

UDK 612.14/.16(091)  
616.12-008.331.1-085(091)  
COBISS.SR-ID 266450956

ISSN 0350-2899. - God. 43, br. 2 (2018), str. 77-84.

## KRATAK ISTORIJSKI PRIKAZ MERENJA KRVNOG PRITISKA I LEČENJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

### BRIEF HISTORICAL REVIEW OF BLOOD PRESSURE MEASUREMENT AND ARTERIAL HYPERTENSION TREATMENT

Zoran Joksimović

INTERNISTIČKA ORDINACIJA „JOKSIMOVIĆ“, Bor

**Sažetak:** Arterijska hipertenzija je kao posebna nozološka jedinica definisana početkom XX veka. Način merenja krvnog pritiska, kako ga je koncipirao Riva Rocci i kasnije 1905. godine usavršio Korotkov, u suštini, ostaje nepromenjen skoro ceo vek. U čitavom XX veku sfigmomanometrija je u kliničkoj praksi pri izučavanju i lečenju kardiovaskularne patologije doprinela više nego bilo koja druga tehnika merenja. Međutim, savremena i efikasna terapija hipertenzije počinje tek u drugoj polovini tog stoleća. U radu su navedeni postupci za merenja pulsa i krvnog pritiska od početak ljudske civilizacije do savremenog doba. Prikazan je pristup kliničkom značaju i principi lečenja arterijske hipertenzije od početka do kraja XX veka.

**Ključne reči:** arterijska hipertenzija, merenje krvnog pritiska, terapija,

**Abstract:** Hypertension as a separate clinical unit was defined at the beginning of the twentieth century. The method of blood pressure measurement, conceived by Riva Rocci in 1905 and later mastered by Korotkov, remains essentially unchanged for almost a century. Throughout the twentieth century sphygmomanometry has contributed more than any other measurement technique to clinical practice in the study and treatment of cardiovascular pathology. However, contemporary and effective treatment of hypertension has begun in the second half of this century. In this paper methods for pulse measurement and blood pressure measurement from the beginning of human civilization to the modern age are presented, as well as the access to clinical importance and principles of hypertension treatment from the beginning to the end of the twentieth century.

**Keywords:** arterial hypertension, blood pressure measurement, treatment

Prvi zapis iz oblasti „kardiologije“ je, verovatno, na staroegipatskom papirusu (oko 3000 g. p.n.e.) koji sadrži spise arhitekta i lekara (kasnije proglašenog polubogom) Imhotepa. Ovaj papirus sadrži opasku da je „puls indeks srca i stanja pacijenta“.

U periodu 2840–2600. g. p. n. e. su drevni kineski lekari (Sheng Nung i Huang Ti) utvrđivali bolesti pipanjem pulsa. Razlikovali su na taj način 23 vrste bolesti. Znali su da srce reguliše svu krv u telu i da krv neprestano kruži [1].

Otac evropske medicine Hipokrat (Hippokrates, 460–370. g. p. n. e.) je opisao simptome i znake brojnih bolesti. Neke je prikazao tako detaljno da se i danas skoro u potpunosti slažu sa savremenim opisom. I danas koristimo eponime: succussio hippocratica,

digiti hippocratici, facies hippocratica. U spisima koji su ostali iza Hipokrata malo je podataka koji se odnose na srce, krvne sudove ili puls, ali je on opisao kako prestaje krvarenje iz arterije kada nastupi smrt. Stara Grčka civilizacija je dala jednog „anatora“ (Herophilus iz Kalcedonije 300. g. p. n. e.) koji je opisao arterije i vene, a puls je brojao pomoću klepsidre - vodenog sata i jednog „fiziologa“ (Erasistratos iz Kiosa 290. g. pre n. e.) koji je shvatio da krvni sudovi polaze iz srca, a pretpostavio je i postojanje kapilarnih veza između arterija i vena [2].

Znameniti starorimski lekar (poreklom iz Grčke), Klaudije Galenus (Claudius Galenus 129 - 200), poznatiji kao Galen iz Pergamona prvi je predložio postojanje cirkulatornog sistema u ljudskom telu. Galen je verovao da je krvotok sastavljen od niza međusobno

Adresa autora: Zoran Joksimović, INTERNISTIČKA ORDINACIJA "JOKSIMOVIĆ", Bor, Srbija

E-mail: joksaz@ptt.rs

Rad primljen: 23.05.2018.. Elektronska verzija objavljena: 01.08. 2018.

www.tmg.org.rs

povezanih arterija ispunjenih "pneumom" (životnom silom) ili vazduhom.

Dugo nije bilo napretka u poznavanju anatomije i fiziologije kardiovaskularnog sistema (KVS), da bi u srednjem veku došlo do novih otkrića. Italijanski lekar i botaničar Andreja Cezalpino (Andrea Cesalpino) (1519 - 1603) je dao nepotpuni opis krvotoka.

Krvotok je 1628. godine vrlo detaljno opisao Viljem Harvi (William Harvey 1578 - 1657) u svom delu "Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus". On je dokazao da krv polazi iz srca i kreće se kroz arterije na periferiji i potom se kroz vene opet

vraća u srce. Ova njegova otkrića su, naravno, u početku naišla na otpor tadašnjih naučnih krugova. Istraživanja Harvija su imala ne samo veliki značaj za dalji razvoj anatomije i fiziologije već i za razvoj čitave medicine [2, 3].

Sveštenik Stiven Hejls (Stephen Hales 1677 - 1761) je prvi izmerio krvni pritisak (KP) 1711. godine. Eksperimente je radio na psima i konjima. Svoja istraživanja je objavio 1733. godine u delu "Haemastatics or an account of some hydraulic and hydrostatical experiments made on the Blood and Blood-vessels of Animals" [3].

*Dugačku staklenu cev je pomoću traheje guske povezivao sa arterijom konja. Posmatrao je podizanje i spuštanje krvi u cevi i zaključio da to mora biti zbog nestabilnog pritiska u arterijama konja. Ova tehnika, naravno, nije bila primenjiva za ispitivanje na ljudima jer bi konj redovno uginuo posle eksperimenta.*

Karl Ludvig (Carl Ludwig) je 1847. zabeležio prva nekrvava merenja KP na čoveku pomoću kimografa.

Faivre (Jean Faivre) je 1856. prvi izmerio KP kod čoveka na krvavi način prilikom amputacije noge ili ruke. On je koristio Ludvigov kimograf koji je nastavio na staklenu cev koju je umetnuo u arteriju amputirane noge. Manometarska cev je na kraju imala plovak od slonovače na koju je zakačeno pero koje je ostavljalo trag na kimografu. Opisano je merenje kod tri pacijenta [4].

U februaru 1818. Laenek predstavlja epohalno otkriće (stetoskop) u predavanju na Medicinskoj akademiji, a 1819. i u svom ključnom delu (De l'Auscultation Médiante ou Trait du Diagnostic des Maladies des Poumon et du Coeur) „Indirektna auskultacija u dijagnostici bolesti pluća i srca“ [5]. Njegov izum je doživio neke modifikacije, ali je ostao "rigidna monoauralna naprava".

Cammann je 1854. godine izumeo "biauralni fleksibilni stetoskop sa zvonom".

Bianchi 1984. godine predstavlja stetoskop sa dijafragmom i naziva ga "fonendoskop" [2].

Fon Baš (Samuel Siegfried Karl Ritter von Basch) je 1871. i 1881. prikazao rezultate merenja KP živinim manometrom i aneroidom. Riva Roči 1896. godine (Riva Rocci) objavljuje svoj metod nekrvavog merenja krvnog pritiska živinim sfigmomanometrom, koji je u upotrebi još i danas. Autor je koristio manžetnu širine 5

cm i utvrđeno je da pokazuje visoke vrednosti KP. Von reklinghauzen (Recklinghausen) je 1901. godine uveo manžetnu 12 - 13 cm. Dok nije ušao u rutinsku upotrebu aparat po Riva Ročiju, kliničari su pritisak ocenjivali po visini i napetosti pulsa i po visini pulsne krivulje. Na visok KP su sumnjali i kada su pri obdukciji našli hipertrofiju miokarda. Pomoću Riva Roči živinog manometra određivan je sistolni KP palpacijom radijalnog pulsa.

Značaj dijastolnog krvnog pritiska do tada uopšte nije bio definisan. Mladi ruski hirurk, koji je izučavao kolateralni krvotok, Nikolaj Korotkov utvrdio je da pri auskultaciji arterija, postoje karakteristični zvuci na izvesnom nivou inflacije i deflacije manžetne sfigmomanometra. On je shvatio da su ovi tonovi uzrokovani protokom krvi kroz arterije i da odgovaraju sistolnom i dijastolnom krvnom pritisku. Naučnik je imao samo 31 godinu kada je na naučnom skupu 5. novembra 1905. godine prezentovao svoju neinvazivnu metodu merenja KP manometrom i stetoskopom. Tehnika koja se danas još uvek koristi za merenje sistolnog i dijastolnog KP je rođena. Koncept merenja KP je bio toliko inovativan i iznenađujući da je publika posle prezentacije čutala nekoliko minuta [6,7].

U čitavom XX veku sfigmomanometrija je u kliničkoj praksi pri izučavanju i lečenju kardiovaskularne patologije doprinela više nego bilo koja druga tehnika merenja. Uprkos napretku u kvalitetu instrumenata, način merenja krvnog pritiska, u suštini, ostaje nepromenjen skoro ceo vek [8].

### **Stavovi istraživača u vezi sa HTA**

Počeci shvatanja pojma povišenog krvnog pritiska se vezuju za 1827. godinu kada je Brajt (Richard Bright) objavio delo "Report of medical cases" u kome je prikazao bolesnike sa obolelim bubrezima, otocima i albuminurijom. Ova klinička slika je dobila ime "Brajtova bolest". Ubrzo je ustanovljeno da ovu bolest prati povišen krvni pritisak i da često samoj razvijenoj kliničkoj slici prethodi stanje povišenog KP. Kasniji istraživači su utvrdili i da postoje kliničke slike u kojima je u prvom planu povišen KP sa kasnijim oštećenjem krvnih sudova, srca, mozga i bubrega. Prvi među njima je bio Mahomed (Frederick Akbar Mahomed) koji iz poštovanja prema Brajtu nije davao novi naziv bolesti. Ali, već 1889. godine Huhard (Henri Huchard) uvodi izraz "Preskleroza", 1890. fon Baš daje ime „Latentna arterioskleroza“ , Albut (Thomas Clifford Allbutt ) 1895. "Senilna pletora", Frank (Otto Frank) 1911. "Esencialna hipertenzija", Džanavej (Theodore Caldwell Janeway) 1913. "Hipertenzivna kardiovaskularna bolest", Volhard i Far (Franz Volhard , Theodor Fahr) (1914) "Benigna i maligna hipertenzija", Albut 1915. "Hyperpiesis", Brugš (Heinrich Karl Brugsch) 1942. "Genuina ili idiopatska arterijska hipertenzija" [2].

Prvih decenija XX veka lekari su razlikovali četiri stepena hipertenzije. Od prve u kojoj su bile asimptomatske osobe sa lako povišenim KP do četvrte u kojoj su bili pacijenti sa komplikacijama (hipertenzivnom krizom, hipertenzivnom encefalopatijom, plućnim edemom, moždanim infarktom i miokardnim infarktom). Od 1939. godine većina istraživača je hipertenziju delila na osnovu promena na očnom dnu prema klasifikaciji po Keith - Wagener - Barker-u.

Pred drugi svetski rat i farmaceutska industrija doživljava uspon in udinove lekove, od kojih su se neki pokazali malo ili potpuno nekorisnim a neki čak i štetnim.

Principi lečenja su bili: opšte mere, medikamentozno lečenje, hirurško lečenje, fizioterapeutske procedure i termalno lečenje, lečenje zračenjem.

**Opšti postupci** se naširoko preporučuju. Na prvom mestu su zdrav način života i psihoterapija. Pacijentima se savetuje da se ne uznemiravaju čestim merenjem i saznanjem o tačnim vrednostima krvnog pritiska. Skoro svi lekari konstatuju štetan uticaj prekomerne telesne težine i duševnih

opterećenja. Bolesnicima preporučuju dug noćni odmor, bar jednom nedeljno boravak u sredini koja ih opušta i odvaja od svakodnevice, lagane šetnje i umerene sportske aktivnosti. U hrani se ograničavaju masti, preporučuje se hipokalorična ishrana sa dosta voća i povrća. So se ograničava najviše na 3 g dnevno. Kafa i alkoholna pića se ne zabranjuju, ali se ograničavaju. Pušenje duvana se prilično toleriše. Najstroža je bila Kempner-ova pirinčana dijeta sa manje od 0,5 g soli dnevno. Sa ovom dijetom je zaista dolazilo do pada KP, ali osim što je pacijentima brzo dosadila dovođila je i do astenije, bradikardije, vrtoglavice, grčeva u nogama, zatvora, mentalne konfuznosti, deficita Fe i Ca.

U to vreme rasprostranjeno je i lečenje narodnim lekovima kao što su: beli luk, semenke lubenice, imela, valerijan, vrba, glog i dr.

**Medikamentozno lečenje** je bilo usmereno na lečenje hipertenzije i arterioskleroze pošto su ove dve bolesti tesno povezane. Najčešće korišćeni lekovi se mogu podeliti na nekoliko grupa

*Sredstva za umirenje i uspavlivanje*, lekovi protiv grčeva i somatskih bolova: barbiturati, papaverin, atropin, hloralhidrat, benzilbenzoat.

*Vazodilatatori i hipotenzivi*: natrijum tiocijanat, derivati ražene glavice, bromati, derivati nitroglicerina (nitriti, nitrati), derivati acetilholina. Ksantinske baze: aminofilin, teofilin, teobromin eufilin. Benzodioksan. Rutin. Ekstrakti Veratrum viride. Nikotinska kiselina.

*Sredstva prevashodno protiv arterioskleroze* Kalijum jodat

*Tkivni ekstrakti* (opoterapija) Ekstrakti pankreasa, polnih žlezdi (estrogeni i androgeni) ekstrakti bubrega, razne pirogene supstance.

*Postupci za smanjenje krvnog volumena* Flebotomije (od 500-800 ml) koje su morale biti izdašne da bi bile efikasne ali su istovremeno bile i vrlo škodljive. Punkcije kožnih edema potkolenice troakromom po Sonsheyu ili Curschmannovom iglom. Tu spadaju još i laksansi, klizme, živini diuretici, teobromin teofilin, dani posta kao izazivanje epistaksi.

*Lekovi u fazi ispitivanja* (Tirozinaza, Kinoni, Vitamin A, Vitamin E, Metilensko plavilo. Akonitin, inhibitori monoamino oksidaze), Liquemin (Heparin), Bizmut, Smole (izmenjivači katjona).

### Lečenje pratećih bolesti i lečenje komplikacija

- Plućni edem: strofantin, kiseonik, eufilin, venepunkcija, morfin
- Srčana dekompenzacija: živini diuretici, digitalis Bubrežna insuficijencija: dani posta, ograničenje životinjskih belančevina
- Gojaznost: flebotomije 200–300 ml više puta, ventuzi, post, laksansi.
- Hipertenzivne krize: hipnotici, vazodilatatori (NTG, Padutin), analgetici (kombinovani praškovi), nitriti.
- Hipertenzivna encefalopatija: lumbalna punkcija (ispuštanje 10–15 ml likvora sa ponavljanjem na 24 sata), 200ml 40–50% glukoze iv. 10% MgSO<sub>4</sub> i.v (obavezno pri ruci Ca glukonat ukoliko dođe do depresije disanja), venesekcija, natrijum pentotal, paraldehyd 2–3 cc i.v.
- Glavobolje u sklopu maligne hipertenzije: paleta postupaka od kombinovanih praškova do lumbalne punkcije

**Hirurško lečenje** se razvija kao posledica traženja novih načina lečenja hipertenzije i razočarenje lekara zbog slabog uspeha opštih postupaka i medikamentoznog snižavanja krvnog pritiska. Saznanje da simpatički nerni sistem značajno utiče na rad bubrega i visinu KP je dobrodošlo internistima, a pre svega hirurzima koji su smatrali da će simpatektomijom rešiti hipertenziju. Hirurškom operacijom su prekidane sub i/ili supradijafragmalni simpatički nervi na jednoj ili obe strane tela obično u dve seanse u razmaku od 10 dana. Ovu procedure je najuspešnije izvodio Smithwick. Međutim, kriterijumi u vezi

sa izborom pacijenta pogodnih za operaciju su bili nejedinstveni. Razlike u učinku tih operacija kod pojedinih pacijenata su bile velike. Ovi postupci su nanosili jake duševne i telesne trauma pacijentima tokom i posle opracije. Zbog svega toga simpatektomije su uskoro pale u zaborav. Sličnu sudbinu su doživele parcijalna adenalektomija i nefromentopeksija kao i pokušaji novokainizacije ili alkoholizacije splanhnikusa.

**Fizioterapeutske procedure i termalno lečenje** krvnog pritiska u termalnim i klimatskim lečilištima je bilo jako zastupljeno. Ove ustanove su spretno iskoristile činjenicu da se KP snizi u uslovima relaksacije i mirnog života. U tim centrima su korišćene metode: vežbe disanja, dijatermija, darsonvalizacija, „svetlosne kupke“ i termalne vode. U nedostatku drugih efikasnijih metoda lečenja ove metode su imale i stručno opravdanje.

**Lečenje zračenjem** je prvi put primenjeno 1939. godine kada je Delašu (Delachaux) uveo rentgensko zračenje karotidnog sinusa. Međutim, ovaj metod se nije pokazao korisnim, kao ni zračenje hipofize.

S obzirom da je arterijska hipertenzija (HTA) dugogodišnja i u početku asimptomatska bolest to je i odnos prema njoj prvih 30 godina dvadesetog veka bio lagodan. Lečenju HTA se pristupalo tek kada su se pojavile komplikacije. Jedan od razloga neaktivnog pristupa terapiji hipertenzije je bio i nedostatak efikasnih a bezbednih lekova. Značajnu prepreku lečenju hipertenzije su predstavljali i lekari opšte prakse koji nisu shvatali značaj preventivnog delovanja i imali su ignorantski odnos prema povišenom krvnom pritisku [9].

*Citiraju se izjave iz tog perioda: "Najveća opasnost za čoveka sa hipertenzijom leži u saznanju da ima povišen krvni pritisak, jer će onda, sigurno, neka budala da pokuša da ga snizi „ -J. H. Hay, 1931. ili „Hipertenzija može da bude važan kompenzatorni mehanizam koji ne bi trebalo dirati, čak i kada bi bili sigurni da možemo da je kontrolišemo“. - Paul Dudley White, 1937.*

Većina lekara dugo nije želela da meri krvni pritisak pacijentima. I sam stetoskop je dugo smatran nepotrebnom napravom koja samo otupljuje čula i veštine lekara.

Anegdotski zvuči podatak da za ozbiljno shvatanje kliničkog značaja hipertenzije početkom XX veka značajnu zahvalnost dugujemo osiguravajućim društvima u SAD. Još 1906. godine nekoliko osiguravajućih kompanija je propisalo merenje KP kandidatima za životno

osiguranje, kao obaveznu proceduru. Službenici osiguravajućih zavoda su dobro uočili vezu između povišenog krvnog pritiska i mortaliteta.

*Školski primer toka nelečene hipertenzije ilustruje slučaj predsednika SAD Ruzvelta (Franklin Delano Roosevelt). Ovaj slučaj pokazuje kako nelečena hipertenzija napreduje oštećujući ciljne organe, sve do smrti od moždanog udara.*

*Kada je 1937. godine predsednik Ruzvelt imao 54 godine njegov KP je bio 162/98 mmHg. U skladu sa tada važećim medicinskim stavovima nije dobio terapiju za snižavanje KP. Do 1940. godine Ruzveltov KP je dostigao 180/98 mmHg a 1941. godine 188/105 mmHg. Tada mu je propisan fenobarbital i masaže. Kasnije 1943. i 1944. godine zbog Ruzveltovog lošeg zdravlja pojavile su se spekulacije u štampi da predsednik nije u stanju da obavlja svoje dužnosti. Brzo se zamarao, imao je ortopneju, bio je letargičan i pospan. Ukratko, pokazivao je znake srčane insuficijencije. Njegov lekar Admiral Ross McIntire ga je uporno lečio od bronhitisa i sinusitisa.*

*U martu 1944. godine kardiolog Howard G. Bruenn, mornarički sanitetski oficir, pregledao je Ruzvelta na zahtev njegove kćeri. Konstatovao je plućni edem i proširenu srčanu siluetu na Rtg snimku i hipertrofiju leve komore na EKG-u. Ruzvelt je podvrgnut Kempner-ovoj dijeti, redukovan mu je alkohol i cigarete a radni dan je sveden na 4 časa. Doktor Bruenn je propisao terapiju digitalisom i uz dijetu sa malo soli došlo je do izvesnog poboljšanja srčane insuficijencije. Iako su mu tadašnji lekovi za snižavanje KP bili dostupni, svi su imali potencijalno ozbiljne neželjene efekte tako da ih predsednik Ruzvelt nije dobio, a nije bio podvrgnut ni simpatektomiji koja je tada bila metoda lečenja hipertenzije. KP pacijenta se tokom 1944. godine kretao od 180-230/110-140 mm Hg, a predsednik Ruzvelt je pretrpeo niz kardiovaskularnih akcidentata. U vreme ponovnog izbora Ruzvelta u novembru 1944. njegov KP je bio 200/100 mmHg. Nekoliko meseci kasnije, pre konferencije na Jalti u februaru 1945. godine, Ruzveltov KP je bio 260/150 mmHg. Videvši Ruzvelta na Jalti, Čerčilov lekar lord Moran je komentarisao da je Ruzvelt izgledao veoma bolesno i da smatra da mu nema više od nekoliko meseci života. Uticaj zdravlja predsednika Ruzvelta na pregovore na Jalti ostaje predmet diskusije. Neki istoričari su tvrdili da je nedostatak koncentracije i oštećeno pamćenje predsednika Ruzvelta omelo u nameri da se usprotivi želji Staljina da kontroliše velike delove istočne Evrope. Dok je pozirao umetniku za portret 12. aprila 1945. godine, Ruzvelt se požalio na jaku glavobolju i izgubio svest. Doktor Bruenn je izmerio KP 300/190 mmHg. Ruzvelt je izdahnuo 15 minuta kasnije u svojoj 65. godini života. Autopsija nije rađena a kao uzrok smrti upisana je moždana hemoragija. Doktor Bruenn je napisao kasnije u "Annals of Internal Medicine: „Često sam se pitao na koju stranu bi mogao da*

*krene tok istorije da su nam tada bile dostupne moderne metode lečenja hipertenzije.“ Poigrava se i sa pitanjem šta bi bilo da je Ruzvelt bio dobro lečen i da su SAD, Engleska i Francuska osvojile Berlin a ne SSSR. Sa druge strane, i Staljin je imao hipertenziju i doživeo je fatalni moždani udar 1953. godine. Šta bi bilo da je dobro lečen i da je bio živ u vreme kubanske krize 1962. godine?*

Drugi svetski rat je za nekoliko godina prekinuo razvoj hipertenzijologije koja je već bila u dobrom zamahu.

Neposredno posle rata pojavljuju se novi lekovi Hydergin (periferni vazodilatator iz grupe ergot alkaloida), Apresolin (Hidralazin), Ecolid (Chlorisondaminchlorid). Prvi lekovi koji su učinili da su prethodni otišli u zaborav su bili ganglijski blokatori. To su bili lekovi sa predvidljivim delovanjem, ali nažalost sa teškim neželjenim učincima. Skoro istovremeno sa njima su došli u kliničku upotrebu simpatikolitici (guanetidin – Ismelin) periferni direktni vazodilatatori (hidralazin), alkaloidi rauwolfije. Većina lekova za kontrolu krvnog pritiska iz tog perioda (rezerpin, pentakvin, hidralazin i guanethidin) bila je povezana sa izraženim neželjenim efektima tako da pacijenti sa HTA bez simptoma nisu bili spremni da koriste lekove od kojih su osećali vrtoglavicu, pospanost, suva usta ili imali zatvor, zamagljen vid, impotenciju.

Ali, odnos prema lečenju arterijske hipertenzije nije se menjao ni tokom 50-ih godina prošlog veka. Na primer, u prvom izdanju Harrisonovih "Načela interne medicine" piše da je lečenje hipertenzije potrebno preduzeti samo ako pacijent ima srčane tegobe, a da u drugim slučajevima terapija nije potrebna [9].

Tek sredinom 60-ih godina prošlog veka pristup lečenju arterijske hipertenzije se drastično menja. Tada su sprovedene studije u Engleskoj i SAD koje su nedvosmisleno pokazale da je snižavanje KP povezano sa značajnim smanjenjem moždanih udara. „Veteranska“ studija u SAD je pokazala da je 27 od 70 hipertenzivnih nelečenih bolesnika dobilo moždani insult prema samo 2 od 70 u tretiranoj grupi tokom jednogodišnjeg trajanja studije [10, 11].

Vrlo brzo je i farmaceutska industrija shvatila da bi otkriće efikasne i bezbedne terapije za kontrolu hipertenzije bilo potencijalni zlatni rudnik, posebno kada su

dokazi o korisnosti lečenja visokog krvnog pritiska bili toliko ubedljivi.

Ispitivanjem i lečenjem hipertenzije otkriven je i značaj nekih drugih asimptomatskih bolesti na zdravlje ljudi kao što su hiperholesterolemija, dijabetes, osteoporoza i neke druge što je takođe dovelo do pojave novih lekova.

Veliki napredak u kontroli krvnog pritiska nastao je sa dostupnošću tiazidnih diuretika 1957. i 1958. godine. Diuretici su prva grupa lekova za efikasno smanjenje krvnog pritiska bez izazivanja nepotrebnih negativnih efekata. Diuretici su razvijeni iz sulfonamida (koji su otkriveni još 1930. godine) pošto je primećeno da pacijenti koji koriste sulfonamide imaju pojačanu diurezu. Godine 1949. Vilijam Švarc (William Schwartz) sprovodi terapiju sulfonamidima kod tri bolesnika sa srčanom insuficijencijom. Iako su sva tri pacijenta imala dramatično poboljšanje, doktor Švarc je zaključio da su ovi lekovi "previše toksični za dužu ili rutinsku upotrebu" [12]. Na sreću, tim istraživača na čijem čelu je bio hemičar Karl Bejer (Karl H. Beyer), uglavnom kroz proces pokušaja i grešaka, modifikuje formulu i razvija hlorotiazid, relativno siguran ali efikasan diuretik. Kada ga je 1958. godine primenio doktor Frajs (Edward D. Freis) kod deset bolesnika sa arterijskom hipertenzijom ovaj lek je snizio KP kod svih pacijenata gotovo na normalan nivo u roku od nekoliko dana [13].

Beta-blokatori najavljuju novu eru u farmakologiji. Propranolol, prototip ove grupe lekova, specijalno je dizajniran, a nije slučajno otkriven. Razvio ga je 1962. godine Džejms Blek (James Black), istraživački hemičar, koji je kasnije dobio Nobelovu nagradu [14]. Zanimljivo je, da Džejms Blek nije bio posebno zainteresovan za lečenje hipertenzije. On je

pokušavao da razvije lek za lečenje angine pectoris koji bi blokirao efekte adrenalina na receptorima u srcu. Istovremeno taj lek je imao i hipotenzivni efekat [15]. Ovo otkriće je dalo ogroman podsticaj za razvoj farmakologije i farmaceutske industrije: sada je bilo moguće dizajnirati lekove! Farmakolog više nije morao da čeka lekove koje je slučajno otkrio. Osim  $\beta$ -blokatora sa različitim karakteristikama sada je bilo moguće stvoriti i druga jedinjenja sa vrlo specifičnim osobinama [16].

U isto vreme je pronađen još jedan lek koji slično propranololu usporava rad srca i koristan je u lečenju angine pectoris — verapamil. Kasnije studije su pokazale da on ne spada u beta blokatore, već sprečava ulazak kalcijuma u ćeliju. Tako je nastala nova grupa lekova za hipertenziju - blokatori kalcijumskih kanala.

Lekari na plantažama banana u Brazilu su primetili da se osobe koje je ujela brazilska jamska zmija (*Bothrops jararaca*) bukvalno sruše usled naglog pada pritiska. Smatrali su da se u zmijskom otrovu nalazi supstanca koja može sniziti krvni pritisak. Sredinom 60-ih godina prošlog veka ekstrakt zmijskog otrova je posle ispitivanja na psima i svinjama odnet u London. Tu je grupa istraživača u kojoj je bio i Sir John Vane (koji je kasnije dobio Nobelovu nagradu za otkriće mehanizma delovanja NSAIL) utvrdila da neki od njegovih sastojaka, u stvari, sprečava dejstvo angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) za koji je već znano da učestvuje u nastanku hipertenzije. Posle brojnih pokušaja 1975. godine dizajniran je molekul koji inhibira ACE i može se unesti per os — kaptopril. Uskoro su dizajnirani drugi ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora [17].

Slika 1. Razvoj antihipertenzivnih lekova posle drugog svetskog rata.  
Picture 1. Development of antihypertensive drugs after Second world war.

### Razvoj antihipertenzivnih lekova

1945-1960	Ganglijski blokatori, rezerpin, gvanetidin, hidralazin
1960-1970	Tiazidi, alfa metil dopa, klonidin, propranolol, verapamil
1970-1980	Nifedipin, diltiazem, drugi beta blokatori, prazosin
1980-1990	Kaptopril, drugi inhibitori konvertaze, antagonisti kalcijuma (2.generacije), drugi blokatori alfa 1 receptora
1990- 2000	Novi inhibitori konvertaze, antagonisti kalcijuma (3.generacije), novi blokatori beta+alfa, antagonisti angiotenzinskih receptora

#### ZAKLJUČAK:

Mogućnost merenja krvnog pritiska i dostupnost efikasnih i bezbednih lekova transformisala je ulogu lekara u društvu i postala prekretnica u istoriji medicine. Pre toga su pacijenti išli lekaru samo kada su bili bolesni a sada su lekari potrebni i da potvrde ljudima da su zdravi, jer osećati se zdravo ne znači uvek i biti zdrav. Odnos lekar-pacijent postaje interaktivan. U procesu lečenja hipertenzije pacijenti aktivno učestvuju, ne samo redovnim uzimanjem terapije već i vođenjem zdravog načina života. Time lekari gube auru mistike koju su ranije imali, a pacijenti preuzimaju deo odgovornosti na sebe. Odnos pacijent – lekar ušao je u novo doba.

Od sredine pa do kraja XX veka broj bezbednih i efikasnih antihipertenzivnih lekova

je znatno povećan uvođenjem u terapiju beta blokatora, blokatora kalcijumskih kanala, blokatora alfaadrenergičkih receptora, inhibitora angiotenzinkonvertujućeg enzima, i blokatora angiotenzinskih receptora. Kako ćemo se prema sadašnjoj terapiji hipertenzije odnositi sutra? Da li ćemo se ponašati kao da je se stidimo ako buduća istraživanja pokažu da možemo manipulirati našim genetskim kodom radi lečenja hipertenzije?

Da li možemo preko noći odbaciti sve ono što smo naučili od naših prethodnika? Naravno da to ne možemo učiniti, jer brojna uputstva za zdrav način života vreme nije pregazilo. Danas ih nazivamo: nefarmakološke mere za lečenje hipertenzije.

U zaborav je otišla samo „materia medica“ što, u stvari, potvrđuje da je medicina kroz vreme često više veština nego nauka.

#### LITERATURA

1. Wakerlin G.E. From Bright Toward Light: The Story of Hypertension Research. *Circulation Research* 1962;26:1-6.
2. Cibic B. Zdravljenje arterijske hipertenzije včeraj In: VI. strokovni sestanek Sekcije za arterijsko hipertenzijo, SZD Zbornik september 1997: Ljubljana 1997. p. 7-10.
3. Booth J. A short history of blood pressure measurement *Proc R Soc Med.* 1977; 70(11): 793-799.
4. Theodore A. Kotchen. Historical Trends and Milestones in Hypertension Research A Model of the Process of Translational Research *Hypertension.* 2011;58:522-538.
5. Laennec R.T.H. De l'Auscultation Médiante ou Traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur av <http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5550316g> (preuzeto 07.06.2016)
6. Matanović D, Šipetić SB. Sto godina od otkrića auskultatornog merenja arterijskog pritiska.

- Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2005; 133(3-4): 208-209.
7. Korotkov NS. Concerning the methods of blood pressure measurement (from the clinic of S. P. Fedorov). Proc Emper Milmed Acad. 1905; 11:365-367.
  8. Pickering TG. Self-monitoring of blood pressure. In: White WB, ed. Contemporary cardiology: blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. Totowa, NJ. Humana Press. 2001; 3-27.
  9. Marvin Moser. Historical Perspectives on the Management of Hypertension. The Journal of Clinical Hypertension. 2006; 8 (8) : 15-20.
  10. Hamilton M, Thompson EN. The role of blood pressure control in preventing complications of hypertension. Lancet. 1964; 1:235-239.
  11. Veteran Administration Cooperative Study Group: Effects of treatment on morbidity of hypertension. JAMA . 1967; 202:1028-1033.
  12. Schwartz WB. The effect of sulfanilamide on salt and water excretion in congestive heart failure. N Engl J Med. 1949; 240:173.
  13. Freis ED. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide. JAMA . 1958; 166:137-141.
  14. Black JW, Stephenson JS. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor blocking compound. Lancet. 1962; 2:311-315.
  15. Pritchard BNC, Gillam PMS. Treatment of hypertension with propranolol. BMJ. 1969; 1:7-15.
  16. Ronald C. Hamdy R.C, Hypertension. A Turning Point in the History of Medicine and Mankind. Southern Medical Journal. 2001; 94:(11).
  17. Patlak M. From viper's venom to drug design: treating hypertension. The FASEB Journal 2004;18(3):421.