijske signale (8).

Za dugoročnu regulaciju krvnog tlaka odgovorni su bubrezi koji su nefrogeni krak. Taj krak djeluje sporije, ali i efektivnije. Na sniženi krvni tlak bubrezi reagiraju izlučivanjem renina u krvotok, što potakne renin-angiotenzin-aldosteronski sustav za povišenjem reapsorpcije natrija i vode te se tako povećava volumen (9). Cirkulirajući renin djeluje na angiotenzinogen, pre-pro-hormon koji proizvodi jetra, i pretvara ga u angiotenzin I. Stoga je renin također poznat kao angiotenzinogenaza. Daljnju enzimatsku pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II provodi angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE). ACE se nalazi u plućima, a njegova aktivnost ovisi o količini tekućine koja prolazi kroz plućna tkiva. Angiotenzin II je najvažniji hormon u RAAS-u jer ima višestruke učinke u središtu ovog sustava (10). Kontrolira protok krvi i krvni tlak poticanjem vazokonstrukcije. Aldosteron je steroidni hormon koji se proizvodi u mitohondrijima stanica u specifičnoj regiji kore nadbubrežne žlijezde, zoni glomerulozi. Nakon što se izluči, aldosteron se veže na mineralokortikoidne receptore u epitelnim stanicama distalnog savijenog tubula i sabirnog kanala nefrona. Povećavanjem aktivnosti natrij-kalijeve izmjenjivačke pumpe, epitelnih natrijskih kanala (ENaC) i vanjskih medularnih kalijevih kanala, aldosteron potiče reapsorpciju natrija i vode te izlučivanje kalija u lumen tubula (11). Aldosteron može doprinijeti i hipertenzijom uzrokovanom zatajenju srca jer sudjeluje, putem mineralokortikoidnih receptora, u remodeliranju srca (12).

Nabrojani mehanizmi regulacije su međusobno povezani te upravo preko tih mehanizama djeluju i lijekovi namijenjeni regulaciji krvnog tlaka. Jednaki mehanizmi regulacije krvnog tlaka prisutni su u onih koji boluju i u onih koji ne boluju od hipertenzije, međutim u od onih koji boluju ti su mehanizmi podešeni na višu razinu. Povišen arterijski tlak preduvjet je za razvoj niza kardiovaskularnih incidenata kao što su ishemijsko oštećenje srca, infarkt, srčano i bubrežno zatajenje (13).

1.3. Klasifikacija hipertenzije

Hipertenzija se klasificira na esencijalnu (primarnu) i sekundarnu. Esencijalna (primarna) hipertenzija nastaje zbog nepoznatog ili dijelom poznatog podležućeg uzroka i zahvaća najveći dio populacije. Smatra se da je 95 % slučajeva hipertenzije upravo esencijalna dok manji dio, odnosno 5 % otpada na sekundarnu hipertenziju, od čega su 1 % monogeniski poremećaji (14).

Podtipovi esencijalne hipertenzije podijeljeni su hemodinamski na izoliranu sistoličku hipertenziju u mlađih osoba, dijastoličku hipertenziju u odrasloj dobi i izoliranu sistoličku

hipertenziju u starijoj dobi. Brojni poremećaji povezani su nastankom primarne hipertenzije te su često kombinacija okolišnih i genetskih obilježja (15).

Neki od čimbenika koje se dovode u vezu s primarnom hipertenzijom su pretilost, visoke vrijednosti lipoproteina, dijabetes, renalni poremećaji. Od okolišnih čimbenika koji znatno utječu na razvoj hipertenzije značajni su povećani unos soli, fizička neaktivnost, unos alkohola, prehrana, pušenje (3) .

Sekundarna hipertenzija definira se kao povišen krvni tlak (BP), uzrokovan prepoznatljivim uzrokom (16). Sumnja na sekundarnu arterijsku hipertenziju postoji kada su prisutne enormne vrijednosti arterijskog tlaka, posebice u djece i mlađih od 30 godina. Sekundarna hipertenzija može biti posljedica bolesti bubrežnog parenhima (renalna hipertenzija), poremećaja bubrežnog krvotoka (renovaskularna hipertenzija) i bolesti endokrinoga ili kardiovaskularnog sustava kao što su primarni aldosteronizam, opstruktivna apneja u snu, feokromocitom, Cushingov sindrom. Može biti i neurogeno uvjetovana ili se pojaviti kao popratna pojava djelovanja lijekova (ijatrogena hipertenzija) (17).

Rezistentna hipertenzija je po definiciji krvni tlak koji nije pod kontrolom i nakon uvođenja tri antihipertenziva u terapiju uključujući diuretik (tiazidni diuretik ako je bubrežna funkcija normalna ili diuretik Henleove petlje u slučaju kronične bubrežne bolesti s GFR<30 ml/min), blokator renin-angiotenzinskog sustava (ARB ili ACEi) i blokator kalcijevih kanala, u optimalnim dozama. Rezistentna hipertenzija se mora potvrditi mjerenjem izvan ordinacije tj. ambulantnim mjerenjem krvnog tlaka ili kućnim mjerenjem krvnog tlaka (eng. *out-of-office*). Ako se potvrdi dijagnoza rezistentne hipertenzije, bolesnika treba uputiti dalje na pretrage sekundarnih uzroka hipertenzije jer su oni česti u ovom obliku hipertenzije (18). Ovisno o vrijednostima europske i američke smjernice različito grupiraju hipertenziju što je prikazano u Tablici 1 (3,4).

Tablica 1. Usporedba definicije hipertenzije prema smjernicama na osnovu vrijednosti krvnog tlaka (3,4).

Kategorija krvnog tlaka	Sistolički tlak (mm/Hg)	i/ili	Dijastolički tlak (mm/Hg)
Američke smjernice			
Normalni	≤ 120	i	≤ 80
Povišeni	120-129	i	≥ 80
Hipertenzija prvog stupnja	130-139	ili	80-89
Hipertenzija drugog stupnja	≥ 140	ili	≥ 90
Europske smjernice			
Optimalan	<120		<80
Normalan	120-129	i/ili	80-84
Visoko normalan	130-139	i/ili	85-89
Hipertenzija prvog stupnja	140-159	i/ili	90-99
Hipertenzija drugog stupnja	160-179	i/ili	100-109
Hipertenzija trećeg stupnja	≥ 180	i/ili	≥ 110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥ 140	i	<90

1.4. Farmakoterapija hipertenzije

1.4.1. Inhibitori angiotenzin konvertaze i antagonisti angiotenzinskih receptora

Ova skupina lijekova djeluje inhibicijom pretvorbe angiotenzina I u angiotenzin II koji utječe značajno na vazokonstrikciju te posljedično i na povišenje krvnog tlaka, s druge strane smanjena je i razgradnja bradikinin koji uzrokuje vazodilataciju. Inhibiraju renin-angiotenzin-aldosteron sustav te potiču kalikrein-kininski sustav. Djelovanjem na periferni otpor smanjuje se krvni tlak dok se minutni volumen i frekvencija srca ne mijenjaju. Često se kombiniraju s diureticima zbog učinka na kompenzatorne mehanizme (19).

Stupaju u interakciju s diureticima koji štede kalij i pripravcima kalija jer mogu dovesti do hiperkalijemije te s nesteroidnim protuupalnim lijekovima koji blokiraju vazodilataciju koju uzrokuje bradikinin. Najvažnije nuspojave ACE inhibitora su kašalj, angioedem, hiperkalijemija, oštećenje bubrega. Kašalj kao nuspojava uzrokovan je smanjenom razgradnjom bradikinin te se u tom slučaju ACE inhibitori zamjenjuju antagonistima angiotenzinskih receptora-sartanima (20).

Iako često korišteni kao alternativa inhibitorima angiotenzin konvertaze, sartani su jednako učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka i utjecaju na ishode kardiovaskularnih incidenata (21). Sartani od kojih su najčešće u uporabi losartan i valsartan se vežu za receptore tipa 1 za angiotenzin II i nemaju učinaka na razgradnju bradikinina. Sartani su povezani sa značajno manjim prekidom terapije zbog posljedica nuspojava naspram drugih antihipertenziva (22). Iako se različite klase antihipertenziva često kombiniraju zbog boljih ishoda terapije, zajednička uporaba inhibitora angiotenzin konvertaze i antagonista angiotenzinskih receptora je kontraindicirana zato što sveukupni rizici premašuju korist (23).

1.4.2. Beta blokatori

Beta blokatori, klasa lijekova koja djeluje antagonistički na beta-adrenergične receptore, koriste se za niz indikacija te se klasificiraju ovisno o tome djeluju li na beta-1, beta-2 receptore ili pak neselektivno na obje vrste receptora. Osim u hipertenziji koriste se u angini pectoris, zatajenju srca te preboljenom infarktu. U hipertenziji nisu toliko često propisivani kao ostale klase hipertenziva zbog manjeg učinka na smanjenje pojavnosti moždanog udara i kardiovaskularne smrtnosti (24).

Usprkos ovoj činjenici, postoje određena stanja u kojima je preferirana uporaba beta blokatora u hipertenziji kao što su primjerice trudnoća, žene u reproduktivnoj dobi koje žele zatrudnjeti, nakon preboljenja infarkta miokarda, atrijska fibrilacija. Mehanizam djelovanja im je blokada djelovanja katekolamina (adrenalina i noradrenalina) preko beta receptora koji se nalaze raspoređeni po raznim organskim sustavima uključujući srce, pluća, mišiće. Beta blokatori djeluju kardiodepresivno; smanjuju frekvenciju i snagu srčanog mišića. Nebivolol je primjer beta blokatora koji selektivno djeluje na beta-1 receptore i ima povoljne učinke na krvni tlak, endotelnu disfunkciju, a paralelno ne potencira nastanak dijabetesa i ima bolji sigurnosni profil od ostatka skupine (25). Nuspojave korištenja mogu biti bradikardija, hipoglikemija, bronhokonstrikcija (oprez kod astmatičara), hladne okrajine (24).

1.4.3. Diuretici

Skupina lijekova koja snižava krvni tlak tako da smanjuje razinu natrija i volumen krvi. U početku se smanji volumen krvi i minutni volumen pri čemu može doći do porasta perifernog otpora, a kasnije i periferni otpor i minutni volumen dolaze do normalnih vrijednosti. Postoji više vrsta diuretika ovisno o dijelu nefrona u kojem djeluju. U proksimalnom zavijenom tubulu djeluju inhibitori karboanhidraze kao što su acetazolamid i dorzolamid. Blokiranjem karboanhidraze zaustavi se reapsorpcija natrijevog bikarbonata i dođe do diureze. Glavna

indikacija im je glaukom. U dijelu nefrona gdje se nalazi Henleova petlja djeluju najdjelotvorniji diuretici. Mehanizam djelovanja je inhibicija reapsorpcije NaCl u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje. U ovu skupinu spadaju furosemid, etakrinska kiselina i torasemid. Diuretici Henleove petlje su više korišteni kod pacijenta koji imaju slabiju bubrežnu funkciju dok se tiazidi koriste kod pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom. U pacijenata s GFR (eng. *glomerular filtration rate*) manjom 30 mL/min/1,73 m² preporuka je koristiti diuretike Henleove petlje (26).

Tiazidi su skupina diuretika koja inhibira transport NaCl u distalnom tubulu. U ovu skupinu spadaju klortalidon, hidroklortiazid i indapamid. Iako djeluju u dijelu distalnog tubula gdje se samo 5 % natrija reapsorbira, njihovo dulje vrijeme poluživota u plazmi u odnosu na druge klase diuretika omogućava doziranje jednom ili dvaput dnevno te su zbog toga često korišteni kada su indicirani diuretici u kroničnom liječenju hipertenzije. Istraživanje o liječenju hipertenzije i hiperlipidemije radi sprječavanja srčanog infarkta (eng. *ALLHAT, the Antihypertensive and Lipid-Lowering to Prevent Heart Attack Trial*) je dizajnirano tako da uspoređuje ishode terapije s tiazidnim diuretikom, klortalidonom 12,5 do 25 mg/d, s ishodima terapije u kojima se koristi amlodipin, lizinopril ili doksazosin u više od 40,000 visokorizičnih ispitanika koji imaju 55 ili više godina. Režim terapije koji uključuje klortalidon je superiorniji u sekundarnim mjerama ishoda srčanog zatajenja, u pacijenata crne rase i moždanom udaru (27).

Nuspojave uključuju hipokalijemiju, hiponatrijemiju, metaboličku alkalozu, hiperkalcemiju, hiperglikemiju, hiperuricemiju, hiperlipidemiju i alergiju na sulfonamide. Ovi učinci proizlaze iz ionske neravnoteže uzrokovane početnim gubitkom natrija u distalnom zavojnem tubulu. U sabirnim tubulima djeluju diuretici koji štede kalij. Oni djeluju tako da sprječavaju sekreciju kalija antagonizirajući djelovanje aldosterona i smanjujući apsorpciju natrija u sabirnim tubulima. Spironolakton i eplerenon djeluju blokadom mineralokortikoidnih receptora. Triamteren i amilorid djeluju tako da inhibiraju utok natrija kroz ionske kanale na luminalnoj strani (28). Manitol je osmotski aktivna tvar koja mijenja izlučivanje vode koja se koristi kada je potrebno veće izlučivanje vode od soli te primjerice za eradikaciju bubrežnih toksina. U tvari koje mijenjaju izlučivanje vode ubrajamo i agoniste antidiuretskog hormona kao što su vazopresin i desmopresin (29).

1.4.4. Blokatori kalcijevih kanala

Blokatori kalcijevih kanala djeluju na L-tip kalcijevih kanala koji su prisutni u srčanom i glatkom mišiću. Vezujući se na ovaj tip kanala smanjuju frekvenciju otvaranja

kanala, samim time smanjena je transmembranska struja kalcija i dolazi do relaksacije glatkog mišića te do negativnog inotropnog djelovanja u srcu. Neki od predstavnika ove skupine iskazuju učinak na provodnost u SA i AV čvoru (30). Zbog svog djelovanja na smanjivanje kontraktilnosti i tonusa glatkog i srčanog mišićja dovode do periferne i koronarne vazodilatacije te posljedično do snižavanja krvnog tlaka. Blokatori kalcijevih kanala su heterogena skupina lijekova te postoje vazoselektivni (dihidropiridini) i blokatori koji imaju i direktno djelovanje na srce (nedihidropiridini). Većina randomiziranih kliničkih istraživanja koja prikazuje benefite korištenja kalcijevih blokatora je pravljena na dihidropiridinskim kalcijevim blokatorima, posebice na amlopinu (3). Potencijalni mehanizmi koji su uključeni u njihovo dugoročno djelovanje na povišeni krvni tlak i doprinose njihovim terapijskim učincima uključuju antioksidativne učinke, inhibiciju sinteze endotelina i učinke na vaskularnu kontraktilnost i srčanu hipertrofiju, interakciju na stvaranje i djelovanje dušikovog oksida, prevenciju endotelne disfunkcije, remodeliranje srca u hipertenziji, moždanog udara, i antiaterosklerotsko djelovanje (31).

1.5. Nefarmakološke mjere

Životni stil i navike mogu značajno utjecati na vrijednosti arterijskog krvnog tlaka kao i na sprečavanje kardiovaskularnih incidenta. Prije uvođenja farmakoterapije preporuka je započeti s promjenama životnog stila budući da, u nekim slučajevima, to može biti dovoljno za odgodu početka farmakoterapije u prvom stupnju hipertenzije (32).

Najveći utjecaj u snižavanju vrijednosti krvnog tlaka imaju smanjenje unosa soli, smanjen unos alkohola, uravnotežena prehrana, prestanak pušenja, smanjenje tjelesne težine i fizička aktivnost. Unos soli manji od 5 g (< 2 g natrija) dnevno je povezan sa smanjenim vrijednostima krvnog tlaka (3). Smanjen unos soli u kombinaciji s DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) prehranom snižava vrijednosti za -8,9/-4,5 mmHg više nego svaka od ovih mjera zasebno. DASH prehrana potiče konzumaciju povrća i voća, nemasnog mesa i mliječnih proizvoda, te uključivanje mikronutrijenata u jelovnik. Također zagovara smanjenje unosa natrija u prehrani na otprilike 1500 mg dnevno. Tipični vodič za obroke za pacijenta koji slijedi DASH dijetu je sljedeći (33) :

- Povrće: oko 5 porcija dnevno
- Voće: oko 5 porcija dnevno
- Ugljikohidrati: oko 7 porcija dnevno

- Niskomasni mliječni proizvodi: oko 2 porcije dnevno
- Nemasni mesni proizvodi: oko 2 ili manje porcija dnevno
- Orašasti plodovi i sjemenke: 2 do 3 puta tjedno

Uz DASH prehranu, često je jedna od preporuka Mediteranska dijeta koja je zasnovana na unosu ribe, voća i povrća, maslinovom ulju te smanjenom unosu šećera i zasićenih masnih kiselina. Meta-analize koje su uključile 6 kliničkih istraživanja i više od 7,000 osoba su zaključile da pridržavanje mediteranske prehrane barem godinu dana dovodi do snižavanja sistoličkog krvnog tlaka za $-1,44$ mmHg i dijastoličkog za $-0,70$ mmHg (34). U osoba koje uživaju prekomjernu konzumaciju alkohola (6 pića dnevno i više) smanjenje unosa alkohola pokazalo je značajan utjecaj na smanjenje vrijednosti krvnog tlaka (35). Osim što je povezano s nastankom raka, pušenje je povezano i s povećanim rizikom od kardiovaskularnih incidenata. Arterijska hipertenzija u kombinaciji s pušenjem ima aditivni učinak na krutost stijenki krvnih žila (36). Smanjenje tjelesne težine ubraja se u najvažnije čimbenike nefarmakološkog suzbijanja arterijske hipertenzije (34).

Prema meta-analizama redukcija tjelesne mase od 5,1 kg dovodi do smanjenja vrijednosti tlaka 4,4/3,6 mmHg (37). U svrhu prevencije nastanka hipertenzije u normotenzivnih osoba te stabilizacije vrijednosti krvnog tlaka u hipertenzivnih osoba, preporuka je da se indeks tjelesne mase održava između 20 i 25 kg/m² te održavanje opsega struka manjim od 94 cm za muškarce i manjim od 80 cm za žene. Budući da tjelovježba, osim što može pomoći u održavanju zdrave tjelesne mase, ima niz povoljnih učinaka na kardiovaskularno zdravlje ujedno je jedan od glavnih faktora u prevenciji hipertenzije. Meta-analize kliničkih istraživanja pokazuju da aerobni treninzi izdržljivosti, dinamička tjelovježba i izometrijska tjelovježba smanjuju krvni tlak za vrijednosti 3,5/2,5 mmHg, 1,8/3,2 mmHg, i 10,9/6,2 mmHg u općoj populaciji (38). Prema dokazima preporuka je provesti barem 30 minuta na vježbe srednjeg intenziteta dinamičke aerobne vježbe kao što su hodanje, trčanje i plivanje 5 do 7 puta tjedno (39). Također, treninzi snage 2 do 3 puta tjedno se mogu dodati. Za normotenzivne pojedince preporuka je postepeno povećanje aerobne fizičke aktivnosti od 300 minuta vježbi srednjeg intenziteta te 150 minuta vježbi višeg intenziteta (40).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja bio je usporediti vodeće kliničke smjernice za liječenje hipertenzije te dokaze iz sustavnih pregleda pronađenih u Cochrane bazi podataka.

3. MATERIJALI I METODE

Prvi korak u pretraživanju literature bilo je pronalaženje važećih kliničkih smjernica o farmakoterapiji hipertenzije. To su redom smjernice Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) i Europskog društva za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension*, ESH) za dijagnosticiranje i liječenje hipertenzije iz 2018. godine, potom smjernice Američkog udruženje za srce (engl. *American Heart Association*, AHA) i Američkog koledža kardiologije (engl. *American College of Cardiology*, ACC) za dijagnosticiranje i liječenje hipertenzije iz 2017. godine. U Cochrane bazi pronađeni su i analizirani idući sustavni pregledi: *Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years (Review)* (41), *Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older (Review)* (42), *First-line drugs for hypertension (Review)* (43).

Presjek razlika i sličnosti između smjernica napravljen je pomoću članka izdanog u časopisu *Circulation: Harmonization of the American College of Cardiology /American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines: Comparisons, Reflections, and Recommendations*. U članku su autori usporedno razmotrili smjernice. Uspoređivali su smjernice na temelju vrijednosti krvnog tlaka, farmakoterapije, intervencija u stilu života te korištenja alata za procjenu kardiovaskularnog rizika (44).

Svojevrsni motiv za usporedbu Cochrane sustavnih pregleda i smjernica bio je članak u kanadskom časopisu namijenjenom zdravstvenim djelatnicima u kojem je prisutna jasna uputa da koriste sustavne preglede, a ne smjernice pri odabiru farmakoterapije: *Primary hypertension therapy: after thiazide, an ACEI or an ARB?.* „Nekoliko Cochraneovih pregleda zaključilo je da su diuretici niskih doza (tiazidni i slični tiazidima) najbolji izbor za prvu liniju terapije.” (45).

Po uzoru na članak *The Blood Pressure Landscape* napravljeni su teoretski klinički slučajevi. U tom članku autori su na primjeru kliničkog slučaja ukazali na razlike u preporuci farmakoterapije između tri različite smjernice. Razmatrali su parametre kao što su idealna inicijalna farmakoterapija i preporučene vrijednosti krvnog tlaka u pacijenta s obzirom na dobivene anamnestičke podatke o vrijednostima izmjerenog krvnog tlaka, dobi i tjelesnoj težini. Vodeći se ovim pristupom, s proširenim parametrima, napravljena je i usporedna razlika smjernica i sustavnih pregleda u ovom istraživanju. Posebno je napravljena evaluacija svakog slučaja prema svakoj od smjernica te izabran odgovarajući pregledni članak primjenjiv za slučaj. Napravljena je i tablična usporedna shema navedenih parametara. Usporedba je napravljena na osnovu sljedećih parametara: vrijednosti hipertenzije, uzimanje u obzir prisutnosti

komorbiditeta prilikom donošenja farmakoloških preporuka, korištenje monoterapije ili fiksnih kombinacija lijekova, uzimanje u obzir utjecaja dobi i rase, preporuka određenih skupina antihipertenziva, uzimanje u obzir kardiovaskularnog rizika, utjecaj farmakoloških preporuka na adherenciju, postojanje nefarmakoloških preporuka (46).

Ilustrirani su sljedeći klinički slučajevi:

Prvi slučaj bila je pacijentica N.N. (63) koja je dobila dijagnozu arterijske hipertenzije. Vrijednosti koje su joj bile izmjerene: 142/90 mmHg. U medikacijskoj povijesti nema drugih kroničnih bolesti. Indeks tjelesne mase joj je 25 kg/m², a vrijednosti HDL kolesterola 1,2 mmol/L te ukupni kolesterol 4,8 mmol/L.

Slučaj broj 2. bio je pacijent A.A. (42) već pet godina boluje od dijabetesa tipa 2 te mu je nedavno dijagnosticirana arterijska hipertenzija, vrijednosti koje su mu izmjerene 162/90 mmHg. Osim navedenog, nema drugih kroničnih bolesti u medikacijskoj povijesti. Indeks tjelesne mase mu je 27 kg/m². Ukupni kolesterol je 5,6 mmol/L, HDL kolesterol 0,728 mmol/L.

Slučaj broj 3. bio je pacijent B.B. (57) afroamerikanskog podrijetla ima vrijednosti krvnog tlaka 135/87 mmHg te kroničnu bubrežnu bolest s vrijednostima brzine glomerularne filtracije 35 mL/min/1.73 m².

Slučaj broj 4. bila je pacijentica C.C. (72) boluje od arterijske hipertenzije s vrijednostima krvnog tlaka 152/87 mm/Hg i ima atrijsku fibrilaciju. Vrijednosti ukupnog kolesterola su joj 4,9 mmol/L, HDL kolesterola 1,2 mmol/L.

Slučaj broj 5. bio je pacijent D.D. (62) već dugi niz godina boluje od arterijske hipertenzije, međutim terapija koju je dosad koristio mu više ne djeluje. Zadnja terapija je uključivala trojnu kombinaciju ACE inhibitora, blokatora kalcijevih kanala i diuretik. Njegov liječnik je izmjerio vrijednosti 181/110 mmHg.

4. REZULTATI

4.1. O smjernicama i procjeni kardiovaskularnog rizika

Američke i europske smjernice u srži daju slične preporuke u najbitnijim područjima za kliničku praksu. Obje su smjernice razvijene kroz temeljit proces evaluacije dokaza te imaju sličnu strategiju prilikom određivanja farmakoterapije. Primjerice, u većini slučajeva preporuka je korištenje kombinacijske terapije za većinu pacijenta s arterijskom hipertenzijom. Kombinacijska antihipertenzivna terapija u jednoj tableti jedna je od strategija za poboljšanje suradljivosti i adherencije u hipertenzivnih pacijenata. Procjena kardiovaskularnog rizika prisutna je u obje smjernice u svrhu bolje procjene prilikom inicijacije farmakoterapije. ACC/AHA posebno preporučuje kombiniranu terapiju za crne pacijente i za odrasle s težom hipertenzijom (SBP ≥ 140 mm Hg ili DBP ≥ 90 mm Hg i prosječni SKT/DKT $> 20/10$ mm Hg iznad njihovog ciljnog KT). Osim toga, smjernice ACC/AHA preporučuju da početna antihipertenzivna terapija u crnih pacijenata treba uključiti diuretik tiazidnog tipa ili CCB. Obje smjernice ne preporučuju istovremenu primjenu ACE inhibitora i ARB. Isto tako, obje smjernice daju konkretne savjete o izboru lijekova za snižavanje krvnog tlaka u odraslih osoba s hipertenzijom i raznim komorbiditetima/stanjima, kao i u posebnim skupinama pacijenata. U obje smjernice, odrasle osobe s prosječnim DKT-om ≥ 140 mm Hg ili DKT-om ≥ 90 mm Hg tretiraju se su kao osobe koje imaju hipertenziju i preporučuje se liječenje kombinacijom nefarmakoloških mjera i terapije antihipertenzivnim lijekovima. Oni s prosječnim SBP-om od 130 do 139 mm Hg označeni su kao oni koji imaju stadij 1 hipertenzije u ACC/AHA i visokim normalnim krvnim tlakom u ESC/ESH. Sveukupno, razlika leži u tome što ESC/ESH ima postupniji pristup, prvo preporučujući postizanje SKT/DKT $< 140/90$ mm Hg prije ciljanja nižih vrijednosti krvnog tlaka. ACC/AHA preporučuje jedan ciljani SKT/DKT od $< 130/80$ mm Hg kod većine odraslih osoba, ali SKT < 130 mm Hg kod starijih osoba dobrog zdravlja, ako se tolerira (44).

Europske smjernice za hipertenziju su razvijene od strane povjerenstva koje se sastoji od 28 članova. Članovi povjerenstva su zdravstveni radnici (većinom liječnici i medicinske sestre) od kojih je pola izabrano od strane Europskog kardiološkog društva (eng. *European Society of Cardiology*), a pola od strane Europskog društva za hipertenziju (eng. *European Society of Hypertension*) iz 14 različitih europskih zemalja (44).

Prilikom donošenja smjernica u obzir su uzimane meta-analize i sustavni pregledi literature s dovoljnom jačinom dokaza. Svaka od donesenih preporuka, a u europskim smjernicama ih je 122, okarakterizirana je klasom i levelom dokaza. Klasa dokaza označava razinu preporuke, primjerice klasa 1 označava da postoje dokazi i sveopće slaganje da određeno liječenje ili procedura je korisna i učinkovita. Raspon klasa ide od klase 1 do klase 3. Klasa 1

je najviša razina preporuke dok klasa 3 najniža. Uz klase, uzet je i u obzir level dokaza koji označava jačinu samih dokaza koja je definirana preko kvalitete istraživanja korištenih prilikom pronalaska dokaza. Level dokaza A označava da su podaci dobiveni iz meta-analiza i više randomiziranih kliničkih istraživanja. Level dokaza B označava dokaze dobivene iz jednog randomiziranog kliničkog istraživanja ili velikih nerandomiziranih kliničkih istraživanja. Level dokaza C označava konsenzus mišljenja stručnjaka ili dokaze iz manjih istraživanja ili retrospektivnih istraživanja (3).

Prema europskim smjernicama postoje dvije dobro utvrđene strategije za snižavanje krvnog tlaka: intervencije u načinu života tj. nefarmakološke mjere i liječenje lijekovima tj. korištenje farmakoterapije. Nefarmakološke mjere imaju značajan učinak na sniženje krvnog tlaka, a u nekim slučajevima i kardiovaskularnog rizika, ali većina pacijenata s hipertenzijom također će trebati lijekove (47). Liječenje hipertenzije lijekovima temelji se na vrlo čvrstim dokazima, potkrijepljenim najvećim brojem randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT) u kliničkoj medicini. Meta-analize RCT-ova, koje uključuju nekoliko stotina tisuća pacijenata, pokazale su da smanjenje sistoličkog krvnog tlaka (SKT) za 10 mmHg ili dijastoličkog krvnog tlaka (DKT) za 5 mmHg dovodi do značajnog smanjenja svih glavnih kardiovaskularnih događaja za 20%, sveukupne smrtnosti za 10-15%, moždanog udara za 35%, koronarnog događaja za 20% i srčanog zatajenja za 40% (48,49).

ESC/ESH preporučuje 3 mjerenja krvnog tlaka u ordinaciji, s dodatnim mjerenjima ako se prva dva razlikuju za više od 10 mm Hg ili je krvni tlak nestabilan zbog aritmije. Što se tiče klasifikacije, ESC/ESH klasificira krvni tlak u optimalni tlak, normalni tlak, visoko normalni tlak, 3 stupnja sistoličke/dijastoličke hipertenzije i izoliranu sistoličku hipertenziju. Granične vrijednosti za dijagnozu hipertenzije: sistolički tlak (SKT) ≥ 140 mm/Hg i/ili dijastolički tlak (DKT) ≥ 90 mm Hg. Dodatno, ESC/ESH preporučuje testiranje razine glukoze u krvi natašte, natrija i kalija u krvi/serumu, lipidnog profila, serumskog kreatinina/procijenjene brzine glomerularne filtracije, analize urina i EKG-a, hemoglobina/hematokrita, mokraćne kiseline u krvi, glikoziliranog hemoglobina A1c, testove funkcije jetre, test proteina u mokraći ili, idealno, omjer albumina i kreatinina u mokraći. U ESC/ESH smjernicama, dodatni testovi koji se mogu koristiti za prepoznavanje oštećenja organa uzrokovanog hipertenzijom (HMOD) uključuju ehokardiografiju, ultrazvuk karotida, brzinu pulsog vala, brahijalni indeks gležnja, testiranje kognitivne funkcije i snimanje mozga. Stoga je procjena HMOD-a i njegova implementacija u stratifikaciju rizika bila važna stavka u predviđanju rizika od kardiovaskularnih bolesti prema ESC/ESH smjernicama (50).

Algoritam liječenja fokusira se na pet glavnih antihipertenzivnih klasa lijekova: ACE inhibitore, ARB-ove, CCB-ove, tiazidne ili tiazidima slične diuretike te beta-blokatore. Algoritam preporučuje početno liječenje za većinu pacijenata kombinacijom dvaju lijekova, idealno kao SPC (eng. *single pill combination*) (3). U smjernicama ESC/ESH, β-blokatori se smatraju antihipertenzivnim lijekovima prve linije kod pacijenata sa specifičnom indikacijom za njihovu primjenu, jer su, u usporedbi s drugim lijekovima za snižavanje krvnog tlaka, β-blokatori obično ekvivalentni u prevenciji ozbiljnih kardiovaskularnih događaja s izuzetkom manje učinkovitosti u prevenciji moždanog udara (51). Stoga se njihova primjena prvenstveno preporučuje kod specifičnih (najvažnije kardioloških) indikacija te kod trudnica i žena koje planiraju trudnoću (52).

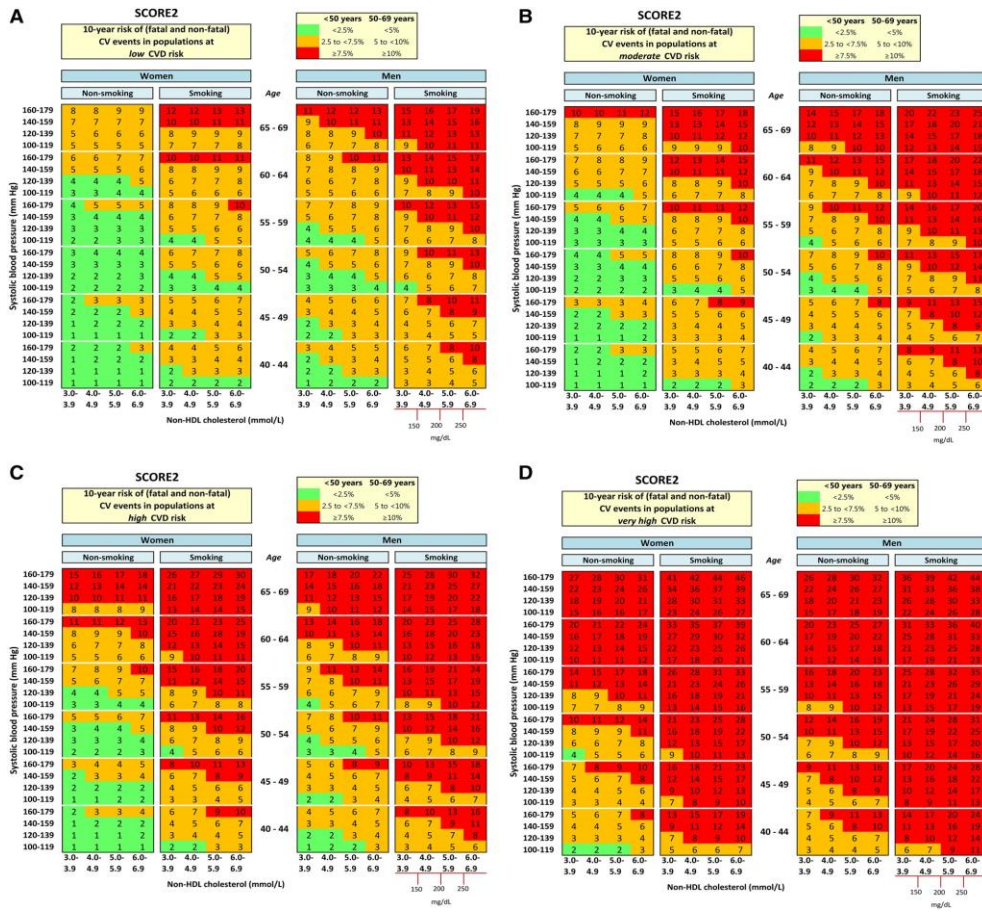
Uzimajući u obzir navedene dokaze razvijen je algoritam za farmakološko liječenje (3):

1. Inicijacija liječenja kod većine pacijenata s kombinacijom dva lijeka unutar jedne tablete (SPC) kako bi se poboljšala brzina, učinkovitost i predvidljivost kontrole krvnog tlaka.
2. Preferirane kombinacije dvaju lijekova su blokator RAS sustava s blokatorom kalcijevih kanala (CCB) ili diuretikom. Beta-blokator u kombinaciji s diuretikom ili bilo kojim lijekom iz drugih glavnih klasa je alternativa kada postoji specifična indikacija za beta-blokator, npr. angina, postinfarktno stanje, srčano zatajenje ili kontrola brzine srca.
3. Monoterapija se koristi kod pacijenata niskog rizika s hipertenzijom 1. stupnja, čiji je sistolički krvni tlak (SKT) <150 mmHg, kod vrlo visokorizičnih pacijenata s visokim-normalnim KT, ili kod krhkih starijih pacijenata.
4. Korištenje trostruke kombinacije lijekova u jednoj tableti (SPC) koja uključuje blokator RAS sustava, CCB i diuretik, ako dvostruka SPC ne uspijeva kontrolirati krvni tlak.
5. Dodavanje spironolaktona za liječenje rezistentne hipertenzije, osim ako je kontraindicirano.

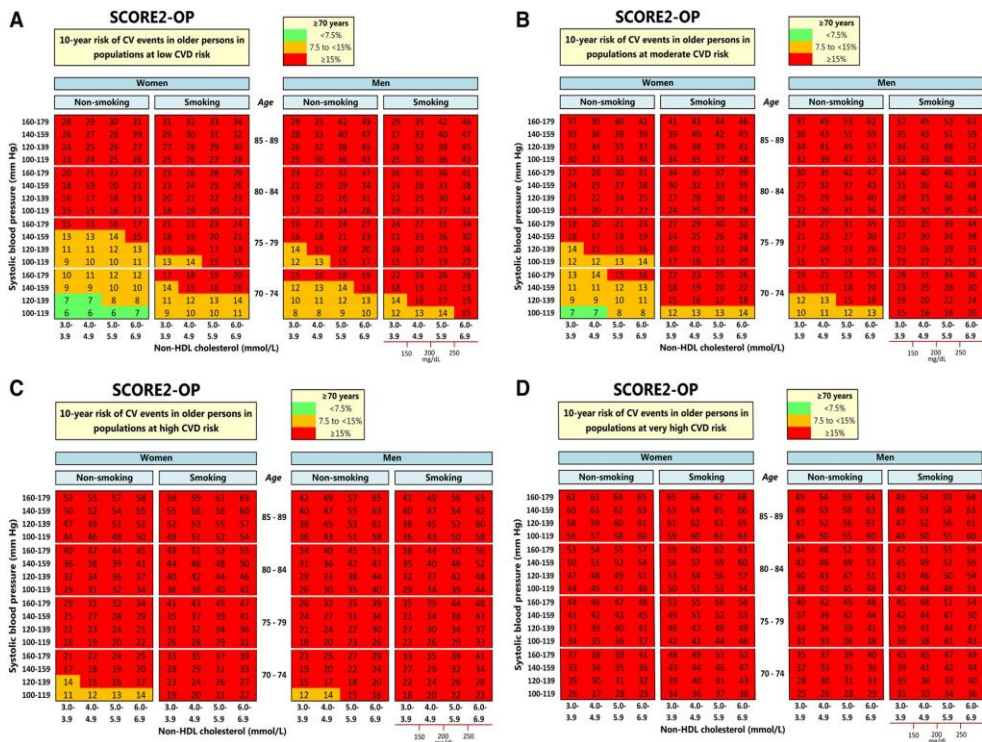
Povišene vrijednosti krvnog tlaka dovode se u vezu s povećanim rizikom od hemoragijskog moždanog udara, ishemijskog moždanog udara, infarkta miokarda, iznenadne smrti, zatajenja srca i periferne arterijske bolesti, kao i završnog stadija bubrežne bolesti (31). Prema istraživanju Northern Manhattan postotak kardiovaskularnih incidenta koji se mogu pripisati hipertenziji bio je veći u žena (32%) nego u muškaraca (19%) i viši u osoba crne rase (36%) nego u bijelaca (21%) (53). Od 2003. godine europske smjernice preporučuju korištenje SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) tablice prilikom procjene ukupnog kardiovaskularnog rizika. SCORE tablice procjenjuju desetogodišnji rizik za prvi aterosklerotski incident, u korelaciji sa spolom, dobi, pušenjem, ukupnom razinom kolesterola i vrijednostima sistoličkog tlaka (3). Prema SCORE procjenama faktori koji utječu na povećanje kardiovaskularnog rizika su između ostalog su i pretilost, fizička neaktivnost,

psihološki stres, obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti, autoimune bolesti, atrijska fibrilacija. SCORE tablica omogućava kalibraciju za različite razine kardiovaskularnog rizika u različitim europskim zemljama. SCORE procjena rizika dosad je uključivala samo fatalne ishode, na takav način smanjujući ukupni teret kardiovaskularnih bolesti koji se tijekom godina pomaknuo prema ishodima bez smrtnih ishoda posebice za mlađu populaciju (54).

U prijašnjoj verziji SCORE tablice postojala su određena ograničenja koja nisu bila optimalna za korištenje u suvremenoj europskoj populaciji, primjerice SCORE je razvijen iz kohorti regrutiranih prije 1986. i nije sustavno 'ponovno kalibriran' (tj. statistički prilagođen) suvremenim stopama kardiovaskularnih incidenata (55). Zbog takvih ograničenja, 2021. godine objavljena je nova verzija SCORE tablica, SCORE2 te se za starije od 70 koristi tablica SCORE2-OP. SCORE2-OP tablicom procjenjuje se petogodišnji i desetogodišnji rizik za nastanak fatalnih i nefatalnih KV događaja (infarkt miokarda) i prilagođen je dodatnom riziku kod naizgled zdravih osoba ≥ 70 godina. SCORE2-OP tablica prikazana je na Slici 2 (56). Modeli rizika ponovno su kalibrirani prema rizičnim regijama koristeći srednje razine faktora rizika specifične za dob i spol i stope incidencije kardiovaskularnih bolesti (57). Sve europske zemlje grupirane su u četiri rizične regije prema njihovim posljednjim prijavljenim ukupnim stopama smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti standardiziranih prema dobi i spolu na 100 000 stanovnika od strane Svjetske zdravstvene organizacije. Četiri skupine bile su: nizak rizik (<100 smrtnih slučajeva od kardiovaskularnih bolesti na 100 000), umjereni rizik (100 do <150 smrtnih slučajeva od kardiovaskularnih bolesti na 100 000), visoki rizik (150 do <300 smrtnih slučajeva od KVB na 100 000) i vrlo visok rizik (300 smrtnih slučajeva od kardiovaskularnih bolesti na 100 000) (58). Hrvatska prema ovoj podjeli spada u zemlje s visokim kardiovaskularnim rizikom. SCORE 2 tablice ne primjenjuju se kod osoba koje imaju dokazanu KVB i kod osoba s visoko rizičnim stanjima –dijabetes ili s drugim genetskim ili rijetkim poremećajima lipida ili krvnog tlaka, CKD ili kod trudnica. Kombinacijom faktora na koje možemo utjecati (pušenje, tjelesna težina, hiperlipidemija, koncentracija glukoze u krvi) te onih na koje ne možemo utjecati (spol, godine) dobivena je tablica procjene rizika (59). SCORE2 tablica je prikazana na Slici 1 (60).



Slika 1. SCORE2 tablica za procjenu 10-godišnjeg KV rizika (60).



Slika 2. SCORE2-OP tablica za procjenu 10-godišnjeg KV rizika u starijih od 70 godina (56).

Procjena kardiovaskularnog rizika ovim putem ukomponirana je često i sa stupnjem oštećenja organa uzrokovanog hipertenzijom (eng. *HMOD, hypertension mediated organ damage*). Procjena kardiovaskularnog rizika pomoću SCORE tablice se izvodi za hipertenzivne pacijente koji nisu već visokog rizika zbog podležćih uzroka kao što su bubrežna bolest, dijabetes, značajno povećan jedan rizični faktor (npr. kolesterol) (59).

Postoje određeni izazovi prilikom procjene KV rizika, primjerice u mlađih osoba s nekim od povišenih čimbenika rizika relativni rizik je visok iako je apsolutni nizak. Pojam kardiovaskularne dobi označava u kolikom je kardiovaskularnom riziku osoba uzimajući u obzir rizične faktore. Primjerice, mlađa osoba od 40 godina s relativno niskim apsolutnim rizikom, ali s rizičnim faktorima ima jednak kardiovaskularni rizik kao osoba koja ima 60 godina i optimalne faktore rizika (40). Stoga, kardiovaskularna dob prve osobe je 60 godina. Također, za neke od popratnih bolesti se bilježi prisustvo ili odsustvo, ne uzimajući u obzir utjecaj težine same bolesti i njeno trajanje na ukupni KV rizik. Naprimjer, dijabetes s kojim osoba živi duže vrijeme je veći čimbenik rizika nego tek započeti dijabetes zbog kroničnog utjecaja dijabetesa na vaskularne promjene (61).

Jedan od izazova u procjeni je koju vrijednost krvnog tlaka koristiti u procjeni KV rizika u pacijenata koji već koriste farmakoterapiju za kontrolu hipertenzije. Ako je farmakoterapija tek započeta, mogu se koristiti vrijednosti prije farmakoterapije. Međutim, ako je osoba već duže vrijeme na antihipertenzivima primjerenije je koristiti trenutne vrijednosti uzimajući u obzir da je procijenjeni KV rizik niži nego pacijentov stvarni rizik (3).

Kao i smjernice napravljene od europskog tima stručnjaka, u sastavljanju američkih smjernica sudjelovao je 21 stručnjak iz zdravstvenih polja koji se bave hipertenzijom. Ti stručnjaci su bili ili dio Američkog koledža za kardiologiju (eng. *American College of Cardiology*) ili Američke udruge za srce (eng. *American Heart Association*). Prilikom sastavljanja smjernica, formirano je posebno vijeće za obradu sustavnih pregleda literature i meta-analiza iz problematike hipertenzije. Kao dodatak smjernicama, utvrđene su i detaljne tablice dokaza, čak njih 448 je objavljeno. Ukupno gledajući, američke smjernice donijele su 106 preporuka za kontrolu hipertenzije. Kao i europske smjernice, američke smjernice su uzele u obzir klase preporuka i level dokaza prilikom donošenja smjernica. Smjernice imaju cilj biti u toku te se novi dokazi na pojedinu temu stalno evaluiraju s tim da se potpuna reevaluacija smjernica vrši u ciklusima od 6 godina (44).

Prema američkim smjernicama u zasebnom promatračkom istraživanju, koje je uključivala više od milijun odraslih pacijenata starijih od 30 godina, viši sistolički (i dijastolički) krvni tlak bili su povezani s povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti (KVB),

kao i angine, infarkta miokarda, srčanog zatajenja, moždanog udara, bolesti perifernih arterija (PAD) i aneurizme abdominalne aorte, pri čemu je svako stanje procijenjeno zasebno (62). Povećani rizik od KVB povezan s višim sistoličkim i dijastoličkim krvnim tlakom zabilježen je kod širokog spektra dobnih skupina, od 30 do više od 80 godina. Iako je relativni rizik od pojave KVB povezan s višim SKT i DKT manji kod starijih osoba, odgovarajući porast apsolutnog rizika povezan s visokim krvnim tlakom veći je kod starijih osoba (≥ 65 godina), s obzirom na veći apsolutni rizik od KVB u toj dobnoj skupini (13). Dok se liječenje visokog krvnog tlaka lijekovima za snižavanje KT-a samo na temelju vrijednosti krvnog tlaka smatra isplativim, korištenje kombinacije apsolutnog rizika od kardiovaskularnih bolesti (KVB) i vrijednosti tlaka za vođenje takvog liječenja je učinkovitije i isplativije u smanjenju rizika od KVB nego oslanjanje isključivo na razinu krvnog tlaka. Razvijeni su praktični pristupi za prevođenje dokaza iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT-ova) u preporuke za liječenje pojedinačnih pacijenata koje se temelje na apsolutnoj neto koristi za rizik od KVB. Nekoliko nacionalnih i međunarodnih smjernica preporučuje korištenje lijekova za snižavanje krvnog tlaka na temelju kombinacije apsolutnog rizika od KVB i razine krvnog tlaka, umjesto da se isključivo oslanja na razinu krvnog tlaka (63). Brojni klinički pokusi pokazali su da antihipertenzivna farmakoterapija ne samo da snižava krvni tlak, već i smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti, cerebrovaskularnih događaja i smrti (64).

ACC/AHA predlaže kategorije za normalni krvni tlak, povišeni krvni tlak i 2 stupnja hipertenzije, s graničnom vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (SKT) ≥ 130 mm Hg i/ili dijastoličkog krvnog tlaka (DKT) ≥ 80 mm Hg za identifikaciju hipertenzije. ACC/AHA predlaže prosječno mjerenje krvnog tlaka u ordinaciji, koristeći ≥ 2 mjerenja u ≥ 2 različita posjeta. Također preporučuje potvrdu hipertenzije izmjerene u ordinaciji putem mjerenja krvnog tlaka izvan ordinacije. ACC/AHA preporuča testiranje razine glukoze u krvi natašte, natrija i kalija u krvi/serumu, lipidnog profila, serumskog kreatinina/procijenjene brzine glomerularne filtracije, analize urina i EKG-a, kompletnu krvnu sliku, serumsku razinu kalcija i hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) (65).

Lijekovi koji su pokazali da smanjuju kliničke događaje trebali bi se koristiti po prioritetu. Glavne klase lijekova za liječenje hipertenzije uključuju tiazidne diuretike, ACE inhibitore, ARB-ove i CCB-ove. Iako su dostupni mnogi drugi lijekovi i klase lijekova, nedostaje potvrda da ti lijekovi smanjuju kliničke ishode u sličnoj mjeri kao spomenuti lijekovi, ili sigurnost i tolerancija mogu smanjiti njihovu ulogu na sekundarne lijekove. Također, nedovoljni su dokazi za početnu primjenu beta-blokatora za hipertenziju bez specifičnih

kardiovaskularnih komorbiditeta (66). Kada se razmatra početno liječenje visokog krvnog tiska mogu se uzeti u obzir različite strategije. Mnogi pacijenti mogu započeti s jednim lijekom, ali treba razmotriti početak s dva lijeka različitih klasa za one s hipertenzijom 2. stupnja (67). ACC/AHA specifično preporučuje kombiniranu terapiju za crnačke pacijente i odrasle s težom hipertenzijom (sistolčki krvni tlak ≥ 140 mm Hg ili dijastolički krvni tlak ≥ 90 mm Hg te prosječni SKT/DKT $>20/10$ mm Hg iznad ciljanog tlaka). Također, smjernice ACC/AHA preporučuju da početna terapija antihipertenzivnim lijekovima kod crnačkih pacijenata treba uključivati tiazidni diuretik ili blokator kalcijevih kanala (CCB) (68). Uz to, treba uzeti u obzir i druge specifične čimbenike pacijenta, poput dobi, istovremene terapije, pridržavanja lijekova, interakcija lijekova, ukupnog režima liječenja, troškova iz vlastitog džepa i komorbiditeta. Zajedničko odlučivanje, uz utjecaj kliničke procjene, trebala bi voditi konačni izbor antihipertenzivnih lijekova. Mnogi pacijenti koji započnu s jednim lijekom kasnije će zahtijevati ≥ 2 lijeka iz različitih farmakoloških klasa kako bi postigli ciljeve krvnog tlaka (69). Dostupne su različite kombinacije antihipertenzivnih lijekova u fiksnim dozama, s komplementarnim mehanizmima djelovanja među komponentama. Međutim, treba napomenuti da mnoge trostruke kombinacije mogu sadržavati nižu od optimalne doze tiazidnog diuretika (4).

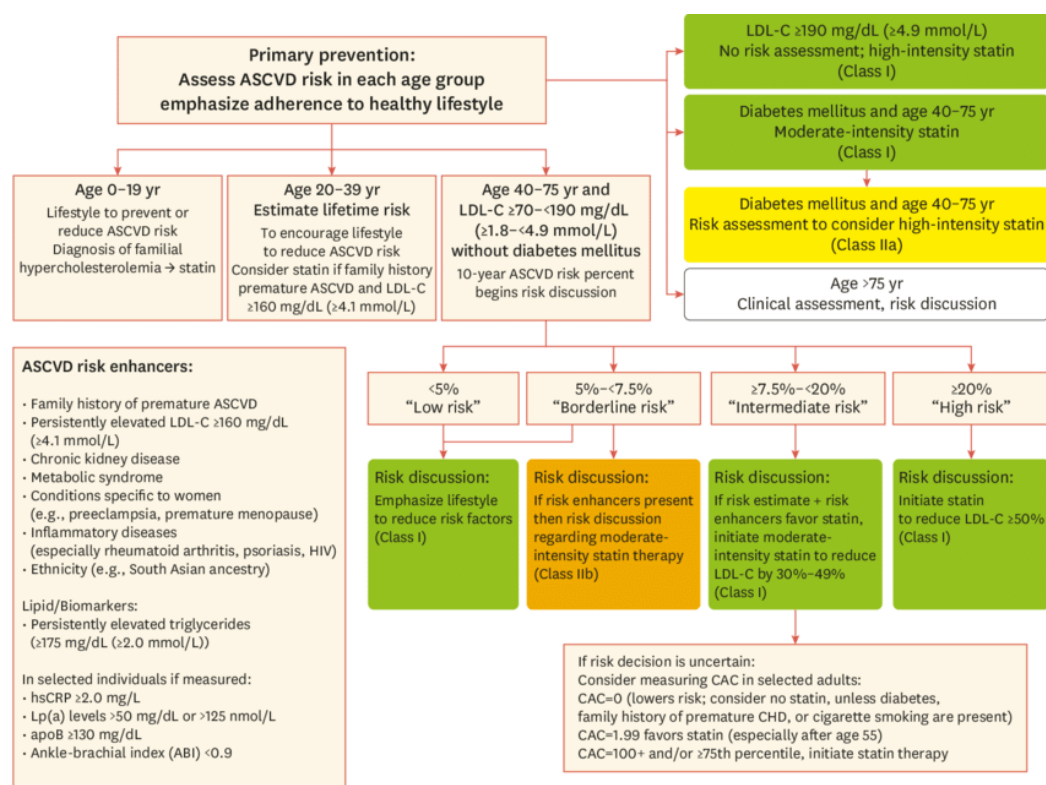
Uzimajući u obzir navedene dokaze razvijen je algoritam za farmakološko liječenje (4):

1. Započinjanje s kombinacijom dva lijeka unutar jedne tablete (SPC) kada je to moguće, posebice za crnačke pacijente i odrasle s težom hipertenzijom (sistolčki krvni tlak ≥ 140 mm Hg ili dijastolički krvni tlak ≥ 90 mm Hg te prosječni SKT/DKT $>20/10$ mm Hg iznad ciljanog tlaka.
2. Preferirane kombinacije dvaju lijekova su blokator RAS sustava s blokatorom kalcijevih kanala (CCB) ili diuretikom. Beta-blokator u kombinaciji s diuretikom ili bilo kojim lijekom iz drugih glavnih klasa je alternativa kada postoji specifična indikacija za beta-blokator, npr. angina, postinfarktno stanje, srčano zatajenje ili kontrola brzine srca.
3. Monoterapija se koristi kod pacijenata blažom hipertenzijom, a posebna je preporuka korištenje tiazidnih diuretika u slučaju monoterapije.
4. Dodavanje spironolaktona za liječenje rezistentne hipertenzije, osim ako je kontraindicirano te maksimizacija terapije diureticima.

Američke smjernice za procjenu kardiovaskularnog rizika koriste ASCVD kalkulator (engl. *atherosclerotic cardiovascular disease*) koji je namijenjen pacijentima s rizikom za

aterosklerotsku koronarnu bolest i incidente vezane uz istu, posebice zbog dislipidemije i hipertenzije. Prilikom razmatranja terapije lijekovima za primarnu prevenciju ASCVD-a, kliničari i pacijenti trebali bi započeti izračunavanjem desetogodišnjih i životnih procjena rizika od ASCVD-a kako bi identificirali pacijente u rizičnijim skupinama za koje je vjerojatno da će imati veću neto korist i manju potrebu za korištenjem statina i antihipertenzivne terapije (70). Trenutačne smjernice za prevenciju u SAD-u za upravljanje krvnim tlakom i kolesterolom preporučuju korištenje združenih kohortnih jednadžbi (PCE) za procjenu 10-godišnjeg rizika od ASCVD-a i iniciraju zajedničko donošenje odluka između kliničara i pacijenata (71).

Čini se da je procjena rizika tijekom života osobito korisna za opisivanje i priopćavanje rizika od ASCVD-a mlađim osobama. Procjena rizika od ASCVD-a temelji se na podacima kao što su dob, spol, rasa, ukupni kolesterol, HDL-kolesterol, sistolički krvni tlak, upotreba lijekova za snižavanje krvnog tlaka, dijabetes i status pušenja. Važno je napomenuti da u PCE i drugim rezultatima rizika koji se fokusiraju na predviđanje teških ASCVD događaja drugi ishodi kao što su periferna arterijska bolest ili zatajenje srca nisu uključeni u procijenjeni rizik stoga bi procjene ukupnih ASCVD događaja vjerojatno bile veće (72). Prema 10-godišnjem riziku od buduće ASCVD pacijenti su kategorizirani u one s niskim (<5%), graničnim (5-<7,5%), srednjim (7,5-<20%) i visokim ($\geq 20\%$) rizikom. Kategorizacija ASCVD rizika prikazana je na slici 3. Procjena rizika se vrši na dva načina: prilikom prvog posjeta liječniku te prilikom idućeg posjeta radi komparacije podataka tijekom vremena (70).



Slika 3. Kategorije 10-godišnjeg rizika od buduće ASCVD (73).

4.2. O Cochrane sustavnim pregledima

Cochrane sustavni pregledi predstavljaju jedan od zlatnih standarda medicine utemeljene na dokazima. Sustavni pregledi proučavaju sva znanstvena istraživanja određene tematike i evaluiraju razinu i jačinu dokaza te donose optimalan odgovor na određena pitanja s obzirom na postojeće dokaze. Cochrane je svjetska neprofitna organizacija koja je dobila ime po britanskom znanstveniku Archieju Cochraneu (1909. – 1988.) koji je smatrao da se za donošenje odluka u liječenju trebaju koristiti dokazi doneseni kroz pravilno dizajnirane metode te je izuzetno cijenio randomizirana klinička istraživanja kao izvor podataka. Cochrane sustavni pregledi su prepoznati kao zlatni standard zdravstvene skrbi utemeljene na dokazima jer ne prihvaćaju komercijalno financiranje ili financiranje u sukobu interesa, uzimaju u obzir širok raspon izvora za smanjivanje sustavnih odstupanja; koriste sustavne i rigorozne metode pretraživanja, analiziranja i sintetiziranja dokaza, uključuju perspektivu korisnika u procesu odabira teme sustavnog pregleda i pisanju sažetaka na jednostavnom jeziku (engl. *Plain Language Summaries*) te se ažuriraju se svake dvije godine (74). Cochrane sustavne preglede piše niz stručnjaka iz različitih područja, najveći utjecaj imaju statističari koji provode i biraju statističke testove te stručnjaci za metodologiju koji pomažu prilikom interpretacije rezultata. Unutar Cochranea postoje 53 različite uredničke skupine fokusirane na zasebno zdravstveno

područje. Cochrane knjižnica koju objavljuje Wiley-Blackwell je online zbirna baza podataka koja sadržava najnovija istraživanja o učinkovitosti zdravstvenih intervencija. Postoji preko 5100 Cochrane sustavnih preglednih članaka i 2200 protokola (pregledni članci u izradi). Knjižnica se sastoji od sljedećih baza: baza sustavnih preglednih članaka Cochrane (engl. *Cochrane Database of Systematic Reviews*), baza sažetaka preglednih članaka o učincima (engl. *Database of Abstracts of Review for Effects*), registar Cochrane metodologije (engl. *Cochrane Methodology Register*), središnji registar kontroliranih pokusa Cochrane (engl. *Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL*), baza procjene zdravstvene tehnologije (engl. *Health Technology Assessment Database*) i baza ekonomskih evaluacija Nacionalne zdravstvene službe (engl. *National Health Service Economic Evaluation Database*) (Cochrane, internet). Sustavni pregledni rad Cochrane razvija se u nekoliko koraka: formulacija pitanja, odabir Cochrane skupine, registracija naslova, izrada i objava protokola te izrada, objava i održavanje sustavnog preglednog rada (75).

U Cochrane bazi pronađeni su i analizirani idući sustavni pregledi: *Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years (Review)*, *Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older (Review)*, *First-line drugs for hypertension (Review)*.

1. Analiza pregleda *Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years (Review)* (41):

Pitanje pregleda

Ovo istraživanje imalo je za cilj procijeniti koristi i štete korištenja antihipertenzivnih lijekova kod odraslih osoba u dobi od 18 do 59 godina s hipertenzijom.

Pozadina

Hipertenzija povećava rizik od ozbiljnih zdravstvenih problema poput moždanog udara, srčanih udara i srčanog zatajenja. Glavni cilj liječenja antihipertenzivnim lijekovima je smanjiti te rizike. Iako postoji značajna evidencija o učinkovitosti antihipertenzivne terapije kod osoba starijih od 60 godina, manje je poznato o njenim učincima kod mlađih odraslih.

Karakteristike istraživanja

Pregled je identificirao sedam istraživanja koja su nasumično dodijelila 17327 sudionika u dobi od 18 do 59 godina s hipertenzijom da prime ili antihipertenzivne lijekove ili placebo/nema liječenja. Prosječno trajanje liječenja bilo je pet godina, a glavne klase lijekova koje su proučavane bile su tiazidni diuretici i beta-blokatori.

Ključni rezultati

- **Smrtnost:** Liječenje možda ima malo ili nimalo učinka na smrtnost od svih uzroka (2,4% s placebo/nema liječenja naspram 2,3% s liječenjem; niska kvaliteta dokaza).
- **Srčane bolesti:** Liječenje može smanjiti incidenciju srčanih bolesti ili smrti od srčanih bolesti s 4,1% na 3,2% (niska kvaliteta dokaza).
- **Moždani udar:** Možda postoji malo smanjenje incidencije moždanog udara s 1,3% na 0,6% (niska kvaliteta dokaza).
- **Začepljene arterije:** Učinci na incidenciju začepljenih arterija ostaju neizvjesni (niska kvaliteta dokaza).
- **Nuspojave:** Povlačenje zbog nuspojava povećalo se s 0,7% na 3,0%, iako su dokazi za ovu tvrdnju bili vrlo niske kvalitete.
- **Kontrola krvnog tlaka:** Učinci liječenja na krvni tlak varirali su među istraživanjima, što otežava određivanje prosječnog učinka.

Zaključci

Antihipertenzivni lijekovi za odrasle osobe u dobi od 18 do 59 godina s povišenim krvnim tlakom imaju malu korist u smanjenju rizika od moždanog udara. Međutim, nije došlo do smanjenja smrtnosti od svih uzroka ili srčanih udara, a došlo je do povećanja povlačenja zbog nuspojava.

Kvaliteta dokaza

Ukupna kvaliteta dokaza ocijenjena je kao niska ili vrlo niska.

2. Analiza pregleda *First-line drugs for hypertension (Review)* (43):

Pregledna pitanja

U prvom ažuriranju pregleda objavljenog 2009. godine, cilj je bio utvrditi koja je klasa lijekova najbolji izbor kao prvi lijek u liječenju odraslih pacijenata s povišenim krvnim tlakom.

Pozadina

Visoki krvni tlak ili hipertenzija može povećati rizik od srčanih udara i moždanih udara. Jedna od najvažnijih odluka u liječenju osoba s povišenim krvnim tlakom je koju klasu lijekova koristiti kao prvu. Ova odluka ima značajne posljedice za zdravstvene ishode i troškove.

Karakteristike istraživanja

U ovom ažuriranju nisu pronađena nova istraživanja U izvornom pregledu pronađena su 24 istraživanja koje su nasumično dodijelile 58 040 odraslih osoba (prosječna dob 62 godine) s visokim krvnim tlakom četiri različite klase lijekova ili placebo. Trajanje ovih istraživanja kretalo se od tri do pet godina. Proučavane klase lijekova uključivale su tiazidne diuretike, beta-blokatore, ACE inhibitore i blokatore kalcijских kanala.

Ključni rezultati

Zaključak je da većina dokaza pokazuje da prvi linija liječenka niskim doza tiazida, smanjuje smrtnost, moždane udare i srčane udare. Nijedna druga klasa lijekova nije poboljšala zdravstvene ishode bolje od niskih doza tiazida. Beta-blokatori i visoke doze tiazida bili su inferiorni.

Zaključci

Dokazi visoke kvalitete podržali su upotrebu niskih doza tiazida kao prvog izbora za većinu pacijenata s povišenim krvnim tlakom. Srećom, tiazidi su također vrlo jeftini.

Kvaliteta dokaza

Dokazi za prve lijekove, niske doze tiazida, bili su visoke kvalitete. Za ostale klase autori su ocijenili dokaze kao umjerene ili niske kvalitete.

3. Analiza pregleda *Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older (Review)* (42):

Pregledna pitanja

Ovo je drugo ažuriranje pregleda prvi put objavljenog 1998. i prvi put ažuriranog 2009. godine. Cilj je bio proučiti koristi i štete korištenja lijekova za snižavanje krvnog tlaka kod odraslih osoba od 60 godina i starijih s povišenim krvnim tlakom. Pretražena je dostupna medicinska literatura kako bi se pronašli sva istraživanja koja su usporedila liječenje lijekovima s placebo ili bez liječenja radi ispitivanja ovog pitanja. Podaci uključeni u ovaj pregled ažurirani su do studenog 2017.

Pozadina

Visoki krvni tlak, koji je čest među osobama starijim od 60 godina, povećava rizik od srčanih udara i moždanih udara.

Karakteristike istraživanja

Pronađeno je 16 istraživanja koja su nasumično dodijelila 26 795 pacijenata starijih od 60 godina s hipertenzijom antihipertenzivnu terapiju ili placebo ili kontrolu bez liječenja, s prosječnim trajanjem od 4,5 godina.

Ključni rezultati

Terapija lijekovima za snižavanje krvnog tlaka kod osoba s hipertenzijom starijih od 60 godina smanjila je smrtnost, moždane udare i srčane udare. Korist je bila slična bez obzira na to jesu li bile povišene i gornje i donje vrijednosti krvnog tlaka ili samo gornja vrijednost. Prva linija liječenja koja se koristila u većini istraživanja bili su tiazidi. Više pacijenata povuklo se iz istraživanja zbog nuspojava ovih lijekova. Magnituda koristi u smrtnosti i morbiditetu kardiovaskularnih bolesti vjerojatno je bila veća među pacijentima u dobi od 60 do 79 godina nego među vrlo starijim pacijentima od 80 godina i starijih.

Zaključci

Liječenje lijekovima za snižavanje krvnog tlaka za zdrave osobe (60 godina i starije) s povišenim krvnim tlakom smanjuje smrtnost, srčane udare i moždane udare.

Kvaliteta dokaza

Autori pregleda ocijenili su kvalitetu dokaza kao visoku za smanjenje smrtnosti i kao umjerenu za smanjenje moždanih udara i srčanih udara.

4.3. Usporedba smjernica i Cochrane sustavnih pregleda na teoretskim kliničkim slučajevima

Razlike u farmakoterapiji i pristupu hipertenziji između smjernica i Cochrane sustavnih pregleda ilustrirane su na sljedećim teoretskim slučajevima:

Slučaj 1.

Pacijentica N.N. (63) je dobila dijagnozu arterijske hipertenzije. Vrijednosti koje su joj bile izmjerene: 142/90 mmHg. U medicinskoj povijesti nema drugih kroničnih bolesti. Indeks tjelesne mase joj je 25 kg/m², a vrijednosti HDL kolesterola 1,2 mmol/L te ukupni kolesterol 4,8 mmol/L. Usporedna shema liječenja slučaja 1. prikazana je u Tablici 2.

ESC/ESH smjernice: Budući da su izmjerene vrijednosti 142/90 mmHg, pacijentica ima prvi stupanj hipertenzije te nema druge komorbiditete. Sukladno tome, preporuka je započeti antihipertenzivno liječenje ACE inhibitorima ili sartanima u kombinaciji s blokatorima kalcijevih kanala ili diureticima (smjernica). Monoterapija jednim od navedenih skupina lijekova također može biti razmotrena. Od drugih intervencija bitno je spomenuti promjenu životnog stila, posebice smanjenje tjelesne mase te uvođenje uravnoteženog stila prehrane.

ACC/AHA smjernice: Prema izmjerenim vrijednostima pacijentica ima drugi stupanj hipertenzije. Preporuka je započeti s kombinacijom dva lijeka iz različitih skupina te uvesti nefarmakološke mjere poput redukcije tjelesne mase. Nakon mjeseca dana od postavljanja dijagnoze potrebno je napraviti pregled i reevaluaciju vrijednosti krvnog tlaka.

Cochrane sustavni pregledi: S obzirom na podatke o pacijentici u obzir je uzet pregledni članak *Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older*. Dokazi iz preglednog članka upućuju na benefite liječenja starijih od 60 antihipertenzivnom terapijom u svrhu smanjenja sveukupnih uzroka smrtnosti te upućuju na tiazidne diuretike kao izbor za prvu liniju liječenja hipertenzije.

Tablica 2. Usporedna shema liječenja slučaja 1.

Parametri	ACC/AHA	ECC/ESH	Cochrane sustavni pregledi
Stadij hipertenzije prema izmjerenim vrijednostima	stadij 2	stadij 1	Nije definirano
Prilagodba farmakoterapije prema komorbiditetima	Uzeto u obzir	Uzeto u obzir	Nije uzeto u obzir
Prilagodba terapije prema dobi	Prisutno	Prisutno	Nije primjenjivo
Prilagodba terapije prema rasi	Prisutno	Prisutno	Nije primjenjivo
Monoterapija ili fiksna kombinacija lijekova	Monoterapija, fiksna kombinacija moguća	Fiksna kombinacija, monoterapija moguća	monoterapija
Prva linija liječenja	Tiazidni diuretik	ACEi ili ARB + CCB ili diuretik	Tiazidni diuretici
Procjena kardiovaskularnog rizika	Nije primjenjivo s obzirom na dob, ASCVD kalkulator se koristi samo za osobe do 59 godina.	Primjenjivo, korištenje SCORE2 tablice za procjenu, Izračunati rizik iznosi 8,3% tj. vrlo visoki kardiovaskularni rizik	Nije primjenjivo
Utjecaj na adherenciju	Primjenjivo	Primjenjivo	Nije primjenjivo
Nefarmakološke mjere	Primjenjivo	Primjenjivo	Nije primjenjivo

Slučaj 2.

Pacijent A.A. (42) već pet godina boluje od dijabetesa tipa 2 te mu je nedavno dijagnosticirana arterijska hipertenzija, vrijednosti koje su mu izmjerene 162/90 mmHg. Osim navedenog, nema drugih kroničnih bolesti u medicacijskoj povijesti. Indeks tjelesne mase mu je 27 kg/m². Ukupni kolesterol je 5,6 mmol/L, HDL kolesterol 0,728 mmol/L. Usporedna shema liječenja slučaja 2. prikazana je u Tablici 3.

ESH/ESC smjernice: Prema izmjerenim vrijednostima pacijent ima stupanj hipertenzije 2 te visok kardiovaskularni rizik prema SCORE2 tablici. Preporuka je, s obzirom na medicacijsku povijest, liječenje započeti kombinacijom ACE inhibitorima ili sartanima u kombinaciji s blokatorima kalcijevih kanala ili diureticima. Od nefarmakoloških mjera preporučna je redukcija tjelesne mase.

ACC/AHA: Pacijent prema vrijednostima ima drugi stupanj hipertenzije te srednji kardiovaskularni rizik prema ASCVD procjeni rizika. Preporuka je započeti farmakološko liječenje bilo kojim od klasa antihipertenziva, ali u slučaju albuminurije prednost imaju inhibitori renin-angiotenzin aldosteron sustava. Od nefarmakoloških mjera preporučna je redukcija tjelesne mase.

Cochrane sustavni pregledi: U obzir je uzet pregledni članak First-line drugs for hypertension (Review) te Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years. Dokazi iz preglednih članka upućuju manjak benefita liječenja u ovoj dobnoj skupini, međutim u slučaju potrebe liječenja izbor se stavlja na tiazidne diuretike.

Tablica 3. Usporedna shema liječenja slučaja 2.

Parametri	ACC/AHA	ECC/ESH	Cochrane sustavni pregledi
Stadij hipertenzije prema izmjerenim vrijednostima	Stadij 2	Stadij 2	Nije definirano
Prilagodba farmakoterapije prema komorbiditetima	Uzeto u obzir	Uzeto u obzir	Nije uzeto u obzir
Prilagodba terapije prema dobi	Prisutno	Prisutno	Nije primjenjivo
Prilagodba terapije prema rasi	Prisutno	Prisutno	Nije primjenjivo
Monoterapija ili fiksna kombinacija lijekova	Monoterapija, fiksna kombinacija moguća	Fiksna kombinacija, monoterapija moguća	Monoterapija
Prva linija liječenja	Bilo koja od klasa antihipertenziva, preporuka je kombinacija lijekova	ACEi ili ARB + CCB ili diuretik	Nema definiranih preporuka za mlađe od 60, ali u slučaju potrebe liječenja preporuka su tiazidni diuretici
Procjena kardiovaskularnog rizika	Primjenjivo, prema ASCVD kalkulatoru pacijentov rizik iznosi 10,2 % odnosno spada u skupinu srednjeg rizika	Nije primjenjivo s obzirom da pacijent ima dijabetes tip 2 kao komorbiditet	Nije primjenjivo
Utjecaj na adherenciju	Primjenjivo	Primjenjivo	Nije primjenjivo
Nefarmakološke mjere	Primjenjivo	Primjenjivo	Nije primjenjivo

Slučaj 3.

Pacijent B.B. (57) afroamerikanskog podrijetla ima vrijednosti krvnog tlaka 135/87 mmHg te kroničnu bubrežnu bolest s vrijednostima brzine glomerularne filtracije 35 mL/min/1.73 m². Usporedna shema liječenja slučaja 3. prikazana je u Tablici 4.

ESC/ESH smjernice: Prema izmjerenim vrijednostima pacijent ima visoko normalan krvni tlak, s obzirom na komorbiditet kao što je kronična bubrežna bolest preporuka je započeti farmakološko liječenje s kombinacijom ACE inhibitora ili sartana s blokatorom kalcijevih kanala ili diuretikom. Od iznimne je važnosti, s obzirom na prateću bolest, naglasiti važnost restrikcije unosa soli. Ukoliko vrijednost brzine glomerularne filtracije bude <30mL/min/1.73 m² pri izboru diuretika prednost imaju diuretici Henleove petlje. Zbog snižavanja krvnog tlaka, posljedično se smanjuje i bubrežni perfuzijski tlak, te se GRF smanji očekivano 10-20 %. Zbog ovog fenomena, neophodno je pažljivo praćenje elektrolita u krvi i GFR. Ovaj pad obično se događa unutar prvih nekoliko tjedana liječenja i stabilizira se nakon toga. Ako pad u GFR se nastavlja ili je ozbiljniji, liječenje treba prekinuti, i pacijenta ispitati kako bi se utvrdila prisutnost renovaskularne bolesti.

ACC/AHA smjernice: Prema izmjerenim vrijednostima pacijent ima prvi stupanj hipertenzije te je ciljna vrijednost krvnog tlaka u ovog pacijenta <130/80 mmHg. Preporuka je započeti terapiju kao kombinaciju lijekova u kojoj su ACE inhibitori dio kombinacijske terapije budući da osobe crne rase imaju viši rizik angioedema zbog korištenja ACE inhibitora (76). Također, preporuka je restrikcija soli te je DASH prehrana posebno učinkovita kod pacijenta afroamerikanskog podrijetla (77).

Cochrane sustavni pregledi: U obzir je uzet pregledni članak First-line drugs for hypertension (Review) te Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years. Dokazi iz preglednih članka upućuju manjak benefita liječenja u ovoj dobnoj skupini, međutim u slučaju potrebe liječenja izbor se stavlja na tiazidne diuretike.

Tablica 4. Usporedna shema liječenja slučaja 3.

Parametri	ACC/AHA	ECC/ESH	Cochrane sustavni pregledi
Stadij hipertenzije prema izmjerenim vrijednostima	Stadij 1	Visoko normalan tlak	Nije definirano
Prilagodba farmakoterapije prema komorbiditetima	Uzeto u obzir	Uzeto u obzir	Nije uzeto u obzir
Prilagodba terapije prema dobi	Prisutno	Prisutno	Nije primjenjivo
Prilagodba terapije prema rasi	Prisutno, preporuka fiksne kombinacije koja uključuje CCB ili diuretike	Prisutno	Nije primjenjivo
Monoterapija ili fiksna kombinacija lijekova	Fiksna kombinacija	Fiksna kombinacija	Nije primjenjivo
Prva linija liječenja	ACEi ili ARB	ACEi ili ARB + CCB ili diuretik	Nema definiranih preporuka za mlađe od 60, ali u slučaju potrebe liječenja preporuka su tiazidni diuretici
Procjena kardiovaskularnog rizika	Primjenjivo, ASCVD rizik $\geq 10\%$ odnosno pacijent je u skupini visokog rizika	Nije primjenjivo s obzirom da pacijent ima kroničnu bubrežnu bolest kao komorbiditet	Nije primjenjivo
Utjecaj na adherenciju	Primjenjivo	Primjenjivo	Nije primjenjivo
Nefarmakološke mjere	Primjenjivo	Primjenjivo	Nije primjenjivo

Slučaj 4.

Pacijentica C.C. (72) boluje od arterijske hipertenzije s vrijednostima krvnog tlaka 152/87 mm/Hg i ima atrijsku fibrilaciju. Vrijednosti ukupnog kolesterola su joj 4,9 mmol/L, HDL kolesterola 1,2 mmol/L. Usporedna shema liječenja slučaja 4. prikazana je u Tablici 5.

ESC/ESH smjernice: Prema izmjerenim vrijednostima pacijentica ima prvi stupanj hipertenzije. Preporuka je započeti farmakološko liječenje s ACE inhibitorima ili sartanima u kombinaciji s beta blokatorima ili s nedihidropiridinskim kalcijevim blokatorima kao što su verapamil i diltiazem. Osim toga moguća je kombinacija beta blokatora i kalcijevih blokatora. Za prevenciju moždanog udara u terapiju se dodaju oralni antikoagulansi.

ACC/AHA smjernice: Prema izmjerenim vrijednostima pacijentica ima drugi stupanj hipertenzije. Preporuka je započeti liječenje sartanima. Sva ispitivanja koja su pokazala kliničku superiornost ARB u odnosu na druge lijekove bile su usporedbe s CCB ili beta blokatorima koji se više ne preporučuju

Cochrane sustavni pregledi: Dokazi iz preglednog članka upućuju na benefite liječenja starijih od 60 antihipertenzivnom terapijom u svrhu smanjenja sveukupnih uzroka smrtnosti te upućuju na tiazidne diuretike kao izbor za prvu liniju liječenja hipertenzije.

Tablica 5. Usporedna shema liječenja slučaja 4.

Parametri	ACC/AHA	ECC/ESH	Cochrane sustavni pregledi
Stadij hipertenzije prema izmjerenim vrijednostima	Stadij 2	Stadij 1	Nije definirano
Prilagodba farmakoterapije prema komorbiditetima	Uzeto u obzir	Uzeto u obzir	Nije uzeto u obzir
Prilagodba terapije prema dobi	Prisutno	Prisutno	Nije primjenjivo
Prilagodba terapije prema rasi	Prisutno	Prisutno	Nije primjenjivo
Monoterapija ili fiksna kombinacija lijekova	Monoterapija, fiksna kombinacija moguća	Fiksna kombinacija	Monoterapija
Prva linija liječenja	Sartani	ACEi ili ARB + beta blokator ili nedihidropiridinski CCB ili beta blokator + CCB	Tiazidni diuretici
Procjena kardiovaskularnog rizika	Nije primjenjivo s obzirom na dob, ASCVD kalkulator se koristi samo za osobe do 59 godina.	Nije primjenjivo s obzirom da pacijentica ima atrijsku fibrilaciju kao komorbiditet	Nije primjenjivo
Utjecaj na adherenciju	Primjenjivo	Primjenjivo	Nije primjenjivo
Nefarmakološke mjere	Primjenjivo	Primjenjivo	Nije primjenjivo

Slučaj 5.

Pacijent D.D. (62) već dugi niz godina boluje od arterijske hipertenzije, međutim terapija koju je dosad koristio mu više ne djeluje. Zadnja terapija je uključivala trojnu kombinaciju ACE inhibitora, blokatora kalcijevih kanala i diuretik. Njegov liječnik je izmjerio vrijednosti 181/110 mmHg. Usporedna shema liječenja slučaja 5. prikazana je u Tablici 6.

ESH/ESC smjernice: Prema izmjerenim vrijednostima pacijent te s obzirom na medikacijsku povijest, pacijent ima rezistentni oblik arterijske hipertenzije. Preporuka je nastaviti farmakološko liječenje trojnom kombinacijom te dodati spironolakton ili drugi diuretik, alfa blokator ili beta blokator.

ACC/AHA smjernice: Prema izmjerenim vrijednostima krvnog tlaka, pacijent ima rezistentni oblik hipertenzije te je daljnja preporuka farmakološkog liječenje maksimizacija doze diuretika te dodatak antagonista mineralokortikoidnih receptora ili drugih lijekova s različitim mehanizmom djelovanja.

Cochrane sustavni pregledi: S obzirom na podatke o pacijentu u obzir je uzet pregledni članak *Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older*. Dokazi iz preglednog članka upućuju na benefite liječenja starijih od 60 antihipertenzivnom terapijom u svrhu smanjenja sveukupnih uzroka smrtnosti te upućuju na tiazidne diuretike kao izbor za prvu liniju liječenja hipertenzije.

Tablica 6. Usporedna shema liječenja slučaja 5.

Parametri	ACC/AHA	ECC/ESH	Cochrane sustavni pregledi
Stadij hipertenzije prema izmjerenim vrijednostima	Rezistentna hipertenzija	Rezistentna hipertenzija	Nije definirano
Prilagodba farmakoterapije prema komorbiditetima	Uzeto u obzir	Uzeto u obzir	Nije uzeto u obzir
Prilagodba terapije prema dobi	Prisutno	Prisutno	Nije primjenjivo
Prilagodba terapije prema rasi	Prisutno	Prisutno	Nije primjenjivo
Monoterapija ili fiksna kombinacija lijekova	Fiksna kombinacija	Fiksna kombinacija	Monoterapija
Prva linija liječenja	Maksimizacija doze diuretika te dodatak antagonista mineralokortikoidnih receptora ili drugih lijekova s različitim mehanizmom djelovanja	Trojna kombinacijom te dodati spironolakton ili drugi diuretik, alfa blokator ili beta blokator.	Tiazidni diuretici
Procjena kardiovaskularnog rizika	Nije primjenjivo s obzirom na dob, ASCVD kalkulator se koristi samo za osobe do 59 godina.	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo
Utjecaj na adherenciju	Primjenjivo	Primjenjivo	Nije primjenjivo
Nefarmakološke mjere	Primjenjivo	Primjenjivo	Nije primjenjivo

5. RASPRAVA

Usporedbom i analizom parametara vidljivo je da su smjernice kongruentne po pitanju većine parametara kao što su korištenje više klasa antihipertenziva te prilagođavanje farmakoterapije ovisno o postojećim komorbiditetima, ali postoje određene razlike koje se u budućnosti moraju usuglasiti. Najvažnije razlike leže u korištenju različitih alata za procjenu kardiovaskularnog rizika te klasifikaciji krvnog tlaka prema vrijednostima, kao i u izboru vrijednosti krvnog tlaka pri kojoj se inicira farmakoterapija. Što su smjernice usuglašenije, kliničarima je lakše donošenje odluka posebice prilikom izbora antihipertenzivnih lijekova. Obje su smjernice razvijene kroz temeljit proces evaluacije dokaza te imaju sličnu strategiju prilikom određivanja farmakoterapije. Kombinacija antihipertenzivnih lijekova u jednoj tableti predstavlja strategiju za poboljšanje suradljivosti i adherencije kod hipertenzivnih pacijenata. Procjena kardiovaskularnog rizika uključena je u obje smjernice radi boljeg razmatranja prilikom započinjanja farmakoterapije (44).

Manjkavost Cochrane sustavnih pregleda leži upravo u tome što je kliničko iskustvo isključen parametar zbog visoke razine subjektivnosti te se oslanjaju isključivo na kvalitetu dokaza obrađenih istraživanja. Iako bi Cochrane sustavni pregledi trebali biti samo alat u medicini utemeljenoj na dokazima, svoj put su pronašli u praksi. Primjer za to je pismo upućeno kanadskim zdravstvenim radnicima: Primary hypertension therapy: after thiazide, an ACEI or an ARB? u kojem autori, pozivajući se upravo na Cochrane sustavne preglede, daju preporuku korištenja tiazidnih diuretika kao prvi i najbolji izbor antihipertenzivnog liječenja. Autori tvrde da su tiazidi podjednako, odnosno učinkovitiji od ostalih klase lijekova u smanjenju mortaliteta i morbiditeta, te da su dokazi najpouzdaniji za tiazidne diuretike, što ih čini samima po sebi razlogom za propisivanje u prvoj liniji liječenja. Vrijednost ovih tvrdnji dodatno podupiru činjenicom da od proučavanih klasa antihipertenziva, tiazidi su najjeftinija klasa lijekova u većina zemalja. Prema autorima, ako je više od jednog tiazida ili tiazidima sličnih lijekova dostupan, onda je najjeftiniji ujedno i najracionalniji izbor (45).

U sustavnom pregledu *First-line drugs for hypertension* primarni cilj bio je kvantificirati mortalitet i morbiditet različitih klasa antihipertenziva u usporedbi s placebom ili bez liječenja. Sekundarni ciljevi bili su kvantificiranje učinka snižavanja krvnog tlaka kada se kao lijek prve linije liječenja koriste različite klase antihipertenziva te kvantificiranje stope odvikavanja zbog štetnih učinaka različitih antihipertenzivnih lijekova prve linije, u usporedbi s placebom ili bez liječenja. Istraživanja uzeta u obzir prilikom izrade preglednog članka bila su randomizirana kontrolirana ispitivanja (RCT) u trajanju od najmanje godinu dana.

Usporedna skupina bila je placebo ili netretirana kontrolna skupina. Iz ispitivanja uzeti su obzir sljedeći podaci: početne karakteristike pacijenta, jasno definirane krajnje točke morbiditeta i mortaliteta i podaci o ishodu prikazani korištenjem načela namjere liječenja. Ukupno su uključena 24 istraživanja koje su nasumično uključile 58 040 odraslih ljudi (prosječna dob 62 godine) s visokim krvnim tlakom, na četiri različite skupine lijekova ili placebo. Trajanje ovih istraživanja kretalo se od tri do pet godina. Proučavane klase lijekova uključivale su tiazidne diuretike, beta-blokatore, ACE inhibitore i blokatore kalcijevih kanala. Prilikom kategoriziranja kvalitete razine dokaza razmotreno je pet faktora: ograničenja u dizajnu i provedbi istraživanja, neizravnost dokaza, neobjašnjiva heterogenost ili nedosljednost rezultata, nepreciznost rezultata i velika vjerojatnost pristranosti objave. Ovaj pristup određuje četiri razine kvalitete: visoku, umjerenu, nisku, vrlo nisku kvalitetu dokaza. Najviša ocjena kvalitete je za dokaze proizašle iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja. Nakon provedenih analiza autori zaključuju da većina dostupnih dokaza koji opravdavaju liječenje pacijenata s povišenim krvnim tlakom su koristili tiazidne diuretike kao prvu liniju liječenja. Također, korištenje niske doze tiazida kao prve linije liječenja bilo je učinkovitije od korištenja liječenja visokim dozama tiazida i beta-blokatorima kao prve linije. Učinak liječenja ACE inhibitorima kao prve liniju bilo je slično učinku korištenja niskih doza tiazida, ali manje robusno, a ACE inhibitori su skuplji od tiazida. Dokazi o djelotvornosti korištenja blokatora kalcijevih kanala kao prve linije bili su nedovoljni. Nije bilo RCT-ova koji bi uspoređivali prvu liniju primjene blokatora angiotenzinskih receptora ili alfa blokatora. Utjecaj na morbiditet i mortalitet antihipertenzivnim liječenjem je ovisio o klasi primljenog lijeka, a ne o postignutim vrijednostima krvnog tlaka (43).

U sustavnom pregledu *Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years* ciljevi su bili kvantificirati učinke antihipertenzivnih lijekova na smrtnost od svih uzroka u odraslih u dobi od 18 do 59 godina s blagom do umjerenom primarnom hipertenzijom te kvantificirati učinke kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta te povlačenje zbog štetnih događaja te procijeniti veličinu sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka snižavanja kroz godinu dana. Istraživanja uzeta u obzir bila su randomizirana kontrolirana ispitivanja (RCT) u trajanju od najmanje godinu dana. Ispitivanja su morala uključivati kontrolnu skupinu koja je ili primila placebo ili nije primala antihipertenzivnu terapiju. Ispitivanja su uključivala samo osobe u dobi od 18 do 59 godina ili zasebno izvješće ishoda za ljude u ovoj dobnoj skupini. Da bi se maksimalno povećalo uključivanje podataka, ako su ispitivanja uključivala najmanje 90% sudionika u navedenoj dobi skupini (18 do 59 godina), ali nisu zasebno prijavili podatke o ishodima za ovu određenu dobnu skupinu uključili smo ukupne podatke u sve randomiziranih

sudionika u ovim ispitivanjima. Sudionici su morali imati primarnu hipertenziju sa SKT-om od najmanje 140 mmHg ili DBP od najmanje 90 mmHg, ili oboje na početku. Uključeno je ukupno sedam istraživanja u kojima je 17 327 osoba u dobi od 18 do 59 godina s hipertenzijom nasumično dodijeljeno bilo kojem od antihipertenzivnih lijekova ili placebo/bez liječenja. Prosječno trajanje liječenja bilo je pet godina. Antihipertenzivne klase koje su proučavane u većine ljudi uključivale su tiazidne diuretike ili beta-blokatore. Vijeće The Medical Research Council Trial of Mild Hypertension uključilo je 14 541 (84%) od ukupnog broja randomiziranih sudionika, s prosječnom dob od 50 godina i srednji početni krvni tlak od 160/98 mmHg te prosječno trajanje praćenja od pet godina. Korišteni lijekovi u ovom istraživanju bili su bendrofluazid 10 mg dnevno ili propranolol 80 mg do 240 mg dnevno uz dodatak metildope ako je potrebno. Rizik od pristranosti u istraživanjima bio je visok ili nejasan za brojne domene i naveo je autore na smanjenje kvalitete dokaza za sve ishode. Učinci na krvni tlak varirali su između istraživanja i nisu sigurni koliki dio razlike čini farmakoterapija. Antihipertenzivi koji se koriste za liječenje pretežno zdravih odraslih osoba u dobi od 18 do 59 godina s blagom do umjerenom primarnom hipertenzijom imaju mali apsolutni učinak na smanjenje smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti i morbiditet (0,9% tijekom petogodišnjeg razdoblja) prvenstveno zbog smanjenja cerebrovaskularnog mortaliteta i morbiditeta (0,7%). Smrtnost od svih uzroka i koronarna bolest srca nisu smanjeni te nedostaju dobri dokazi o povlačenju zbog nuspojava (41).

U sustavnom pregledu *Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older* primarni cilj bio je kvantificirati učinke liječenja antihipertenzivnim lijekovima u usporedbi s placebo ili bez liječenja na smrtnost od svih uzroka kod ljudi od 60 godina i starijih s hipertenzijom s vrijednostima krvnog tlaka većima od 140/90 mmHg. Sekundarni ciljevi bili su kvantificirati učinke liječenja antihipertenzivnim lijekovima u usporedbi s placebo ili bez liječenja na kardiovaskularno specifičan pobol i smrtnost u osoba starijih od 60 godina s hipertenzijom s vrijednostima krvnog tlaka većima od 140/90 mmHg te kvantificirati stopu odvikavanja zbog štetnih učinaka liječenjem antihipertenzivnim lijekovima. Ukupno je uključeno šesnaest ispitivanja s 26 795 zdravih pokretnih odraslih osoba od 60 godina ili starijih (prosjeck dobi 73,4 godine) iz zapadnih industrijaliziranih zemalja s umjerenom do teškom sistoličkom i/ili dijastoličkom hipertenzijom (prosjeck 182/95 mmHg). Većina ovih ispitivanja procjenjivala je prvu liniju terapije tiazidskim diureticima za prosjeckno trajanje liječenja od 3,8 godina. Autori su zaključili da antihipertenzivno liječenje u osoba u dobi od 60 godina i starijih s umjerenom do teškom sistoličkom i/ili dijastoličkom hipertenzijom smanjuje ukupni mortalitet i ukupni kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Apsolutno smanjenje rizika od

cerebrovaskularne smrtnosti i morbiditeta tijekom 3,7 godina bilo je veće (1,8%; potreban broj pacijenata koje je potrebno liječiti za dodatni koristan ishod (NNTB) = 56) nego za mortalitet i morbiditet od koronarne bolesti srca (1% s NNTB = 100). Dokazi o dobrobiti uglavnom se odnose na primarnu prevenciju populacije i na prvu liniju liječenja tiazidima (42).

Cilj ovog istraživanja nije bio staviti Cochrane sustavne preglede na istu razinu važnosti kao smjernice prilikom odabira izvora u pristupu problematike hipertenzije, već upravo naglasiti kako Cochrane sustavni pregledi mogu dati temeljito sintetiziran zaključak na jedno kliničko pitanje dok su smjernice sveobuhvatne. Sustavni pregledi bi trebali donijeti zaključke koji se mogu postaviti u kontekst određene problematike i na takav način postati klinički relevantni, a ne imati isključivu implikaciju u praksi (78).

Ovo istraživanje imalo je i određena ograničenja. Prvo, Cochrane sustavni pregledi odgovaraju samo na postavljena pregledna pitanja te nisu sveobuhvatni za čitavu problematiku hipertenzije. Drugo, postavljeni parametri za usporedbu prilagođeniji su smjernicama. Unatoč tome, može se smatrati da je provođenje ovog istraživanja osvijestilo važnost vođenja kliničkim smjernicama i iskustvom liječnika u pristupu hipertenziji kao i izbjegavanje pozivanja isključivo na sustavne pregledu pri donošenju odluka u kompleksnim kliničkim pitanjima.

6. ZAKLJUČCI

1. Europske smjernice za hipertenziju (ESC/ESH) i američke smjernice za hipertenziju (ACC/AHA) dijele zajedničke preporuke za farmakoterapiju hipertenzije, s neznatnim razlikama kad su u pitanju određeni komorbiditeti i klasifikacija hipertenzije dok Cochrane sustavni pregledi ne nude detaljne preporuke za farmakoterapiju hipertenzije te se kao takvi ne bi trebali koristiti kao isključiv izvor za implikaciju u kliničkoj praksi.
2. Za razliku od Cochrane pregleda smjernice ostavljaju više prostora za prilagodbu terapije prema posebnim potrebama svakog individualnog pacijenta.
3. Liječenje hipertenzije je kompleksnije od samo jedne farmakološke preporuke te treba uzeti u obzir niz faktora prije donošenja odluke o ispravnoj farmakoterapiji.

7. LITERATURA

1. Campbell NRC, Paccot Burnens M, Whelton PK, Angell SY, Jaffe MG, Cohn J, i sur. 2021 World Health Organization guideline on pharmacological treatment of hypertension: Policy implications for the region of the Americas. *Lancet Reg Health - Am.* 2022;9:100219.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Projekt *EUROSTAT*. 2024. [citirano 10.7.2024.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/03/Rezultati-projekta-EUROSTAT-Morbidity-Statistics-Rezultati-za-Hrvatsku.pdf>
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–104.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, i sur. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71:1269–324.
5. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:3018–26.
6. Mayet J. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart.* 2003.;89:1104–9.
7. Ranjan AK, Gulati A. Controls of Central and Peripheral Blood Pressure and Hemorrhagic/Hypovolemic Shock. *J Clin Med* 2023;12:1108.
8. Thrasher TN. Baroreceptors, baroreceptor unloading, and the long-term control of blood pressure. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:R819–27.
9. Aldehni F, Tang T, Madsen K, Plattner M, Schreiber A, Friis UG, i sur. Stimulation of Renin Secretion by Catecholamines Is Dependent on Adenylyl Cyclases 5 and 6. *Hypertension.* 2011;57:460–8.
10. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V, i sur. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev.* 2018;98:1627–738.
11. Xanthakis V, Vasan RS. Aldosterone and the Risk of Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15:102–7.

12. Delcayre C. Molecular Mechanisms of Myocardial Remodeling. The Role of Aldosterone. *J Mol Cell Cardiol.* 2002;34:1577–84.
13. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet.* 2002;360:1903–13.
14. Franco C, Sciatti E, Favero G, Bonomini F, Vizzardì E, Rezzani R. Essential Hypertension and Oxidative Stress: Novel Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23:14489.
15. Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocr Rev.* 2019;40:825–56.
16. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J.* 2014;35:1245–54.
17. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, *i sur.* Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27:547–60.
18. Shalaeva EV, Messerli FH. What is resistant arterial hypertension? *Blood Press.* 2023;32:2185457.
19. Kishore SP, Salam A, Rodgers A, Jaffe MG, Frieden T. Fixed-dose combinations for hypertension. *The Lancet.* 2018;392:819–20.
20. Pinto B, Jadhav U, Singhai P, Sadhanandham S, Shah N. ACEI-induced cough: A review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart J.* 2020;72:345–50.
21. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33:1321–41.
22. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-Analysis: Impact of Drug Class on Adherence to Antihypertensives. *Circulation.* 2011.;123:1611–21.
23. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, *i sur.* Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369:1892–903.

24. Messerli FH, Bangalore S, Mandrola JM. β blockers switched to first-line therapy in hypertension. *The Lancet*. 2023;402:1802–4.
25. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential Effects of Nebivolol and Metoprolol on Insulin Sensitivity and Plasminogen Activator Inhibitor in the Metabolic Syndrome. *Hypertension*. 2012;59:893–8.
26. Ernst ME, Mann SJ. Diuretics in the Treatment of Hypertension. *Semin Nephrol*. 2011.;31:495–502.
27. Wright JT. ALLHAT Findings Revisited in the Context of Subsequent Analyses, Other Trials, and Meta-analyses. *Arch Intern Med*. 2009;169:832.
28. Kehrenberg MCA, Bachmann HS. Diuretics: a contemporary pharmacological classification? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2022;395:619–27.
29. Kim RJ, Malattia C, Allen M, Moshang T, Maghnie M. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;;115–23.
30. Ali M, Haji AQ, Kichloo A, Grubb BP, Kanjwal K. Inappropriate sinus tachycardia: a review. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22:1331.
31. Bruno RM, Masi S, Taddei M, Taddei S, Virdis A. Essential Hypertension and Functional Microvascular Ageing. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25:35–40.
32. Blumenthal JA, Hinderliter AL, Smith PJ, Mabe S, Watkins LL, Craighead L, et al. Effects of Lifestyle Modification on Patients With Resistant Hypertension: Results of the TRIUMPH Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2021;144:1212–26.
33. Filippou C, Tatakis F, Polyzos D, Manta E, Thomopoulos C, Nihoyannopoulos P, et al. Overview of salt restriction in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) and the Mediterranean diet for blood pressure reduction. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23:1.
34. Guasch-Ferré M, Willett WC. The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. *J Intern Med*. 2021;290:549–66.
35. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2:108–20.

36. Scallan C, Doonan RJ, Daskalopoulou SS. The Combined Effect of Hypertension and Smoking on Arterial Stiffness. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32:319–28.
37. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens*. 2012;30:1277–88.
38. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of Weight Reduction on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension*. 2003;42:878–84.
39. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens*. 2012;30:1277–88.
40. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–81.
41. Musini VM, Gueyffier F, Puil L, Salzwedel DM, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD008276.
42. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Puil L, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6:CD000028.
43. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD001841.
44. Whelton PK, Carey RM, Mancia G, Kreutz R, Bundy JD, Williams B. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines: Comparisons, Reflections, and Recommendations. *Circulation*. 2022;146:868–77.
45. Perry T, urednik. Primary hypertension therapy: after thiazide, an ACEI or an ARB? *U: Therapeutics Letter* [Internet]. Vancouver (BC): Therapeutics Initiative; 1994 [citirano 23. rujun 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK598454/>

46. Messerli FH, Bangalore S. The Blood Pressure Landscape: Schism Among Guidelines, Confusion Among Physicians, and Anxiety Among Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1313–6.
47. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, i sur. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016.;34:1887–920.
48. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285–95.
49. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, i sur. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387:957–67.
50. Cordero A, Morillas P, Bertomeu-Gonzalez V, Quiles J, Mazón P, Guindo J, i sur. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011;25:600–7.
51. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603.
52. Duan L, Ng A, Chen W, Spencer HT, Nguyen J, Shen AYJ, i sur. β -Blocker Exposure in Pregnancy and Risk of Fetal Cardiac Anomalies. *JAMA Intern Med*. 2017;177:885.
53. Willey JZ, Moon YP, Kahn E, Rodriguez CJ, Rundek T, Cheung K, i sur. Population Attributable Risks of Hypertension and Diabetes for Cardiovascular Disease and Stroke in the Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:001106.
54. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, i sur. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982–3021.
55. Pylypchuk R, Wells S, Kerr A, Poppe K, Riddell T, Harwood M, i sur. Cardiovascular disease risk prediction equations in 400 000 primary care patients in New Zealand: a derivation and validation study. *The Lancet*. 2018;391:1897–907.
56. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, De Vries TI, Cooney MT, Selmer RM, Hageman SHJ, Pennells LA, i sur. SCORE2-OP risk prediction

algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021;42:2455–67.

57. Pennells L, Kaptoge S, Wood A, Sweeting M, Zhao X, White I, i sur. Equalization of four cardiovascular risk algorithms after systematic recalibration: individual-participant meta-analysis of 86 prospective studies. *Eur Heart J.* 2019;40:621–31.

58. WHO Mortality Database [Internet]. 2024. [citirano 12.9.2024.] Dostupno na: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3152>

59. Adamkiewicz K, Płatek AE, Szymański FM. Risk assessment according to the SCORE risk chart — from history, through present, to the future. *Kardiol Pol.* 2018;76:63–8.

60. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, i sur. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42:2439–54.

61. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2009.;54:1209–27.

62. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, i sur. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet Lond Engl.* 2014;383:1899–911.

63. Van Der Leeuw J, Ridker PM, Van Der Graaf Y, Visseren FLJ. Personalized cardiovascular disease prevention by applying individualized prediction of treatment effects. *Eur Heart J.* 2014;35(837–43).

64. Mendis S, Lindholm LH, Mancia G, Whitworth J, Alderman M, Lim S, i sur. World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries. *J Hypertens.* 2007;25:1578–82.

65. Chang AR, Sang Y, Leddy J, Yahya T, Kirchner HL, Inker LA, i sur. Antihypertensive Medications and the Prevalence of Hyperkalemia in a Large Health System. *Hypertension.* 2016;67:1181–8.

66. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:1665.
67. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, i sur. Original Papers. Success and Predictors of Blood Pressure Control in Diverse North American Settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*. 2002;4:393–404.
68. Leenen FHH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM, i sur. Clinical Events in High-Risk Hypertensive Patients Randomly Assigned to Calcium Channel Blocker Versus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Hypertension*. 2006;48:374–84.
69. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL, American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2011;13:146–54.
70. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, Smith SC, Sperling LS, Virani SS, i sur. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3153–67.
71. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, i sur. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:49-73.
72. Gu J, Sanchez RJ, Chauhan A, Fazio S, Wong ND. Lipid treatment status and goal attainment among patients with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States: A 2019 update. *Am J Prev Cardiol*. 2022;10:100336.
73. Choi S. The Potential Role of Biomarkers Associated with ASCVD Risk: Risk-Enhancing Biomarkers. *J Lipid Atheroscler*. 2019;8:173.
74. Cipriani A, Furukawa TA, Barbui C. What is a Cochrane review? *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2011;20:231–3.
75. Nadarević T, Giljača V, Miletić D, Štimac D. Prikaz i razvoj Cochrane sustavnog preglednog rada intervencija. *Med Flum* [Internet]. 2017. [citirano 23.9. 2024.]. Dostupno na: http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=276242

76. Margolis KL, Piller LB, Ford CE, Henriquez MA, Cushman WC, Einhorn PT, i sur. Blood Pressure Control in Hispanics in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Hypertension*. 2007;50:854–61.
77. Svetkey LP. Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure: Subgroup Analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med*. 1999;159:285.
78. Franić M, Dokuzović S, Petrak J. Sustavni pregled – podloga medicini utemeljenoj na znanstvenim spoznajama. *J Appl Health Sci*. 2016;2:113–20.

8. SAŽETAK

Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je usporediti vodeće kliničke smjernice za liječenje hipertenzije te dokaze iz sustavnih pregleda pronađenih u Cochrane bazi podataka.

Materijali i metode: Koristeći pet teorijskih kliničkih slučajeva napravljena je usporedna shema liječenja hipertenzije prema smjernicama Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za hipertenziju te potom smjernica Američkog udruženje za srce i Američkog koledža kardiologije i sustavnih pregleda iz Cochrane baze: Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years, Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older, First-line drugs for hypertension.

Rezultati: Glavna razlike između smjernica su u samoj klasifikaciji krvnog tlaka te u vrijednosti pri kojoj se inicira farmakoterapija. Također, u procjeni kardiovaskularnog rizika, ESC/ESH koristi SCORE I SCORE-2OP tablice kao alat dok ACC/AHA smjernice koriste ASCVD kalkulator kao alat u procjeni 10-godišnjeg rizika od kardiovaskularnih incidenata. Nasuprot tome, Cochrane sustavni pregledi ne pružaju detaljne odgovore na problematiku hipertenzije.

Zaključak: Smjernice u srži dijele veliku međusobnu sličnost prilikom donošenja farmakoloških preporuka dok prema Cochrane sustavnim pregledima postoje značajne razlike. Za razliku od Cochrane pregleda smjernice ostavljaju više prostora za prilagodbu terapije prema posebnim potrebama svakog individualnog pacijenta

9. SUMMARY

Objectives: The aim of this research was to compare leading clinical guidelines for the treatment of hypertension with evidence from systematic reviews found in the Cochrane database.

Material and methods: Using five theoretical clinical cases, a comparative treatment scheme for hypertension was developed according to the guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), followed by the guidelines of the American Heart Association (AHA) and the American College of Cardiology (ACC), and systematic reviews from the Cochrane database: *Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years*, *Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older*, *First-line drugs for hypertension*.

Results: The main differences between the guidelines are in the classification of blood pressure and the threshold values at which pharmacotherapy is initiated. Additionally, in cardiovascular risk assessment, ESC/ESH uses SCORE and SCORE-2OP tables as tools, while the ACC/AHA guidelines use the ASCVD calculator to assess the 10-year risk of cardiovascular events.

Conclusion: The guidelines are fundamentally very similar when it comes to making pharmacological recommendations, whereas the Cochrane systematic reviews reveal significant differences. Unlike the Cochrane reviews, the guidelines allow more flexibility in adjusting therapy according to the specific needs of each individual patient.