

Diuretici – puno više od terapije edema

Diuretics – More Than Just Treatment for Oedema

KRISTINA SELTHOFER-RELATIĆ

Zavod za bolesti srca i krvnih žila, KBC Osijek, J. Huttlera 4, Osijek
Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Osijek,
Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Cara Hadrijana 10E, Osijek

SAŽETAK Diuretici su dugi niz godina prisutni kao lijekovi za liječenje arterijske hipertenzije i simptomatska terapija srčanog zatajivanja. Tijekom proteklih godina pozicija diuretika u navedenim indikacijama dodatno je analizirana pa je temeljem brojnih studija zaključeno da je opravdana primjena tiazidskih diuretika u monoterapiji i u kombinacijama s drugim skupinama antihipertenziva kao vodeće skupine lijekova u liječenju hipertenzije, prevenciji moždanog udara, hipertenzivnoga srčanog zatajivanja te kod osoba starije životne dobi. Diuretici Henleove petlje i dalje su temelj terapije akutnog i kroničnoga srčanog zatajivanja, dok su novija istraživanja pozicionirala selektivne blokatore mineralokortikoidnih receptora u liječenju kroničnoga srčanog zatajivanja s utjecajem na tijek kardiovaskularnih ishoda. Lijekovi iz skupine osmotskih diuretika koji blokiraju glukoza / natrij kotransporter 2 (SGLT2) izazivajući glukozuriju efikasno snižavaju hiperglikemiju i HbA1c te su dio moderne terapije šećerne bolesti tipa 2 s mogućim dodatnim pozitivnim učincima u redukciji kardiovaskularnih neželjenih događaja.

KLJUČNE RIJEČI: diuretici, arterijska hipertenzija, zatajivanje srca, moždani udar, edemi

SUMMARY Diuretics have been present for many years as drugs for the treatment of arterial hypertension and as a symptomatic treatment of heart failure. Over the years, the position of diuretics for these indications has further been analysed. Numerous studies have shown that it is justified to use the thiazide diuretic as monotherapy and in combination with other antihypertensive drugs, as the leading group in the treatment of hypertension, stroke prevention, hypertensive heart failure and in the elderly. Loop diuretics remain the cornerstone of treating acute and chronic heart failure, while recent research has positioned selective mineralocorticoid receptor blockers in the treatment of chronic heart failure with an impact on the course of cardiovascular outcomes. Osmotic diuretics that block glucose / sodium cotransporter 2 (SGLT2) causing glucosuria and effectively reducing hyperglycemia and HbA1c are a part of modern therapy of type 2 diabetes mellitus with additional positive effects in the reduction of cardiovascular adverse events.

KEY WORDS: diuretics, arterial hypertension, heart failure, stroke, oedema

Pregled lijekova iz skupine diuretika

Prema definiciji, diuretici su lijekovi koji djeluju primarno na smanjenje reapsorpcije natrija (Na^+) i klora (Cl^-) iz filtriranog urina te posljedično dovode do gubitka vode smanjujući volumen ekstracelularne tekućine. Svoj učinak postižu djelovanjem na stanice nefrona ili mijenjanjem svojstava filtriranog urina (1). Indikacije za primjenu diuretika jesu: arterijska hipertenzija, stanja praćena retencijom tekućine (akutno/kronično srčano zatajivanje, nefrotski sindrom, ciroza jetre), elektrolitski disbalans (hiperkaliemija, hiperkalciurija), endokrinološki poremećaji (hiperaldosteronizam, nefrogeni dijabetes insipidus), stanja otrovanja radi eliminacije toksičnog agensa (2).

Prema kemijskoj strukturi, mehanizmu i mjestu djelovanja, dijelimo ih u nekoliko skupina:

1. diuretici Henleove petlje: furosemid, bumetanid, torasemid, etakrinska kiselina,
2. tiazidi i spojevi slični njima: hidroklorotiazid, klortalidon, metolazon, indapamid,

3. diuretici koji štede kalij: triamteren, amilorid,
4. antagonisti aldosteronskih receptora: spironolakton, eplerenon,
5. inhibitori karboanhidraze: acetazolamid,
6. osmotski diuretici: manitol,
7. antagonisti vazopresina: tolvaptan, liksivaptan, konivapt (3).

Povijesno gledano, diuretski učinak pojedinih tvari uočen je već tijekom 16. stoljeća, no tijekom sredine prošlog stoljeća započela je era razvoja modernih diuretika sintezom hidroklorotiazida, a potom i diuretika Henleove petlje te diuretika koji štede kalij s primjenom u području simptomatskog liječenja akutnog i kroničnoga srčanog zatajivanja te kao monoterapija ili u kombinaciji u liječenju arterijske hipertenzije. Najnoviju eru diuretika iz skupine selektivnih blokatora aldosteronskih receptora s potpuno novim aspektom liječenja kroničnoga srčanog zatajivanja – utjecaj na smjer bolesti i ishode liječenja – označava eplerenon (1, 4).

Klinička primjena diuretika i karakteristike

TABLICA 1. Pregled diuretika koji se rabe u liječenju kardiovaskularnih bolesnika (3)

KLINIČKA PRIMJENA U LIJEČENJU KARDIOVASKULARNIH BOLESNIKA						
VRSTA	UČINAK	KLINIČKA PRIMJENA	NEŽELJENI UČINCI	POČETAK DJELOVANJA	VRIJEME POLUŽIVOTA	EKVIPOTENTNE DOZE
1. DIURETICI HENLEOVE PETLJE						
furosemid	blokiranje Na ⁺ /Cl ⁻ /K ⁺ transportera u uzlaznom kraku Henleove petlje	akutno i kronično srčano zatajivanje, arterijska hipertenzija	poremećaji elektrolita i acidobaznog statusa, hipovolemija i hipotenzija kod starijih osoba, ototoksično u kombinaciji s pojedinim antibioticima	intravenski - 30 min, peroralno 1 h	1 - 2 h	40 mg
torasemid	blokiranje Na ⁺ /Cl ⁻ /K ⁺ transportera u uzlaznom kraku Henleove petlje	akutno i kronično srčano zatajivanje, arterijska hipertenzija	poremećaji elektrolita i acidobaznog statusa, hipovolemija i hipotenzija kod starijih osoba, ototoksično u kombinaciji s pojedinim antibioticima	intravenski/peroralno 1 - 2 h	2 - 5 h	10 mg
2. TIAZIDSKI DIURETICI						
hidroklorotiazid	blokiranje Na/Cl transportera u distalnom tubulu	arterijska hipertenzija	negativan učinak na metabolički profil, intolerancija glukoze, elektrolitski disbalans	2 h	4 h	25 mg
indapamid	blokator Na/Cl transportera u distalnom tubulu + vazodilatatorni učinak	arterijska hipertenzija	elektrolitski disbalans, giht	1 - 2 h	14 - 24 h	2,5 mg
3. BLOKATORI MINERALOKORTIKOIDNIH RECEPTORA						
spironolakton	neselektivni blokator MRA*	kronično srčano zatajivanje	hiperkaliemija, ginekomastija, poremećaj menstruacije, testikularna atrofija	1 - 3 h	9 h	50 - 100 mg
eplerenon	selektivni blokator MRA* (manje afiniteta za progesteron i androgene receptore)	kronično srčano zatajivanje	hiperkaliemija	2 h	3 - 5 h	25 - 50 mg

Diuretici u liječenju arterijske hipertenzije

Diuretici čine osnovu antihipertenzivne terapije još od 1977./78. godine prema izvješću Joint National Committee (JNC) i Svjetske zdravstvene organizacije (WHO). G. 2003. klasificirani su kao lijek prvog izbora za početak liječenja hipertenzije prema JNC-u i WHO / International Society of Hypertension Guidelines (5). Smjernice Europskoga kardiološkog društva (ESC) / Europskog društva za hipertenziju (ESH) iz 2003. i 2007. analizirale su brojne studije o antihipertenzivnim i dodatnim učincima terapije te su i najveće metaanalize pokazale da nema klinički relevantnih razlika u klasama antihipertenzivnih lijekova (6). Stoga, prema vrijedećim preporukama ESC / ESH iz 2013., diuretici se trebaju razmotriti za početak i nastavak liječenja hipertenzije ravnopravno u odnosu prema beta-blokatorima, kalcijским antagonistima, ACE-inhibitorima, blokatorima AT-receptora, kao monoterapija ili u kombinacijama (5, 7). Snižavanje krvnog tlaka dokazano smanjuje kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, stoga je zadaća učinkovito snižavanje arterijskog tlaka radi smanjenja rizika od moždanog udara i srčanog zatajenja. U brojnim studijama željeni se učinak postiže upravo antihipertenzivnim kombinacijama temeljenima na diuretskoj terapiji (5).

Prednosti diuretika:

1. Srčano zatajivanje (SZ): diuretici su vrlo efikasni u prevenciji razvoja srčanog zatajivanja kod osoba s hipertenzijom (HYVET – 64%tna redukcija rizika od razvoja SZ-a kod starijih osoba; ALLHAT – klortalidon je bolji od doksazosina, lizinopрила i amlodipina u prevenciji SZ-a; ACCOMPLISH – kombinacija benazeprila s diuretikom učinkovita je kao i kombinacija s kalcijским antagonistom u prevenciji SZ-a).
2. Moždani udar (MU): diuretici su učinkoviti u redukciji morbiditeta i mortaliteta moždanog udara (PROGRESS – kombinacija indapamida i perindopрила reducira rizik od MU-a za 43% u odnosu prema placebo, dok ga perindopril kao monoterapija reducira za 5%; ANBP2 (Australian National Blood Pressure Study) – fatalni MU dva puta je češći u osoba liječenih s ACEI u odnosu prema pacijentima liječenima diureticima; ALLHAT – klortalidon je bolji od doksazosina i lizinopрила kod osoba crne rase), jedino je studija ACCOMPLISH pokazala da je učinkovitija kombinacija benazeprila i amlodipina u odnosu prema kombinaciji s hidroklorotiazidom, no za prevenciju MU-a subanaliza je pokazala jednaku učinkovitost amlodipina i hidroklorotiazida. S obzirom na to da nijedna druga studija nije dokazala prednost kombinacije ACEI i kalcijskog blokatora, navedena studija nije dostatna za isključivanje diuretika iz prve linije terapije za liječenje hipertenzije prema smjernicama ESH / ESC-a iz 2013. godine.
3. Starija populacija: prevalencija hipertenzije raste u starijoj populaciji, osobito izolirane sistoličke hipertenzije (SHEP – klortalidon kod osoba s izoliranom sistoličkom hipertenzijom reducira rizik od MU-a 36%, velike neželjene kardiovaskularne

događaje 32%, smrtnost od svih uzroka 13%; ALLHAT – 57% uključenih ispitanika starijih od 65 godina s dokazima prednosti diuretika u redukciji sekundarnih rizika) (5, 7 – 9).

Nedostaci diuretske terapije jesu mogućnost nešto veće pojavnosti novonastale šećerne bolesti u odnosu prema primjeni ACE-inhibitora, blokatora AT-receptora i kalcijških blokatora, dok nema razlike u pojavnosti između diuretika i beta-blokatora. Prema metaanalizi, diuretici utječu na porast koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida (7, 10).

Kombinacije lijekova

Dostupni podaci iz randomiziranih kliničkih studija samo indirektno daju podatke o preferiranim kombinacijama lijekova u redukciji kardiovaskularnih ishoda. Samo tri studije daju podatke o dvojnoj kombinaciji antihipertenzivne terapije: ADVANCE – uspoređuje učinkovitost ACEI i diuretika u odnosu prema placebo; FEVER – uspoređuje učinak antagonista kalcija i diuretika u odnosu prema monoterapiji diuretikom; ACCOMPLISH uspoređuje isti ACEI u kombinaciji s diuretikom ili kalcijским blokatorom.

U velikom broju studija provedenih kod hipertenzivnih bolesnika, radi dokaza učinkovitosti na snižavanje arterijskog tlaka i redukciju neželjenih kardiovaskularnih ishoda, rabile su se kombinacije diuretika i ACEI (PROGRESS, ADVANCE, HYVET); diuretika i AT-blokatora (SCOPE, LIFE); diuretika i kalcijških antagonista (FEVER, VALUE); diuretika i beta-blokatora (SHEP, STOP). Jedina studija koja je direktno uspoređivala dvije kombinacije, diuretik/ACEI i ACEI/kalcijški blokator, kod svih ispitanika jest studija ACCOMPLISH koja je dokazala nadmoćnost kombinacije ACEI s kalcijским antagonistom. Rezultati ispitivanja su neočekivani s obzirom na rezultate svih drugih studija u kojima su upotrebljavani diuretici te je prema zaključku autora smjernica ESH/ESC-a iz 2013. g., rezultate studije potrebno provjeriti odnosno ponoviti istraživanje. Dobiveni rezultati mogu se eventualno tumačiti učinkovitošću kombinacije na centralni arterijski tlak. Vrijedeće smjernice za hipertenziju, kao i prethodne, preporučuju upotrebu fiksne kombinacije antihipertenziva radi bolje suradljivosti pacijenta i redovito provođenje preporučene terapije. S obzirom na dostupnost dvojnih (ACEI/diuretik, AT-blokator/diuretik, ACEI/CA-blokator, AT-blokator/CA-blokator) i trojnih kombinacija (ACEI/CA-blokator/diuretik i AT-blokator/CA-blokator/diuretik) u različitim kombinacijama doza, mogućnosti liječenja pacijenata su bolje (5).

Diuretici u liječenju srčanog zatajivanja – utjecaj na tijek kroničnoga srčanog zatajivanja

Eplerenon je lijek iz skupine blokatora aldosterona, selektivni antagonist mineralokortikoidnih receptora (MRA), bez učinka na glukokortikoidne ili androgene receptore. Odobren je kao dodatna terapija standardnoj optimalnoj terapiji za redukciju kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta kod odraslih osoba s kroničnim sistoličkim srčanim zatajivanjem (rEF) (11).

Studija EPHESUS dokazala je učinkovitost eplerenona dodanog standardnoj terapiji u znatnoj redukciji smrtnih ishoda od svih uzroka i kardiovaskularnih uzroka, rizika od hospitalizacije nakon preboljelog infarkta miokarda (IM) s reduciranom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (LK) i srčanim zatajivanjem. Kod pacijenata s oštećenom sistoličkom funkcijom LK i srčanim zatajivanjem nakon IM-a dokazala je 15%-tnu redukciju rizika od smrtnog ishoda svih uzroka i 13%-tnu redukciju smrtnog ishoda od kardiovaskularnih uzroka i komplikacija u odnosu prema pacijentima liječenima standardnom terapijom. Blokada aldosterona prevenira remodelaciju klijetke i odlaganje kolagena kod pacijenata s disfunkcijom lijeve klijetke nakon IM-a i utječe na brojne patofiziološke mehanizme koji su važni u prognostičkom ishodu nakon IM-a (4). U daljnjim istraživanjima EMPHASIS-HF studija ispitivala je učinkovitost eplerenona dodanog standardnoj terapiji u odnosu prema placebo kod pacijenata sa srčanim zatajivanjem NYHA II i EF \leq 35% s obzirom na povezanost potrebe rane rehospitalizacije i rizika od kardiovaskularne smrtnosti u osoba sa srčanim zatajivanjem. Dokazala je učinkovitost eplerenona u prevenciji potrebe rane rehospitalizacije nakon hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja ili akutnoga koronarnog sindroma kod pacijenata sa sistoličkim srčanim zatajivanjem i blagim simptomima (12). Temeljem ovih dokaza Europsko kardiološko društvo za srčano zatajivanje preporučilo je upotrebu MRA za redukciju hospitalizacija zbog srčanog zatajivanja i ranoga smrtnog ishoda kod pacijenata s perzistirajućim smetnjama (NYHA II–IV) i EF \leq 35% unatoč primjeni ACE-inhibitora ili AT-blokatora i beta-blokatora (13). Najčešća nuspojava lijeka bila je hiperkalemija, što je poznato kao moguća nuspojava ove klase lijekova, dok se ginekomastija javlja u manje od 1% slučajeva, što je posljedica selektivnosti učinka. Današnji najveći problem primjene i neselektivnih i selektivnih aldosteronskih antagonista jest njihova nedostatna primjena kod pacijenata s pogoršanjem simptoma srčanog zatajivanja i visokim rizikom od neželjenih događaja (11, 14).

Osmotski diuretici – inhibitori SGLT2 i utjecaj na kardiovaskularne ishode

Šećerna bolest tipa 2 jedna je od kroničnih bolesti s najvećom prevalencijom i velik je javnozdravstveni problem. S obzirom na to da su preporuke o potrebi promjene stila života nedostatne, nužna je farmakološka terapija. Prva linija liječenja je metformin, potom se dodaju preparati sulfonilureje ili katkad glitazoni prije započinjanja liječenja inzulinom. No, sulfonilureja, glitazoni i inzulin uzrokuju porast tjelesne težine koja može utjecati na pogoršanje inzulinske rezistencije. Procjenjuje se da će 65% osoba koje boluju od šećerne bolesti umrijeti od posljedica bolesti kardiovaskularnog sustava, stoga bi bilo idealno da antidijabetici osim učinka na glikemiju i HbA1c imaju pozitivan učinak na smanjenje kardiovaskularnih neželjenih ishoda (15).

Glukoza se filtrira u bubrezima i reapsorbira u proksimalnim tubulima. Ukupno, 98% urinarne glukoze transportira se kroz

membranu proksimalnog tubula putem natrij / glukoza kotransportera 2 (*sodium-glucose cotransporter 2*, SGLT2). Mutacija SLC5A2-gena rezultira defektnim SGLT2-proteinom s posljedničnom značajnom glukozurijom. Terapijska opcija u liječenju šećerne bolesti tipa 2 je preslikavanje efekta SLC5A2-mutacije i reduciranje reapsorpcije bubrežno filtrirane glukoze (15, 16).

Osmotski diuretici su lijekovi koji inhibiraju kotransporter natrija / glukoze 2, dovodeći do smanjene reapsorpcije filtrirane glukoze, glukozurije i smanjenja povišene koncentracije glukoze u plazmi. Zbog specifičnog mehanizma djelovanja imaju komplementaran učinak s drugim antidijabetičkim lijekovima, mogu se primijeniti neovisno o trajanju šećerne bolesti i funkciji beta-stanica Langerhansovih otočića, djeluju neovisno o inzulinu. Učinkovito snižavaju razinu glukoze u plazmi i HbA1c, a njihov diuretiki učinak dovodi do sniženja sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka ($\approx 2 - 4 / 1 - 2$ mmHg) i smanjenja tjelesne mase (≈ 2 kg). Moguće nuspojave inhibitora SGLT2 jesu: poliurija, elektrolitski disbalans, zatvor, proljev, mučnina, bakterijske infekcije urinarnog trakta i gljivične genitalne infekcije (16).

Prema studiji EMPA-REG OUTCOME s empagliflozinom kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 i visokim kardiovaskularnim rizikom dokazan je pozitivan efekt na smanjenje kardiovaskularne smrtnosti za 38% i smanjenje svih uzroka smrti za 32% u odnosu prema placebo te je uočena i statistički značajno manja pojavnost hospitalizacija zbog kongestivnog zatajivanja srca. Smatra se da su multidimenzionalni uzroci takvih pozitivnih učinaka lijeka, kao što su učinak na elastičnost krvnih žila, funkciju miokarda i potrošnju kisika, kardioresnalni učinci, redukcija albuminurije i urata, smanjenje tjelesne težine i visceralnog tipa pretilosti te sniženje glikemije i arterijskog tlaka (17).

ZAKLJUČAK

Temeljem dosadašnjih studija i smjernica ESH i ESC-a diuretici ovisno o podskupinama i dalje zauzimaju važno mjesto u liječenju hipertenzije u monoterapiji i fiksnim kombinacijama, prevenciji moždanog udara i razvoja hipertenzivnoga srčanog zatajivanja. Novije skupine selektivnih MRA postaju temelj liječenja kroničnoga srčanog zatajivanja s utjecajem na neželjene kardiovaskularne ishode i potrebe rehospitalizacije, čime direktno utječu na kvalitetu života pacijenta te na ekonomski aspekt liječenja kardiovaskularnih bolesnika. Osmotski diuretici s primarnom indikacijom za liječenje šećerne bolesti tipa 2 pokazali su pozitivan efekt u redukciji kardiovaskularnih smrtnih ishoda, smrtnih ishoda od svih drugih uzroka te potrebu hospitalizacije zbog srčanog zatajivanja. Hrvatsko kardiološko društvo, temeljem vrijedećih smjernica ESC-a i provedenih kliničkih studija, preporučuje primjenu novijih skupina diuretika. Ograničenje u svakodnevnoj praksi uzrokuje činjenica da se takvi lijekovi trenutačno nalaze na B-listi lijekova ili su tek registrirani, što direktno utječe na postotak bolesne populacije liječene modernom terapijom.

LITERATURA

- Mavrić Ž, Zaputović L, Vitezić D. Diuretici. *Medicus* 2010;19:117–22.
- Vrhovac B i sur. Farmakoterapijski priručnik. 2007. Medicinska naklada, d. o. o.
- Harrison – Principi interne medicine. Prvo hrvatsko izdanje (prijevod 13. američkog izdanja), Split, Placebo 1997.
- Pitt B, Remme W, Zannad F i sur. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. *N Engl J Med* 2003;348:1309–21.
- Mansia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219.
- Mansia G, De Backer G, Dominiczak A i sur. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* 2007;16:135–232.
- Grossman E, Verdecchia P, Shamiss A, Angeli F, Reboldi G. Diuretic treatment of hypertension. *Diabetes Care* 2011 May;34 Suppl 2:S313–9.
- ALLHAT Officers and coordinators for ALLHAT collaborative research group. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–97.
- PROGRESS collaborative group. Randomised trial of a perindopril based blood pressure lowering regime among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41.
- Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–7.
- Eplerenone (Inspra) (25 mg Tablet and 50 mg Tablet): As an Adjunct to Standard Therapy to Reduce the Risk of Cardiovascular Mortality and Hospitalization for Heart Failure in Patients With NYHA Class II Systolic Chronic Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CADTH Common Drug Reviews 2014:1451–62.
- Girerd N, Collier T, Pocock S i sur. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial. *Eur Heart J* 2015;36:2310–7.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i sur. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. ePub 2016 May 20.
- Huynh K. Finerenone vs eplerenone for patients with HFrEF. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:381. doi:10.1038/nrcardio.2016.82.
- Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;2(5) pii: e001007. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001007.
- Rahelić D, Altabas V, Bakula M i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Dostupno na: www.hzjz.hr/wp/HR-smjernice-za-lijecenje-sacerne-bolesti-tipa-2.pdf. Datum pristupa: 7. 9. 2016.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM i sur.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Kristina Selthofer-Relatić,
dr. med., spec. kardiolog
Zavod za bolesti srca i krvnih žila, KBC Osijek,
J. Huttlera 4, 31000 Osijek
e-mail: selthofer.relatic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

4. 9. 2016. / September 4, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

27. 9. 2016. / September 27, 2016