



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET



Adnan Mušanović

**PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST ARTERIJSKOG KRVNOG
PRITISKA U PREDIKCIJI HIPERTROFIJE LIJEVE
KOMORE MIOKARDA KOD PACIJENATA NA
HEMODIJALIZI**

DOKTORSKA DISERTACIJA

BANJALUKA, 2022.



UNIVERSITY OF BANjA LUKA
FACULTY OF MEDICINE



Adnan Mušanović

**PROGNOSTIC VALUE OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE IN
THE PREDICTION OF LEFT MYOCARDIAL
HYPERTROPHY IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS**

DOCTORAL DISSERTATION

BANjA LUKA, 2022.

Mentor: Prof.dr Branislav Gašić

Naslov doktorske disertacije: Prognostička vrijednost arterijskog krvnog pritiska u predikciji hipertrofije lijeve komore miokarda kod pacijenata na hemodijalizi

Rezime: Hipertrofija lijeve komore srca je faktor rizika za mortalitet u opštoj populaciji kao i u pacijenata na hroničnom programu hemodijalize, dok je hipertenzija u pacijenata na dijalizi važan faktor rizika za razvoj ovog poremećaja srca. Odnos između hipertenzije i hipertrofije lijeve komore je kompleksniji u uremiji nego u opštoj populaciji zbog izražene volumne komponente u uremiji. Pokazano je da je veći uticaj viška tečnosti od same hipertenzije na preživljavanje, a i mnogi autori nisu našli povezanost između hipertenzije i preživljavanja na dijalizi kada se mjeri krvni pritisak standardno, tj. neposredno pred tretman hemodijalize.

Cilj istraživanja je bio pokazati da predijalizna hipertenzija verifikovana prosječnim dvomjesečnim vrijednostima krvnog pritiska može predvidjeti hipertrofiju lijeve srčane komore u pacijenata na hroničnoj hemodijalizi.

U retrospektivno-prospektivnu kohortnu studiju je uključeno 97 pacijenata na hroničnom programu hemodijalize u dijaliznom centru Doboј u period juli - septembar 2017. Svim ispitanicima su mjerene preddijalizne, intradijalizne i postdijalizne vrijednosti krvnog pritiska te urađen ehokardiografski pregled srca.

Rezultati studije su pokazali da je dvomjesečni predijalizni srednji krvni pritisak nezavisni pozitivni prediktor indeksa mase lijeve komore. Dvomjesečne intradijalizne vrijednosti dijastolnog krvnog pritiska i volumno opterećenje su se pokazali kao nezavisni pozitivni prediktori indeksa mase lijeve komore.

Ključne riječi: hronična bolest bubrega, hemodijaliza, hipertrofija, hipertrofija lijeve komore

Naučna oblast: Urologija, nefrologija

Naučno polje: Medicina

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifrarniku: B560

Tip odabrane licence Kreativne zajednice (Creative Commons): Autorstvo--nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima

Menthor: Prof.dr Branislav Gašić

Doctoral thesis: Prognostic value of arterial blood pressure in the prediction of left myocardial hypertrophy in patients on hemodialysis

Summary: Left ventricular hypertrophy is a risk factor for mortality in the general population and patients on a chronic hemodialysis program, while hypertension in dialysis patients is a significant risk factor for developing this heart disorder. The relationship between hypertension and left ventricular hypertrophy is more complex in uremia than in the general population due to the pronounced volume component that occurs in uremia. It has been shown that excess fluid from hypertension alone has a greater impact on survival, and many authors have not found an association between hypertension and survival on dialysis when blood pressure is measured as standard, i.e. immediately before hemodialysis treatment.

The study aimed to show that predialysis hypertension verified by average two-month blood pressure values can predict left ventricular hypertrophy in patients on chronic hemodialysis. The retrospective-prospective cohort study included 97 patients in the chronic hemodialysis program at the Doboj Dialysis Center from June to September 2017. All subjects had predialysis, intradialysis, post-dialysis blood pressure values, and echocardiographic heart examination.

The study results showed that two-month predialysis mean blood pressure was an independent positive predictor of the left ventricular mass index. In addition, two-month intradialysis values of diastolic blood pressure and volume load were shown to be independent positive predictors of the left ventricular mass index.

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, hypertension, left ventricle hypertrophy

Scientific area: Urology, nephrology

Scientific field: Medicine

Classification code of the scientific area by CERIF codebook: B 560

Creative Commons licence: Attribution-NonCommercial-ShareAlike

Popis skraćenica

DP –dijastolni pritisak

ESRD- krajni stadij bubrežne bolesti (eng. end - stage of renal disease)

HBB - Hronična bubrežna bolest

HD - Hemodializa

IMLK – indeks mase lijeve komore

KP-krvni pritisak

KVB – kardiovaskularne bolesti

LVEF- ejekcionalna frakcija lijeve komore

LVH- hipertrfija lijeve komore (eng hypertrophy of left ventricle)

PVO –periferni vaskularni otpor

RAH - Rezistentna hipertenzija

RAAS-renin-angiotenzin-aldosteron sistem

SKP – srednji krvni pritisak

SP-sistolni pritisak

TSBB - terminalni stadij bubrežne bolesti

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Arterijski krvni pritisak i faktori koji utiču na njegovu vrijednost	1
1.2. Hipertenzija	2
1.2.1. Nervna etiologija	5
1.2.2. Ishrana s visokim udjelom natrijem i niskim udjelom kalijem	5
1.2.3. Bubrežni mehanizmi: prekomjerni unos natrija – pritisak natriureza	6
1.2.4. Rezistentna hipertenzija	6
1.2.5. Liječenje hipertenzije	8
1.2.6. Prevencija hipertenzije	8
1.3. Hipertenzija i njene komplikacije	9
1.3.1. Hipertenzija i kardiovaskularne bolesti.....	9
1.3.2. Hipertenzija i bolesti centralnog nervnog sistema	11
1.3.3. Hipertenzija i bubrežne bolesti.....	13
1.3.4. Makrovaskularne komplikacije hipertenzije	14
1.3.5. Mikrovaskularne komplikacije hipertenzije	16
1.4. Hipertrofija lijeve komore	17
1.5. Hronična bubrežna bolest.....	18
1.5.1. Klinička slika.....	20
1.5.2. Definicija i stadiji HBB.....	21
1.5.3. Skrining za HBB	22
1.5.4. Komplikacije HBB	23
1.5.4.1. Hipertenzija	24
1.5.4.2. Kardiovaskularne komplikacije.....	24
1.5.4.3. Anemija	25

1.5.4.4. Poremećaj mineralizacije kostiju.	25
1.5.4.5. Retencija soli i vode.	26
1.5.4.6. Metabolička acidoza i poremećaji elektrolita.....	26
1.5.4.7. Uremija.....	26
1.5. Hemodializa	27
1.5.1. Komorbiditeti i komplikacije kod hemodializnih pacijenata	29
1.6. Hemodializa, hipertenzija i hipertrofija lijeve komore	30
2. RADNA HIPOTEZA	34
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	35
<u>3.1. Osnovni cilj istraživanja.....</u>	<u>35</u>
<u>3.2. Sekundarni ciljevi.....</u>	<u>35</u>
4. PACIJENTI I METODE	36
4.1. Pacijenti	36
4.2. Metode.....	38
4.2.1. Mjerenje krvnog pritiska	38
4.2.2. Ehokardiografska mjerenja	39
4.3. Statistička obrada podataka	41
5. REZULTATI	42
6. DISKUSIJA.....	68
7. ZAKLJUČCI	89
8. LITERATURA	90

1. UVOD

1.1.Arterijski krvni pritisak i faktori koji utiču na njegovu vrijednost

Arterijski krvni pritisak je sila kojom krv stvara pritisak na jedinicu površine krvnog suda. Pritisak koji nastaje tokom sistolne faze srčanog ciklusa je sistolni krvni pritisak i njegova fiziološka vrijednost kod odrasle zdrave osobe iznosi 120 mmHg. Pritisak koji nastaje tokom dijastolne faze srčanog ciklusa je dijastolni krvni pritisak i njegova normalna vrijednost kod odrasle zdrave osobe iznosi 80 mmHg. Termin pulsni pritisak predstavlja razliku sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i u fiziološkim okolnostima iznosi 40 mmHg. Srednji arterijski pritisak predstavlja prosjek vrijednosti pritisaka mjerjenih u određenom vremenskom razdoblju, a matematički se može predočiti formulom:

$$SKP = DP + \frac{1}{3} (SP - DP)$$

gdje je SKP - srednji krvni pritisak, SP – sistolni pritisak, a DP - dijastolni pritisak.

Krvni pritisak (KP) se mjeri kroz dvije osnovne tehnike i to: direktnе i indirektnе. U kliničkoj praksi se najčešće koristi indirektna metoda korištenjem sfigmomanometra, koja mjeri KP sistema riječke cirkulacije. Mjerenja se provode sa živim ili aneroidnim sfigmomanometrima, a u posljednje vrijeme se sve više upotrebljava aneroidni sfigmomanometar (1).

Na vrijednost KP tokom mjerenja mogu uticati određeni faktori koji bi se prema preporukama istraživača trebali uzeti u obzir. Tokom monitornoga KP trebalo bi obratiti pažnju na emocionalno stanje ispitanika, njegov umor, obroke, pušačke navike, napunjenoću mjeđura, sobna temperatura, kao i položaj tijela ispitanika (1).

Kada se položaj tijela promijeni iz ležećeg ili sjedećeg u stojeći, zbog gravitacijskog učinka dolazi do nakupljanja krvi u donjim ekstremitetima, što rezultira smanjenjem venskog priljeva u srce, odnosno smanjenja udarnog volumena i pad sistolnog krvnog pritiska.

Za održavanje normalnog krvnog pritiska tijelo ima dvije vrste regulatornih mehanizma. Kratkoročni regulatorni i dugoročni regulatorni mehanizam. Kratkoročni regulatorni mehanizam naziva se i mehanizam barorefleksa. Dugoročni nivo arterijskog pritiska zavisi od

odnosa između arterijskog pritiska i izlučivanja soli i vode u urinu, na što utiču brojni faktori, uključujući aktivnost bubrežnog simpatičkog nervnog sistema (RSNA).

Na vrijednost KP utječu gustoća krvi, ubrzanje gravitacije i vertikalna duljina između srca i mjerenoj mjestu. Pri normalnim vrijednostima gustine krvi postoje razlike u pritisku po vertikalnoj duljini između srca i izmjerenoj mjestu, koje su 0,77 mm Hg/cm. Stoga, ako je prosječni pritisak na razini srca 100 mm Hg, pritisak cerebralne arterije koji je 50 cm viši od srca trebao bi biti 62 mmHg ($= 100 - [0.77 \times 50]$), a pritisak u donjim ekstremitetima, mjestu koje je 105 cm niže od srca treba biti 180 mm Hg ($= 100 + [0.77 \times 105]$) (2).

Krvni pritisak se posmatra kroz nekoliko parametara kardiovaskularnog sistema, uključujući: volumen krvi, srčani minutni volumen (količinu krvi koju srce pumpa u minuti), kao i ravnotežu arterijskog tonusa na koji utječe i intravaskularni volumen i neurohumoralni sistem. Održavanje fizioloških razina krvnog pritiska uključuje složenu interakciju različitih elemenata integriranog neurohumoralnog sistema u koji se ubrajaju renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS), ulogu natriuretičkih peptida i endotela, simpatički nervni sistem (SNS) i imunološki sistem. Neispravnost ili poremećaj faktora uključenih u kontrolu KP u bilo kojem od ovih sistema može s vremenom direktno ili indirektno dovesti do povećanja prosječne vrijednosti KP, varijabilnosti KP ili oboje, što rezultira oštećenjem ciljnih organa (na primjer, hipertrofijom lijeve komore i hipertenzijom) i drugim ishodima kardiovaskularnih bolesti (3).

1.2.Hipertenzija

Visoki arterijski KP, definisan kao hipertenzija se smatra među glavnim rizični faktorima za smrtni ishod i pojavu invalidnosti.

Tabela 1.1. Definicije hipertenzije temeljene na ESH / ESC smjernicama iz 2013. godine (3)

Kategorija	Podtip	Sistolni KP	Dijastolni KP
Kancelarijski KP	Nije primjenjivo	≥ 140	≥ 90
Ambulantni KP	Tokom dana (budno stanje)	≥ 135	≥ 85
	Tokom noći (spavanje)	≥ 120	≥ 70
	24 sata	≥ 130	≥ 80
Kućni KP	Nije primjenjivo	≥ 135	≥ 85

Nekoliko skupina etiologških faktora može biti osnova hipertenzije. Uobičajene odrednice primarne hipertenzije uključuju starenje, pretilost, otpornost na inzulin i pretjerani unos soli,

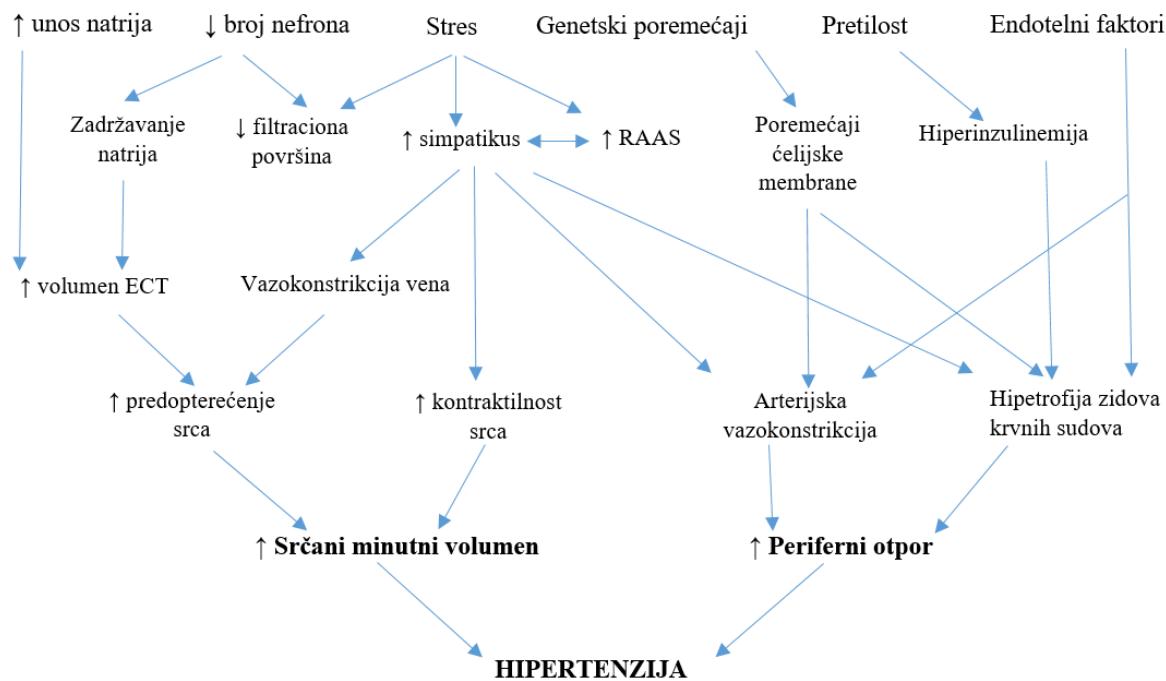
kalorija i alkohola (11). Ostali potencijalni čimbenici rizika koji su privukli pažnju posljednjih godina uključuju sjedeći način života, stres, depresiju, nizak unos kalija, nizak unos kalcija, intrauterino programiranje i događaje u ranom životu (4).

Međutim, u većini savremenih društava vrijednost sistolnog KP stalno i kontinuirano raste s godinama i kod muškaraca i kod žena, što se povezuje sa prirodnim procesom starenja čime se produžava izloženosti brojnim faktorima okoliša koji s vremenom povećavaju KP, poput prekomjerne konzumacije natrija, nedovoljnog unosa kalijuma iz prehrane, prekomjerne težine i pretilosti, unosa alkohola i tjelesnih neaktivnosti (3).

Najveća učestalost sa čak 90–95% slučajeva je multifaktorijska povezana sa genetikom i nazvana je „esencijalna“ ili primarna hipertenzija. Pozitivna porodična anamneza kod bolesnika s hipertenzijom u većini studija prisutna je kod 35% i 50% istih. Iako su rijetki, hipertenzivni fenotipi povezani su sa mutacijama u jednom genu (čini se da je genetski rizik češće izведен iz varijacija u barem 65 različitih lokusa) koji utiču na KP. Na progresiju s normotenzivnog na hipertenzivni fenotip među genetski predisponiranim pojedincima vjerojatno će utjecati kombinacija okolišnih, bihevioralnih i prehrambenih faktora (4).

Dosadašnja istraživanja su pokazala da postoji povezanost između arterijske hipertenzije i prekomjerne tjelesne mase kod djece i adolescenata. Pokazano je da se rizik od nastanka arterijske hipertenzije kod djece linearno povećava porastom indeksa tjelesne mase (ITM). Također uočeno je da je učestalost javljanja hipertenzije triput veća kod pretilih adolescenata u odnosu na iste s normalnom uhranjenosću. Međutim ne treba zanemariti činjenicu da će i ostali faktori, poput faktora okoline, određenih fizioloških i genetskih faktora odrediti utjecaj debljine na vrijednost KP. Povezanost hipertenzije i gojaznosti bazirana je na nekoliko potencijalnih patofizioloških mehanizama kao što su zadržavanje natrija u bubregu, povećan nivo renin-angiotenzina u krvi, pojačanu aktivnost simpatičkoga nervnog sistema, te disfunkcija endotela. Iako uzroci naglašene simptičke aktivnosti kod pretilih osoba i nisu dovoljno jasni njegova povećana aktivnost je odgovorna za povećanu tubularna reapsorpcija natrija, te njegovo posljedično zadržavanje. Potencijalni razlozi zašto je simptička aktivnost povećana kod gojaznosti su inzulinska rezistencija, reninsko-angiotenzinski sistem, povećani nivoi leptina, kao i psihološki stres. Endotelna disfunkcija je redovni pratilac gojaznosti. Dodatno, treba naglasiti da je pretilost povezana sa razvojem dislipidemije, koju karakteriše porast proaterogenih lipidnih frakcija- ukupnog holesterola, triglicerida i LDL holesterola, uz istovremeno smanjenje koncentracije anitaterogenog HDL holesterola. (5).

Izloženost zagađenom zraku i buci smatra se jednim od važnih rizika za nastanak hipertenzije. Pokazano je da osobe koje su izložene zagađenom zraku u kratkom vremenskom periodu koji su do tada bili normotenzivni doživljavaju porast krvnog pritiska, posebno porast dijastolog krvnog pritiska. Povezanost onečišćenog zraka i porasta krvnog pritiska vezuje se kroz nekoliko potencijalnih mehanizama, na način da sitne čestice stimuliraju pluća na refleksni odgovor s povećanim tonusom simpatikusa, dok izrazito sitne čestice ulaskom u krvotok posljedično uzrokuju oksidativni stres i vaskularne inflamatorne procese. Svi navedeni mehanizmi dovode do posljedičnog porasta krvnog pritiska. Pokazano je da trudnice koje su bile izložene udisanju onečišćenog zraka imaju veću šansu da svoje potomke dovedu u rizik za nastanak hipertenzije u djetinstvu. S druge strane veliki broj dosadašnjih istraživanja je pronašao pozitivnu povezanost između hipertenzije i izloženosti buci. Buka kroz direktni ili indirektni način uzrokuje hipertenziju, na način da povećava aktivnost simpatikusa, remeti fiziologiju spavanja i funkciju endotela. Već dobro poznata činjenica je da pušenje uzrokuje hipertenziju, jer favorizira nastanak ateroskleroze. S druge strane pušenje izaziva endotelnu disfunkciju, inflamaciju, dislipidemiju i trombozu (6).



Slika 1.1. Patofiziološki mehanizmi razvoja arterijske hipertenzije (3)

1.2.1. Nervna etiologija

Povećanje tonusa simpatičke nervne aktivnosti povezan je s povećanom frekvencijom srčanog rada, perifernim otporom, porastom nivoa noradrenalina i adrenalina u cirkulaciji, što u konačnici uzrokuje porast arterijskog pritiska. Prekomjerna simpatička aktivnost javlja se u ranoj primarnoj hipertenziji i u nekoliko drugih oblika hipertenzije, uključujući hipertenziju povezanu s pretilošću, apnejom u spavanju, ranim dijabetes melitusom i predijabetesom, te hroničnom bolešću bubrega i zatajenjem srca (6).

Međutim faktori koji dovode do povećanja tonusa simpatikusa kod esencijalne hipertenzije slabo su shvaćeni i uglavnom se temelje na hipotezama. Predloženi uzroci povišenog simpatičnog tonusa u osnovi hipertenzije mogu biti psihološke prirode, kao što su: anksioznost, bijes, emocionalne reakcije, izloženost stresu i dr., dok hormonalni i citokinski faktori uključuju leptin, grelin, adiponektin, vazopresin, neuropeptid Y, inflamatorne citokine, oksidativni stres i dr (7).

Važnost simpatičkog nervnog sistema u patogenezi hipertenzije definirana je raznim eksperimentalnim modelima. Modeli hipertenzije povezane s pretilošću pokazuju da su povećana aktivnost bubrežnog simpatičkog živca i prateće povećanje bubrežne reapsorpcije natrija ključni faktori za nastanak i hipertenzije i njeno održavanje. U eksperimentalnom animalnom modelu, štakori koji su dobivali dnevne infuzije fenilfrina tokom 8 sedmica razvili su hipertenziju. Međutim njihov KP se normalizirao prehranom s niskim udjelom soli nakon prekida liječenja fenilfrinom, ali nakon što je ponovno uveden prehrambeni režim s visokim udjelom soli, životinje su ponovno postale hipertenzivne (3).

1.2.2. Ishrana s visokim udjelom natrijem i niskim udjelom kalijem

Istraživanje u Kini je pokazalo da je ishrana s visokim udjelom natrija i niskim udjelom kalija važan faktor rizika za razvoj hipertenzije. Pokazano je da je 24-satno izlučivanje natrija u urinu iznosilo 2,3 g (100 mmol/dan), a sistolni / dijastolni krvni pritisak porastao je u prosjeku za 5–7/2–4 mm Hg. Istraživanje je pokazalo da je prosječni unos kuhinjske soli stanovnika starijih od 18 godina u Kini bio veći za 75,0% od preporučene količine unosa soli, dok je kinesko stanovništvo općenito bilo osjetljivo na natrij (8).

1.2.3. Bubrežni mehanizmi: prekomjerni unos natrija – tlačna natriureza

Ovaj mehanizam sugerira da je osnovni uzrok hipertenzije nemogućnost bubrega da izluči višak natrija iz organizma nakon njegovog prekomjernog unosa u organizam. Ova činjenica temelji se na dokazima da u nerazvijenim zemljama gdje ljudi konzumiraju malo natrija prevalenca hipertenzije je mala ili zanemariva. Također nekoliko studija je potvrdilo da je smanjenje unosa soli bilo povezano sa smanjenjem krvnog pritiska. Unos soli povećava krvni pritisak po mehanizmima ovisnim o volumenu:

- (1) Prekomjerni unos natrija uzrokuje hipertenziju na način da se povećava volumen ekstracelularne tekućine i preload, odnosno povećava se srčani minutni volumen.
- (2) Bubrežno zadržavanje natrija također povećava srčani minutni volumen.

Nezavisni mehanizmi a povezani sa hipertenzijom su učinci na centralni nervni sistem (CNS) posredovani angiotenzinom i povećanje simpatičke aktivnosti

Kod normotenzivnih osoba, nakon visokog unosa soli dolazi tranzitorno do povećanja KP-a, nakon čega se povećava bubrežna ekskrecija natrija i vode, odnosno smanjenje volumena ekstracelularne tekućine. Ovaj mehanizma vraća KP na normalnu vrijednost, što znači da visok pritisak uzrokuje veću eliminaciju natrija i vode. Pomenuti fenomen zove se natriureza i predstavlja održavanje ravnoteže natrija na račun povećanja arterijskog pritiska. Mehanizam uključuje suptilno povećanje glomerularne filtracije i smanjenu sposobnost apsorpcije putem bubrežnih tubula. Utvrđeno je da kod bolesnika sa primarnom hipertenzijom dolazi do resetovanja pritisak-natrij krivulje izlučivanja, što sprečava da se KP vrati u normalnu vrijednost (6).

1.2.4. Rezistentna hipertenzija

Rezistentna hipertenzija (RAH) je teško zdravstveno stanje koje se pojavljuje kod 9–18% hipertenzivnih bolesnika. Iz razloga što pokazuje veći potencijal za nastanak kardiovaskularnih komplikacija, ovaj poremećaj zahtijeva posebnu dijagnozu i liječenje. Heterogena etiologija, faktori rizika i komorbiditeti rezistentne hipertenzije trebaju sofisticiranu procjenu kako bi se potvrdila dijagnoza i odabrale najbolje terapijske mogućnosti koje bi trebale razmotriti promjene načina života, kao i farmakološki i interventni tretman (9).

Rezistentna hipertenzija je stanje povišenog pritiska kod kojeg se bez obzira na način tretiranja i dalje ne postiže zadovoljavajuća kontrola arterijskog pritiska. Ova bolest se može definisati kao stanje povišenog krvnog pritiska, koje se održava bez obzira na promjenu životnog stila uzimanju najmanje tri antihipertenzivna lijeka u punim dozama, od kojih je obavezan jedan diuretik. U posljednjih deset godina uočeno je povećanje prevalencije ovog tipa hipertenzije, te je učestalost ovog problema veća i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ovi pacijenti pokazuju povećanu učestalost oštećenja ciljnih organa u komparaciji s pacijentima kojima se uspješno postižu zadovoljavajuće vrijednosti arterijskog pritiska. Također pacijenti s RAH imaju tri puta veći rizik od neželjenih kardiovaskularnih incidenata (9).

Ovaj oblik hipertenzije je multifaktorijalno oboljenje, a najizražajniji faktori rizika za nastanak iste smatraju se starija životna dob, gojaznost, pušenje, prekomjeran unos natrija hranom, prekomjerno konzumiranje alkohola, prisustvo hipertrofije lijeve komore, hronična insuficijencija bubrega, dijabetes, patofiziološki izmjenjena reakcija barorefleksnog luka, hronični stres i dr (10).

Neizostavno je reći da postoje i sekundarni razlozi koji se dovode u etiološku vezu s ovim oboljenjem, a odgovorni su za 5-10% slučajeva RAH. Sekundarnim uzrocima smatraju se parenhimske bolesti bubrega, vaskularna hipertenzija, primarni aldosteronizam, obstruktivna apneja pri spavanju, dok rjeđi uzroci uključuju Cushingov sindrom, feohromocitom, disfunkciju štitnjače (hipertireoza), hiperparatiroidizam, koarktaciju aorte ili intrakranijalne tumore (9).

Rezistentna hipertenzija je povezana s lošijim ishodima kod pacijenata s nekim popratnim komorbiditetima. Na primjer, kod bolesnika s hroničnom insuficijencijom bubrega, RAH je povezana s većim rizikom za nastanak infarkta miokarda, moždanog udara, bolesti perifernih arterija, zatajenja srca i smrtnosti u usporedbi s bolesnicima bez RAH. Slično tome, kod bolesnika s ishemiskom bolešću srca RAH je povezan s višim stopom neželjenih događaja, uključujući letalni ishod, infarkt miokarda i moždani udar. Suprotno tome, RAH nije povezana s povećanim neželjenim kliničkim događajima kod bolesnika sa zatajenjem srca sa smanjenom ejakcionom frakcijom i može smanjiti rizik od rehospitalizacije povezane sa zatajenjem srca (11).

Dosadašnja istraživanja su pokazala da je relativni rizik od moždanog udara, infarkta miokarda, kongestivnog srčanog zatajenja i hronične bubrežne bolesti direktno zavisi od trenda rasta krvnog pritiska. Utvrđeno je da oboljeli od RAH imaju povećanu prevalenciju oštećenja ciljnih

organa. Najčešće posljedice RAH su povezane sa zadebljanjem intime i medije karotidnih arterija, hipertrofijom lijeve komore srca, mikroalbuminurijom i lezijom retine (10).

1.2.5. Liječenje hipertenzije

U liječenju hipertenzije koristi se široka lepeza antihipertenzivnih lijekova. Najčešće korištene klase antihipertenzivnih lijekova su: tiazidi i tiazidimi, beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), blokatori angiotenzinskih receptora, blokatori kalcijskih kanala, blokatori alfa 1 - adrenergičkih receptora, te vazodilatatori (12).

1.2.6. Prevencija hipertenzije

Povezanost hipertenzije i rizika od kardiovaskularnih bolesti (KVB) naglašava važnost liječenja hipertenzije, posebno kada je u pitanju teški oblik. Nadalje, također naglašava se važnost strategija za smanjenje rizika za nastanak KVB povezanih s višim krvnim pritiskom, odnosno kod osoba kod onih koji imaju KP viši od normalnog (prosječni sistolni BP 120–129 mmHg), ali ispod praga hipertenzije. Smanjenje KP kod odraslih s visokim normalnim KP (koje se u američkim smjernicama nazivaju povišenim KP) pruža potencijal za direktno smanjenje rizika od KVB i sprječavanje ili barem usporavanje dobne tendencije kod pojedinaca da razviju hipertenziju. U većini zemalja postoji snažna tendencija da KP, posebno sistolni KP, kao i prevalencija hipertenzije postepeno raste od djetinjstva do kasnijeg perioda života. Međutim, studije u izoliranim društvima koja imaju ograničeni kontakt s vanjskim svijetom ukazuju da visoki KP nije neizbjježna posljedica starenja te da je porast KP-a povezan s lokalnom migracijom članova izoliranih društava u vezi sa promjenama u prehrani, smanjenjem tjelesne aktivnosti i povećanom konzumacijom alkohola. Pokazalo se da su razne nefarmakološke intervencije učinkovite u snižavanju KP i prevenciji hipertenzije. Najučinkovitije intervencije su gubitak težine, smanjeni unos natrija, povećani unos kalija, povećana tjelesna aktivnost, smanjena konzumacija alkohola i dijete poput dijetalnih pristupa za zaustavljanje hipertenzije (dijeta kojom se kombiniraju nekoliko elemenata koji povoljno utječu na KP). Promjena životnog stila najbolji je način da pojedinac provede ove intervencije. Čak i mala poboljšanja u načinu života pojedinca mogu biti dragocjena. Brojne dosadašnje studije sugeriraju da bi pomak prema dolje za samo 2 mmHg u populacijskoj raspodjeli dijastolnog KP rezultirao 17% smanjenjem učestalosti hipertenzije, 14% smanjenjem rizika od moždanog udara i prolaznih ishemijskih napada i 6 % smanjenja rizika od koronarne bolesti. Javnozdravstvene intervencije

usmjereni na poboljšanja prehrane i povećanja tjelesne aktivnosti za koje se zna da snižavaju KP predstavljaju osnovu strategije za čitavu populaciju (3).

1.3. Hipertenzija i njene komplikacije

Prethodne studije izvijestile su da se nivo znanja i svijesti o liječenju hipertenzije kreće od 25 do 75%, a povezanost s pojmom komplikacija od 10 do 70% i u općoj populaciji i kod hipertenzivnih bolesnika širom svijeta. Iz tog razloga, prethodne studije zagovaraju institucionaliziranje obrazovnih programa radi povećanja znanja i svijesti zajednice o hipertenziji i usklađenosti pacijenata s programima liječenja i prevencije. Da bi ti programi bili učinkovitiji i uspješniji, najvažnije je raditi na podizanju svijesti pacijenata. Upoznavanje hipertenzivnih bolesnika i zajednice s faktorima rizika i komplikacijama hipertenzije može pomoći u postizanju željene kontrole hipertenzije i njezinih komplikacija (13).

Kao je jedan od glavnih javnozdravstvenih problema hipertenzija je 'tihi ubica' i smatra se rizikom za nastanak moždanog udara, infarkta miokarda, bubrežne disfunkcije, problema s vidom i dr (14).

1.3.1. Hipertenzija i kardiovaskularne bolesti

Postoje čvrsti dokazi da praćenje i liječenje hipertenzije sprečavaju kardiovaskularne bolesti i smanjuju smrtnost u srednjovjekovnoj populaciji u dobi od 50–65 godina. Čak i kod starijih odraslih osoba, snižavanje krvnog pritiska vjerojatno će biti korisno pod uvjetom da se liječenje dobro podnosi, usprkos nedostatku studija koje bi to podržale. Međutim, nedostaje kvalitetnih dokaza za povoljnu ravnotežu štetnosti i koristi za antihipertenzivno liječenje kod starijih odraslih osoba, posebno među najstarijim dobnim skupinama (> 80 godina) (15).

Hipertenzija je faktor rizika za koronarnu bolest srca. Njena patofiziologija uključuje hipertrofiju lijeve komore, disfunkciju koronarnog endotela, ubrzanu koronarnu aterosklerozu, abnormalno preoblikovanje koronarnih arterija, koronarnu mikrovaskularnu disfunkciju, i akumulaciju masnog tkiva u području epikardijuma. Shodno tome, postojeća koronarna bolest srca može predisponirati bolesnike s prethodnom hipertenzijom na pojačanu reperfuzijsku ozljedu miokarda. Teška mikrovaskularna ozljeda unutar zone infarkta očituje se kao mikrovaskularna opstrukcija koja pogoda oko polovice svih koji imaju infarkt miokarda praćen ST elevacijom (STEMI- eng. *ST elevation myocardial infarction*), a nakon toga dolazi do rezolucije iste kod polovine tih bolesnika u periodu od 10 dana. Kod bolesnika s trajnom mikrovaskularnom opstrukcijom dolazi do progresivne ireverzibilne degradacije kapilara što

dovodi do krvarenja u zoni infarkta, što je dugoročno nezavisni prediktor smrti ili zatajenja srca. Do danas nije jasna povezanost između prethodne hipertenzije i mikrovaskularnih ozljeda nakon infarkta miokarda (16).

Hipertenzija doprinosi aterosklerozi na različite načine - razvoj endotelne disfunkcije, pojavu masnih tračaka i ranih aterosklerotskih plakova, progresiju plakova, kao i pucanja plaka. Nekoliko je elemenata odgovorno za disfunkciju endotela kod hipertenzije. Normotenzivno potomstvo bolesnika s hipertenzijom ima oštećenu vazodilataciju ovisnu o endotelu, uprkos normalnim odgovorima nezavisnim o endotelu, što sugerira na genetsku komponentu za razvoj endotelne disfunkcije. Osim direktnе ozljede izazvane pritiskom u uslovima hronično povišenog krvnog pritiska, od velike važnosti je mehanizam koji se odnosi na povećanje oksidativnog stresa. Reaktivne vrste kisika nastaju pojačanom aktivnošću nekoliko enzimskih sistema, reducirane nikotinamid adenin dinukleotid fosfat-oksidaze (NADPH-oksidaza), ksantin oksidaze i cikloooksigenaze, te smanjenom aktivnošću detoksicirajućeg enzima superoksid dismutaze. Prekomjerna dostupnost superoksidnih aniona dovodi do njihovog vezanja na azotni oksid (NO), što dovodi do njegove smanjene bioraspoloživosti, uz stvaranje oksidansa. Smanjena bioraspoloživost NO-a povezuje oksidativni stres s disfunkcijom endotela i hipertenzijom. Angiotenzin II glavni je pojačivač aktivnosti NADPH-oksidaze i ima centralnu ulogu u stvaranju oksidativnog stresa kod hipertenzije, iako je uključeno i nekoliko drugih faktora, kao što su ciklično vaskularno istezanje zida krvnog suda, endotelin-1, mokraćna kiselina, sistemska inflamacija, noradrenalin, slobodne masne kiseline i pušenje (17).

Sistemska hipertenzija već se dugo smatra rizičnim faktorom rupture aneurizme. Međutim, nalazi kliničkih studija su oprečni, vjerojatno zbog činjenice da se većina bolesnika s dijagnozom hipertenzije lijeći antihipertenzivnim sredstvima, te kao rezultat toga, ovi pacijenti imaju tendenciju da imaju normalan krvni pritsak u vrijeme dijagnoze intrakranijalne aneurizme. Dok su eksperimentalne studije pokazale vezu između stvaranja intrakranijalnih aneurizmi i sistemske hipertenzije, uzročno-posljedična veza između sistemske hipertenzije i razvoja subarahnoidnog krvarenja nije u potpunosti utvrđena ni u eksperimentalnom ni u kliničkom okruženju. Kod bolesnika sa sistemskom hipertenzijom odabiru se različite vrste antihipertenziva s različitim molekularnim ciljevima na temelju procjena oštećenja ciljanih organa i osnovna patofiziologija. Međutim, nije jasno koja vrsta antihipertenziva može biti prikladna za pacijente s nerupturajućom aneurizmom ili koja vrsta antihipertenzivnih sredstava može smanjiti aneurizmalno subarahnoidno krvarenje. Hipertenzija može direktno ili indirektno pridonijeti puknuću aneurizme - može oslabiti aneurizmalni zid direktnim

povećanjem mehaničkih naprezanja. Uz to, aktivacija lokalnog renin-angiotenzinskog sistema hipertenzijom može uzrokovati vaskularnu upalu i izmjenu morfologije zidova arterija, te na taj način može pridonijeti puknuću aneurizme. Pokazano je da su određeni polimorfizmi u genima koji se odnose na renin-angiotenzinski sistem povezani s aneurizmalnom rupturom (18).

Insuficijencija srca posljedica je nekoliko sistemskih odgovora. U ranim fazama arterijske hipertenzije, struktura lijevog srca i funkcija komora su normalni. S vremenom patološki učinci jednog ili više faktora rizika udružuju se u sistem razvoja funkcionalnih i strukturnih promjena lijeve komore (hipertrofija komore) i infarkt miokarda. To rezultira razvojem dijastolne i sistolne disfunkcije koja dovodi do zatajenja srca. Arterijska hipertenzija identificirana je kao glavna preteča hipertrofije lijeve komore. Ispitanici s blagom hipertenzijom ima dva do tri puta veći rizik za razvoj hipertrofije u usporedbi s normotenzivnim ispitanicima. Razvoj hipertrofije srca povezan je s degenerativnim promjene u srčanim miocitima i abnormalnim nakupljanjem kolagena u intersticijskim prostorima. Ovi događaji u početku uzrokuju dijastolnu disfunkciju. Prisutnost hipertrofije lijeve komore je također važan faktor rizika za infarkt miokarda. Nekoliko dosadašnjih studija pokazalo je značajnu, i jaku vezu između krvnog pritiska i učestalosti koronarnih incidenata. Patološke promjene nakon infarkta miokarda karakterizira pregradnja lijeve komore koja je pojačana u prisutnosti arterijske hipertenzije. Asimptomatska sistolna i dijastolna srčana disfunkcija može napredovati do očiglednog zatajenja srca kompenzacijском aktivacijom simpatičkog nervnog sistema i renin-angiotenzin-aldosteron sistema (19).

1.3.2. Hipertenzija i bolesti centralnog nervnog sistema

Hipertenzija je najrasprostranjeniji faktor rizika za nastanak moždanog udara na temelju podataka iz 30 studija, a zabilježeno je da je prisutna kod oko 64% bolesnika s moždanim udarom. U zemljama s niskim prihodima, prijavljena prevalencija faktora rizika među bolesnicima sa moždanim udara je niža, no pacijenti imaju najveću smrtnost u bolnici, vjerojatno zbog kašnjenja u liječenju akutnog moždanog udara, razlika u odgovoru zdravstvenog sistema i menadžmentu tj tretmanu akutnog moždanog udara. Uzrok moždanog udara i hemodinamske posljedice su heterogeni među podtipovima moždanog udara i vremenu prikazivanja bolesti. Stoga je kontrola krvnog pritiska kod bolesnika s moždanim udarom složena i zahtijeva tačnu dijagnozu i preciznu definiciju terapijskih ciljeva (15).

Patofiziologija moždanog udara uzrokovana hipertenzijom rezultat je povećanja tonusa simpatoadrenalnog sistema s naknadnim oslobođanjem renina i vazokonstrikcijom arteriola

koje rezultiraju iz direktno ozljeđenih područja mozga. Posljedično dolazi do slabljena srčane osjetljivost na baroreceptore kod bolesnika s moždanim udarom. Kod ishemijskog moždanog udara, što je rezultat cerebralne ishemije, hipertenzija igra kompenzaciju ulogu u održavanju cerebralne perfuzije. Uočen je gubitak normalne cerebralne autoregulacije u područjima ishemijskog područja mozga. Protok krvi kroz mozak postaje direktno proporcionalan srednjem arterijskom pritisku kada se autoregulacija izgubi zbog cerebralne ishemije. Stoga se u teoriji navodi da bi farmakološko povećanje KP moglo bi imati spasonosne učinke na očuvanje hipoperfuzijske regije mozga (20).

Hipertenzija također pogoršava ishod moždanog udara. Pacijenti s već postojećom hipertenzijom imaju male količine popravljivog tkiva (penumbra) i opsežnije infarkte u usporedbi s normotenzivnim bolesnicima, iako je i niži krvni pritisak također štetan kod moždanog udara. Rizik od moždanog udara u uslovima hipertenzije također je dalekosežan. Hipertenzija je primarni pokretač bolesti malih cerebralnih arterija koja dovodi do opadanja kognitivnih sposobnosti i lakunarnog moždanog udara. Uz to, nedavna istraživanja pokazala su da se kod žena s prethodnom preeklampsijom, uobičajenim hipertenzivnim poremećajem trudnoće, dugoročni rizik od moždanog udara povećava se 4-5 puta (21).

Studije na životinjskim modelima pokazale su zapanjujuće učinke hipertenzije na cerebralnu cirkulaciju i bile su od neprocjenjive važnosti u razumijevanju procesa bolesti koji dovodi do povećanog rizika od bolesti malih i velikih žila i pogoršanja ishoda od moždanog udara. Unutarnjim preuređivanjem malih i velikih arterija smanjuju se promjeri lumena i vazodilatacijska rezerva koja ako se produži može uzrokovati hipoperfuziju i hemodinamski kompromis. Ponavljeni mehanički stres tokom hipertenzije i razgradnje elastinskih vlakana u krvožilnom zidu ukrućuje velike arterije i prenosi pulsirajuće opterećenje nizvodno u moždani parenhim. Endotelna disfunkcija i smanjena bioraspoloživost NO također su povezani s hipertenzijom koja ima negativne posljedice na mozak, uključujući povećanje cerebrovaskularnog otpora (CVR) i smanjen autoregulacijskih kapaciteta moždane cirkulacije. Osim toga, hipertenzija povećava stres smicanja (eng. shear stress) na vaskularni endotel - sile po jedinici površine stvorena kada krv teče preko endotela. Stres smicanja direktno je povezan s brzinom protoka krvi i viskozitetom, a obrnuto proporcionalan površini arterijskog prečnika. U normalnim uvjetima, povišeni stres smicanja uzrokuje prilagodljivi vazodilatacijski odgovor kroz povećanu proizvodnju NO koji služi za normalizaciju stresa smicanja. Međutim, u hipertenzivnim uvjetima koji narušavaju NO, prilagodljivi odgovor na visoki stres smicanja je oslabljen, što dovodi do oštećenja endotela i apregulacije aterogenih gena. Dakle, povećan stres

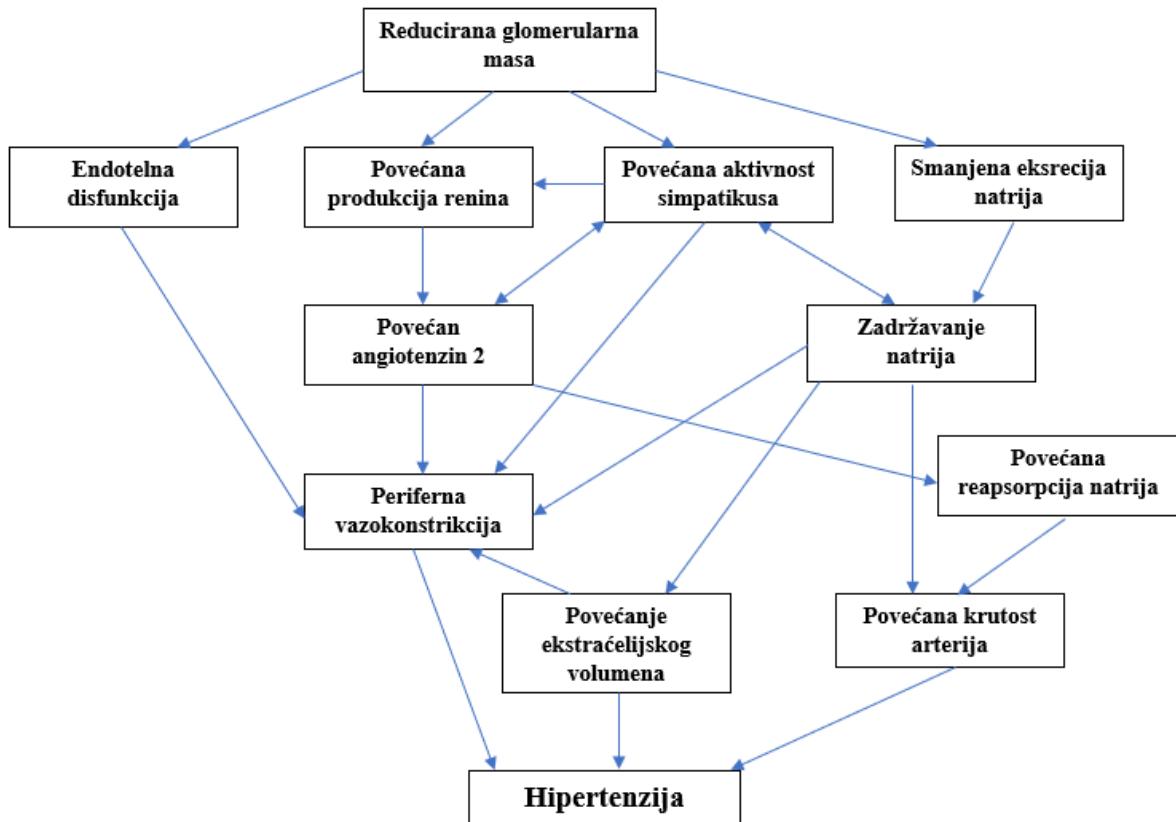
smicanja na cerebralnom endotelu tokom hipertenzije uzrokuje stvaranje ateroma i kasniju aterosklerozu, kao osnovnog faktora rizika za začepljenje velikih i malih krvnih sudova (21).

1.3.3. Hipertenzija i bubrežne bolesti

Odnos između povišenog krvnog tlaka (KP) i bubrega je višesmjeren. Bubrezi sudjeluju u razvoju i održavanju esencijalne hipertenzije. Hronična bubrežna bolest (HBB) jedan je od najčešćih uzroka sekundarne hipertenzije. S druge strane, hipertenzija bilo koje etiologije može dovesti do oštećenja bubrega (benigna ili zločudna nefrosklerozu), a povećani KP praćen proteinurijom važan je faktor povezan s napredovanjem HBB.

Prema početnim procjenama, svaka deseta odrasla osoba patila je od HBB širom svijeta. Međutim, prevalencija HBB u SAD-u povećala se s 10% (1988-1994) na 13% (1999-2004) odrasle populacije (22), a slični podaci o visokoj stopi HBB prikupljeni su i na drugim kontinentima. Utvrđeno je da je kod pacijenata s dijabetesom melitusom, arterijskom hipertenzijom i kardiovaskularnim bolestima povećavan je rizik od razvoja hroničnog oboljenja bubrega. Veliki problem u ranoj dijagnostici predstavlja činjenica da rani stadiji HBB često ostaju neprepoznati, a sve veći broj oboljelih trenutno predstavlja važan medicinski, ekonomski i socijalni problem na globalnoj razini (23).

Hipertenzija također prati brojne urođene i stečene, upalne ili onkološke jednostrane bubrežne procese. Također, patofiziološkim mehanizmima prati i primarne i sekundarne bolesti glomerula, pri čemu prevalencija u hroničnim glomerulonefritisima iznosi 30–90%. Zahvaća do 50% bolesnika s globalno najrasprostranjenijim primarnim glomerulonefritisom - IgA nefropatijom (Bergerova bolest) i 70–80% bolesnika s membranoproliferativnim glomerulonefritisom ili žarišnom segmentnom glomerulosklerozom. Najčešća sekundarna glomerulopatija je dijabetička glomerulosklerozu, s hipertenzijom prisutnom od stadija mikroalbuminurije i rastućom prevalencijom, zajedno s razvojem manifestne proteinurije (do 80% bolesnika s dijabetesom tipa 2) (24).



Slika 1.2. Razvoj hipertenzije kod bubrežne bolesti (adaptirano prema ref.25)

1.3.4. Makrovaskularne komplikacije hipertenzije

Hipertenzija je povezana s povećanom krutošću zida aorte za bilo koju vrijednost KP. Vrijedno je napomenuti da postoji razlika između povećanja ukočenosti kao zaštitnog mehanizma u stanjima akutnog povećanja KP (kao što je tokom akutnog povećanja otpora kada sistolni KP može porasti čak na vrijednost od 500 mm Hg, a arterije se ukrute radi zaštite od aneurizme) u usporedbi s povećanjem krutosti zbog preoblikovanja zida krvnog suda u stanjima hronične izloženosti povišenom KP (zbog kontinuiranog porasta otpora). Uobičajeno objašnjenje za vezu između hipertenzije i krutosti arterija je u tome što izloženost povišenom KP (posebno pulsnom pritisku) povećava pulsirajući stres krvnog suda, što posljedično dovodi do ubrzane razgradnje elastina i rezultira dugotrajnim ukrućivanjem arterija. Ponavljanje mehaničko naprezanje uzrokovano pulsatilnim pritiskom (ali i stacionarnim pritiskom) uzrokuje umor, razdvajanje, trošenje i usitnjavanje nosivih elastinskih vlakana. Također, umnožavaju se kruta kolagenska vlakna, čime se mijenja elastičnost arterije. Iako su proteini izvančelijskog matriksa, poput elastina i kolagena, glavni faktori ukrućivanja arterija, ciklički stres također je odrednica promijenjene ekspresije gena i rasta vaskularnih glatkih mišićnih ćelija. I kontrakcija glatkih

mišića krvnih sudova i promjene izvančelijskog matriksa mogu prenijeti mehaničko opterećenje s elastičnih dijelova na krute dijelove, a time i dodatno povećati krutost zida krvnog suda. Nadalje, prethodne studije pokazale su da je veća varijabilnost KP povezana s povećanom krutošću arterija (26).

Svi tradicionalni faktori rizika za kardiovaskularne bolesti imaju negativan utjecaj na krutost arterija. Faktori kao što su hipertenzija, dijabetes i HBB pojačavaju promjene na arterijskim zidovima, povećavajući tako krutost arterija. Starost je važan faktor kako u pogledu hipertenzije, tako i u povećanju krutosti arterija; krutost velikih arterija je značajno veća kod bolesnika starijih od 55 godina. Kod bolesnika s metaboličkim sindromom ili dijabetes melitusom krutost arterija je veća za sve dobne skupine i pozitivno korelira sa prisutnom rezistencijom na inzulin (27).

Ukočenost arterija tradicionalno se promatra kao posljedica hipertenzije. Međutim, nedavne studije pokazuju da krutost arterija može doprinijeti patogenezi hipertenzije. Na životinjskim modelima, miševima, koji su bili na dijeti s visokim udjelom masti, saharozom i razvijenim karakteristikama metaboličke bolesti (inzulinska rezistencija, hronična upala i oksidativni stres), brzina pulsnog talasa u aorti porastala je u roku od dva mjeseca za 2,4 puta, dok je KP u tom razdoblju ostao nepromijenjen i porastao tek nakon 4 do 6 mjeseci, što sugerira da ukočenje aorte može prethoditi povećanju prosječne vrijednosti KP i pulsnog pritiska (26).

Ukočenost arterija postupno se povećava od srca do periferije. To, zajedno sa sužavanjem promjera aorte (neusklađenost impedancije), inducira refleksije valova. Klinička ispitivanja pokazala su da mladi zdravi pojedinci imaju niži središnji (karotidni) nego periferni (brahijalni) sistolni KP, dok su srednji arterijski pritisak i dijastolni KP relativno konstantni u cijelom arterijskom stablu. Ova hemodinamička karakteristika naziva se pojačanje pulsnog pritiska, iako se zapravo odnosi na iskrivljenje valnog oblika pritiska, a ne na pojačanje. U svakom slučaju pojačanje pulsnog pritiska brzo je postalo sredstvo za procjenu gradijenta krutosti aorte, koji je nezavisni prediktor kardiovaskularnih događaja (28).

Kod starijih hipertoničara povećanje ukrućenosti arterije sa starenjem posljedica je dugotrajnog procesa loma elastinskih vlakana pod utjecajem dugotrajnog stalnog vlačnog naprezanja, te ponovljenog i pulsirajućeg vlačnog naprezanja (29).

Triantafyllou i sar. (30) su pokazali povezanost između kvantitativno procijenjenih abnormalnosti mrežnice i povećane krutosti arterija, sugerirajući da je oštećenje mikro- i

makro-cirkulacije u hipertenziji dinamičan, uzajamni, međuzavisni proces prisutan od vrlo rane faze.

Kod pacijenata sa primarnim aldosteronizmom, kao najčešćim uzročnikom sekundarne hipertenzije pokazano je da kod istih postoji veća akumulaciju kolagena, posebno tipa III, čak i u malim arterijama i arteriolama, u usporedbi s normotenzivnim ispitanicima i pacijentima sa esencijalnom hipertenzijom. Ove promjene u izvanstaničnom matriksu mogu duboko izmijeniti mikrovaskularnu strukturu i igraju važnu ulogu u razvoju kardiovaskularne fibroze s posljedičnim povećanjem krutosti takvih struktura (31).

1.3.5. Mikrovaskularne komplikacije hipertenzije

Hipertenzija je važan faktor rizika za kardiovaskularne bolesti bolesti, jer može povećati mikrovaskularni otpor. Budući da hipertenzija duboko utječe na funkciju i strukturu mikrovaskularnih struktura, mikrovaskularne promjene mogu biti presudni pokazatelj oštećenja organa kod hipertenzivnih bolesnika (32).

S druge strane, sve je više dokaza koji ukazuju da mikrovaskularna disfunkcija i pregradnja mogu također prethoditi razvoju hipertenzije i pridonijeti povećanju periferne rezistencije. U većini oblika hipertenzije povećana je periferna vaskularna rezistencija, kao odraz moguće promjena mikrovaskularne strukture. U skladu s tim, prethodna ispitivanja pokazala su da su mikrovaskularna i endotelna disfunkcija su vidljivi u normotenzivnih osoba s genetskom predispozicijom za hipertenziju. Nadalje, prospektivne studije na ljudima pokazale su da su markeri mikrovaskularnog remodeliranja povezani s većom učestalošću hipertenzije. Metaanaliza podataka otkrila je da su ,među 10 229 sudionika bez povišenog krvnog pritiska, uže arteriole i šire venule retine, povezane s povećanim rizikom od hipertenzije, nezavisno o faktorima rizika za kardiovaskularna oboljenja. Druga istraživanja pokazala su da su viši nivoi plazmatskih markera mikrovaskularne disfunkcije, kao što su topivi E-selektin i topljiva unutarsćeljska adhezijska molekula-1, bili su povezani s većim rizikom od hipertenzije. Također, pokazalo se da kod osoba s hipertenzijom kapilarna rarefakcija u mišićima predviđa porast prosječnog krvnog pritiska tokom 2 decenije. Ovi podaci sugeriraju disfunkciju mikrovaskularnog sistema i pregradnju koja prethodi nastanku i razvoju hipertenzije. Međutim, mora se napomenuti da je mikrovaskularna endotelna disfunkcija prisutna kod mnogih bolesti koje su karakterizirane normotenzijom, a intervencije koje poboljšavaju funkciju mikrovavskularnog endotela nužno ne snižavaju krvni pritisak kod bolesnika s hipertenzijom.

Dakle, uzročno-posljedična veza između mikrovaskularnih komplikacija i hipertenzije još uvijek je tema rasprave naučnih medicinskih krugova (33).

Na ehokardiografskom ispitivanju su uočavaju i koronarna i periferna mikrovaskularna disfunkcija kod hipertenzivnih bolesnika s bolovima u prsim, koronarnim angiogramima koji se normalno pojavljuju i bez hipertrofije lijeve komore. Angina pektoris se može javiti kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom u odsutnosti epikardijalne bolesti koronarnih arterija zbog abnormalno povišene rezistencije u koronarnoj mikrovaskulaturi (34).

Kada govorim o drugim organima, pomoću okularne kompjuterske tomografije utvrđene su promjene u mirkocirkulaciji retine kod pacijenata sa hipertenzijom (35).

1.4. Hipertrofija lijeve komore

Opsežnija definicija hipertrofije definira ovo stanje kao povećanje veličine tkiva uslijed povećanja veličine ćelija u tom tkivu bez povećanja njihovog broja, čime se hipertrofija razlikuje od hiperplazije. Slijedom toga, hipertrofija lijeve komore (LVH) zahtijeva da je povećanje mase lijeve komore (LV) posljedica povećanja veličine, a ne broja kardiomiocita koji čine LV. Međutim, hipertrofični miokard također prolazi kroz složenije promjene koje utječu i na kardiomiocite i na intersticij. Te promjene mogu uključivati žarišnu ili difuznu fibrozu, upale, edeme, infiltraciju masti, ishemische ćelijske promjene uslijed neravnoteže između povećane mase LV i opskrbe krvlju ili abnormalno taloženje miokarda, uključujući, ali ne ograničavajući se na amiloidni protein (amilidoza), glikolipide (Fabryjeva bolest) i željezo (sideroza) (36).

Hipertrofija se klasificira kao fiziološki ili patološki proces, zavisno o podražajima i temeljnim molekularnim mehanizmima. Fiziološka hipertrofija obično se javlja tokom trudnoće, rasta dojenčadi i sportskih aktivnosti. S druge strane, patološku hipertrofiju, koja ako se ne liječi, može dovesti do zatajenja srca i smrti, pokreću stanja koja uključuju hipertenziju, infarkt miokarda, pretilost i dijabetes. Obilježja patološke hipertrofije srca uključuju apoptozu, fibrozu i dr. Na temelju morfologije kardiomiocita, srčana hipertrofija se karakterizira kao koncentrična ili ekscentrična. Koncentrična srčana hipertrofija definira se kao smanjenje dimenzije komore i povećanje odnosa gustine i dužine kardiomiocita, dok se kod ekscentrične hipertrofije kardiomiociti produžuju, a komora proširuje (37).

Ehokardiografija je elementarna dijagnostička pretraga u dijagnostici hipertrofije lijeve komore. Ovom dijagnostičkom metodom se prate dimenzije lijeve komore i pretkomore,

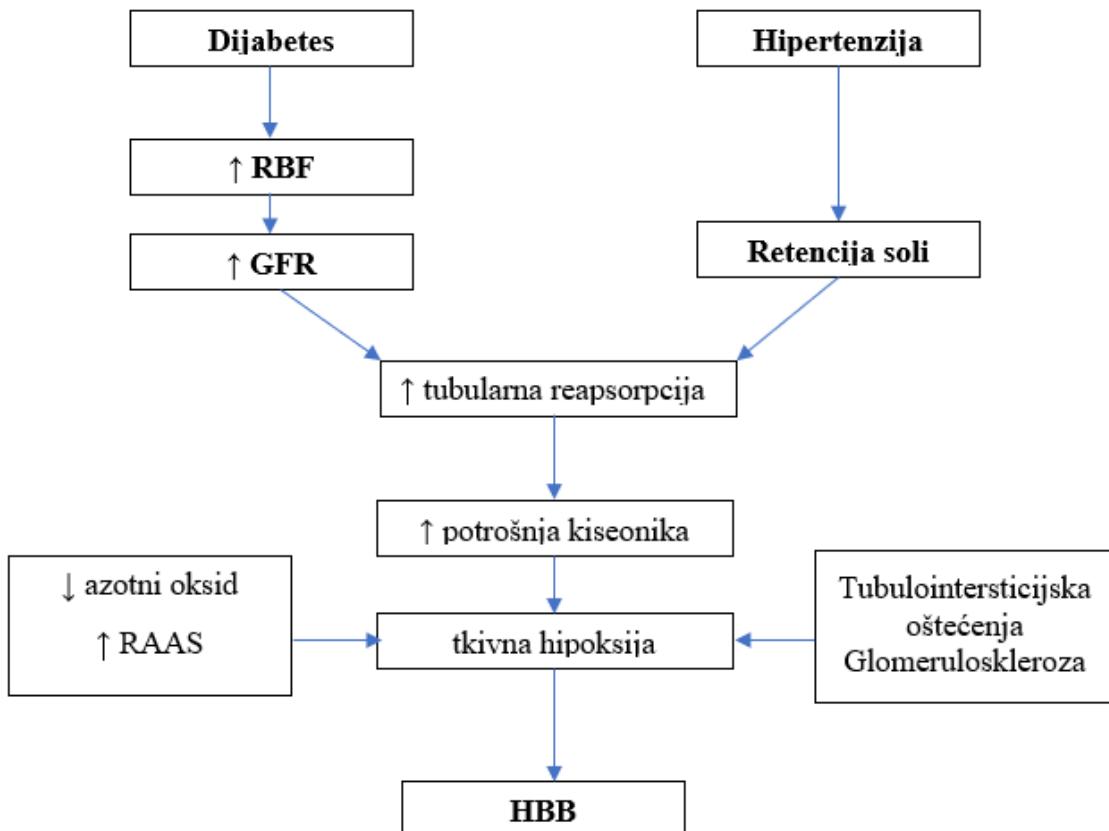
aortalnog korijena, desne komore i donje šuplje vene, procjenjuje se sistolna funkcija lijeve komore, debljina zidova miokarda, kao i procjena kontraktilnosti. Također ehokardiografija uključuje i praćenje dijastoline funkcije, funkcionalnu procjenu valvula, plućnog arterijskog pritiska, suspektnih šantova i eventualnih intrakardijalnih gradijenata pritisaka (38).

1.5. Hronična bubrežna bolest

Hronična bolest bubrega (HBB) pogađa između 8% i 16% populacije širom svijeta i često je nedovoljno prepoznata od strane kako od pacijenata i tako od samih ljekara (39).

Kao bolest, definirana je vrijednošću glomerularne filtracije (GFR) manjom od 60 mL/min/1,73m², albuminurijom od najmanje 30 mg na 24 sata, ili prisutnim pozitivnim markerima oštećenja bubrega (npr. hematurija ili strukturne abnormalnosti kao što su policistični ili displastični bubrezi) koji perzistiraju duže od 3 mjeseca (40).

Uzrok HBB može biti teško razlučiti, ali se generalno klasificira prema prisustvu ili odsustvu sistemske bolesti i lokaciji anatomske abnormalnosti. Generalno, razvoj HBB se najčešće pripisuje dijabetesu i/ili hipertenziji, ali su i drugi uzroci kao što su glomerulonefritis, infekcije i izloženost okolišnim etiološkim faktorima (zagadenje zraka, biljni lijekovi i pesticidi) uobičajeni naročito u Aziji, subsaharska Africi i drugim zemljama u razvoju. Genetski faktori također mogu doprinijeti riziku od HBB - prisustvo srpastre anemije i 2 alela APOL1 gena, oba uobičajena kod ljudi afričkog porijekla, ali ne i evropskog porijekla, mogu udvostručiti rizik od razvoja HBB (41).



Slika 1.3. Patofiziološki mehanizmi povezanosti dijabetesa i hipertenzije sa razvojem HBB
(adaptirano prema ref.42)

RBF- bubrežni protok krvi (eng Renal Blood Flow); GFR-glomerularna filtracija; RAAS-renin-angiotenzin-aldosteron sistem

Anatomske lokacije se dijele na glomerularne, tubulointersticijalne, vaskularne i cistične/kongenitalne bolesti. Utvrđivanje uzroka HBB može imati važne implikacije na prognozu i liječenje. Na primjer, policistična bolest bubrega može napredovati do terminalnog stadija bolesti brže od drugih uzroka i često zahtijeva procjenu ekstrarenalnih manifestacija i razmatranje specifičnih terapija (tolvaptan - antagonist vazopresin V2 receptora koji usporava pad GFR) (43)

Rano otkrivanje i liječenje od strane kliničara primarne zdravstvene zaštite je važno jer je progresivna HBB povezana sa štetnim kliničkim ishodima, uključujući terminalnu bolest bubrega, kardiovaskularne bolesti i povećan mortalitet. Novije stručne nefrološke smjernice sugeriraju pristup baziran na evaluaciji rizika i upravljanju HBB korištenjem odgovarajućih alata, kao što su kalkulatori za određivanje rizika od napredovanja HBB koji mogu biti korisni u kliničkoj praksi (44).

1.5.1. Klinička slika

Hronična bolest bubrega se obično identificuje rutinskim labaratorijskim skriningom seruma i urina ili kao slučajni nalaz. Rjeđe, pacijenti mogu imati simptome kao što su hematurija, "pjenasti urin" (znak albuminurije), nočnjava, bol u kukovima ili smanjeno izlučivanje mokraće-oliguriju. Ako je HBB uznapredovala, pacijenti se mogu žaliti na umor, loš apetit, mučninu, povraćanje, metalni okus u ustima, nemamjeran gubitak tjelesne mase, svrbež, promjene u mentalnom statusu, dispneju ili prisustvo perifernih edema (45).

U evaluaciji pacijenta sa sumnjom na HBB, ljekari bi se trebali uzeti u obzir i informacije o dodatnim simptomima koji bi mogli ukazivati na sistemski uzrok (hemoptiza, osip, limfadenopatija, gubitak sluha, neuropatija) ili opstrukciju mokrenja (hitnost ili učestalost ili nepotpuno pražnjenje mokraćnog mjehura). Pored toga, pacijente treba analizirati na faktore rizika od bolesti bubrega, uključujući prethodno izlaganje potencijalnim nefrotoksinima (nesteroidni protuupalni lijekovi, preparati na bazi fosfata, biljni lijekovi poput onih koji sadrže aristolohične kiseline, antibiotske terapije kao što su gentamicin i hemoterapije), prisustvo nefrolitijaze ili rekurentnih infekcija urinarnog trakta, prisustvo komorbiditeta (npr. hipertenzija, dijabetes, autoimuna bolest, hronične infekcije), porodičnu anamnezu bolesti bubrega i, ako je dostupno, druge genetske faktore rizika (46).

Detaljan fizički pregled može pružiti dodatne informacije u vezi sa osnovnim uzrokom HBB i trebao bi uključiti pažljivu procjenu statusa volumena tjelesnih tekućina pacijenta. Znakovi smanjenja volumena mogu odražavati loš oralni unos vode, povraćanje, dijareju ili prekomjernu diurezu, dok znaci preopterećenja volumenom mogu biti posljedica dekompenziranog zatajenja srca, zatajenja jetre ili nefrotskog sindroma. Prisutnost retinopatije na pregledu retine ukazuje na dugotrajnu hipertenziju ili dijabetes. Bol u regiji kukova ili uvećani bubrezi bi trebali potaknuti razmatranje opstruktivne uropatije, nefrolitijaze, pijelonefritisa ili policistične bolesti bubrega. Neuropatija može biti posljedica dijabetesa ili rjeđe vaskulitisa ili amiloidoze. Kožni nalazi mogu uključivati osip (sistemska eritematozni lupus, akutni intersticijski nefritis), palpabilnu purpuru (Henoch-Schonlein purpura, krioglobulinemija, vaskulitis), telangiekstazije (sklerodermija, Fabryjeva bolest) ili ekstenzivnu sklerozu (skleroderma). Pacijenti s uznapredovalom HBB mogu pokazati bljedilo, ekskorijacije kože, gubitak mišićne mase, mioklonične trzaje, promijenjen mentalni status i znake perikarditisa (45).

1.5.2. Definicija i stadiji HBB

Hronična bolest bubrega se definiše kao prisustvo abnormalnosti u strukturi ili funkciji bubrega koja traje duže od 3 mjeseca. Ovo uključuje 1 ili više od sljedećih parametara: (1) GFR manji od 60 mL/min/1,73 m²; (2) albuminuriju (tj. albumin u urinu ≥ 30 mg na 24 sata ili odnos albumin-kreatinin u urinu [ACR] ≥ 30 mg/g); (3) abnormalnosti u sedimentu urina, histologiji ili radiološkim nalazima koje ukazuju na oštećenje bubrega; (4) bubrežni tubularni poremećaji; ili (5) anamnezu transplantacije bubrega. Ako je trajanje bubrežne bolesti nejasno, potrebno je ponoviti procjenu kako bi se razlikovala HBB od akutne ozljede bubrega (promjena funkcije bubrega koja se javlja unutar 2-7 dana) i akutne bolesti bubrega (oštećenje bubrega ili smanjena funkcija bubrega prisutna ≤ 3 mjeseca) (47).

Kada se postavi dijagnoza HBB, sljedeći korak je određivanje stadija, koji se zasniva na vrijednosti GFR, albuminuriji i uzroku. U odnosu na vrijednost GFR, HBB se klasificira na sljedeće stadije (Tabela):

Tabela 1.2. Stadiji HBB u odnosu na vrijednost eGFR (47)

Stadij	eGFR (ml/min)	Kliničke manifestacije
1	>90	blago oštećenje bubrega sa normalnom ili povećanom filtracijom
2	60-89	Blago smanjenje funkcije bubrega
3A	45-59	Umjereno smanjenje funkcije bubrega sa ili bez drugih dokaza o oštećenju bubrega
3B	30-44	Umjereno smanjenje funkcije bubrega sa ili bez drugih dokaza o oštećenju bubrega
4	15-29	Ozbiljno smanjenje funkcije bubrega
5	<15	Zatajenje bubrega koje zahtijeva dijalizu ili transplantacija

Iako se GFR može direktno izmjeriti klirensom supstanci kao što su ioheksol ili jotalamat, razvoj jednadžbi za procjenu vrijednosti GFR je u velikoj mjeri zamjenilo potrebu za direktnim mjeranjem u kliničkoj praksi. Kliničke laboratorije sada rutinski koriste procjenjenu vrijednost GFR - eGFR (eng. estimated GFR) na osnovu markera filtracije. Najčešći marker koji se koristi je kreatinin, nusprodukt metabolizma kreatina od 113 daltona i onaj za koji su laboratorijski testovi standardizirani od 2003. godine (48).

U situacijama koje zahtijevaju dodatnu tačnost i preciznost, kao marker se može koristiti cistatin C. Dodavanje cistatina C može biti posebno korisno za osobe sa promijenjenom proizvodnjom i/ili metabolizmom kreatinina (npr. ekstremno visoka ili niska masa tijela ili mišićna masa, amputacija ekstremiteta, dijeta bogata proteinima, upotreba suplemenata kreatinina ili upotreba lijekova koji utiču na tubularnu sekreciju kreatinina) (48).

Albuminuriju bi idealno trebalo kvantificirati ACR testom (albuminuria-creatinine ratio test). Na osnovu vrijednosti albuminurije, HBB se može klasifikovati u 3 stadija

- A1 (ACR u urinu <30 mg/g)
- A2 (30–300 mg/g) i
- A3 (>300 mg/g).

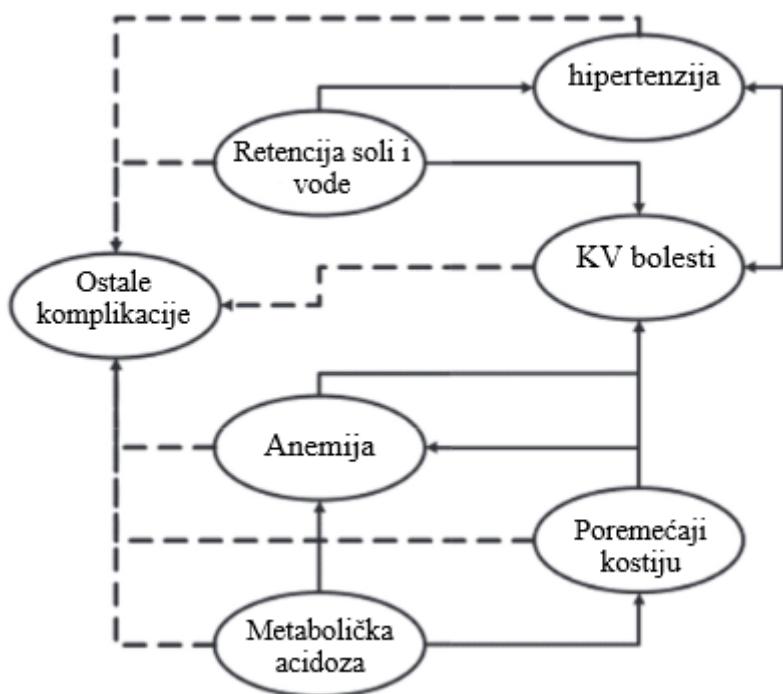
Najpreciznija mjerena dolaze iz prvog jutarnjeg uzorka urina ili 24-satnog prikupljanja, jer postoji visoka biološka varijabilnost u izlučivanju albumina u urinu tokom dana. Nasumični uzorci su, međutim, također prihvatljivi u početnom skriningu. U poređenju sa odnosom proteina i kreatinina u urinu, vjeruje se da je ACR u urinu osjetljiviji i specifični marker glomerularne patologije budući da su neki proteini u urinu, kao što je uromodulin, prisutni (i mogu čak biti zaštitni) u normalnoj fiziologiji. Ako se sumnja na tubularnu ili tzv. preplavnu proteinuriju, tada se može provesti elektroforeza proteina u urinu ili testiranje na određeni protein (npr. teški imunoglobulin d lakovih lanaca, α 1-mikroglobulina i β 2-mikroglobulina) (49).

1.5.3. Skrining za HBB

S obzirom da je većina pacijenata sa HBB asimptomatska, skrining može biti važan za rano otkrivanje bolesti. Skrining se preporučuje osobama starijim od 60 godina ili s istorijom dijabetesa ili hipertenzije, a treba ga razmotriti i kod onih s kliničkim faktorima rizika, uključujući autoimunu bolest, gojaznost, prisutne kamence u bubregu, rekurentne infekcije urinarnog trakta, smanjenu bubrežnu masu, izloženost određenim lijekovima kao što su nesteroidni anitreumatici ili litij, i prethodne epizode akutne ozljede bubrega. Međutim, do sada nijedna randomizirana klinička ispitivanja nisu pokazala da skrining asimptomatskih pacijenata na HBB poboljšava ishode kod tih pacijenata (50).

1.5.4. Komplikacije HBB

Progresivna HBB je povezana s nekoliko komplikacija sa većom prevalencijom i intenzitetom kod većih poremećaja funkcije bubrega, koje doprinose visokom morbiditetu i mortalitetu i lošem kvalitetu života. Neke od ovih komplikacija mogu se lako definirati i kvantificirati (kardiovaskularna bolest, hipertenzija, anemija, poremećaj mineralizacije kostiju, preopterećenje volumenom, elektrolitni i abnormalnosti acidobaznog statusa) i mogu zahtijevati poseban pristup liječenju. Druge manje dobro definirane komplikacije s manje jasnom patogenezom, kao što su anoreksija, umor, kaheksija, svrbež, mučnina i seksualna disfunkcija, mogu se manifestirati kao složeni simptomi često povezani s uznapredovalom HBB (51).



Slika 1.4. Patofiziološke komplikacije HBB i njihove međusobne interakcije

(adaptirano prema ref 51)

Do sada su identifikovane brojne komplikacije HBB kao relevantne za globalni problem lošeg zdravstvenog stanja uzrokovaniog HBB. Neke od njih se pojavljuju u različitim stadijima razvoja HBB (Slika) i sa različitom zastupljenosću u pojedinim stadijima (52).



Slika 1.5. Progresivna HBB i pojava komplikacija u odnosu na stadij bolesti

(adaptirano prema ref 51)

ESRD- terminalni stadij bubrežne bolesti (eng. End Stage of Renal Disease)

1.5.4.1. Hipertenzija

Hipertenzija ostaje jedna od najštetnijih komplikacija HBB i smatra se da doprinosi ubrzanju progresivnog opadanja funkcije bubrega, kardiovaskularnih bolesti i povezanog mortaliteta. Otkrivanje i kontrola visokog krvnog pritiska često su neoptimalni i poboljšanja mogu direktno pomoći pacijentima. Ispitivanje intervencije na sistolnom krvnom pritisku pružilo je važne informacije o efektima strožeg snižavanja sistolnog krvnog pritiska na ciljnu vrijednost <120 mm Hg koji može biti relevantan za pacijente sa HBB. Promjene u načinu života, kao što su gubitak težine i ograničenje soli u ishrani, također mogu poboljšati kontrolu krvnog pritiska. Takve intervencije mogu biti niže po cijeni od farmakoloških terapija i imaju potencijal da utiču na ishode, kao što su zatajenje srca i moždani udar, kako u razvijenim zdravstvenim sistemima, tako i u zemljama sa niskim i srednjim prihodima stanovništva (53).

1.5.4.2. Kardiovaskularne komplikacije

Kardiovaskularne bolesti predstavlja vodeći uzrok smrtnosti kod pacijenata sa HBB, a prevalencija i opterećenje ove komplikacije se povećava sa opadanjem funkcije bubrega. Dok se rizik od konvencionalnih aterosklerotskih kardiovaskularnih događaja povećava s HBB, većina povećanog rizika se može pripisati neaterosklerotskim patologijama, kao što je hipertrofija lijeve komore s dijastolnom i sistolnom disfunkcijom, valvularna bolest i arterijska

kalcifikacija. Ove patologije se mogu manifestirati kao atrijalne i ventrikularne aritmije, zatajenje srca i iznenadna smrt. Iako je općenito prihvaćeno da je liječenje tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika, kao što su dislipidemija i krvni pritisak, učinkovito u populaciji pacijenata sa HBB, posebno kod pacijenata sa stadijumima 1 do 3, postoje dodatni faktori rizika koje treba uzeti u obzir, od kojih se većina smatra komplikacijama HBB (mineralni i endokrini poremećaji, zadržavanje fosfata, povišeni nivoi faktora rasta fibroblasta) i oni značajno mogu doprinijeti kardiomiopatiji i vaskulopatiji (54).

1.5.4.3. Anemija

Brojni faktori doprinose razvoju anemije kod HBB (Tabela 1.3.). Komplikacije anemije kod pacijenata sa HBB dobro su poznate i tretiraju se uspješno korištenjem preparatima željeza i agensima koji stimulišu eritropoezu (ESA). Međutim, optimalne doze ESA i parenteralnog željeza nisu utvrđene. Dok ESA mogu pružiti simptomatsko olakšanje, utjecaj ovih lijekova na preživljavanje ostaje nejasan i može povećati rizik od kardiovaskularnih bolesti i raka (55).

Tabela 1.3. Glavni uzroci razvoja anemije kod HBB (55)

Relativni nedostatak eritropoetina
Nedostatak željeza
Gubitak krvi
Reducirani životni vijek eritrocita
Inflamacija
Infekcije
Prisutna hemolitička bolest
Hiperparatiroidizam (kod dijalize)
Nutritivni deficit

1.5.4.4. Poremećaj mineralizacije kostiju

Sindrom poremećaja minerala i kostiju povezan sa HBB obuhvata tradicionalne mineralne biohemijske abnormalnosti, spektar renalne osteodistrofije i kalcifikacije mekog tkiva. Hipertrofija lijeve komore može biti uzročno povezana s ovim abnormalnostima. Ova složena grupa poremećaja je slabo proučena i, uprkos velikom broju pretkliničkih podataka, vrlo malo toga je prevedeno u kliničku primjenu. Visoki nivoi fosfata u krvi, nedostatak vitamina D i

sekundarni hiperparatiroidizam mogu se pratiti i liječiti; iako su prave koristi od intervencija za ispravljanje ovih abnormalnosti još uvijek nejasne (56).

1.5.4.5. Retencija soli i vode

U stadijumu 4 do 5, a moguće i u stadijumu 3, postoji gubitak odbrane i od viška natrijuma i od nedostatka natrijuma. U kliničkoj praksi, višak natrijuma sa zadržavanjem tečnosti je daleko najčešći, iako tačna prevalencija nije utvrđena. Dok se volumen ekstračelijske tekućine može povećati, čini se da je ravnoteža natrijuma relativno dobro održavana do krajnjeg stadijuma bubrežne bolesti. Višak natrijuma i tečnosti doprinosi ne samo edemu, koji može negativno uticati na kvalitet života, već i hipertenziji, a time i kardiovaskularnim bolestima (posebno koncentričnoj hipertrofiji lijeve komore, što može rezultirati dijastolnom disfunkcijom). Glavni oslonac terapije je pridržavanje jednostavnih koncepata ravnoteže tečnosti (unos naspram izlučivanje), ograničenje unosa soli u ishrani i upotreba natriuretskih agenasa (koji mogu biti manje efikasni u naprednijim stadijumima HBB). Tiazidi i diuretici Henleove petlje su široko dostupni po niskoj cijeni i mogli bi se više koristiti za ublažavanje simptomatskog edema kod HBB sa potencijalom poboljšanja kardiovaskularnih ishoda (57).

1.5.4.6. Metabolička acidozna i poremećaji elektrolita

Metabolička acidozna je česta kod HBB i nastaje kada unos i stvaranje kiseline premašuju izlučivanje putem bubrega. U ranim fazama, može se manifestirati kao “višak kiseline s normalnim bikarbonatom”, stanjem pozitivne ravnoteže kiseline bez niske razine bikarbonata u plazmi zbog puferiranja i bubrežne adaptacije. Alkalna terapija je efikasna, ali ograničena obaveznim opterećenjem natrijumom i/ili kalijumom. Hronična metabolička acidozna doprinosi katabolizmu skeletnih mišića, neosjetljivosti na endokrine hormone i bolesti kostiju i može ubrzati napredovanje HBB. Izazov je rano otkrivanje, koje zahtijeva identifikaciju potencijalno štetnog nagomilavanja kiselina prije nego što dođe do pada serumskog bikarbonata (58).

1.5.4.7. Uremija

Sindrom uremije obuhvata niz simptoma: anoreksiju, umor, kaheksiju, pruritus, mučninu, sindrom nemirnih nogu, poremećaje sna i seksualnu disfunkciju. Pruritus je čest i može negativno utjecati na kvalitetu života. Uzroci su slabo proučeni, ali vjerovatno uključuju nakupljanje specifičnih uremičnih toksina u koži. Razlikovanje uremičnog svraba od svraba uzrokovanog drugim stanjima je važno jer liječenje može biti drugačije. Liječenje hiperparatioreoze i hiperfosfatemije može biti efikasno u ublažavanju svrbeža kod barem nekih

pacijenata. Sindrom nemirnih nogu je povezana klinička dijagnoza koja može biti iscrpljujuća. Iako je ovaj problem prepoznat kod osoba s normalnom funkcijom bubrega, mnogo je češći kod bolesnika s HBB i dijalizom. I pruritus i sindrom nemirnih nogu povezani su s poremećajem sna, depresijom, lošim kvalitetom života, većim kardiovaskularnim morbiditetom i većom smrtnošću. Patofiziologija je nepoznata, ali može odražavati stanje općeg lošeg zdravlja (59).

1.6. Hemodijaliza

Bubrežna bolest, posebno terminalni stadij bubrežne bolesti (TSBB) skoro je i onesposobljavajuće stanje s visokom stopom smrtnosti. Pacijenti s TSBB općenito se liječe pomoću mehanizma filtracije krvi, poput hemodijalize (60).

Pacijenti s TSBB ne mogu održati život bez dijalizne podrške. Hemodijaliza je transportni postupak kojim otopljena supstanca pasivno difundira niz koncentracioni gradijet iz jednog dijela tekućine (bilo krvi ili dijalizata) u drugi. Cilj hemodijalize je izlazak toksina iz tijela i očuvanje njegovog unutarćelijskog i izvanćelijskog sistema u normalnim granicama što je više moguće (61).

Tokom ovog terapijskog tretmana mogu se mijenjati brojni metabolički parametri, posebno nivoi uree u krvi, natrija, kalija i glukoze. Te fluktuacije rezultiraju promjenama na krvnim žilama i izvanćelijskoj tekućini (60).

Hemodijaliza (HD) je najčešći način nadomjesne bubrežne terapije koji u svijetu spašava više od milione života. Nažalost, dijaliza je povezana sa značajnim morbiditetom i smrtnošću zbog ubrzanih kardiovaskularnih bolesti i infekcija. Krv bolesnika na hemodijalizi dolazi u kontakt s velikim količinama (> 300 litara sedmično) dijalizata. Stoga bi čak i minimalne koncentracije otrovnih tvari u izvornoj vodi mogle dovesti do malih gradijenata koncentracije između krvi i dijalizata, što može dovesti do klinički značajne toksičnosti. Tvari prisutne u dijalizatu, ali ne i u krvi, nakupljat će se kod pacijenta. S druge strane, nedostatak bubrežnog klirensa kod bolesnika na hemodijalizi teoretski bi mogao dovesti do toksičnosti unesenih elemenata u tragovima čak i ako nisu prisutni u dijalizatu (62).

Uremiju karakteriziraju funkcionalni i biohemski poremećaji koji su prvenstveno rezultat smanjenog kapaciteta bubrega za uklanjanje organskih otopljenih tvari iz tijela. Većina istraživanja o uremičnoj toksičnosti usredotočila se na zadržavanje i uklanjanje ovih organskih spojeva. Međutim, suptilne promjene u koncentracijama anorganskih spojeva, uključujući elemente u tragovima, također mogu uzrokovati funkcionalne ili biohemiske poremećaje. Kod

bolesnika s terminalnim stadijem bubrežne bolesti različiti faktori utječu na koncentraciju elemenata u tragovima kako u punoj krvi tako i u serumu, kao što su povećani oralni unos, zatajenje bubrežnog izlučivanja, stepen zatajenja funkcije bubrega i metaboličke promjene povezane sa zatajenjem bubrega. Povećane koncentracije elemenata u tragovima mogu biti rezultat smanjenog eliminiranja, pretjeranog unosa homeopatskih sredstava, izloženosti u industriji ili okolišu, udisanja cigaretног dima, davanja parenteralnih tekućina ili kontakta krvi s kontaminiranim dijalizatom (62).

Dijaliza je izmjena otopljenih tvari i otpadnih tvari putem ekstrakorporalne membrane (hemodializa) ili peritonealne membrane (kontinuirana ambulantna ili ciklična peritonealna dijaliza). Što se hemodialize tiče, uklanjanje otopljene tvari prvenstveno ovisi o pasivnoj difuziji kroz polupropusnu membranu. Brzine protoka krvi i dijalizata prilagođavaju se kako bi se nadoknadila zaliha ulazne otopljene tvari dostupne za difuziju. Učinkovitost ultrafiltracije zavisi od propusnosti vode uređajem i površini. Hemodializa ima veću brzinu čišćenja za tvari niske molekularne težine poput uree. Peritonealnu dijalizu treba indicirati kod novorođenčadi i bolesnika s relativnim kontraindikacijama za hemodializu kao što su teške vaskularne bolesti, aktivno krvarenje, hemoragijska dijateza ili kardiovaskularna nestabilnost (63).

Adekvatnost hemodialize odnosi se na to kako se dobro uklanjaju toksini i otpadne tvari iz pacijentove krvi i ima glavni utjecaj na njegovu dobrobit. Cilj dijaliziranja je poboljšanje kvaliteta života i produljenje preživljavanja. Studije su ukazale na porast morbiditeta i smrtnosti među bolesnicima s neadekvatnom dijalizom (61).

Dijalizna terapija poboljšava mnoge kliničke manifestacije TSBB i odgađa neposrednu smrt. Međutim, pacijenti na hemodializi imaju veći morbiditet i smrtnost, višestruke hospitalizacije, jedinstvene komplikacije liječenja, poput zatajenja krvožilnog pristupa, znatne troškove i nižu kvalitetu života od opće populacije. Studije ishoda dijalize i načini njene primjene koje su uključivale pacijente iz nekoliko zemalja (Japan, Australija, Francuska, Njemačka, Italija, Španjolska i Velika Britanija, Sjedinjene Države, Belgija, Kanada i Švedska) s velikom populacijom dijaliznih pacijenata pokazale su da se dijalizna praksa široko razlikuje među zemljama (64).

Hemodiafiltracija kombinira difuzivno i konvektivno uklanjanje otopljene tvari u jednoj terapiji ultrafiltriranjem 20% ili više volumena krvi obrađenog hemodializatorom s visokim protokom i održavanjem ravnoteže tekućina ubrizgavanjem sterilne nepirogene zamjenske tekućine direktno u krv pacijenta. U procesu hemodiafiltracije, velike količine potrebne zamjenske

tekućine dobivaju se filtracijom standardnog dijalizata kroz niz filtara koji zadržavaju bakterije i endotoksine. Trenutno dostupni sistemi hemodiafiltracije temelje se na konvencionalnim aparatima za dijalizu s dodanim značajkama za sigurnu pripremu i ulijevanje zamjenske tekućine, kao i pomnu kontrolu ravnoteže tekućine. Hemodiafiltracija omogućava veće uklanjanje otopljenih tekućina s prisutnim uremicima veće molekularne mase od konvencionalne hemodialize s visokim protokom, a nedavno završena randomizirana, kontrolirana klinička ispitivanja sugeriraju bolje preživljavanje pacijenta s hemodiafiltracijom u usporedbi sa standardnom hemodializom. Hemodiafiltracija je također povezana s poboljšanjima u drugim kliničkim ishodima, poput smanjenja intradijalizne hipotenzije, a sada se rutinski koristi za liječenje više od 100 000 bolesnika, uglavnom u Europi i Japanu (65).

1.6.1. Komorbiditeti i komplikacije kod hemodializnih pacijenata

Pacijenti na hemodializi su pod visokim rizikom od smrtnosti od svih uzroka i kardiovaskularnih događaja (66).

Veliki rizik od kardiovaskularnog morbiditeta i smrtnosti u bolesnika s TSBB povezan je s visokom prevalencom klasičnih kardiovaskularnih faktora, poput hipertenzije, dijabetes melitusa, dislipidemije, pušenje i poodmakle dobi. Uz to, nekoliko faktora povezanih s uremijom također mogu igrati važnu ulogu, a neki od njih su: prisutnost višestrukih komorbidnih stanja, preopterećenje tekućinom, hiperfosforemija, visoka koncentracija kalcij-fosfornih metabolita, anemija, hipertrofija lijeve komore, upala, oksidativni stres, endotelna disfunkcija, inzulinska rezistencija, prekomjerni simpatički tonus, hiperhomocisteinemija, visok nivo lipoproteina i povećani nivoi asimetričnog dimetilarginina (ADMA). Nedavna izvešća naglasila su važnost nekardiovaskularne smrtnosti kod bolesnika na hemodializi i sugeriraju da je ista podcijenjena (67).

Pacijenti na hemodializi nose veliki teret kardiovaskularnih bolesti. Najsloženiji je visoki rizik od iznenadne srčane smrti. Definiranje iznenadne srčane smrti među pacijentima na hemodializi, kao i razumijevanje njene patogeneze je izazov, ali zaključci iz postojeće literature otkrivaju razlike između iznenadne srčane smrti među pacijentima na hemodializi i općenitoj populaciji. Vaskularne kalcifikacije i hipertrofija lijeve komore mogu igrati ulogu u patofiziologiji iznenadne srčane smrti, dok tradicionalni faktori kardiovaskularnog rizika imaju prigušeniji učinak. Aritmije, kao okidači, također razlikuju u ovoj skupini u odnosu na opću populaciju, a neki proizilaze jedinstveno iz postupka same hemodialize. U kombinaciji, ovi

faktori mogu promijeniti vrste terminalnih aritmija koje dovode do iznenadne srčane smrti među pacijentima na hemodializi, što ima važne implikacije na strategije prevencije (68).

Sve je više dokaza koji sugeriraju da HD karakterizira naglašen oksidativni stres, što je rezultat gubitka antioksidansa tokom dijaliznih postupaka i nakupljanja oksidativnih proizvoda. Trajanje dijalizne terapije, infuzija željeza, anemija, prisutnost središnjeg venskog katetera i bioinkompatibilni dijalizatori samo su neki od faktora koji potiču povećanje oksidativnog stresa. Uz tradicionalne faktore rizika, prekomjerni oksidativni stres i hronična upala pojavljuju se kao novi i glavni faktori ubrzanoj aterosklerozi i povišenoj stopi smrtnosti kod ovih bolesnika. Dodatak antioksidansa može imati sveukupnu zaštitnu ulogu, čak i u ranim fazama hronične bubrežene bolesti, da zaustavi pogoršanje bubrežnog propadanja i antagonizira sistemsku upalu (66).

Pacijenti s hroničnom bubrežnom bolešću i pacijenti na hemodializi mogu razviti mnogo različitih mišićno-koštanih abnormalnosti, uključujući sekundarni hiperparatiroidizam, osteomalaciju, osteosklerozu, osteoporozu, amiloidozu i razne bolesti povezane s taloženjem kristala, te neuropsihološke komplikacije (63,69).

1.7. Hemodializa, hipertenzija i hipertrofija lijeve komore

Hipertrofija lijeve komore abnormalno je povećanje mase lijeve komore i kao takvo stanje doprinosi koronarnim oboljenjima, moždanom udaru, zatajenju srca, perifernim arterijskim bolestima i kardiovaskularnoj smrtnosti kod bolesnika s hipertenzijom (70).

Veliki broj dosadašnjih istraživanja ispitivao je utjecaj pojedinih komponenata arterijskog pritiska na pojavu hipertrofije lijeve komore. Pulsni pritisak kao pokazatelj ukočenosti velikih arterija naglašen je kao važan u predviđanju kardiovaskularnih rizika. Nekoliko studija dovršenih u posljednjih nekoliko godina pokazalo je povezanost visokog pulsног tlaka i oštećenja ciljnih organa kao što su karotidni krvni sudovi, bubrezi i srce. Sve studije koje istražuju povezanost između pulsног tlaka i mase lijeve komore pokazali su pozitivnu korelaciju između ove dvije varijable. Iz patofiziološke perspektive, važno je razumjeti je li glavna odrednica izražajnije hipertrofije lijeve komore veće pulsirajuće opterećenje, izraženo kroz pulsni tlak, ili trajno povećanje opterećenja. Čini se da je hipertrofija lijeve komore kod hipertenzivnih bolesnika više povezana s perifernim pulsnim pritiskom i hemodinamskim pulsirajućim opterećenjem nego sa srednjim arterijskim pritiskom i trajnim opterećenjem. Poznato je da pulsni tlak utječe na pojavu hiptreofije lijeve komore, ali malo je poznato o vrsti

hipertrofije koja je najviše pogođena. Nekoliko je studija istraživalo koja komponenta arterijskog tlaka ima najveći utjecaj na stvaranje tipova sfrčane hipertrofije. Neki su autori otkrili da je i nakon godinu dana antihipertenzivne terapije visok udio (74%) hipertenziva kod afričkih pacijenata uzrokovao produženo zadržavanje rezidualne strukturne promjene lijeve komore (pretežna koncentrična LVH), učinak koji je bio povezano s pulsnim tlakom od 24 sata, ali ne i sa sistolnim ili dijastolnim krvnim pritiskom. Drugi nalaz sugerira da krutost zida aorte i veće rano pulsirajuće hemodinamsko opterećenje utječe na koncentrično remodeliranje lijeve komore na način specifičan za spol (71).

Hipertrofija lijeve komore prediktor je rizika kod hipertenzije. Klinička ispitivanja su pokazala da regresija hipertrofije tokom antihipertenzivnog liječenja smanjuje kardiovaskularni morbiditet i smrtnost. Dakle, regresija hipertrofije se smatra terapijskim ciljem i reverzibilni marker rizika za hipertenziju. Neke studije ukazuju na to da se različite klase antihipertenzivnih lijekova mogu razlikovati u svojoj sposobnosti da promišu regresiju LVH. Međutim, najzanimljivije je što su brojna ispitivanja pokazala da regresija LVH nije uvijek postignuta, čak i kada se krvni pritisak optimalno kontrolira, posebno kod žena i pretilih ispitanika. Iz ovog sse može zaključiti da je neophodno praćenje vrijednosti arterijskog pritiska kod dijaliznih pacijenata različitim metodama (Tabela), kako bi se prevenirao razvoj hipertrofije lijeve komore (72).

Tabela 1.4. Metode mjerjenja arterijskog pritiska kod hemodializnih pacijenata (72)

Metoda	Opis	Komentar
Peridijalizni KP	Mjerenje prije i nakon hemodialize	Vrlo dostupno ali dosta varijabilne vrijednosti
Intradijalizni KP	Medijana vrijednosti svih KP tokom jednog dijaliznog tretmana	Vrlo dostupno ali još uvijek nedovoljno proučeno
Ambulantni KP	Mjerenje svakih 20-30 minuta u periodu od 44 ata između dva dijalizna tretmana	Zlatni standard ali uz dosta tehničkih nedostataka
Kućni KP	Mjerenje dva puta dnevno	Dotupno svim pacijentima, dobro korelira sa ambulantnim KP

KP-krvni pritisak

Uključujući hipertenzivne bolesnike s više kardiovaskularnih faktora rizika i komorbiditeta nedavna studija je dokazala prosječni porast mase lijeve komore tokom praćenja, čak i u subpopulaciji s optimalnom kontrolom krvnog pritiska. Ovi nalazi sugeriraju da u stvarnom

svijetu bi mogli postojati problemi u postizanju učinkovite regresije LVH, koji se ne istražuju u kliničkim ispitivanjima koja se provode u odabranim hipertenzivnim populacijama (73).

Iako je pojava kardiovaskularne bolest rijetkost u djetinstvu, povišena vrijednost arterijskoga krvnog pritiska u dječjoj i adolescentnoj populaciji može uzrokovati promjene na ciljnim organima. Neke od najznačajnijih promjena koje nastaju kao posljedica hipertenzije su: povećanje debljine intime medije karotidnih arterija, smanjena rastegljivost brahjalne arterije, povećana brzina širenja pulsog talasa kroz zid arterije. Također zapaženo je i povećanje augmentacijskog indeksa, kao mjere starosti malih krvnih sudova. Sve prateće posljedice hipertenzije sugeriraju na povećanu krutost arterija, zatim LVH, oštećenje bubrega te promjene na očnom dnu. Oštećenje ciljnih organa prouzrokovano hipertenzijom kod adolescenata naznaka je i povećava šansu za nastanak kardiovaskularnih incidenata u odrasloj dobi (74).

Na hipertenziju utječu i drugi faktori, uključujući povećanu simpatičku aktivnost, neodgovarajuću aktivnost renin-angiotenzinskog sistema, disfunkciju endotela i egzogenu izloženost eritropoetinu. Hipertenzija je snažno povezana s LVH. U nedavnoj studiji na 60 bolesnika s HD, pozitivan koeficijent korelacije između mase LV i srednjeg arterijskog pritiska bio je značajan i na početku dijalizne terapije iznosio je 0,59 (75).

Neke studije sugeriraju da je kontrola hipertenzije kod bolesnika na peritonealnoj dijalizi superiornija u usporedbi s onima na HD. Na primjer, među 1202 pacijenta koji su sudjelovali u studiji osnovnih indikatora peritonealne dijalize iz 1995 godine, prosječni KP među pacijentima s PD iznosio je 139/80 mmHg. To se značajno razlikovalo od vrijednosti KP prije dijalize koji je iznosio 152/82 mmHg među 1238 pacijenata na hemodializi (76).

U drugoj studiji, usporedba 22 pacijenta na HD i 24 pacijenta na PD s 44-satnim ambulantnim praćenjem KP pokazala je da nema razlika u dnevnim i noćnim vrijednostima KP. Ipak, visokokvalitetne studije su rijetke i epidemiologija hipertenzija može biti slična onoj koja se viđa kod HD bolesnika. Među pacijentima s PD-om, višak volumena, procijenjen razrjeđivanjem markera, bio je čest i povezan je sa ekscentričnom hipertrofijom lijeve komore. Vjeruje se da ultrafiltracija može vratiti KP na normotenzivniji nivo. U maloj studiji zabilježeno je da pacijenti s kontinuiranim cikličkim PD imaju veću masu lijeve komore u usporedbi s onima na kontinuiranom ambulantnom PD. Istraživači vjeruju da je to rezultat većeg volumskog preopterećenja (77).

Hipertenzija i hipervolemija vrlo su usko povezani. Između hemodijaliznih tretmana, intravaskularni volumen se povećava kao rezultat normalnog unosa natrija i tekućine. U populacijskoj studiji međudijalizni porast tjelesne težine bio je >2 kg kod $>70\%$ bolesnika s HD i 3 kg kod 40% bolesnika. Prirodno, povećanje volumena povećava krvni pritisak. Svaki je porast relativnog interdijaliznog povećanja tjelesne težine za 1 bod povezan je s porastom sistolnog krvnog pritiska od 1,0 mm Hg i porastom od 1,08 mm Hg u Δ SKP (tj. predijalizni SKP - postdijalizni SKP). Suprotno tome, smanjenje volumena smanjuje krvni pritisak. Smanjenje suhe tjelesne mase bolesnika s hipertenzivnom hemodijalizom, ultrafiltracijska terapija smanjuje ambulantni SKP za 7,4 i 7,1 mm Hg nakon 4 i 8 sedmica (75).

S obzirom na to da je hipertenzija čest pratilac kliničkog stanja kod pacijenata na hemodijaliznom tretmanu, te kao takva postaje riziko faktor za veliki broj organa, postavlja se pitanje u kojoj mjeri ista može biti potencijalni prediktor pojave hipertrofije lijeve komore u ovom oboljenju.

2. RADNA HIPOTEZA

Predijalizna hipertenzija verifikovana prosječnim dvomjesečnim vrijednostima krvnog pritiska je prediktor hipertrofije lijeve srčane komore u pacijenata na hroničnoj hemodijalizi.

3. CILJEVI RADA

Osnovni cilj istraživanja

- Pokazati da predijalizna hipertenzija verifikovana prosječnim dvomjesečnim vrijednostima krvnog pritiska može predvidjeti hipertrofiju lijeve komore kod pacijenata na hroničnoj hemodializi.

Sekundarni ciljevi

- Odrediti da li se povećava rizik od hipertrofije lijeve komore sa povišenjem vrijednosti krvnog pritiska
- Odrediti graničnu vrijednost krvnog pritiska koja je prediktivna za hipertrofiju lijeve komore.

4. PACIJENTI I METODE

4.1. Pacijenti

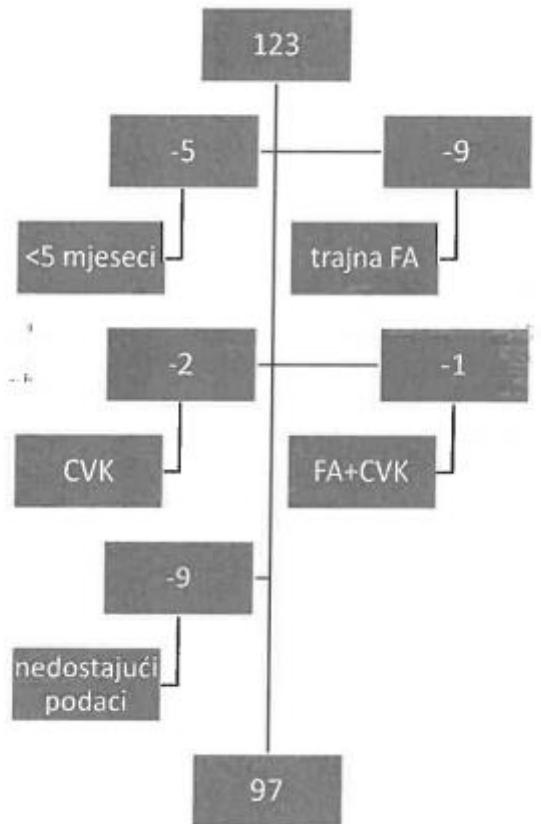
Retrospektivno-prospektivnom kohortnom studijom su obuhvaćeni pacijenti na hroničnom programu hemodialize u dijaliznom centru Doboju u periodu juni-septembar 2017. Ispitivanje je sprovedeno uz poštovanje Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima i principima dobre naučne prakse. Svi ispitanici su prethodno dali pismenu saglasnost za hemodializni tretman i izvođenje dijagnostičkih procedura. Saglasnost za protokol istraživanja odobrio je Etički komitet Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci.

Na pilot uzorku od 20 pacijenata dobiven je koeficijent korelacije 0,6. Da bi se, uz snagu statističkog testa od 80% dobio signifikantan razultat na novou $<0,05$ procijenjena veličina uzorka je trebala biti najmanje 84 ispitanika.

Od 123 bolesnika na programu hemodialize, potpunim ispitivanjem obuhvaćeno je 97 bolesnika, 34 žena (40,86%) i 63 muškarca (59,14%), srednje životne dobi 58 ± 12 godina godina čiji su podaci korišteni pri statističkoj analizi podataka. U studiju je inicijalno bilo uvršteno 123 bolesnika, 26 je isključeno u toku provođenja istraživanja - 5 zbog manje od 5 mjeseci dijaliznog staža, 9 zbog trajne atrijalne fibrilacije, 2 zbog centralnog venskog katetera, 1 zbog kombinacije atrijalne fibrilacije i centralnog venskog katetera, te 9 zbog nedostajućih podataka u bazi.

Kod svakog uključenog ispitanika uzeti su osnovni demografski podaci te je učinjena temeljita anamnistička obrada, pregled medicinske dokumentacije te je proveden detaljan klinički pregled.

Svi pacijenti su potpisani saglasnost da se njihovi podaci koriste za potrebe ovog projekta.



Slika 4.1. Dijagram toka ispitanika. FA- fibrilacija atrija; CVK-centralni venski kateter;

Kriteriji uključenja

U istraživanje su uključeni pacijenti koji se dijaliziraju najmanje 5 mjeseci (najmanje 3 mjeseca od početka hroničnog dijalognog programa radi stabilizacije pacijenta plus 2 mjeseca za mjerenje prosječnog krvnog pritiska).

Kriteriji neuključenja su bili:

- dijagnosticirana i verificirana atrijalna fibrilacija, zbog nepouzdanog mjerenja krvnog pritiska
- pacijenti koji su dijalizirani putem centralnog venskog katetera, jer su pacijenti sa arteriovenskom fistulom ugroženi dodatnim rizikom opterećenja lijeve komore uslijed smanjene periferne rezistencije i posljedičnog povećanog venskog povrata ka srcu.
- jetrena insuficijencija
- nekontrolisani dijabetes mellitus
- trudnoća
- konkomitantna terapija koja utiče na dejstvo simpatikusa i parasimpatikusa

- sekundarna arterijska hipertenzija

Kriterij isključenja

- nepotpuni podaci pacijenata.

4.2. Metode

4.2.1. Mjerenje krvnog pritiska

Mjerenje vrijednosti arterijskog krvnog pritiska vršilo se standardnom auskultatornom metodom po Korotkovu uz korištenje živinog manometra. Ispitanici su prije mjerenje pet minuta proveli u sjedećoj poziciji. Vrijednosti krvnog pritiska su izražene u mmHg.

Auskultatorna metoda po Korotkovu je indirektna metoda mjerenja krvnog pritiska koja se bazira na pojavi Korotkovičevih tonova u brahijalnoj arteriji u pregibu laka. Auskultatornom metodom se može odrediti vrijednost sistolnog i dijastolnog pritiska. Tokom mjerenja slušaju se Korotkovičevi tonovi koji se registruju fonendoskopom, a prisutni su u rasponu između vrijednosti sistolnog i dijastolnog pritiska.

Ovisno o momentu mjerenja, mjerene se sljedeće vrijednosti krvnog pritiska standardnim aneroidnim sfigmomanometrom:

1. neposredno pred HD
2. prosjek višekratnih mjerenja tokom HD
3. neposredno po završetku HD

Navedene vrijednosti KP su se poredile sa indeksom mase lijeve komore miokarda kojom prilikom se utvrdilo da li se može na osnovu KP predvidjeti LVH, a potom će se odrediti granična vrijednost KP prediktivna za LVH.

4.2.2. Ehokardiografska mjerenja

Ultrazvučnom dijagnostikom, koja je neinvazivni metod dobija se slikovna informacija o najznačajnijim srčanim strukturama. Ultrazvučni pregled koristi se u svrhu ispitivanja strukture srca, funkcije srca, protoka krvi kroz srce s osnovnom hemodinamikom.

Dvodimenzionalna transtorakalna ehokardiografija je obično prva linija istraživanja za sumnju na srčanu bolest kod pacijenata sa HBB.

Za procjenu funkcionalnog stanja srca urađen je ehokardiografski transtorakalni pregled BM metodom, kolor i pulsnim doplerom. Ehokardiografska ispitivanja provedena su od strane specijaliste kardiologa. Korišten je ultrazvučni aparat General Elecronic Logic C5 Premium.

Sistem je bio opremljen sondom sa faznim nizom M3S 1,5–4-MHz za kardiološke aplikacije kod odraslih. Svaka sonda proizvodi signale koristeći kvarcne piezoelektrične kristale koji, kada se primjeni električna struja, mijenjaju oblik i osciliraju. Pretvarač tada emituje kratke, jake električne impulse na unaprijed odabranu frekvenciju. Zvučni valovi su usmjereni oblikom pretvarača, proizvodeći lučni niz ultrazvuka, koji prodire u tkivo na potrebnoj dubini. Fazni nizovi se obično koriste u ehokardiografiji, jer su u stanju da pretraže zvučni snop u luku preko unaprijed određenog polja. Na sonde se nanosi gel na bazi vode, što omogućava kvalitetniju sliku zahvaljujući boljoj kontaktnoj impedansi između sonde i površine kože.

Prije provođenja ehokardiografskog pregleda, svakom ispitaniku je objašnjen princip ehokardiografije i dat set instrukcija, nakon čega je proveden u prostoriju za testiranje, gdje je popunjeno strukturirani upitnik i evidentirani su antropometrijski podaci.

Ultrazvuk je načinjen na način da ljekar ispitivač u lijevoj ruci drži ultrazvučnu sondu, koju prislanja na lijevu stranu grudnog koša pacijenta na više mjesta. Ultrazvučna sonda se postavlja u visini trećeg ili četvrтog međurebarnog prostora u blizini sternuma s markerom okrenutim da gleda put desno i naviše u pravcu desnog ramena pacijenta. U ovom presjeku vidi se uzdužni presjek lijeve komore, zadnji zid lijeve komore, septum komore, dio šupljine desne komore, prednji i zadnji mitralni zalistak, lijeva pretkomora, korijen aorte s aortnim valvulama i dio ascendentne aorte.

Ispitanici su pri ultrazvučnom pregledu ležali na lijevom boku, s lijevom rukom savijenom ispod glave, a desnom opuštenom niz desni bok. Ovaj položaj je neophodan da bi se srce prislonilo na lijevi prednji zid grudnog koša i dobila što kvalitetnija slika na ekranu aparata.

Osim uzdužnog parasternalnog presjeka tokom ehokardiografskog pregleda korišteni su i drugi presjeci: poprečni parasternalni presjek, presjek četiri šupljine srca, te presjek pet šupljina srca.

Svim ispitnicima su određeni slijedeći parametri:

- Ejakcionala frakcija (EF)
- Veličina srčanih komora
- Debljina zidova i njihova geometrija
- Regionalna i globalna kontraktilnost
- Sistolna i dijastolna funkcija komora
- Debljina interkomornog septuma u dijastoli (IVSd)
- Promjer lijevog vatrikula u dijastoli (LVID)

Tabela 4.1. Najčešće upotrebljavane kratice u ehokardiografskom nalazu, njihovo značenje i referentne vrijednosti (38)

Parametri EHO	Referentne vrijednosti
Unutarnji promjer lijeve komore u dijastoli	3,5 – 6,0 cm
Promjer lijeve komore u sistoli	2,1 – 4,0 cm
Debljina interkomornog septuma u dijastoli	0,7 – 1,2 cm
Debljina posteriorne stijenke lijeve komore u dijastoli	0,7 – 1,2 cm
Ejekcijska frakcija lijeve komore	62 +/- 8%
Promjer (anteroposteriorni) lijevog atrija u dugoj parasternalnoj osi	< 4,1 cm
Promjeri (superioinferiorni i mediolateralni) lijevog atrija u apikalnom presjeku četiriju šupljin	2,9-5,3 cm
Promjer desne komore	1,9 – 2,8 cm
Sistoličko razdvajanje aortalnih kuspisa	1,5 – 2,6 cm
Donja šuplja vena	1,1 – 2,3 cm
Aortalna valvula	
Površina aortalne valvule	2,5 – 5,0 cm ²
Površina mitralne valvule	> 2,0 cm ²

Analiza je izvršena korištenjem softvera EchoPac PC v.7.0.1 paket. Svi ehokardiografski parametri su bili mjereni u serijama. Mjerenja su dobijena u skladu sa smjernicama u

preporukama zajednički izdaju Evropsko i Američko društvo za ehokardiografiju. Linearna mjerena (debljina interkomornog septuma [IVS], debljina stražnjeg zida i unutrašnje dimenzije lijeve komore) snimljene su iz 2D parasternalnog dugoosnog akustičnog prozora. Mjerena su na nivou kraće ose lijeve komore, u nivou zalistaka mitralne valvule.

Procijenjena je sistolna funkcija lijeve komore korištenjem biplane Simpsonove metode, u kojoj se izračunavaju end-dijastolni volumen (EDV) i end-sistolni volumen (ESV), a zatim se ejekcionalna frakcija izračunava na sljedeći način:

$$\text{Frakcija izbacivanja (\%)} = (\text{EDV} - \text{ESV}) / \text{EDV} \times 100.$$

LVH je definisan kao IMLK (indeks mase lijeve komore) $>95 \text{ g/m}^2$ za žene i $>115 \text{ g/m}^2$ za muškarce, prema preporukama ASE (American Society of Echocardiography).

4.3. Statistička obrada podataka

Rezultati su obrađeni standardnim statističkim metodama, koristeći SPSS računarski program za statističke analize (SPSS-Statistical Package for Social Sciences) verzija 21.0. Rezultati su izraženi kao absolutni brojevi N i procentualne vrijednosti %, te kao medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila). Korištene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Pri tome je rađena linearna regresija u smislu predikcije HLK na osnovu vrijednosti KP. U cilju kontrole smetajućih varijabli dobi anemije i volumnog opterećenja korišten je test multiple regresije kojom se određivao i stepen promjene zavisne varijable u odnosu na promjenu prediktora. Za procjenu granične vrijednosti KP odgovorne za hipertrofiju LK korištena je ROC krivulja u kojoj se, ovisno o površini zone ispod krivulje izražene u procentima (AUC – area under the curve), procijenila senzitivnost i specifičnost dobivene granične vrijednosti za HLK. Vrijednost $p<0,05$ je uzeta kao statistički signifikantna.

5. REZULTATI

Bazične labaratorijsko kliničke karakteristike hemodializnih ispitanika prikazane su u tabeli 5.1. Medijana dijaliznog staža je bio 3,9 uz raspon od 0,3-6,2 godine. Ishemijsku srčanu bolest su imala 24 bolesnika (25%). Medijana hemoglobina u mjesecu kad je rađen UZ srca je bio 115 (IQR 108-120) g/l, a prosječni dvomjesečni hemoglobin je bio 114,5 (IQR 108-120) g/l. Prosječno volumno opterećenje je bilo $11\pm6\%$. Medijana mase lijeve komore je bio 117,5 (IQR 98,7-142,9) g/m²; u muškaraca 122,9 (100-148) g/m², a u žena 112,2 (96,6-130,9) g/m². Hipertrofiju lijeve komore su imala 44 pacijenta (45%).

Tabela 5.1. Labaratorijsko kliničke karakteristike hemodializnih ispitanika

Varijabla	n=97				
Ishemijska srčana bolest (n=24)	25%				
Hipertrofija lijeve komore (n=44)	45%				
Trajanje dijaliznog staža (godine)	3,9 (0,3-6,2)				
Hemoglobin (g/L)	115 (108-120)				
Dvomjesečni hemoglobin (g/L)	114,5 (108-120)				
Prosječno volumno opterećenje (%)	11 ± 6				
Masa lijeve komore	<table><tr><td>M</td><td>117,5 (98,7-142,9)</td></tr><tr><td>Ž</td><td>112,2 (96,6-130,9)</td></tr></table>	M	117,5 (98,7-142,9)	Ž	112,2 (96,6-130,9)
M	117,5 (98,7-142,9)				
Ž	112,2 (96,6-130,9)				

Rezultati su prikazani kao procentualne vrijednosti medijana i interkvartilni interval (25-75 percentila); n-.broj ispitanika; M-muškarci; Ž-žene

Predijalizni pojedinačni (sredinom sedmice) i prosječni dvomjesečni arterijski krvni pritisci su prikazani u tabeli 5.2. Vrijednost pojedinačnog sistolnog arterijskog krvnog pritiska iznosila je 151,0 (140,25 - 187,50), a dijastolonog 75 (68,000 - 82,75). Vrijednost prosječnog dvomjesečnog sistolnog arterijskog krvnog pritiska iznosila je 153,57 (140,46 - 164,96), a dijastolonog 76,72 (68,58 - 83,16).

Tabela 5.2. Predijalizni pojedinačni i prosječni dvomjesečni arterijski krvni pritisci

Pritisci	Pojedinačni		Prosječni dvomjesečni	
	Sistolni	Dijastolni	Sistolni	Dijastolni
Median	151,000	75,000	153,571	76,720
95% CI	148,000 - 156,000	72,000 - 77,000	149,843 - 157,078	73,631 - 79,049
25 – 75 P	140,250 - 187,500	68,000 - 82,750	140,462 - 164,968	68,585 - 83,163

P-percentil

Intradijalizni prosječni (sredinom sedmice) i prosječni dvomjesečni arterijski krvni pritisci su prikazani u tabeli 5.3. Vrijednost intradijaliznog pojedinačnog sistolnog arterijskog krvnog pritiska iznosila je 136,26 (124,333 – 156,20), a dijastolonog 68,91 (62,10 – 80,28). Vrijednost intradijaliznog prosječnog dvomjesečnog sistolnog arterijskog krvnog pritiska iznosila je 140,20 (126,97 – 152,97), a dijastolnog 72,94 (64,14 – 80,70).

Tabela 5.3. Interdijalizni prosječni i prosječni dvomjesečni arterijski krvni pritisci.

Pritisci	Pojedinačni		Prosječni dvomjesečni	
	Sistolni	Dijastolni	Sistolni	Dijastolni
Median	136,267	68,917	140,205	72,944
95% CI	132,927 – 144,789	65,027 – 75,905	134,465 – 144,431	70,062 – 76,329
25 – 75 P	124,333 – 156,200	62,100 – 80,286	126,972 – 152,978	64,149 – 80,700

P-percentil; CI-interval povjerenja

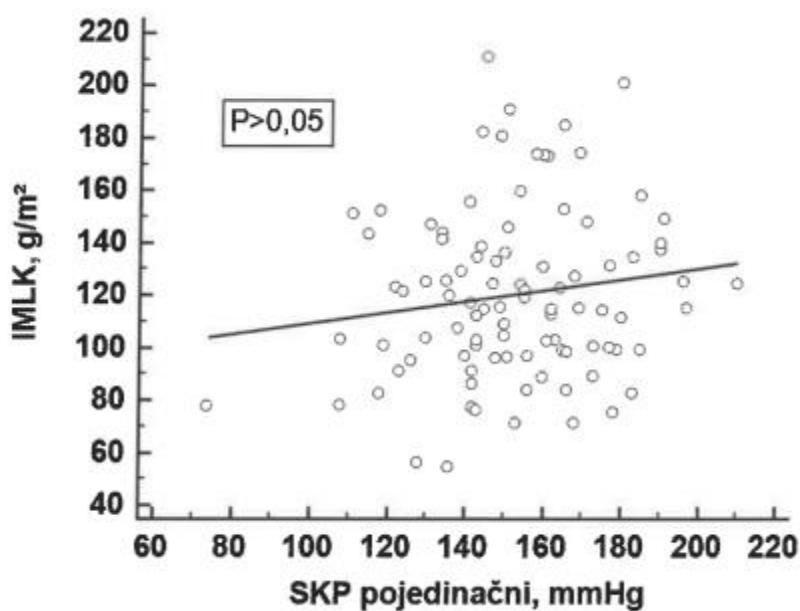
Postdijalizni pojedinačni (sredinom sedmice) i prosječni dvomjesečni arterijski krvni pritisci su prikazani u tabeli 5.4. Vrijednost postdijaliznog pojedinačnog sistolnog arterijskog krvnog pritiska iznosila je 136,00 (118,00 – 152,50), a dijastolnog 73,0 (61,50 – 78,75). Vrijednost postdijaliznog prosječnog dvomjesečnog sistolnog arterijskog krvnog pritiska iznosila je 141,03 (123,58 – 150,00), a dijastolnog 72,88 (63,26 – 80,58).

Tabela 5.4. Postdijalizni pojedinačni i prosječni dvomjesečni arterijski krvni pritisci

Pritisci	Pojedinačni		Prosječni dvomjesečni	
	Sistolni	Dijastolni	Sistolni	Dijastolni
Median	136,000	73,000	141,037	72,885
95% CI	129,000– 141,000	70,000 – 74,923	133,331 – 144,623	69,305 – 75,822
25 – 75 P	118,000– 152,500	61,500 – 78,750	123,587 – 150,000	63,267 – 80,583

P-percentil

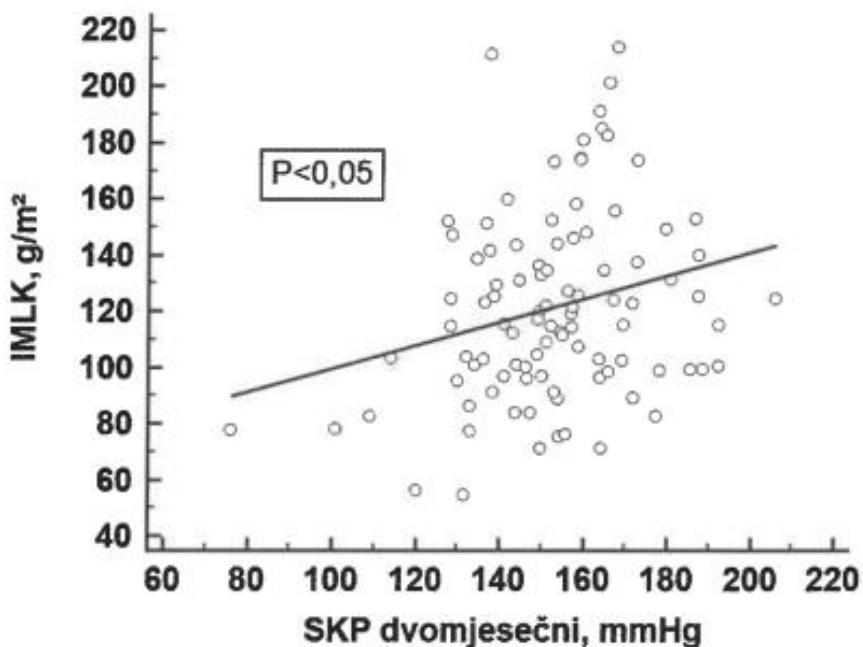
Linearna regresija između pojedinačnih predijaliznih vrijednosti SKP i IMLK je prikazana na slici 5.1. Nije utvrđena je značajna povezanost između predijaliznih vrijednosti pojedinačnog SKP i IMLK ($p>0,05$).



Slika 5.1. Linearna regresija između pojedinačnih predijaliznih vrijednosti SKP i IMLK.

SKP – sistolni krvni pritisak; IMLK – indeks mase lijeve komore

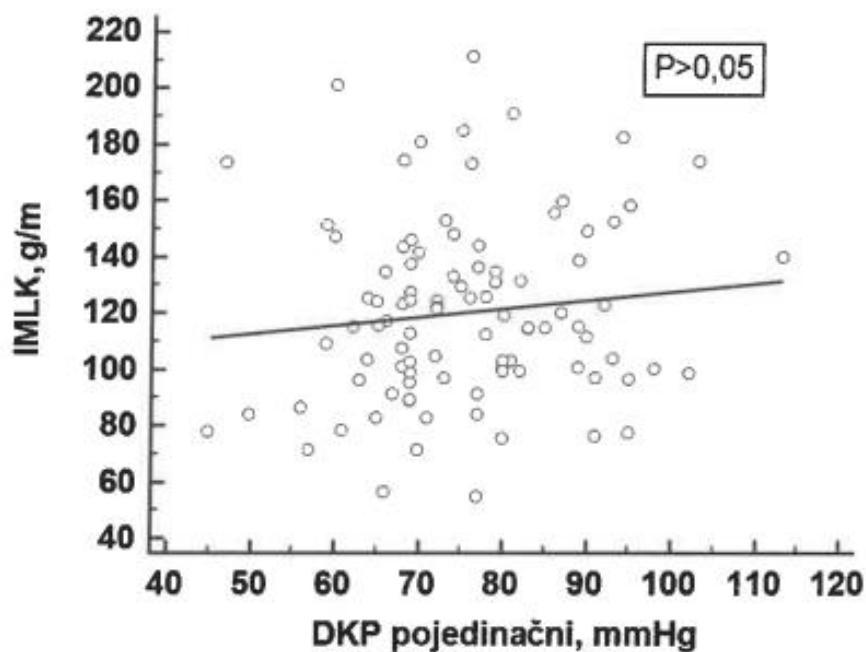
Linearna regresija između prosječnih dvomjesečnih predijaliznih vrijednosti SKP i IMLK je prikazana na slici 5.2. Utvrđena je značajna povezanost između predijaliznih vrijednosti dvomjesečnog SKP I IMLK ($p<0,05$).



Slika 5.2. Linearna regresija između prosječnih dvomjesečnih predijaliznih vrijednosti SKP i IMLK.

SKP-sistolni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

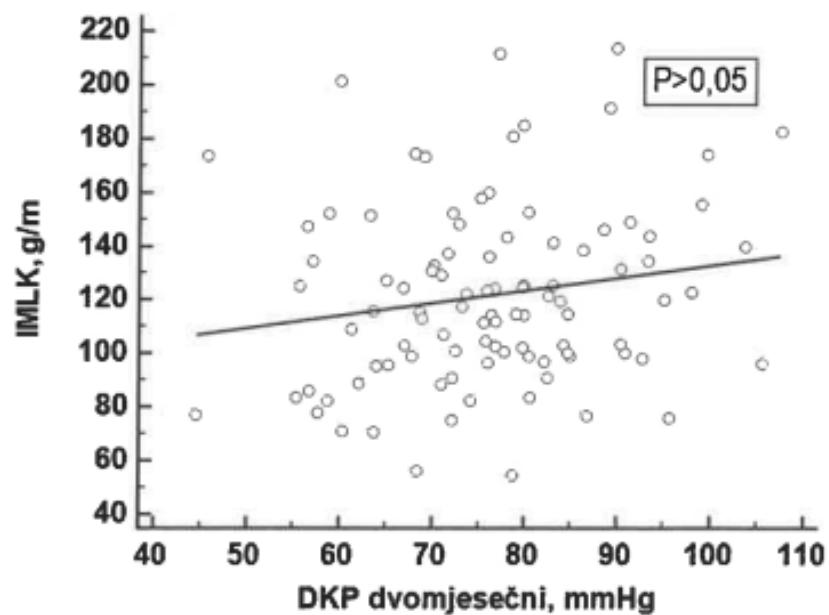
Linearna regresija između pojedinačnih vrijednosti DKP i IMLK je prikazana na slici 5.3. Nije utvrđena značajna povezanost između pojedinačnih vrijednosti dvomjesečnog DKP i IMLK ($p>0,05$).



Slika 5.3. Linearna regresija između pojedinačnih predijaliznih vrijednosti DKP i IMLK.

DKP-dijastolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

Metodom linearne regresije između prosječnih dvomjesečnih predijaliznih vrijednosti DKP i IMLK nije utvrđena je značajna povezanost između prosječnih dvomjesečnih predijaliznih vrijednosti DKP i IMLK ($p>0,05$) (Slika 5.4).



Slika 5.4. Linearna regresija između prosječnih dvomjesečnih predijaliznih vrijednosti DKP i IMLK.

DKP-dijastolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

Multipla regresija između pojedinačnih predijaliznih vrijednosti SKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja je prikazana u tabeli 5.5. Multiplom regresionom analizom utvrđeno je da pojedinačne predijalizne vrijednosti SKP nisu značajni nezavisni prediktori IMLK.

Tabela 5.5. Multipla regresija između pojedinačnih predijaliznih vrijednosti SKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja.

Nezavisne varijable	Koeficijent	Std. greška	r _{partial}	t	P
(Konstanta)	163,6042				
SKP pojedinačni predijalizni	0,1339	0,1650	0,09206	0,811	0,4197
Dob	-0,1057	0,3072	-0,09317	-0,344	0,7318
Hemoglobin pojedinačni	-0,5554	0,3065	-0,2023	-1,812	0,0738
Volumno opterećenje	0,7570	0,5705	0,1495	1,327	0,1884

SKP-sistolični krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

Multipla regresija između prosječnih dvomjesečnih predijaliznih vrijednosti SKP i IMLK uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja je prikazana u tabeli 5.6. Utvrđeno je da je dvomjesečni predijalizni SKP nezavisno pozitivan prediktor IMLK.

Tabela 5.6. Multipla regresija između prosječnih dvomjesečnih predijaliznih vrijednosti SKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemiju i volumnog opterećenja.

Nezavisne varijable	Koeficijent	Std. greška	r _{partial}	t	P
(Konstanta)	136,0561				
SKP dvomjesečni predijalizni	0,3847	0,1873	0,2252	2,054	0,0433*
Dob	-0,2477	0,2986	-0,09295	-0,830	0,4092
Hemoglobin dvomjesečni	-0,5953	0,3078	-0,2126	-1,934	0,0567
Volumno opterećenje	1,0107	0,5398	0,2061	1,872	0,0649

SKP-sistolični krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

Multipla regresija između pojedinačnih predijaliznih vrijednosti DKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja prikazana je u tabeli 5.7. Multiplom regresionom analizom utvrđeno je da pojedinačne predijalizne vrijednosti DKP nisu značajni nezavisni prediktori IMLK.

Tabela 5.7. Multipla regresija između pojedinačnih predijaliznih vrijednosti DKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja

Nezavisne varijable	Koeficijent	Std. greška	r _{partial}	t	P
(Konstanta)	133,4116				
DKP pojedinačni predijalizni	0,4284	0,3204	0,1506	1,337	0,1852
Dob	0,1084	0,3246	0,03801	0,334	0,7394
Hemoglobin pojedinačni	-0,5193	0,3040	-0,1911	-1,708	0,0916
Volumno opterećenje	0,9236	0,5759	0,1798	1,604	0,1129

DKP-dijastolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

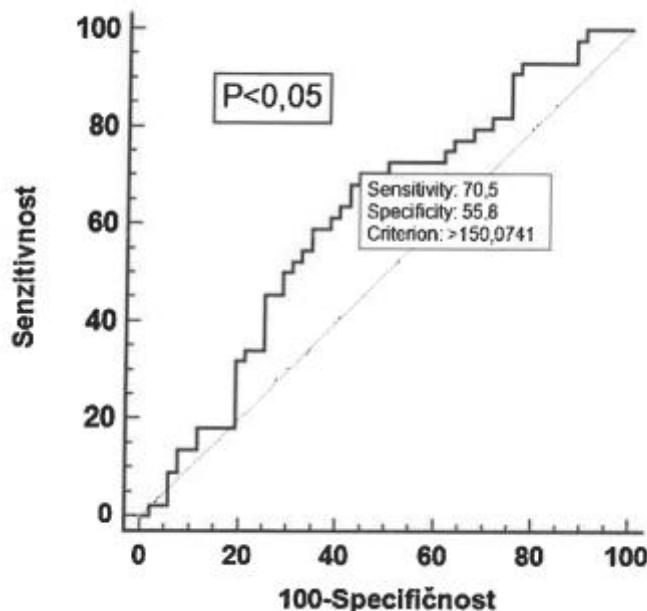
Multipla regresija između prosječnih dvomjesečnih predijaliznih vrijednosti DKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja je prikazana u tabeli 5.8. Utvrđeno je da su dvomjesečne vrijednosti hemoglobina nezavisan negativan prediktor IMLK, a volumno opterećenje nezavisan pozitivan prediktor IMLK.

Tabela 5.8. Multipla regresija između prosječnih dvomjesečnih predijaliznih vrijednosti DKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja

Nezavisne varijable	Koeficijent	Std. greška	r _{partial}	t	P
(Konstanta)	133,8992				
DKP dvomjesečni predijalizni	0,5621	0,3011	0,2056	1,867	0,0656
Dob	0,1437	0,3300	0,04893	0,435	0,6645
Hemoglobin dvomjesečni	-0,6583	0,3033	-0,2373	-2,171	0,0330*
Volumno opterećenje	1,2215	0,5485	0,2430	2,227	0,0288*

DKP-dijastolni krvni pritisak; MLK-indeks mase lijeve komore

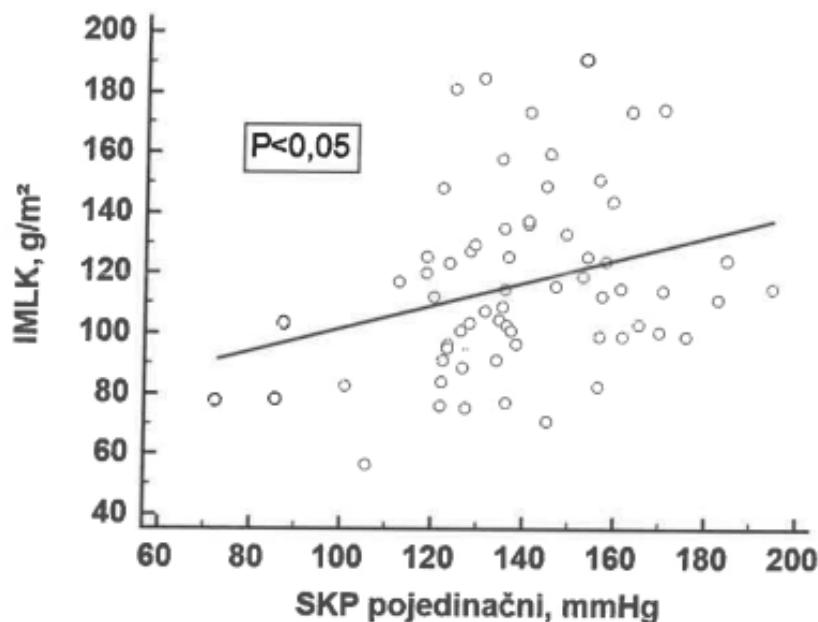
Granična vrijednost prosječnih dvomjesečnih vrijednosti predijaliznog SKP potrebnog za LVH je prikazana u slici 5.5. Senzitivnost za dvomjesečne vrijednosti predijaliznog SKP iznosila je 70,45%, specifičnost 55,77%, a cut off <150 mmHg. Površina ispod krive iznosila je 0,619 (0,151-0,717) ($p=0,039$).



Slika 5.5. Granična vrijednost prosječnih dvomjesečnih vrijednosti predijaliznog SKP potrebnog za LVH

Granična vrijednost	>150 mmHg
Senzitivnost	70,45
Specifičnost	55,77
Površina ispod krive	0,619
Standardna greška	0,0579
95% interval pouzdanosti	0,515 - 0,717
z statistika	2,062
P	0,0392*

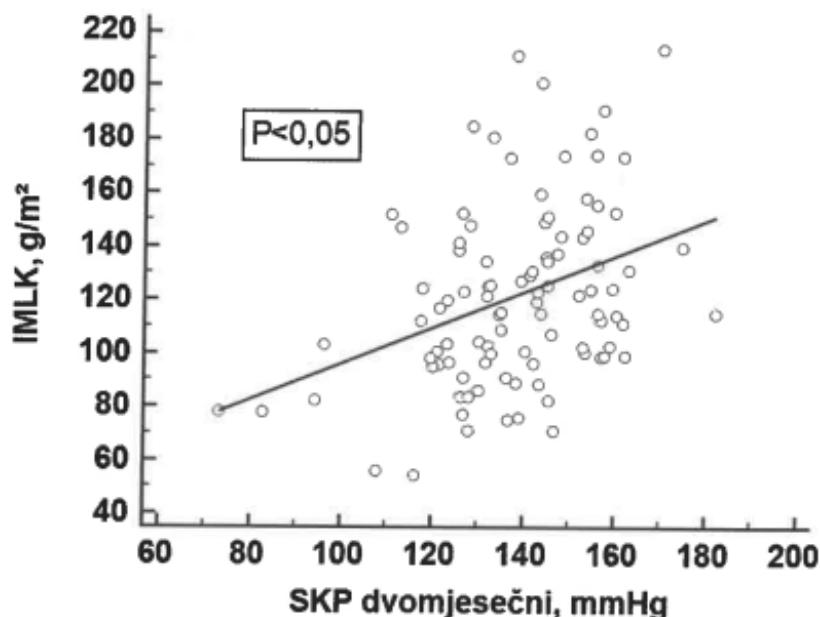
Linearna regresija između pojedinačnih interdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK je prikazana na slici 5.6. Utvrđena je značajna pozitivna povezanost između pojedinačnih interdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK ($p<0,05$).



Slika 5.6. Linearna regresija između pojedinačnih interdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK.

SKP-sistolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

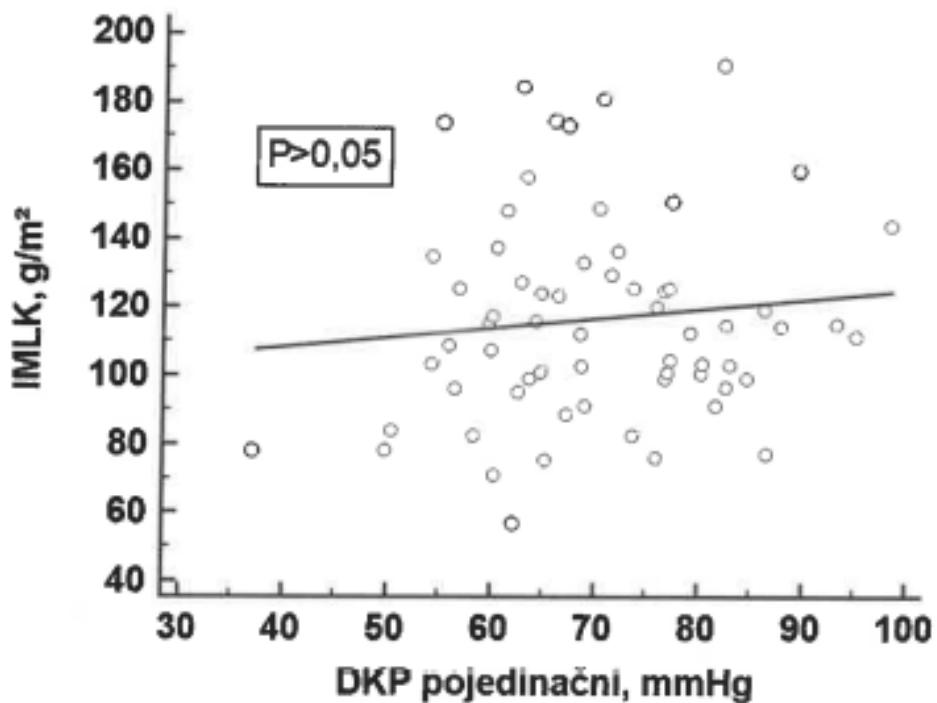
Linearna regresija između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK je prikazana na slici 5.7. Utvrđena je značajna pozitivna povezanost između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK ($p<0,05$).



Slika 5.7. Linearna regresija između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK

SKP-sistolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

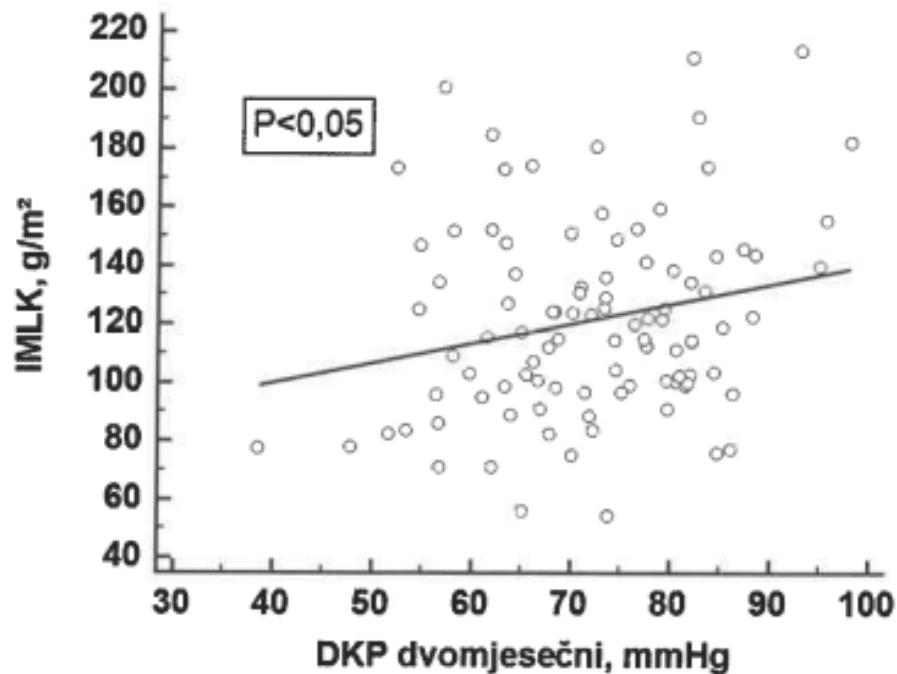
Linearna regresija između pojedinačnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK je prikazana na slici 5.8. Nije utvrđena značajna povezanost između pojedinačnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK ($p>0,05$).



Slika 5.8. Linearna regresija između pojedinačnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK.

DKP-dijastolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

Linearna regresija između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK je prikazana na slici 5.9. Utvrđena je značajna pozitivna povezanost između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK ($p<0,05$).



Slika 5.9. Linearna regresija između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK.

DKP-dijastolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

Multipla regresija između pojedinačnih intradijaliznih vrijednosti SKP i IMLK uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja je prikazana u tabeli 5.9. Multiplom regresionom analizom utvrđeno je da pojedinačne intradijalizne vrijednosti SKP nisu značajni nezavisni prediktori IMLK.

Tabela 5.9. Multipla regresija između pojedinačnih intradijaliznih SKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja.

Nezavisne varijable	Koeficijent	Std. greška	r _{partial}	t	P
(Konstanta)	79,3344				
SKP pojedinačni interdijalizni	0,2805	0,1763	0,2261	1,592	0,1182
Dob	0,3898	0,3173	0,1764	1,229	0,2253
Hemoglobin pojedinačni	-0,3032	0,3207	-0,1366	-0,946	0,3491
Volumno opterećenje	1,0755	0,6017	0,2523	1,788	0,0803

SKP-sistolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

Multipla regresija između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja prikazana je u tabeli 5.10. Utvrđeno je da su prosječne vrijednosti dvomjesečnog interdijaliznog SKP nezavisan pozitivan prediktor IMLK.

Tabela 5.10. Multipla regresija između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja

Nezavisne varijable	Koeficijent	Std. greška	r _{partial}	t	P
(Konstanta)	104,4513				
SKP dvomjesečni interdijalizni	0,5364	0,1954	0,2951	2,745	0,0075*
Dob	-0,2052	0,2888	-0,07967	-0,710	0,4796
Hemoglobin dvomjesečni	-0,4760	0,3093	-0,1706	-1,539	0,1277
Volumno opterećenje	1,0231	0,5290	0,2126	1,934	0,0567

SKP-sistolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

Multipla regresija između pojedinačnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja je prikazana u tabeli 5.11. Multiplom regresionom analizom utvrđeno je da pojedinačne intradijalizne vrijednosti DKP nisu značajni nezavisni prediktori IMLK.

Tabela 5.11. Multipla regresija između pojedinačnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja

Nezavisne varijable	Koeficijent	Std. greška	r _{partial}	t	P
(Konstanta)	72,9225				
DKP pojedinačni interdijalizni	0,4719	0,3430	0,1968	1,374	0,1754
Dob	0,6457	0,3426	0,2651	1,884	0,0657
Hemoglobin pojedinačni	-0,3355	0,3202	-0,1511	-1,048	0,300
Volumno opterećenje	1,1141	0,6042	0,2597	1,844	0,0715

DKP-dijastolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

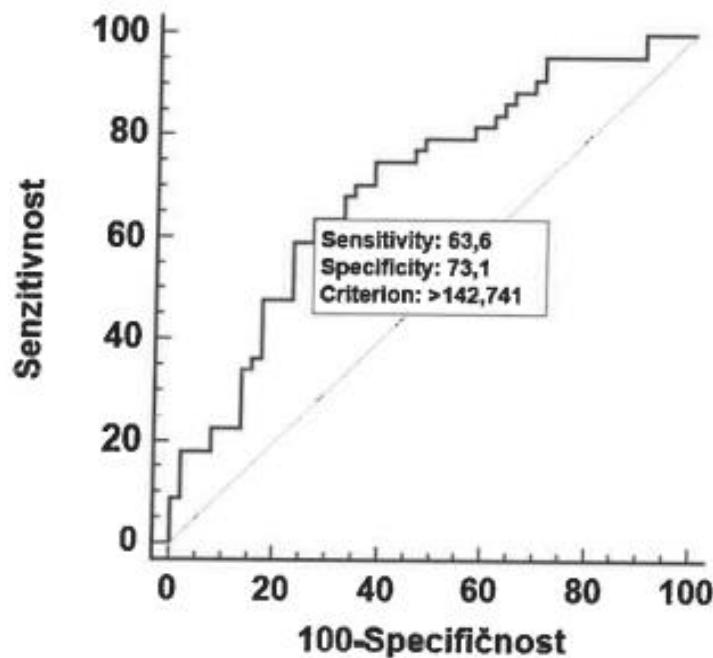
Multipla regresija između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja prikazana je u tabeli 5.12. Utvrđeno je da su dvomjesečne intradijalizne vrijednosti DKP i volumno opterećenje nezavisno pozitivan prediktor IMLK, a dvomjesečni hemoglobin nezavisno negativan prediktor IMLK.

Tabela 5.12. Multipla regresija između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja

Nezavisne varijable	Koeficijent	Std. greška	r _{partial}	t	P
(Konstanta)	116,3654				
DKP dvomjesečni interdijalizni	0,7308	0,3306	0,2414	2,211	0,0299*
Dob	0,1778	0,3244	0,06157	0,548	0,5851
Hemoglobin dvomjesečni	-0,6077	0,3038	-0,2196	-2,000	0,0489*
Volumno opterećenje	1,2174	0,5418	0,2451	2,247	0,0274*

DKP-dijastolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

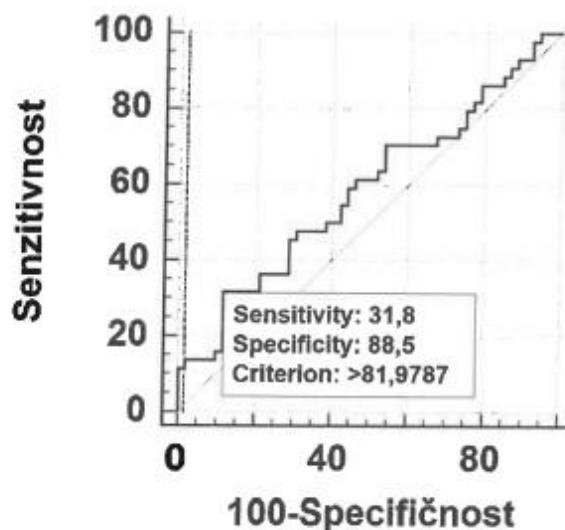
Granična vrijednost prosječnih dvomjesečnih vrijednosti interdijaliznog SKP potrebnog za LVH je prikazana u slici 5.10. Senzitivnost za dvomjesečne vrijednosti intradijaliznog DKP iznosila je 63,64%, specifičnot 73,08%, a cut off >143 mmHg. Površina ispod krive iznosila je 0,711 (0,609-0,799) ($p=0,0001$).



Slika 5.10. Granična vrijednost prosječnih dvomjesečnih vrijednosti interdijaliznog SKP potrebnog za LVH

Granična vrijednost	>143 mmHg
Senzitivnost	63,64
Specifičnost	73,08
Površina ispod krive	0,711
Standardna greška	0,0531
95% interval pouzdanosti	0,609 - 0,799
z statistika	3,971
P	0,0001*

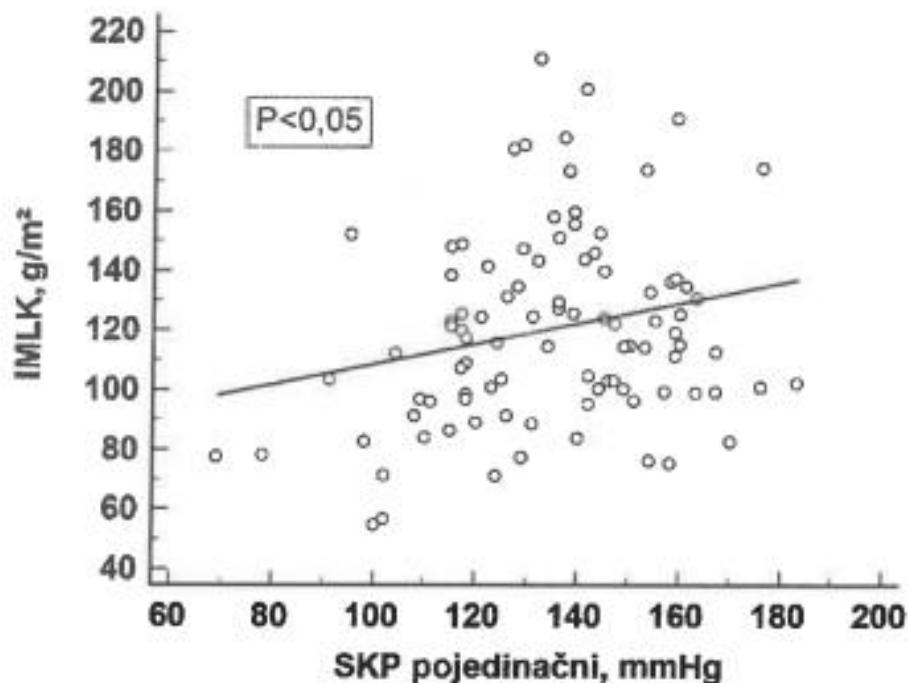
Granična vrijednost prosječnih dvomjesečnih vrijednosti interdijaliznog DKP potrebnog za LVH je prikazana u slici 5.11. Senzitivnost za dvomjesečne vrijednosti intradijaliznog DKP iznosila je 31,8%, specifičnot 88,5%, a cut off >82 mmHg. Površina ispod krive iznosila je 0,587 (0,482-0,687) ($p=0,140$).



Slika 5.11. Granična vrijednost prosječnih dvomjesečnih vrijednosti interdijaliznog DKP potrebnog za LVH

Granična vrijednost	>82 mmHg
Senzitivnost	31,8
Specifičnost	88,5
Površina ispod krive	0,587
Standardna greška	0,0593
95% interval pouzdanosti	0,482 - 0,687
z statistika	1,475
P	0,1401

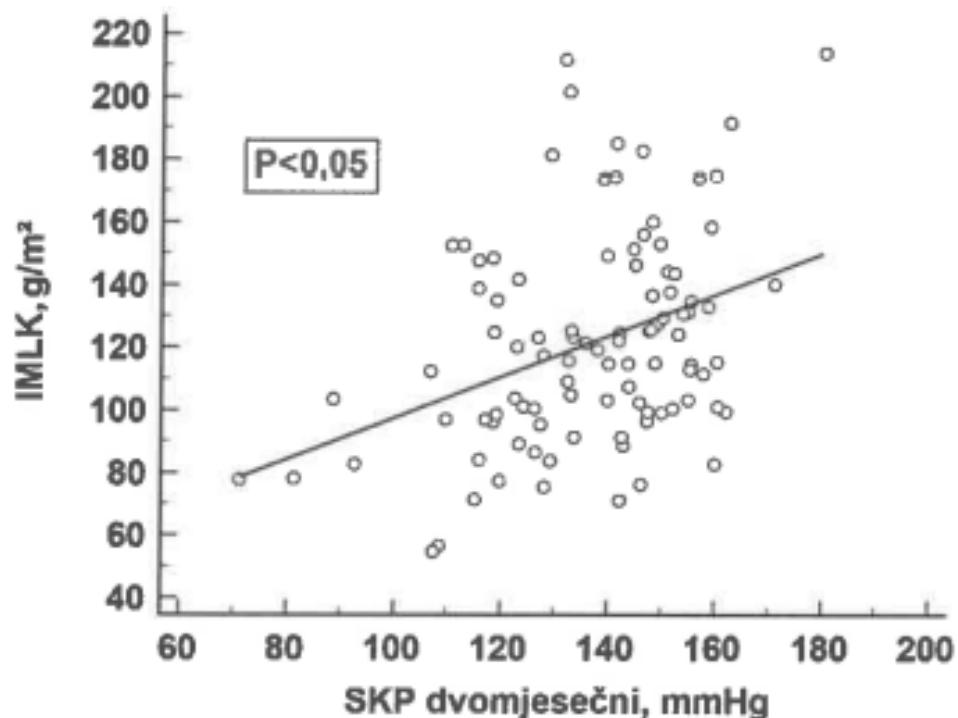
Linearna regresija između pojedinačnih postdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK je prikazana na slici 5.12. Utvrđena je značajna pozitivna povezanost između pojedinačnih postdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK ($p<0,05$).



Slika 5.12. Linearna regresija između pojedinačnih postdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK.

SKP-sistolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

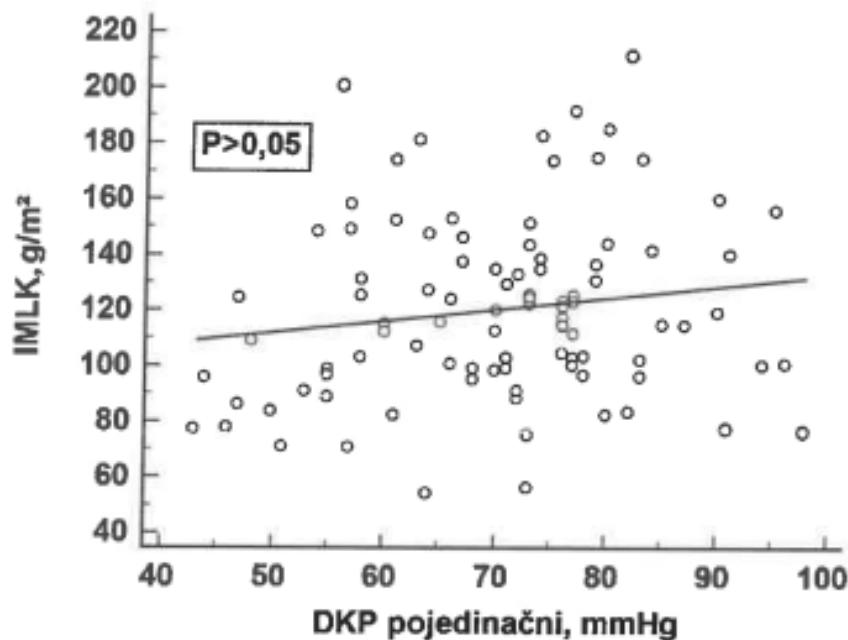
Linearna regresija između prosječnih dvomjesečnih postdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK je prikazana na slici 5.13. Utvrđena je značajna pozitivna povezanost između prosječnih dvomjesečnih postdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK ($p<0,05$).



Slika 5.13. Linearna regresija između prosječnih dvomjesečnih postdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK.

SKP-sistolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

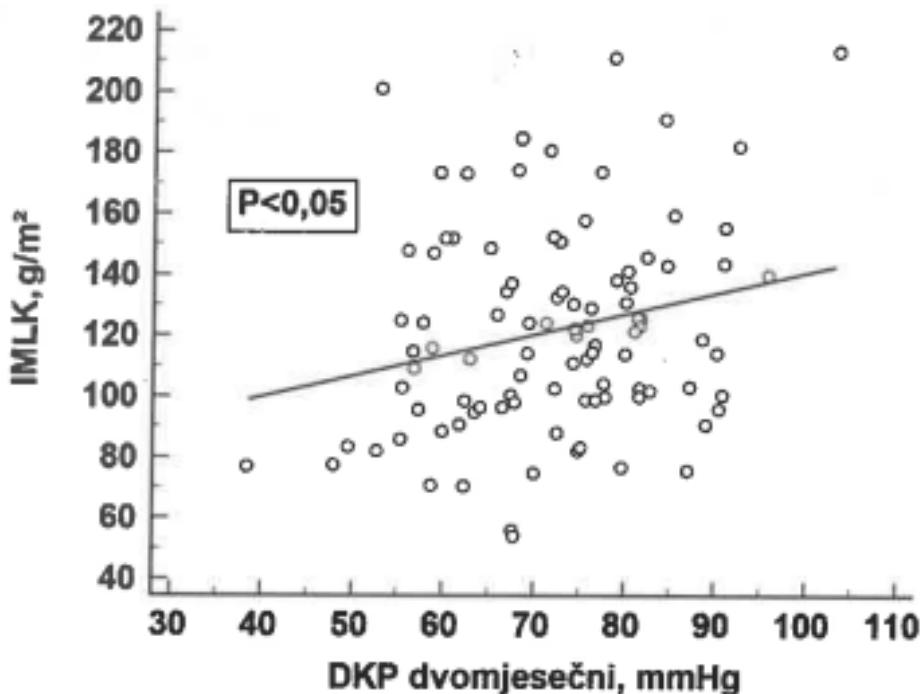
Linearna regresija između pojedinačnih postdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK je prikazana na slici 5.14. Nije utvrđena značajna pozitivna povezanost između pojedinačnih postdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK ($p>0,05$).



Slika 5.14. Linearna regresija između pojedinačnih postdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK.

DKP-dijastolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

Linearna regresija između prosječnih dvomjesečnih postdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK je prikazna na slici 5.15. Utvrđena je značajna pozitivna povezanost između prosječnih dvomjesečnih postdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK ($p<0,05$).



Slika 5.15. Linearna regresija između prosječnih dvomjesečnih postdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK.

DKP-dijastolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

Multipla regresija između pojedinačnih postdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja je prikazana u tabeli 5.13. Multiplom regresionom analizom utvrđeno je da pojedinačne postdijalizne vrijednosti SKP nisu značajni nezavisni prediktori IMLK.

Tabela 5.13. Multipla regresija između pojedinačnih postdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja

Nezavisne varijable	Koeficijent	Std. greška	r _{partial}	t	P
(Konstanta)	143,8247				
SKP pojedinačni interdijalizni	0,2063	0,1661	0,1401	0,1401	0,2182
Dob	-0,05884	0,3000	-0,02234	-0,196	0,8451
Hemoglobin pojedinačni	-0,4758	0,3164	-0,1689	-1,504	0,1366
Volumno opterećenje	0,9047	0,5670	0,1597	1,419	0,1598

SKP-sistolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

Multipla regresija između prosječnih dvomjesečnih postdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja prikazana je u tabeli 5.14. Multiplom regresionom analizom utvrđeno je da prosječne dvomjesečne postdijalizne vrijednosti SKP nisu značajni nezavisni prediktori IMLK.

Tabela 5.14. Multipla regresija između prosječnih dvomjesečnih postdijaliznih vrijednosti SKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja

Nezavisne varijable	Koeficijent	Std. greška	r _{partial}	t	P
(Konstanta)	101,9692				
SKP dvomjesečni interdijalizni	0,5115	0,1895	0,2907	2,700	0,0085
Dob	-0,1890	0,2888	-0,07341	-0,654	0,5148
Hemoglobin dvomjesečni	-0,4267	0,3170	-0,1497	-1,346	0,1821
Volumno opterećenje	1,0499	0,5296	0,2177	1,962	0,0509

SKP-sistolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

Multipla regresija između pojedinačnih postdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja je prikazana u tabeli 5.15. Multiplom regresionom analizom utvrđeno je da pojedinačne interdijalizne vrijednosti DKP nisu značajni nezavisni prediktori IMLK.

Tabela 5.15. Multipla regresija između pojedinačnih interdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja

Nezavisne varijable	Koeficijent	Std. greška	r _{partial}	t	P
(Konstanta)	105,0596				
DKP pojedinačni interdijalizni	0,6359	0,3174	0,2226	2,004	0,0486
Dob	0,2065	0,3237	0,07249	1,638	0,5255
Hemoglobin pojedinačni	-0,4445	0,3036	-0,1646	-1,464	0,1473
Volumno opterećenje	1,0416	0,5731	0,2028	1,818	0,0730

DKP-dijastolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

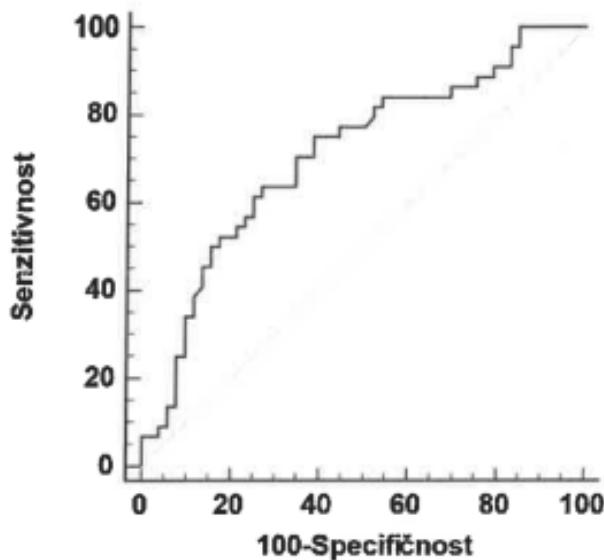
Multipla regresija između prosječnih dvomjesečnih postdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja prikazana je u tabeli 5.16. Multiplom regresionom analizom utvrđeno je da prosječne dvomjesečne postdijalizne vrijednosti DKP nisu značajni nezavisni prediktori IMLK.

Tabela 5.16. Multipla regresija između prosječnih dvomjesečnih postdijaliznih vrijednosti DKP i IMLK, uz kontrolu dobi, anemije i volumnog opterećenja

Nezavisne varijable	Koeficijent	Std. greška	r _{partial}	t	P
(Konstanta)	113,9203				
DKP dvomjesečni interdijalizni	0,7108	0,3260	0,2382	2,18	0,0322
Dob	0,1898	0,3279	0,06499	0,579	0,5643
Hemoglobin dvomjesečni	-0,5792	0,3078	-0,2072	-1,883	0,0634
Volumno opterećenje	1,2157	0,5423	0,2446	2,242	0,0278

DKP-dijastolni krvni pritisak; IMLK-indeks mase lijeve komore

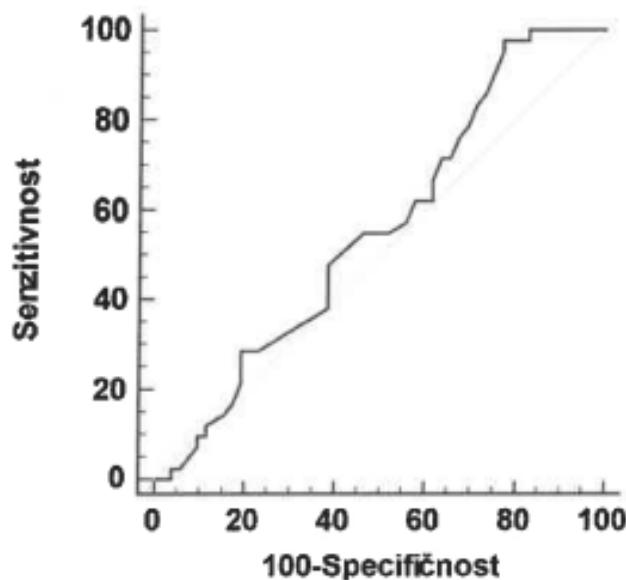
Granična vrijednost prosječnih dvomjesečnih vrijednosti postdijaliznog SKP potrebnog za LVH je prikazana u slici 5.16. Senzitivnost za dvomjesečne vrijednosti postdijaliznog SKP iznosila je 63,6%, specifičnot 73,1%, a cut off >143 mmHg. Površina ispod krive iznosila je 0,713 (0,162-0,801) ($p=0,0001$).



Slika 5.16. Granična vrijednost prosječnih dvomjesečnih vrijednosti postdijaliznog SKP potrebnog za LVH

Granična vrijednost	>143 mmHg
Senzitivnost	63,6%
Specifičnost	73,1%
Površina ispod krive	0,713
Standardna greška	0,0535
95% interval pouzdanosti	0,612 to 0,801
z statistika	3,975
P	0,0001*

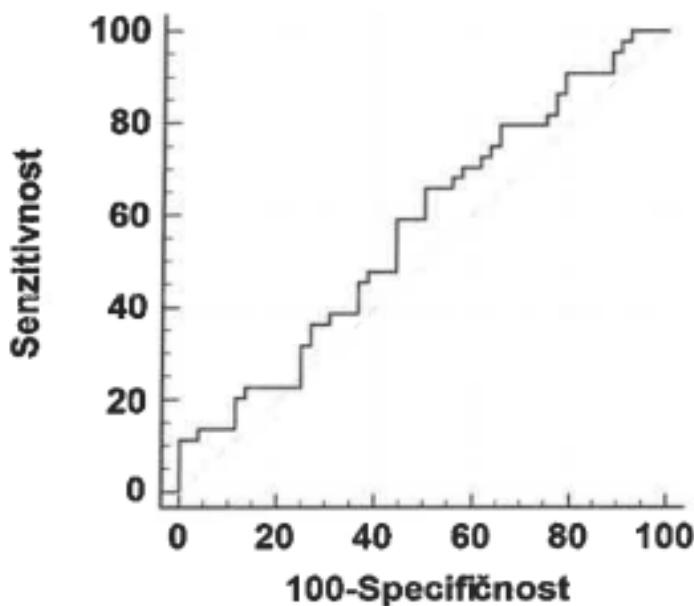
Granična vrijednost pojedinačnih vrijednosti postdijaliznog DKP potrebnog za LVH je prikazana u slici 5.17. Senzitivnost za pojedinačne vrijednosti postdijaliznog DKP iznosila je 97,6%, specifičnot 23,1%, a cut off >55 mmHg. Površina ispod krive iznosila je 0,558 (0,452-0,660) ($p=0,330$).



Slika 5.17. Granična vrijednost pojedinačnih vrijednosti postdijaliznog DKP potrebnog za LVH

Granična vrijednost	>55 mmHg
Senzitivnost	97,6%
Specifičnost	23,1%
Površina ispod krive	0,558
Standardna greška	0,0595
95% interval pouzdanosti	0,452 - 0,660
z statistika	0,973
P	0,3303

Granična vrijednost prosječnih dvomjesečnih vrijednosti postdijaliznog DKP potrebnog za LVH je prikazana na slici 5.18. Senzitivnost za prosječne dvomjesečne vrijednosti postdijaliznog DKP iznosila je 65,9%, specifičnost 50,0%, a cut off >77 mmHg. Površina ispod krive iznosila je 0,575 (0,470-0,675) ($p=0,204$).



Slika 5.18. Granična vrijednost prosječnih dvomjesečnih vrijednosti postdijaliznog DKP potrebnog za LVH

Granična vrijednost	>77 mmHg
Senzitivnost	65,9%
Specifičnost	50,0%
Površina ispod krive	0,575
Standardna greška	0,0588
95% interval pouzdanosti	0,470 - 0,675
z statistika	1,270
P	0,2040

6. DISKUSIJA

Pacijenti na dijalizi imaju 10-50 puta veći rizik od srčane smrti u odnosu na opću populaciju. Ključni faktori koji podupiru ovaj povećani rizik su kardiompatija izazvana preopterećenjem tekućinom i ishemiska bolest srca. Napredak u modificiranju ovih ishoda usporen je još uvijek nemogućnošću da na tačan i dinamičan način se procijeni hemodinamski status i srčani rizik kod dijaliznih pacijenta. Ključni faktor koji potkrepljuje loš napredak u suzbijanju povećanog kardiovaskularnog rizika među ovim pacijentima je nemogućnost pravovremenog prepoznavanja povećanog rizika od srčanog morbiditeta i mortaliteta, te praćenja efikasnosti terapeutskih intervencija bilo u kliničkom ili istraživačkom dijelu medicine. Osnovni cilj ove teze je unaprijediti razumijevanje uloge hipertenzije u dijagnosticiranju i praćenju kardiovaskularnih bolesti u populaciji pacijenata na dijalizi (78).

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti među pacijentima na dijalizi (6-11 smrtnih slučajeva na 100 pacijenata godišnje) (79). Uočene stope kardiovaskularnog mortaliteta kod dijaliznih pacijenata su 10-60 puta veće od onih kod ndijalizne populacije. Naročito zabrinjava činjenica da je kardiovaskularni mortalitet u dijaliznoj populaciji pao za otprilike 5% u protekloj deceniji, dok je kardiovaskularni mortalitet u nedijaliznoj populaciji pao za 27-33% u istom periodu. Kardiovaskularne bolesti su takođe glavni izvor morbiditeta u ovoj populaciji, jer čine 34,7 - 56 hospitalizacija na 100 pacijenata godišnje (80).

Među različitim uzrocima kardiovaskularne smrtnosti, iznenadna srčana smrt čini 15-30% svih smrtnih slučajeva u dijaliznoj populaciji, što je čini vodećim uzrokom smrti (81). Za razliku od opće populacije, zabilježeno je da je kardiompatija, a ne bolest koronarnih arterija, primarna patologija u osnovi iznenadne srčane smrti (82). Ova činjenica u kombinaciji s velikom prevalencijom kardiompatije u dijaliznoj populaciji (61,8 - 84,5%) postavila je iznenadnu srčanu smrt i kardiompatiju kao ključne ciljeve napora za poboljšanje trenutnih loših ishoda dijalize (83).

U poređenju sa opštom populacijom, osobe sa hroničnom bolešću bubrega imaju veću učestalost i prevalenciju kardiovaskularnih faktora rizika, posebno dijabetesa i hipertenzije, kao i utvrđenu bolest krajnjih organa koji mogu biti djelomično ili u cijelosti upleteni u etiologiju i / ili progresiju njihove bubrežne bolesti (84).

Iako su tradicionalni faktori kardiovaskularnog rizika izuzetno zastupljeni u populaciji pacijenata sa hroničnim bolestima bubrega, samo to nije dovoljno za objašnjenje opaženog povećanog rizika. Hronična bolest bubrega također je povezana s nizom drugih patofizioloških

mehanizama, uključujući hipertenziju, povećano zadržavanje soli i vode, smanjenu elastičnost zidova krvnih sudova, direktne fibrotičke učinke angiotenzina 2 i aldosterona, hiperparatiroidizam i poremećaje kostiju i minerala, prekomjernu aktivnost simpatikusa i oksidativni stres koji zajedno uzrokuju brojne patološke kardiovaskularne promjene jedinstvene za hroničnu bolest bubrega. Veće razumijevanje ovih mehanizama prvi je korak ka razvoju efikasnih strategija i terapija za praćenje srčanog rizika.

Hipetrofija lijeve komore u mnogome komplicira već teško stanje kod osoba a terminalnim stadijem bubrežne bolesti, budući da je često povezana sa visokim rizikom od iznenadne srčane smrti i prediktor je kardiovaskularne smrti. Dva glavna oblika uvećanja lijeve komore mogu se pojaviti kao odgovor na hronični hemodinamski stres. U slučaju preopterećenja pritiskom, zadebljanje zidova lijeve komore omogućava stvaranje većeg intraventrikularnog pritiska, čime se prevazilazi prepreka potiskivanju krvi. Ova koncentrična hipertrofija je praćena normalnim volumenom komore. Kod hroničnog volumnog preopterećenja, produženje srčanih miofibrila i dilatacija lijeve komore dovode do povećanja srčanog udarnog volumena pomoću Starlingovog mehanizma. Oba tipa povećanja česta su u završnoj fazi bubrežne bolesti. Masa lijeve komore je prognostički dominantna kod koncentrične hipertrofije. Nasuprot tome, veličina šupljine komore predviđa ishod kod pacijenata sa dilatacijom lijeve komore. Pojava i kontinuirano napredovanje hipertrofije povezani su sa nepovoljnom kardiovaskularnom prognozom i prognozom preživljavanja. Međutim, etiologija ovog stanja srca kod pacijenata na dijalizi nije u potpunosti razjašnjena. Mogući uzroci uključuju anemiju, hiperparatireozu, nakupljanje toksina, pothranjenost, a preopterećenje volumenom i hipertenzija se još uvijek smatraju važnim uzrocima progresije hipertrofije (85).

U velikoj studiji provedenoj od strane Foley i sar. (86) prevalencija hipertrofije lijeve komore je prijavljena kod 74% od 433 pacijenta na dijalizi.

Ono što predstavlja trenutni problem je to da najpovoljnije vrijeme za mjerjenje mase lijeve komore ehokardiografijom nije poznato. Fluktuacija unutrašnjeg prečnika šupljine lijeve komore može uzrokovati velike greške u ehokardiografski izmjerenoj masi komore. Iz tog razloga smo odredili vrijeme svih ehokardiograma odmah nakon dijalize. Budući da je volumen šupljine lijeve komore najmanji tokom neposrednog postdijaliznog stanja, moguće je da smo podcijenili pravu prevalenciju hipertrofije lijeve komore. U dosadašnjim istraživanjima se pokazalo da, ako je masa lijeve komore izmjerena dan nakon dijalize ili su korišteni različiti dijagnostički kriteriji, rezultati mogu biti dosta različiti što može utjecati na process zaključivanja o stvarnoj prevalenci hipertrofije (85).

Kod osoba s hroničnom bolešću koja nije zavisna o dijalizi, ekscentrična hipertrofija je prevladavajući obrazac promjene morfologije srca, dok su koncentrična i ekscentrična hipertrofija podjednako zastupljena kod dijaliznih pacijenata (87).

Hipertrofija kardiomiocita je histološki znak hipertrofije lijeve komore, bez obzira na bubrežnu bolest; međutim, kardiomiopatiju hronične bolesti bubrega dodatno karakterizira prekomjerna intermiokardna fibroza. Miokard osoba s bubrežnom bolešću pokazuje visok stepen fibroze, a u dosadašnjim istraživanjima je utvrđeno da je bubrežna bolest nezavisni prediktor intermiokardne fibroze čak i nakon prilagođavanja demografskim faktorima i drugim komorbiditetima, te da je trajanje dijalize u snažnoj korelaciji sa težinom fibroze (88).

Akumulacija natrija i tekućine koja se s vremenom može pojaviti kod dijaliznih pacijenata zbog ponavljanju pozitivne neravnoteže tekućine odgovorna je za hronično prekomjerno opterećenje tekućinom sa svojim štetnim učincima i kardiovaskularnim posljedicama koje dovode do loših ishoda. Preopterećenje izvančelijskom tekućinom i loše upravljanje tekućinom osnovni su temelj kardiovaskularnih komplikacija kod pacijenata na hemodializi (89).

Zanimljivo je, kao što je prikazano u nedavnoj velikoj kohortnoj studiji, prisustvo preopterećenja tekućinom samo po sebi ima nezavisan i aditivan štetan učinak na krvni pritisak (bilo hipo ili hipertenzija) u ishodima bolesnika na dijalizi, što samo po sebi povećava negativni utjecaj krvnog pritiska (90).

Hiponatremija je, iz potpuno nerazumljivih razloga, također povezana s lošim ishodom kod dijaliznih pacijenata. Upravljanje suviškom natrija i tekućine za vraćanje homeostaze, bilo umjerenom ili velikom brzinom ultrafiltracije, bilo visokim plazma gradijentom koncentracije natrij-dijalizata koji potencijalno dovodi do kritične hipovolemije, također je povezano s povećanim rizikom smrtnosti. Kombinacija ovih karakteristika značajno povećava negativni utjecaj svake od njih na ishod pacijenta (91).

Stack i sar. (92) su pokazali da je kod pacijenata na dijalizi stopa preživljavanja sa hipertrofijom lijeve komore nakon 6 mjeseci, 12 mjeseci i 24 mjeseca bila lošija od onih bez hipertrofije. Uvećanje lijeve komore takođe značajno povećava rizik od srčane insuficijencije - rizik od srčane insuficijencije kod pacijenata sa hipertrofijom i dilatacijom lijeve komore je 3,7 puta i 4,7 puta veći od onih pacijenata bez navedenih promjena u morfologiji i dimenzijama lijeve komore. Istraživači su otkrili da je smanjenje mase lijeve komore od 10% nezavisno povezano sa 22% i 28% smanjenim rizikom od svih uzroka i kardiovaskularnog mortaliteta (93). Iz navedenog se može zaključiti da je postojanje hipertrofije lijeve komore povezano sa lošijim

kliničkim ishodima i da može biti promjenjivi faktor rizika za mortalitet kod hemodializnih pacijenata.

Kako odgoditi ili zaustaviti razvoj hipertrofije lijeve komore je ključno i teško pitanje u liječenju hemodializnih pacijenata, budući da su modaliteti liječenja vrlo ograničeni. Već duže vrijeme naučnici prepoznaju hipertenziju kao faktor rizika za razvoj hipertrofije kod hipertenzivnih i pacijenata sa HBB. Međutim, za pacijente na hroničnoj hemodializi u kojoj mjeri krvni pritisak je povezan sa hipertrofijom i koji nivo krvnog pritiska je povezan sa povećanim rizikom nije dobro proučeno.

Hipertenzija kao dio ove konstelacije poremećaja široko je prepoznata kao vodeći uzrok kardiomiopatije lijeve komore i ubrzane ateroskleroze, uključujući bolest koronarnih arterija, bolest perifernih arterija i cerebrovaskularne bolesti (94).

Hipertenzija, koja je veoma zastupljena u dijaliznoj populaciji (75 – 86% pacijenata na dijalizi), uglavnom je povezana sa preopterećenjem tekućinom i može se otkloniti u preko 90% slučajeva ultrafiltracijom (95,96). Ostali faktori koji doprinose uključuju prekomjernu aktivnost simpatikusa, aktivaciju osovine renin-angiotenzin i vaskularnu rigidnost. Arterijska hipertenzija je izrazito učestala u završnom stadiju bubrežne bolesti, s prevalencijom od 50 % do 85 %, i to u periodu kada je potrebno nadomještati bubrežnu funkciju. Arterijska hipertenzija u hemodializnoj populaciji je višeuzročna i kompleksna te se njena prevalencija, za razliku od opće populacije, ne povećava s dobi niti na nju utječe spol ili etnička pripadnost. Za nastanak i lošu kontrolu arterijske hipertenzije uz opšte faktore kao što su pušenje, unos soli, poremećaji koncentracije lipida, kod pacijenata na dijalizi su prisutni i faktori vezani za gubitak bubrežne funkcije (renin, aldosteron, simpatikus) i oni vezani uz njeno nadomještanje (volumno opterećenje, analiza suhe tjelesne težine i odgovarajuća količina dijalizne tekućine) (97).

Rane studije koje su ispitivale povezanost između krvnog pritiska i preživljavanja u dijaliznoj populaciji sugerirale su odnos u obliku slova "U" pri čemu je rizik od smrtnosti povećan ne samo s ekstremno visokim postdijaliznim krvnim pritiskom (sistolni > 180 mm Hg ili dijastolni > 90 mm Hg), nego i sa cilnjim vrijednostima krvnog pritiska koji se često propisuju u jedinicama za dijalizu (krvni pritisak prije ili poslije dijalize < 110 mm Hg). Ovi nalazi su u suprotnosti s onima iz studije koja pokazuje da su početna hipertenzija na početku dijalize i rezidualna hipertenzija nakon 1 godine nakon početka dijalize povezane sa značajno povećanim rizikom od smrtnosti. Studija je urađena na 692 pacijenta na hemodializi koje je 27 prijavilo da je srednji arterijski krvni pritisak > 110 mmHg povezan s povećanim rizikom od svih uzroka

i kardiovaskularne smrti nakon prilagođavanja demografskim faktorima i komorbidnim stanjima (98).

Nedavna meta-analiza 8 randomiziranih kontroliranih studija učinaka antihipertenzivne terapije na dijalizi pokazala je značajno smanjenje rizika od fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta od svih uzroka kod pacijenata koji su aktivno liječeni u usporedbi s kontrolama koje podržavaju hipotezu da hipertenzija predstavlja nepovoljnju prognozu u dijaliznoj populaciji (99).

Nesklad između ranih i savremenih studija o povezanosti između hipertenzije i mortaliteta vjerovatno se objašnjava nedostatkom prilagođavanja važnih zbulujućih faktora, posebno srčane sistolne disfunkcije kod koje nizak krvni pritisak povećava rizik od smrtnosti.

O značaju mjerena krvnog pritiska kod hemodializnih pacijenata, kao mogućeg markera i prediktora kardiovaskularne etiologije, postoji veliki broj provedenih studija, ali uz dosta kontraverzi u vezi perioda mjerena samog krvnog pritiska u odnosu na hemodializni tretman. Odsustvo prihvaćenog, 'normalnog' raspona krvnog pritiska za pacijente na dijalizi glavna je prepreka za razvoj definicija kliničkih ishoda povezanih sa samim krvnim pritskom. Glavna briga je vrijeme mjerena klinički djelotvornog krvnog pritiska. Dok se neki stručnjaci zalažu za interdijalizno mjerene krvnog pritiska (kućno mjerene; ambulantno praćenje), drugi se zalažu za mjerene krvnog pritiska u centru (prije, nakon, i u toku same hemodialize) za donošenje kliničkih odluka. Problem je dodatno otežan nedostatkom definitivnih dokaza o tome koja su od ovih mjerena krvnog pritiska snažnije povezana sa kliničkim ishodima.

Problem može biti u tome što standardno mjerene krvnog pritiska neposredno pred tretman hemodialize daje najviše vrijednosti izmjerene u interdijaliznom intervalu zbog čega su te vrijednosti precijenjene. Pored toga, hipertenzija bijelog mantila na njih može utjecati, ali takođe i tzv. „maskirna“ hipertenzija može dovesti u zabludu, tj. verifikovati normalan predijalizni krvni pritisak, a koji je ustvari povišen u interdijaliznom intervalu (100). Nadalje, predijalizno mjerene krvnog pritiska ne može detektovati eventualno prisutnu noćnu hiperenziju (101).

Kontroverzni su i izvještaji o povezanosti predijalizne hipertenzije sa oštećenjem ciljnih organa, tako da ima studija koje nisu našle tu povezanost u odnosu na oštećenje lijeve komore srca kao ciljnog organa (102).

Pri tome je uvijek korišteno jednokratno mjerjenje neposredno pred dijalizni tretman, dok nije uvedena rutinska praksa da se za procjenu hipertenzije koristi prosječna vrijednost višekratnih retrospektivnih mjerjenja krvnog pritiska.

Osnovni cilj ovog istraživanja je bio da se pokaže da prosječne dvomjesečne vrijednosti krvnog pritiska mogu predvidjeti oštećenje ciljnog organa, tj. lijeve komore u pacijenata na hroničnoj hemodijalizi.

Linearnom regresionom analizom rezultati našeg istraživanja su pokazali da je vrijednost dvomjesečnog predijaliznog sistolnog krvnog pritiska statistički značajno pozitivno bila povezana s indeksom mase lijeve komore kod pacijenata na hemodijalizi. S druge strane vrijednosti pojedinačnih sistolnog krvnog pritiska nije bio statistički značajno povezan s indeksom mase lijeve komore kod pacijenata na hemodiljalizi.

Za razliku od sistolnog pritiska, linearnom regresionom analizom rezultati našeg istraživanja su pokazali da je vrijednost dvomjesečnog i pojedinačnog predijaliznog dijastolnog krvnog pritiska nisu bile statistički značajno povezane s indeksom mase lijeve komore kod pacijenata na hemodiljalizi.

Naši rezultati su u skladu s rezultatima Nassir i sar. (103) koji su pokazali da predijalizni sistolni pritisak je značajno povezan sa indeksom mase lijeve komore. Također autori su pokazali da i vrijednost postdijaliznog sistolnog krvnog pritiska je značano povezana sa istim indeksom.

Pozitivnu korelaciju između srednjih vrijednosti sistolnog krvnog pritiska i indeksa mase lijeve komore pokazala je studija koju su proveli Cavalcante i sar (104). Prateći vrijednost sistolnog pritiska tokom 17 godina kod pacijenata na hemodijalizi autori su pokazali da je u svakoj proučavanoj godini utvrđena značajna pozitivna korelacija između vrijednosti ovog pritiska i indeksa mase. Autori su dokazali da je progresivno smanjenje vrijednosti sistolnog pritiska pratilo i proporcionalno smanjenje mase lijeve komore tokom godina.

Rezultati istraživanja de Lima i sar. (105) su također u skladu sa našim dobijenim rezultatima. U studiji gdje je bilo uključeno 103 hemodijalizna pacijenta ehokardiografskim pregledom se pokazalo da je predijalizni sistolni pritisak bio značajno povezan sa indeksom mase lijeve komore i bio je značajno i nezavisno povezan sa hipertrofijom lijeve komore, hipertrofijom zadnjeg zida komore, dilatacijom lijeve komore i povećanom relativnom debljinom zida. Druge značajne korelacije bile su između nivoa hematokrita i hipertrofije lijeve komore te između

starosti i izmijenjenih sistolnih i dijastolnih funkcija. Koncentrična hipertrofija komora uočena je samo kod pacijenata sa istorijom hipertenzije, dok je prevalencija normalne geometrije bila veća kod pacijenata bez istorije hipertenzije. U zaključku, autori su naveli da je predijalizni sistolni pritisak veoma važan faktor i prediktor razvoja promjena geometrije lijeve komore kod hemodializnih pacijenata.

Kada govorimo o značaju predijaliznog sistolnog pritiska, kao prediktora razvoja hipertrofije lijeve komore, naši rezultati u skladu sa studijom koju u proveli Kutlay i sar. (106) na 108 pacijenata na redovnom hemodializnom tretmanu. Pored hematološke i biohemijske procjene, kod svih pacijenata je rađena je ehokardiografija i 24-časovno predijalizno praćenje krvnog pritiska. Tokom srednjeg praćenja od 50 mjeseci (raspon, 12 do 63 mjeseca), urađena su 4 ehokardiografska pregleda kod svakog pacijenta. Prisustvo hipertrofije je definisano na osnovu indeksa mase lijeve komore većeg od 131 g/m^2 za muškarce i više od 100 g/m^2 za žene. Predijalizni sistolni krvni pritisak bio je jedini nezavisni prediktor i indeksa mase ($p < 0,001$) i hipertrofije lijeve komore ($P = 0,001$) na početku istraživanja i na kraju samog istraživanja.

Istovjetne rezultate su dobili Io H i sar. (107) u ustraživanju provedenom na 30 hemodializnih pacijenata. Nivoi sistolnog krvnog pritiska, humanog atrijalnog natriuretičkog peptida i hemoglobina bili su u značajnoj korelaciji sa indeksom mase lijeve komore. Predijalizni sistolni pritisak, brzina glomerularne filtracije i nivoi albumina u serumu identifikovani su kao nezavisni faktori rizika za povećanje indeksa mase lijeve komore u multivarijantnoj regresionoj analizi na početku hemodializnog tretmana, dok je sistolni pritisak identifikovan kao nezavisni faktori rizika za povećanje indeksa mase nakon 24 meseca.

Smjernica Inicijative za kvalitetu ishoda bolesti bubrega- K/DOQI (108) preporučuju vrijednost predijaliznog krvnog pritiska od 140 mmHg kod pacijenata na hemodializi, a navedena preporuka zasnovana je na mišljenju brojnih stručnjaka iz područja nefrologije. Iako kontrola hipertenzije smanjuje smrtnost u općoj populaciji, opservacijske studije na hemodializnim pacijentima su otkrile povećanu smrtnost kod onih pacijenata sa vrijednošću sistolnog predijaliznog pritiska manjeg od 140 mmHg.

O tretmanu predijalizne hipertenzije postoje konzistentni rezultati dosadašnjih istraživanja. Smanjenje predijaliznog sistolnog pritiska može povećati učestalost intradijalizne hipotenzije, velikih štetnih kardiovaskularnih događaja i vaskularne tromboze (109).

U meta-analizi randomiziranih, kontrolisanih studija kod pacijenata koji su na dijalizi, antihipertenzivna terapija je bila povezana sa poboljšanim preživljavanjem, iako je ukupni pad sistolnog pritiska bio samo 5 mmHg (110).

U ACCORD studiji, zasnovanoj na tretmanu povećanog predijaliznog sistolnog pritiska, njegovo smanjenje na 120 mmHg nije smanjilo rizik od razvoja kardiovaskularnih komplikacija i bilo je povezano sa povećanom hospitalizacijom (111).

Nasuprot tome, u ispitivanju intervencije na sistolnom krvnom pritisku u studiji provedenoj kod visokorizičnih nedijabetičara, uključujući one sa eGFR od 20-60 ml/min na 1,73 m², intenzivna kontrola predijaliznog sistolnog pritiska je smanjila mortalitet od svih uzroka (112).

Uprkos decenijama istraživanja povezanosti između krvnog pritiska i ishoda kod hronične hemodijalize, osnovna pitanja i dalje su ostala neriješena. Za razliku od jasne povezanosti hipertenzije i kardiovaskularnih ishoda u općoj populaciji, studije na hemodijaliznim pacijentima pokazale su oprečne rezultate, a općeprihvaćena ciljna vrijednost krvnog pritiska je još uvijek nepoznata. Mjerenja krvnog pritiska napravljena prije ili poslije hemodijaliznog tretmana su pokazala veliku varijabilnost, lošu ponovljivost i slabo se slažu s interdijaliznim ambulantnim krvnim pritiskom (113).

Za razliku od gore navedenog, mjerenja izvan hemodijaliznog centra dala su bolje prognostičke informacije u poređenju sa izmjerrenom vrijednošću u centru. Kliničke studije pokazuju da je ambulantno praćenje krvnog pritiska predstavlja snažan prediktor razvoja hipertrofija lijeve komore i teških kliničkih ishoda kod dijaliznih pacijenata (114). Nažalost, ambulantno mjerenje se slabije koristi u velikoj mjeri kod hemodijaliznih pacijenata, prvenstveno zbog logističkih i finansijskih ograničenja. Mjerenje krvnog pritiska kod kuće pruža vrijednu alternativu, ali je pokazalo samo ograničenu statističku i prognostičku snagu. U istraživanjima se pokazalo da je krvni pritisak mјeren kući bolji prediktor razvoja hipertrofije lijeve komore u odnosu na predijalizno mјereni pritisak (115).

U prilog ovome idu i rezultati studije Terawaki i sar. (116) koji su upoređivali statistički značaj kućno izmјerenog i pritiska izmјerenog u dijaliznom centru kao prediktora za razvoj hipertrofije lijeve komore. U studiju su uključili 33 pacijenta na hroničnom hemodijaliznom tretmanu i poredili vrijednosti izmјerenih pritisaka sa ehokardiografskim nalazom mase lijeve komore. Prosječne vrijednosti krvnog pritiska su bile 137/75 mm Hg (kućno mјereni) i 140/80 mm Hg (mјерено u dijaliznom centru). Pokazalo se da je kućno mјereni sistolni pritisak statistički veoma snažno povezan sa masom lijeve komore ($P=0.0022$, $R=0.508$), dok je hospitalno

mjereni pokazao slabu korelaciju ($P=0.0534$, $R=0.339$). U zaključku, autori daju prednost kućno mjerrenom sistolnom pritisku, kao mogućem prediktoru razvoja hipertrofije lijeve komore kod hemodializnih pacijenata.

Na kraju treba naglasiti da povišen predijalizni sistolni pritisak krvni potiče razvoj rigidnosti arterija, što rezultira povećanim rizikom od smrti i kardiovaskularnih događaja kod pacijenata na dijalizi. Nadalje, opšte je poznato da su i ateroskleroza i vaskularna kalcifikacija uključeni u patofiziologiju arterioskleroze kod ovih pacijenata. Stoga, povišeni intradijalizni sistolni pritisak pacijenata može biti direktni pokazatelj smanjene vaskularne komplijanse uzrokovane koegzistencijom arterioskleroze i vaskularne kalcifikacije (117).

Kada se radi o intradijaliznom praćenju krvnog pritiska kao mogućeg prediktora promjene mase srca, naši rezultati su pokazali da postoji značajna pozitivna povezanost između pojedinačnih i dvomjesečnih interdijaliznih vrijednosti sistolnog i dijastolnog pritiska sa indeksom mase lijeve komore. Također, pokazano je da su prosječne vrijednosti dvomjesečnog interdijaliznog istolnog i dijastolnog pritiska nezavisni pozitivni prediktori povećanja indeksa mase lijeve komore.

Unatoč brojnim kontraverzama i nedosljednim rezultatima istraživanja, mjerena krvnog pritiska u dijaliznom centru, prije i nakon hemodializnog tretmana, su standard mjerena krvnog pritiska preporučena pod strane KDOQI smjernica (98).

Brojna istraživanja su pokazala oprečne rezultate u vezi njihove povezanosti sa morbiditetom i mortalitetom. Port i sar. (118) su kod 4839 hemodializnih pacijenata pokazali da su i pre i postdijalizni sistolni krvni pritisak manji od 120–149 mmHg bili povezani sa povećanjem mortaliteta, dok je, kada se radi o povišenim vrijednostima, samo povišeni intradijalizni sistolni pritisak veći 180 mmHg bio povezan sa povećanom smrtnošću. Ostalo opservacijske studije su identificirale odnos 'U-oblika' ili 'obrnuti J' odnos između krvnog pritiska i mortaliteta, s najvišom rizik od smrtnosti kod nižeg sistolnog pritiska prije i nakon hemodialize (općenito <130 mmHg) i samo blagi porast mortaliteta, ako postoji, na višim nivoima ovog pritiska (>180 mmHg) (119).

Ove razlike u ishodima u odnosu na vrijednosti pre i postdijaliznih sistolnih pritisaka mogu biti posljedica različitih mehanizama koji utiču na promjene sistolnog pritiska tokom hemodialize. Dinamika krvnog pritiska kod hemodializnih pacijenata je složena, pod uticajem je vremena provedenog na dijaliznom tretmanu, komorbiditetima, osnovnoj srčanoj funkciji, statusu i

volumenu tjelesnih tekućina, lijekovima, opterećenju natrijem i drugim faktorima koji međusobno djeluju jedni s drugima (120).

Peridijalizno povećanje sistolnog pritiska, koje se naziva i „intradijalizna hipertenzija”, od >10 mmHg, prepoznato je kao prediktor kardiovaskularnog rizika i lošijeg ishoda. Park i sar. (121) su proučavali 113 255 hemodializnih pacijenata od 2001. do 2006. godine i pronašli vezu u obliku slova U između peridijaliznih promjena sistolnog pritiska i smrtnosti od svih uzroka i kardiovaskularnog mortaliteta. Najbolje prezivljavanje zabilježeno je kod hemodializnih pacijenata sa umjerenim padom sistolnog pritiska (30 do 0 mmHg), dok je smanjenje za >30 mmHg i svako peridijalizno povećanje sistolnog pritiska povezano sa većom smrtnošću. Treba napomenuti da su u analizi podgrupa sa stratifikacijom prema vrijednosti predijaliznog sistolnog pritiska (<120 , $120\text{--}140$, $140\text{--}160$, >160 mmHg) autori otkrili da ovaj odnos u obliku slova U između intradijalizne promjene sistolnog pritiska i mortaliteta nije viđen kod pacijenata sa vrijednošću predijaliznog sistolnog pritiska <120 mmHg; a kod ovih pacijenata, intradijalizni porast pritiska nije bio povezan sa većom stopom prezivljavanja. Međutim, autori su identificirali povećan mortalitet kod tih pacijenata u slučaju peridijaliznog pada sistolnog pritiska.

U post hoc analizi 443 pacijenta, Inrig i sar. (122) su otkrili da su pacijenti čiji je sistolni pritisak porastao ili nije opao tokom hemodialize imali 2 puta veće stope hospitalizacije i mortaliteta nakon 6 mjeseci u poređenju sa pacijentima s peridijaliznim padom sistolnog pritiska.

Rezultati Zhang H i sar. (123) potvrđuju ove nalaze kod pacijenata sa visokim predijaliznim sistolnim pritiskom. Kod vrijednosti predijaliznog sistolnog pritiska od 130 mmHg, peridijalizno smanjenje od <30 mmHg nije povezano s povećanim mortalitetom, dok je peridijalizni porast bio povezan s boljim ishodima. S druge strane, kada je predijalizni pritisak bio 110 mmHg, daljnje peridijalizno smanjenje bilo je povezano s povećanim mortalitetom, dok je peridijalizni porast ponovno bio povezan sa boljim ishodima.

Ponašanje krvnog pritiska tokom hemodialize je pod uticajem niza faktora povezanih sa pacijentom, kao što su komorbiditeti, autonomna disfunkcija, rigidna vaskulatura, poremećena vazoreaktivnost, antihipertenzivni lijekovi, proceduralni faktori u dijaliznom tretmanu, koncentracije natrijuma i kalcija u dijalizatu (124).

Reakcija promjene otpora i kapacitivnosti krvnih žila pri smanjenju volumena krvi može biti poremećena tokom hemodialize. Promjene krvnog pritiska također se javljaju zbog pada preopterećenja, poremećenog srčanog odgovora i smanjene konstrikcije otporničkih i

kapacitivnih žila. Zavisno o faktorima vezanim za pacijenta i liječenje, relativna važnost ovih faktora može varirati i teško ih je razlučiti za odgovarajućeg pacijenta bez detaljnih anamnestičkih podataka (125).

S druge strane spektra, pacijenti sa visokim predijaliznim sistolnim pritiskom mogu patiti od hroničnog preopterećenja tekućinom i vaskularne rigidnosti. Kod ovih pacijenata, daljnje intradijalizno povećanje pritiska moglo bi odražavati loše uklanjanje tekućine. Nedavne studije koje su koristile mjerjenje bioimpedance su pokazale da su pacijenti sa intradijaliznim porastom pritiska bili preopterećeni tekućinom i imali su veći omjer ekstračelijske i ukupne tjelesne vode (126,127).

Kod nekih hipertenzivnih hemodializnih pacijenata, krvni pritisak dodatno raste tokom ultrafiltracije. Cirit i sar. (128) su ispitivali sedam takvih pacijenata i utvrdio da su svi bili obilježeni razvojem srčane dilatacije. Autori su prepostavili da kod ovih pacijenata, porast intradijaliznog pritiska u odnosu na ultrafiltraciju nastaje zbog promjena Starlingove krivulje i poboljšane srčane mehanike.

U patogenezi razvoja peridijalizne hipertenzije značajnu ulogu ima i gradijent natrija u dijalizata (GNa^+). Movilli i sar. (124) su proučavali povezanost između GNa^+ i intradijalizne promjene sistolnog pritiska nakon dugog interdijaliznog intervala kod 206 hemodializnih pacijenata. Autori su pokazali da je intradijalizno povećanje krvnog pritiska bilo pozitivno i nezavisno povezano sa GNa^+ . Slične rezultate su potvrdili i Keen i sar. (129) kod 58 hemodializnih pacijenata.

Niz dokaza iz nekoliko do sada napravljenih istraživanja tvrdi da bi porast sistolnog pritiska tokom hemodialize mogao biti posljedica povećanog perifernog vaskularnog otpora (PVO). Analizirajući hemodinamske i biohemiske parametre Chou i sar. (130) su kod 30 pacijenata sklonih intradijaliznoj hipertenziji utvrđili neprikladno povećan PVO putem mehanizama koji ne uključuju simpatičku stimulaciju ili aktivaciju renina, ali su vjerovatno povezani sa izmijenjenom ravnotežom NO/ET-1, te intradijaliznom hipoksemijom.

Iz rezultata prethodno navedene studije i istraživanja Raj i sar. (131) se može zaključiti da je patofiziologija intradijaliznog povećanja krvnog pritiska možda povezana sa osnovnom disfunkcijom endotelnih ćelija. Poremećaj funkcije ovih ćelija preteča je vaskularnog oštećenja i povezan je s povećanim rizikom od budućih kardiovaskularnih događaja. Prema tome, temeljna disfunkcija endotelnih ćelija može pružiti mehaničko objašnjenje za patofiziologiju intradijaliznog povećanja pritiska i njegove povezanosti s povećanim rizikom od smrtnosti.

Među potencijalnim mehanizmima za intradijalizno povećanje pritiska, preopterećenje izvančelijskog volumena implicitirano je kao jedan od najvažnijih. Korištenjem bioimpedancijske spektroskopije pokazalo se da pacijenti sa intradijaliznom hipertenzijom imaju veće preopterećenje volumena, a agresivno snižavanje suhe težine pokazalo je da modifcira intradijalizni nagib krvnog pritiska (132,133). No iznenađujuće, u odnosu na prethodne studije, Shamir i sar. (134) otkrili su da su pacijenti sa intradijaliznom hipertenzijom imali niži predijalizni sistolni pritisak i niži porast tjelesne težine u usporedbi s onima bez intradijalizne hipertenzije. Pretpostavlja se da, iako ovi pacijenti imaju niži procenat porasta tjelesne težine, i dalje su preopterećeni intravaskularnim volumenom. I niži porast tjelesne težine i normalni predijalizni sistolni pritisak mogu dovesti u zabludu prema nižim ciljevima ultrafiltracije, što će pridonijeti preopterećenju volumena. Zapravo je pokazano da pacijenti s rekurentnom intradijaliznom hipertenzijom imaju veći izvančelijski volumen nakon dijalize izmjerен analizom bioimpedancije.

Uz to, u studiji na više od 500 dijaliziranih pacijenata, pokazalo se da je prehidracija izvančelijske vode nakon dijalize (u litrama) značajno veća u skupini sa intradijaliznim porastom krvnog pritiska u odnosu na stabilnu i skupinu sa padom krvnog pritiska (135). Uz to, neodgovarajući porast aktivnosti renin-angiotenzina ili simpatičkog nervnog sistema ili odgovor endotela izazvan malim smanjenjem intravaskularnog volumena tokom ultrafiltracije pri hemodializi kod ovih pacijenata može također igrati ulogu u razvoju intradijaliznog porasta pritiska, što se očituje povećanim ukupnim intradijaliznim perifernim otporom (136).

Antihipertenzivni lijekovi također mogu igrati značajnu ulogu. Jedan od mogućih mehanizama je zbog dijaliziranja u vodi topljivih lijekova tokom dijalize. Aktivacija RAAS sistema može ublažiti učinak renina na hipertenziju i shodno tome i spriječiti porast intradijaliznog pritiska. Također postoje ograničeni dokazi koji podržavaju ulogu karvedilola, beta blokatora u poboljšanju funkcije endotela i potencijalnom smanjenju rizika za razvoj intradijalizne hipertenzije. Na kraju, blokatori kalcijevih kanala mogu uzrokovati perifernu vazodilataciju, a time i preopterećenje volumena i intradijaliznu hipertenziju (137).

Kliničke karakteristike povezane sa intradijaliznim porastom krvnog pritiska uključuju stariju dob, nižu tjelesnu težinu, niži kreatinin i albumin u serumu te upotrebu više antihipertenzivnih lijekova (122). Niža razina uree i albumina u predijaliznom periodu može doprinijeti malom smanjenju osmolarnosti tokom dijalize, a to sprječava pad krvnog pritiska. U istraživanju ispitanci s intradijaliznom hipertenzijom bili su stariji i imali su značajno niži hemoglobin, pothranjenost te niži i-PTH, iako su imali veći hsCRP što je rezultiralo razvojem sindroma

pothranjenosti, upale i ateroskleroze (MIA sindrom), u usporedbi sa pacijentima bez intradijalizne hipertenzije. U skladu s tim, prethodno je zabilježeno da je nizak, a ne visoki i-PTH povezan s upalom i oksidativnim stresom, kao rezultat MIA sindroma (138).

Nije poznato kako povećan intradijalizni pritisak dovodi do nepovoljnih kardiovaskularnih događaja. Patofiziološki mehanizmi koji leže u osnovi ove hipertenzije poput prekomjernog intračelijskog volumena, prekomjerne aktivnosti simpatikusa, disfunkcije endotela, opterećenja natrijem iz dijalizata i / ili klirensa antihipertenzivnih lijekova tokom hemodijalize mogu doprinijeti povećanom kardiovaskularnom riziku kod hemodijaliznih pacijenata (139). Također je vjerojatno da intradijalizni pritisak direktno ili indirektno dovodi do povećane mase lijeve komore, dobro poznatog faktora rizika za nepovoljne kardiovaskularne ishode kod ovih pacijenata (140).

Pored hipertrofije lijeve komore, kao najčešće kardiovaskularne komplikacije hemodijaliznog tretmana, može doći i do oštećenja koronarne perfuzije, koja može rezultirati akutnom intradijaliznom ishemijom i nekrozom miokarda. Mjerenje regionalnih abnormalnosti kretanja zida (RWMA) obično se koristi za kvantificiranje ovog fenomena (141,142), pri čemu se mogu utvrditi segmenti miokarda koji su prisutni kao hipokinetički (smanjen zid komore/ uzdužno zadebljanje), akinetički (bez deformacija) ili diskinetički (abnormalna deformacija), pri čemu pad regionalne funkcije srca od $> 20\%$ u odnosu na početnu liniju ukazuje na tzv. hibernirani segment miokarda (143).

U opsežnoj ehokardiografskoj studiji provedenoj od stranu Burton i sar. (141), gotovo polovica svih procijenjenih segmenata miokarda razvila je ishemijski RWMA tokom hemodijalize. Nadalje, frakcija izbacivanja i sistolni krvni pritisak naglo su smanjeni. Nakon 12 mjeseci, trećina akutno hiberniranih segmenata na početku je napredovala do fiksnih nedostataka sistolne funkcije $> 60\%$. Stoga kumulativni učinak ponovljene subkliničke ishemije miokarda rezultira neprilagođenim preuređivanjem lijeve komore sa trajnom sistolnom disfunkcijom.

Ti su nalazi potvrđeni magnetskom rezonancijom, kojom je pokazano da je kontraktilnost lijeve komore i perfuzija miokarda ugrožena kod 78% pacijenata (142). Pozitivna povezanost između RWMA i volumena ultrafiltracije primijećena je i kod različitih modaliteta hemodijalize i ultrafiltracije. Udarni volumen srca postupno je opadao tijekom hemodijalize, korelirajući s pojavom RWMA komore. Smanjena perfuzija miokarda uglavnom se smatra posljedicom smanjenog mikrocirkulacijskog protoka krvi, a ne protoka u glavnim epikardnim žilama, dok posebni mehanizmi tek trebaju biti identificirani. Ovi podaci i drugi pružaju snažne dokaze o

akutnoj i hroničnoj srčanoj disfunkciji tokom i nakon liječenja hemodializnim tretmanom (144,145). Čini se da je istraživanje metoda za suzbijanje ovih hemodinamskih poremećaja presudno kako za kvalitetu života pacijenta, tako i za preživljavanje. Učinkovita intervencija vjerojatno bi povećala srednji arterijski pritisak i srčani volumen tokom dijalize, ali kako se to može povezati sa povećanom perfuzijom i smanjenom ishemijskom ozljedom miokarda, trenutno nije poznato.

Ono što se ne smije zaboraviti, je činjenica da i smanjena funkcija bubrega je takođe faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod dijaliznih pacijenata kao što su hipertenzija, hipetrofija lijeve komore i srčana insuficijencija (146).

Pokazalo se da je blaga bubrežna disfunkcija snažan prediktor kongestivne srčane insuficijencije sa očuvanom ejekcionom frakcijom lijeve komore (LVEF). Rezultati nekoliko istraživanja su pokazali da je dijastolna funkcija miokarda lošija kod pacijenata sa HBB nego kod hipertenzivnih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, posebno kod onih sa naprednjim stadijumima HBB (147).

Na veličinu lijeve pretkomore utiče oštećeno punjenje lijeve komore i pokazalo se da je prediktor mortaliteta kod pacijenata sa završnim stadijem bubrežne bolesti (ESRD) kod kojih je prisutna hiptrofija lijeve komore. Kod pacijenata sa ESRD, utvrđeno je da je rizik od kardiovaskularnih komplikacija najveći kod pacijenata sa uvećanom lijevom komorom i njenom smanjenom funkcijom. Međutim, rezultati koji pokazuju povezanost između opadanja bubrežne funkcije i funkcije lijeve komore su još uvijek nedosljedni i predmet brojnih istraživanja (148, 149).

Prethodna su istraživanja pokazala da su promjene srčane strukture i funkcije započele u ranim fazama HBB i pogoršale se kod pacijenata s pogoršanom bubrežnom funkcijom koja je bila uzrok uključivanja dijaliznog tretmana (150).

U svom istraživanju Shi Q i sar. (151) su pronašli neparalelno napredovanje srčane strukture i funkcije kod pacijenata na dugotrajnom dijaliznom tretmanu.

Masa lijeve komore ima tendenciju da se povećava kod bolesnika sa terminalnim stadijem bubrežne bolesti prije dijalize iz različitih razloga, uključujući hipertenziju, druge nepovoljne uslove hemodinamskog opterećenja i anemiju. Međutim, redovnom dijalizom ta se patološka stanja mogu u skladu s tim poboljšati.

Pored ispitivanja vrijednosti sistolnog i dijastolnog pritiska kao mogućih prediktora hipertrofije lijeve komore kod dijaliznih pacijenata, zbog značaja anemije, kao dodatnog stanja koje prati razvoj HBB i moguću hipertrofiju lijeve komore, u istraživanju smo analizirali značaj mjerena koncentracije hemoglobina kod ove skupine pacijenata. Multiplom regresionom analizom smo utvrdili da su dvomjesečne vrijednosti hemoglobina nezavisan negativan prediktor indeksa mase lijeve komore kod dijaliznih pacijenata.

Anemija smanjuje isporuku kisika u tkivo i uzrokuje kompenzacijski kardiovaskularni odgovor. Kod hronične anemije, kakva se javlja kod dijaliznih pacijenata, srce prolazi kroz strukturne promjene i razvija funkcionalno oštećenje kao odgovor na smanjeni hemoglobin (152).

Anemija je uobičajeno komorbidno stanje kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, a brojne opservacijske studije su pokazale nezavisnu povezanost između nižeg nivoa hemoglobina i neželjenih kliničkih ishoda u takvim slučajevima (153).

Karakteristična evolucija morfologije lijeve komore kod pacijenata na dijalizi je progresivna dilatacija sa udruženom hipertrofijom lijeve komore, koja je povezana s anemijom. Hronična anemija je obično praćena povećanom srčanom masom, ali njena povezanost s dijastolnom disfunkcijom nije dobro proučena.

Nekoliko objavljenih studija podržava povezanost između anemije i dijastolne disfunkcije lijeve komore kod pacijenata sa dijabetesom, kroničnom bubrežnom bolešću ili kardiovaskularnom bolešću, ali rezultati su oprečni. Malo je prethodnih podataka o efektima niskog nivoa hemoglobina na dijastolnu funkciju i strukturu lijeve komore kod pacijenata bez izražene srčane bolesti.

Naši rezultati su u skladu sa istraživanjem Cho i sar. (154) koji su analizirali podatke 34 pacijenata sa anemijom zbog nedostatka željeza bez tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika ili kardiovaskularnih bolesti i 34 ispitanika kontrolne grupe podudarne starosti i spola. Procjene su uključivale anamnezu, fizički pregled i ehokardiografiju. Od 34 uključena pacijenta sa anemijom, 20 je praćeno i podvrgnuto ehokardiografiji nakon korekcije anemije. Postojale su značajne razlike između pacijenata sa anemijom i kontrolne grupe u promjeru i indeksu mase lijeve komore, indeksu volumena lijevog atrija, udarnog volumena i srčanog indeksa. Dvadeset pacijenata je podvrgnuto kontrolnoj ehokardiografiji nakon liječenja anemije. Rezultati praćenja pokazali su značajno smanjenje end-dijastolnog i end-sistolnog prečnika lijeve komore i indeksa mase. Autori u zaključku potvrđuju naše rezultate a to je da je nizak nivo hemoglobina povezan sa većim srčanim komorama, povećanom masom i većim pritiskom punjenja lijeve

komore čak i kod ispitanika bez kardiovaskularnih faktora rizika ili izražene kardiovaskularne bolesti.

Anemija je najčešća komplikacija HBB koja ima negativne efekte na kvalitet života i povećava morbiditet i mortalitet. U studiji koja je obuhvatila 19 skupina pacijenata sa HBB iz cijelog svijeta, 41% od 209 311 pacijenata imalo je nizak nivo hemoglobina (definiran kao <13 g/dL kod muškaraca i <12 g/dL kod žena). Kod pacijenata na dijalizi je utvrđeno da se anemija pojavljuje kao važan, nezavisan faktor rizika za razvoj i napredovanje hipertrofije i dilatacije lijeve komore, kongestivno zatajenje srca i hospitalizaciju. Izmjenjeni nivoi hemoglobina mogu uzrokovati štetne kardiovaskularne posljedice, te imati posljedice na ishod dijalize. Shodno tome, sugeriše se da se nivoi hemoglobina trebaju održavati između 110-120 g/L kod većine pacijenata sa HBB, ali je to vrlo teško izvodivo pa se kod ovih pacijenata javljaju fluktuacije vrijednosti hemoglobina. Ova pojava se naziva varijabilnost hemoglobina i smatra se da zapravo ova varijabilnost može uzrokovati povećanu smrtnost kod dijaliznih pacijenata - neka istraživanja su predložila da varijabilnost hemoglobina povećava rizik od smrtnosti za oko 93% (155).

Poznato je da anemija može uzrokovati hipertrofiju lijeve komore kod pacijenata sa HBB, a hipertrofija je nezavisan faktor koji utiče na smrtnost ove populacije. Predlaže se da varijacije hemoglobina između niskih i visokih nivoa šalju kompleksne signale/faktore rasta miokardu ponovljenim ishemiskim epizodama i mogu uzrokovati uvećanje mase lijeve komore, ali to nije objektivno prikazano putem ehokardiografska metoda. Altunoren i sar. (156) su analizirali varijabilnosti hemoglobina na smrtnost i neke kardiovaskularne parametre u populaciji od 175 hemodializnih pacijenata. U odnosu na nivoje hemoglobina ispitanici su klasificirani u tri skupine varijabilnosti hemoglobina (niski-normalni, niski-visoki i normalni-visoki) tokom 24-mjesečnog razdoblja promatranja. Skupine su uspoređivane na osnovu laboratorijskih, demografskih podataka, stopa smrtnosti, te početnih i krajnjih 24-mjesečnih ehokardiografskih podataka. Početni i posljednji ehokardiografski podaci uspoređivani su unutar skupina u smislu povećanja indeksa mase lijeve klijetke. Stope smrtnosti i kardiovaskularni faktori rizika kao što su koronarna bolest srca, dijabetes melitus i hipertenzija koji mogu utjecati na smrtnost bile su jednake između tri skupine. Nije bilo značajne razlike između tri skupine u pogledu ehokardiografskih i laboratorijskih parametara. Jedino je skupina s niskim-visokim nivojem hemoglobina pokazivala značajan porast indeksa mase lijeve komore kada su uspoređivani početni i posljednji ehokardiografski parametri. U ovoj studiji na osnovu objektivnih podataka

pokazano je da varijabilnost hemoglobina negativno utiče na geometriju lijeve komore nezavisno od anemije.

Suprotno navedenom Io i sar. (157) su utvrdili da se nivoi hemoglobina razlikuju 12 mjeseci nakon početka hemodijalizne terapije ali hemoglobina nije bio nezavisno povezan faktor sa indeksom mase lijeve komore. Dalja analiza je pokazala da su niovi hemoglobina bili u korelaciji sa sistolnim krvnim pritiskom na kraju nedelje nakon hemodijalize.

Liječenje anemije renalnog porijekla je doživjelo revoluciju u posljednjih 20 godina, nakon što su uvedeni rekombinantni, a kasnije i humani eritropoetin (epoetin) u rutinsku nefrološku praksu, koji je zamijenio transfuzije krvi, kao glavnog oblika terapijskog tretmana ovog oboljenja. Treba naglasiti, da agensi koji stimulišu eritropoetin su povezani sa povećanim rizikom od smrti, moždanog udara i venske tromboembolije, i ovi rizici se moraju odvagnuti u odnosu na sve potencijalne koristi.

Srčani morbiditet i mortalitet kod pacijenata na dijalizi obično su posljedica kardiomiopatije ili ishemijske bolesti srca ili kombinacije ovih poremećaja. Čini se da je progresivna dilatacija lijeve komore sa kompenzatornom hipertrofijom karakteristična evolucija kardiomiopatije kod pacijenata na dijalizi. Sa progresivnom smrću miocita, koncentrična hipertrofija može na kraju evoluirati u proširenje lijeve komore. Kardiomiopatija, bilo da se radi o koncentričnoj hipertrofiji ili dilataciji predisponira za srčanu insuficijenciju i simptomatsku ishemijsku bolest srca. Ova stanja, zauzvrat, predisponiraju raniji letalni ishod. Anemija je nezavisni faktor rizika za proširenje lijeve komore, hipertrofije i letalnog ishoda kod pacijenata sa završnim stadijumom bubrežne bolesti. Djelomična korekcija anemije epoetinom poboljšava kvalitetu života i djelimično ublažava dilataciju i hipertrofiju lijeve komore. Čini se da normalizacija hematokrita, sa epoetinom, kod pacijenata na hemodijalizi u kasnijim fazama njihove srčane bolesti (kada su izraženi simptomi ishemijske bolesti srca ili srčane insuficijencije) ne poboljšava ishod. Posebne kliničke smjernice su razvijene za optimizaciju kvaliteta upravljanja anemijom kod pacijenata sa HBB. Važno je da korekcija anemije epoetinom je povezana uz poboljšanje hipertrofije lijeve komore, naročito kod pacijenata sa terminalnim stadijem bubrežne bolesti koji se tretiraju kontinuiranim dijalizama (158).

Do sada je provedeno nekoliko malih, nerandomiziranih studija koje su opisale poboljšanje srčanih parametara uz korekciju anemije kod pacijenata sa HBB, a manje onih koje su procjenjivale regresiju hipertrofije lijeve komore ili srčanu bolest kod pacijenata na dijalizi. Kod pacijenata sa HBB, prije dijalize, čini se da je moguća regresija indeksa mase lijeve

komore, te da je moguće poboljšanje simptoma srčane insuficijencije. Kod pacijenata na dijalizi, studije u kojima je korigirana anemija dovele su do različitih rezultata ovisno o ispitivanoj populaciji. U studiji Besarab i sar. (159) u kojoj su pacijenti sa teškim srčanim oboljenjima uključeni u studiju radi normalizacije hemoglobina, oni u grupi koja je bila na terapiji imali su veću vjerovatnoću smrtnog ishoda.

U kanadskoj studiji normalizacije hemoglobina, korekcija anemije kod pacijenata sa hipertrofijom lijeve komore, ali bez dokaza o simptomatskoj bolesti srca nije dovela do povećanja morbiditeta ili mortaliteta (160).

Uzeti zajedno, ove studije sugeriraju da je manja vjerovatnoća da korekcija hemoglobina i regresija utvrđene srčanu bolest kod pacijenata na dijalizi može biti od velike koristi. Međutim, podaci u grupi HBB pacijenata, prije dijalize u kombinaciji sa podacima iz populacije na dijalizi, sugeriraju da je odgovarajuće vrijeme za intervenciju u pogledu upravljanja hemoglobinom prije dijalize. Moguće je da je efekat trajno nižih nivoa hemoglobina, u sprezi sa izlaganjem uremičkom miljeu, koji uključuje molekule različitih metabolita, acidozu, abnormalnosti mineralnog metabolizma i visoke nivoe poznatih faktora rasta (uključujući iPTH, angiotenzin II, faktor rasta izведен iz inzulina, trombocitni factor rasta i TGF-beta), dovodi do irreverzibilnih promjena u strukturi i funkciji miokarda. Stoga, identifikacija i tretman izmjenjenih nivoa hemoglobina u ranoj fazi bubrežne bolesti može biti od najveće važnosti ako želimo promijeniti ishod pacijenata nakon što započnu dijalizu (161). Završetak velikih multinacionalnih studija koje su trenutno u toku nesumnjivo će poboljšati naše razumijevanje doprinosa agresivnih strategija liječenja.

Kod svih osoba s anemijom, održavanje adekvatne oksigenacije tkiva postiže se i nehemodinamskim i hemodinamskim adaptacijama. Nehemodinamske adaptacije uključuju povećanje proizvodnje eritropoetina i povećanje eritrocitnih koncentracija 2,3-difosfoglicerata (2,3-DPG). Hemodinamske adaptacije počinju da se javljaju kada koncentracija hemoglobina padne na <100 g/L ili, posebno, u uslovima nemirovanja pri koncentracijama hemoglobina između 100 i 140 g/L. Ukratko, takve adaptacije uključuju povećanje srčanog preopterećenja i smanjen sistemska vaskularni otpor koji dovodi do smanjenog postopterećenja, a oboje doprinose stanju visokog minutnog volumena. Iako su kardiovaskularni mehanizmi odgovarajući, dugotrajna aktivacija dovodi do remodeliranja lijeve komore uključujući inicijalnu dilataciju od povećanja preopterećenja, s naknadnom hipertrofijom u pokušaju da se smanji visoka napetost zida proširene lijeve komore. U populaciji bez bolesti bubrega, ove promjene su često reverzibilne. Međutim, kod pacijenata sa HBB, odgovor na anemiju može

biti izmijenjen u poređenju s odgovorom na opću populaciju. Iako proizvodnja eritropoetina raste kako hemoglobin pada, porast nije tako visok kao što se očekivalo za stepen anemije. Relativni nedostatak proizvodnje eritropoetina povezan je sa gubitkom mase bubrega (162).

Budući da je uremia hipermetaboličko stanje, moguće je da se hemodinamske promjene kao odgovor na anemiju mogu javiti pri višim koncentracijama hemoglobina. Svakako je moguće da je srce, u hipermetaboličkom miljeu, podložnije hemodinamskim efektima anemije. U prilog ovoj hipotezi su dokazi labaratorijskih eksperimenata na životnjama da su srca uremičnih štakora podložnija ishemiskom oštećenju kao posljedica brze degradacije energetski bogatih nukleotida i smanjene ekspresije transportera glukoze osjetljivog na inzulin. Nadalje, za razliku od opće populacije, postoje i drugi potencijalni faktori koji doprinose nastanku srčanih bolesti kod pacijenata sa HBB. Hipertenzija, ekspanzija volumena, dijabetes, hiperparatioreza i uremia, pored anemije, doprinose visokoj prevalenciji hipertrofije lijeve komore uočene kod HBB. Štaviše, prisustvo ovih komorbidnih stanja doprinosi fibrozi miokarda, taloženju kalcijuma, povećanju ukočenosti lijeve komore i arteriosklerozi koja se obično opaža u srcima pacijenata sa HBB. Hronična izloženost ovim neprilagođenim procesima vjerovatno sprječava reverzibilnost hipertrofije miokarda lijeve komore kod uremičnih osoba, i to može dobro pojačati učinak anemije na funkciju srca (161).

Gouva i sar. (163) su izvijestili da rano liječenje eritropoetinom u bolesnika prije dijalize s neteškom anemijom značajno usporava napredovanje bubrežne bolesti i odgađa početak zamjene bubrežne terapije te razvoj kardiovaskularnih komplikacija. Skupina s visokim hemoglobinom postigla je ciljni nivo znatno prije od skupine s niskim hemoglobinom. Iako su promjene krvnog pritiska i bubrežne funkcije bile slične među skupinama, dijastolna dimenzija lijeve komore značajno je smanjena samo u skupini s visokim hemoglobinom, a promjena indeksa mase lijeve komore korelirala statistički značajno sa postignutim nivoima hemoglobina ($r = 0,147$, $p = 0,032$). Autori u zaključku navode da viši nivoi hemoglobina, nakon tretmana eritropetinom, su povezani sa većim smanjenjem indeksa mase i debljine zida lijeve komore.

Analiza provedena u studiji Akaishi i sar. (164) kombinirajući visoke i niske nivoje hemoglobina pokazala je značajnu povezanost između postignutih nivoa hemoglobina nakon tretmana eritropetinom i poboljšanja indeksa mase lijeve komore, sugerirajući da korekcija anemije značajno utječe na regresiju hipertrofiranog miokarda. Viši postignuti nivo hemoglobina, bez obzira na liječene skupine, također je povezana s nižom koncentracijom hANP (eng.human Atrial Natriuretic Peptide) ili BNP (eng. Brain Natriuretic Peptide), koje odražavaju preopterećenje lijeve komore. Utvrđeno poboljšanje ovih neurohumoralnih fakotra predstavlja

smanjenje preopterećenja lijeve komore. Kako anemija doprinosi preopterećenju lijeve komore putem aktivacije simpatičkog nervnog sistema ili relativne ishemije miokarda, postizanje gotovo normalnih nivoa hemoglobina pomaže u poboljšanju opterećenja lijeve komore, kao što je prikazano u ovoj studiji. Značajna korelacija otkrivena u ovoj studiji između postignutih nivoa hemoglobina i smanjenja hipertrofije lijeve komore nadalje podupire blagotvorne učinke korekcije anemije na poboljšanje stanja miokarda. Pacijenti s višim početnim indeksom mase lijeve komore pokazali su značajnije smanjenje ovog indeksa, što sugerira da bi agresivna korekcija anemije bila učinkovitija kod pacijenata s naprednjim stadijem hipertrofije lijeve komore.

Interesantan je uticaj normalizacije hemoglobina na krvni pritisak. Krvni pritisci i upotreba antihipertenziva su slični kod pacijenata sa dilatacijom lijeve komore za bilo koju vrijednost koncentracije hemoglobina. Nasuprot tome, normalizacija hemoglobina je povezana sa tendencijom višeg sistolnog krvnog pritiska i jasnom potrebom za intenzivnijom antihipertenzivnom terapijom kod pacijenata sa koncentričnom hipertrofijom. Moguće je da normalizacija hemoglobina može dodatno povećati periferni vaskularni otpor, te da bi umjeren porast krvnog pritiska mogao ublažiti utjecaj normalizacije hemoglobina na hipertrofiju lijeve komore (165).

Međutim, poboljšanje kvalitete života i prevencija dilatacije lijeve komore može biti atraktivno za mnoge pacijente, uprkos povećanoj potrebi za antihipertenzivima, epoetinom a i preparatima željeza, te nešto nižoj dozi za dijalizu. Iz tog razloga, mišljenje brojnih stručnih udruženja koja se bave problematikom HBB, hemodijalize i kardiovaskularnih komplikacija sugeriraju da podgrupa pacijenata u završnoj fazi bubrežne bolesti može imati koristi od kontrole nivoa hemoglobina, a definiranje ovih podgrupa predstavlja stalni naučnostručni izazov.

Rezultati našeg istraživanja i usporedba sa drugim studijama koji su se bavili istom problematikom pokazuju da kod hemodijaliznih pacijenata odnos krvnog pritiska sa kardiovaskularnim ishodima predmet je mnogih kontroverzi. Kao što je prethodno spomenuto, kontroverza se odnosi na specifični odnos između vremena mjerjenja krvnog pritiska i tehnike te povezanost istih sa stopama morbiditeta i mortaliteta kod ove skupine pacijenata.

Uprkos značajnoj dostupnoj literaturi i rezultatima brojnih istraživanja o pre, intra i postdijaliznim promjenama krvnog pritiska, priroda interakcije između ovih pritisaka sa kliničkim ishodima još uvek nije istražena. Prepostavljamo da su oba fiziološki povezana i da ih stoga ne treba proučavati izolovano. Stoga smo se upustili u istraživanje kako bismo istražili

njihovu kombiniranu povezanost sa razvojem hipetrofije lijeve komore kod dijaliznih pacijenata, kako bi pokušali da svojim rezultatima doprinesemo boljem razumjevanju i benefitima mjerena krvnog pritiska u periodu prije u toku i poslije dijaliznog tretmana.

Smatramo da nove smjernice trebaju preporučiti mjerjenje krvnog pritiska u dijaliznim danima, na osnovu dokaza da je se ova vrsta mjerena krvnog pritiska pokazala bolje povezana sa razvojem komplikacija i smrtnosti kod hemodijaliznih pacijenata u odnosu na druge tehnike mjerena.

Da li će dijalizni krvni pritisci biti prepoznati faktor rizika za hipetrofiju komore i nadmašiti značaj ambulatnog i kućnog mjerena je opravданje za dalje studije u ovom važnom području istraživanja.

7. ZAKLJUČCI

1. Utvrđena je značajna statistička povezanost između dvomjesečnih predijaliznih vrijednosti srednjeg krvnog pritiska i indeksa mase lijeve komore
2. Rezultati studije su pokazali da je dvomjesečni predijalizni srednji krvni pritisak nezavisni pozitivni prediktor indeksa mase lijeve komore
3. Značajna pozitivna povezanost je utvrđena između pojedinačnih interdijaliznih i postdijaliznih vrijednosti srednjeg krvnog pritiska i indeksa mase lijeve komore
4. Utvrđena je značajna pozitivna povezanost između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih i postdijaliznih vrijednosti srednjeg krvnog pritiska sa indeksom mase lijeve komore
5. Pokazana je značajna pozitivna povezanost između prosječnih dvomjesečnih interdijaliznih i postdijaliznih vrijednosti dijastolnog krvnog pritiska sa indeksom mase lijeve komore
6. Dvomjesečne intradijalizne vrijednosti dijastolnog krvnog pritiska i volumno opterećenje su se pokazali kao nezavisni pozitivni prediktori indeksa mase lijeve komore

8. LITERATURA

1. Yoloğlu Z, Ulus B. Does Talking and Different Body (Sitting, Supine, Standing) Positions affect Blood Pressure? International Journal of Nursing. 2018;5(2): 94-99.
2. Islam MN, Kamal Sm, Islam MS, Hossain SA. Variation of blood pressure during change of posture. Bang Med J Khulna. 2017;51:16-20.
3. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J Poulter NR Rodgers A, Whelton PK. Hypertension. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18014.
4. Khor S, Cai D. Hypothalamic and inflammatory basis of hypertension. Clin Sci (Lond). 2017;131(3):211-223.
5. Morić BV. Childhood obesity and kidney health. Cardiologia Croatica. 2017;12(7-8):307.
6. Tarun Saxena, Azeema Ozefa Ali & Manjari Saxena. Pathophysiology of essential hypertension: an update, Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2018;16(12):879-887.
7. Mann SJ. Neurogenic hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Clin Auton Res. 2018 Aug;28(4):363-374.
8. Joint Committee for Guideline Revision. 2018 Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension-A report of the Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension. J Geriatr Cardiol. 2019;16(3):182-241
9. Doroszko A, Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Derkacz A. Resistant Hypertension. Adv Clin Exp Med. 2016 Jan-Feb;25(1):173-83.
10. Diminić-Lisica I, Bukmir L, Lisica I. Rezistentna arterijska hipertenzija-pristup bolesniku u obiteljskoj medicini. Acta Med Croatica. 2016;70:283-288.
11. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL. et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2018 Nov;72(5):e53-e90.
12. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Puil L, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jun 5;6(6):CD000028.
13. Mandago1 KM, Mghanga FP. Awareness of Risk Factors and Complications of Hypertension in Southern Tanzania. Journal of Community Health Research 2018; 7(3): 155-163.

14. Vasantha P, Kanniammal C. Identification of Risk Factors for Hypertension and Its Complications Among Hypertensive Adults Attending Medical OPD– A Hospital Based Case Control Study. *I J Pharm Clin Res.* 2016; 8(8):1215-17.
15. Wajngarten M, Silva GS. Hypertension and Stroke: Update on Treatment. *Eur Cardiol.* 2019;14(2):111-115.
16. Carrick D, Haig C, Maznyczka AM, Carberry J, Mangion K, Ahmed N, et al. Hypertension, Microvascular Pathology, and Prognosis After an Acute Myocardial Infarction. *Hypertension.* 2018 Sep;72(3):720-730.
17. Zaheer M, Chrysostomou P, Papademetriou V. Hypertension and Atherosclerosis: Pathophysiology, Mechanisms and Benefits of BP Control. Springer International Publishing Switzerland 2016.
18. Tada Y, Wada K, Shimada K, Makino H, Liang EI, Murakami S, Kudo M, Kitazato KT, Nagahiro S, Hashimoto T. Roles of hypertension in the rupture of intracranial aneurysms. *Stroke.* 2014 Feb;45(2):579-86.
19. Málek, F. Arterial hypertension and chronic heart failure. *Cor et Vasa.* 2013;55(3), e259–e263.
20. Ganapathy V, Habib N, Afzal F, Rashid M. Neurological Complications of Hypertension: A Review. *Public H Open Acc* 2019, 3(2): 000141.
21. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL. The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018 Dec;38(12):2129-49.
22. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA.* 2007;298(17):2038–47.
23. Weiner D. Public Health Consequences of Chronic Kidney Disease. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2009;86: 566-69.
24. Monhart, V. Hypertension and chronic kidney diseases. *Cor et Vasa.* 2013;55(4), e397–e402.
25. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. 2019; 74(1):120-131.
26. Climie RE, van Sloten TT, Bruno RM, Taddei S, Empana JP, Stehouwer CDA, Sharman JE, Boutouyrie P, Laurent S. Macrovasculature and Microvasculature at the Crossroads Between Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Hypertension.* 2019 Jun;73(6):1138-49.

27. Ecobici M, Stoicescu C. Arterial Stiffness and Hypertension - Which Comes First? *Maedica (Bucur)*. 2017 Sep;12(3):184-190.
28. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacolley P, Laurent S, London G, Pannier B, Protopapas A, Regnault V; French Study Group on Arterial Stiffness. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2018 Oct;72(4):796-805.
29. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Oct 29;7:544302.
30. Triantafyllou A, Anyfanti P, Gavriilaki E, Zabulis X, Gkaliagkousi E, Petidis K, Triantafyllou G, Gkolias V, Pyrpasopoulou A, Douma S. Association between retinal vessel caliber and arterial stiffness in a population comprised of normotensive to early-stage hypertensive individuals. *Am J Hypertens* 2014; 27:1472–1478.
31. Varano M, Iacono P, Tedeschi MM, Letizia C, Curione M, Savoriti C, Baiocco E, Zinnamosca L, Marinelli C, Boccassini B, Parravano M. Comparisons of microvascular and macrovascular changes in aldosteronism-related hypertension and essential hypertension. *Sci Rep*. 2017 Jun 1;7(1):2666
32. Hua D, Xu Y, Zhang X, He T, Chen C, Chen Z, Xing Y. Retinal Microvascular Changes in Hypertensive Patients with Different Levels of Blood Pressure Control and without Hypertensive Retinopathy. *Curr Eye Res*. 2021 Jan;46(1):107-114.
33. Climie RE, van Sloten TT, Bruno RM, Taddei S, Empana JP, Stehouwer CDA, Sharman JE, Boutouyrie P, Laurent S. Macrovasculature and Microvasculature at the Crossroads Between Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Hypertension*. 2019 Jun;73(6):1138-1149.
34. Vitale C, Kaski JC. E-J Cardiol Pract. Microvascular angina and systemic hypertension. 2016;14(2)
35. Lee WH, Park JH, Won Y, Lee MW, Shin YI, Jo YJ, Kim JY. Retinal Microvascular Change in Hypertension as measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*. 2019 Jan 17;9(1):156.
36. Bacharova L, Ugander M. Left ventricular hypertrophy: The relationship between the electrocardiogram and cardiovascular magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014 Nov;19(6):524-33.
37. Wehbe N, Nasser SA, Pintus G, Badran A, Eid AH, Baydoun E. MicroRNAs in Cardiac Hypertrophy. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 23;20(19):4714.

38. Rončević SM, Ružić A. Echocardiographic Findings for Non Cardiologists – How to Read the Report? *Medicus* 2016;25(2):219-226.
39. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298(17):2038–2047.
40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–150.
41. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260–272.
42. Liu ZZ, Bullen A, Li Y, Singh P. Renal Oxygenation in the Pathophysiology of Chronic Kidney Disease. *Front Physiol*. 2017;8:385.
43. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al.; REPRISE Trial Investigators. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1930–1942.
44. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713–735.
45. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. *Brenner & Rector's the Kidney*. 10th ed Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
46. Rocutis AK, Waikar SS, Alexander MP, Rennke HG, Singh AK. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int*. 2009;75(9):987–991.
47. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(8):837–846.
48. Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al.; National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006;52(1): 5–18.
49. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;80(4):338–347.
50. Kazancioğlu R Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2013;3 (4):368–371.

51. Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(2):122-129.
52. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis [published correction appears in Lancet. 2013 Feb 2;381(9864):374]. *Lancet*. 2012;380(9854):1662-1673.
53. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116.
54. Wanner C, Amann K, Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet*. 2016;388(10041):276-284.
55. Panwar B, Gutiérrez OM. Disorders of Iron Metabolism and Anemia in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2016;36(4):252-261.
56. Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease?. *Kidney Int*. 2004;66(4):1315-1333.
57. Khan S, Floris M, Pani A, Rosner MH. Sodium and volume disorders in advanced chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23:240–246.
58. Wiederkehr M., Krapf R. Metabolic and endocrine effects of metabolic acidosis in humans. *Swiss Med Wkly*. 2001;131:127–132.
59. Urquhart-Secord R., Craig J.C., Hemmelgarn B. Patient and caregiver priorities for outcomes in hemodialysis: an international nominal group technique study. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:444–454.
60. Sun G, Hao R, Zhang L, Shi X, Hei K, Dong L, Wei F, Jiang A, Li B, Li X, Ke Y. The effect of hemodialysis on ocular changes in patients with the end-stage renal disease. *Ren Fail*. 2019 Nov;41(1):629-635.
61. Somji SS, Ruggajo P, Moledina S. Adequacy of Hemodialysis and Its Associated Factors among Patients Undergoing Chronic Hemodialysis in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Nephrol*. 2020 Feb 10;2020:9863065.
62. Prodanchuk M, Makarov O, Pisarev E, Sheiman B, Kulyzkiy M. Disturbances of trace element metabolism in ESRD patients receiving hemodialysis and hemodiafiltration. *Cent European J Urol*. 2014;66(4):472-6.

63. Degrassi F, Quaia E, Martingano P, Cavallaro M, Cova MA. Imaging of haemodialysis: renal and extrarenal findings. *Insights Imaging*. 2015 Jun;6(3):309-21.
64. Lakshminarayana GR, Sheetal LG, Mathew A, Rajesh R, Kurian G, Unni VN. Hemodialysis outcomes and practice patterns in end-stage renal disease: Experience from a Tertiary Care Hospital in Kerala. *Indian J Nephrol*. 2017 Jan-Feb;27(1):51-57.
65. Canaud B, Vienken J, Ash S, Ward RA; Kidney Health Initiative HDF Workgroup. Hemodiafiltration to Address Unmet Medical Needs ESKD Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Sep 7;13(9):1435-1443.
66. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Dounousi E, Mertens PR. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3081856.
67. do Sameiro-Faria M, Ribeiro S, Costa E, Mendonça D, Teixeira L, Rocha-Pereira P, Fernandes J, Nascimento H, Kohlova M, Reis F, Amado L, Bronze-da-Rocha E, Miranda V, Quintanilha A, Belo L, Santos-Silva A. Risk factors for mortality in hemodialysis patients: two-year follow-up study. *Dis Markers*. 2013;35(6):791-8
68. Makar MS, Pun PH. Sudden Cardiac Death Among Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2017 May;69(5):684-695.
69. Lai S, Molfino A, Mecarelli O, Pulitano P, Morabito S, Pistolesi V, Romanello R, Zarabla A, Galani A, Frassetti N, Aceto P, Lai C; Study Group on Geriatric Nephrology of the Italian Society of Nephrology. Neurological and Psychological Changes in Hemodialysis Patients Before and After the Treatment. *Ther Apher Dial*. 2018 Oct;22(5):530-538.
70. Aronow WS. Hypertension and left ventricular hypertrophy. *Ann Transl Med*. 2017 Aug;5(15):310.
71. Kunišek J, Kunišek L. Impact of blood pressure components on left ventricular hypertrophy remodeling. *Acta Clin Croat*. 2018; 57:638-645.
72. Lønnebakken MT, Izzo R, Mancusi C, Gerdts E, Losi MA, Canciello G, Giugliano G, De Luca N, Trimarco B, de Simone G. Left Ventricular Hypertrophy Regression During Antihypertensive Treatment in an Outpatient Clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc*. 2017 Mar 8;6(3):e004152.
73. de Simone G, Devereux RB, Izzo R, Girfoglio D, Lee ET, Howard BV, Roman MJ. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: the Strong Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000144
74. Herceg-Čavrag V. Left ventricular hypertrophy in children and adolescents with arterial hypertension. *Cardiologia Croatica*. 2017;12(7-8):302.

75. McCullough PA, Chan CT, Weinhandl ED, Burkart JM, Bakris GL. Intensive Hemodialysis, Left Ventricular Hypertrophy, and Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 2016 Nov;68(5S1):S5-S14.
76. Rocco MV, Flanigan MJ, Beaver S, et al. Report from the 1995 Core Indicators for Peritoneal Dialysis Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1997;30(2):165-173.
77. Agarwal R, Flynn J, Pogue V, Rahman M, Reisin E, Weir MR. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Aug;25(8):1630-46.
78. Kumar S, Bogle R, Banerjee D. Why do young people with chronic kidney disease die early?. *World J Nephrol.* 2014;3(4):143-155.
79. McDonald S. Deaths. ANZDATA Annual Report. 2012;35th Report(Chapter 3):1-9.
80. Ritz E, Bommer J. Cardiovascular problems on hemodialysis: current deficits and potential improvement. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4 Suppl 1:S71-8.
81. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey AS; HEMO Study Group. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004 Jun;65(6):2380-9.
82. Wang AY, Lam CW, Chan IH, Wang M, Lui SF, Sanderson JE. Sudden cardiac death in end-stage renal disease patients: a 5-year prospective analysis. *Hypertension.* 2010 Aug;56(2):210-6.
83. Wang AY, Wang M, Lam CW, Chan IH, Lui SF, Sanderson JE. Heart failure in long-term peritoneal dialysis patients: a 4-year prospective analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Apr;6(4):805-12.
84. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001 Apr 17;134(8):629-36.).
85. Zhao X, Zhu L, Jin W, Yang B, Wang Y, et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy and geometry in Chinese chronic hemodialysis patients: the prevalence and determinants. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2022;22(55):1-8.
86. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995; 47: 186–192.

87. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O: Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis*, 31999;4: 125-134.
88. Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E: Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1999;5: 39-44.
89. Weiner DE, Brunelli SM, Hunt A, Schiller B, Glasscock R, Maddux FW, et al. Improving clinical outcomes among hemodialysis patients: a proposal for a "volume first" approach from the chief medical officers of US dialysis providers. *Am J Kidney Dis*. 2014 Nov;64(5):685-95.
90. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O, et al. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Aug;28(8):2491-2497.
91. Shiba N, Shimokawa H. Chronic kidney disease and heart failure - Bidirectional close link and common therapeutic goal. *J Cardiol*. 2011 Jan;57(1):8-17. 29. Khan YH, Sarriff A, Adnan AS, Khan AH, Mallhi TH. Chronic Kidney Disease, Fluid Overload and Diuretics: A Complicated Triangle. *PLoS One*. 2016 Jul 21;11(7):e0159335.
92. Stack AG, Saran R. Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(6):1202–10.
93. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(12):2759–67.
94. Bansal N, McCulloch CE, Lin F, Alper A, Anderson AH, Cuevas M, et al. Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Events in Patients on Chronic Hemodialysis: The CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension*. 2017 Aug;70(2):435-443.
95. Agarwal R, Nissenson AR, Batlle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med*. 2003 Sep;115(4):291-7.
96. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2009 Mar;53(3):500-7.
97. Klarić D. End-stage renal disease, dialysis treatment and management of comorbidity. *Acta Med Croatica*2016;70:241-247.

98. Charra B. Control of blood pressure in long slow hemodialysis. *Blood Purif.* 1994;12(4-5):252-8.
99. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, Gallagher M, Roberts MA, Cass A, Neal B, Perkovic V. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009 Mar 21;373(9668):1009-15.
100. Agarwal, R, Sinha AD, Light RP. Toward a definition of masked hypertension and white-coat hypertension among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol,* 2011;6(8):2003-8.
101. Zoccali, C, et al. Left ventricular hypertrophy and nocturnal hypoxemia in hemodialysis patients. *J Hypertens,* 2001;19(2): 287-93.
102. Agarwal, R., et al., Out-of-hemodialysis-unit blood pressure is a superior determinant of left ventricular hypertrophy. *Hypertension,* 2006;47(1):62-8.
103. Nassiri AA, Lotfollahi L, Behzadnia N, Alavi Darazam I, Hakemi MS, Rahimzadeh Kalaleh A, Kamalkhani M. Blood Pressure Measurement and Left Ventricular Mass Index in Hemodialysis Patients: Comparison of Several Methods. *Iran J Kidney Dis.* 2018 May;12(3):185-189.
104. Cavalcante LG, Ricardo de Souza C, Kochi AC, Okoshi K, Basan SG, et al. Left ventricular mass behaviour in hemodialysis patients during 17 years. *J Bras Nefrol.* 2015;37(3):341-8.
105. de Lima, José J.G, Abensur H, Krieger, Eduardo M, Pileggi, F. Arterial blood pressure and left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients. *Journal of Hypertension:* August 1996;14(8):1019-1024.
106. Kutlay S, Dincer I, Sengül S, Nergizoglu G, Duman N, Ertürk S. The long-term behavior and predictors of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(3):485-492.
107. Io H, Matsumoto M, Okumura K, et al. Predictive factors associated with left ventricular hypertrophy at baseline and in the follow-up period in non-diabetic hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2011;24(3):349-354.
108. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45(Suppl 3):1– 153.
109. Chang TI, Paik J, Greene T, Desai M, Bech F, et al. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22: 1526–1533.

110. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373: 1009–1015.
111. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr. et al. ACCORD Study Group: Effects of intensive bloodpressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362: 1575– 1585.
112. Wright JT Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England journal of medicine*. 2015;373(22):2103–2116.
113. Rohrscheib MR, Myers OB, Servilla KS et al. Age-related blood pressure patterns and blood pressure variability among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1407–1414.
114. Agarwal R. Epidemiology of interdialytic ambulatory hypertension and the role of volume excess. *Am J Nephrol* 2011; 34: 381–390.
115. Hara M, Tanaka S, Taniguchi M, et al. Prognostic value of pre-dialysis blood pressure and risk threshold on clinical outcomes in hemodialysis patients: The Q-Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51):e13485.
116. Terawaki H, Shoda T, Ogura M, Mitome J, Yamamoto H, et al. Morning Hypertension Determined by Self-Measurement at Home Predicts Left Ventricular Hypertrophy in Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2012; 16(3):260-266.
117. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF et al. Out-of-office blood pressure monitoring in chronic kidney disease. *Blood Press Monit* 2009; 14: 2–11.
118. Port FK, Robinson BM, McCullough KP et al. Predialysis blood pressure on survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2017; 91: 755–756.
119. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ et al. Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population: the 58th annual fall conference and scientific sessions. *Hypertension* 2005; 45: 811–8179.
120. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2010; 77: 273–284.

121. Park J, Rhee CM, Sim JJ et al. A comparative effectiveness research study of the change in blood pressure during hemodialysis treatment and survival. *Kidney Int* 2013; 84: 795–802.
122. Inrig JK, Oddone EZ, Hasselblad V et al. Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients. *Kidney Int* 2007; 71: 454–461.
123. Zhang H, Preciado P, Wang Y, et al. Association of all-cause mortality with pre-dialysis systolic blood pressure and its peridialytic change in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(9):1602-1608.
124. Movilli E, Camerini C, Gaggia P et al. Role of dialysis sodium gradient on intradialytic hypertension: an observational study. *Am J Nephrol* 2013; 38:413–419.
125. Georgianos PI, Agarwal R. Epidemiology, diagnosis and management of hypertension among patients on chronic dialysis. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12:636–647.
126. Dekker M, Konings C, Canaud B et al. Pre-dialysis fluid status, pre-dialysis systolic blood pressure and outcome in prevalent haemodialysis patients: results of an international cohort study on behalf of the MONDO initiative. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 2027–2034
127. Chou JA, Streja E, Nguyen DV et al. Intradialytic hypotension, blood pressure changes and mortality risk in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 149–159.
128. Cirit M, Akcicek F, Terzioglu E, et al. ‘Paradoxical’ rise in blood pressure during ultrafiltration in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:1417–1420.
129. Keen ML, Gotch FA. The association of the sodium “setpoint” to interdialytic weight gain and blood pressure in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 971–979.
130. Chou KJ, Lee PT, Chen CL et al. Physiological changes during hemodialysis in patients with intradialysis hypertension. *Kidney Int* 2006; 69: 1833–1838.
131. Raj DS, Vincent B, Simpson K, et al. Hemodynamic changes during hemodialysis: role of nitric oxide and endothelin. *Kidney Int*. 2002;61:697–704
132. Sebastian S, Filmalter C, Harvey J, Chothia MY: Intradialytic hypertension during chronic haemodialysis and subclinical fluid overload assessed by bioimpedance spectroscopy. *Clin Kidney J* 2016;9:636–643.
133. Agarwal R, Light RP: Intradialytic hypertension is a marker of volume excess. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3355–3361.

134. Shamir AR, Karembelkar A, Yabes J, et al. Association of Intradialytic Hypertension with Left Ventricular Mass in Hypertensive Hemodialysis Patients Enrolled in the Blood Pressure in Dialysis (BID) Study. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(3):882-892.
135. Van Buren PN, Zhou Y, Neyra JA, Xiao G, Vongpatanasin W, Inrig J, Toto R: Extracellular Volume Overload and Increased Vasoconstriction in Patients With Recurrent Intradialytic Hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2016;41:802–814.
136. Nongnuch A, Campbell N, Stern E, El-Kateb S, Fuentes L, Davenport A: Increased postdialysis systolic blood pressure is associated with extracellular overhydration in hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2015;87:452–457.
137. Inrig JK, Oddone EZ, Hasselblad V, Gillespie B, Patel UD, Reddan D, Toto R, Himmelfarb J, Winchester JF, Stivelman J, Lindsay RM, Szczech LA: Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients. *Kidney Int* 2007;71:454–461.
138. Pecoits-Filho R., Lindholm B., Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome—the heart of the matter. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17(supplement 11):28–31.
139. Van Buren PN, Inrig JK: Mechanisms and Treatment of Intradialytic Hypertension. *Blood Purif* 2016;41:188–193.
140. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Stancanelli B, Cataliotti A, Malatino LS: Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: Prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int* 2004;65:1492–1498.
141. Burton J. O., Jefferies H. J., Selby N. M., McIntyre C. W. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(12):1925–1931.
142. Buchanan C., Mohammed A., Cox E., et al. Intradialytic Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Assess Cardiovascular Responses in a Short-Term Trial of Hemodiafiltration and Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2017;28(4):1269–1277
143. Nie Y., Zhang Z., Zou J., et al. Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction. *Hemodialysis International*. 2016;20(4):564–572.

144. Assa S., Hummel Y. M., Voors A. A., et al. Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction and inflammation: A cross-sectional study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;64(2):265–273.
145. Chao C.-T., Huang J.-W., Yen C.-J. Intradialytic hypotension and cardiac remodeling: a vicious cycle. *BioMed Research International*. 2015;2015:7.
146. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, Kuller LH, Newman AB. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(8): 1364-1372.
147. Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G. Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens* 2009; 27(3): 633-641.
148. Patel RK, Jardine AG, Mark PB, Cunningham AF, Steedman T, Powell JR, McQuarrie EP, Stevens KK, Dargie HJ, Jardine AG. Association of left atrial volume with mortality among ESRD patients with left ventricular hypertrophy referred for kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(6): 1088-1096.
149. Chen SC, Su HM, Hung CC, Chang JM, Liu WC, Tsai JC, Lin MY, Hwang SJ, Chen HC. Echocardiographic parameters are independently associated with rate of renal function decline and progression to dialysis in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(12): 2750-2758.
150. Park M, Hsu CY, Li Y, Mishra RK, Keane M, Rosas SE, Dries D, Xie D, Chen J, He J, Anderson A, Go AS, Shlipak MG, Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1725–1734.
151. Shi Q, Zhu J, Feng S, Shen H, Chen J, Song K. Nonparallel Progression of Left Ventricular Structure and Function in Long-Term Peritoneal Dialysis Patients. *Cardiorenal Med*. 2017 Jun;7(3):198-206.
152. Aessopos A, Deftereos S, Farmakis D, et al. Cardiovascular adaptation to chronic anemia in the elderly: an echocardiographic study. *Clin Invest Med*. 2004;27:265–273.
153. Felker GM, Adams KF, Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:959–966. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*. 2004;110:149–154.

154. Cho IJ, Mun YC, Kwon KH, Shin GJ. Effect of anemia correction on left ventricular structure and filling pressure in anemic patients without overt heart disease. Korean J Intern Med. 2014;29(4):445-453.
155. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. J Am Soc Nephrol. 2007;18:3164–3170.
156. Altunoren O, Dogan E, Sayarlioglu H, Acar G, Yavuz YC, et al. Effect of hemoglobin variability on mortality and some cardiovascular parameters in hemodialysis patients. Ren Fail. 2013 Jul;35(6):819-24.
157. Io H, Nakata J, Inoshita H, Ishizaka M, Tomino Y, Suzuki Y. Relationship among Left Ventricular Hypertrophy, Cardiovascular Events, and Preferred Blood Pressure Measurement Timing in Hemodialysis Patients. J Clin Med. 2020;9(11):3512.
158. Locatelli F, Pozzoni P, Vecchio LD. Recombinant human epoetin beta in the treatment of renal anemia. Ther Clin Risk Manag. 2007;3(3):433-439.
159. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med. 1998;339(9):584-590.
160. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. Kidney Int. 2000;58(3):1325-1335.
161. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. Kidney Int Suppl. 2002;(80):35-38.
162. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. Nephrol Dial Transplant. 2000;15 Suppl 3:14-18.
163. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. Kidney Int. 2004; 66: 753– 60.
164. Akaishi M, Hiroe M, Hada Y, Suzuki M, Tsubakihara Y, Akizawa T; KRN321 Study Group. Effect of anemia correction on left ventricular hypertrophy in patients with modestly high hemoglobin level and chronic kidney disease . J Cardiol. 2013 Oct;62(4):249-56.
165. Vaziri ND, Ateshkadi A. Effects of epoetin on vascular biology. Nephrol Dial Transplant. 1999;14 Suppl 2:46-49.

BIOGRAFIJA / CURRICULUM VITAE

Ime i Prezime: Adnan Mušanović

Datum rođenja: 08.12.1974.

Adresa: Mejtaš br. 6 71000 Sarajevo

Telefon: 062/189-280

E-mail: adnan.musanovic74@gmail.com

Ime i Prezime: Adnan Mušanović

Datum rođenja: 08. 12. 1974.

Medicinski fakultet je završio u Sarajevu 2004. godine.

Specijalistički ispit iz Interne medicine položio 2010.g. na Klinici za unutrašnje bolesti KCU Sarajevo.

Postdiplomski studij opštег smjera na Medicinskom fakultetu u Tuzli pohađao od 2008 do 2010. godine. Magistarski rad pod nazivom „Uticaj dužine hemodijalize i parametara inflamacije na ciljni hemoglobin u bolesnika na hroničnoj hemodijalizi“ odbranio 2012.g.

Radno iskustvo:

2004.-2005.g. Dom zdravlja Kakanj – ljekar opće prakse. Radio u ambulantama: Medicine rada, Opće medicine, Pedijatrije

2005-2006.g. Kantonalni Zavod za medicinu rada Zenica – ljekar opće prakse. Radio poslove vezane za medicinu rada.

2006.2013.g. Kantonalna bolnica Zenica – radio na internom odjelu kao specijalizan i specijalista interne medicine.

2013.g.- Klinika urgentne medicine KCU Sarajevo – Internista

2016.g. – završio prvi i drugi stepen Menadžmenta u medicini

U toku izrada doktorata.

Učesnik stručnih i naučnih konferencija u Tuzli, Sarajevu, Srbiji, Hrvatskoj, Sloveniji, Portugalu, Njemačkoj, Francuskoj, Mađarskoj, Rusiji. Kao student je aktivno učestvovao na Međunarodnom kongresu u Egiptu 2003. godine.

Poznavanje stranih jezika: Engleski jezik – aktivno

Poznavanje rada na računaru: Word, Excel...

Druge aktivnosti: Aktivan je član Udruženja za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega u Bosni i Hercegovini.

Naučni radovi:

Salem Alajbegović, Azra Alajbegović, Jasmina Omerović, Adnan Mušanović, Elmedin Lačić
UTJECAJ TRAJANJA DIJABETESA I NEREGULIRANE GLIKEMIJE NA NASTANAK
RETINOPATIJE. Med Glas Ljek komore Zenicko-dobojskog kantona 2011; 8(1): 53-56.

Adnan Musanovic, Mevludin Mekic, Miralem Djesevic: THE INFLUENCE OF
HEMODIALYSIS DURATION ON THE CONCENTRATION OF INFLAMMATORY
AGENTS IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS. Med Arh. 2013 Aug; 67(4): 260-
262

Adnan Musanovic, Senaid Trnacevic, Mevludin Mekic, Affan Mušanovic: THE
INFLUENCE OF INFLAMMATORY MARKERS AND CRP PREDICTIVE VALUE IN
RELATION TO THE TARGET HEMOGLOBIN LEVEL IN PATIENS ON CHRONIC
HEMODIALYSIS. Med Arh. 2013 Oct; 67(5): 361-364

Jasmina Biscevic-Tokic, Nedim Tokic, Adnan Musanovic: PNEUMONIA AS THE MOST
COMMON LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION: Med Arh. 2013 Dec; 65(6):
442-445

Izjava 1

IZJAVA O AUTORSTVU

**Izjavljujem
da je doktorska disertacija**

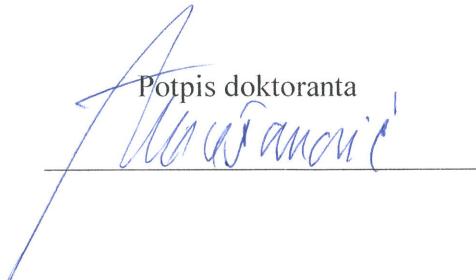
"PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST ARTERIJSKOG KRVNOG
PRITiska U PREDIKCIJI HIPERTROFIJE LIJEVE
KOMORE MIOKARDA KOD PACIJENATA NA
HEMODIJALIZI"

"PROGNOSTIC VALUE OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE IN
THE PREDICTION OF LEFT MYOCARDIAL
HYPERTROPHY IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cjelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, Juni 2022.

Potpis doktoranta



Izjava 2

Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom

"PROGNOSTIČKA VRIJEDNOST ARTERIJSKOG KRVNOG
PRITISKA U PREDIKCIJI HIPERTROFIJE LIJEVE
KOMORE MIOKARDA KOD PACIJENATA NA
HEMODIJALIZI"

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

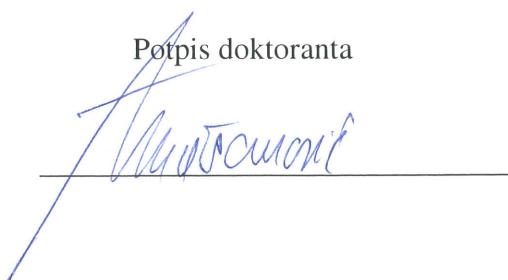
Doktorsku disertaciju sa svim prilozima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo-nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
- 4. Autorstvo - nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima**
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci Juni 2022.

Potpis doktoranta



Izjava 3

Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije

Ime i prezime autora Adnan Mušanović

Naslov rada "Prognostička vrijednost arterijskog krvnog pritiska u predikciji hipertrofije lijeve komore miokarda kod pacijenata na hemodijalizi"

Mentor Prof. dr Branislav Gašić

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predao za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci

U Banjoj Luci, Juni 2022.

Potpis doktoranta

