MJESTO BETAADRENERGIČKIH BLOKATORA U SUVREMENOM LIJEČENJU ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

CURRENT POSITION OF BETA-ADRENERGIC BLOCKERS IN THE MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

ZVONKO RUMBOLDT*

Deskriptori: Beta-adrenergički blokatori – terapijska upotreba; Antihipertenzivi – terapijska upotreba; Hipertenzija – farmakoterapija

Sažetak. Razmotrene su trenutačne dvojbe oko uloge β-adrenergičkih blokatora u liječenju arterijske hipertenzije. Autor smatra da ti lijekovi doista nisu prikladni za starije hipertoničare, navlastito u primarnoj prevenciji moždanog udara. Dijabetogeni i aterogeni potencijal ovih lijekova nije osobit, a među postojećim predstavnicima nema bitnih razlika (atenolol možda ima stanovite male nedostatke). Ovi lijekovi za sada ostaju među antihipertenzivima prve linije za mlađe hipertoničare, a u slučaju apsolutnih indikacija ili nepodnošenja drugih antihipertenziva treba ih propisati svim hipertoničarima, kao što je Hrvatsko društvo za hipertenziju zaključilo još 1999. godine.

Descriptors: Adrenergic beta-antagonists – therapeutic use; Antihypertensive agents – therapeutic use; Hypertension – drug therapy

Summary. Discussed is the actual controversy concerning the role of β-adrenergic blocking agents in the treatment of arterial hypertension. The author argues that these drugs are not suitable for elderly hypertensive patients, particularly in primary stroke prevention. The diabetogenic and atherogenic potential of these agents is marginal, and there are no marked differences between the available β blockers (atenolol has possibly some slight disadvantages). However, for the time being these drugs remain in the first line antihypertensive armamentarium for the younger hypertensive patients; for compelling indications or intolerance of other antihypertensives should be prescribed to any patient, as Croatian Society of Hypertension concluded in 1999.

Liječ Vjesn 2007;129:237–240

Racionalna terapija temelji se na trajnoj kritičkoj prosudbi činjenica u svjetlu novih znanstvenih podataka. Nerijetko smo ipak svjedoci pretjerane revnosti pri uvođenju novih ili pri isključivanju postojećih terapijskih postupaka. Tako je prije desetak godina podignuta neprimjerena povika glede potencijalnih opasnosti antagonista kalcija, na što sam reagirao argumentima[1,2] koji su danas općenito prihvaćeni. Čini mi se da je danas »u modi« osuđivanje vodećeg mjesta β-adrenergičkih blokatora u liječenju arterijske hipertenzije.[3–6] Razmotrimo činjenice.

Messerli i sur. već su prije desetak godina[7] upozorili na slabiju djelotvornost ovih lijekova u starijih hipertoničara, što je prihvaćeno i u smjernicama Hrvatskog društva za hipertenziju [»... Ne preporučuju se u slučaju hiperlipoproteinemije (navlastito fenotip IV) ili opstrukcijske arteriopatije, *kao ni starijim osobama*...«].[8] Nakon toga su Lindholm i sur. provjerili i potvrdili iste stavove,[3] da bi ih kasnije upotpunili pažljivom metaanalizom 18 randomiziranih pokusa sa 105.951 ispitanikom.[4] Pokazali su da liječenje β-blokatorima doduše smanjuje vjerojatnost apopleksije u odnosu na placebo za nekih 19%, ali i da je slabije djelotvorno u tom smislu od drugih antihipertenziva za oko 16%, posebno na pojavnost moždanog udara.[4] Zaključili su da β-blokatori više ne idu u lijekove prvog izbora u primarnoj prevenciji srčanožilnih komplikacija hipertoničara. Slične su podatke nakon toga objavili i Opie i sur.[5] metaanalizom 13 pokusa s ukupno 91.561 ispitanikom (izbor studija se razlikovao): β-blokatori su smanjivali rizik od moždanog udara za oko 20% u odnosu na placebo, ali su bili za 20–30% lošiji od antagonista kalcija i inhibitora renin-angiotenzinskog sustava (danas su to u dnevnoj kliničkoj praksi gotovo isključivo ACEI, tj. inhibitori konvertaze angiotenzina i ARA, tj. antagonisti receptora za angiotenzin II). Osim toga, utvrdili su da hipertoničari češće, većinom zbog nuspojava, prekidaju uzimanje β-blokatora nego diuretika ili renin-angiotenzinskih antagonista.[5] Nedavno su Lindholm i sur. u ALPINE pokusu (392 novootkrivena hipertoničara dobi 18–75 godina; jednogodišnja usporedba hidroklorotijazida uz eventualni dodatak atenolola prema kandesartanu uz dodatak felodipina)[9] utvrdili povišenja inzulina, glikemije, triglicerida te ukupnog i LDL-kolesterola u liječenih »starim« antihipertenzivima, uz pojavu šećerne bolesti u 9 tako liječenih, a samo u jednog liječenog »novim« agensima. Izračunali su da bi bilo dovoljno godinu dana liječiti tridesetak hipertoničara »novim« lijekovima da se izbjegne jedan novonastali dijabetes. Štoviše, naknadnom su analizom pokazali da su biokemijske promjene u tom smislu bile čak izrazitije u ispitanika <55 (n=192) nego u onih ≥55 godina (n=200).[6] I naši su autori,[10,11] pažljivom procjenom dostupnih podataka, netom

* **Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Mostar** (prof. dr. sc. Zvonko Rumbold, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Z. Rumboldt, Lovretska 1, 21 000 Split

Primljeno 20. prosinca 2006., prihvaćeno 10. svibnja 2007.

upozorili na potencijalne opasnosti diuretika i β-blokatora u tom smislu.

Budući da su β-blokatori apsolutno indicirani u *sekundarnoj* prevenciji, dakle u hipertoničara koji usto imaju koronarnu srčanu bolest (angina pektoris ili preboljeli infarkt miokarda) ili zatajivanje srca, odnosno neke druge medicinske indikacije (npr. hipertrofična kardiomiopatija, hiperkinetski krvotok, hipertireoza) te da imaju dobro poznate nuspojave i kontraindikacije (npr. astma, viši stupanj a-v bloka, izrazita sistolička hipertenzija), izgleda da se zapravo postavlja pitanje o njihovu mjestu u *primarnoj* prevenciji, tj. u liječenju izolirane esencijalne hipertenzije. Čini mi se da bi se u tom slučaju problem mogao raščlaniti u tri pitanja:

1. Jesu li β-blokatori doista drugorazredni antihipertenzivi za starije osobe?
2. Kakva je realna opasnost izazivanja šećerne bolesti tim lijekovima?
3. Postoje li i dodatni, povoljni ili nepovoljni mehanizmi, odnosno ima li razlike među dostupnim predstavnicima β-blokatora?

Pokušat ću navedenim redom upozoriti i na moguće odgovore.

1) Kao što spomenuh, odgovor na prvo pitanje je potvrdan. Nedavno su u tom smislu kanadski autori[12] objavili još jednu metaanalizu ishoda antihipertenzivnog liječenja. Obradili su 32 randomizirana pokusa s ukupno 145.811 ispitanika, ali su ih podijelili u dvije skupine: na one <60 i na one ≥60 godina života. Ustanovili su da u mlađih hipertoničara β-blokatori snižavaju ukupni srčanožilni rizik za oko 14% (uz 95% CI 0,74–0,99), što nije bio slučaj u starijih (11%; 95% CI 0,75–1,05). Osim toga, protektivni učinak β-blokatora pokazao se u mlađih čak povoljnijim od drugih antihipertenziva (prosječno bolji za 3%; 95% CI 0,88–1,07), dok je u starijih bio lošiji za prosječno 6% (95% CI 1,01–1,10). Ta je razlika bila još izrazitija glede pojavnosti moždanog udara u starijih hipertoničara: tu su β-blokatori ispali lošiji za prosječno 18% (95% CI 1,07–1,30).[12]

U čemu je stvar? Zašto su β-blokatori inferiorni drugim antihipertenzivima u suzbijanju kardiovaskularnih komplikacija, osobito moždanog udara, kod starijih hipertoničara? Sigurnog odgovora dakako nema, no u pitanju bi moglo biti nekoliko uzroka:

a) Izbor ispitanika u kliničke pokuse je takav da se u pravilu uključuju stariji hipertoničari, na većem riziku, da bi se u kraće vrijeme mogle utvrditi značajne razlike u ishodima ako je ispitivano liječenje doista djelotvorno. Tako dobivene podatke nije međutim pouzdano ekstrapolirati na cijelu populaciju jer se radi o fiziološki posebnim osobama.
b) Razlike u hemodinamici hipertenzije: u starijih je adrenergički tonus niži, tlak pulsa veći, a minutni volumen manji, pa su i očekivani učinci blokiranja β-adrenergičkih receptora slabiji.[3]
c) Manje izdašno snižavanje povišenog arterijskog tlaka (npr. u ASCOT-BPLA studiji[13]), koje može biti posljedica subdoziranja, nedovoljne suradljivosti ili inherentno slabijeg učinka β-blokatora u starijih hipertoničara.
d) Čak i uz jednako sniženje srednjeg arterijskog tlaka izmjereno na periferiji, npr. u ili na radijalnoj arteriji, β-blokatori povećavaju tlak pulsa i nedovoljno snižavaju tenziju u velikim žilama starijih osoba (npr. u CAFE studiji[14]), što pogoduje makrovaskularnim komplikacijama.
e) Nepovoljna metabolička, dijabetogena i aterogena nuzdjelovanja ovih lijekova (vidi niže).

Bilo kako bilo, upozorenje Messerlija i sur.[7] danas je samo dobilo na aktualnosti:[3–6,11] *esencijalnim hipertoničarima, starijim od 55 do 60 godina, a bez dodatnih, apsolutnih indikacija za β-blokatore, ovi su lijekovi lošiji prvi izbor, osobito za prevenciju moždanog udara*. Kod mlađih hipertoničara, navlastito onih s povišenim adrenergičkim tonusom i hiperkinetskim krvotokom, oni ostaju lijekovi prvog izbora.

2) Blokatori β-adrenergičkih receptora mogu poremetiti glikoregulaciju na više načina, npr. sniženjem lučenja inzulina, smanjenjem periferne perfuzije i utiliziranja glukoze te poticanjem glikogenolize.[15] U tom smislu postoji niz kliničkih dokaza (npr. 20–32% veća vjerojatnost novonastale šećerne bolesti[15,16]), no praktične su implikacije, bar za sada, marginalne. Tomu navodim nekoliko razloga. Nisu naime sva istraživanja pokazala takve ni tolike metaboličke otklone. Primjerice, mi smo na stranicama ovog časopisa prije 10 godina objavili rezultate križanog pokusa s 55 hipertoničara, dobi 53,9±8,8 godina, koji su po 6 mjeseci primali ili hidroklorotijazid, 25 mg/dan, ili propranolol, 120 mg/dan.[17] Srednji arterijski tlak je svakom intervencijom značajno snižen za oko 10%, dok su promjene glikemije i kolesterolemije bile neznačajne, osim značajnih *sniženja* kolesterola u 3. mjesecu pokusa uz propranolol i glikemije u 10. mjesecu uz diuretik. Tada smo zaključili: »Uporaba malih doza tijazidskih diuretika i/ili beta-blokatora uz obvezatno provođenje općih mjera, kao što je smanjenje tjelesne težine, kontrola hiperlipidemije i hiperglikemije, umjerena fizička aktivnost, prestanak pušenja i smanjenje soli u prehrani, prihvatljiva su, a ujedno najjeftinija i najučinkovitija terapijska rješenja za većinu blagih do umjerenih hipertoničara.«[17] Nadalje, u poznatom UKPDS 39 pokusu atenolol se pokazao čak djelotvornijim od kaptoprila u radikalnom smanjenju moždanih udara i drugih srčanožilnih komplikacija hipertenzivnih dijabetičara.[18] Tomu u prilog ide i nedavna metaanaliza,[19] koja je potvrdila da je za dijabetičare najvažnija dobra, intenzivna kontrola povišenog arterijskog tlaka, bez obzira na primijenjeni lijek, na što je upozorio i ALLHAT, najveći do danas provedeni pokus antihipertenzivne farmakoterapije.[20]

Imajući u vidu potpuno nezadovoljavajuću razinu kontrole hipertenzije u našoj zemlji (svega oko 8% liječenih postiže normotenziju),[21] ovo bi se pitanje moglo zaključiti tvrdnjom da je *dijabetogeni učinak β-blokatora moguć, ali zanemarivo malen za naše okolnosti*, gdje se ignoriraju opće mjere (npr. redukcija tjelesne mase i drugih sastavnica metaboličkog sindroma), a farmakoterapija provodi površno i epizodno.[8]

3) Možda bi se atenololu mogli pripisati i stanoviti, marginalni nedostaci, koje ne dijeli s drugim predstavnicima ove skupine. Nedavno smo primjerice utvrdili da atenolol, za razliku od propranolola, ne smanjuje agregabilnost trombocita,[22] što bi moglo pridonijeti aterotrombotskom riziku ovog agensa.[23] U istom, akutnom pokusu (20 hipertoničara tijekom 4 tjedna) ustanovili smo značajno povišenje triglicerida i LDL-kolesterola, dok su razine HDL-kolesterola značajno opale, što bi moglo predstavljati dodatni aterogeni poticaj.[22] Međutim, dugotrajnim liječenjem ti se otkloni obično vraćaju na ishodne vrijednosti, što smo pokazali šestomjesečnim praćenjem 100 bolesnika eksponiranih bopindololu, klortalidonu ili propranololu.[24] Ipak, takve bi minimalne promjene nakon višegodišnjeg liječenja mladih hipertoničara mogle postati klinički značajne,[25] navlastito ako se uz

β-blokatore istodobno uzimaju i tijazidski diuretici,[6,9–11,15,16] što valja provjeriti odgovarajućim, dugotrajnim i minucioznim kohortnim istraživanjima.[24]

Većina podataka iz uvodno prikazanih istraživanja[3–7] odnosi se na atenolol, koji je vjerojatno i danas najpopularniji i najviše propisivani β-blokator. Nije li možda baš taj spoj neprimjeren starijim hipertoničarima? Premda je moguće, nije nipošto sigurno da bi se analogni rezultati postigli i s drugim srodnicima, različitih farmakodinamskih osobina, posebno s novijim agensima, poput bisoprolola, karvedilola ili nebivolola. Postoje primjerice podaci o vrlo povoljnim metaboličkim učincima nebivolola,[26] no prema drugima[27] ni atenolol nije lošiji u izravnoj usporedbi. S druge strane, veliki SENIORS[28] pokus na 2.128 starijih (≥70 god.) dekompenziranih kardiopata pokazao je da nebivolol (prosječno 7,7 mg/dan) nakon ≥20 mjeseci uzimanja smanjuje smrtnost u odnosu na placebo za nekih 12% (HR 0,88, 95% CI 0,71–1,08). To je vrlo dobar, ali gotovo tri puta slabiji efekt od onoga koji je postignut primjenom bisoprolola, karvedilola ili metoprolola u istoj indikaciji.[29] Je li to dokaz terapijske inferiornosti nebivolola? Sumnjam. Premda je u ovom tekstu riječ o arterijskoj hipertenziji, a ne o zatajivanju srca, taj podatak ipak pokazuje kako se *rezultati dobiveni na jednoj podskupini (starije osobe) ne smiju izravno ekstrapolirati na cijelu populaciju.*[29,30]

Primjere suvremene diferencijalne terapije na temelju iznesenoga, a u svjetlu ovih razmišljanja i već objavljenih podataka[31,32] donosi tablica 1.

U našim okolnostima ne treba zapostaviti ni ekonomsku stranu liječenja hipertenzije. Premda se katkad tvrdi da razlika u cijeni praktički nema,[6] jednogodišnje liječenje klortalidonom u dnevnoj dozi od 12,5 mg košta u veleprodaji oko 100 kn, atenololom (50 mg) oko 250 kn, propranololom (120 mg) oko 260 kn, metoprololom (100 mg) oko 850 kn, bisoprololom (5 mg) oko 600 kn, a karvedilolom (25 mg) oko 930 kn. Liječenje lizinoprilom (20 mg) košta oko 900 kn, a ramiprilom (10 mg) oko 1600 kn, koliko otprilike iznosi i liječenje nižim dozama losartana, telmisartana ili valsartana (više doze, tj. 100 mg losartana, 80 mg telmisartana ili 160 mg valsartana 20–30% su skuplje).[33] Ako pretpostavimo da u Hrvatskoj ima oko milijun hipertoničara, onda se farmakoekonomski opravdanim propisivanjem antihipertenziva godišnje može lako uštedjeti oko milijardu zdravstvu nasušno potrebnih kuna!

Tablica 1. *Primjeri diferencijalne antihipertenzivne terapije (modificirano prema[31,32])*
Table 1. *Examples of different antihypertensive therapy (modified according to[31,32])*

Terapijska indikacija Indication	Prvi izbor First choice	Drugi izbor Second choice
Asimptomatski mlađi hipertoničar Asimptomatic young patient	BB + TIA	TIA ± ACEI (ARA)
Stariji hipertoničar, ISH Older hypertensive patient ISH	ACA ± ACEI (ARA)	TIA ± ACEI (ARA)
Dijabetes + proteinurija Diabetes + proteinuria	ACEI (ARA) ± TIA	ACA/BB ± TIA
Nakon infarkta; angina pektoris After myocardial infarction, angina pectoris	BB	ACEI (ARA)
Nakon CVI After CVI	TIA ± ACEI (ARA)	ACA ± ACEI (ARA)
Zatajivanje srca Heart failure	ACEI (ARA) ± TIA	ACEI (ARA) ± TIA + BB

ISH = izolirana sistolička hipertenzija/isolated systolic hypertension; ARA = antagonist receptora za angiotenzin II/angiotensin II receptor antagonist; CVI = cerebrovaskularni inzult/cerebrovascular accident; BB = β blokator/β blocator; TIA = tijazid/thyazide; ACEI = inhibitor angiotenzin konvertaze/angiotensine convertase inhibitor; ACA = antagonist kalcijskih kanala/calcium chanal antagonist

Evo dakle i mojih odgovora na uvodno postavljena pitanja:

1) Blokatori adrenergičkih β-receptora doista nisu lijekovi prvog izbora za starije, asimptomatske hipertoničare, no što je pacijent mlađi, to prije dolaze u obzir.
2) U odnosu na druge antihipertenzive, ovi lijekovi zajedno s diureticima povećavaju rizik od novonastale šećerne bolesti, ali je realna opasnost te nuspojave u nas malena.
3) Premda se β-blokatori međusobno razlikuju po nizu farmakokinetskih i farmakodinamskih osobina, kliničke su implikacije za sada minimalne.

Pretjerano ekstrapoliranje dostupnih znanstvenih dokaza nije uvijek i najbolji putokaz za praksu.[34] Držim stoga i zaključujem da *preporuke Hrvatskog društva za hipertenziju glede propisivanja β-blokatora u ovom trenutku ne treba mijenjati*, već da ih valja dosljedno primjenjivati, vodeći računa o osobitostima svake farmakološke intervencije. Ponavljam da *propisivanje β-blokatora kao antihipertenziva prve linije nije opravdano u primarnoj prevenciji starijih hipertoničara te da njihova kombinacija s diureticima može povećati sklonost javljanju dijabetesa tipa 2, o čemu valja posebno voditi računa u osoba s metaboličkim sindromom*. Najvažnije je inzistiranje na svrhovitom provođenju općih, nefarmakoloških mjera, uz primjereno uzimanje propisanih, individualno najprihvatljivijih lijekova.[8,31,32]

LITERATURA

1. *Rumboldt Z.* Povika na dihidropiridine: kako se postaviti danas? Liječ Vjesn 1996;118:44–5.
2. *Rumboldt Z.* Calcium antagonists after the nifedipine affair. Croat Med J 1996;37:226–8.
3. *Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH.* Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004;364:1684–9.
4. *Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O.* Should β-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension. A meta-analysis. Lancet 2005;366:1545–53.
5. *Bradley HA, Wijsonge CS, Volmink JA i sur.* How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2006;24:2131–41.
6. *Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O.* Beta blockers in primary hypertension: do age and type of beta blocker matter? J Hypertens 2006; 24:2143–5.
7. *Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U.* Are β-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. JAMA 1998;279:1903–7.
8. *Rumboldt Z.* Hrvatske smjernice suzbijanja arterijske hipertenzije iz 1999.: osvrt nakon godine dana. Liječ Vjesn 2000;122:155–9.
9. *Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P i sur.* Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertens 2003;21:1563–74.
10. *Aganović I, Dušek T.* Metabolički sindrom u bolesnika s hipertenzijom. Liječ Vjesn 2006;128:333–6.
11. *Kuzmanić D, Laganović M, Dika Ž i sur.* Antihipertenzivni lijekovi i rizik od novonastale šećerne bolesti. Liječ Vjesn 2006;128:336–41.
12. *Khan N, McAlister FA.* Re-examining the efficacy of beta blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. Can Med Assoc J 2006; 174:1737–42.
13. *Poulert NR, Wedel H, Dahlof B i sur.* Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet 2005;366:907–14.
14. The CAFE investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal re-

sults of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation 2006;113:1213–25.
15. *Taylor EN, Hu FB, Curhan CG.* Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. Diabet Care 2006;29:1065–70.
16. *Mancia G, Grassi G, Zanchetti A.* New-onset diabetes and antihypertensive drugs. J Hypertens 2006;24:3–10.
17. *Bagatin J, Rumboldt Z, Polić S i sur.* Biokemijske promjene u hipertoničara tijekom jednogodišnjeg križanog liječenja hidroklorotiazidom i propranololom. Liječ Vjesn 1996;118:11–6.
18. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. Br Med J 1998;317:713–20.
19. *Turnbull F, Neal B, Algert C i sur.* Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005;165:1410–9.
20. *Rumboldt Z, Rumboldt M.* ALLHAT pokus je presudio: tijazidi su zakon! Liječ Vjesn 2003;125:41–3.
21. *Jelaković B, Dika Ž, Kos J i sur.* Liječenje i kontrola arterijske hipertenzije u Hrvatskoj. BEL-AH istraživanje. Liječ Vjesn 2006;128:329–33.
22. *Punda A, Polić S, Rumboldt Z i sur.* Effects of atenolol and propranolol on platelet aggregation in moderate essential hypertension: randomized crossover trial. Croat Med J 2005;46:219–24.
23. *Beyan C, Kaptan K, Ifran A i sur.* Effects of atenolol and propranolol on platelet aggregation in moderate essential hypertension. Croat Med J 2005;46:695–7.
24. *Bagatin J, Sardelić S, Pivac N i sur.* Comparison of chlorthalidone, propranolol and bopindolol in six-month treatment of arterial hypertension. Int J Clin Pharmacol Res 1998;18:73–82.
25. *Zanchetti A, Mancia G.* Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. J Hypertens 1996;14:809–11.
26. *Hollenberg NK.* The role of beta-blockers as a cornerstone of cardiovascular therapy. Am J Hypertens 2005;18:165–8S.
27. *Fogari R, Zoppi AQ, Lazzari P i sur.* Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. J Hum Hypertens 1997;11:753–7.
28. *Flather MD, Shibata MC, Coats AJ i sur.* Randomized trila to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215–25.
29. *McMurray J.* Making sense of SENIORS. Eur Heart J 2005;26:203–6.
30. *Liberopoulos EN, Elisaf MS.* Clinical use of nebivolol in the treatment of chronic heart failure. Hell J Cardiol 2005;46:208–11.
31. *Rumboldt Z.* Klinična farmakologija antihipertenzijskih zdravil. U: Dobovišek J, Accetto R, ur. Arterijska hipertenzija. Ljubljana: Lek; 2004, str. 349–68.
32. *Rumboldt Z.* Prilagajanje antihipertenzijskega zdravila posamezniku. U: Dobovišek J, Accetto R, ur. Arterijska hipertenzija. Ljubljana: Lek; 2004, str. 369–81.
33. *Bencarić L.* Registar lijekova u Hrvatskoj, 49. izd. Zagreb: UPD; 2006.
34. *Zanchetti A.* Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? J Hypertens 2005;23:1113–20.

* * *

Vijesti
News

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

raspisuje

NATJEČAJ

za Spomen-zahvalnicu 50 godina neprekidnog članstva u Hrvatskome liječničkom zboru

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora članak 9. stavak 4. i Odluke 12. sjednice Glavnog odbora od 17. 04. 2007. godine, Spomen-zahvalnica **za 50 godina neprekidnog registriranog članstva u HLZ-u,** dodijelit će se svim članovima Zbora koji ispunjavaju traženi uvjet.

Podružnice HLZ-a dostavit će točan popis imena predloženika i godinu učlanjenja u HLZ Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja, najkasnije **do 10. listopada 2007. godine.** Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzimati u razmatranje.

Spomen-zahvalnice bit će objavljene na 116. redovitoj godišnjoj Skupštini HLZ-a 26. veljače 2008. godine i svečano uručene dobitnicima u podružnicama predloženih članova.