SADRŽAJ / CONTENTS

UVODNIK / LEADING ARTICLE

Arterijska hipertenzija u Hrvatskoj – jesmo li uopće došli do raskrižja?
Hypertension in Croatia – where are we?
Bojan Jelaković
327

IZVORNI RADOVI / ORIGINAL ARTICLES

Liječenje i kontrola arterijske hipertenzije u Hrvatskoj. BEL-AH istraživanje
Treatment and control of hypertension in Croatia. The BEL-AH study
Bojan Jelaković, Živka Dika, Jelena Kos, Ivan Pećin, Mario Laganović, Aleksandar Jovanović, Tomislav Šmuc, Dragan Gamberger, Duško Kuzmanić
329

Metabolički sindrom u bolesnika s hipertenzijom
Metabolic syndrome in patients with hypertension
Izet Aganović, Tina Dušek
333

Antihipertenzivni lijekovi i rizik od novonastale šećerne bolesti
Antihypertensive agents and the risk of new onset diabetes mellitus
Duško Kuzmanić, Mario Laganović, Živka Dika, Jelena Kos, Ivan Pećin
336

Protuaterosklerotski učinci antihipertenziva
Antiatherosclerotic effects of antihypertensive drugs
Krešimir Galešić
341

Kronična bolest bubrega i statini
Chronic kidney disease and statins
Mirjana Sabljar Matovinović
345

Liječenje povišenog krvnog tlaka u akutnim neurološkim bolestima
Treatment of hypertension in acute neurological diseases
Dragutin Kadojić
351

Hipertenzija i trudnoća
Hypertension in pregnancy
Josip Đelmiš
357

Regulacija krvnog tlaka u bolesnika na dijalizi
Regulation of blood pressure in dialyzed patients
Petar Kes, Nikolina Bašić-Jukić, Ivana Jurić, Bruna Brunetta
368

Arterijska hipertenzija nakon transplantacije bubrega
Hypertension after kidney transplantation
Sanjin Rački
373

Hipertenzija u bolesnika s bubrežnim transplantatom
Hypertension in patients with renal transplantation
Lidija Orlić, Branka Sladoje-Martinović, Ana Vlahović, Martina Pavletić, Sanjin Rački
378

Arterijska hipertenzija u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi
Arterial hypertension in patients on long-term haemodialysis
Draško Pavlović, Branko Heinrich, Daniela Germin-Petrović, Nikola Pavlović
381

Laparoskopsko liječenje funkcionalno aktivnih tumora nadbubrežne žlijezde
Laparoscopic treatment of functioning adrenal tumors
Nikola Knežević, Marija Maja Bernat, Željko Kaštelan, Ivan Krhen,
Zvonimir Marekovic, Andrea Peršin, Vilka Bekavac, Josip Pasini
384

Kliničke osobitosti bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom
Clinical characteristics of patients with renovascular hypertension
Marko Nikolić, Duško Kuzmanić, Bojan Jelaković, Mario Laganović, Tajana Željković Vrkić, Borka Pezo Nikolić
386

Utjecaj abdominalne debljine na vrijednosti tlaka u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom
Influence of visceral obesity on blood pressure values in patients with essential hypertension
Aleksandar Jovanović, Mario Laganović, Živka Dika, Jelena Kos, Ivan Pećin
393

Mjesto i uloga endotela u hipertenziji i aterosklerotskim procesima
Endothel in hypertension and atherosclerosis
Darko Počanić
396

Mjerenje arterijskog tlaka živinim tlakomjerom – više od tehnike
Arterial blood pressure measurement with mercury sphygmomanometer – more than a technique
Bojan Jelaković, Mario Laganović
398

IN MEMORIAM / OBITUARIES

Prof. dr. sc. Miljenko Marinković
402

PISMA UREDNIKU / LETTERS TO THE EDITOR

Prvi međunarodni simpozij o hipertenziji u Osijeku
First international symposium on hypertension in Osijek
Ines Drenjančević-Perić, Slavica Kvolik
403

Ultračisti dijalizat: san ili java?
Ultrapure dialysate: fiction or reality?
Petar Kes, Nikolina Bašić Jukić, Ivana Jurić, Iva Ratković Gusić
404

Hipertenzija u trudnoći – što kažu smjernice Europskog društva za hipertenziju
Hypertension in pregnancy – Guidelines of European Society of Hypertension
Mario Laganović
406

Recentne studije o prevenciji cerebrovaskularnog inzulta u hipertoničara
Recent studies on prevention of cerebrovascular incidents in hypertensive patients
Mirjana Sabljar-Matovinović
408

Nije bubreg sve što mu je nalik
What looks like a kidney, isn't always a kidney
Nenad Lakušić, Ljiljana Komerički Lučinger, Živka Dika
409

RIJEČ UREDNIKA / EDITORIAL

410

Uvodnik
Leading article

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA U HRVATSKOJ – JESMO LI UOPĆE DOŠLI DO RASKRIŽJA?

Možda još uvijek često pojednostavnjeno shvaćanje arterijske hipertenzije samo kao bolesti povišenog arterijskoga tlaka pridonosi lošoj kontroli i još uvijek izostanku smanjivanja kardiovaskularnog i renalnog morbiditeta i mortaliteta. Na žalost, po tome je Hrvatska u društvu s drugim europskim zemljama. Nepobitno je da lošoj kontroli pridonose svakodnevni stres, prekalorična, premasna i preslana prehrana, premalo kretanja. Sasvim je sigurno da krivicu snose i bolesnici koji ne poštuju dobivene preporuke. No, ipak velika krivica leži i na liječnicima. Osim što nismo uvijek dovoljno svjesni slojevitosti i kompleksnosti promjena i mehanizama u hipertenziji, još uvijek i vrlo pojednostavnjeno liječimo svoje bolesnike.

No prije svega, možemo li očekivati od svojih bolesnika u petom ili šestom desetljeću da korjenito mijenjaju loše navike? Smijemo li kažnjavati bolesnike povećanim premijama osiguranja i participacijama ako ne smršave ili ne prestanu pušiti, a u isto vrijeme postoje stručna društva koja se bave tim poremećajima kao zasebnim bolestima? Možemo li očekivati da će se bolesnici pridržavati naših preporuka o zdravoj prehrani i zdravom načinu života kada je to daleko iznad njihova standarda i financijskih mogućnosti? Kako stimulirati naše bolesnike na bolju suradljivost i kako u svakodnevnom radu naći više vremena za razgovor? Je li to moguće bez trajnih programa na razini države? I mogu li se neki izdići iznad profita?

Kada budemo imali odgovore na ova pitanja, tada ćemo znati kako će u sljedećem desetljeću doći do smanjivanja učestalosti hipertenzije, kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih bolesti. Vremena za traženja tih odgovora imamo kod djece, ali i tu je krajnji trenutak da ih počnemo učiti od najranije dobi ne bi li stekla neke druge navike (uz pretpostavku porasta standarda društva ili veće pomoći šire zajednice). No, kako liječiti one u srednjim godinama koji će teško promijeniti navike, koji već imaju početna oštećenja ili su već doživjeli neki od neželjenih incidenata? Jasno je da ni kod njih nikad ne treba odustajati od učenja o važnosti promjena loših navika, jer i u srednjoj ili kasnijoj dobi svi mogu naučiti jesti manje slano i svi mogu otići u svakodnevnu šetnju, svi se mogu (ili bi se morali) odreći cigareta. Budući da arterijska hipertenzija nije samo bolest povišenog tlaka, nego dio hipertenzivno-metaboličko-aterosklerotskog sindroma, posve je jasno da liječenje nije moguće samo jednom vrstom medikamenata. Liječenje hipertoničara danas znači liječenje ukupnog rizika, što zahtijeva veći broj raznovrsnih lijekova. I to treba razlučiti od polipragmazije, jer ne samo iz intervencijskih studija nego i iz komparativnih epidemioloških istraživanja koja nisu pod utjecajem farmaceutske industrije, dobro se zna kako treba težiti nižim vrijednostima arterijskoga tlaka, kolesterola, triglicerida i boljoj regulaciji glikemije. Dobro je poznato u kojoj su mjeri svi ovi poremećaji prisutni u svakog hipertoničara, a koliko je poznato iz literature, danas nema jedinstvenog lijeka koji bi prekidao sve te procese. Rezultati metaanaliza koji pokazuju kako je najvažnije (i prema nekima jedino) sniziti arterijski tlak bez obzira na način, pomalo se kose sa spoznajama o procesima koji se zbivaju u krvnim žilama, adipocitima, skeletnoj muskulaturi te s rezultatima koji govore da određeni način liječenja ipak djeluje i organoprotektivno. A nasuprot tomu, ako se zna da jedna vrsta antihipertenziva povisuje glikemiju ili pogoršava dislipidemiju za nekoliko milimola ili postotaka, kako onda prihvatiti da je baš svejedno kojom vrstom lijeka snižavamo tlak, a u

isto vrijeme težimo npr. antidijabeticima postići što bolju kontrolu glikemije? Vjerojatno su svima jasni razlozi preferiranja određenih razreda antihipertenziva. Ipak, velika je greška u medikamentnom liječenju hipertenzije subdoziranost zbog uglavnom neopravdanog straha od nuspojava. A tu postoji opasnost od davanja velikog (neopravdano) broja antihipertenziva u niskim dozama. Malo puta malo ovdje ostaje malo, jer s brojem lijekova pada ustrajnost bolesnika pogotovo kada izostaje učinak.

Ovo su samo neke Scile i Haribde kroz koje prolazimo u liječenju svakoga pojedinog bolesnika. Brojna su otvorena pitanja i u dijagnostici i liječenju sekundarnih oblika hipertenzije te bolesnika s izrazito velikim rizikom. O većini ovih zadataka raspravlja se na Prvome hrvatskom kongresu hipertenzije. Neki od kolega, predavača na ovom kongresu su prihvatili suradnju u ovome tematskom broju Liječničkog vjesnika i nadamo se da će njihovi radovi odgovoriti bar na dio pitanja. Radovi su prošli uobičajeni recenzentski postupak, no ubrzano, i zahvaljujem svima koji su u tome sudjelovali. Među temama se nalazi i nekoliko radova koji su nagrađeni od organizacijskog odbora. Izdvojio bih članak dr. Aleksandra Jovanovića koji nas posebno raduje jer pokazuje kako se i unatoč obilju rutinskog posla može u ordinacijama obiteljske i opće medicine pratiti recentna literatura, rad dr. Marka Nikolića, mladog specijalizanta koji je marljivo obradio podatke o bolesnicima s renovaskularnom hipertenzijom te u svom članku pokazao kako možamo pratiti suvremene trendove, te rad prim. dr. Draška Pavlovića kojim je pokazano kako je u Hrvatskoj nužna suradnja više institucija, jer smo ionako malena populacija i jedino zajedničkim projektima možemo doći do vrijednih opažanja i rezultata. Zahvaljujemo uredničkom odboru i napose glavnom uredniku doc. dr. Branimiru Aniću što su shvativši važnost arterijske hipertenzije, omogućili izdavanje ovoga tematskog broja. Nadamo se da će tekstovi pridonijeti boljitku bolesnika. Također moramo istaći potporu nekih farmaceutskih tvrtki koje su nam pomagale u provođenju nekih vlastitih istraživanja i onda kada nisu imale neposrednu korist. Između ostalih svakako treba istaknuti Abbott Laboratories, Glaxo Smith Kline, Belupo d.o.o.

I na kraju, mogu reći da ovaj broj Liječničkog vjesnika u kojem je jedina tema arterijska hipertenzija, posvećujemo pokojnom profesoru Miljenku Marinkoviću, čovjeku i učitelju koji nas je uputio kako razmišljati o hipertenziji, razgovarati sa svakim bolesnikom, ali i komunicirati međusobno.

Bojan Jelaković

Izvorni radovi
Original articles

LIJEČENJE I KONTROLA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U HRVATSKOJ. BEL-AH ISTRAŽIVANJE

TREATMENT AND CONTROL OF HYPERTENSION IN CROATIA. THE BEL-AH STUDY

BOJAN JELAKOVIĆ, ŽIVKA DIKA, JELENA KOS, IVAN PEĆIN, MARIO LAGANOVIĆ, ALEKSANDAR JOVANOVIĆ, TOMISLAV ŠMUC, DRAGAN GAMBERGER, DUŠKO KUZMANIĆ*

Deskriptori: Hipertenzija – epidemilogija, farmakoterapija, prevencija i kontrola; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Nedovoljna kontrola arterijskoga tlaka (AT) jedan je od bitnih razloga nepostignutog smanjivanja kardiovaskularnog (KV) pobola i smrtnosti. Cilj ovog rada je analizirati postignutu kontrolu AT u ordinacijama opće i obiteljske medicine u četiri najveća hrvatska grada. U istraživanje je uključeno 412 liječnika te 7031 bolesnik srednje dobi 62,9±1,5 godina. Srednje vrijednosti sistoličkog AT bile su 162,9±16,8 mmHg, a dijastoličkog AT 95,6±9,9 mmHg. Ne postoji statistički značajna razlika u visini ni sistoličkog (p=0,173) ni dijastoličkog tlaka (p=0,561) između muškaraca (m) i žena (ž). U cijeloj skupini kontrola arterijske hipertenzije (AH) postignuta je u 8% bolesnika. No, čak je 44,5% liječnika i 72% bolesnika zadovoljno postignutom kontrolom AT. Veći postotak muških hipertoničara od ženskih zadovoljan je ostvarenim vrijednostima (81,9%:66,9%). ITM (indeks tjelesne mase) <25 registriran je u 22,9% hipertoničara i uočena je statistički značajna razlika u ITM između muškaraca i žena (χ^2=56,769, p<0,001). Registrirana je statistički značajna razlika u AH s obzirom na ITM i u muškaraca i u žena (χ^2_m=46,339, p<0,001; $\chi^2_ž$=45,992, p=0,024). S povećanjem ITM povećava se udio teške i umjerene AH, a smanjuje udio bolesnika s blagom AH i kontroliranim AT. ITM je povezan s brojem propisanih lijekova, pa tako bolesnici s ITM<25 u prosjeku dobivaju manje lijekova od bolesnika s ITM > 30 (1,4:1,6, p=0,001). Kontrola AH u Hrvatskoj je i prema ovom istraživanju vrlo loša. Na tako loš ishod, osim pretilosti koja snažno determinira težinu AH i kontrolu u oba spola, utječe i nedovoljna svijest bolesnika, ali i liječnika o potrebi strožeg snižavanja AT. Ovi rezultati upućuju na potrebu intenzivnije edukacije cijele naše populacije.

Descriptors: Hypertension – epidemiology, drug therapy, prevention and control; Croatia – epidemiology

Summary. Poor control of blood pressure (BP) is one of the main reasons for high cardiovascular mortality and morbidity. The aim of this study was to analyse control of BP in outpatient settings in four biggest towns in Croatia. The study included 412 medical doctors (GP) and 7031 middle-aged patients (62.9±11.5 years). Mean BP in treated patients was 162.9± 16.8/95.6±9.9 mmHg. There were no statistically significant differences in systolic (p=0.173) and diastolic (p=0.561) BP between men and women. In this group of patients only 8% achieved target BP values. In contrast, and surprisingly, 44.5% of medical doctors and 72% of patients were satisfied with obtained BP control. Higher percentage of male patients vs. female were satisfied with blood pressure control (81.9%:66.9%). BMI <25 was registered in 22.9% of hypertensive patients, and there was statistically significant difference in BMI between men and women (χ^2=56.769, p<0.001). In this study we found a statistically significant difference of hypertension in regard to BMI in both sexes (χ^2_m=46.339, p<0.001; $\chi^2_ž$=45.992, p=0.024). BMI was in correlation with severity of hypertension as well as with obtained treatment result. BMI was in correlation with the number of prescribed drugs. According to this, patients with BMI <25 were prescribed less drugs than those with BMI >30 (1.4:1,6 p=0.001). BP control in Croatia is, according to this study, very poor. The main reason for such situation is, beside obesity which determines the stage of hypertension and BP control in both sexes, insufficiently developed conscience in patients and doctors about the importance of stronger blood pressure control. The results indicate the necessity for the more intensive education of the population.

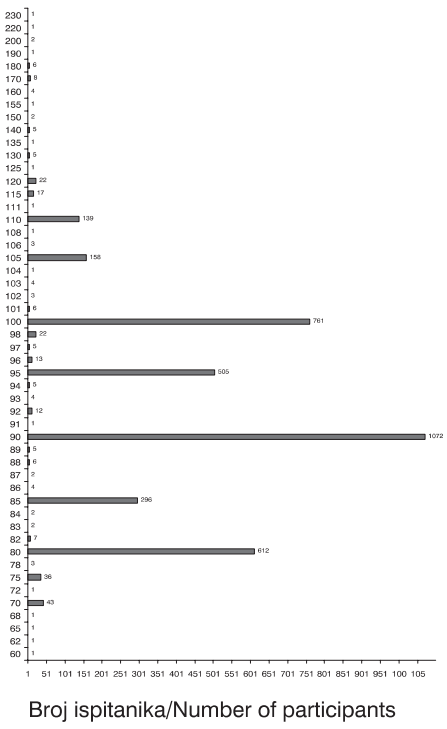
Liječ Vjesn 2006;128:329–333

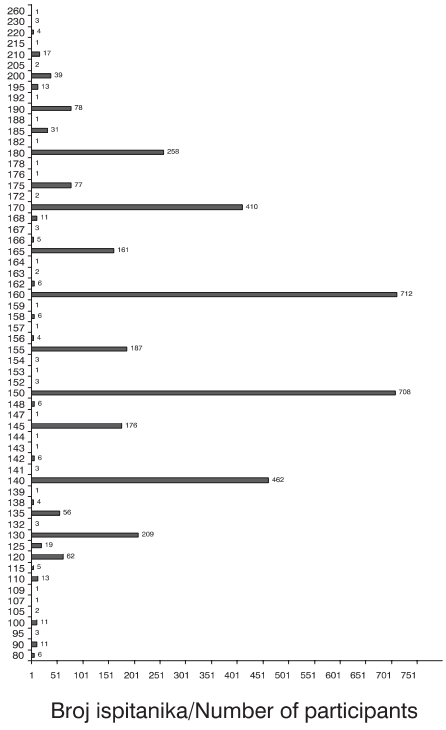
Prema nedavno objavljenim rezultatima EH-UH studije, prevalencija AH u odrasloj populaciji Hrvatske iznosi 37%.[1] Ti su podaci u skladu s rezultatima drugih europskih država,[2] u što se uklapaju i rezultati o svjesnosti naše populacije o vrijednostima AT. U Hrvatskoj je liječen veći broj hipertoničara (HT) nego u razvijenim europskim državama, no broj kontroliranih je jednako loš.[1,2] U većini istraživanja razabire se da podjednaku krivicu snose i bolesnik i liječnik. Bolesnici nisu dovoljno svjesni nužnosti trajnog uzimanja terapije, niti ozbiljno shvaćaju dobivene preporuke o promjenama loših životnih navika. Danas je dobro poznato da pretilost utječe na visinu AT, težinu AH, ali i na postignutu kontrolu AT. Pretilost nije jedna od najsnažnijih determinanti ishoda liječenja HT samo u visokorazvijenim državama, nego je njezin utjecaj na AT možda još i naznačeniji u tranzicijskim zemljama. Rezultati EH-UH projekta[1] i Cif-

* **Klinika za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.; Živka Dika, dr. med.; Jelena Kos; dr. med.; Ivan Pećin, dr. med.; mr. sc. Mario Laganović, dr. med.; prof. dr. sc. Duško Kuzmanić, dr. med.), **Ambulanta opće medicine Doma zdravlja Centar Zagreb** (Aleksandar Jovanović, dr. med.), **Zavod za elektroniku, Institut Ruđer Bošković, Zagreb** (dr. sc. Tomislav Šmuc; dr. sc. Dragan Gamberger)

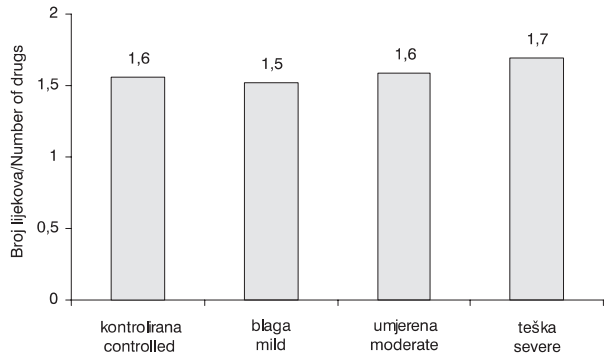
Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. B. Jelaković, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail bojan.jelakovic@zg.htnet.hr

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 12. listopada 2006.

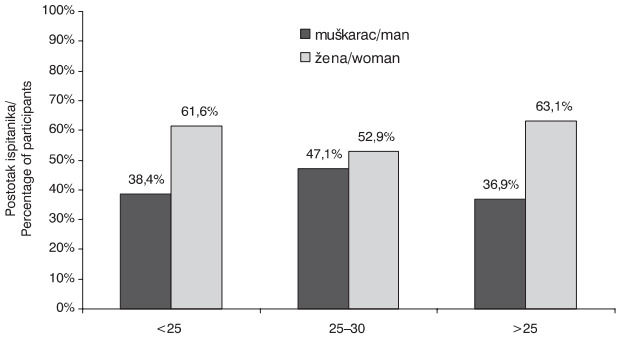




Slika 1. *Distribucija izmjerenog sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka*
Figure 1. *Distribution of measured systolic and dyastolic blood pressure*



Slika 2. *Broj lijekova s obzirom na težinu hipertenzije*
Figure 2. *Number of drugs in regard to the stage of hypertension*



Slika 3. *Raspodjela bolesnika prema ITM i prema spolu*
Figure 3. *Distribution of patients in regard to BMI and sex*

kove iz Češke[3] to potvrđuju. Pristup liječnika HT često nije u skladu sa smjernicama,[4] te se nerijetko posrće već na prvom koraku, a to je mjerenje AT.[5] Osim što često nisu upoznati s ciljnim vrijednostima AT[6] liječnici ustraju u monoterapiji i preniskim dozama antihipertenziva.[7,8] Kontrolom AH može se učinkovito smanjiti KV pobol i smrtnost,[9,10] no to zahtijeva priličan trud. S obzirom na velik broj HT, uz svakodnevne druge obveze to je možda i prevelik teret za liječnike opće i obiteljske medicine na čijim leđima leži najveća odgovornost. Očito je da će se u zbrinjavanju HT morati učiniti neke sustavne promjene, a to je zadatak cijelog društva i nadležnih institucija. Cilj je ovog istraživanja bio vidjeti kakva je kontrola HT u ordinacijama opće i obiteljske medicine te analizom prikupljenih podataka razabrati što najsnažnije utječe na kontrolu AH sa željom da zaključci pridonesu kvalitetnijim odlukama o promjeni pristupa zbrinjavanju ovih bolesnika.

Ispitanici i metode

U ovo istraživanje uključen je 7031 bolesnik (srednje dobi 62,9±11,5) iz ordinacija 412 liječnika opće i obiteljske medicine koji su bili pozivani na kontrolni pregled i mjerenje AT. Istraživanje je provedeno u Zagrebu, Osijeku, Rijeci i Splitu. Učinak liječenja pratio se u tri sukcesivna pregleda tijekom tri mjeseca, no ti će rezultati biti prikazani u sljedećim radovima, dok će ovdje biti prezentirana analiza podataka dobivena na prvom pregledu. Svakom bolesniku izmjeren je AT u sjedećem položaju na nedominantnoj ruci nakon 5 minuta mirovanja, dva puta i izračunana je srednja vrijednost. Tjelesna masa izmjerena je u laganoj odjeći, a tjelesna visina bez obuće te je izračunan indeks tjelesne mase (ITM). U istraživanje su uključene 4032 žene i 2999 muškaraca. Žene su bile starije od muškaraca (64,2±11,5: 61,2±11,4; p<0,001). Podaci o uzimanju lijekova, komorbiditetu te pridruženim drugim čimbenicima KV rizika dobiveni su na temelju upitnika anamnestičkim pitanjima te uvidom u podatke iz kartona svakog bolesnika.

U 41% bolesnika bila je registrirana dislipidemija, a šećerna bolest u 22% (6,2% tip 1 i 15,8% tip 2). Mikroalbuminurija (MA) bila je utvrđena u 37,3% hipertoničara i 9,9% je imalo vrijednosti iznad normale. Infarkt miokarda (IM) preboljelo je 4,2% bolesnika, cerebrovaskularni inzult (CVI)

5,8%, a bubrežna bolest (BB) registrirana je u 4,1% bolesnika.

AH je definirana kao AT ≥140/90 mmHg i/ili uzimanje antihipertenzivne terapije. Kontrolirana AH je definirana kao AT <140/90 mmHg. Bolesnici su podijeljeni u kategorije AH prema ESH/ESC smjernicama.[4] Normalna tjelesna masa definirana je kao ITM <25 kg/m^2.

Svi prikupljeni podaci uneseni su u ranije pripremljenu bazu podataka te obrađeni odgovarajućim statističkim parametrijskim ili neparametrijskim metodama ovisno o veličini uzorka te o tome radi li se o kvalitativnim ili kvantitativnim podacima i ovisno o tome je li distribucija podataka normalna ili nije.

Rezultati

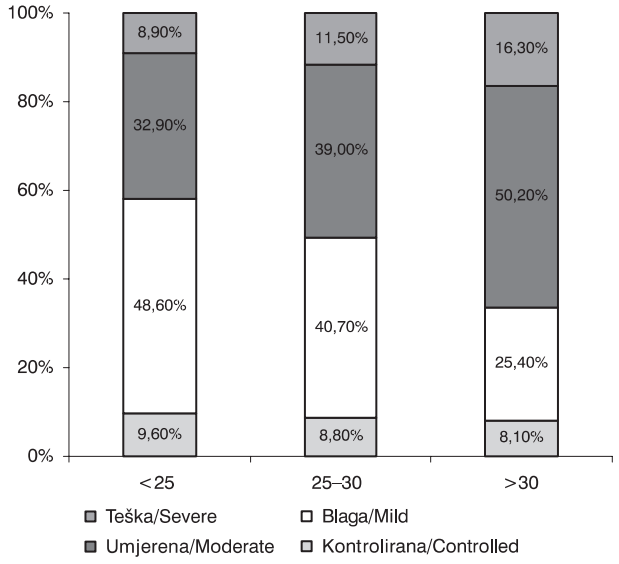
Na slici 1. prikazana je distribucija izmjerenih vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog AT. Razabire se da većina liječnika zaokružuje vrijednosti AT na 5 jedinica. Srednje vrijednosti sistoličkog AT bile su 162,9±16,8 mmHg, a dijastoličkog AT 95,6±9,9 mmHg. Ne postoji statistički značajna razlika ni u visini sistoličkog (p=0,173) ni dijastoličkog tlaka (p=0,561) između muškaraca (m) i žena (ž). Nismo također uočili ni značajne razlike između spolova u raspodjeli bolesnika prema kategorijama AH. Tako je izolirana sistolička hipertenzija bila prisutna u 19% m i 22% ž, teška AH u 12% m i 14% ž, umjerena u 36% m i 35% ž, a blaga u 23% m i 19% ž. Kontroliran AT izmjeren je u 10% m i 9% ž. U cijeloj skupini kontrolirana AH postignuta je u 8% bolesnika.

Anketirajući liječnike o tome kako oni percipiraju postignutu kontrolu AH, dobili smo podatak da je čak 44,5% liječnika zadovoljno, tj. smatra da su vrijednosti AT u normalnim rasponima. Postignutim vrijednostima, tj. kontrolom AT zadovoljno je 72% bolesnika. Žene su objektivnije od muškaraca i manji je postotak zadovoljan postignutim vrijednostima (66,9%:81,9%). Kao najveći razlog za zadovoljstvo postignutom kontrolom bolesnici su naveli da se dobro osjećaju uz te vrijednosti AT (71,4%) te kako smatraju da su to normalne vrijednosti za njihovu dob (22,6%) i da je to općenito normalan AT (6%).

Najveći broj bolesnika dobivao je monoterapiju (46,5%) i dva lijeka (49,3%), dok je znatno manji broj bolesnika dobivao tri (3,7%) i četiri lijeka (0,5%). Zanimljivo je da ne postoji značajna razlika u broju lijekova s obzirom na težinu AH, što je prikazano na slici 2.

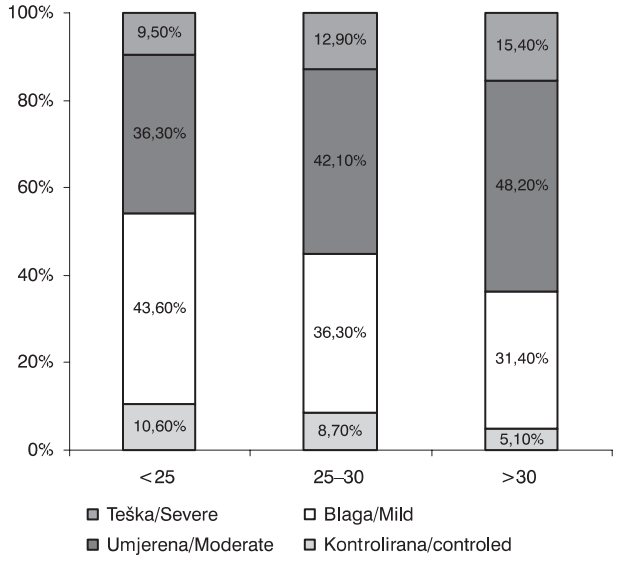
Analizirajući doze pojedinih razreda antihipertenziva, dobili smo podatak da je 60% bolesnika dobivalo amlodipin u dozi od 5 mg, 62% atenolol u dozi od 25 mg, a 50% lizinopril u dozi od 10 mg (i čak 20% u dozi od 5 mg). Slični podaci dobiveni su i za druge antihipertenzive.

Analizirajući ITM u ovoj skupini HT, uočili smo da je ITM <25 prisutan u 22,9%, ITM od 25 do 30 u 49,9%, a ITM >30 u 27,2%. Na slici 3. prikazani su podaci o raspodjeli ITM u bolesnika razvrstanih prema spolu. Postoji statistički značajna razlika u ITM između muškaraca i žena (χ^2=56,769, ss=2, p<0,001). Više je žena u skupini gdje je ITM <25 te u skupini pretilih (ITM >30), dok u srednjoj kategoriji nema razlika. Na slikama 4. i 5. prikazana je raspodjela pojedinih kategorija AH s obzirom na ITM u oba spola. I za muškarce i za žene vrijedi da povećanje ITM znači manji udio kontrolirane i blage hipertenzije, dok se istodobno povećava udio umjerene i teške hipertenzije (χ^2_m=38,435, ss=6, p<0,001; $\chi^2_ž$=32,392, ss=6, p<0,001). Rezultati ukazuju na to da postoji statistički značajna razlika u AH s obzirom na ITM



Slika 4. *Udio pojedinih kategorija arterijske hipertenzije u muških bolesnika razvrstanih prema ITM*

Figure 4. *Proportion of each stage of hypertension in male patients in regard to BMI*



Slika 5. *Udio pojedinih kategorija arterijske hipertenzije u ženskih bolesnika razvrstanih prema ITM*

Figure 5. *Proportion of each stage of hypertension in female patients in regard to BMI*

(χ^2_m=46,339, ss=15, p<0,001; $\chi^2_ž$=45,992, ss=15, p=0,024). S povećanjem ITM povećava se udio teške i umjerene AH, a smanjuje udio bolesnika s blagom AH i kontroliranim AT. Jednosmjerna analiza varijance pokazuje da je razlika statistički značajna, odnosno da je ITM povezan s brojem propisanih lijekova (F(2,6086)=26,969, p<0,001), pa tako bolesnici s ITM<25 u prosjeku dobivaju manje lijekova od bolesnika s ITM 30 (1,4:1,6; p=0,001). Naravno, taj je omjer povezan s težinom AH (koeficijent kontingencije je niskog reda veličine =0,12, ali značajan zbog velikog broja ispitanika, p<0,001).

U svojoj skupini bolesnika analizirali smo i prisutan komorbiditet s obzirom na ITM. Najveći broj preboljelih KV

incidenata ili BB registriran je u bolesnika s ITM >30, a najmanji u bolesnika s ITM <25 (1,2:0,8; χ^2=77,731, ss=2, p<0,001).

Rasprava

S obzirom na to da najveći udio populacije industrijaliziranih zemalja živi neprilagođenim životom, udaljenim od onoga za što je naš organizam prilagođen, nije čudno što je prevalencija AH i u našoj populaciji visoka,[1] pa štoviše i u porastu u odnosu na vrijednosti od prije nekoliko desetljeća. Isti čimbenici koji pridonose tom registriranom porastu prevalencije AH otežavaju i kontrolu AT. To su primarno povećana izloženost svakodnevnom stresu, preslana prehrana s obiljem zasićenih masnih kiselina i premalo vlakana, nedovoljna tjelesna aktivnost te pretilost. Većina tih čimbenika može se uz veliki trud liječnika i bolesnika, bar teoretski, kontrolirati. No, lošoj kontroli ovog uglavnom asimptomatskog entiteta pridonosi i nedovoljno agresivan pristup medikamentnom liječenju. Očit nerazmjer između preporuka i postupnika raznih nacionalnih i međunarodnih društava i svakodnevne kliničke prakse[11,12] prisutan je u većini zemalja. U takav loš rezultat uklapa se i Hrvatska prema rezultatima EH-UH projekta, ali i drugih istraživanja.[1,13,14] Zasigurno je liječenje AH otežano i činjenicom da to nije samo bolest povišenog AT, nego kompleksan sindrom u kojem su isprepleteni brojni drugi metabolički poremećaji. Tako je i u ovoj skupini HT koji su uključeni u BEL-AH istraživanje dislipidemija bila prisutna u 41% bolesnika, a gotovo petina je imala i šećernu bolest tipa 2. Ti su rezultati u skladu s rezultatima EH-UH projekta gdje je šećerna bolest registrirana u 18,8% muških HT i 17,9% ženskih HT, a dislipidemija u 27,3% muških HT i 35,8% ženskih HT.[15] I pridružen komorbiditet, tj. preboljeli KV i CV incidenti utječu na lošu kontrolu liječenja. Osim što je u ovoj skupini oko 4% bolesnika preboljelo IM, a oko 6% CVI, uočava se da i značajan broj bolesnika ima evidentiranu BB. Brojna su istraživanja potvrdila da BB sama po sebi povećava KV rizik i umanjuje uspješnost kontroliranja AT,[16] a u sljedećim godinama očekuje se dodatni porast broja tih bolesnika,[17] što ne baca optimističko svjetlo na zbrinjavanje HT u nadolazećem desetljeću. MA je rani pokazatelj oštećenja bubrežne funkcije, ali i indikator oštećenja endotela u cijelom krvožilju i biljeg je KV rizika[18] tako da je i prema zadnjim smjernicama[4] uvrštena kao bitan čimbenik KV rizika. U ukupno lošem zbrinjavanju HT raduje podatak da je MA bila određena čak u 37,3% bolesnika uključenih u BEL-AH istraživanje. To bi ubuduće trebala biti praksa u većine HT.

Prvi korak u dijagnosticiranju, donošenju odluke o liječenju i praćenju učinka liječenja HT je pravilno izmjeren AT.[5] Danas liječnici ne posvećuju još dovoljno pažnje ovom postupku te tako odmah na početku mogu pridonositi grešci na svim razinama. I u ovom radu razabire se da većina liječnika zaokružuje vrijednosti AT na 5 ili čak 10 mmHg, a ne na 2 mmHg kako stoji u recentnim preporukama.[4] Tako preciznije mjerenje sigurno je bitan psihološki moment jer bolesnik dobiva veći osjećaj važnosti borbe za svaki milimetar žive. No, promatrajući na populacijskoj razini, snižavanje sistoličkog tlaka za 1–3 mmHg smanjuje rizik od CVI za 20–30%, a od koristi je i za procjenu troškova liječenja jer sniženje tlaka za 1 mmHg sistoličkog tlaka košta 0,56 Eu, a dijastoličkog 1,12 Eu.[19,20] To je dakle jedan od prvih razloga ovako lošeg rezultata registriranog u BEL-AH istraživanju od samo 8% kontroliranih HT uz srednje vrijednosti AT od oko 163/96 mmHg. Iznenađuje, a i zabrinjava velik broj liječnika (44,5%) koji su zadovoljni tim vrijednostima. Taj podatak ostavlja nas bez komentara! Zbog toga ne čudi podatak da je 72% bolesnika zadovoljno ovakvim liječenjem AH. U skladu s tim je ustrajanje liječnika na monoterapiji i onda kada nije postignuta kontrola AT. U BEL-AH istraživanju na monoterapiji je bilo 46,5% bolesnika, što odgovara rezultatima EH-UH projekta[15] gdje je 46,2% kontroliranih i 33,3% nekontroliranih HT dobivalo samo jedan lijek. Ti su podaci u skladu s rezultatima drugih autora.[7,8] Pomalo zbunjuje i podatak da u BEL-AH istraživanju nije bilo razlika u broju uzimanih lijekova s obzirom na težinu AH. No, rezultati ovog istraživanja potvrdili su da liječnici ne samo što prečesto neopravdano ustraju u monoterapiji nego i daju preniske doze pojedinih antihipertenziva. I rezultati drugih istraživanja[7,8,15] pokazali su da je u većine HT korištena suboptimalna doza. U BEL-AH istraživanju je više od 60% bolesnika dobivalo polovične doze amlodipina i lizinoprila, predstavnika dvaju najčešće propisivanih razreda antihipertenziva. Sasvim je sigurno da liječnici mogu poboljšati zbrinjavanje HT promjenama ovih svojih loših navika. S druge strane, svi napori mogu ostati nedorečeni ako izostane suradnja bolesnika. Svijest bolesnika o važnosti promjena životnih navika je nedovoljna i ovdje je potrebna dodatna edukacija. Taj dio zbrinjavanja bolesnika morale bi uz liječnike obavljati medicinske sestre. No, slično kao i liječnici i one su opterećene svakodnevnim rutinskim radom te se odgovor na to pitanje očekuje od nadležnih institucija. A brojne su epidemiološke i intervencijske studije pokazale koliko je učinkovito smanjenje unosa kuhinjske soli, povećanje tjelesne aktivnosti i napose smanjenje prekomjerne tjelesne mase.[21] Učinak pretilosti na visinu AT i kontrolu AH analiziran je u BEL-AH istraživanju. Samo 22,9% HT imalo je ITM <25, a od njih čak 50,9% smatra da ima normalnu TM. I u BEL-AH istraživanju i u EH-UH projektu znatno veći postotak žena ima ITM >30. ITM znatno determinira uspjeh liječenja HT. Tako je u muških HT s ITM <25 postignuta kontrola AT u 9,6%, a u onih s ITM >30 u 8,1%. Još naznačeniji je utjecaj pretilosti na kontrolu AH u žena. U žena s ITM <25 kontrola je postignuta u 10,6%, a u onih s ITM >30 u 5,1%. U skladu s tim su i postignute vrijednosti AT u EH-UH istraživanju gdje je u općoj populaciji, u muškaraca s ITM <25 AT bio 130,6/80,8 mmHg, a u onih s ITM >30 142,5/88,5 mmHg, dok je u žena s ITM <25 AT bio 125,3/78,6 mmHg, a u onih s ITM >30 145,6/88,3 mmHg.[15] ITM utječe i na stupanj težine AH, što se razabire iz rezultata BEL-AH istraživanja gdje je uočena značajna razlika u učestalosti blage AH između osoba s ITM <25 i ITM >30 i u muškaraca (48,6%:25,4%) i u žena (43,6%: 31,4%). Prema metaanalizi Netera i suradnika na 4874 ispitanika[22] sniženje TM za 1 kg dovodi do sniženja AT od 1,05/0,9 mmHg. Gore su navedeni podaci koliko takvo sniženje smanjuje vjerojatnost CVI, ali i koliko pridonosi smanjenju cijene ukupnog liječenja HT.[19,20] Dodatan trud u educiranju bolesnika svakako je isplativ. Najveći problem u ovom nefarmakološkom liječenju je za liječnika svakako pronalazak vremena za educiranje bolesnika. Kod bolesnika je najteži zadatak biti ustrajan u provođenju dobivenih preporuka, jer je poznato da se s vremenom gubi povoljan učinak smanjenja TM na AT.[23]

Rezultati BEL-AH istraživanja u skladu su s rezultatima EH-UH istraživanja i drugih studija koje su u Hrvatskoj potvrdile da je prevalencija AH visoka te da je AT nedovoljno reguliran.[1,13,14] I kod bolesnika, ali i kod liječnika svijest o nužnosti strože kontrole AT nije na dostatnoj razini. Naši

liječnici, kao i kolege iz većine razvijenih zemalja ustraju u monoterapiji i preniskim dozama i onda kada nisu ni blizu ciljnih vrijednosti AT. Loše životne navike su jedan od važnijih razloga ovakvog rezultata liječenja HT, a pretilost je bitna odrednica i visoke prevalencije i podbačaja liječenja. No, uza sva naša nastojanja nameće se pitanje mogu li uistinu HT smršavjeti?

Premda se može steći dojam da je AH posvećeno dovoljno pažnje na stručnim skupovima, pa kadkad i u medijima, rezultati ovog istraživanja potvrđuju da je potrebno još mnogo truda da bismo se našli na tragu povoljnijeg ishoda.

Zahvala

Autori zahvaljuju dr. Tomislavu Petroviću, dr. Žani Tomičić-Sušanj i tvrtki *Belupo d.o.o*. za pomoć prilikom tiskanja i distribuiranja upitnika, te prikupljanja podataka u BEL-AH istraživanju, a i tvrtki *Biometrika healthcare research* na suradnji prilikom obrade podataka. Također zahvalnost dugujemo mr. ph. Sanji Matić, dr. Željku Ravliću i dr. Danku Schönwaldu i tvrtki Abott Laboratories za suradnju i sponzorstvo EH-UH istraživanja, tj. istraživačkih projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske br. 0108109 i br. 2002–057.

LITERATURA

1. *Jelaković B, Željković-Vrkić T, Pećin I i sur.* Epidemiology of hypertension in Croatia, EHUH study. J Hypertens 2006;24(4):242.
2. *Wolf-Maier K, Cooper RJS, Banegas JR i sur.* Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. JAMA 2003;289:2363–9.
3. *Cifkova R, Škodova Z, Lanska V i sur.* Trends in blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2000/01. J Hypertens 2004;22:1479–85.
4. *Cifkova R, Erdine S, Fagard R i sur.* ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. J Hypertens 2003;21(10):1779–86.
5. *Jelaković B, Laganović M.* Mjerenje arterijskog tlaka živinim tlakomjerom – više od tehnike. Liječ Vjes 2000;122:183–6.
6. *Hyman DJ, Pavlik VN.* Self-reported hypertension treatment practices among primary care physicians: blood pressure thresholds, drug choices, and the role of guidelines and evidence-based medicine. Arch Intern Med 2000;160(15):2281–6.
7. *Mallion JM, Genes N, Vaur L i sur.* Blood pressure levels, risk factors and antihypertensive treatments: lessons from the SHEAF study. J Hum Hypertens 2001;15(12):841–8.
8. *Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC i sur.* Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population N Engl J Med 1998; 339(27):1957–63.
9. *Vasan RS, Larson MG, Leip EP i sur.* Impact on high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001;345: 1291–7.
10. *MacMahon S.* Antihypertensive drug treatment: the potential, expected and observed effects on vascular disease. J Hypertens Suppl 1990 Dec;8(7):S239–44.
11. *Kotchen TA.* From clinical trials to clinical practice: why the gap? Hypertension 2006;48(2):196–7.
12. *Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A i sur.* Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. Hypertension 2006;47(3):345–51.
13. *Kern J, Strnad M, Čorić T, Vuletić S.* Cardiovascular risk factors in Croatia: struggling to provide the evidence for developing policy recommendations. Br Med J 2005;331(7510):208–10.
14. *Vitezić D, Burke T, Mršić-Pelčić i sur.* Characteristics of blood-pressure control in treated hypertensive patients in Croatia. Blood Press 2005; 14Suppl2:33–41.
15. *Jelaković B.* Projekt Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske: Epidemiologija hipertenzije u Hrvatskoj. Web stranica www.eh-uh2000.org. Pristupljeno 22. 08. 2006.
16. *Zoccali C.* Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. Kidney Int 2006;70(1):26–33.
17. *Meguid El Nahas A, Bello AK.* Chronic kidney disease: the global challenge. Lancet 2005;365(9456):331–40.
18. *de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH.* Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. J Am Soc Nephrol 2006;17(8): 2100–5.
19. *Staessen JA, Wang J.* Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke. Lancet 2001;358(9287):1026–7.
20. *Nissinen A, Kastarinen M, Tuomilehto J.* Community control of hypertension experiences from Finland. J Hum Hypertension 2004;18:553–556.
21. *Svetkey LP.* Management of prehypertension. Hypertension 2005;45 (6):1056–61.
22. *Neter JE, Stam BE, Kok FJ i sur.* Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003;42(5):878–84.
23. *Aucott L, Poobalan A, Smith WC i sur*. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. Hypertension 2005;45(6):1035–4.

METABOLIČKI SINDROM U BOLESNIKA S HIPERTENZIJOM

METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

IZET AGANOVIĆ, TINA DUŠEK*

Deskriptori: Metabolički sindrom – patofiziologija, komplikacije; Hipertenzija – patofiziologija, komplikacije, farmakoterapija

Sažetak. Metabolički sindrom je skup međusobno povezanih poremećaja koji povećavaju rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2. Uz debljinu i dislipidemiju, hipertenzija je jedan od osnovnih elemenata metaboličkog sindroma. Značajke hipertenzije kod pretilih bolesnika razlikuju se od one kod bolesnika s normalnom tjelesnom težinom. Zbog nedovoljnog broja kontroliranih kliničkih studija ne postoje jasne smjernice za liječenje hipertenzije kod pretilih bolesnika i bolesnika s metaboličkim sindromom. Neke skupine antihipertenziva (beta-blokatori i tijazidski diuretici) mogu

*** Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Izet Aganović, dr. med.; Tina Dušek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. I. Aganović, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, E-mail: iaga@net.hr

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 12. listopada 2006.

imati neželjene efekte na metaboličke i hemodinamske poremećaje u metaboličkom sindromu. Za liječenje hipertenzije kod osoba s metaboličkim sindromom najveći broj autora preporučuje kao prvu liniju terapije ACE inhibitore ili blokatore angiotenzinskih receptora, a zatim inhibitore kalcijskih kanala.

Descriptors: Metabolic syndrome X – physiopathology, complications; Hypertension – physiopathology, complications, drug therapy

Summary. Metabolic syndrome is a constellation of interrelated abnormalities that increase the risk for the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes. Together with obesity and dyslipidaemia, hypertension is one of the basic elements of the metabolic syndrome. Current guidelines do not provide specific recommendation for pharmacological management of the hypertensive patients with metabolic syndrome. Recent trials have consistently shown that therapy involving beta-blockers and diuretics may have some negative impact on metabolic and haemodynamic disorders present in metabolic syndrome. Several lines of evidence support the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, or angiotensin receptor blockers as the appropriate first-line therapy and calcium channel blockers, as the second, in the patients with metabolic syndrome.

Liječ Vjesn 2006;128:333–336

Metabolički sindrom

G. M. Reaven je 1988. godine skrenuo pozornost na povezanost inzulinske rezistencije s debljinom, intolerancijom glukoze, hipertenzijom i dislipidemijom, nazvavši ih sindromom X.[1] Danas se ta skupina simptoma naziva metabolički sindrom ili metabolički sindrom X. U razvijenim zemljama kod 20–30% ljudi srednje i starije dobi prisutan je ovaj multipli poremećaj. Pojam metabolički sindrom uveden je s namjerom da se, na temelju dogovorenih kriterija, prepoznaju pojedinci s povećanim rizikom od razvoja kardiovaskularne bolesti i šećerne bolesti tipa 2. Osjetljivost tkiva na inzulin u zdravoj populaciji razlikuje se od pojedinca do pojedinca do 6 puta.[2] Što je osoba manje osjetljiva na djelovanje inzulina, to je više inzulina potrebno da bi se razina glukoze održavala normalnom. Inzulinska rezistencija nije bolest, već stanje u kojem je, naizgled zdrava osoba, pod povećanim rizikom od razvoja šećerne bolesti tipa 2. Koncepcija inzulinske rezistencije daje okvir za razumijevanje udruženosti naizgled nepovezanih pojmova kao što su debljina, arterijska hipertenzija, hiperglikemija i dislipidemija, u jednu cjelinu. Stoga neki autori pojam »metabolički sindrom« nazivaju i »sindromom inzulinske rezistencije«. Zadnjih godina različite su organizacije pokušale definirati metabolički sindrom na temelju određenih kriterija. Godine 1999. Svjetska zdravstvena organizacija postavila je prvu definiciju metaboličkog sindroma. Prema toj definiciji, za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma nužna je prisutnost intolerancije glukoze ili inzulinske rezistencije, uz najmanje dva poremećaja kao što su hipertenzija, centralni tip debljine i dislipidemija (povišene vrijednosti triglicerida, smanjen HDL).[3] National Cholesterol Education Program (NCEP) dvije je godine kasnije iznio novu definiciju, uključivši iste kriterije, ali bez nužnosti postojanja intolerancije glukoze za postavljanje dijagnoze.[4] Međunarodna dijabetološka federacija (IDF) donijela je 2005. godine konsenzus prema kojem je, uz druge kriterije, centralni tip debljine (mjeren opsegom struka), nužan uvjet za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma (tablice 1–3).[5] Neki autori, s druge strane, sumnjaju u terapijsku i kliničku značajnost pojma metabolički sindrom, smatrajući da je važno prepoznati i liječiti

Tablica 1. *Definicija metaboličkog sindroma Svjetske zdravstvene organizacije, 1999. godine.*

Table 1. *Definition of metabolic syndrome according to the World Health Organisation, 1999.*

– Inzulinska rezistencija (tip 2 dijabetesa, poremećena tolerancija glukoze) Insulin resistance (type II diabetes, impaired glucose tolerance)
– uz bilo koja dva dodatna navedena kriterija with any of the two additional criteria:
• povišeni krvni tlak (≥140/90 mmHg ili antihipertenziv u terapiji) elevated blood pressure (≥140/90 mmHg or antihypertensive medication)
• koncentracija triglicerida u plazmi ≥1,70 mmol/l plasma triglyceride level ≥1.70 mmol/l
• koncentracija HDL <0,9 mmol/l (muškarci); <1,0 mmol/l (žene) HDL level <0.9 mmol/l (men); <1.0 mmol/l (women)
• BMI >30 i/ili omjer struk/bokovi >0,9 (muškarci), >0,85 (žene) BMI >30 and/or waist/hips ratio >0.8 (men), >0.85 (women)
• koncentracija albumina u urinu >20 mg/min; omjer albumin/kreatinin >30 mg/g urine albumin >20 mg/min; albumin/creatinine ratio >30 mg/g

Tablica 2. *Definicija metaboličkog sindroma prema Trećem izvještaju NCEP (National Cholesterol Education Program) – skupu eksperata za otkrivanje, evaluaciju i liječenje povišenih vrijednosti kolesterola (Adult Treatment Panel III), 2001. godine*

Table 2. *Definition of the metabolic syndrome according to the Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III), 2001.*

– Bilo koja tri navedena kriterija/Any of the following three criteria:
• centralni tip debljine – opseg struka >102 cm (muškarci), >88 cm (žene) central obesity – waist circumference >102 cm (men), >88 cm (women)
• koncentracija triglicerida u plazmi ≥1,7 mmol/l plasma triglyceride level ≥1.7 mmol/l
• povišeni krvni tlak (≥135/85 mmHg, ili antihipertenziv u terapiji) elevated blood pressure (≥135/85 mmHg or antihypertensive medication)
• koncentracija HDL <0,9 mmol/l (muškarci), <1,0 mmol/l (žene) HDL level <0.9 mmol/l (men), <1.0 mmol/l (women)

Tablica 3. *Definicija metaboličkog sindroma prema International Diabetes Federation (IDF), 2005. godine.*

Table 3. *Definition of metabolic syndrome according to the International Diabetes Federation (IDF), 2005.*

– centralni tip debljine – opseg struka ≥94 cm (europski muškarci), ≥80 cm (europske žene) central obesity – waist circumference ≥94 cm (European men), ≥80 cm (European women)
– uz bilo koja dva dodatna navedena kriterija with any of the two additional criteria:
• povišeni krvni tlak (≥135/85 mmHg, ili antihipertenziv u terapiji) elevated blood pressure (≥135/85 mmHg or antihypertensive medication)
• koncentracija triglicerida u plazmi ≥1,70 mmol/l, ili hipolipemik u terapiji plasma triglyceride level ≥1.70 mmol/l, or lipid lowering drug
• koncentracija HDL <1,03 mmol/l (muškarci); <1,29 mmol/l (žene)
• koncentracija glukoze natašte ≥5,6 mmol/l, ili tip 2 šećerne bolesti, ili poremećena tolerancija glukoze fasting blood glucose ≥5.6 mmol/l, or type 2 diebetes mellitus or impaired glucose tolerance

svaki od priznatih kardiovaskularnih rizičnih faktora, neovisno o tome da li oni čine neki sindrom ili ne.[6–8]

Inzulinska rezistencija – uloga u patogenezi hipertenzije

Koncepcija inzulinske rezistencije pomaže pri razumijevanju povezanosti poremećaja kao što su debljina, arterijska hipertenzija, hiperglikemija i dislipidemija. Prije 40 godina Welborn i suradnici našli su da nedijabetični bolesnici koji boluju od esencijalne hipertenzije imaju značajno višu plazmatsku razinu inzulina nego skupina zdravih ispitanika.[9] U literaturi postoji velik broj dokaza da je inzulinska rezistencija i kompenzatorna hiperinzulinemija češća kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom.[10] Prema kliničkim studijama oko 50% bolesnika s arterijskom hipertenzijom ima i inzulinsku rezistenciju.[11] Također postoje studije u kojima se navodi da bolesnici s inzulinskom rezistencijom češće obolijevaju od esencijalne hipertenzije.[12] Međutim, nemaju svi bolesnici s esencijalnom hipertenzijom i inzulinsku rezistenciju. Upravo zbog toga i dalje postoje kontroverze o direktnoj povezanosti tih dvaju stanja. Mehanizmom nastanka hipertenzije kod pretilih i inzulin-rezistentnih pojedinaca u prvom se redu smatra stimulacija simpatikusa inzulinom. Drugi je mehanizam zadržavanje natrija i vode u organizmu pod djelovanjem inzulina. Zbog povećanih metaboličkih potreba pretili bolesnici imaju povećan minutni volumen, što također dovodi do hipertenzije.

Odabir terapije

Metabolički sindrom je skup međusobno povezanih poremećaja koji povećavaju rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2. Uz debljinu i dislipidemiju, hipertenzija je jedan od sastavnih dijelova metaboličkog sindroma. Prema većini autora, debljina te posljedična inzulinska rezistencija, osnova su za razvoj ostalih elemenata metaboličkog sindroma. Velik broj epidemioloških studija pokazao je povezanost debljine i hipertenzije. Postoje različite teorije o mehanizmu kojim debljina dovodi do razvoja hipertenzije.[13] Liječenje metaboličkog sindroma temelji se ponajprije na uklanjanju temeljnog poremećaja – debljine. Prvi korak u liječenju mora biti redukcija tjelesne težine, promjenom prehrambenih navika i stila života. Poznato je da svaki gubitak tjelesne težine od 1 kg dovodi do prosječnog sniženja sistoličkog i dijastoličkog tlaka za 1 mmHg.[14] Na žalost, dugoročni rezultati mršavljenja kod pretilih bolesnika vrlo su slabi, tako da je za većinu bolesnika ipak potrebno uvođenje lijekova za liječenje svakog od prisutnih elemenata metaboličkog sindroma. Od lijekova za liječenje debljine najčešće su se rabili orlistat i sibutramin. Djelovanje orlistata temelji se na malapsorpciji tvari iz probavnog sustava, dok sibutramin djeluje suprimirajući centar za glad. Za orlistat postoje dvojbeni dokazi o učinku na sniženje tlaka, dok je za sibutramin vezan čak i blag porast arterijskog tlaka.[15] U novije vrijeme pojavili su se lijekovi koji su usmjereni na liječenje same inzulinske rezistencije. Zajedničkim imenom zovu se tiazolidinedioni. Ti lijekovi koji su agonisti celularnih PPAR gama-receptora imaju sve veću ulogu u liječenju ovog sindroma jer reguliraju aktivnost gena bitnih u većini metaboličkih poremećaja, pa i u upali. Premda i oni dovode do pada arterijskog tlaka od nekoliko mmHg, u ovom radu osvrnut ćemo se na lijekove za liječenje hipertenzije kod pretilih bolesnika, što uključuje i bolesnike s metaboličkim sindromom.

U svijetu nije rađen velik broj kliničkih studija koje bi uspoređivale učinke različitih antihipertenziva na pojavu smrtnosti kod pretilih, pa ne postoje jasne smjernice za liječenje hipertenzije kod tih bolesnika. Značajke hipertenzije kod pretilih bolesnika razlikuju se od onih kod bolesnika s normalnom tjelesnom težinom (povećani minutni volumen, česta udruženost s inzulinskom rezistencijom, intolerancijom glukoze i dislipidemijom). Poznato je da neke skupine antihipertenziva mogu imati neželjene efekte na metaboličke i hemodinamske poremećaje koji prate hipertenziju kod pretilih. Metaanaliza sedam studija u koje je ukupno bilo uključeno 58010 bolesnika, pokazala je da »noviji« antihipertenzivi (ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, blokatori kalcijskih kanala) značajno rjeđe dovode do pojave dijabetesa nego konvencionalni »stariji« (diuretici i beta-blokatori). Prema toj meta-analizi, ACE inhibitori/blokatori angiotenzinskih receptora smanjili su razvoj šećerne bolesti za 20% (P<0,001), a blokatori kalcijskih kanala za 16% (P<0,001). Nije sasvim jasno u kojoj su mjeri navedeni rezultati posljedica preventivnog učinka »novijih« antihipertenziva na razvoj šećerne bolesti, a u kojoj je mjeri do razvoja šećerne bolesti došlo zbog uporabe konvencionalne terapije.[16] Budući da ne postoje zadovoljavajuće studije učinka različitih antihipertenziva kod pretilih bolesnika, preporuke različitih autora bazirane su na teoretskim analizama karakteristika pojedine skupine antihipertenziva. Zbog svojih metaboličkih karakteristika ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, blokatori kalcijskih kanala, monoksidin i alfa-blokatori snižavaju krvni tlak bez utjecaja na metabolizam glukoze i lipida. Stoga mnogi autori preporučuju kao prvu liniju antihipertenzivne terapije kod bolesnika s metaboličkim sindromom uvođenje ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora te potom inhibitora kalcijskih kanala.[17–19] Prema podacima iz literature,[20] ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora smanjuju pojavnost šećerne bolesti putem dvaju mehanizama. Jedan je hemodinamski – povećavajući dotok inzulina i glukoze u periferno mišićno tkivo. Drugi je nehemodinamski – direktnim učinkom na transport glukoze i inzulina u stanici. Također postoje pretpostavke da u životinjskom tkivu gušterače postoji renin-angiotenzinski sustav. Moguće je da ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora lokalno smanjuju učinak angiotenzina II na vazokonstrikciju, fibrozu, upalu, apoptozu, i napokon, smrt beta-stanice gušterače te na taj način čuvaju broj zdravih beta-stanica koje su potrebne za proizvodnju inzulina. S druge strane, postoje studije koje su uspoređivale učinak antihipertenziva kod bolesnika s prekomjernom i normalnom tjelesnom težinom i koje preporučuju uvođenje tijazidskih diuretika ili ACE inhibitora kao prve linije terapije.[21] International Diabetes Federation (IDF) preporučuje liječenje hipertenzije u sklopu metaboličkog sindroma prema istim smjernicama kao i kod osoba s esencijalnom hipertenzijom. Prema IDF konsenzusu, kod osoba sa šećernom bolesti tipa 2 preporučuje se započeti s antihipertenzivnom terapijom već kod vrijednosti tlaka ≥130/≥80 mmHg. Prema istom konsenzusu, ni za jednu skupinu antihipertenziva nije jasno dokazana bolja djelotvornost kod bolesnika s metaboličkim sindromom. Naglašava se da ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora, prema nekim studijama, imaju povoljan učinak na smanjenje pojavnosti šećerne bolesti tipa 2, no sumnja se radi li se o njihovu direktnom povoljnom učinku ili samo o posrednom.[5]

LITERATURA

1. *Reaven GM.* Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37(12):1595–607.

2. *Reaven G.* All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. Diab Vasc Dis Res 2005;2:105–12.
3. *World Health Organisation.* Definition, diagnosis and classification of diabetes. Geneva: World Health Organisation; 1999.
4. *National Institute for Health.* Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285(19):2486–97.
5. *International Diabetes Federation.* The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. www.idf.org.
6. The metabolic syndrome: an artificial and irrelevant notion. Prescrire Int 2006;140–3.
7. *Zimmet P, Alberti G.* The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth – Where Does the International Diabetes Federation Stand? Medscape Diabetes and Endocrinolog 2005;7(2).
8. *Reaven GM.* The metabolic syndrome: requiescat in peace. Clin Chem 2005;51:931–8.
9. *Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR.* Serum-insulin in essential hypertension and peripheral vascular disease. Lancet 1966;1:1136–1137.
10. *Bonner G.* Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1994;24 Suppl 2:S39–49.
11. *Pollare T, Lithell H, Berne C.* Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. Metabolism 1990; 39:167–174.
12. *Julius S, Valentini M, Palatini P.* Owerweight and hypertension: a 2-way street? Hypertension 2000;35(3)807–13.
13. *Reaven GM.* Insulin resistance/compensatory hyperinsulinaemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metabolism 2003;88:2399–403.
14. *Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE. Geleijnse JM.* Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2003;42:878–84.
15. *Redon J.* Hypertension in obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001; 11:344–53.
16. *Opie LH, Schall R.* Old antihypertensives and new diabetes. J Hypertens 2004;22:1453–8.
17. *Narkiewicz K.* Diagnosis and management of hypertension in obesity. Obes Rev 2006;7:155–62.
18. *Mancia G, Grassi G, Zanchetti A.* New-onset diabetes and antihypertensive drugs. J Hypertens 2006;24:3–10.
19. *Lindholm LH, Persson M, Alaupović P i sur.* Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertens 2003;21:1563–74.
20. *Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM i sur*. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. J Hypertens 2005;23:463–73.
21. *Dentali F, Sharma AM, Douketis JD.* Management of hypertension in overweight and obese patients: a practical guide for clinicians. Curr Hypertens Rep 2005;7:330–6.

ANTIHIPERTENZIVNI LIJEKOVI I RIZIK OD NOVONASTALE ŠEĆERNE BOLESTI

ANTIHYPERTENSIVE AGENTS AND THE RISK OF NEW ONSET DIABETES MELLITUS

DUŠKO KUZMANIĆ, MARIO LAGANOVIĆ, ŽIVKA DIKA, JELENA KOS, IVAN PEĆIN*

Deskriptori: Antihipertenzivi – terapijska upotreba, neželjeni učinci, farmakologija; Šećerna bolest, tip 2 – kemijski izazvana, patofiziologija, komplikacije; Hipertenzija – farmakoterapija, komplikacije; Krvni šećer – metabolizam, učinci lijeka

Sažetak. Arterijska hipertenzija je često udružena sa šećernom bolesti tipa 2, a obje su bolesti glavni čimbenici rizika od kardiovaskularnih komplikacija. Posljednjih godina u nizu velikih randomiziranih kliničkih pokusa analizirana je učestalost novonastale šećerne bolesti tijekom primjene antihipertenzivnih lijekova. Primjena ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora smanjuje rizik od nastanka šećerne bolesti za 20–27%, a blokatori kalcijskih kanala za 16%. Iako u nekim stavovima postoje dvojbe, novije studije pokazuju da novonastala šećerna bolest nosi veći rizik od kardiovaskularnih komplikacija. Važan je čimbenik vrijeme praćenja bolesnika, jer nastanak komplikacija vezan za šećernu bolest usko je vezan s njezinim trajanjem. Uzimajući u obzir navedene spoznaje, cilj prevencije nastanka šećerne bolesti je prepoznati bolesnike koji nose povećani rizik. U čimbenike rizika ubrajamo bazalnu glikemiju, pozitivnu obiteljsku anamnezu za šećernu bolest, debljinu, metabolički sindrom te neke etničke skupine (južna Azija, Karipsko otočje). Stoga bi bolesnike visokog rizika trebalo liječiti ACE inhibitorom, blokatorom angiotenzinskih receptora ili blokatorom kalcijskih kanala pri prvom odabiru lijeka. U njih, primjena tijazida, beta-blokatora ili njihova kombinacija nisu povoljne. Ovakvo stajalište postavlja dilemu trebaju li tijazidski diuretici biti prvi.

Descriptors: Antihypertensive agents – therapeutic use, adverse effects, pharmacology; Diabetes mellitus, type 2 – chemically induced, physiopathology, complications; Hypertension – drug therapy, complications; Blood glucose – metabolism, drug effects

Summary. Arterial hypertension is frequently associated with type 2 diabetes mellitus, and both of these diseases are the major risk factors for cardiovascular complications. During the past few years, a number of large randomized clinical trials

*** Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju Klinike za unutrašnje bolesti KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Duško Kuzmanić, dr. med; mr. sc. Mario Laganović dr. med; Živka Dika, dr. med; Jelena Kos, dr. med; Ivan Pećin, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. D. Kuzmanić, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: dusko.kuzmanic@zg.htnet.hr

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 12. listopada 2006.

examined the frequency of new onset diabetes mellitus during administration of antihypertensive drugs. Application of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers reduces the risk for the onset of diabetes mellitus by 20–27%, and calcium channel blockers by 16%. Despite some uncertainties, novel studies have demonstrated an increased risk for cardiovascular complications related to new onset diabetes mellitus. The duration of patient monitoring is also an important factor, as the onset of diabetes-related complications is closely associated with the duration of this disease. Considering all above, the aim of preventing the onset of diabetes is to recognize patients with an increased risk. The risk factors include basal glycemia, positive family history for diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, and some ethnic groups (South Asia, the Caribbeans). Therefore, increased-risk patients should be subjected to therapy with ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker, or calcium channel blocker as the first drug of choice. For these patients, application of thiazides and beta blockers or the combination of these two drugs is not advantageous. However, such a view poses a dilemma whether thiazide diuretics should be the first choice in the treatment of hypertension.

Liječ Vjesn 2006;128:336–341

Arterijska hipertenzija je često udružena sa šećernom bolesti tipa 2, a obje su bolesti glavni čimbenici rizika od kardiovaskularnih bolesti. Incidencija šećerne bolesti progresivno raste te se prema WHO procjenjuje da će do 2025. g. biti oko 333 milijuna dijabetičara.[1] Bolesnici s arterijskom hipertenzijom često imaju poremećenu toleranciju glukoze, a do 50% hipertoničara ima hiperinzulinemiju.[2] Postoji direktna korelacija krvnog tlaka i inzulinemije u bolesnika s esencijalnom hipertenzijeom, dok se ovaj poremećaj ne nalazi u sekundarnim oblicima hipertenzije. Hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija nisu posljedica hipertenzije, već vjerojatnije znače genetsku predispoziciju koja pogoduje i povezuje ove poremećaje.[3] Ako ovoj koegzistenciji hipertenzije i šećerne bolesti dodamo termin metaboličkog sindroma, čija je prevalencija 20–25% odrasle populacije, razabire se kliničko značenje ovih promjena glede veličine rizika od kardiovaskularnih komplikacija.[4] Međutim, malo se zna o dugotrajnom ishodu u bolesnika koji imaju visok rizik od šećerne bolesti. To kliničko stanje možemo definirati kao predijabetes, a to je poremećaj bazalne glikemije natašte ili tolerancije glukoze.[5] Nedavna analiza pokazala je da tijekom 5 godina praćenja incidencija novonastale šećerne bolesti iznosi 8% u osoba s normalnom tolerancijom glukoze, a u onih s poremećajem tolerancije 33%.[6]

Navedeni podaci upućuju na povezanost hipertenzije i šećerne bolesti pa je u posljednje vrijeme dano posebno značenje učinku antihipertenzivnih lijekova na metabolizam glukoze. Više od 40 godina poznato je da dugotrajna diuretska terapija, posebice u kombinaciji s beta-blokatorom, smanjuje toleranciju glukoze i povećava rizik od novonastale šećerne bolesti.[7] Nakon prekida diuretika tolerancija glukoze se poboljša, ali u 40% bolesnika ne uspostavlja se normalno stanje.[8] Ovakav podatak ne iznenađuje kada znamo da tijazidi smanjuju sekreciju inzulina, a beta-blokatori povećavaju inzulinsku rezistenciju.

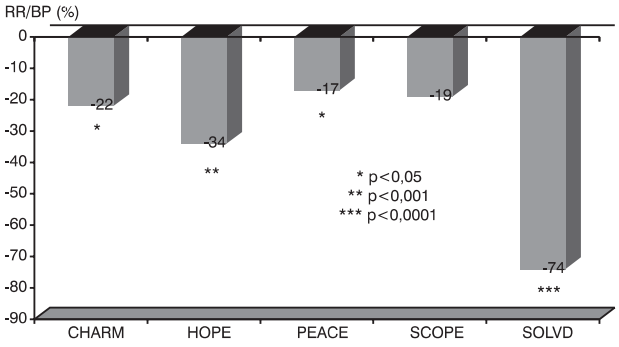
Posljednjih godina u nizu velikih randomiziranih kliničkih pokusa[9–24] pokazana je učestalost novonastale šećerne bolesti s obzirom na primjenu »starih« (diuretici, beta-blokatori), odnosno »novih« lijekova (ACE inhibitori, blokatori kalcijskih kanala, blokatori angiotenzinskih receptora). Zbirni rezultati tih kliničkih pokusa prikazani su na tablici 1.

U kliničkim pokusima ACE inhibitori/blokatori angiotenzinskih receptora : placebo[9–13] razabire se da je rizik od novonastale šećerne bolesti manji za 17–74%. Klinički pokusi u kojima je uspoređen učinak ACE inhibitora/blokatora angiotenzinskih receptora prema diuretiku/beta-blokatoru[14–19] učestalost šećerne bolesti je manja za 4–87% tijekom primjene »novih« lijekova. Usporedba učinka blokatora kalcijskih kanala s diuretikom/beta-blokatorom[14,18,20–23] na nastanak šećerne bolesti pokazuje da blokatori kalcijskih kanala smanjuju rizik za 3–30%. Direktna usporedba »novih« lijekova ACE inhibitor/blokator angiotenzinskih receptora prema blokatoru kalcijskih kanala[14,18,24] pokazuje smanjenje rizika u rasponu 2–23%. Svi rezultati kliničkih pokusa prikazani na tablici 1, također su grafički prezentirani na slikama 1–4.[25] Iz navedenih podataka razabire se širok raspon smanjenja rizika od nastanka šećerne bolesti koji se kreće od nesignifikantne razlike pa čak do 87% (ovo je rezultat ALPINE studije[15] koja je obuhvatila mali broj ispitanika u trajanju od 1 godine!). Međutim, u prosjeku, čini se da primjena ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora smanjuje rizik od novonastale šećerne bolesti za 20–27%, dok blokatori kalcijskih kanala smanjuju rizik za 16%. U interpretaciji kliničkih pokusa postoji niz problema koji su mogli utjecati na konačan ishod. Na primjer, davani su različiti li-

Tablica 1. *Učinak antihipertenziva na rizik od nastanka šećerne bolesti*
Table 1. *The effect of antihypertensive agents on the risk of new onset diabetes mellitus*

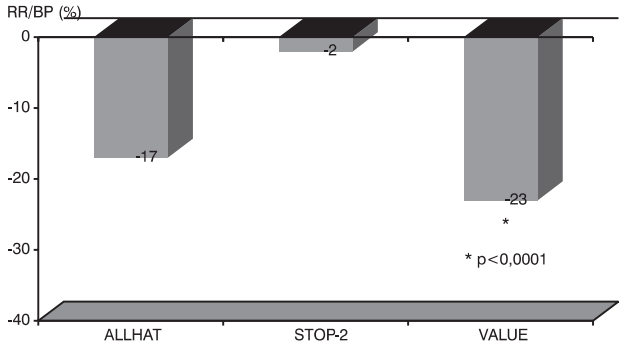
Studija/ Study	Terapija/ Treatment	Trajanje (g)/ Duration (y)	RR	p
ACEI/ARB vs placebo				
CHARM (9)	ARB vs placebo	3,1	0,78	0,02
HOPE (10)	ACEI vs placebo	4,5	0,66	<0,001
PEACE (11)	ACEI vs placebo	4,8	0,83	0,01
SCOPE (12)	ARB vs placebo	3,7	0,81	NS
SOLVC (13)	ACEI vs placebo	2,9	0,26	<0,0001
ACEI/ARB vs βB/D				
ALLHAT (14)	ACEI vs diuretik	4	0,70	<0,0001
ALPINE (15)	ARB vs diuretik	1	0,13	0,03
CAPPP (16)	ACEI vs βB/diuretik	6,1	0,86	0,039
LIFE (17)	ARB vs βB	4,8	0,75	<0,001
STOP-2 (18)	ACEI vs βB/diuretik	4	0,96	NS
ANBP-2 (19)	ACEI vs diuretik	4,1	0,69	<0,001

RR – relativni rizik/relative risk



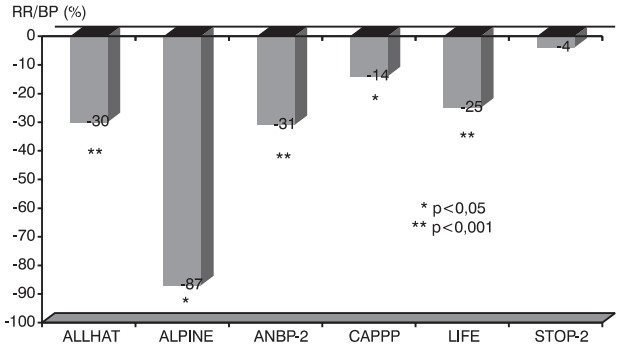
Slika 1. *Smanjenje relativnog rizika od novonastale šećerne bolesti u pokusima ACEI/ARB prema placebu*

Figure 1. *Relative risk reduction of new onset diabetes mellitus in trials comparing ACEI/ARB vs placebo*



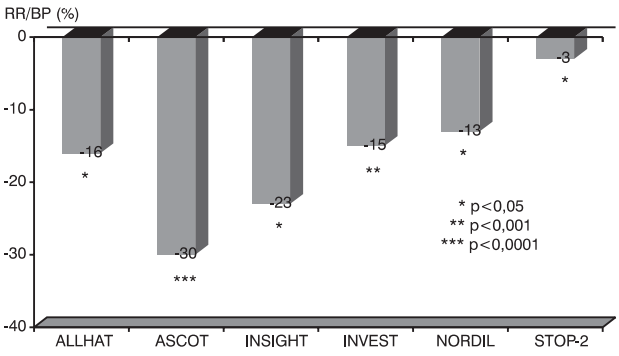
Slika 4. *Smanjenje relativnog rizika od novonastale šećerne bolesti u pokusima ACEI/ARB prema CaB-u*

Figure 4. *Relative risk reduction of new onset diabetes mellitus in trials comparing ACEI/ARB vs CaB*



Slika 2. *Smanjenje relativnog rizika od novonastale šećerne bolesti u pokusima ACEI/ARB prema konvencionalnoj terapiji (β-B/diuretik)*

Figure 2. *Relative risk reduction of new onset diabetes mellitus in trials comparing ACEI/ARB vs conventional therapy (β-B/diuretic)*



Slika 3. *Smanjenje relativnog rizika od novonastale šećerne bolesti u pokusima CaB prema konvencionalnoj terapiji (β-B/diuretik)*

Figure 3. *Relative risk reduction of new onset diabetes mellitus in trials comparing CaB vs conventional therapy (β-B/diuretic)*

jekovi i doze, postoje velike razlike u dizajnu studija, veličine uzoraka (ispitanika) različite su kao i samo trajanje kliničkih pokusa. Također, primijenjeni su različiti kriteriji definicije šećerne bolesti (u CAPPP studiji rabljeni su WHO kriteriji iz 1985. g., a u VALUE iz 1999. g.), često je kao drugi lijek rabljen lijek koji utječe na kontrolu glikemije. U studijama Hope[10] i Peace[11] novonastala šećerna bolest interpretirana je u post-hoc analizama. Većina kliničkih studija (ALPINE,[15] ASCOT,[23] CHARM,[9] LIFE,[17] NORDIL,[22] VALUE,[24] SCOPE,[12] STOP-2[18]) analizirala je novonastalu šećernu bolest kao sekundaran ili tercijaran cilj. Studija DREAM[26] (ramipril, rosiglitazon) i NAVIGATOR (nateglinid, valsartan), koje su u tijeku, imaju kao primarni cilj utvrditi prevenciju novonastale šećerne bolesti primjenom lijekova koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav. Kliničke studije poput ONTARGET[27] i TRANSCEND[27] imaju incidenciju novonastale šećerne bolesti kao sekundaran cilj.

Da zaista postoji povezanost primjene tijazida i beta-blokatora s novonastalom šećernom bolesti, pokazuju rezultati nedavno publiciranih studija (NHS I, NHS II, HPFS[28]). Tijekom 8 godina praćenja starije žene iz NHS I studije imaju za 20% viši rizik od novonastale šećerne bolesti tijekom primjene tijazida, a 32% kod primjene beta-blokatora. U mlađih žena (NHS II) rizik je 45% viši ako su primale tijazidski diuretik. Treća studija, koja je tijekom 6 godina pratila samo muškarce (HPFS) pokazala je da je rizik za 36% veći tijekom primjene tijazida, a 20% kod primjene beta-blokatora. Potrebno je istaći da primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora nije povećala rizik od novonastale šećerne bolesti ni u jednoj skupini ispitanika. Rezultati ovih kliničkih studija upozorili su na neovisnu povezanost tijazida i beta-blokatora s novonastalom šećernom bolesti.

Kojim mehanizmom antihipertenzivni lijekovi utječu na homeostazu glukoze?

Postoji niz učinaka kojim antihipertenzivni lijekovi modificiraju metabolizam glukoze. Na tablici 2. prikazan je niz učinaka koji su uvjetovani djelovanjem diuretika, ponajprije tijazida. Njihov učinak ovisan je o dozi, a primarno smanjuju sekreciju inzulina i perifernu inzulinsku osjetljivost.[29] Smanjenoj perifernoj inzulinskoj osjetljivosti pridonosi povećana sekrecija kateholamina koja se također javlja tijekom primjene tijazida.[29] Poznato je da diuretici stimuliraju renin-angiotenzinski sustav, a povišena razina angiotenzina II na više načina pogoršava kontrolu glikemije. Nadalje, diuretici imaju hipokalemijski učinak, a hipokalemija suprimira lučenje inzulina, što pogoršava glikemiju.[30] Navedeni učinci pokazuju da je djelovanje diuretika multiplo, a sumira se u poremećaju ravnoteže glukoze. Također, ostali antihipertenzivni lijekovi pokazuju višeznačna djelovanja. Beta-blokatori inhibiraju sekreciju inzulina koja je posredovana beta 2-receptorima, smanjuju perifernu utilizaciju glukoze zbog hemodinamskog učinka lijeka. Naime, beta-blokatori smanjuju minutni volumen i periferni protok krvi, osobito prema muskulaturi, te je posljedica smanjena utilizacija glukoze.[31] Mogući dijabetogeni učinak beta-blokatora može se pripisati stimulaciji glikogenolize putem alfa 2-receptora te

Tablica 2. *Učinak antihipertenziva na rizik od nastanka šećerne bolesti*
Table 2. *The effect of antihypertensive agents on the risk of new onset diabetes mellitus*

Studija/Study	Terapija/Treatment	Trajanje (g)/ Duration (y)	RR	p
CaB vs βB/D				
ALLHAT (14)	CaB vs diuretik	4	0,84	0,04
INSIGHT (20)	CaB vs diuretik	3	0,77	0,02
INVEST (21)	CaB vs βB	2,7	0,85	0,004
NORDIL (22)	CaB vs βB/D	4,5	0,87	NS
STOP-2 (18)	CaB vs βB/D	4	0,97	NS
ASCOT (23)	CaB vs βB/D	5,5	0,70	0,001
ACEI/ARB vs CaB				
STOP-2 (18)	ACEI vs CaB	4	0,98	NS
VALUE (24)	ARB vs CaB	4,2	0,77	<0,0001
*ALLHAT (14)	ACEI vs CaB	4	0,83	

RR – relativni rizik/relative risk; * nije objavljeno/not published

porastu tjelesne težine. Nova generacija beta-blokatora (karvedilol, nebivolol) poboljšava inzulinsku osjetljivost.[32] Blokada alfa1-receptora, stvaranje NO, antioksidativni učinak ovih lijekova, imaju povoljan učinak na homeostazu glukoze. Blokatori kalcijskih kanala primarno povećavaju inzulinsku osjetljivost dovodeći do vazodilatacije i poboljšanoga perifernog protoka krvi. Također posjeduju antioksidativni učinak i poboljšanje transportnog sustava glukoze.[30] Učinci blokatora renin-angiotenzinskog sustava (ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora) na homeostazu glukoze su višestruki.[33] Poboljšavaju inzulinsku osjetljivost ponajprije hemodinamskim učinkom koji se očituje većim dotokom inzulina i glukoze k skeletnoj muskulaturi. Jedan od posrednika ovog učinka je stvaranje bradikinina, odnosno NO, tijekom primjene ACE inhibitora. Angiotenzin II inhibira signalne putove učinka inzulina, primarno stvarajući slobodne radikale kisika. Stoga blokada učinka angiotenzina II onemogućuje njegovo negativno djelovanje na signalni put inzulina. Blokatori renin-angiotenzinskog sustava onemogućuju nastanak hipokalemije, a time se poboljšava inzulinska osjetljivost.[30,33] Angiotenzin II utječe na maturaciju adipocita, naime, inhibira diferencijaciju preadipocita u zrele adipocite te je time onemogućena pohrana masti u masnim stanicama. Stoga se mast odlaže u jetri, pankreasu i skeletnim mišićima, što pogoršava inzulinsku rezistenciju. Blokada renin-angiotenzinskog sustava omogućuje diferencijaciju preadipocita u zrele adipocite koji služe za pohranu masti.[34] Pankreas posjeduje lokalni renin-angiotenzinski sustav koji primarno regulira perfuziju pankreasnih otočića. Blokada renin-angiotenzinskog sustava povećava protok krvi u pankreasnim otočićima, a može prevenirati fibrotske i degenerativne promjene u pankreasu.[30] Neki blokatori angiotenzinskih receptora (telmisartan) imaju agonistički učinak na PPAR-gama-receptore koji modificiraju ekspresiju gena odgovornih u metabolizmu glukoze i lipida.[35] Iz nabrojenih učinaka blokatora renin-angiotenzinskog sustava uočavamo niz mehanizama koji povoljno utječu na ravnotežu glukoze, a kojima se može objasniti povoljan učinak tih lijekova na prevenciju novonastale šećerne bolesti.

Tablica 3. *Mehanizmi kojima antihipertenzivi utječu na metabolizam glukoze*
Table 3. *Mechanisms by which antihypertensive agents affect glucose metabolism*

DIURETICI /DIURETICS
- sekrecija inzulina ↓/insulin secretion
- periferna inzulinska osjetljivost ↓/peripheral insulin sensitivity
- lučenje renina (AII) ↑/renin secretion
- lučenje kateholamina ↑/catecholamine secretion
- hipokalemija (lučenje inzulina ↓)/hypokalaemia (insulin secretion)

β-BLOKATORI/β-BLOCKERS
- sekrecija inzulina ↓ (β_2-receptori)/insulin secretion (β_2 receptors)
- periferna utilizacija glukoze ↓/peripheral glucose utilisation
- smanjen periferni protok krvi (PVR ↑)/peripheral blood flow decrease
- stimulacija glikogenolize (α2)/stimulation of glycogenolysis
- porast tjelesne težine/weight gain

Povećava li novonastala šećerna bolest rizik od kardiovaskularnih komplikacija?

Neke kliničke studije pokazale su da je rizik od kardiovaskularnih komplikacija smanjen iako je učestalost novonastale šećerne bolesti bila veća. Na primjer, ALLHAT studija[14] pokazala je sličan kardiovaskularni ishod u bolesnika liječenih klortalidonom, lizinoprilom ili amlodipinom, iako je populacija liječena klortalidonom imala najvišu incidenciju novonastale šećerne bolesti. Međutim, ovdje treba istaći da nastanak komplikacija vezanih za šećernu bolest pokazuje usku vezu s trajanjem bolesti. Većina studije traje nekoliko godina (u prosjeku 3–5), što je očito kratak interval da bi se izrazile reperkusije novonastale šećerne bolesti. Studija Dunder i sur.[36] pratila je oko 17,4 godine bolesnike liječene beta-blokatorom, diuretikom ili kombinacijom ovih dvaju lijekova te je pokazala da dolazi do signifikantnog porasta

Tablica 4. *Mehanizmi kojima antihipertenzivi utječu na metabolizam glukoze – nastavak*
Table 4. *Mechanisms by which antihypertensive agents affect glucose metabolism – cont.*

Ca-BLOKATORI/Ca-CHANNEL BLOCKERS
- vazodilatacija/vasodilatation → inzulinska osjetljivost ↑/ insulin sensitivity
- periferni protok krvi ↑/ peripheral blood flow → inzulinska osjetljivost ↑/ insulin sensitivity
- antioksidativni učinak/antioxidative effect → inzulinska osjetljivost ↑/ insulin sensitivity
- transportni sustav glukoze ↑/glucose transport system

ACEI/ARB
- hemodinamski učinak → dotok inzulina i glukoze do skeletnih mišića ↑/ haemodynamic effect → insulin and glucose delivery to skeletal muscles ↑
- učinak na transport glukoze i inzulinski signalni sustav (GLUT 4 transportni protein) effect on glucose transport and insulin signalling pathways (GLUT 4 transport protein)
- promjena strukture mišićnih vlakana (tip 1 ↑) altered skeletal muscle fiber type (type 1 ↑)
- sazrijevanje adipocita (redistribucija masti) maturation of adipocytes (redistribution of fat)
- sprečavanje hipokalemije prevention of hypokalaemia
- antioksidativni učinak (AII ↓) antioxidative effect (AII ↓)
- očuvanje funkcije β-stanica pankreasa (AI ↓ I PPAR-γ ↑) preservation of pancreatic β cell function (AII ↓ PPAR-γ ↑)
- blokada pankreasnog RAS-a (povećan protok krvi) blockade of pancreatic RAS (increase in islet blood flow)

glikemije koji korelira s incidencijom infarkta miokarda (porast rizika za 37%). Rizik od infarkta miokarda neovisan je o krvnom tlaku, lipidnom statusu ili indeksu tjelesne mase. Nedavna studija Verdecchijea i sur.[37] pratila je hipertoničare u prosjeku 6 godina (raspon 1–6 godina). Novonastala šećerna bolest pojavila se u 5,8% bolesnika, a bazalna glikemija i primjena diuretika bile su neovisni pretkazatelji novonastale šećerne bolesti. Incidencija kardiovaskularnih bolesti bila je 3x češća u bolesnika s novonastalom šećernom bolesti te podjednaka kao u onih koji su bazalno imali šećernu bolest. Verdecchia zaključuje da novonastala šećerna bolest nosi kardiovaskularni rizik koji se ne razlikuje od onog u bolesnika s ranije prisutnom šećernom bolesti. Iako su kadkad prezentirani diskordantni podaci, ipak se može zaključiti da šećerna bolest inducirana lijekovima nije bezazleno stanje.

Što se događa s homeostazom glukoze ako se diuretiku doda blokator renin-angiotenzinskog sustava?

Prije je opširno opisan učinak diuretika i blokatora renin-angiotenzinskog sustava na kontrolu glikemije. Blokatori renin-angiotenzinskog sustava pokazuju niz povoljnih učinaka te bi njihova primjena mogla korigirati i neke nepovoljne učinke diuretika na glikemiju (npr. prevencija hipokalemije). Odgovor na ovo pitanje nude nam rezultati najnovije STAR studije.[38] Studija je ispitala učinak kombinacije verapamil SR/trandolapril (180/2–240/4 mg) : losartan/hidroklorotijazid (50/12,5–100/25 mg) u hipertoničara s metaboličkom sindromom. Analizirane su promjene glikemije i inzulina u dvosatnom OGTT testu te učestalost novonastale šećerne bolesti (trajanje studije 52 tjedna). Rezultati ispitivanja pokazuju signifikantan porast glikemije i inzulinemije u bolesnika liječenih kombinacijom losartan/hidroklorotijazid. Na kraju studije novonastala šećerna bolest prisutna je u 11% bolesnika liječenih kombinacijom verapamil SR/trandolapril, a 26.6% liječenih losartanom/hidroklorotijazidom ($p<0,002$). Autori zaključuju da kombinacija losartan/hidroklorotijazid pogoršava glikemiju u hipertoničara s metaboličkim sindromom usprkos istodobnoj primjeni blokatora angiotenzinskih receptora. Potrebno je istaći da autori ne navode kretanje kaliemije koja je mogla utjecati na dobivene rezultate. Ako se ovi rezultati potvrde u drugim kliničkim pokusima, moglo bi to imati važno mjesto pri odluci o liječenju hipertenzije u pretilih osoba s metaboličkim sindromom.

Uzimajući u obzir navedene spoznaje, cilj prevencije nastanka novonastale šećerne bolesti je prepoznati bolesnike koji nose povećani rizik. U čimbenike rizika od novonastale šećerne bolesti ubrajamo: 1. bazalna glikemija (porast za 1 mmol – rizik raste za 60%), 2. pozitivna obiteljska anamneza za tip 2 šećerne bolesti, 3. debljina, 4. metabolički sindrom, 5. sistolički krvni tlak (porast za 10 mmHg povisuje rizik za 18%), 6. etničke skupine (južna Azija, Karipsko otočje). U tih bolesnika, ako ne postoji apsolutna indikacija, preporučljivo je ograničiti primjenu beta-blokatora osobito u kombinaciji s diuretikom.

Dosadašnji rezultati velikih kliničkih pokusa pokazali su da antihipertenzivni lijekovi utječu na homeostazu glukoze s posljedičnim nastankom šećerne bolesti. Iako postoje kontradiktorni rezultati, čini se da novonastala šećerna bolest nije bezazlena komplikacija, posebice ako uzmemo u obzir progresivan rast učestalosti šećerne bolesti u svijetu. Dobiveni rezultati dopuštaju nam donijeti sljedeće zaključke:

1. primjena tijazida i beta-blokatora povisuje rizik od novonastale šećerne bolesti
2. ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora smanjuju rizik od novonastale šećerne bolesti za 20–27%, a blokatori kalcijskih kanala za 16%
3. treba liječiti 60–70 bolesnika 4 godine da se spriječi jedan novi slučaj šećerne bolesti tipa 2
4. treba prepoznati bolesnike koji nose povećan rizik od nastanka šećerne bolesti (pretili, metabolički sindrom)
5. bolesnike visokog rizika od šećerne bolesti treba liječiti ACE inhibitorom, blokatorom angiotenzinskih receptora ili blokatorom kalcijskih kanala pri prvom odabiru lijeka. Primjena tijazida, beta-blokatora ili njihova kombinacija nije povoljna.

Svako novo područje, posebice u terapijskom pogledu otvara niz otvorenih pitanja. Na primjer, raste li rizik od šećerne bolesti s duljom primjenom konvencionalne terapije, je li dijabetogeni učinak diuretika/beta-blokatora ovisan o dozi lijeka, imaju li novi beta-blokatori (nebivolol, karvedilol) manji dijabetogeni učinak? Također možemo postaviti pitanje preveniraju li ACE inhibitori, odnosno blokatori angiotenzinskih receptora zaista nastanak šećerne bolesti, ili diuretici, beta-blokatori pospješuju njezin nastanak. Kada dobijemo odgovore na ova pitanja, ostaje dilema treba li mijenjati smjernice u liječenju hipertenzije u kojima je tijazidski diuretik prvi lijek.

LITERATURA

1. Diabetes. International Diabetes Federation. Retrieved 29 august 2005 from http://www.catlas.idf.org.
2. *Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E i sur.* Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. J Intern Med 1992;231:235–40.
3. *Sowers JR.* Insulin resistance and hypertension. Am J Physiol 2004; 286:H1597–602.
4. *Ford ES, Abbasi F, Reaven GM.* Prevalence of insulin resistance and the metabolic syndrome with alternative definitions of impaired fasting glucose. Atherosclerosis 2005;181:143–8.
5. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:1–8.
6. *D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Karter AJ i sur.* Cardiovascular disease risk factors predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care 2004;27:2234–40.
7. *Cranston WI, Juel-Jensen BE, Semmence AM i sur.* Effects of oral diuretics on raised arterial pressure. Lancet 1963;186:966–70.
8. Medical Research Council. Adverse reactins to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Lancet 1981;2: 543–9.
9. *Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB i sur.* Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM – Overall programme, Lancet 2003;362:759–76.
10. *Yusuf S, Sleight P, Pogue J i sur.* Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:145–53.
11. *Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE i sur.* Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004;351:2058–68.
12. *Lithell H, Hansson L, Skoog I i sur.* The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003;21:875–86.
13. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302.
14. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981–97.
15. *Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P i sur.* Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensive: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). J Hypertens 2003;21:1563–74.
16. *Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L i sur.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on car-

diovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999;353:611–6.
17. *Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE i sur.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
18. *Hansson L, Lindholm LH, Ekborn T i sur.* Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – 2 study. Lancet 1999;354:1751–6.
19. *Wing LM, Reid CM, Ryan P i sur.* A comparison of outcomes with angiotensin converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003;348: 583–92.
20. *Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A i sur.* Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000;356:366–72.
21. *Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM i sur.* A calcium antagnoist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil – Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:2805–16.
22. *Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P i sur.* Randomised trial of effect of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000;356:359–65.
23. *Dahlof B, Sever P, Poulter NR i sur.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT – BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895–906.
24. *Julius S, Kjeldsen SE, Weber M i sur.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004;363:2022–31.
25. *Aksnes TA, Kjeldsen SE, Mancia G.* The effect of antihypertensive agents on new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiovasc Drugs 2006; 6:139–1.
26. *Gerstein HC, Yusuf S, Holman R i sur.* Rationale, design and recruitment characteristics of a large, simple international trial of diabetes prevention: the DREAM trial. Diabetol 2004;47:1519–27.
27. *Teo K, Yusuf S, Sleight P i sur.* Rationale, design and baseline characteristics of 2 large simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril and their combination in high risk patients (ONTARGET/ TRANSCEND trials). Am Heart J 2004;148:52–61.
28. *Taylor EN, Hu FB, Curhan GC.* Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29:1065–70.
29. *Pollare T, Lithell H, Berne C.* A comparison of the effect of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. N Engl J Med 1989;321:868–73.
30. *Stump CS, Hamilton MT, Sowers JR.* Effect of antihypretensive agents on the development of type 2 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 2006; 81:796–806.
31. *Mancia G, Grassi G, Zanchetti A.* New onset diabetes and antihypertensive drugs. J Hypertens 2006;24:3–10.
32. *Sarafidis PA, Bakris GL.* Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. Q J Med 2006;99:431–6.
33. *Jandeleid-Dahm KAM, Tikelis C, Reid CM i sur.* Why blockade of the RAS reduces the incidence of new-onset diabetes. J Hypertens 2005; 23:463–73.
34. *Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K i sur.* Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. Hypertension 2002; 40:609–11.
35. *Benson SC, Peshadsingh HA, Ho CI i sur.* Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR-gamma modulating activity. Hypertension 2004;43:993–1002.
36. *Dunder K, Lind L, Zethelius B i sur.* Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort. Br Med J 2003;326:681.
37. *Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F i sur.* Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. Hypertension 2004;43:963–9.
38. *Bakris GL, Molitch M, Sowers JR i sur.* Differences in glucose tolerance between antihypertensive combination drugs in metabolic syndrome patients. Results of the study of trandolapril/verapamil SR and insulin resistance (STAR). Diabetes care (u tisku).

PROTUATEROSKLEROTSKI UČINCI ANTIHIPERTENZIVA

ANTIATHEROSCLEROTIC EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

KREŠIMIR GALEŠIĆ*

Deskriptori: Hipertenzija – komplikacije, farmakoterapija; Arterioskleroza – etiologija, prevencija i kontrola; Antihipertenzivi – farmakologija, terapijska upotreba

Sažetak. Arterijska hipertenzija jedan je od vodećih uzroka ateroskleroze te je zadnjih godina velik broj istraživanja antihipertenziva bio fokusiran na prevenciju, zaustavljanje i po mogućnosti regresiju ateroskleroze. Neki antihipertenzivi koje rabimo u svakodnevnoj praksi osim smanjenja sistemskoga krvnog tlaka imaju dodatni protuaterosklerotski učinak. U patogenezi ateroskleroze u bolesnika s arterijskom hipertenzijom sudjeluju oksidativni procesi i slobodni radikali kisika čija je koncentracija povišena u arterijskoj hipertenziji. Antioksidansi su tvari koje neutraliziraju slobodne radikale kisika. Osim endogenih antioksidansa (vitamin E, vitamin C i dr.) i neki antihipertenzivi imaju svojstva antioksidansa, tj. mogu smanjiti aktivnost slobodnih radikala kisika. To su blokatori kalcija, ponajprije dihidropiridinska skupina, ACE-inhibitori, β-blokator karvedilol i blokator α-receptora doksazosin. Protuaterosklerotski učinak antihipertenziva pokazan je u pokusima na životinjama, *in vitro,* ali danas postoje i kliničke studije. Rezultati najpoznatijih kliničkih studija protuaterosklerotskog učinka antihipertenziva bit će prikazani u daljnjem tekstu.

* **Interna klinika KB Dubrava, Zagreb** (prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. K. Galešić, Interna klinika, KB Dubrava, Av. Gojka Šuška bb, 10 000 Zagreb

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 12. listopada 2006.

Descriptors: Hypertension – complications, drug therapy; Arteriosclerosis – etiology, prevention and control; Antihypertensive agents – pharmacology, therapeutic use

Summary. Arterial hypertension is one of the leading causes of atherosclerosis. Many studies of antihypertensive drugs have been recently focused on prevention, stopping and if possible regression of atherosclerosis. Some antihypertensive drugs which are used in clinical practice have antiatherosclerotic effects besides their effects on the reduction of systemic blood pressure. Oxydative processes and oxygen free radicals participate in the pathogenesis of atherosclerosis. The concentration of oxygen free radicals is increased in patients with arterial hypertension. Antioxidant could neutralise oxygen free radicals. There are endogenous antioxidants like vitamin E, vitamin C etc. Some antihypertensive drugs have antioxidant properties and they could neutralise free oxygen radicals. These drugs are: calcium channel blockers, ACE-inhibitors, β-blocker carvedilol and blocker of α-receptors-doxazosine. Antiatherosclerotic effects of these drugs have been shown in experiments *in vivo,* in animals as well as in clinical studies. The results of the most important clinical studies will be presented in the following text.

Liječ Vjesn 2006;128:341–345

Cilj liječenja arterijske hipertenzije nije samo sniženje krvnog tlaka u granice normale nego i prevencija oštećenja vitalnih organa. Različiti antihipertenzivi mogu sniziti sistemski krvni tlak na zadovoljavajuće vrijednosti, ali su neki antihipertenzivi učinkovitiji od drugih u prevenciji oštećenja vitalnih organa ako se ti lijekovi rabe u liječenju arterijske hipertenzije u dužem razdoblju. U većine bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, uključivši i hipertenziju, primarni patološki proces je ateroskleroza. Razumljivo je da je većina istraživanja fokusirana na prevenciju, zaustavljanje i po mogućnosti regresiju ateroskleroze.[1–3] Najbolji oblik prevencije ateroskleroze je smanjenje lipida plazme, posebno kolesterola sadržanog u lipoproteinima male gustoće (LDL-lipoproteini). Iako veliki dio populacije ima korist od ovakvog načina liječenja, time nije potpuno riješen problem ateroskleroze. Mnogi bolesnici s arterijskom hipertenzijom imaju normalne koncentracije lipoproteina u plazmi, no unatoč tomu su podložni procesu ateroskleroze. Zbog toga je povoljno da antihipertenzivi koji se rabe u liječenju arterijske hipertenzije imaju dodatni protuaterosklerotski učinak.

Mnoge epidemiološke studije pokazale su povezanost arterijske hipertenzije i ateroskleroze.

Arterijska hipertenzija često dovodi do ateroskleroze sljedećim mehanizmima:[4–6]

1. Poremećena funkcija endotela sa smanjenjem arterijske vazodilatacije.
2. Pojačana athezivnost monocita i limfocita na endotelne stanice te njihova migracija u endotel, što dovodi do akumulacije makrofaga u endotelnim stanicama.
3. Sinteza čimbenika rasta i citokina, proliferacija glatkomišićnih stanica te povećanje celularnosti aterosklerotskog plaka.
4. Povećanje oksidativnog stresa i nastanak slobodnih radikala kisika.

Mnoge su studije pokazale da oksidativni procesi u kojima sudjeluju slobodni radikali kisika koji su povišeni u krvi bolesnika s arterijskom hipertenzijom sudjeluju u patogenezi ateroskleroze.[7,8] Postoje tri tipa slobodnih radikala kisika: superoksidni radikal O_{2^-}, hidroksilni radikal OH i vodikov peroksid H_2O_2. Slobodni radikali kisika potiču oštećenje, odnosno aktivaciju endotelnih stanica krvnih žila. Pri tomu slobodni radikali kisika uzrokuju aktivaciju jezgrina čimbenika kapa B (NFkB) i očitovanje athezijskih molekula na endotelnim stanicama. Slobodni radikali kisika oksidiraju i LDL-čestice koje postaju kemotaktične za monocite. Aktivirani monociti prelaze u makrofage u kojima se nagomilava kolesterol. Takvi makrofazi s puno masnih čestica nazivaju se pjenaste stanice, što sve pridonosi razvoju ateroskleroze.

Antioksidansi su tvari koje neutraliziraju slobodne radikale kisika. Endogeni antioksidansi su vitamin E, vitamin C, reducirani glutation. Ostale endogene tvari koje se mogu ponašati kao antioksidansi jesu: karotenoidi, urati, bilirubin i reducirane forme koenzima Q.[7] I neki antihipertenzivi imaju svojstva antioksidansa, tj. mogu smanjiti aktivnost ili inhibirati slobodne radikale kisika. To su blokatori kalcija, ponajprije skupina dihidropiridina, ACE-inhibitori te β-blokator karvedilol.[6,9–11] Određenu aktivnost u inhibiciji oksidacije LDL-a ima i blokator α_1-receptora doksazosin.

Studije protuaterosklerotskih učinaka antihipertenziva

Blokatori kalcijevih kanala djeluju protuaterosklerotski sljedećim mehanizmima: inhibicija proliferacije i migracije glatkomišićnih stanica, inhibicija ulaska kalcija u stanični zid, inhibicija ulaska i razgradnje LDL-a u stijenku krvnih žila, inhibicija oksidacije lipoproteina, održavanje funkcije endotela, inhibicija aktivacije trombocita i sniženje krvnog tlaka.[9,12,13] Neki od navedenih učinaka nastaju ako je koncentracija blokatora kalcija visoka. Treba naglasiti da se znatno viša koncentracija blokatora kalcija postiže u endotelnim stanicama za vrijeme dugotrajnog liječenja. Većina navedenih protuaterosklerotskih učinaka blokatora kalcija zabilježena je na animalnim modelima. Danas postoje i kliničke studije u kojima je pokazano protuaterosklerotsko djelovanje blokatora kalcija.

Stanična migracija glatkomišićnih stanica krvnih žila često je povezana sa staničnom proliferacijom, koja je prisutna u aterosklerozi. Postoje izvještaji da su blokatori kalcija, osobito amlodipin, vrlo učinkoviti inhibitori migracije glatkomišićnih stanica *in vivo.* Koncentracija lijeka potrebna da se izazove taj učinak približno je jednaka koncentraciji lijeka koja se postiže u plazmi za vrijeme liječenja hipertenzije.

Poznato je da je ateroskleroza praćena kalcifikacijom vaskularne stijenke u područjima gdje je stijenka krvne žile oštećena. Blokatori kalcija inhibiraju nakupljanje kalcija u vaskularnoj stijenci. Veliki dio zrelog aterosklerotskog plaka sastavljen je od ekstracelularnog matriksa. Većina blokatora kalcija inhibira sintezu proteina matriksa u koncentracijama koje se postižu za vrijeme liječenja hipertenzije.

Blokatori kalcija imaju niz učinaka na metabolizam lipoproteina. Ovi lijekovi vrlo malo djeluju na koncentraciju cirkulirajućih plazmatskih lipoproteina, ali zato imaju druge učinke na lipoproteine koji su odlučujući u inhibiciji ateroskleroze. Blokatori kalcija mogu smanjiti aktivnost receptora LDL-a u različitim stanicama uključivši glatkomišićne stanice krvnih žila, endotelne stanice i fibroblaste. Ti učinci blokatora kalcija pridonose uklanjanju cirkulirajućih lipo-

proteina LDL-a. Blokatori kalcija također smanjuju esterifikaciju staničnog kolesterola i pojačavaju hidrolizu već postojećih kolesterolskih estera. Danas je općeprihvaćen stav da oksidacija LDL-a pojačava proces ateroskleroze. Dihidropiridinski blokatori kalcija (amlodipin, lacidipin) imaju antioksidativni učinak, tj. inhibiraju oksidaciju LDL-a. To je pokazano u eksperimentima na životinjama te *in vitro*.

Aktivacija trombocita važna je u nastanku ateroskleroze ne samo zbog tromboze stijenke nego i zato što su trombociti važan izvor faktora rasta kao što su trombocitni i epidermalni faktor rasta. Blokatori kalcija imaju antiagregacijski učinak čime značajno smanjuju oslobađanje medijatora iz trombocita.[13–15]

Poremećena funkcija endotela rani je i ključni događaj u nastanku ateroskleroze. Povećana permeabilnost endotela omogućuje ulazak proteina uključivši i LDL u staničnu stijenku. U slučaju poremećene funkcije endotela smanjena je njegova relaksacija. Blokatori kalcija povoljno djeluju na funkciju endotela time što smanjuju permeabilnost endotela i povećavaju njegovu relaksaciju.[16–21]

Na kraju blokatori kalcijevih kanala su poznati antihipertenzivi. Poznato je da hipertenzija ubrzava aterosklerozu, ali nije poznato je li antiaterosklerotski učinak povezan sa stupnjem sniženja krvnog tlaka.

Montreal Heart Institute Nicardipine Trial. U ovoj studiji sudjelovala su 383 bolesnika koji su randomizirani nakon koronorografije u dvije skupine.[20] Jedna je dobivala nikardipin 30 mg tri puta na dan, a druga je dobila placebo. Nakon 24 mjeseca koronarografija je ponovljena. Za to vrijeme nije bilo značajnije razlike u broju koronarnih zbivanja (srčana smrt, infarkt miokarda ili nestabilna angina) u skupini koja je dobivala nikardipin u usporedbi s placebnom skupinom. Slično nije bilo razlike u te dvije skupine u progresiji stenoze koronarnih arterija. Međutim, kad se promatraju bolesnici s minimalnom stenozom (<20%), progresija je bila prisutna u 12 od 99 bolesnika koji su dobivali nikardipin i 28 od 118 bolesnika u placebnoj skupini (p=0,035). Ovi rezultati pokazuju da nikardipin ne utječe na već postojeće aterosklerotske lezije, ali može smanjiti progresiju minimalnih lezija.

International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). Ova je studija slična nikardipinskoj studiji.[22] Ukupno 425 bolesnika sudjelovalo je u studiji, randomizirano u dvije skupine. Jedna skupina bolesnika dobivala je nifedipin 80 mg naa dan a druga je dobivala placebo. Nije bilo značajne razlike između nifedipinske skupine i placeba u progresiji aterosklerotskih lezija (29%:35%) ili u regresiji lezija (40%:49%). Međutim, kad se promatra nastanak novih lezija po pacijentu, javlja se statistički značajna razlika: u nifedipinskoj skupini bilo je 59% novih lezija po pacijentu u odnosu na 82% novih lezija u placebnoj skupini. Nije bilo značajne razlike između te dvije skupine u srčanom mortalitetu na kraju studije.

Verapamil Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS). U studiji je sudjelovalo 456 bolesnika koji su bili praćeni 4 godine.[18] Uspoređivan je učinak verapamila i diuretika klortalidona. Verapamil se pokazao učinkovitijim u prevenciji regresije aterosklerotske lezije karotide.

Diltiazem in postcardiac transplantation atherosclerosis. Akcelerirana ateroskleroza u koronarnim krvnim žilama najteža je komplikacija kardijalne transplantacije. U ovoj studiji sudjelovalo je 106 bolesnika koji su dobivali diltiazem (n=52) ili placebo.[23] Doza diltiazema iznosila je 180 do 270 mg. Koronarografija je učinjena neposredno nakon transplantacije te nakon prve i druge godine. U kontrolnoj skupini koronarni dijametar nakon prve godine je smanjen za 9%, dok u diltiazemskoj skupini nije bilo promjena u dijametru (p<0,001). Nove lezije nađene su u 14 bolesnika u placebnoj skupini i 5 bolesnika u diltiazemskoj skupini (p=0,082). Pet bolesnika umrlo je u placebnoj skupini i ni jedan u diltiazemskoj skupini. Svi ovi podaci iz studije govore u prilog mogućemu protuaterosklerotskom učinku diltiazema.

Multicentar Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). U ovoj su studiji sudjelovala 883 bolesnika s blagom do umjerenom arterijskom hipertenzijom.[24] Jedna skupina bolesnika dobivala je isradipin (2,5 do 5 mg na dan) ili hidroklortiazid (12,5 do 25 mg na dan) tijekom tri godine. Uz hipertenziju bolesnici su imali najmanje jedan aterosklerotski plak s debljinom karotide u sloju medija-intima (engl. intima-media thickness, skr. IMT) između 1,3 i 3,5 mm. Tiazidi su doveli do bolje redukcije sistoličkoga krvnog tlaka nakon 6 mjeseci (sniženje za 19,5 mmHg u odnosu na 16 mmHg u skupini isradipina). Nije bilo razlike u dijastoličkom tlaku između te dvije skupine. Postojala je značajna razlika u IMT indeksu u te dvije skupine: povećanje 0,008 mm u isradipinskoj skupini i 0,035 mm u skupini koja dobivala tiazide. Bilo je značajno više vaskularnih incidenata u skupini koja je dobivala isradipin (ukupno 25 bolesnika) u odnosu na skupinu koja je dobivala tiazid (14 bolesnika), p=0,07.

Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) dizajnirana je za testiranje da li amlodipin može usporiti progresiju rane koronarne ateroskleroze dokazane koronarografijom.[12] Drugi je cilj bio može li amlodipin smanjiti progresiju u karotidnim arterijama mjerenjem debljine karotide u sloju intima-medija (IMT).

Studija je pokazala da je amlodipin bio udružen sa značajnim usporenjem progresije ateroskleoze karotidne arterije nakon 36 mjeseci: u placebnoj skupini došlo je do povećanja IMT za 0,033 mm, dok je u amlodipinskoj skupini došlo do smanjenja IMT za 0,0126 mm (p=0,007). Međutim, nije bilo razlike u te dvije skupine u stupnju mortaliteta ili većih kardiovaskularnih incidenata. U amlodipinskoj skupini bilo je manje slučajeva nestabilne angine i koronarnih revaskularizacija.

International Nifedipine GITS Study. Sudjelovalo je 439 bolesnika koji su dobivali bilo nifedipin ili ko-amilozid (hidroklortiazid+amilorid, 25). U svih bolesnika ultrazvučno je određen IMT prije početka liječenja i nakon 4 godine. U obje skupine pacijenata došlo je do sniženja krvnog tlaka podjednako, međutim u nifedipinskoj skupini došlo je do značajnog smanjenja progresije IMT (–0,0005 mm/godinu:+0,0068 mm/godinu u amilozidskoj skupini, p=0,002).

ELSA – European Lacidipine Study on Atherosclerosis. U ovoj studiji istraživači su se koristili B-mode ultrazvukom za mjerenje debljine intima-medija (IMT) karotide kao indeksa ateroskleroze s ciljem usporedbe učinka lacidipina i atenolola na aterosklerozu u hipertenzivnih bolesnika u periodu od 4 godine.[26] Sudjelovalo je 2035 bolesnika. Na kraju studije bilo je manje progresije karotidnog IMT u lacidipinskoj skupini (IMT=0,0359) u usporedbi sa skupinom bolesnika koja je dobivala atenolol (IMT=0,0579), p<0,009. Godišnja progresija IMT bila je manja u lacidipinskoj skupini (0,087) u usporedbi s atenololskom (0,0073) skupinom (p=0,0073).

Ovi rezultati pokazuju da je lacidipin više smanjio progresiju IMT od atenolola, iako je atenolol imao značajnije sniženje 24-satnog krvnog tlaka od lacidipina, što sugerira

da lacidipin ima protuaterosklerotski učinak neovisan o regulaciji krvnog tlaka.

Podaci navedenih studija potvrđuju da protuaterosklerotski učinak blokatora kalcija postaje važan terapeutski aspekt u primjeni tih lijekova kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom. Osobito su ti lijekovi korisni u početnim aterosklerotskim lezijama. Vjerojatno ćemo uskoro imati priliku za odluku je li ateroskleroza sama za sebe indikacija za primjenu blokatora kalcijevih kanala.

Osim blokatora kalcijevih kanala i neke druge skupine lijekova pokazale su protuaterosklerotski učinak. To su ACE-inhibitori, beta-blokator karvedilol i alfa-blokator doksazosin.

Antiatherosclerotic and Antioxidative Effects of Captopril in Apolipoprotein E-deficient Mice. U ovoj studiji ispitivan je učinak ACE-inhibitora kaptoprila, na miševima s deficitom apolipoproteina E.[27] U miševa ove vrste razvila se jaka hiperkolesterolemija i dosta jaka ateroskleroza, zbog peroksidacije lipida. Miševi su dobivali bilo placebo ili 50 mg/kg/dan kaptoprila. Nakon 12 tjedana kaptopril je smanjio aterosklerotske lezije aorte za 70% u usporedbi sa skupinom životinja koje su dobivale placebo. Kaptopril je također smanjio oksidaciju LDL-a u prisutnosti $CuSO_4$ ($CuSO_4$ je u ovoj reakciji služio kao davatelj slobodnih radikala kisika koji dovode do oksidacije LDL-a). U zaključku se može reći da je kaptopril usporio aterosklerozu u miševa s deficitom apolipoproteina E, što se objašnjava inhibitornim učinkom kaptoprila na oksidaciju LDL-a.

Effects of Ramipril and Vitamin E on Atherosclerosis-SECURE studija. U ovoj studiji sudjelovala su 732 bolesnika koji su imali vaskularnu bolest ili dijabetes melitus i najmanje jedan rizični faktor.[28] Bolesnici su dobivali ramipril 2,5 mg/dan ili 10 mg/dan i vitamin E (400 IU/dan) i bili praćeni u prosjeku 4,5 godina. Progresija ateroskleroze evaluirana je s pomoću B-mode ultrazvuka na karotidnim arterijama. Progresija ateroskleroze na karotidama (IMT indeks) iznosila je 0,0217 mm/godinu u placebnoj skupini i 0,0180 mm/godinu u ramiprilskoj skupini 2,5 mg/dan i 0,0137 mm/godinu u ramiprilskoj 10 mg/dan (p=0,033). Zaključak je da dugotrajna primjena ramiprila ima povoljan učinak u prevenciji progresije ateroskleroze.

Dual effects of the antioxidant agents probucol and carvedilol on proliferative and fatty lesion in hypercholesterolemic rabbits. U ovoj studiji ispitivan je učinak karvedilola i probukola u kunića koji su hranjeni kolesterolom.[11] Analizirane su proliferativne i masne aterosklerotske lezije. Masne lezije aorte bile su inducirane hranjenjem životinja kolesterolom, a u skupinama životinja koje su dobivale i karvedilol ili probukol značajno je došlo do regresije aterosklerotskih lezija. Rezultati ove studije govore u prilog da primjena antioksidantnih sredstava (karvedilol ili probukol) inhibira aterosklerotski proces što može biti važno u prevenciji ateroskleroze.

Doxazosin an α1-Adrenergic Antihypertensive Agent, Decrease Serum Oxidized LDL. U ovoj studiji istraživan je učinak doksazosina na oksidaciju LDL-a u 12 bolesnika s arterijskom hipertenzijom.[29] Nakon primjene doksazosina, tijekom 1–2 mjeseca, koncentracija oksidiranog LDL-a značajno je bila smanjena. Iako smanjenje koncentracije LDL-a ne znači antiaterosklerotski učinak doksazosina, ovo može biti dodatni povoljan učinak doksazosina u bolesnika s arterijskom hipertenzijom, budući da smanjenje koncentracije lipoproteina pridonosi prevenciji ateroskleroze.

ARES: Amlodipin Regression Study dizajnirana je za usporedbu učinka blokatora kalcija amlodipina s ACE-inhibitorom enalaprilom, u 218 bolesnika s arterijskom hipertenzijom.[30] Praćene su promjene debljine karotide s pomoću ultrazvuka. Nakon 24 mjeseca liječenja, krvni je tlak podjednako bio snižen u obje skupine. U amlodipinskoj skupini došlo je do značajnije redukcije IMT karotide nakon dvije godine za –0,107 mm, dok je u enalaprilskoj skupini redukcija iznosila –0,080 mm (p=0,0006).

Prikazom rezultata navedenih studija pokazano je da su najbolje učinke u prevenciji ateroskleroze pokazali blokatori kalcijevih kanala i ACE-inhibitori. ARES studija pokazuje da blokatori kalcija možda imaju jači protuaterosklerotski učinak od ACE-inhibitora. Za definitivni zaključak bit će potrebni rezultati sljedećih studija koje će uspoređivati protuaterosklerotski učinak blokatora kalcija s ACE-inhibitorima.

LITERATURA

1. *MacMahon S, Sharpe N, Gamble G i sur.* Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-coverting enzyme inhibitor, ramipril in patients with coronary or other occlusive arterial disease. J Am Coll Cardiol 2000;36:438–43.
2. *Teo KK, Burton JR, Buller CE i sur.* Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. Circulation 2000;102:1748–54.
3. *Cashin-Hemphill L, Holmvang G, Chan RC.* Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. Am J Cardiol 1999;83:43–7.
4. *Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E.* Novije spoznaje o patofiziologiji ateroskleroze. Liječ Vjesn 2001;123:26–31.
5. *Bult H, Herman AG, Matthys KE.* Antiatherosclerotic activity of drugs in relation to nitric oxide function. Eur J Pharmacol 1999;375:157–76.
6. *Napoli C, Chiariello M, Palumbo G, Ambrosio G.* Calcium-channel blockers inhibit human low-density lipoprotein oxidation by oxygen radicals. Cardiovasc Drugs Ther 1996;10:417–24.
7. *Kitiyakara C, Wiccox S.* Antioxidants for hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 1998;7:531–8.
8. *Cominacini L, Garbin U, Fratta A i sur.* Oxydized low-density lipoprotein increase the production of intracellular reactive oxygen species in endothelial cells: inhibitory effect of lacidipine. J Hypertens 1998;16: 1913–9.
9. *Prediman KSh.* The calcium channel blocker lacidipine slows the progression of carotid atherosclerosis. Atherosclerosis 2003;4:191–2.
10. *Zanchetti A, Bond MG, Hennig M i sur.* Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Circulation 2002;106:2422–7.
11. *Donetti E, Soma MR, Barberi L i sur.* Dual effects of the antioxidant agents probucol and carvedilol on proliferative and fatty lesions in hypercholesterolemic rabbits. Atherosclerosis 1998;141:45–51.
12. *Pitt B, Byington RP, Furberg CD i sur.* Effects of amlodipin on the progression of atherosclerosis and the occurence of clinical events. Circulation 2000;102:1503–10.
13. Schachter M. Calcium antagonists and atherosclerosis. Int J Cardiol 1997;62(Suppl 2):S9–15.
14. *Loaldi A, Polese A, Motorsi P i sur.* Comparison of nifedipine, propranolol and isosorbide dinitrate on angiographic progression and regression of coronary arterial norrowings in angina pectoris. Am J Cardiol 1989;64:433–9.
15. *Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L i sur.* Effects of calcium antagonists or beta blockade treatment on nitric-oxide-dependent vasodilatation and oxidative stress in essential hypertensive patients. J Hypertens 2001;19: 1379–86.
16. *Simon A, Gariepy J, Moyse D, Levenson J.* Differential effects of nifedipine and co-amilozide on the progression of early carotid wall changes. Circulation 2000;103:2949–54.
17. *Epstein M.* Role of the third generation calcium antagonists in the management of hypertension. Drugs 1999;57(Suppl 1):1–10.
18. *Zanchetti A, Agabiti-Rosei EA, Dal Palu C i sur.* The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlortalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998;16:1667–76.
19. *Jukema JW, Zwinderman AH, Boven AJ i sur.* The REGRES Study Group: Evidence for a sinergic effect of calcium channel blockers with lipid-lowering therapy in retarding progression of coronary atherosclerosis in simptomatic patients with normal to moderately raised cholesterol levels. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16:425–30.

20. *Waters DW, Lesperance J, Franchetich M i sur.* A controlled clinical trial to assess the effects of a calcium channel blocker on the progression of coronary atherosclerosis. Circulation 1990;82:1940–53.
21. *Orekhov AN, Tertov VV, Sobenin IA, Akhmedzhanov NM, Pivovarova EM.* Antiatherosclerotic and antiatherogenic effects of a calcium antagonist plus statin combination: amlodipin and lovastatin. Int J Cardiol 1997;62(Suppl 2)S67–S77.
22. *Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflebneul W i sur.* Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatheroslcerotic Therapy (INTACT). Lancet 1990;335:1109–13.
23. *Scroeder JS, Gao SZ, Alderman EL i sur.* A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart transplant recipients. N Engl J Med 1993;328:164–70.
24. *Borhami N, Mercuri M, Borhani P i sur.* Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS): A Randomized Controlled Trial. JAMA 1996;276:785–91.
25. *Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A.* Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet 2000;356:366–72.
26. *Mancia G, Parati G, Hennig M i sur.* Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). J Hypertens 2001;19:1981–9.
27. *Hayek T, Attias J, Smith J, Breslow JL, Keider S.* Antiatherosclerotic and antioxidative effects of captopril in apolipoprotein e-deficient mice. J Cardiol Pharmacol 1998;31:540–4.
28. *Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V i sur.* Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and viramin C (SECURE). Circulation 2001;103:919–25.
29. *Kinoshita M, Shimazu N, Fujita M i sur.* Doxazosin an α-adrenergic antihypertensive agent, decrease serum oxidized LDL. Am J Hypertens 2001;14:267–70.
30. *Stumpe K, Fritschke E, Jorger U i sur.* Superiority of amlodipine over enalpril in reversing carotid artery intima-media thickening in hypertensive patients. Eur Heart J 2002;23: S417.

KRONIČNA BOLEST BUBREGA I STATINI

CHRONIC KIDNEY DISEASE AND STATINS

MIRJANA SABLJAR MATOVINOVIĆ*

Deskriptori: Dislipidemija – komplikacije, farmakoterapija; Kronična bolest bubrega – komplikacije, patofiziologija, farmakoterapija; Kardiovaskularne bolesti – etiologija, prevencija i kontrola; Antilipemici – farmakologija, terapijska upotreba; Progresija bolesti

Sažetak. Dislipidemija i kronična bolest bubrega često se javljaju udružene i neovisni su čimbenici kardiovaskularnog rizika. Osim toga, dislipidemija pridonosi ne samo nastanku već i napredovanju kronične bubrežne bolesti u općoj populaciji, u bolesnika sa šećernom bolesti i onih s različitim bolestima bubrega. Budući da statini smanjuju kardiovaskularni rizik, postavlja se pitanje njihove djelotvornosti u kroničnoj bolesti bubrega. Rezultati dosada provedenih istraživanja s velikim brojem uključenih ispitanika pokazali su da statini sprečavaju nastanak i odgađaju napredovanje oštećenja već postojeće bolesti bubrega, osobito u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega. Statini smanjuju rizik od nastanka kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika s umjerenim i manje u onih s blagim oštećenjem funkcije bubrega, kao i u transplantiranih bolesnika, ali ne smanjuju u bolesnika na hemodijalizi, odnosno u 4. i 5. stadiju oštećenja funkcije bubrega. U tijeku su istraživanja na velikom broju bolesnika koja će vjerojatno dati konačne odgovore na pitanja o djelotvornosti statina u kroničnoj bolesti bubrega.

Descriptors: Dyslipidemias – complications, drug therapy; Kidney failure, chronic – complications, physiopathology, drug therapy; Cardiovascular diseases – etiology, prevention and control; Antilipemic agents – pharmacology, therapeutic use; Disease progression

Summary. Dyslipidemia is a risk factor for de novo occurrence of renal disease in apparently healthy population, and diabetes, and contributes to progressive decline of renal function in diabetic and nondiabetic kidney disease. Chronic kidney disease and dyslipidemia, frequently occurring together, are independent cardiovascular risk factors. There is a strong association between the level of renal insufficiency and cardiovascular disease. According to available evidence, statin therapy may reduce cardiovascular risk in chronic kidney disease as well as modify its course, especially in patients with moderate impairment of renal function. However, all these findings must be examined in large-scale trials in patients with chronic renal disease and different stages of renal insufficiency. There are several on-going trials aimed at determing the role of statin therapy in this specific population, and confirming its efficacy in reducing cardiovascular risk and halting the progression of chronic kidney disease.

Liječ Vjesn 2006;128:345–350

Kronična bolest bubrega i statini

U bolesnika s kroničnom bolesti bubrega dislipidemija se često nalazi. Dislipidemija pridonosi i nastanku i napredovanju kronične bolesti bubrega kako u općoj, zdravoj populaciji bez poznate bolesti bubrega tako i u bolesnika s dija-

* **Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica »Merkur«** (prof. dr. sc. Mirjana Sabljar Matovinović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. M. Sabljar Matovinović, Klinička bolnica »Merkur«, Zajčeva 19, 10 000 Zagreb, e-mail: mirjana.sabljar@kb-merkur.hr, mirjana.sabljar-matovinovic@zg.htnet.hr

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 12. listopada 2006.

betesom. Osim toga, dislipidemija pridonosi napredovanju oštećenja bubrega u osoba s već postojećom bolesti. Kronična bolest bubrega neovisan je čimbenik kardiovaskularnog rizika te poput dislipidemije povećava rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti i smrti to više što je oštećenje bubrega veće i funkcija bubrega lošija. Budući da statini smanjuju rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti i smrti u osoba koje nemaju bubrežnu bolest, postavlja se pitanje postižu li se, i u kojoj mjeri, primjenom statina isti učinci u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega[1] te može li se primjenom statina odgoditi nastanak i napredovanje kronične bolesti bubrega mehanizmima ovisnima i neovisnima o djelovanju na lipide.[2]

Kronična bolest bubrega velik je javnozdravstveni problem. Javlja se češće nego što se to prije mislilo. Na takav zaključak navode podaci o prevalenciji i incidenciji kronične bolesti bubrega iz nekoliko zemalja. Prevalencija kronične bolesti bubrega u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi 11%, što odgovara broju od oko 20 milijuna Amerikanaca odrasle dobi. Od toga prevalencija umjerenog oštećenja funkcije bubrega iznosi 4,2%, odnosno 3,7%.[3,4] Malo je sličnih istraživanja u svijetu koja bi dala podatke za usporedbu. U AusDia istraživanju prevalencija umjerenog oštećenja bubrega još je veća i iznosi oko 11%.[5] U PREVEND istraživanju incidencija umjerenog oštećenja bubrega u Groningenu bila je 4,2% u četiri godine praćenja,[6] 7% u 9 godina u ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities istraživanju[7] te 9,4% u Framingham Offspring istraživanju.[8]

Povezanost između kardiovaskularnih bolesti i oštećenja funkcije bubrega vrlo je velika i može se usporediti s onom u bolesnika s uznapredovalom aterosklerozom ili sa šećernom bolesti. Primjerice, analiza podataka skupljenih u četiri epidemiološka istraživanja (Atherosclerosis Risk in Communities Study, Cardiovascular Health Study, Framingham Heart Study, Framingham Offspring Study) pokazala je da već umjereno oštećenje bubrega nosi 19% dodatnog rizika od pojave kardiovaskularnih bolesti, što daje temelj za zaključak da je kronična bolest bubrega neovisan čimbenik kardiovaskularnog rizika.[9] Takav zaključak odražava se u preporukama K/DOQI (The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) u kojima je kronična bolest bubrega izričito navedena kao neovisan čimbenik rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti.[10] Rizik od nastanka kardiovaskularne bolesti povećava se proporcionalno oštećenju funkcije bubrega te postaje značajan čim se funkcija glomerularne filtracije smanji na <60 ml/min/1,73 m^2 do glomerularne filtracije <15 ml/min/1,73 m^2, kada se eksponencijalno povećava. Naime, u terminalnom zatajivanju bubrega smrt zbog kardiovaskularnih bolesti veća je 5–500 puta.[11,12] Mortalitet u kroničnoj bolesti bubrega osam puta je veći nego što je vjerojatnost početka liječenja bubrežnom nadomjesnom terapijom.[11,13] Nedavno je objavljen vrlo dobar pregled tradicionalnih i novih kardiovaskularnih i bubrežnih čimbenika rizika, u kojem je istaknuto i naglašeno značenje kronične bubrežne bolesti kao čimbenika kardiovaskularnog rizika.[14] Razumljivo je stoga da je jedan od glavnih ciljeva konzervativnog liječenja kronične bubrežne bolesti ne samo usporavanje progresije oštećenja bolesti bubrega već i s tim povezana prevencija kardiovaskularnih bolesti.

Potpuno neovisno o uzroku bolesti bubrega, hipertenzija, proteinurija i dislipidemija ubrzavaju propadanje njegove funkcije povećavajući tako kardiovaskularni rizik. Pritom je hipertenzija glavna preinačiva odrednica kardiovaskularnog rizika. Uspješnim liječenjem hipertenzije, posebice lijekovima koji blokiraju reninsko-angiotenzinski sustav i imaju antiproteinurični učinak, usporava se napredovanje bubrežne bolesti i smanjuje kardiovaskularni rizik. Međutim, usprkos uspješnomu liječenju tlaka i smanjenju proteinurije propadanje funkcije bubrega često se nastavlja i čini se neizbježnim.[15] Iz toga proizlazi da su potrebni drugi načini liječenja kako bi se dodatno usporila ili čak zaustavila progresija oštećenja bubrega.

Dislipidemija je drugi čimbenik koji neovisno ili udružen s hipertenzijom i proteinurijom oštećuje bubreg i njegovu funkciju. Dislipidemija koja se javlja u bolesti bubrega obilježena je povišenom razinom triglicerida i LDL-kolesterola u serumu te sniženom razinom HDL-kolesterola. Izrazito je aterogena te oštećuje bubrege mehanizmom sličnim aterogenezi. Javlja se rano u bolesti bubrega i pogoršava s progresijom oštećenja bubrega

Povezanost između dislipidemije i nastanka kronične bolesti bubrega – podaci iz velikih istraživanja

Povezanost između dislipidemije i kronične bolesti bubrega ispitana je i nađena u nekoliko velikih istraživanja. U Helsinki Heart Study u kojoj je 4081 40–50-godišnji muškarac podijeljen u dvije skupine, od kojih je jedna dobivala gemfibrizol, a druga placebo, nađena je povezanost između smanjenja funkcije bubrega i dislipidemije. Za vrijeme praćenja u obje je skupine zapažen stalni porast kreatinina u serumu od 3%. U ispitanika s povišenim omjerom lipoproteina malene gustoće prema lipoproteinima velike gustoće (>4,4) zabilježeno je brže propadanje funkcije bubrega nego u onih u kojih je taj omjer bio <3,2. Nakon statističke obrade (multiple regresijske analize) utjecaji lipoproteinskog omjera i HDL-kolesterola ostali su značajni.[16] U sklopu ARIC istraživanja analizirana je povezanost između lipida u plazmi i serumskog kreatinina na 12728 ispitanika. Nađeno je da visoka razina triglicerida i niska razina HDL-kolesterola pretkazuju povećani rizik od nastanka oštećenja bubrega.[17] U istraživanju Physician, s Health Study u dva su navrata, 1982. i 1996, analizirani su laboratorijski pokazatelji u populaciji zdravih liječnika. U drugome mjerenju, nakon 14 godina klirens kreatinina se smanjio u 244 muškarca (5,4%), a u 134 (3%) izmjerena je povišena razina kreatinina u serumu (3%). Nađeno je da je vjerojatnost progresije oštećenja bubrega izravno povezana s početnom koncentracijom lipida u krvi.[18]

Učinak statina na bolest bubrega – istraživanja na životinjama

Podaci iz eksperimentalnih pokusa *in vivo* i *in vitro* upućuju na zaključak da liječenje dislipidemije statinima može promijeniti tijek kronične bolesti bubrega. Tako su Zoja i suradnici našli da u štakora s teškim oštećenjem bubrega liječenje inhibitorima konvertaze angiotenzina i simvastatinom smanjuje glomerulosklerozu, oštećenje tubula i upalnu reakciju u intersticiju, dok svaki lijek sam za sebe samo djelomično poboljšava funkciju bubrega.[19] U pokusima na svinjama također je nađeno da se funkcija bubrega popravila nakon primjene simvastatina.[20] Taj je učinak bio neovisan o smanjenju razine kolesterola i prema imunohistokemijskim analizama povezan je s inhibicijom upalnih i oksidativnih procesa, što znači da je simvastatin djelovao mehanizmima neovisnima o učinku na dislipidemiju. Simvastatin primijenjen prije ili u tijeku bolesti smanjio je oštećenje upalne reakcije u nefritisu izazvanom u miševa, ali njegova primjena nije promijenila tijek već postojeće upale bubrega.[21] Teme-

ljem rezultata tih i sličnih pokusa može se zaključiti da su statini korisni u eksperimentalnoj bolesti bubrega, što daje osnovu za pretpostavku o njihovoj djelotvornosti u ljudi koji boluju od kronične bolesti bubrega.

Učinak statina na progresiju kronične bolesti bubrega – istraživanja na ljudima

Prva velika metaanaliza povezanosti antilipemika i progresije bubrežne bolesti objavljena je 2001.[22] Fried i suradnici analizirali su trinaest prospektivnih randomiziranih istraživanja s relativno malim brojem uključenih ispitanika (15–118), praćenih kroz 3–26 mjeseci. Cilj istraživanja bio je ispitati učinak statina (11 istraživanja) odnosno drugih antilipemika na glomerularnu filtraciju i proteinuriju i/ili albuminuriju. Liječenje statinima i drugim antilipemicima dovelo je do statistički značajnog usporavanja smanjenja funkcije bubrega u usporedbi s kontrolnim skupinama. U zaključku se navodi da smanjenje razine lipida može očuvati funkciju glomerularne filtracije i smanjiti proteinuriju u bubrežnih bolesnika. Bianchi i suradnici ispitali su učinak atorvastatina na proteinuriju i progresiju bolesti bubrega.[23] Prema rezultatima tog istraživanja koje je bilo prospektivno, otvoreno i nadzirano placebom, liječenje s 10–40 mg atorvastatina u usporedbi s placebom smanjilo je proteinuriju i progresiju oštećenja funkcije bubrega u 56 bolesnika s kroničnom bolesti bubrega. Prije randomizacije bolesnici su godinu dana liječeni inhibitorima konvertaze angiotenzina ili antagonistima AT1-receptora za angiotenzin II ili kombinacijom obaju lijekova. U skupini liječenih atorvastatinom proteinurija se značajno smanjila s 2,2±0,1 na 1,2±1,0 g/24 sata (p=0.01) u odnosu na statistički neznačajno smanjenje proteinurije u kontrolnoj skupini (2,0±0,1 na 1,8±0,1 g/24 sata; p=NS). Glomerularna filtracija mjerena klirensom kreatinina značajno se smanjila u ispitanika koji nisu dobivali atorvastatin (50±1,9 na 44,2±1,6 ml/min; p=0,01) za razliku od skupine liječene atorvastatinom (51±1,8 na 49,8±1,7; NS).

Sekundarne ili *post-hoc* analize velikih istraživanja sa statinima također govore u prilog pretpostavci o djelotvornosti statina u odgađanju i usporavanju oštećenja bubrega. Primjerice, kreatinin je mjeren u 20536 ispitanika uključenih u Heart Protection Study.[24] U skupini ispitanika koja je dobivala simvastatin kreatinin je bio niži nego u skupini na placebu (p=0,0001). Utjecaj liječenja atorvastatinom na funkciju bubrega u usporedbi s placebom ispitan je u 1600 osoba s koronarnom bolešću i normalnom razinom kreatinina (<115 μmol/L) u GREACE istraživanju – Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation.[25] Prema rezultatima *post-hoc* analize klirens kreatinina u 783 ispitanika liječena atorvastatinom porastao je 12%, dok se za 5,3% smanjio u 703 ispitanika na placebu. Najveći porast klirensa kreatinina nakon 3 godine praćenja izmjeren je u ispitanika koji su na početku istraživanja imali najniži klirens (prosječno oko 61 ml/min).

Dosada najveća *post-hoc* analiza utjecaja statina na funkciju bubrega nazvana »Prospective Pravastatin Pooling Project« objavljena je 2005. Tonelli i suradnici skupili su podatke triju velikih istraživanja, i to WOSCOPS (West Of SCOtland Prevention Study), CARE (Cholesterol And Reccurent Events) i LIPID (Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease), kako bi testirali hipotezu da li pravastatin usporava propadanje funkcije bubrega tijekom pet godina (koliko su istraživanja trajala) u ispitanika s preboljelim akutnim koronarnim sindromom ili u onih u kojih je rizik od koronarne bolesti bio visok, i s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.[26] Sva tri istraživanja imala su sličan plan istraživanja, bila su dvostruko slijepa, randomizirana i uspoređivala su pravastatin 40 mg s placebom tijekom pet godina. Na početku istraživanja najviša vrijednost kreatinina bila je 1,7, 2,5 i 4,5 mg/dl. Primarna mjera ishoda bila je veličina promjene glomerularne filtracije izražena u ml/min/1,73 m^2/godinu. Umjereno oštećenje glomerularne filtracije definirano je kao glomerularna filtracija od 30 do 59,9 ml/min/1,73 m^2/godinu. Na početku istraživanja 3402 od ukupno 18569 ispitanika (18%) imala su umjereno oštećenje funkcije bubrega. U toj se skupini primjenom pravastatina uspio smanjiti gubitak glomerularne filtracije za oko 34%. Međutim, kada se smanjenje izrazi u ml/min/1,73 m^2/godinu, tada ono iznosi samo 0,22 ml/min/1,73 m^2/godinu (95%-tni interval pouzdanosti 0,07–0,37). U ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega na početku istraživanja smanjenje gubitka funkcije bubrega iznosilo je samo 6% odnosno 0,06/ml/min/m^2/godinu. U cijeloj skupini od 18569 ispitanika pravastatin je smanjio gubitak glomerularne filtracije za 8%, što iznosi 0,8 ml/min/1,73 m^2/godinu (95%-tni interval pouzdanosti 0,01–0,15). Istraživači su zaključili da pravastatin, doduše, smanjuje gubitak funkcije bubrega, ali da ipak cilj liječenja simvastatinom bolesnika s preboljelim koronarnim sindromom ili onih s velikim rizikom od koronarne bolesti ostaje smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta.

Učinak statina na kardiovaskularni rizik u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega

Djelovanje statina na kardiovaskularni rizik ispitano je u različitim stadijima bubrežne bolesti. Prema aktualnoj klasifikaciji uobičajeno je dijeliti bolest i oštećenje funkcije bubrega u pet stadija: 1. stadij označava bolest bubrega s normalnom ili povišenom glomerularnom filtracijom GF≥90 ml/min/1,73 m^2; 2. stadij – oštećenje bubrega s blago sniženom GF 60–89 ml/min/1,73 m^2; 3. stadij – umjereno snižena GF 30–59 ml/min/1,73 m^2; 4. stadij – značajno snižena GF 15–29 ml/min/1,73 m^2; 5. stadij – zatajenje bubrega 15 (ili dijaliza).

Učinak statina na kardiovaskularni rizik u kroničnoj bolesti bubrega bez ili s blago oštećenom funkcijom bubrega

U ASCOT-LLA istraživanju[27] u koje su bila uključena 19342 ispitanika s hipertenzijom i s bar tri druga čimbenika rizika od kardiovaskularne bolesti, ispitivan je učinak atorvastatina 10 mg (+ antihipertenzivna terapija) na nesmrtonosni infarkt miokarda uključujući i nijemi infarkt te smrtonosnu koronarnu bolest u usporedbi s placebom (+ odgovarajuća antihipertenzivna terapija). Osim primarnih, ispitane su sekundarne i tercijarne mjere ishoda. Osim što su sve mjere ishoda analizirane u cijeloj skupini ispitanika kao cjelini, još su posebno ispitane u 18 unaprijed određenih specifičnih skupina. Jedna od tih bila je skupina 6517 ispitanika s »renalnom disfunkcijom« definiranom kao patološki nalaz urina ili nešto viša razina kreatinina u serumu. Atorvastatin 10 mg u usporedbi s placebom statistički je značajno smanjio pojavu nesmrtonosnog (uključujući i nijemi infarkt) i smrtonosnog infarkta miokarda u toj skupini ispitanika, drugim riječima atorvastatin je značajno smanjio rizik od pojave primarne mjere ishoda u usporedbi s placebom (N= 60:97; 1,8%:3,0%, HR 0,61, CI 0,44:0,84). Istraživanje je trajalo nešto više od 3 godine, a ne 5 kako je bilo predviđeno.

Naime, učinak atorvastatina bio je toliko značajan da je nadležni odbor za sigurnost preporučio da se istraživanje završi prije predviđenog roka. Od 20536 ispitanika s velikim rizikom od kardiovaskularne bolesti uključenih u Heart Protection Study 1329 je imalo razinu kreatinina u serumu od 110 do 200 mikromola/l. Od tih 1329, 182 u skupini koja je dobivala simvastatin i 268 u skupini na placebu doživjelo je kardiovaskularnu komplikaciju. Nakon statističke obrade nađeno je da je u skupini na simvastatinu rizik od nastanka kardiovaskularnih komplikacija smanjen za oko četvrtine.[28]

Učinak statina na kardiovaskularni rizik u kroničnoj bolesti bubrega s blago ili srednje oštećenom funkcijom bubrega

Tonelli i suradnici na isti su način, kao i u radu u kojem su ispitivali učinak pravastatina na usporavanje progresije oštećenja funkcije bubrega, testirali hipotezu da li liječenje pravastatinom smanjuje kardiovaskularne komplikacije u ispitanika s kroničnom bolesti bubrega.[29] Skupivši podatke 19700 ispitanika iz triju velikih istraživanja (WOSCOPS, CARE i LIPID) u kojima su ispitanici dobivali ili 40 mg pravastatina ili placebo, našli su da je 4491 ispitanik (22,8%) imao kroničnu bolest bubrega s umjerenim oštećenjem funkcije (glomerularna filtracija od 30 do 59,9 ml/min/1,73 m^2). Primarna mjera ishoda bila je vrijeme do infarkta miokarda, koronarna smrt ili perkutana/kirurška revaskularizacija koronarnih arterija. Nakon statističke obrade nađeno je da je primjena pravastatina i u skupini s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i u osoba s normalnom funkcijom bubrega značajno smanjila incidenciju primarne mjere ishoda (13%, 95%-tni interval pouzdanosti 0,68 do 0,86 odnosno 12%, 95%-tni interval pouzdanosti 0,65 do 0,94). Osim toga, primjenom pravastatina u osoba s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega smanjen je ukupni mortalitet za 14% (95%-tni interval pouzdanosti bio je 0,74 do 1,0, p=0,045). Temeljem gore navedene analize autori su zaključili da pravastatin smanjuje incidenciju kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika s koronarnom bolešću ili onih s velikim rizikom od nastanka koronarne bolesti i s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Ako se uzme u obzir vrlo velik rizik od kardiovaskularne bolesti koji nosi kronična bolest bubrega, tada je apsolutna korist primjene pravastatina veća u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nego u onih s normalnom funkcijom bubrega.

Učinak statina na kardiovaskularni rizik u kroničnoj bolesti bubrega s jako oštećenom funkcijom bubrega

Malo je podataka o učinku statina na kardiovaskularni rizik u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega 4. ili 5. stupnja. Takvi su bolesnici najčešće iz dva razloga bili isključeni iz velikih istraživanja kojima je cilj bio procijeniti učinak statina na kardiovaskularni rizik. Prvo, zbog bojazni od nuspojava, i drugo, često su ti bolesnici već bili liječeni statinima pa istraživači nisu željeli prekinuti liječenje (što je potrebno za uključenje u istraživanja nadzirana placebom). U kontekstu nedostatka kliničkih podataka valja spomenuti studiju Stegmayra i suradnika iz 2005. g. provedenu na 143 bolesnika podijeljena u 2 skupine, jednu (70 ispitanika) koja je dobivala atorvastatin 10 mg i drugu (73 ispitanika) na placebu.[30] Uključeni ispitanici imali su glomerularnu filtraciju <30 ml/min/1,73 m^2 što se klasificira kao 4. ili 5. stupanj oštećenja funkcije bubrega. Od 143 ispitanika njih 110 liječeno je dijalizom. Vrijeme praćenja bilo je 3 godine. Glavne mjere ishoda bile su: akutni infarkt miokarda, kirurška revaskularizacija ili perkutana transluminalna koronarna angioplastika te smrt iz bilo kojeg uzroka. Zabilježeno je 106 (74%) mjera ishoda, 49 u ispitanika liječenih atorvastatinom i 57 u ispitanika na placebu, od toga 88 u bolesnika liječenih hemodijalizom i 18 u predijalitičkih bolesnika. Postojao je trend prema smanjenju rizika u predijalitičkoj populaciji ispitanika liječenih atorvastatinom. U zaključku autori navode da usprkos sniženju razine LDL-a i ukupnog kolesterola liječenje atorvastatinom nije smanjilo vjerojatnost nastanka kardiovaskularnih bolesti ili smrti u ispitanika s uznapredovalom kroničnom bolesti bubrega.

Učinak statina na kardiovaskularni rizik u bolesnika liječenih hemodijalizom

Spoznaja o djelotvornosti i sigurnosti statina u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti[31] vrlo je dobro poznata i utemeljena na razultatima prospektivnih, randomiziranih istraživanja. Istraživanja takve vrste provedenih na *velikom broju bolesnika liječenih hemodijalizom* do 4D istraživanja nije bilo. Zaključci o djelotvornosti ili nedjelotvornosti statina u bolesnika na hemodijalizi temeljili su se na rezultatima epidemioloških – opservacijskih istraživanja. Rezultati nekih epidemioloških istraživanja u bolesnika liječenih hemodijalizom pokazali su povezanost između *niskog* kolesterola i veće smrtnosti Ta povezanost protumačena je time što malnutricija, sustavna upala i kronična bolest bubrega različitim mehanizmima dovode do smanjenog stvaranja lipoproteina u jetri. S druge strane, U.S. Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave-2 study, opservacijska retrospektivna analiza podataka bolesnika koji se liječe hemodijalizom a čiji su podaci prikupljeni u U.S. Renal Data System Morbidity and Mortality Study, pokazala je da se primjenom statina smanjuje kardijalna smrt u 36% bolesnika na hemodijalizi u usporedbi s onima koji se ne liječe statinima.[32] Prema tim rezultatima primjenom statina smanjuje se ukupna i specifična kardijalna smrtnost u bolesnika liječenih hemodijalizom. Drugim riječima, dostupni podaci postojećih istraživanja nisu odgovorili na pitanje smanjuje li se liječenjem statinima vjerojatnost nastanka kardiovaskularnih bolesti i smrtnost u bolesnika s terminalnim oštećenjem funkcije bubrega liječenih hemodijalizom, dapače, postojeći podaci su oprečni. Stoga su s iznimnim zanimanjem očekivani rezultati 4D istraživanja.

4 D ili Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie[33] istraživanje je provedeno u Njemačkoj u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe hemodijalizom. Potaknuto je od samih istraživača svjesnih dvojbi o učinku statina u populaciji bolesnika na hemodijalizi. To je dvostruko slijepo, randomizirano, prospektivno istraživanje kontrolirano placebom. U istraživanju je sudjelovalo 1255 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji su dobivali ili 20 mg atorvastatina ili placebo. Svrha istraživanja bila je procijeniti korist od statina u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 liječenih hemodijalizom. Smrt zbog srčanih uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda i inzult bili su primarna mjera ishoda. Sekundarne mjere ishoda bile su smrt iz bilo kojeg uzroka te kombinacija svih kardijalnih i cerebrovaskularnih bolesti. U prosječnom vremenu praćenja od 4 godine primarnu mjeru ishoda doživjelo je 469 bolesnika (37%), i to 226 u skupini koja je dobivala atorvastatin i 243 u skupini koja je dobivala placebo (relativni rizik 0,92, 95%-tni interval pouzdanosti 0,77–1,10; p=0,37). Atorvastatin nije imao značajan učinak na pojedinačne komponente primarne mjere ishoda, osim što je relativni rizik od smrtonosnog inzulta u skupini koja je dobi-

vala statin bio čak 2,23 (95%-tni interval pouzdanosti 1,05–3,93; p=0,04). Atorvastatin je smanjio pojavu kombinacije svih kardiovaskularnih komplikacija (relativni rizik 0,82; 95%-tni interval pouzdanosti 0,68–0,99; p=0,03, što je nominalno značajno). Pojava kombinacije svih cerebrovaskularnih komplikacija liječenjem atorvastatinom nije se smanjila (relativni rizik 1,12, 95%-tni interval pouzdanosti 0,81–1,55; p=0,49) niti ukupna smrtnost (relativni rizik 0,93; 95%-tni interval pouzdanosti 0,79–1,08; p=0,33). U zaključku se navodi da liječenje atorvastatinom nije postiglo statistički značajan učinak na kombinaciju kardiovaskularnih mjera ishoda (smrt uzrokovana kardijalnim uzrocima, nesmrtonosni infarkt miokarda i inzult) u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe hemodijalizom ili, drugim riječima, atorvastatinom se nije značajno smanjila pojava kardiovaskularnih komplikacija u ispitivanoj skupini bolesnika. Takav je zaključak potpuno suprotan zaključcima koji su doneseni temeljem analize podataka velikih istraživanja o učinku statina u ispitanika koji nemaju uznapredovalu kroničnu bolest bubrega. Primjerice, prema rezultatima CARDS studije (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) atorvastatin 10 mg vrlo je djelotvoran i siguran u smanjenju rizika od pojave prve kardiovaskularne komplikacije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji nemaju značajno oštećenje funkcije bubrega.[34] U 4D istraživanju učestalost inzulta bila je značajno veća u skupini liječenoj atorvastatinom nego u ispitanika na placebu, što se ne slaže s rezultatima CARDS istraživanja (u skupini liječenih statinom relativni rizik od inzulta bio je 0,52). Razlika u djelotvornosti statina između ispitanika liječenih hemodijalizom i onih sa sačuvanom funkcijom bubrega objašnjava se različitim etiologijom i patogenezom kardijalne smrti u te dvije ispitivane populacije. Naime, u bolesnika na hemodijalizi od svih kardijalnih smrti samo je četvrtina posljedica akutnog infarkta miokarda i većinom je posljedica kardiomiopatije i dekompenzacije srca povezanih više s visokim krvnim tlakom, volumnim opterećenjem i anemijom nego s povišenim kolesterolom.[35] Upravo zbog toga u pokušaju objašnjenja nedjelotvornosti atorvastatina u 4D istraživanju kao glavni uzrok navodi se bitna razlika u patogenezi vaskularnih promjena u bolesnika s terminalnom renalnom insuficijencijom u odnosu na one bez oštećenja funkcije bubrega. Stoga je jedna od glavnih poruka 4D istraživanja da je prekasno započeti liječenje statinom u stadiju terminalne renalne insuficijencije ako se želi spriječiti pojava kardiovaskularnih komplikacija.

Učinak statina na kardiovaskularni rizik i na bubrežne komplikacije u ispitanika s transplantiranim bubregom

Prva sustavna analiza provedena s ciljem da se utvrdi utječe li liječenje statinima na kardiovaskularne i bubrežne komplikacije (odbacivanje transplantiranog bubrega) u ispitanika s transplantiranim bubrezima objavljena je 2004.[36] Ispitani su rezultati trinaest randomiziranih, kontroliranih intervencijskih istraživanja. Izuzevši ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation) istraživanje (2002 ispitanika), broj uključenih ispitanika bio je relativno malen (od 30 do 363). Autori su zaključili da postojeći podaci ne govore u prilog djelotvornosti statina u smanjenju epizoda akutnog odbacivanja bubrega, ali da postoje naznake za povoljan učinak na čimbenike kardiovaskularnog rizika i posljedično pretpostavljeno smanjenje kardiovaskularnih komplikacija. Međutim, prema podacima ALERT istraživanja, dosada najvećeg po broju uključenih transplantiranih ispitanika, primjenom fluvastatina broj koronarnih intervencija i smrtnost općenito nisu se statistički značajno smanjili u odnosu na skupinu na placebu.[37] Ipak u skupini liječenih fluvastatinom u odnosu na skupinu na placebu broj bolesnika umrlih zbog kardijalnih uzroka, kao i broj nesmrtonosnih infarkta miokarda bio je manji (p=0,05). Nije bilo razlika u broju intervencija na koronarnim arterijama. Jedno od objašnjenja za takav rezultat bio je da je broj kardiovaskularnih komplikacija bio premalen u odnosu na očekivani zbog čega planirana statistička obrada nije bila odgovarajuća. Istraživanje je nastavljeno još dvije godine kao ALERT Extension Study.[38] 1962 ispitanika nastavila su s uzimanjem fluvastatina 80 mg. Nakon ukupno 6,7 godina prosječnog vremena praćenja, liječenjem fluvastatinom smanjen je rizik od velikih kardijalnih komplikacija za 21% odnosno 29% za kardijalnu smrt i nesmrtonosni infarkt miokarda. Na osnovi tih rezultata opravdana je primjena fluvastatina s ciljem sprečavanja kardiovaskularnih bolesti u transplantiranih bolesnika. Između skupine liječene fluvastatinom i one na placebu nije bilo razlika u ukupnoj smrtnosti i gubitku transplantiranog bubrega.

Učinak statina na nastanak i progresiju kronične bolesti bubrega i na kardiovaskularne komplikacije u kroničnoj bolesti bubrega

Kao što je već u uvodu spomenuto analiza rezultata gore spomenutih istraživanja trebala bi odgovoriti na dva osnovna pitanja. Prvo, sprečava li se primjenom statina i odgađa nastanak kronične bolesti bubrega i usporuje ili sprečava progresija oštećenja već postojeće bolesti, i drugo, može li se primjenom statina smanjiti rizik od nastanka kardiovaskularnih komplikacija u pojedinim stadijima oštećenja bubrega odnosno u bolesnika liječenih hemodijalizom ili transplantacijom bubrega. Na prvo pitanje odgovor je pozitivan. Podaci više različitih istraživanja govore u prilog djelotvornosti statina u sprečavanju i odgađanju kronične bolesti bubrega, kao i u usporavanju propadanja funkcije bubrega u već postojećoj bolesti. Čini se da je korist od statina veća u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega. U odgovoru na drugo pitanje djelotvornost statina treba posebno analizirati i razmatrati u pojedinim stadijima oštećenja funkcije bubrega. Statini smanjuju rizik od nastanka kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i nešto manje u onih s blagim oštećenjem. Čini se da liječenje statinima ne smanjuje kardiovaskularne komplikacije u bolesnika na hemodijalizi odnosno u 4. ili 5. stadiju oštećenja funkcije bubega. Iz toga proizlazi zaključak da je prekasno *započeti* liječenje statinima u uznapredovalom oštećenju funkcije bubrega te da bolesnike s kroničnom bolesti bubrega i dislipidemijom treba liječiti čim se poremećaj primijeti. Prema raspoloživim podacima u bolesnika s transplantiranim bubrezima i stabilnom funkcijom transplantiranog bubrega liječenje statinima smanjuje kardiovaskularne komplikacije. Drugim riječima ostaje otvoreno pitanje djelotvornosti statina u jako uznapredovaloj kroničnoj bolesti bubrega. Na to pitanje trebali bi odgovoriti rezultati velikih istraživanja koja su u tijeku. To su AURORA – A study to evaluate the Use of Rovastatin in subjects On Regular hemodialysis i SHARP – Study of Heart and Renal Protection.[39,40] U dvostruko slijepom, randomiziranom, prospektivnom, multicentričnom SHARP istraživanju koje je počelo 2003. bit će uključene 3000 ispitanika s terminalnim zatajenjem funkcije bubrega i 6000 s kroničnom bolesti bubrega. Bolesnici će dobivati simvastatin 20 mg i ezetimib 10 mg ili placebo. Mjera ishoda je vrijeme do po-

jave kardiovaskularnih komplikacija. Rezultati se očekuju 2010. U AURORA istraživanje, također započeto 2003, planiraju se uključiti 3000 bolesnika na hemodijalizi. Radi se o dvostruko slijepom, randomiziranom, prospektivnom, multicentričnom istraživanju u kojem će ispitanici dobivati ili rosuvastatin 10 mg ili placebo. Rezultati se očekuju 2008. Na kraju treba istaknuti da je prema rezultatima dosada provedenih istraživanja primjena statina u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega sigurna i ne bilježi se značajno više nuspojava nego u općoj populaciji.

LITERATURA

1. *Kearney PM, Baignet C.* Statins: are any questions unanswered? Curr Opinion Lipidol 2006;17:418–25.
2. *Campese VM, Nadim MK, Epstein M.* Are 3-Hydroxy-methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors Renoprotective? J Am Soc Nephrol 2005; 156,11–7.
3. *Coresh J, Astor BC, Greene T i sur*. Prevalence of chronic kidney disease and decreased renal function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 2003;41:1–12.
4. *Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC i sur.* Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among US adults, 1999–2000. J Am Soc Nephrol 2005;16:180–8.
5. *Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG i sur.* Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. J Am Soc Nephrol 2003;14Suppl2:131–8.
6. *Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege i sur.* PREVEND Study Group. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. Kidney Int 2004;66 Suppl 92:18–21.
7. *Kurella M, Lo JC, Chertow GM.* Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. J Am Soc Nephrol 2005;16:2134–40.
8. *Fox CS, Larson MG, Leip EP i sur.* Predictors of new-onset kidney disease in a community based population. JAMA 2004;291:844–50.
9. *Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG i sur.* Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. J Am Soc Nephrol 2004;15: 1307–15.
10. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;41(Suppl3): S1–S91.
11. *Go AS, Chertow GM, Fan D i sur.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;23;1296–305.
12. *Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.* Epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 1998;9:S16–S23.
13. *Keith D, Nichols GA, Guillon CM i sur.* Longitudinal follow up-and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Ann Intern Med 2004;66:1310–14.
14. *Zoccali C.* Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective. Kidney Int 2006;70:26–33.
15. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR i sur.* Renoprotective effects of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851–60.
16. *Manttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V.* Effects of hypertension and dyslipidaemia on the decline in renal function. Hypertension 1995; 26:670.
17. *Munter P, Coresh J, Clinton Smith J, Eckfeldt J, Klag MJ.* Plasma lipids and the risk of developing renal dysfunction: The atherosclerosis risk in communities study. Kidney Int 2000;58:293–301.
18. *Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC i sur.* Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. J Am Soc Nephrol 2003; 14:2084–91.
19. *Zoja C.* Effects of combining ACE inhibitor and statin in severe experimental nephropathy. Kidney Int 2002;61:1635–45.
20. *Wilson SH, Chade AR, Feldstein A i sur.* Lipid-lowering-independent effects of simvastatin on the kidney in experimental hypercholesterolaemia. Nephrol Dial Transplant 2003;18:703–9.
21. *Christensen M.* Simvastatin protection against acute immune mediated glomerulonephritis in mice. Kidney Int 2006;69:457–63.
22. *Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL.* For the Lipids and renal disease progression meta-analysis study group. Effects of lipid reduction on the progression of renal disease: A metaanalysis. Kidney Int 2001;59: 260–9.
23. *Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM.* A controlled prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;41:565–70.
24. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 360;7–22.
25. *Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA i sur.* The effects of statins versus untreated dislipidamia on renal function in patients with coronary heart disease. A sugroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. J Clin Pathol 2004;57:728–34.
26. *Tonelli M, Isles Ch, Craven T i sur.* Effects of pravastatin on rate of Kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. Circulation 2005;112:171–8.
27. *Sever PS, Dahlof B, Poulter NR i sur.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcoms Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2003;361:1149–58.
28. *Collins R, Armitage J, Parish S, i sur.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2005–16.
29. *Tonelli M, Isles Ch, Curhan GC i sur.* Effects of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. Circulation 2004;110:1557–69.
30. *Stegmayr BG.* Low dose atorvastatin in severe chronic kidney disease patients: a randomized, controlled endpoint study. Scand J Urol Nephrol 2005;39:489–97.
31. *Baignet C.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005;366:1267–78.
32. *Selinger SL, Weiss NS, Gillen DL i sur.* HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. Kidney Int 2002;61:297–304.
33. *Wanner Ch, Krane V, Marz W i sur.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005;353: 238–48.
34. *Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN i sur.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomisd placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685–96.
35. *Baignet C, Landray M, Warren M.* Statin therapy in kidney disease populations: potential benefits beyond lipid lowering and the need for clinical trials. Curr Opinion Nephrol Hypertens 2004;13:601–5.
36. *Lentine KL, Brennan DC.* Statin use after renal transplantation: a systematic quality review of trial based evidence. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2378.
37. *Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG i sur.* Effects of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2024–31.
38. *Holdaas H, Fellstrom B, Cole E i sur.* Long-term cardiac outcomer in renal transplant recipients receiving fluvastatin: The ALERT Extension Study. Am J Transplan 2005;5:2929–36.
39. *Fellstrom BC, Holdaas H, Jardine AG.* Why do we need a statin trial in hemodialysis patients? Kidney Int 2003;Suppl 84:204–6.
40. *Baignet C, Landry M.* Study of Heart and Renal Protection (SHARP). Kidney Int 2003; Suppl 84:207–10.

LIJEČENJE POVIŠENOG KRVNOG TLAKA U AKUTNIM NEUROLOŠKIM BOLESTIMA

TREATMENT OF HYPERTENSION IN ACUTE NEUROLOGICAL DISEASES

DRAGUTIN KADOJIĆ*

Deskriptori: Hipertenzija – komplikacije, farmakoterapija; Hipertenzivna encefalopatija – etiologija, patofiziologija, farmakoterapija; Cerebrovaskularni poremećaji – etiologija, patofiziologija, farmakoterapija; Antihipertenzivi – terapijska upotreba

Sažetak. Stalna opskrba mozga krvlju u zdravih je osoba zajamčena moždanom autoregulacijom čije granice nisu potpuno čvrste i mogu se mijenjati u okviru dinamičke fiziološke kontrole. U akutnim neurološkim bolestima kao što su hipertenzivna encefalopatija, infarkt mozga, intracerebralna hemoragija i subarahnoidalna hemoragija, prilikom regulacije krvnog tlaka veliku pozornost treba posvetiti očuvanju cerebralnoga perfuzijskog tlaka (koji predstavlja razliku između srednjeg arterijskog tlaka i intrakranijalnog tlaka). Radi maksimalnog očuvanja neuroloških funkcija važno je poznavati anatomske i patofiziološke specifičnosti moždanog krvotoka i u skladu s tim pristupati liječenju povišenoga krvnog tlaka. U slučaju ishemijskoga moždanog udara povišeni krvni tlak treba snižavati postupno, nekoliko dana, imajući u vidu postojanje ishemijske penumbre. Idealan antihipertenziv za snižavanje krvnog tlaka u akutnim neurološkim bolestima treba imati sljedeća svojstva: točno vrijednosno i vremensko upravljanje krvnim tlakom, izostanak *rebound* fenomena, ne smije izazvati učinak premašivanja s inicijalno jakom hipotenzijom niti djelovati na srčani mišić i pogoršavati intrakranijalni tlak. U svakodnevnome kliničkom radu s ovim bolesnicima treba se pridržavati preporuke za zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom koje su pripremili Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatsko društvo za prevenciju moždanog udara.

Descriptors: Hypertension – complications, drug therapy; Hypertensive encephalopathy – etiology, physiopathology, drug therapy; Cerebrovascular disorders – etiology, physiopathology, drug therapy; Antihypertensive agents – therapeutic use

Summary. Continuous brain blood supply in healthy individuals is warranted by brain autoregulation, the borders of which are not completely strict and can be changed as a part of dynamic physiological control. In acute neurological diseases like hypertensive encephalopathy, brain infarction, intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage, a great attention should be paid to cerebral perfusion pressure preservation (which represents a difference between mean arterial pressure and intracranial pressure) when blood pressure is regulated. To preserve neurological function it is necessary to know anatomic and pathophysiological qualities of brain circulation and to approach the treatment of hypertension. In case of ishemic stroke hypertension should be reduced gradually, through several days, having in mind the distance of ischemic penumbra. The ideal antihypertensive for the reduction of hypertension in acute neurological diseases should have the following characteristics precise value and time control of blood pressure, not to have a rebound-phemonenon, not to cause the effect of exceeding with initially severe hypotension, not to have impact on heart muscle and not to worsen intracranial pressure. In everyday clinical work with these patients one should act according to the instructions for management of patients with stroke prepared by the Croatian Society for Neurovascular Disorders of the Croatian Medical Association and the Croatian Society for the Prevention of Stroke.

Liječ Vjesn 2006;128:351–356

Povišeni krvni tlak (arterijska hipertenzija) glavni je čimbenik rizika od moždanog udara i drugih akutnih cerebrovaskularnih poremećaja. Opasnost od moždanog udara višestruko je povećana u hipertoničara, a rizik je to veći što je krvni tlak viši. Budući da se krvni tlak može relativno jeftino i uspješno liječiti, odgovarajuće antihipertenzivno liječenje jedan je od najvažnijih specifičnih ciljeva u primarnoj i sekundarnoj prevenciji cerebrovaskularnih bolesti.[1] Prema podacima iz literature, primjerenim antihipertenzivnim liječenjem moguće je smanjiti učestalost moždanog udara za oko 40%.[2,3]

Liječenje povišenoga krvnog tlaka u akutnim neurološkim bolestima bitno se razlikuje od liječenja arterijske hipertenzije u primarnoj i sekundarnoj prevenciji cerebrovaskularnih bolesti. Razlog su tomu brojne anatomske i patofiziološke specifičnosti moždane vaskulature i etiopatogenetski mehanizmi nastanka pojedinih neuroloških bolesti. Znanstvenim istraživanjima i kliničkim zapažanjima utvrđeno je da pretjerana antihipertenzivna terapija u takvim slučajevima može biti neučinkovita, pa i štetna za bolesnika. Zbog toga su stručna društva i pojedini istaknuti neurološki stručnjaci donijeli preporuke i kliničke smjernice koje liječnici praktičari trebaju poznavati i pridržavati ih se u svome svakodnevnom radu. Budući da više od tri četvrtine bolesnika s akutnim moždanim udarom prilikom prijma u bolnicu ima arterijsku hipertenziju, od velike je važnosti da liječnici primarne zdravstvene zaštite, koji se prvi susreću s bolesnikom oboljelim od akutne neurološke bolesti, liječnici neurolozi i specijalisti drugih specijalnosti koji su uk-

* **Klinika za neurologiju, Klinička bolnica Osijek** (prof. dr. sc. Dragutin Kadojić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Kadojić, Klinika za neurologiju, Klinička bolnica Osijek, J. Huttlera 4, 31 000 Osijek, e-mail: kadojic.dragutin@kbo.hr

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 12. listopada 2006.

ljučeni u liječenje ovih bolesnika poznaju i provode optimalnu i na znanstvenim dokazima utemeljenu antihipertenzivnu terapiju.

Cerebralni krvotok i moždana autoregulacija

Moždana vaskulatura ima brojne anatomske specifičnosti, a moždani krvotok ima različite zaštitne mehanizme. Mozak čini 2% tjelesne mase, a koristi otprilike 15% udarnog volumena u mirovanju. Prosječni je volumni protok krvi kroz mozak odrasle osobe 900 do 1000 mililitara u minuti, što iznosi otprilike 60 mililitara krvi u minuti na svakih 100 grama moždane mase. Stalna prokrvljenost mozga u zdravih je osoba zajamčena fiziološkom autoregulacijom perfuzijskog tlaka koji se kreće u rasponu od 70 do 180 mmHg. Moždana autoregulacija osigurava ujednačen moždani protok unatoč velikim promjenama sistemskoga krvnog tlaka i velikim promjenama perfuzijskog tlaka. Njezine granice moduliraju se s pomoću simpatičkoga živčanog sustava, renin-angiotenzinskog sustava u stijenkama krvnih žila i drugim čimbenicima koji utječu na vazodilataciju i vazokonstrikciju. Autoregulacijska krivulja ima uzlazni tijek do vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka od 70 mmHg, zatim ima izgled ravne crte do vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka od 150 mmHg, a potom ponovno uzlazni tijek. Granice autoregulacije nisu potpuno čvrste i mogu se mijenjati u okviru dinamičkoga fiziološkog nadzora.[4] Moždana autoregulacija može u određenim stanjima biti preinačena ili oštećena. U kroničnih hipertoničara njezine su granice pomaknute udesno i postavljene na višim vrijednostima, a u slučaju dugotrajne šećerne bolesti horizontalna se ravnina autoregulacijske krivulje skraćuje. Za urednu opskrbu mozga u hipertenzivnih je osoba potreban viši krvni tlak negoli u normotenzivnih, pa u tim slučajevima krvni tlak valja snižavati vrlo sporo i oprezno. U slučaju sloma moždane autoregulacije previsoke vrijednosti krvnog tlaka nisu praćene kompenzatornom vazokonstrikcijom, dolazi do porasta transmuralnog tlaka, moždane arterije nepravilno se šire poprimajući izgled biserne ogrlice, dolazi do ekstravazacije tekućine i edema mozga. Zbog nejednakog autoregulacijskog otpora istodobno se razvijaju lokalne ishemijske promjene i diseminirane mikrotromboze. Po svemu sudeći, oštećenje ili gubitak moždane autoregulacije jedinstven je patofiziološki mehanizam neovisan o karakteru i vrsti moždanog oštećenja. U slučaju sloma moždane autoregulacije perfuzijski tlak izravno djeluje na prokrvljenost mozga te je u tim stanjima nužno održavati perfuzijski tlak stalnim i na dovoljno visokoj razini.

Najčešće neurološke bolesti povezane s arterijskom hipertenzijom

Hipertenzivna encefalopatija

Hipertenzivna encefalopatija klinički je sindrom koji nastaje u slučaju naglog povišenja krvnog tlaka koje premašuje granicu autoregulacije moždanog krvotoka. Ovaj poremećaj obično se javlja kada sistolički krvni tlak poraste na vrijednosti iznad 230 mmHg, a dijastolički iznad 120 mmHg. U kliničkoj slici hipertenzivne encefalopatije javljaju se neurološki simptomi i simptomi oštećenja drugih organa (srce, bubrezi). Najčešći cerebralni simptomi posljedica su povišenog intrakranijalnog tlaka: glavobolja, vrtoglavica, mučnina, povraćanje, epileptički napadaj, poremećaji svijesti i poremećaji disanja. Uz to su u bolesnika s hipertenzivnom encefalopatijom česti ispadi vida: nejasan ili zamagljen vid, scintilacijski skotomi, optičke halucinacije pa i kortikalna sljepoća. Kliničkim pregledom nalazi se opća hiperrefleksija, a mogu se javiti i žarišni znakovi, najčešće hemipareza i zakočenost očnih mišića. Na očnom dnu nalazi se edem papile, hemoragija ili eksudati retine, katkad i infarkt optikusa. Komplikacije ovog poremećaja su teške: edem pluća, akutna anurija, akutna srčana insuficijencija.

Patogeneza akutne hipertenzivne encefalopatije još nije u cijelosti objašnjena. Iako je nekad prevladavala hipoteza o moždanom vazospazmu i posljedičnoj ishemiji, u današnje vrijeme prevladava hipoteza forsirane vazodilatacije: zbog sloma moždane autoregulacije dolazi do snažne vazodilatacije, prvo lokalizirane, a poslije globalne. Moždani krvotok se povećava i oštećuje krvno-moždanu barijeru. Daljnjim povišenjem krvnog tlaka, krvni optok mozga se pasivno povećava, prenosi se na kapilare i uzrokuje transudaciju proteina plazme, što dovodi do moždanog edema. On je u početku fokalni, a kasnije generalizirani. Oštećenje endotela arteriola i bujanje stanica intime preko arterijske okluzije vodi prema malignoj hipertenziji s promjenama na bubrezima, retini, srcu i drugim organskim sustavima.

Hipertenzivna encefalopatija relativno je rijetka i ova dijagnoza ne smije biti postavljena prije negoli je isključen intrakranijalni vaskularni događaj, u prvom redu intrakranijalno krvarenje te ishemijski cerebrovaskularni inzult.

Moždani infarkt

Moždani infarkt posljedica je ishemije i nekroze moždanog tkiva zbog smanjenja moždane cirkulacije ispod kritične granice. Do infarkta obično dolazi zbog tromboze ili embolije moždane arterije, ali katkad i zbog izrazitog pada protoka krvi kroz mozak u slučaju kritične stenoze velikih moždanih arterija ili u slučaju izrazite srčane slabosti. Postupno sužavanje velikih moždanih arterija neće dovesti do infarkta ako je bilo dovoljno vremena za razvoj anastomoza. Nasuprot tomu, nagla okluzija do tada zdrave krvne žile dovest će do infarkta jer anastomoze nisu razvijene. Glavni simptomi i znakovi moždanog infarkta mogu se svesti na nalaz žarišnih neuroloških ispada: pareze ili paralize, utrnulosti, poremećaja govora, smetnji vida, vrtoglavice, poremećaja svijesti i drugo. Gotovo 80% bolesnika koji su doživjeli moždani infarkt u trenutku prijma u bolnicu ima povišeni krvni tlak. Mnogobrojni su uzroci povišenoga krvnog tlaka u osoba s akutnim moždanim udarom: prijašnja hipertenzija, bol, mučnina i povraćanje, povišen intrakranijalni tlak, konfuzija, anksioznost, psihička situacija (susret s bolnicom i liječnikom) i posljedično oslobađanje stresnih hormona kao što su kateholamini i kortizol. Povišeni krvni tlak može, također, biti kompenzatorni mehanizam koji osigurava odgovarajuću perfuziju mozga. Zbog sloma moždane autoregulacije moždani protok ovisi o vrijednostima krvnog tlaka. Viša razina krvnog tlaka štiti mozak od oštećenja pa naglo snižavanje krvnog tlaka može rezultirati pogoršanjem neuroloških funkcija. U sljedećim danima u ovih se bolesnika vrijednosti krvnog tlaka obično snizuju, katkad i potpuno normaliziraju bez davanja lijekova.

Intracerebralna hemoragija

Visoki krvni tlak može uzrokovati ili potaknuti intracerebralnu hemoragiju. Ona predstavlja 10–15% moždanih udara i ima znatno lošiji ishod negoli ishemijski moždani udar. Najčešće je intracerebralna hemoragija izravna posljedica arterijske hipertenzije i postupnog razvoja hijaline degeneracije malih moždanih arterija na određenim »tipičnim«

mjestima. Ova su mjesta »locus minoris resistentiae« cerebralne vaskulature. Zbog nepovoljnih anatomskih odnosa i odvajanja malih krvožilnih ogranaka od glavnog arterijskog stabla pod pravim kutem, višegodišnja hipertenzija potiče razvoj tzv. Charcot-Bouchardovih mikroaneurizmi na ovim arterijama. U slučaju kritičnog porasta krvnog tlaka ove mikroaneurizme mogu prsnuti pa nastaje »tipična« intracerebralna hemoragija koja je u pravilu lokalizirana u području bazalnih jezgara, ponsa ili cerebeluma. Osim ovih tipičnih hipertenzivnih intracerebralnih krvarenja, u kliničkoj se praksi susreću i intracerebralne hemoragije drugih »netipičnih« lokalizacija koje nastaju zbog brojnih drugih uzroka. Svako masivno intracerebralno krvarenje dovodi do porasta intrakranijalnog tlaka, a u regulaciji hipertenzije u ovih se bolesnika ne smiju rabiti tvari koje uzrokuju intrakranijalnu vazodilataciju. Pri tome treba voditi računa da se i perfuzijski tlak mozga održava u normalnim granicama.

Subarahnoidalna hemoragija

Subarahnoidalno krvarenje najčešće je posljedica prsnuća aneurizme ili arteriovenske malformacije. U kliničkoj slici prevladavaju simptomi podražaja moždanih ovojnica, a zbog uništenja morfološkog ustroja u području vrećice aneurizme prijeti opasnost od recidivnog krvarenja. Bolest prate komplikacije kao što su primarni i sekundarni cerebralni vazospazam i moždani edem. Ako nije moguće odmah obaviti operativnu okluziju aneurizme, u liječenju ovih pacijenata teži se nižemu perfuzijskom tlaku, a za snižavanje krvnog tlaka ne smiju se rabiti vazodilatatori. U slučaju razvoja sekundarnog vazospazma nužno je osigurati zadovoljavajuću prokrvljenost mozga i izbjeći razvoj moždanog infarkta i posljedičnog odgođenog neurološkog deficita. Pri tome je korisna optimizacija viskoznosti krvi i davanje nimodipina koji može uzrokovati neočekivani pad krvnog tlaka.

Antihipertenzivni lijekovi

Više je razloga za snižavanje krvnog tlaka u akutnim neurološkim bolestima. U slučaju hipertenzivne encefalopatije visoki krvni tlak može pogoršati edem mozga i povisiti intrakranijalni tlak, a povećava se i opasnost od epileptičkih napadaja. U slučaju moždanog infarkta izrazito visoki krvni tlak povećava opasnost od ponovnog infarkta, krvarenja u tom području ili nastanka edema s daljnjim porastom intrakranijalnog tlaka. Prilikom subarahnoidalnog krvarenja i masivnog intracerebralnog krvarenja u slučaju neregulirane hipertenzije prijeti opasnost od recidivnog krvarenja i nastanka cerebralnog edema s daljnjim porastom intrakranijalnog tlaka.

U medikamentnom liječenju hipertenzije mogu se rabiti sljedeće skupine lijekova: diuretici, beta-blokatori, ACE-inhibitori, Ca-antagonisti, antagonisti AII-receptora i alfa-adrenergički blokatori.

Diuretici mijenjaju ravnotežu natrija uzrokujući smanjenje izvanstaničnog volumena tekućine i srčanog volumena. Njihov utjecaj na intrakranijalni tlak posljedica je promjene stvaranja likvora u plexusu choroideusu. Prema nekim istraživanjima, unatoč davanju diuretika može doći do porasta intrakranijalnog tlaka. S obzirom na to da se njihovo djelovanje na krvni tlak ne može točno predvidjeti, treba ih izbjegavati, prilikom nadzora krvnog tlaka, u akutnim bolestima mozga.

Lijekovi koji djeluju na simpatikus čine veliku skupinu lijekova s različitim djelovanjem na središnji živčani sustav. Klonidin potiče alfa-2-adrenergičke receptore u moždanom deblu i tako smanjuje simpatičku aktivnost i koncentraciju norepinefrina u središnjem živčanom sustavu. Blokatori simpatičkih ganglija prekidaju adrenergički nadzor i uzrokuju vazodilataciju. Blokatori perifernih adrenergičkih neurona uzrokuju vensku dilataciju. Betaadrenergički antagonisti mogu biti selektivni (metoprolol, atenolol, bisoprolol, acebutalol) i neselektivni (pindolol, propanolol, oksprenolol, sotalol, timolol) te oni s dodatnim učinkom (labetalol, karvedilol). Oni imaju određene popratne pojave koje ih čine neprikladnim za liječenje moždanog infarkta. Alfaadrenergički antagonisti (prazosin, bunazosin, doksazosin, pfentolamin, urapidil) selektivno blokiraju alfa-1-adrenergičke receptore u alveolama i venama uz smanjenje perifernog otpora.

Urapidil je središnji serotonin-1-receptorski agonist s dodatnim svojstvom perifernog alfa-1-adrenergičkog blokatora, a zbog malog učinka na intrakranijalni tlak i dobre upravljivosti vrlo je pogodan za snižavanje krvnog tlaka kod akutnih cerebrovaskularnih bolesti. Kombinirani alfa i beta-adrenergički antagonisti (karvedilol, labetalol) odgovarajućom vazodilatacijom smanjuju aktivnost muskulature krvnih žila i prilikom akutnih cerebrovaskularnih bolesti alternativa su urapidilu ako je na raspolaganju intravenski oblik lijeka.

Vazodilatatori mogu biti arterijski (dihidralazin), arterijsko-venski (natrijev nitroprusid) ili blokatori kalcijevih kanala: dihidropiridinski (amlodipin, lacidipin, nifedipin, nisoldipin, nitredipin) i nedihidropiridinski (verapamil, diltiazem). Razvrstavaju se i kao Ca-blokatori prve (verapamil, diltiazem, nifedipin), druge (dihidropiridin, nifedipin retard, felodipin, nikardipin) i treće (amlodipin) generacije. Antihipertenzivi s vazodilatacijskim djelovanjem ne uzrokuju samo periferijsku vazodilataciju s padom krvnog tlaka, nego potiču i intrakranijalnu vazodilataciju. Na taj način oni snižavaju perfuzijski tlak smanjujući prokrvljenost mozga. Ovi lijekovi imaju lošu osobinu nepredvidivosti odnosa doze i djelovanja s čestom hipotonijom, tahikardijom, glavoboljom. Zbog aktiviranja simpatičkoga živčanog sustava, negativnog inotropnog i kronotropnog djelovanja te intrakranijalne vazodilatacije s intracerebralnim *steal* učinkom, ovi se lijekovi, a posebice nifedipin, u današnje vrijeme smatraju nepogodnim za liječenje akutnih cerebrovaskularnih bolesti. Povećanjem volumena dolazi do eksponencijalnog porasta intrakranijalnog tlaka. Ako je uz primarni patološki proces mozga prisutan i intracerebralni edem, koji ograničava prilagodbu mozga na povišeni intrakranijalni tlak, korištenje antihipertenziva koji izazivaju intrakranijalnu vazodilataciju već u ranoj fazi bolesti može dovesti do znatnog pada perfuzijskog tlaka s posljedičnim smanjenjem prokrvljenosti mozga.

ACE-inhibitori (cilazapril, enalapril, fosinopril, lizinopril, perindopril, ramipril, trandolapril) sprječavaju stvaranje angiotenzina II koji je vazokonstriktor. I blokatori AT1-receptora (losartan, valsartan, telmisartan, eprosartan) za angiotenzin II imaju zajedničku osobinu da blokiraju reninsko-angiotenzinski sustav. Djelovanje im je sporo, mogu uzrokovati inicijalnu hipotenziju i nisu osobito povoljni u liječenju akutnih neuroloških bolesti. Nasuprot tomu, velike studije (HOPE, PROGRESS, LIFE, MOSES) pokazale su značajnu korist davanja ACE-inhibitora u primarnoj i sekundarnoj prevenciji moždanog udara.[5,6]

Za snižavanje krvnog tlaka u bolesnika s akutnim neurološkim, osobito cerebrovaskularnim bolestima, treba rabiti lijekove koji imaju sljedeća svojstva: točno vrijednosno

Tablica 1. *Optimalna svojstva antihipertenziva u liječenju akutnih neuroloških bolesti*

Table 1. *Optimal characteristics of antihypertensive drugs in the treatment of acute neurological diseases*

Svojstvo/Characteristic
– Dobra upravljivost uz načelo doza – djelovanje i kratko poluvrijeme/ Good control with dose-effect principle and short half-life
– Izostanak rebound fenomena/Absence of rebound phenomenon
– Izostanak učinka premašivanja s inicijalno jakom hipotenzijom Absence of exceeding effect with initially severe hypotension
– Izostanak djelovanja na srčani mišić/Absence of impact on heart muscle
– Izostanak utjecaja na intrakranijalni tlak/ Absence of impact on intracranial pressure

Tablica 2 . *Pristup terapiji hipertenzije u akutnom ishemijskome moždanom udaru*

Table 2. *Approach to the treatment of hypertension in acute ischemic stroke*

Vrijednosti arterijskog tlaka Blood pressure levels	Mjera/Measure
Sistolički/Systolic RR<120 mmHg Srednji art. tlak/Mean arterial pressure 60–75 mmHg	Ekspanzija volumena + kateholamini Volume expansion + cathecholamines
Sistolički/Systolic RR 120–130 mmHg Srednji art. tlak/Mean arterial pressure 75–90 mmHg	Hipervolemijska ekspanzija volumena Hypervolemic volume expansion
Sistolički/Systolic RR 130–160 mmHg Srednji art. tlak/Mean arterial pressure 90–100 mmHg	Česta kontrola/Frequent control
Sistolički/Systolic RR 160–190 mmHg Srednji art. tlak/Mean arterial pressure 100–120 mmHg	Kontrola/Control
Sistolički/Systolic RR 190–210 mmHg Srednji art. tlak/Mean arterial pressure 120–130 mmHg	Snižavati kod srčane dekompenzacije Reduction in congestive heart failure
Sistolički/Systolic RR >210 mmHg Srednji art. tlak/Mean arterial pressure >130 mmHg	Snižavati/Reduction

i vremensko upravljanje krvnim tlakom, odnosno moraju imati brzo i kratkotrajno djelovanje, ne smiju izazvati *rebound* učinak, odnosno previsoki porast tlaka nakon prestanka davanja lijeka, ne smiju uzrokovati intracerebralnu vazodilataciju s poticanjem porasta intrakranijalnog tlaka, uzrokovati kumulativne pojave, ne smiju imati središnje sedacijsko djelovanje kako se zbog neurotransmiterske depresije u rubnom području infarkta ne bi pojačalo djelovanje psihopatoloških pojava i smanjila budnost pacijenta, ne smiju utjecati na srčani volumen kako se ne bi još više ograničila prokrvljenost mozga[7] (tablica 1).

Terapijski pristup u pojedinim neurološkim bolestima

Hipertenzivna encefalopatija

U bolesnika s kliničkom slikom hipertenzivne encefalopatije, koju redovito prati edem papile nervi optici, potrebno je kompjutoriziranom tomografijom mozga (CT) isključiti intrakranijalni vaskularni događaj, u prvom redu intrakranijalno krvarenje i ishemijski cerebrovaskularni inzult. Nakon toga treba hitno pristupiti antihipertenzivnom liječenju. Cilj ovog liječenja je sniziti srednji arterijski tlak za oko 25% unutar 24–48 sati ili sniziti dijastolički krvni tlak na 100 mmHg. Srednji arterijski krvni tlak moguće je izračunati tako da se vrijednost dijastoličkog tlaka pomnoži s dva i doda vrijednost sistoličkoga krvnog tlaka, a ovaj ukupni zbroj podijeli s tri. Pri liječenju hipertenzije u ovih je bolesnika terapija izbora lijek koji ima navedena optimalna svojstva za neurološke bolesti. Prema podacima iz literature i kliničkim smjernicama Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje lijekovi izbora su kaptopril, labetalol i urapidil. Zbog određenih nepovoljnih svojstava treba izbjegavati natrijev nitroprusid, diazoksid, kalcijeve antagoniste i ACE-inhibitore. Peroralna primjena nifedipina može imati neodgovarajući i prebrz učinak te se više ne preporučuje. Treba uvijek imati na umu da prebrzo sniženje krvnog tlaka može izazvati cerebralnu ishemiju, osobito kada krvni tlak u ovih bolesnika padne ispod 110/70 mmHg.

Moždani infarkt

Klinička praksa pokazuje da oko tri četvrtine bolesnika koji su doživjeli moždani infarkt u trenutku prijma u bolnicu ima povišeni krvni tlak. Za to nije odgovorna samo psihička situacija nego i oslobađanje stresnih hormona kao što su kateholamini i kortizol. U sljedećim danima u ovih se bolesnika vrijednosti krvnog tlaka obično snizuju, ali se ne moraju normalizirati. Zato je u ovih bolesnika potrebno ukloniti uzroke koji su doveli do porasta krvnog tlaka: anksioznost, bol, mučninu, povraćanje. U pojedinih je bolesnika nužno liječiti povišeni intrakranijalni tlak, ali na povišene vrijednosti krvnog tlaka ne treba pretjerano reagirati. U akutnoj fazi moždanog infarkta, zbog poremećaja autoregulacijske funkcije, prokrvljenost mozga i metabolizam nekoliko dana ovise samo o perfuzijskom tlaku. U rubnoj zoni infarkta penumbri u kojoj su još očuvane vitalne stanične funkcije postoji mogućnost da se povišenjem tlaka poboljša prokrvljenost i metabolizam. Suvremeni stavovi i preporuke Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora[8] za terapiju hipertenzije u akutnom ishemijskom moždanom udaru prikazani su na tablici 2.

Prvog i drugog dana nakon moždanog udara krvni tlak treba polako snižavati, i to u slučajevima ako je sistolički tlak viši od 210 mmHg, a dijastolički iznad 120 mmHg. Cilj je prvog dana sniziti krvni tlak za oko 15%. Terapiju treba početi niskim dozama antihipertenziva i sistolički krvni tlak ne spuštati ispod 160 mmHg. U slučaju hemodinamički značajnih stenoza krvni tlak treba održavati višim i paziti na normalni hematokrit. Kod znakova povišenja intrakranijalnog tlaka ne smiju se rabiti intrakranijalni vazodilatatori. Sadašnje smjernice Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje za trombolitičko liječenje moždanog udara rekombiniranim tkivnim plazminogen-aktivatorom ne preporučuju provođenje ove vrste terapije ako je sistolički krvni tlak viši od 185 mmHg i dijastolički krvni tlak viši od 110 mmHg.[8] Visoki krvni tlak treba u bolesnika s ishemijskim moždanim udarom energično sniziti jedino u slučaju akutne srčane ishemije (iako ekstremno sniženje krvnog tlaka može biti pogubno u pacijenata s akutnim infarktom miokarda), popuštanja srca, akutnog zatajenja bubrega i disekcije aorte.

Od trećeg dana bolesti više ne postoji mogućnost poboljšanja moždanog metabolizma povišenjem perfuzijskog tlaka. Prokrvljenost mozga tada uglavnom ovisi o biokemijski uzrokovanim vazospazmima, slobodnim radikalima, međustaničnoj koncentraciji kalcija, ekscitotoksičnim neurotransmiterima i edemu mozga. Na CT-u davanjem kontra-

Tablica 3. *Antihipertenzivna terapija u slučaju moždanog infarkta*
Table 3. *Antihypertensive treatment in brain infarction*

Tvar/Substance	Oblik/Form	Doza/Dose
1. izbor: blokator alfa-beta-receptora Karvedilol Labetalol (izbjegavati u bolesnika s astmom, popuštanjem srca, težim poremećajima provođenja i bradikardijom) 1st choice: alpha-beta receptor blocker Carvedilol Labetalol (avoid in patients with arthma, heart failure, severe conduction disturbances and bradycardia)	Samo oralno Only oral	Tablete/Tablets 6,25–50 mg 5–20 mg iv.
1. izbor: urapidil 1st choice: urapidil	Ampule/Ampules po 25 i/and 50 mg	25 mg iv. bolus po potrebi ponoviti za 2 min po potrebi za 2 min 50 mg iv. doza održanja: 3–6 mg/m^2 repeat in 2 min if required after 2 min 50 mg i.v. if required maintenance dose: 3-6 mg/m^2
Ako nema alternative, dihidralazin If there are no alternatives, dihydralazine	Ampule/Ampules po 25 mg	25 mg kao infuzija na kap 25 mg as dripping infusion
Natrijev nitroprusid Sodium nitroprusside	Ampule po 50 mg	0,2 µg/kg/min kao početna doza i do 1,5 µg/kg/min uz postupno povišenje 0.2 µg/kg/min as initial dose, and up to 1.5 µg/kg/min with gradual increase
Klonidin/Clonidine	Ampule/Ampules po 0,15 i 0,1 mg	0,075 mg – 0,3 mg iv.
Diazoksid/Diazoxide	Ampule/Ampules po 300 mg	150 mg iv.
Nifedipin (pazeći na popratne pojave – može uzrokovati izrazito brzi pad tlaka) Nifedipine (attention to side effects – it could cause extremely fast pressure reduction)	Tablete/Tablets 10 mg	10 mg sublingvalno 10 mg sublingual

Tablica 4. *Pregled terapije visokoga krvnog tlaka u akutnim neurološkim bolestima*
Table 4. *Treatment of elevated blood pressure in acute neurological diseases*

Bolest/Disease	Lijek/Drug	Lijekovi koje valja izbjegavati Drugs to be avoided
Hipertenzivna encefalopatija Hypertensive encephalopathy	1. izbor: urapidil/1st choice: urapidil 2. izbor selektivni beta-1-adrenergički antagonisti 2nd choice: selective beta-1-adrenergic antagonists	Natrijev nitroprusid Sodium nitroprusside Diazoksid/Diazoxide Kalcijevi antagonisti Calcium channel blockers ACE-blokatori/ACE inhibitors
Moždani infarkt Brain infarction	Dan/Day 1–2 (3): 1. izbor: urapidil/1st choice: urapidil 2. izbor: blokatori alfa-beta-receptora 2nd choice: alpha-beta receptor blockers 3. izbor: ACE-blokatori/3rd choice: ACE inhibitors Dan/Day 3–14: 1. izbor: urapidil/1st choice: urapidil 2. izbor: blokatori alfa-beta-receptora 2nd choice: alpha-beta receptor blockers	Svi vazodilatatori/All vasodilators Klonidin/Clonidine Svi vazodilatatori All vasodilators
Subarahnoidalno krvarenje*,# Subarachnoid hemorrhage	1. izbor: Ca-antagonisti/1st choice: calcium channel 2. izbor: urapidil/2nd choice: urapidil 3. izbor: selektivni beta-1-adrenergički antagonisti 3rd choice: selective beta-1 adrenergic antagonists	
Masivno krvarenje Massive hemorrhage	1. izbor: urapidil/1st choice: urapidil 2. izbor: enalaprilat/2nd choice: enalaprilat	Svi vazodilatatori Selektivni beta-1-adrenergički antagonisti All vasodilators Selective beta-1 adrenergic antagonists

* kad je intrakranijalni tlak normalan/when intracranial pressure is normal
\# kad je isključena aneurizma/when aneurysm is ruled out

stnog sredstva treba tražiti znakove razorene barijere krv – mozak, a sistolički tlak održavati ispod 180 mmHg, ali iznad 150 mmHg. Često u početku povišeni tlak drugog ili trećeg dana spontano pada na normalne vrijednosti. Terapiju kronične hipertenzije treba energičnije provoditi tek od drugog tjedna nakon moždanog udara (tablica 3).

Intracerebralna hemoragija

S obzirom na to da masivno intracerebralno krvarenje uzrokuje porast intrakranijalnog tlaka, u regulaciji hipertenzije u ovih se bolesnika smiju rabiti samo tvari koje ne uzrokuju intrakranijalnu vazodilataciju. Pri tome treba voditi računa da se i perfuzijski tlak mozga održava u normalnim granicama. Lijek izbora u slučaju masivnog intracerebralnog krvarenja je urapidil. Treba izbjegavati uporabu svih vazodilatatora i selektivnih beta-1-adrenergičkih antagonista.

Subarahnoidalna hemoragija

Ako nije moguće odmah obaviti operativnu okluziju aneurizme, prilikom liječenja ovih pacijenata teži se nižemu perfuzijskom tlaku, a za snižavanje krvnog tlaka ne smiju se rabiti vazodilatatori. U slučaju razvoja sekundarnog vazospazma nužno je osigurati zadovoljavajuću prokrvljenost mozga i izbjeći razvoj odgođenog neurološkog deficita zbog razvoja moždanog infarkta. Pri tome je korisna optimizacija viskoznosti krvi i davanje nimodipina koji, međutim, može uzrokovati neočekivani pad krvnog tlaka.

Kad je intrakranijalni tlak normalan i isključena je aneurizma, lijek izbora za snižavanje krvnog tlaka u osoba sa subarahnoidalnom hemoragijom su Ca-antagonisti. Drugi izbor je urapidil, a treći izbor selektivni beta-1-adrenergički antagonisti.

Sažeti prikaz terapije hipertenzije u navedenim akutnim neurološkim bolestima koji se temelji na već spomenutim preporukama Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje i brojnim drugim radovima[8–13] nalazi se na tablici 4.

Zaključak

Terapija krvnog tlaka u slučaju akutnih neuroloških bolesti kao što su ishemijski cerebrovaskularni inzult, subarahnoidalno krvarenje, intracerebralno krvarenje i hipertenzijska encefalopatija značajno se razlikuje od antihipertenzivnog liječenja u drugim bolestima ili izoliranim hipertenzivnim krizama. U spomenutim akutnim neurološkim bolestima velika se pozornost mora posvetiti očuvanju cerebralnoga perfuzijskog tlaka (koji predstavlja razliku između srednjeg arterijskog tlaka i intrakranijalnog tlaka). S neurološkog motrišta vrlo je važno da se povišeni krvni tlak snižava postupno, tijekom nekoliko dana, a dopuštene vrijednosti krvnog tlaka znatno su iznad dopuštenih vrijednosti u drugim neurološkim bolestima. Međunarodno preporučenim normalnim vrijednostima krvnog tlaka valja težiti tek u kroničnoj fazi, odnosno 2–4 tjedna poslije ishemijskoga cerebrovaskularnog događaja. Ova temeljna preporuka (sporo snižavanje RR-a, isprva na više vrijednosti) ne odnosi se na slučajeve gdje su prisutne i druge opasne popratne bolesti kao što su ove: srčana insuficijencija, edem pluća, tahikardija, treperenja pretklijetke. U ovih se bolesnika brzina snižavanja krvnog tlaka i izbor antihipertenziva određuju i prilagođavaju individualno.

Pri izboru intravenskih antihipertenziva treba imati na umu prirodu njihova djelovanja i patofizioloških posebnosti cerebralnog krvotoka. Zbog dobre upravljivosti, brzog djelovanja i osobine da ne povisuje intrakranijalni tlak, urapidil je vrlo pogodan lijek za snižavanje krvnog tlaka u akutnim neurološkim bolestima i trebao bi u tome imati jednu od vodećih uloga. Uz njega dobrim svojstvima odlikuje se labetalol, dok su nitrati, odnosno natrijev nitroprusid drugi i treći izbor. Nifedipin, koji se zbog svog brzog djelovanja nekad često rabio, nepogodan je za rutinsku uporabu jer ima loše upravljivo djelovanje s katkad prevelikim padom krvnog tlaka i pojavom refleksne tahikardije. Ako je potrebno postupno snižavanje krvnog tlaka, trebaju se rabiti oralni preparati, i to sporodjelujući kalcijevi antagonisti, blokatori beta-receptora ili ACE-inhibitori.

LITERATURA

1. *Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Šerić V i sur.* Preporuke za zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom. Drugi dio: primarna i sekundarna prevencija moždanog udara. Liječ Vjesn 2003;125:322–8.
2. *Sacco RL, Adams R, Albers G i sur.* Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association Council on stroke: co-sponsored by the Council on cardiovascular radiology and intervention: the American academy of neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006; 37:577–617.
3. *Rumboldt Z.* Hipertenzija i cerebrovaskularna bolest. Glasnik Hrvatskog društva za hipertenziju 1999;7(5):4.
4. *Demarin V.* Moždani krvotok – klinički pristup. Zagreb: Naprijed; 1994.
5. *HOPE Study Investigators.* New Engl J Med 2000;342:145–53.
6. *PROGRESS Collaborative Group.* Eur Heart J 2003;24:475–84.
7. *Hartmann A.* Die Behandlung des Bluthochdrucks bei akuten neurologischen Erkrankungen. Jatros Neurologie/Psychiatrie 2000:8:3–14.
8. *Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Šerić V i sur.* Preporuke za zbrinjavanje bolesnika s moždanim udarom. Prvi dio: organizacija skrbi za bolesnike s moždanim udarom, liječenje moždanog udara i neurorehabilitacija. Liječ Vjesn 2003;125:200–12.
9. *Grond M.* Akuttherapie des Schlaganfalls im Wandel? Klinikarzt 1997; 26:302–08.
10. *Dooley M, Goa KL.* Urapidil: a reappraisal of its use in the management of hypertension. Drugs 1998;56(5):929–55.
11. *Goldstein LB.* Blood pressure management in patients with acute ischemic stroke. Hypertension 2004;43:137–41.
12. *Wilmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM.* High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome. Hypertension 2004;43:18–24.
13. *Einhaupl KM, Masuhr F.* Akuttherapie des ischämishen Schlaganfalls. Fortschr Med 1999;117(3):26–31.

HIPERTENZIJA I TRUDNOĆA

HYPERTENSION IN PREGNANCY

JOSIP ĐELMIŠ*

Deskriptori: Hipertenzija izazvana trudnoćom – klasifikacija, patofiziologija, liječenje; Pre-eklampsija – dijagnoza, patofiziologija, liječenje; HELLP sindrom – dijagnoza, patofiziologija, liječenje; Eklampsija – dijagnoza, patofiziologija, liječenje; Hipertenzija – dijagnoza, liječenje

Sažetak. Trudnoća u hipertenziji nije jedinstven entitet i danas postoji nekoliko klasifikacija. Najčešće se rabi osuvremenjena klasifikacija Američkog društva ginekologa i opstetričara, koja klasificira hipertenziju na *kroničnu hipertenziju, preeklampsiju-eklampsiju, preeklampsiju superponiranu na kroničnu hipertenziju i gestacijsku hipertenziju.* Preeklampsija se javlja u oko 7% trudnica. Povišen rizik od nastanka preeklampsije imaju primigravide. Učestalost preeklampsija u sestara iznosila je 37%, u kćeri 26%, u unučica 16%, a u snaha samo 6%, što upućuje na čvrstu povezanost s naslijeđem. Iako se osnovne kliničke promjene u preeklampsiji događaju tek u drugom dijelu trudnoće, određene se hemodinamske i biokemijske promjene u trudnice mogu uočiti ranije. Osim hemodinamskih promjena u majke jedno od glavnih obilježja preeklampsije jest insuficijencija uteroplacentarnog krvotoka i posljedični intrauterini zastoj rasta. Osnovne se promjene kod preeklampsije događaju zbog neodgovarajuće migracije trofoblasta i izostale fiziološke pretvorbe spiralnih arterija. U preeklampsiji ostaje očuvan muskuloelastični sloj spiralnih arteriola, zbog čega njihov lumen ostaje uzak tijekom cijele trudnoće, a stijenka osjetljiva na vazokonstriktorne čimbenike. Danas je najuvjerljivija i najobuhvatnija hipoteza o generaliziranoj disfunkciji endotela kao osnovnome patofiziološkome mehanizmu. Preeklampsija je bolest zbog vazokonstrikcije i smanjene perfuzije, posebice esencijalnih organa. HELLP sindrom je multisistemska bolest čija patogeneza do danas nije potpuno razjašnjena. Kod HELLP sindroma dolazi do vaskularnog oštećenja endotelnih stanica, što posljedično uzrokuje intravaskularnu aktivaciju trombocita. Učestalost HELLP sindroma otprilike je 0,2–0,6% svih trudnoća te 4–12% onih s preeklampsijom. HELLP sindrom je akronim u engleskom jeziku koji označava: H=»haemolysis«/hemolizu, EL=»elevated liver enzymes«/povišeni jetreni enzimi te LP=»low platelet count«/niski trombociti. Rizični čimbenici su multiparitet, dob majke veća od 25 godina, bijela rasa te loš perinatalni ishod u prethodnim trudnoćama. Terapija eklampsije velik je izazov za svakog liječnika, ali istodobno i predmet brojnih rasprava budući da još nema jedinstvenog stajališta koji bi lijek bio najbolji za liječenje i prevenciju eklampsije. Općenito je prihvaćeno mišljenje da je granična vrijednost arterijskog tlaka kod koje treba početi antihipertenzivnu terapiju vrijednost dijastoličkog tlaka viša od 110 mmHg, ali pritom vodeći računa da se tlak ne snizi ispod vrijednosti od 90 do 100 mmHg kako se ne bi ugrozio uteroplacentarni protok krvi koji je kod preeklampsije i eklampsije ionako znatno reduciran. Porođaj je definitivna terapija preeklampsije i eklampsije.

Descriptors: Hypertension, pregnancy-induced – classification, physiopathology, therapy; Pre-eclampsia – diagnosis, physiopathology, therapy; HELLP syndrome – diagnosis, physiopathology, therapy; Eclampsia – diagnosis, physiopathology, therapy; Hypertension – diagnosis, therapy

Summary. Pregnancy in hypertension is not a single entity, and currently several classifications exist. Most often used is the updated classification of the American College of Obstetricians and Gynecologists, which classifies hypertension into chronic hypertension, preeclampsia-eclampsia, preeclampsia superposed on chronic hypertension, and gestational hypertension. Preeclampsia occurs in about 7% of pregnant women. Primigravida have increased risk for preeclampsia. Preeclampsia frequency in sisters was 37%, in daughters 26%, in granddaughters 16%, an in daughters in law only 6%, which points to the strong hereditary association. Although basic clinical changes in preeclampsia appear in the second part of pregnancy, some haemodynamic and biochemical abnormalities may be observed earlier. Besides haemodynamic abnormalities in the mother, one of the main characteristics of preeclampsia is uteroplacental circulation insufficiency, and consequent intrauterine growth restriction. Basic alterations in preeclampsia occur due to inadequate trophoblast migration and lack of spiral artery physiologic transformation. In preeclampsia, musculoelastic layer of spiral arterioles is preserved, therefore their lumen stays narrow during the entire pregnancy, ad their wall sensitive to vasoconstrictive factors. Currently, the most convincing and most comprehensive is the hypothesis on generalized endothelial dysfunction as the underlying pathophysiological mechanisms. Preeclampsia is an illness that develops due to vasoconstriction and reduced perfusion, particularly in essential organs. HELLP syndrome is a multiple system disease whose pathogenesis has not yet been completely explained. In HELLP syndrome endothelial vascular cells are damaged, resulting in intravascular platelet activation. Frequency of HELLP syndrome is about 0.2–0.6% of all pregnancies, and 4–12% of those with preeclampsia. HELLP syndrome is an acronym for H = haemolysis, EL = elevated liver enzymes and LP = low platelet count. Risk factors are multiple pregnancy, mother' age over 25 years, white race, and poor perinatal outcome in previous pregnancies. Preeclampsia treatment is a great challenge for every physician, but also the subject of numerous discussion because there is no consensus on which drug would be the best for the treatment and prevnetion of preeclampsia. Generally accepted opinion is that the cut-off blood pressure level, when antihypertensive therapy should be initiated, is diastolic blood pressure over 110 mmHg. However, it should not be decreased below 90–100 mmHg in order not to jeopardize uteroplacental circulation, which is in

*** Klinika za ženske bolesti i porode, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Josip Đelmiš, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. J. Đelmiš, Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10 000 Zagreb

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.

preeclampsia and eclampsia already significantly reduced. Termination of pregnancy is the definitive treatment for preeclampsia and eclampsia.

Liječ Vjesn 2006;128:357–368

Stoljećima je pojava konvulzija u trudnoći zaokupljala pozornost znanstvenika, jer je povezanost konvulzija i majčine smrtnosti bila očita. Ali veza između hipertenzije i konvulzija dugo je ostala nerazjašnjena.[1] U početku se stanje konvulzija u trudnoći smatralo oblikom epilepsije, a kasnije se odjeljuje kao zasebni entitet i naziva »eclampsia« prema grčkoj riječi »bljesnuti«. S obzirom na to da su uočeni i drugi simptomi kao proteinurija i edemi, počinje se eklampsija povezivati s bubrežnim bolestima te je Simpson smatrao da je uzrok proteinurije u trudnica s eklampsijom atrofija bubrega.[2]

Tek se kasnih godina 19. stoljeća eklampsija počela povezivati s hipertenzijom u trudnoći.[3,4] Spoznaja da hipertenzija združena s trudnoćom prethodi konvulzijama dovela je do termina preeklampsija. Međutim, nije nađena čvrsta povezanost između jačine hipertenzije i učestalosti konvulzivnih napadaja, a 15–20% bolesnica s konvulzijama nema evidentiranu hipertenziju.[5,6]

S obzirom na brojne teorije o nastanku hipertenzije u trudnoći u prošlosti su se rabili brojni nazivi i klasifikacije. Zweifel zove eklampsiju »bolest teorija«. Vokaer govori o »toksemiji kao misterioznom sindromu«.[7] Nedavni naziv »hipertenzija inducirana trudnoćom« nije veliko poboljšanje, ali ističe samu etiologiju.

Prva međunarodna klasifikacija upotrebljava termin EPH-gestoza, rabiti kliničke simptome (edem, proteinuriju i hipertenziju) kao temelj dijagnoze. Nazočnost bilo kojeg od tri simptoma dovoljna je za dijagnozu bolesti, što je ujedno i najveća zamjerka navedenoj klasifikaciji. Većina kliničara smatra da je važnost edema u dijagnozi prenaglašena, a da hipertenziji nije dano dovoljno istaknuto mjesto tako da je danas termin EPH-gestoza opsoletan.[8]

Problemi s definicijama simptoma čine teškoće pri usporedbi učestalosti i rizika.

Klasifikacija i definicije

Klasifikacija hipertenzije razlikuje se od jedne ekspertne skupine do druge. Najnovije klasifikacije hipertenzije u trudnoći publicirale su mnoge organizacije i stručna društva od kojih se ističu ona Svjetske zdravstvene organizacije[9,10] i Američke udruge ginekologa i opstetričara.[11]

Polazeći sa stajališta da trudnoća u hipertenziji nije jedinstven entitet, stručnjaci Svjetske zdravstvene organizacije klasificirali su hipertenziju na preegzistentnu hipertenziju, gestacijsku hipertenziju, preegzistentnu hipertenziju sa superponiranom gestacijskom hipertenzijom s proteinurijom i na hipertenziju koja se ne može klasificirati prije porođaja.

1. *Preegzistentna hipertenzija* komplicira 1–5% trudnoća. Definira se kao krvni tlak od ≥140/90 (18,7/12,0 kPa). Taj povišeni tlak ili prethodi trudnoći ili se razvije prije 20. tjedna gestacije. U najvećem broju slučajeva hipertenzija perzistira i 42 dana nakon porođaja.

2. *Gestacijska hipertenzija,* tj. hipertenzija koja nastaje u trudnoći s proteinurijom ili bez nje. Najčešće se javlja nakon 20. tjedna gestacije i nestaje prije 42. dana nakon porođaja. Obilježava ju loša perfuzija organa, a povišeni tlak samo je jedno od prisutnih obilježja bolesti.

3. *Preegzistentna hipertenzija sa superponiranom gestacijskom hipertenzijom s proteinurijom.* Preegzistentna hipertenzija povezana je s daljnjim pogoršanjem krvnog tlaka i proteinurijom ≥3 g/24 sata nakon 20. tjedna gestacije. Ovaj oblik hipertenzije odgovara »kroničnoj hipertenziji sa superponiranom preeklampsijom« u prethodnoj klasifikaciji.

4. *Hipertenzija koja se ne može klasificirati prije porođaja* – hipertenzija sa sistemskim manifestacijama ili bez kod koje je prvi put izmjeren i registriran povišen tlak nakon 20. tjedna gestacije. Hipertenziju je potrebno reevaluirati 42. dana nakon porođaja ili kasnije. Ako je više nema, tada se hipertenzija retrogradno klasificira kao *gestacijska hipertenzija s proteinurijom ili bez nje.* Ako je prisutna i dalje (42 dana nakon porođaja i kasnije), tada se klasificira kao *preegzistentna hipertenzija*.

Danas se najčešće rabi nova, osuvremenjena klasifikacija Američkog društva ginekologa i opstetričara, koja klasificira hipertenziju na *kroničnu hipertenziju, preeklampsiju-eklampsiju, preeklampsiju superponiranu na kroničnu hipertenziju i gestacijsku hipertenziju.*

1. *Kronična hipertenzija* ≥140/90 mmHg (18,7/12,0 kPa) prije 20. tjedna trudnoće, ili, u slučaju kada je povišeni tlak prvi put nađen u trudnoći, perzistiranje povišenog tlaka 6 tjedana nakon porođaja.

2. *Preeklampsija* – dijagnoza se postavlja na temelju hipertenzije s proteinurijom. Krvni tlak je ≥140 mmHg (18,7 kPa) sistolički ili ≥90 mmHg (12,0 kPa) dijastolički, javlja se nakon 20. tjedna trudnoće u žene koja je bila normotenzivna do 20. tjedna gestacije. Dijagnozu hipertenzije treba potvrditi dvama mjerenjima. Proteinurija se definira kao izlučivanje proteina urinom od 300 mg/24 sata, ili u jednom uzorku 300 mg/L urina. Ako proteinurije nema, preeklampsija je vrlo suspektna ako je povišen tlak popraćen prisutnošću drugih sistemskih pokazatelja tog stanja.

3. *Preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju* vrlo je vjerojatna u žene s hipertenzijom u koje se javi novonastala proteinurija ili u žene s preegzistentnom hipertenzijom i proteinurijom kojoj iznenada poraste tlak ili proteinurija, ili se pojavi trombocitopenija ili se razina aminotransferaza poveća.

4. *Gestacijska hipertenzija:* pojava hipertenzije bez bilo kojeg drugog poremećaja koji bi upućivao na preeklampsiju.

Epidemiologija, patofiziologija, klinička slika

Epidemiologija

Preeklampsija se javlja u oko 7% trudnica. Korisno je identificirati trudnice koje su u skupini povišenog rizika od nastanka preeklampsije. U povišenom riziku od nastanka preeklampsije na prvom su mjestu primigravide. U oko 2/3 slučajeva bolest će nastati u primigravida.

Eklampsija je bolest žena nižega socioekonomskog statusa,[12–14] ali može se prevenirati intenzivnim liječenjem i porođajem trudnica s teškom preeklampsijom. Neadekvatna skrb trudnica neupitno je važan čimbenik nastanka eklampsije.

Nađena je korelacija između dobi trudnica i učestalosti preeklampsija-eklampsija. Većina primigravida su mlade žene pa je to razlog što bolest nastaje u toj dobi. Međutim, nađena je viša učestalost preeklampsija u trudnica starijih dobnih skupina neovisno o paritetu. Podaci istraživanja u

SAD-u pokazuju visoku učestalost preeklampsija u mlađih žena.[15]

U Aberdeenu je nađena veća učestalost preeklampsija u sestara žena koje su imale preeklampsiju u prvoj trudnoći u odnosu na sestre žena koje nisu imale preeklampsiju.[16] Chelsey i Cooper[17] pratili su nastup preeklampsije u prvim trudnoćama sestara, kćeri i unučica, kao i u snaha žena koje su imale eklampsiju. Učestalost preeklampsija u sestara iznosila je 37%, u kćeri 26%, u unučica 16%, a u snaha samo 6%. Ovo istraživanje pokazalo je čvrstu povezanost preeklampsije s naslijeđem.

Preeklampsija je također česta u (70%) žena u kojih mola hidatidoza brzo raste i bolest nastupa znatno ranije nego u ostalih trudnica. Ako preeklampsija nastane prije 20. tjedna trudnoće, treba sumnjati na molu hidatidozu. Preeklampsija je također češća u trudnica s polihidramnijem.[17]

Hemodinamske promjene

Iako se osnovne kliničke promjene u preeklampsiji događaju tek u drugom dijelu trudnoće, određene se hemodinamske i biokemijske promjene u trudnice mogu uočiti i ranije. Istraživanja su pokazala da se i znatno prije pojave hipertenzije javlja hiperkinetska cirkulacija obilježena povišenim minutnim volumenom srca.[18] Prije simptoma preeklampsije javlja se i povećana osjetljivost na angiotenzin II.

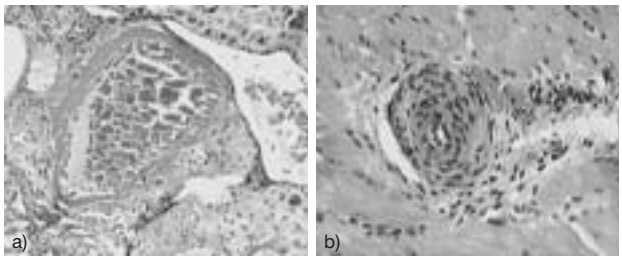
Tri su osnovne hemodinamske promjene koje se javljaju istodobno s kliničkim simptomima preeklampsije. Hipertenzija kao glavni simptom preeklampsije nastaje primarno zbog *povišenja perifernoga žilnog otpora* koji je rezultat arterijske i venske vazokonstrikcije.[19] Drugo hemodinamsko obilježje jest *smanjeni minutni volumen* u odnosu na normotenzivnu trudnoću.[20] I treće, u preeklampsiji se nalazi *smanjen ukupni volumen plazme.* On je rezultat povećane propusnosti endotela i transudacije plazme tako da je hipovolemija posljedica poremećene raspodjele izvanstanične tekućine.[21,22] Zbog povećane transudacije dolazi do hemokoncentracije, što može otežati perfuziju tkiva.[23]

Osim hemodinamskih promjena u majke jedno od glavnih obilježja preeklampsije je insuficijencija uteroplacentarnog krvotoka i posljedični intrauterini zastoj rasta.

Patohistološke i patomorfološke promjene posteljice

Na staničnoj i međustaničnoj razini uočava se sve veći broj patohistoloških promjena: na stanicama sinciciotrofoblasta, citotrofoblasta, trofoblasta, vezivnom tkivu koje okružuje spiralne arterije te na bazalnoj membrani. Osnovne se promjene kod preeklampsije događaju zbog neodgovarajuće migracije trofoblasta i izostale fiziološke pretvorbe spiralnih arterija.[24] Za razliku od normalne placentacije (slika 1a) pri preeklampsiji ostaje očuvan muskuloelastični sloj spiralnih arteriola, zbog čega njihov lumen ostaje uzak tijekom cijele trudnoće, a stijenka osjetljiva na vazokonstriktorne tvari (1b).

Na uteroplacentarnim se arterijama i njihovim ograncima mogu naći i endotelne promjene slične aterosklerotskim promjenama nazvane »akutna ateroza«.[25] Izostanak fizioloških pretvorbe uzrokuje da su spiralne arteriole u preeklamptičnih trudnica za 60% uže, a njihova povećana vijugavost usporava struju krvi (slika 1b). Među promjene posteljice ubrajamo i povećanu učestalost posteljičnih infarkta koji se pri težim oblicima preeklampsije mogu naći u do 60% posteljica. Smatra se da zdravlje fetusa ugrožava tek 50% infarciranoga posteljičnog tkiva. Težina posteljice je smanjena. Učestalost i raspored navedenih patohistoloških promjena posteljice koreliraju sa simptomima majke i ugroženošću fetusa.



Slika 1. *a) Fiziološka pretvorba spiralne arterije; b) Izostala pretvorba spiralne arterije*

Figure 1. *a) Physiologic transformation of spiral artery; b) Lack of transformation of spiral artery*

Smanjenje krvnog korita i usporavanje struje krvi smanjit će posljedično uteroplacentarni protok, a promjene koje nalazimo kod fetusa u pravilu su rezultat uteroplacentarne insuficijencije. Dokazano je da su respiracijska i nutritivna insuficijencija značajnije ako su navedene promjene posteljice izraženije u njezinu središnjem dijelu.[26]

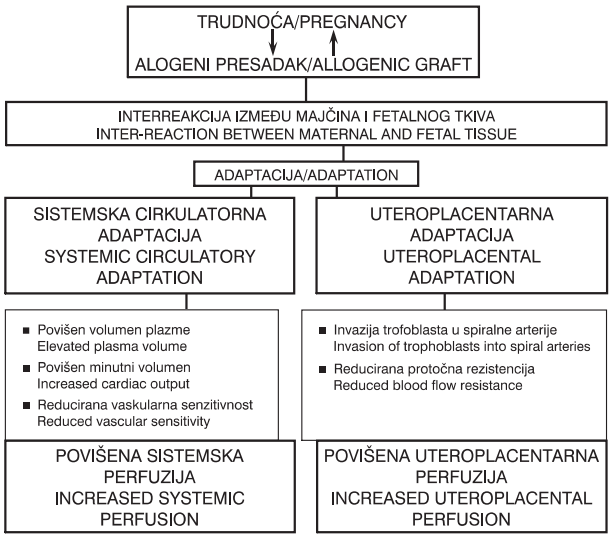
Poremećena funkcija endotela i mehanizmi vazokonstrikcije

Osnovno je pitanje u patofiziologiji preeklampsije koji mehanizam povezuje promjene uteroplacentnog krvotoka s hemodinamskim promjenama u majke.

Iako o patofiziologiji preeklampsije postoje brojne teorije, danas je najuvjerljivija i najobuhvatnija ona o generaliziranoj disfunkciji endotela. Prema toj teoriji generalizirana disfunkcija odnosno aktivacija endotela temelj je ostalih patofizioloških promjena u preeklampsiji.[27] Smanjena perfuzija placente dovodi do oslobađanja cirkulirajućih čimbenika koji uzrokuju generaliziranu aktivaciju endotela.[28] Postoje brojni nalazi koji govore u prilog navedenoj teoriji. U krvi preeklamptične trudnice mogu se naći povišene koncentracije pojedinih tvari koje govore u prilog disfunkciji endotela: tromboksana A_2, endotelina 1, fibronektina i dr. Pri preeklampsiji mogu se naći i specifične promjene endotela kao što je hipertrofija endotela glomerularnih kapilara. U prilog teoriji o disfunkciji endotela govori i činjenica da su neka patogenetska stanja kod kojih postoje prethodna oštećenja endotela kao hipertenzija, dijabetes i trombofilija predisponirajuća stanja za razvoj preeklampsije. Postoje dokazi da su neke od promjena u funkciji endotela prisutne i prije razvoja kliničkog sindroma preeklampsije, a da neke od njih zaostaju i nakon trudnoće.

Mogući mehanizmi aktivacije endotela i vazokonstrikcije pri preeklampsiji su ovi:

Oksidativni stres. Koncentracija lipidnih peroksida pokazatelj je oksidativnog stresa. Iako je i u normalnoj trudnoći povećan oksidativni stres, ne dolazi do porasta koncentracije lipidnih peroksida. Razlog tomu je i porast antioksidacijskog kapaciteta organizma u normalnoj trudnoći, ponajprije porastom koncentracije vitamina E.[29] U trudnica s preeklampsijom dodatno se povećava oksidativni stres uz istodobno znatno smanjenje antioksidativnog kapaciteta u odnosu na normotenzivne trudnice. Inicijalno je mjesto povećanog oksidativnog stresa u preeklampsiji posteljica. U posteljici je povećana aktivnost enzima ksantin oksidaze, koji potiče stvaranje reaktivnog superoksidnog aniona, a smanjena je aktivnost enzima superoksid dismutaze, koja razgrađuje superoksid. Povećana prisutnost superoksidnog



Slika 2. *Promjene u sistemskoj i uteroplacentarnoj cirkulaciji u zdravih trudnica*

Figure 2. *Alterations in systemic and uteroplacental circulation in healthy pregnant women*

aniona omogućuje njegovu reakciju s dušikovim oksidom. Smanjenje raspoloživog dušikova oksida pridonosi vazokonstrikciji.[30] Povećanim oksidativnim stresom povećava se i koncentracija izoprostana i lipidnih peroksida. Izoprostani imaju direktni vazokonstrikcijski učinak, potiču aktivaciju trombocita, a vjerojatno uzrokuju i smanjenu invazivnost trofoblasta.[31] Lipidni peroksidi povećavaju sintezu tromboksana A_2, a imaju i izravna vazokonstrikcijska svojstva. Neki reaktivni proizvodi oksidativnog stresa mogu dovesti i do aktivacije trombocita, neutrofila i monocita. Oksidirani lipoprotein niske gustoće (LDL) dovodi do aktivacije endotela i ekspresije molekula koje privlače monocite.

Poremećaj sinteze dušikova oksida. U preeklampsiji dolazi do smanjenja arterijske vazodilatacije posredovane endotelom,[32] kao i vazodilatacije izazvane povećanim protokom. U oba slučaja smanjenje vazodilatacije posljedica je nedostatka NO. Pojedine studije pokazale su i smanjenu koncentraciju metabolita NO u serumu te smanjeno izlučivanje metabolita NO urinom u bolesnica s preeklampsijom u odnosu na normotenzivne trudnice.[33,34] U pokusima na životinjama dugoročna inhibicija sinteze NO oponaša neke osobine preeklampsije – hipertenziju, smanjenje glomerularne filtracije, povećanje sistemnog i bubrežnog žilnog otpora i intrauterino zaostajanje u rastu fetusa.[35]

Poremećaj omjera prostaciklina i tromboksana A2. Prostaciklin je snažan vazodilatator i inhibitor agregacije trombocita. U trudnoći se koncentracija prostaciklina u plazmi povećava.

Trudnice s preeklampsijom imaju smanjenu sintezu prostaciklina,[36] te se mijenja omjer prostaciklina i tromboksana A_2 u plazmi u korist tromboksana.[37] Bolesnice s preeklampsijom imaju i smanjenu proizvodnju prostaciklina u posteljici, uz istodobno povećanu sintezu tromboksana A_2,[38] što bi moglo pridonositi sustavnoj vazokonstrikciji.[39]

Poremećaj sustava renin-angiotenzin-aldosteron. Bez obzira na efektivnu hipovolemiju aktivnost reninsko-angiotenzinskog sustava paradoksalno je snižena u preeklampsiji. U trudnica s preeklampsijom snižena je reninska aktivnost plazme, koncentracija angiotenzina II te aldosterona u plazmi.[40] Regulacija sustava renin-angiotenzin-aldosteron poremećena je i prije pojave kliničkih znakova preeklampsije. U trudnica s preeklampsijom ne dolazi do povišenja reninske aktivnosti plazme nakon dijete sa sniženim sadržajem natrija, što je test stimulacije sustava renin-angiotenzin-aldosteron.[41] Međutim, u bolesnica s preeklampsijom povećava se osjetljivost krvnih žila na angiotenzin II.[42] Nedavno je kod preeklamptičnih trudnica dokazana prisutnost stimulirajućih protutijela na receptore tipa 1 za angiotenzin II (AT1), što bi moglo pridonositi vazokonstrikciji.

Povišena koncentracija endotelina 1. Endotelin 1 (ET-1) proizvode endotelne stanice. Koncentracija ET-1 u plazmi niža je u trudnica u trećem trimestru nego u negravidnih žena.[43] Nasuprot tomu, koncentracija ET-1 u plazmi trudnica s preeklampsijom povišena je u odnosu na normotenzivne trudnice.[44–46] Osobito su visoke plazmatske vrijednosti endotelina izmjerene u trudnica s HELLP sindromom (engl. **H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelet count).[47] U trudnica s kroničnom hipertenzijom koncentracija ET-1 u plazmi nije značajno izmijenjena.[43,48] Nepoznato je podrijetlo ovog povišenja ET-1 u preeklampsiji, ali čini se da ne potječe iz posteljice.[49] U tkivu posteljice kod preeklampsije povećana je i gustoća receptora za ET-1.[45] U gravidnih je ovaca infuzija ET-1 dovela do hipertenzije, povećanja bubrežnog i uterinoga žilnog otpora i proteinurije, što nalikuje preeklampsiji.[50]

Povišena koncentracija čimbenika rasta trombocita. Čimbenik aktivacije trombocita (PAF – Platelet Activating Factor) jest fosfolipid s mnogobrojnim biološkim učincima. Potiče agregaciju trombocita, sintezu tromboksana, povećava propusnost kapilara i izravno djeluje vazokonstrikcijski. U pokusima na gravidnim ovcama sistemna infuzija PAF-a povisila je krvni tlak, hematokrit, bubrežni i maternični žilni otpor i proteinuriju. Njegovu moguću patofiziološku ulogu u preeklampsiji indicira nalaz da trudnice s preeklampsijom imaju povišenu koncentraciju PAF-a u plazmi u trećem trimestru.[51]

Ostali čimbenici. Još se mnogi čimbenici spominju kao mogući aktivatori endotela i uzročnici vazokonstrikcije. Među njima su serotonin, neuropeptid Y, neurokinin, čimbenik rasta iz endotela krvnih žila (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), čimbenik rasta placente (Placental Growth Factor – PLG) i dr.[52]

Klinički znakovi

Hipertenzija. Hipertenzijom se smatra sistolički tlak ≥18,7 kPa (≥140 mmHg), odnosno dijastolički ≥11,9 kPa (≥90 mmHg). Povišen krvni tlak je središnji simptom preeklampsije. S patofiziološkoga gledišta od primarne je važnosti loša perfuzija zbog nastanka vazospazma.

Proteinurija. Proteinurija se registrira kada iznosi više od 0,3 g/L. Između dijagnostičkih znakova preeklampsije, proteinurija združena s hipertenzijom najsnažniji je pokazatelj fetalne ugroženosti. Istraživanja su pokazala da se perinatalni mortalitet utrostručuje u trudnica s proteinurijom,[54] a količina proteinurije korelira s perinatalnim mortalitetom i IUGR.[55]

Edem. Katkada edemi mogu prethoditi povišenomu krvnom tlaku i proteinuriji. Retencija se tekućine može manifestirati kao brzi porast težine. Porast tjelesne težine više od 500 g na tjedan upozoravajući je znak preeklampsije. Međutim, brzi prirast težine može nastati i bez preeklampsije, i samo 10% žena s eklampsijom prethodno ima ubrzani prekomjerni porast tjelesne težine. Edemi u preeklampsiji nastaju zbog retencije natrija. Edemi lica i ruku združeni su s retencijom natrija i dobar su pretkazatelj za nastanak preeklampsije, za razliku od pretibijalnih edema koji nastaju zbog

hidrostatskog mehanizma.[52] Pretibijalni edem se registrira kao simptom ako ne nestaje nakon noćnog odmora. Edemi lica i ruku pojavljuju se u 10 do 15% žena u kojih krvnih tlak ostaje normalan za vrijeme trudnoće. Edemi mogu biti i masivni, posebice u teških preeklampsija. U takvih trudnica važno je zapamtiti da albuminurija može komplicirati preeklampsiju i pogoršati edeme. Edem je rani i uobičajeni (čest) znak preeklampsije, ali ne i dijagnostički.[52]

Promjene retine. Važan i stalan znak preeklamptičkih trudnica su retinalne vaskularne promjene koje se nađu pregledom fundusa oka. Lokalizirane ili generalizirane promjene nastaju u arteriolama retine najmanje u 50% trudnica s preeklampsijom. Ove retinalne vaskularne promjene klinički su znak koji najbolje korelira s promjenama bubrega u žena s preeklampsijom.[56] Lokalizirana retinalna vaskularna suženja vide se kao segmentalni spazam, a generalizirana suženja prikazuju se smanjenjem omjera arteriolarno-venskog promjera od uobičajenog 3:5 do 1:2 ili čak 1:3. Ono može nastati u svim krvnim žilama, u ranim stadijima, ili u pojedinim krvnim žilama.[57] Preeklampsija ne uzrokuje kronične arterijske promjene; dok nazočnost arteriolarne skleroze koja se vidi kao pojačan refleks svjetla, bakrene žice, tj. lokalizirana vazokonstrikcija krvnih žila retine koje se vide u hipertenziji, upućuju na preegzistirajuću vaskularnu bolest. Finnerty[58] opisao je karakterističan »retinal sheen« u preeklamptičkih trudnica. Prema iskustvu autora, ovi su nalazi prisutni u mnogih mladih osoba, trudnih ili netrudnih, muškaraca i žena, i nisu upotrebljiv znak.

Hiperrefleksija. Hiperrefleksiji je dana velika klinička pozornost. Duboki tetivni refleksi pojačani su u mnogih žena prije nastanka konvulzija;[59] ipak brojne mlade osobe imaju hiperrefleksiju, a da nemaju preeklampsiju. Promjene ili odsutnost promjena dubokih tetivnih refleksa nisu dio kriterija za dijagnozu lakših oblika preeklampsije.

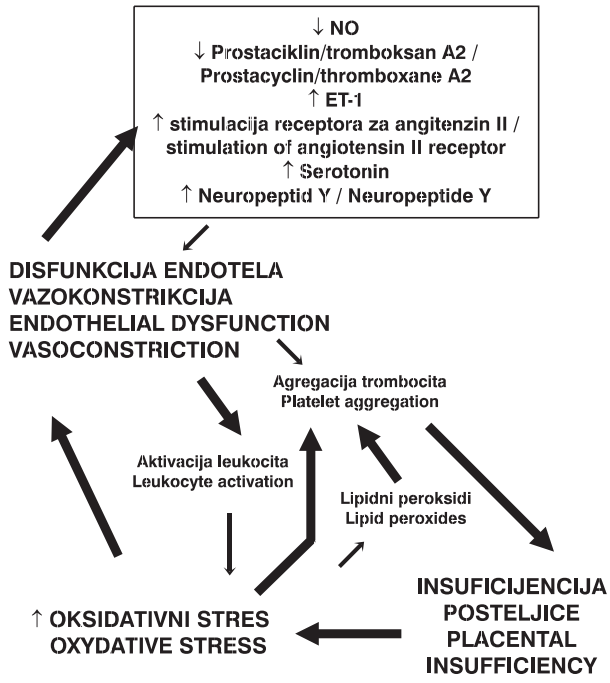
Ostali znakovi. Ostali znakovi preeklampsije su rjeđi pokazatelji uključenja pojedinih organa u preeklamptički proces. Bolesnice s izraženim edemima mogu imati i ascites i hidrotoraks, a one s kongestivnom srčanom bolešću imaju uobičajene znakove kao što su distendirane vene vrata i galopni ritam. Kapsula jetre je distendirana, što se manifestira povećanjem i napetošću jetre, a ako nastane diseminirana intravaskularna koagulacija, nastat će petehije i krvarenja.

Simptomi preeklampsije

Preeklampsija je bolest zbog nastale vazokonstrikcije i smanjene perfuzije, posebice esencijalnih organa. Napetost u rukama i nogama, parestezije zbog kompresije medijalnog i ulnarnog živca nastaju zbog retencije tekućine. Iako ove promjene zabrinjavaju trudnice, nemaju prognostičku važnost. Međutim, isti su simptomi pokazatelji i težine bolesti. Simptomi zbog širenja jetrene kapsule su rjeđi. Oni dovode do nastanka epigastrične boli i boli koja se širi prema leđima. Glavobolja i mentalna konfuzija upućuju na slabiju cerebralnu perfuziju i mogu biti pretkazatelj konvulzija. Smetnje s vidom, pojava skotoma do nastanka sljepoće upućuju na spazam retinalnih arteriola. U procjeni stanja bolesnice s preeklmapsijom ovi znakovi loše perfuzije važni su pokazatelji težine bolesti.[52] I ostali simptomi su nazočni i prikazuju komplikacije preeklampsije, kao što su kongestivna srčana bolest i abrupcija placente.

HELLP SINDROM

HELLP sindrom javlja se najčešće kao komplikacija preeklampsije iako može biti i zaseban klinički entitet. HELLP



Slika 3. *Patofiziološke promjene u preeklampsiji*
Figure 3. *Pathophysiologic abnormalities in preeclampsia*

sindrom je akronim u engleskom jeziku koji označava: H= »haemolysis«/hemolizu, EL=»elevated liver enzymes«/povišene jetrene enzime te LP=»low platelet count«/niske trombocite.

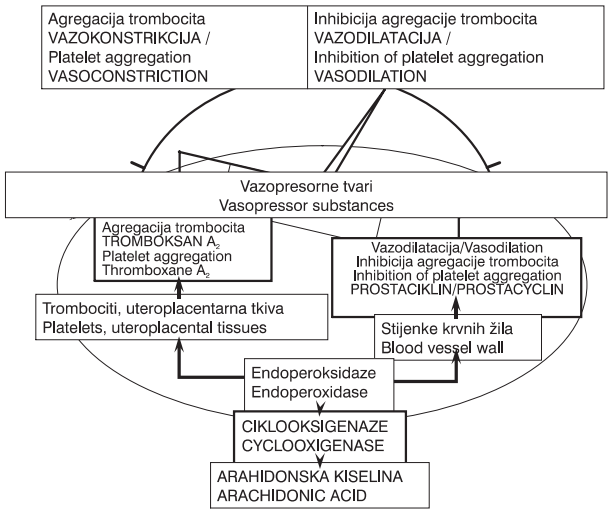
Učestalost HELLP sindroma otprilike je 0,2–0,6% svih trudnoća. Istraživanja su pokazala da otprilike 4–12% svih trudnica s preeklampsijom ima simptome HELLP sindroma.[60]

Etiologija i rizični faktori. HELLP sindrom je multisistemska bolest čija patogeneza do danas nije potpuno razjašnjena. Kod HELLP sindroma dolazi do vaskularnog oštećenja endotelnih stanica krvnih žila, što posljedično uzrokuje intravaskularnu aktivaciju trombocita. Aktivacija trombocita uzrokuje otpuštanje vazoaktivnih tvari tromboksana A_2 i serotonina koji dovode do spazma krvnih žila, agregacije trombocita i daljnjeg endotelnog oštećenja.[61]

Hemoliza koja se javlja kod HELLP sindroma je mikroangiopatska hemolitička anemija do koje dolazi zbog sekvestracije i destrukcije crvenih krvnih stanica prilikom prolaska kroz male oštećene krvne žile s fibrinskim čepovima. Povišeni jetreni enzimi posljedica su opstrukcije hepatičkog protoka na razini jetrenih sinusoida fibrinskim depozitima. Opstrukcija u blažim slučajevima uzrokuje periportalnu nekrozu, dok u težim slučajevima može nastati intrahepatalno krvarenje, supkapsularni hematom ili čak ruptura jetre.

Od rizičnih faktora treba spomenuti multiparitet, dob majke veću od 25 godina, bijelu rasu te loš perinatalni ishod u prethodnim trudnoćama.

Klasifikacija. Danas se rabe dvije klasifikacije. Prva se temelji na broju simptoma koji su prisutni, pa s obzirom na to razlikujemo parcijalni HELLP sindrom (prisutne jedna ili dvije abnormalnosti) te kompletni HELLP sindrom kod kojeg su prisutna sva tri poremećaja. Za trudnice s kompletnim HELLP sindromom pokazalo se da imaju najveći rizik od nastanka komplikacija uključujući i diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju (DIK) te su stoga kandidati za hitan porođaj unutar 48 sati od početka prvih simptoma.[62]



Slika 4. *Prikaz prevage prostaciklina nad tromboksanom u zdravih trudnica*

Figure 4. *Depiction of predominance of prostacyclin over thromboxane in healthy pregnant women*

Druga klasifikacija temelji se na broju trombocita te razlikujemo tri stupnja:[63]

Stupanj I: broj trombocita je manji od 50×10^9 stanica/L,

Stupanj II: broj trombocita se kreće između 50–100 $\times 10^9$ stanica/L,

Stupanj III: broj trombocita se kreće između 100–150 $\times 10^9$ stanica/L.

Klinička slika. HELLP sindrom obično nastaje tijekom trećeg trimestra trudnoće iako može nastati i prije 27. tjedna trudnoće u oko 11% trudnica.[64] Antepartalnu prezentaciju obično ima 70% trudnica, dok se postpartalno HELLP sindrom javlja u otprilike 30% trudnica.[61] Kod postpartalnog HELLP sindroma početak je tipično unutar 48 sati od porođaja. Simptomatologija HELLP sindroma može biti vrlo raznolika. Od najčešćih simptoma treba spomenuti osjećaj opće slabosti, bol ili nelagodnost u epigastriju, mučninu, povraćanje te glavobolju. Budući da simptomi hipertenzivne bolesti u trudnoći (hipertenzija i proteinurija) mogu biti blagi ili čak i odsutni, HELLP sindrom često bude zamijenjen s drugim bolestima kao što su kolecistitis, ezofagitis, gastritis, idiopatska trombocitopenija.[65] Schroder i suradnici u svojoj su studiji pokazali da je u svega 2/14 pacijentica koje su došle u bolnicu sa simptomima HELLP sindroma odmah postavljena dijagnoza te da prosječno vrijeme od dolaska do postavljanja dijagnoze iznosi 8 dana.[66]

Dijagnoza. Rana dijagnostika HELLP sindroma od presudne je važnosti te stoga svaku ženu koja se prezentira općom slabošću te simptomima nalik gripi u trećem trimestru treba tretirati kao potencijalni HELLP sindrom i poduzeti odgovarajuće dijagnostičke postupke, prije svega kompletnu krvnu sliku te testove jetrene funkcije.[67]

Trombocitopenija je jedan od najkonstantnijih znakova HELLP sindroma te stoga treba pobuditi sumnju kod svake pacijentice tijekom trudnoće.[68] Serumske transaminaze mogu biti vrlo visoke – i do 4000 U/L, ali su blaža povećanja tipičniji nalaz. Budući da u početku hemolize hematokrit može često biti i normalan, nije pouzdan marker početka hemolize u HELLP sindromu. Boljim pokazateljem hemolize pokazala se vrijednost serumskog haptoglobina osobito ako su vrijednosti hematokrita normalne.[69]

Koagulacijski su testovi (protrombinsko vrijeme, parcijalno tromboplastinsko vrijeme te vrijednosti fibrinogena) kod HELLP sindroma obično normalni. Pad fibrinogena ispod 3 g/L treba pobuditi sumnju na razvitak diseminirane intravaskularne koagulopatije.

Najnoviji podaci iz literature upućuju da bi pozitivni D-dimer-test mogao poslužiti kao pretkazatelj HELLP sindroma u trudnica sa znakovima preeklampsije budući da je vrlo osjetljiv pokazatelj supkliničke koagulopatije te može biti pozitivan i prije ostalih koagulacijskih testova.[70]

Postupak. Uspješna terapija HELLP sindroma koja je preduvjet za uspješan ishod trudnoće i za majku i za dijete temelji se na ranoj dijagnozi te pravodobnom početku terapije. Današnji pristup u terapiji HELLP sindroma više nije hitan porođaj kao što je bio slučaj kad je sindrom prvi put prepoznat,[71] već se smatra da danas terapiju treba prilagoditi individualno stanju majke i djeteta te procijenjenoj gestacijskoj dobi djeteta.[72] Nedavno provedeno istraživanje pokazalo je da morbiditet i mortalitet nisu značajno povećani ako se u pravilno izabranih pacijentica s HELLP sindromom primijeni konzervativno liječenje.[72]

Kod trudnica koje su pogodne za konzervativni tretman treba biti postignuta adekvatna kontrola krvnog tlaka, oligurija treba odgovarati na primjenu tekućine, a povišene vrijednosti jetrenih enzima ne bi trebale biti udružene s bolima u gornjem dijelu abdomena. U takvih se trudnica pokazalo da se trudnoća može produžiti do 15 dana ako je osigurana adekvatna skrb u centrima tercijarne razine s pristupom jedinici intenzivne neonatalne skrbi.[73]

Trudnice s HELLP sindromom trebale bi također rutinski primati kortikosteroidnu terapiju. Naime, pokazalo se da je antenatalna primjena kortikosteroida u visokim dozama od 10 mg svakih 12 sati udružena sa značajnim poboljšanjem laboratorijskih parametara koji su povezani s HELLP sindromom.[74] Kortikosteroidnu terapiju u trudnica s HELLP sindromom trebalo bi početi ako je broj trombocita manji od 100×10^9 stanica/L i treba ju kontinuirano primjenjivati do poboljšanja laboratorijskih parametara.

U terapiji HELLP sindroma opravdana je i profilaktička primjena magnezijeva sulfata za prevenciju eklamptičkih konvulzija bez obzira na prisutnost hipertenzije. Magnezijev sulfat primjenjuje se po standardnoj shemi kao početna doza od 4 do 6 g, nakon čega slijedi kontinuirana intravenska infuzija od 2 g/sat.[75]

Komplikacije. U 1–25% trudnica s HELLP sindromom razvije se neka od ozbiljnih komplikacija kao što su diseminirana intravaskularna koagulopatija, abrupcija placente, adultni oblik respiratornog distres sindroma, plućni edem, supkapsularni hematom ili čak ruptura jetre. Velik broj trudnica također je prisiljen primati krvne nadomjeske osobito ako je broj trombocita niži od 50×10^9/L, a porođaj se dovršava carskim rezom.[73]

Eklampsija

Eklampsija se definira kao pojava konvulzija u trudnice sa znakovima preeklampsije u odsutnosti drugih organskih bolesti središnjega živčanog sustava i jedan je od vodećih uzroka mortaliteta majki dijelom svijeta. Učestalost eklampsije varira u različitim dijelovima svijeta. U Europi i drugim razvijenim djelovima svijeta kao što su Sjedinjene Američke Države učestalost se eklampsije kreće otprilike 1/2000 porođaja.[76,77] Nasuprot tomu u zemljama u razvoju je učestalost značajno viša i kreće se otprilike između 1/100–1/1700 porođaja.[78,79] U Hrvatskoj je posljednjih nekoliko godina zabilježen pad učestalosti eklampsije tako da je prema zadnjim podacima iz 2000. godine učestalost iznosila 0,3/1000 porođaja.[80]

Iako je rijetka, eklampsija još uvijek značajno pridonosi maternalnomu mortalitetu te je odgovorna za godišnje više od 50000 majčinih smrti diljem svijeta.[81] U nerazvijenim zemljama gdje je antenatalna skrb još uvijek loša na vodećem su mjestu smrtnosti vezane uz trudnoću i porođaj sepsa i krvarenje, no s poboljšanjem skrbi smrtnost vezana uz preeklampsiju/eklampsiju dobiva sve više na značenju.

Etiologija i rizični faktor. Eklampsija je multisistemska bolest čiji uzrok kao ni kod preeklampsije nije razjašnjen. Rizični faktori vezani uz preeklampsiju/eklampsiju opisani su u velikom broju različitih istraživanja. Tako se pokazalo da je rizik otprilike tri puta povećan u primigravida, žena mlađe životne dobi te kod multifetalnih trudnoća.[77,82,83] Isto se tako pokazalo da za preeklampsiju/eklampsiju najvjerojatnije postoji genska podloga tako da kćeri i sestre preeklamptičkih žena imaju i do četiri puta povećan rizik od nastanka preeklampsije.[82,83] Od ostalih rizičnih faktora koji sa sobom nose 1–2 puta povećani rizik treba spomenuti multipare koje su začele trudnoću s novim partnerom, neudane žene, prethodnu trudnoću kompliciranu preeklampsijom,[77,82–84] dijabetes te podatak o bubrežnim bolestima i hipertenziji izvan trudnoće.[85,86] Iz do sada neutvrđenog razloga žene koje konzumiraju duhan u trudnoći imaju snižen rizik.[85]

Klinička slika. Eklamptički napadaj sastoji se od eklamptičke konvulzije epileptiformnog tipa. Razlikuje se tonička faza generalizirane mišićne kontrakcije za vrijeme koje žena gubi svijest i postaje cijanotična s pjenom na ustima. U toj fazi može biti vidljiv i opistotonus zbog snažne kontrakcije leđnih mišića. Ta prva faza najčešće traje otprilike pola minute, nakon nje slijedi klonička faza koja je obilježena naizmjeničnim trzajevima mišića, a može trajati i do nekoliko minuta. Nakon završetka napadaja bolesnica može biti kratko vrijeme bez svijesti. Treba spomenuti da za vrijeme samog napadaja može doći do inhalacije želučanog sadržaja, ugriza za jezik, pada s kreveta ili neke druge ozljede. Pravodobnim počinjanjem terapije obično ne dolazi do ponovljenih konvulzija.

Liječenje i postupak kod eklampsije

Terapija eklampsije velik je izazov za svakog liječnika, ali istodobno i predmet brojnih rasprava diljem svijeta budući da još nema jedinstvenog stajališta koji bi lijek bio najbolji za liječenje i prevenciju eklampsije.

Standardni pristup u terapiji eklampsije je:

- Osigurati adekvatnu funkciju kardiorespiratornog sustava
- Suzbiti eklamptički napadaj primjenom jednog od antikonvulzivnih lijekova koji se danas rabe
- Spriječiti pojavu novih eklamptičkih napadaja
- Sniziti krvni tlak ako prelazi 160/110 mmHg
- Stabilizirati bolesnicu i osigurati uvjete za definitivnu terapiju, a to je porođaj.

Opće mjere. Bolesnicu koja ima eklamptički napadaj treba postaviti u lijevi bočni položaj, osigurati prohodnost dišnih putova te adekvatnu oksigenaciju primjenom kisika najčešće putem nosne maske.

Antikonvulzivna terapija. U liječenju eklampsije danas se primjenjuje nekoliko lijekova, a njihova se djelotvornost testira u brojnim istraživanjima diljem svijeta. To su magnezijev sulfat, diazepam i fenitoin.[87–90] Nedavno provedena velika multinacionalna studija pokazala je da bi od ta tri lijeka danas prednost u liječenju i prevenciji eklampsije trebalo dati magnezijevu sulfatu.

Naime, istraživanje je obuhvatilo 1687 žena s eklampsijom, a uspoređivana je djelotvornost magnezijeva sulfata u usporedbi s diazepamom i fenitoinom. Glavni parametri učinkovitosti svakoga pojedinog lijeka bili su: 1. učestalost ponavljanih konvulzija i 2. smrtnost majki.

Pokazalo se da žene koje su primale magnezijev sulfat imaju 52% manji rizik od ponavljanih konvulzija u usporedbi s onima koje su primale diazepam, odnosno 67% manji rizik od onih koje su primale fenitoin. Isto tako smrtnost je majki bila niža među ženama koje su primale magnezijev sulfat u usporedbi s onima koje su primale diazepam ili fenitoin iako ta razlika nije bila statistički značajna.[87]

Magnezijev sulfat. Magnezijev sulfat se kao lijek primjenjuje već više od pola stoljeća, a prvi podaci o njegovoj primjeni sežu još u daleku 1900. godinu kada je primijenjen prvi put kao intratekalna injekcija za kontrolu tetaničkih konvulzija.[91,92] S vremenom je primijećen i njegov povoljni učinak u kontroli eklamptičkih konvulzija pa se počinje kontinuirano rabiti, i to uglavnom u Sjedinjenim Državama kao glavni lijek za liječenje i prevenciju eklampsije, a manje u ostalim dijelovima svijeta gdje je prednost dana drugim antikonvulzivnim lijekovima kao što je diazepam.[93]

Točan mehanizam djelovanja magnezijeva sulfata nije potpuno razjašnjen, ali se danas smatra da bi mogao uzrokovati cerebralnu vazodilataciju s posljedičnom redukcijom cerebralne ishemije koja je najvjerojatnije povezana s teškim cerebralnim vazospazmom.[94] Belfort i suradnici u svojoj su studiji u kojoj su mjerili pulzirajući indeks srednje cerebralne arterije u žena s eklampsijom koje su tretirane magnezijevim sulfatom upozorili na njegov vazodilatacijski učinak.[94] Postoje i dokazi da bi vazospazam kod preeklampsije i eklampsije mogao biti posljedica disfunkcije endotelnih stanica, a pokazalo se da magnezijev sulfat *in vivo* i *in vitro* povećava produkciju endotelnih vazodilatatornih prostaglandina.[91]

U plazmi magnezijev sulfat uglavnom cirkulira nevezan za proteine plazme te se gotovo potpuno izlučuje urinom. U proksimalnom tubulu reapsorbira se procesom koji je ovisan o transportnome maksimumu (T_{max}) pa će količina izlučenog magnezija ovisiti o količini filtriranog magnezija, tj. o glomerularnoj filtraciji te o transportnom maksimumu za magnezij. S kliničkog stajališta to je osobito važno u bolesnica s poremećenom bubrežnom funkcijom.

Dva su načina primjene magnezijeva sulfata ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) danas u upotrebi. Prvi je intramuskularni način primjene koji je predložio Pritchard,[95] a drugi intravenski način predložen od Zuspana.[96] U literaturi ne postoje podaci o prednostima jednog načina primjene u odnosu na drugi. Intramuskularni način je jednostavniji za primjenu iako intramuskularne injekcije katkad mogu biti vrlo bolne, dok se intravenskim načinom primjene postižu više koncentracije magnezijeva sulfata u krvi.

Bez obzira na to za koji se način odlučili preporuka je da se počne s početnom dozom od 4 do 6 g u obliku intravenske infuzije tijekom 3–5 minuta koja ima za cilj uspostaviti terapijsku koncentraciju magnezijeva sulfat u krvi koja iznosi 4–8 mg/dl.[92,97] Nakon toga se primjenjuje doza održavanja koja se kod intramuskularnog načina primjene sastoji od 2×5 g ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) duboko u svaki gluteus te zatim svaka 4 h po 5 g naizmjenice u svaki gluteus. Kod intravenskog načina primjene slijedi kontinuirana intravenska infuzija od 1 do 2 g/h. Zuspanov protokol s vremenom je modificirao Sibai koji je u svojoj studiji pokazao da se svega u 1,7% bolesnica kod kojih se rabi kontinuirana infuzija od 1 g/h postiže terapijska koncentracija magnezijeva sulfata u krvi.[98]

Stoga je za kliničku primjenu predložio modifikaciju Pritchardova i Zuspanova protokola koja se sastoji od početne doze od 4 do 6 g nakon čega slijedi kontinuirana iv. infuzija od 2 g/h.[99] Terapiju magnezijevim sulfatom trebalo bi nastaviti najmanje 24 h nakon porođaja tj. nakon nastupa zadnje konvulzije.

Jedna od vrlo važnih karakteristika magnezijeva sulfata jest da u terapijskim koncentracijama ne pokazuje štetan učinak na fetus i neonatus za razliku od diazepama koji ima znatan sedacijski učinak.

U terapijskim koncentracijama magnezijev sulfat je siguran lijek. Kod doza koje su više od terapijskih magnezijev sulfat uzrokuje prvo gubitak dubokih tetivnih refleksa koji se javlja kod doza od 9 do 12 mg/dl, a kasnije može dovesti do respiratorne depresije te respiratornog aresta.[92] Rani znakovi toksičnosti magnezijeva sulfata su mučnina, osjećaj topline, zamućen vid, slabost, somnolencija. Budući da se magnezijev sulfat iz organizma izlučuje uglavnom putem bubrega, važno je redovito pratiti količinu izlučenog urina osobito u bolesnica s oštećenom funkcijom bubrega. Osim toga vrlo je važno u pravilnim vremenskim intervalima pratiti patelarni refleks i frekvenciju disanja kako bi se na vrijeme uočili znakovi predoziranja. Ako do predoziranja ipak dođe, specifičan antidot je kalcijev glukonat primijenjen iv. u dozi od 1 g. U slučaju teške respiratorne depresije indicirana je trahealna intubacija i mehanička ventilacija.

Ostali antikonvulzivni lijekovi. U mnogim dijelovima svijeta još uvijek se kao glavni lijek za terapiju eklamptičkog napadaja primjenjuje klasični antikonvulzivni lijek diazepam. Preporuka je da se počne s početnom dozom od 10 mg iv. tijekom 2 min koja se može ponavljati ako konvulzije perzistiraju, a zatim slijedi kontinuirana intravenska infuzija od 40 mg u 500 ml fiziološke tijekom 24 h.[88] Brzinu infuzije trebalo bi prilagoditi stupnju svijesti bolesnice s ciljem da bude dobro sedirana, ali budna. Glavna zamjerka primjeni diazepama je da u visokim dozama uzrokuje hipotoniju, hipotermiju i respiratornu depresiju u vrlo visokom postotku novorođenčadi.[99]

Antihipertenzivna terapija

Cilj antihipertenzivne terapije kod teške preeklampsije i eklampsije jest sniziti krvni tlak na onu razinu na kojoj će rizik od nastanka cerebralnog krvarenja biti minimalan[100] vodeći računa da se istodobno ne ugrozi uteroplacentarni protok krvi i sam fetus. S druge strane, sniženje krvnog tlaka omogućuje produženje trudnoće i u slučajevima teške hipertenzije koja zahtijeva hitan porođaj. Općenito je prihvaćeno mišljenje da je granična vrijednost krvnog tlaka kod koje treba početi antihipertenzivnu terapiju vrijednost dijastoličkog tlaka veća od 110 mmHg (14,7 kPa). Pritom treba voditi računa da se krvni tlak ne snizi ispod vrijednosti dijastoličkog tlaka od 90 do 100 mmHg (12,0–13,3 kPa) kako se ne bi ugrozio uteroplacentarni protok krvi koji je kod preeklampsije i eklampsije ionako znatno reduciran.

Danas postoji velik broj lijekova za terapiju akutne hipertenzije u trudnoći. Prema podatcima iz literature ni jednom od njih ne može se dati apsolutna prednost pa će izbor prije svega ovisiti o osobnoj preferenciji samog liječnika te o dostupnosti lijeka.

Najčešće primjenjivani lijekovi su:

Urapidil. Urapidil je jedan od lijekova prvog izbora u liječenju hipertenzivne krize u trudnoći (eklampsija i teška preeklampsija). Ubraja se u skupinu blokatora postsinaptičkih alfa-1-adrenergičkih receptora s centralnim i perifernim djelovanjem. Centralno stimulira 5-HT IA-receptore djelujući na aktivnost centra za regulaciju cirkulacije i tako sprječava refleksnu aktivaciju simpatičkoga živčanog sustava te posljedično porast krvnog tlaka i tahikardiju. Periferno blokira postsinaptičke alfa-1-adrenergičke receptore inhibirajući simpatičku vazokonstrikciju, što smanjuje periferni vaskularni otpor. Daje se kao intravenska injekcija u dozi od 10 do 50 mg ili dugotrajna infuzija u dozi do 250 mg u 500 ml kompatibilne infuzijske otopine. U Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a rabi se više od 20 godina u liječenju teških preeklampsija i eklampsija. Prednost mu je što se može davati dugotrajno u infuziji i nisu primijećene nuspojave.

Hidralazin. Ubraja se u skupinu vazodilatatornih antihipertenziva s primarnim učnikom na arteriole. Od nuspojava treba istaknuti glavobolje i bol u epigastriju, što se može preklapati sa simptomima prijeteće eklampsije.[100] U terapiji prijetećih i konvulzivnih eklampsija primjenjuje se u bolusu intravenski u dozi od 5 do 10 mg koja se može višekratno ponoviti s razmakom od 15 do 20 minuta.[85]

Diazoksid. Diazoksid ima sličnu strukturu kao tiazidski diuretici, ali nema diuretski učinak. Međutim kao direktni vazodilatator ima snažan antihipertenzivni učinak.

Labetalol. Labetalol spada u skupinu neselektivnih blokatora β-receptora te podjednako blokira i α_1 i β-receptore. U jednoj studiji koja je uspoređivala učinak hidralazina i labetalola našlo se da hidralazin efikasnije snižava srednji krvni tlak, dok je učinak labetalola bio brži.[101]

α-metildopa. Lijek je koji svoj antihipertenzivni učinak ostvaruje prije svega učinkom na središnji živčani sustav, i to na skupinu α_2-adrenergičkih receptora. Glavni mu je nedostatak odgođeni početak djelovanja (4–6 h) čak i nakon intravenske primjene, što ograničava njegovu primjenu u slučajevima kad treba hitno sniziti krvni tlak. Međutim, α-metildopa još uvijek ostaje lijek izbora u liječenju blage do umjerene hipertenzije u trudnoći iako nije pogodna za hitno sniženje krvnog tlaka. Važna prednost metildope je u tome što se pokazala sigurnim lijekom i za majku i za dijete.

Nifedipin. Nifedipin je blokator kalcijskih kanala i ima vazodilatacijski učinak na arteriole i vene te snizuje periferni otpor. Primjenuje se u dozi od 10 mg peroralno s mogućnošću višestruke primjene unutar 30 minuta. Ima brz početak djelovanja već nakon 3 min s maksimalnim djelovanjem nakon jednog sata.

Nadoknada tekućine i elektrolita

Nadoknada tekućine vrlo je važna u terapiji teške preeklampsije i eklampsije. Za razliku od normalne trudnoće kod eklamptičkih trudnica intravaskularni volumen je znatno reduciran te postoji nerazmjer u distribuciji tekućine između intravaskularnog i ekstravaskularnog prostora. Naime ekstravaskularni prostor je povećan na račun intravaskularnoga. Stoga treba biti oprezan kod primjene tekućine kako se ne bi prevelikom infuzijom potakao nastanak plućnog i moždanog edema. Najčešće se primjenjuje Ringerova otopina u količini od 60 do 100 ml/h.

Terapija preeklampsije

Jedina definitivna terapija preeklampsije koja zaustavlja patofiziološki proces koji je uzrokovao samu bolest jest porođaj. Svi ostali oblici terapije imaju samo palijativni učinak, tj. ne zaustavljaju bolest, već dovode do ublažavanja postojećih simptoma i znakova bolesti te produžuju trajanje trudnoće. Prilikom donošenja odluke o dovršenju trudnoće treba voditi računa o nekoliko čimbenika: težini bolesti, tra-

janju trudnoće te stanju fetusa budući da je cilj bilo kojeg protokola za terapiju preeklampsije sigurnost majke te rađanje djeteta u dobroj kondiciji koje ima maksimalne mogućnosti za preživljenje. Općenito je prihvaćeno mišljenje da je bez obzira na težinu bolesti u slučaju terminske trudnoće dovršenje trudnoće apsolutno indicirano kako bi se izbjegle potencijalne opasnosti za majku i dijete.

Blaga preeklampsija. Trudnoća trudnice s blagom preeklampsijom koja je udaljena od termina može se kontrolirati ambulantno ako je stanje fetusa dobro. Međutim, vrlo je važno redovito kontrolirati stanje majke (krvni tlak, tjelesnu težinu, količinu proteina u mokraći te broj trombocita) i fetusa kako bi se na vrijeme uočili simptomi pogoršanja preeklampsije, što je indikacija za hospitalizaciju. Trudnici se preporučuje mirovanje uz što češće ležanje u bočnom položaju kako bi se povećao uteroplacentarni protok krvi. Stvarna učinkovitost mirovanja bilo u bolnici bilo kod kuće u trudnica s blagom preeklampsijom je kontroverzna.[102] Od dokazanih pozitivnih učinaka mirovanja treba spomenuti redukciju edema, pospješenje fetalnog rasta, usporenu progresiju bolesti te poboljšani ishod trudnoće.[103]

Teška preeklampsija. Puno veću dilemu izazivaju trudnoće komplicirane teškom preeklampsijom. Ako se teška preeklampsija razvije prije 24. tjedna trudnoće, općenito je prihvaćeno mišljenje da trudnoću treba dovršiti budući da se pokazalo da konzervativna terapija povećava i perinatalni i maternalni mortalitet i morbiditet.[104]

Dvije randomizirane studije u trudnica s teškom preeklampsijom koja se razvila između 28–34. tjedna gestacije pokazuju da konzervativna terapija uz intenzivno praćenje stanja majke i fetusa može imati povoljniji učinak na perinatalni ishod u usporedbi s agresivnom terapijom.

Prva je studija obuhvatila 95 žena s teškom preeklampsijom koje su nasumice raspoređene u dvije skupine. Prvu skupinu (n=46) činile su trudnice kod kojih je trudnoća dovršena u roku od 48 sati nakon primijenjene prve doze glukokortikoida, a drugu skupinu (n=49) trudnice kod kojih se odlučilo za produženje trudnoće uz intenzivno praćenje stanja majke (redovite kontrole krvnog tlaka, tjelesne težine) i fetusa te antihipertenzivnu terapiju. U trudnica u kojih se odlučilo za konzervativni tretman prosječno produženje trudnoće iznosilo je 15,4 dana. U istih je trudnica nađena značajno niža incidencija neonatalnih komplikacija, znatno niži postotak primitaka u jedinicu intenzivne neonatalne skrbi te značajno niža srednja dužina boravka u jedinicama intenzivne neonatalne skrbi.[105]

Druga je studija obuhvatila 58 trudnica s teškom preeklampsijom između 28–34. tjedna gestacije. Sve su trudnice na početku primile intravensku dozu magnezijeva sulfata za prevenciju konvulzija, hidralazin za kontrolu krvnog tlaka te kortikosteroide za postizanje zrelosti fetalnih pluća. 20 od 58 trudnica porođeno je 48 sati od hospitalizacije zbog majčinih ili fetalnih indikacija, a preostalih 30 randomizirano je u dvije grupe. Prvu grupu činile su trudnice u kojih je trudnoća aktivno dovršena 48 sati nakon randomizacije, a drugu grupu trudnice kod kojih se vodio konzervativni tretman s ciljem produženja trudnoće. Pokazalo se da je u grupi trudnica s konzervativnim tretmanom perinatalna smrtnost bila niža, bilo je manje neonatalnih komplikacija, a vrijeme provedeno u neonatalnim jedinicama intenzivne skrbi bilo je kraće.[106]

Treba naglasiti da je konzervativni tretman moguć u izabranim slučajevima samo u tercijarnim centrima u kojima postoje mogućnosti za intenzivno praćenje stanja majke i fetusa.[107]

Trudnice s teškom preeklampsijom nakon 34. tjedna u pravilu imaju povoljan perinatalni ishod i treba ih poroditi. U trudnica između 32–34 tjedna opravdana je primjena glukokortikoida kako bi se pospješilo sazrijevanje fetalnih pluća.[107]

Profilaksa eklampsije u trudnica s teškom eklampsijom

U trudnica s teškom i prijetećom eklampsijom opravdana je profilaktička primjena antikonvulzivne terapije budući da kod tih trudnica postoji povećana opasnost od nastanka eklampsije.

U svrhu prevencije kao najpovoljniji lijek opet se pokazao magnezijev sulfat.[12] U jednoj novijoj studiji koja je uspoređivala djelotvornost magnezijeva sulfata i fenitoina u prevenciji eklampsije 10 od 1089 žena koje su primale fenitoin dobilo je eklamptički napadaj unatoč prevenciji, a od žena koje su primale magnezijev sulfat nijedna.[108] Primjenjuje se kao i kod eklampsije u dozi od 4 do 6 g polako iv. tijekom 15–20 min, a zatim se nastavlja s kontinuiranom iv. infuzijom od 1 do 2 g/h uz praćenje svih parametara koji su bitni da bi se izbjegli eventualni simptomi predoziranja. Ako nakon primjene magnezijeva sulfata ne dođe do pada krvnog tlaka, primjenjuje se jedan od gore navedenih antihipertenzivnih lijekova. U novije vrijeme kao potencijalno korisni lijek u žena s eklampsijom pokazao se i nimodipin, blokator kalcijskih kanala sa selektivnim učinkom na cerebralnu cirkulaciju u smislu cerebralne vazodilatacije.[109] Primjena antikonvulzivne terapije u trudnica s blagom preeklampsijom nije opravdana.

Porođaj

Porođaj je definitivna terapija preeklampsije i eklampsije. Za njega se treba odlučiti kada je trudnica stabilizirana, kada su prekinute konvulzije, ostvarena adekvatna kontrola krvnog tlaka te iskorigirana eventualna hipoksija. Tijekom samog porođaja treba nastaviti s primjenom magnezijeva sulfata kako bi se izbjegla pojava novih eklamptičkih napadaja. Izbor načina porođaja prije svega će ovisiti o gestacijskoj dobi te stanju majke i fetusa. U principu prednost treba dati vaginalnom načinu porođaja kako bi se izbjegao dodatni stresni učinak kirurškog zahvata na ionako poremećene fiziološke funkcije organizma. Carski rez treba rezervirati za uobičajene opstetričke indikacije. Tijekom porođaja stanje majke i fetusa treba intenzivno nadzirati budući da je vjerojatnost da fetus bude ugrožen tijekom porođaja veća nego kod zdravih trudnica.

Umjesto zaključka o hipertenziji u trudnoći

I u trudnica je najčešća primarna (esencijalna) hipertenzija koja je učestalija u trudnica starijih od 35 godina, višerotkinja i adipoznih trudnica. U većine trudnica s esencijalnom hipertenzijom nađu se samo povišene vrijednosti krvnog tlaka, a rjeđe oštećenje organa: aterosklerotske promjene krvnih žila srca, bubrega, krvarenje mrežnice i drugo. Prognoza trudnoće i njezina ishoda u trudnice s esencijalnom hipertenzijom ovisi o visini krvnog tlaka s kojim je bolesnica ušla u trudnoću, trajanju hipertenzije, kao i o stupnju sekundarnih promjena na krvožilnom sustavu. Ako su vrijednosti krvnog tlaka stalno niže od 160/100 mmHg, a u trudnice nisu nađene promjene na krvnim žilama, tada se učestalost nepovoljnog ishoda trudnoće ne razlikuje od učestalosti koju nalazimo u normotenzivnih trudnica. Više vrijednosti krvnog tlaka dovode do povećanoga perinatalnog mortaliteta i zbog toga te trudnice treba liječiti hipotenzi-

vima kao izvan trudnoće. Vrijednosti tlaka nužno je održavati u granicama što bliže normalnima. Renovaskularna hipertenzija nastaje zbog smanjenog protoka krvi kroz bubrege. U bolesnica s renovaskularnom hipertenzijom u trudnoći često dolazi do superponirane preeklampsije s velikim rizikom za majku i dijete.[110] Visoka smrtnost trudnica s koarktacijom aorte proizlazi zbog hemodinamskih promjena u trudnoći te se takvim trudnicama često predlaže prekid trudnoće. Uspješni ishodi trudnoće nakon resekcije aorte nisu uvrstili resekciju suženog dijela aorte kao zahvat preporučljiv u trudnoći. Primarni aldosteronizam obično se dijagnosticira prije ili nakon trudnoće na temelju nalaza visokog krvnog tlaka i hipokaliemije. Dijagnoza u trudnoći je otežana zbog fiziološki povećanog izlučivanja aldosterona urinom. U trudnoći je česta remisija bolesti (zbog utjecaja progesterona) tako da je prognoza trudnoće dobra često i bez liječenja.[110] Feokromocitom je rijetka, ali opasna komplikacija u trudnoći. U svih trudnica s teškom hipertenzijom preporučuje se odrediti kateholamine u krvi i vanilmandeličnu kiselinu u urinu. Mortalitet majki s feokromacitomom je visok i iznosi 20% i preporučljivo je odstraniti tumor čim se postavi dijagnoza. Lijekovi izbora su alfa (fenoksibenzamin) i betaadrenergički blokatori. Ako se feokromocitom dijagnosticira nakon 20. tjedna trudnoće, hipertenzija se liječi fenoksibenzaminom. Lijek se daje oralno u dozi od 10 mg dva puta na dan, doza lijeka se postepeno povećava na 20 mg dok se ne postigne normotenzija. Kada se dokaže fetalna zrelost, porođaj se dovršava carskim rezom, a u istom se aktu odstrani i tumor. Ako se tumor dijagnosticira prije 20. tjedna trudnoće, preporučuje se odmah odstraniti tumor. Perinatalni mortalitet je visok i iznosi više od 30% bez obzira na liječenje.[111]

Tok i razvoj arterijske hipertenzije u trudnoći teško je predvidjeti. U trećine trudnica s arterijskom hipertenzijom krvni tlak će ostati nepromijenjen tijekom cijele trudnoće, kod druge trećine će se krvni tlak smanjivati do normalnih vrijednosti, dok će se u treće trećine krvni tlak povisivati, a može se razviti i proteinurija s nastankom edema i bez njih. Prognoza za dijete ovisi o nutritivnoj i respiracijskoj funkciji placente. Često se djeca rađaju hipotrofična (ispod 10. centila) i s mekonijskom plodnom vodom. O trajanju i intenzitetu hipertenzije ovisi težina poremećaja nutritivne funkcije placente i intrauterini zastoj rasta fetusa. Kontrakcije uterusa u porođaju pogoršavaju već oštećenu respiracijsku funkciju posteljice pa je fetus ozbiljno ugrožen. To je razlog da se porođaji u žena s kroničnom hipertenzijom češće dovršavaju carskim rezom. Za dijagnozu placentarne insuficijencije u trudnoći rabe se brojne metode kao što su: klinički pregled veličine uterusa i fetusa, ultrazvučni pregled, određivanje hormona placente (HPL, estriol), amnioskopija, amniocenteza i kardiotokografija. Za nadzor fetusa u porođaju osim kardiotokografije rabi se i analiza pH fetalne krvi.

Superponirana preeklampsija značajno povećava rizik i za majku i za dijete, posebice u onih trudnica koje uz superponiranu preeklampsiju dobiju i eklampsiju. Ako i ne dođe do eklampsije, trudnice sa superponiranom preeklampsijom imaju vrlo visok perinatalni mortalitet koji iznosi i više od 20%. Dijagnoza superponirane preeklampsije postavlja se na temelju povišenja krvnog tlaka (više od 30 mmHg sistoličkog i više od 15 mmHg dijastoličkoga), nalaza proteinurije i pojave generaliziranih edema. Sve trudnice sa superponiranom preeklampsijom valja hitno uputiti u bolnicu. Kod zanemarenih slučajeva dolazi do teške i maligne hipertenzije s oligurijom i akutnim bubrežnim oštećenjem te nastankom eklamptičkih grčeva. U ovim slučajevima prognoza za majku i dijete vrlo je ozbiljna i trudnoću treba što prije dovršiti. Učestalost rađanja hipotrofične i prijevremeno rođene djece raste s težinom bolesti.

Nadzor i liječenje trudnica s arterijskom hipertenzijom

U trudnica s arterijskom hipertenzijom valja uzeti pažljivo anamnezu i učiniti sljedeće pretrage: fizikalni pregled, pregled očnog dna, EKG, rendgen pluća i srca, ureju, kreatinin, klirens kreatinina, acidum urikum, elektrolite seruma, ukupne proteine u 24-satnom urinu, urin sa sedimentom, urinokulturu s antibiogramom i brojem klica, kateholamine i vanilmandeličnu kiselinu u urinu. Potreba za hospitalizacijom određuje se na temelju težine i trajanja hipertenzije i trajanja trudnoće. Trudnice s teškim i srednje teškim oblikom arterijske hipertenzije treba intenzivnije nadzirati i naručivati ih na kontrolne preglede svaka dva tjedna, a od 34. tjedna trudnoće svaki tjedan. Potrebno im je savjetovati da leže u krevetu na lijevom boku (zbog bolje prokrvljenosti uterusa), da paze na prehranu (izbjegavati visokokaloričnu i preobilnost), ali mogu bez ograničenja soli.

U Klinici za ženske bolesti i porode u Zagrebu ne ordiniraju se hipotenzivni lijekovi trudnicama sve dok je krvni tlak ispod 150/110 mmHg. Liječenje se počinje alfa-metildopom od 250 mg 3–4 puta na dan, a prema potrebi povećava se do 500 mg 3–4 puta na dan. Jednako dobri rezultati postižu se i drugim hipotenzivnim lijekovima (hidralazin, serpasil, alfa i beta-blokatori). U slučaju povišenja krvnog tlaka više od 160/110 mmHg daje se urapidil u dugotrajnoj infuziji. Kod teške preeklampsije ili eklampsije daje se antikonvulzivni lijek – magnezijev sulfat.

LITERATURA

1. *Chesley LC.* Evolution of concepts of eclampsia. U: Bonnar J, MacGillivray J, Symmonds EM, ur. Pregnancy Hypertension. Lancester: MTP Press; 1980, str. 1–4.
2. *Simpson JY.* Contributions to the pathology and treatment of diseases of the uterus. Edin Month J Med Sci 1843;3:1009–13.
3. *Ballantyne JW.* Sphygmographic tracing in puerperal eclampsia. Edin Med J 1885;30:1007–11.
4. *Cook HW, Briggs JC.* Clinical observations on blood pressure. J Hopkins Hosp Rep 1903;11:451–5.
5. *Cruicksjank JM.* Studies of the toxaemias of pregnancy as they occur in Glasgow. J Obstetr Gynaecol Brit Emp 1923;30:541–5.
6. *Sibai BM, McCubbin JH, Anderson HD.* Eclampsia. Observation from 67 recent cases. Obstetr Gynecol 1981;58:609–13.
7. *Vokaer A.* Weight, edema, and salt in normal and toxemic pregnancies. J Gynec Obstetr Biol Reprod (Paris) 1973;2:573–88.
8. *Rippman RT.* Gestosis of late pregnancy. Gynaecologia 1968;165:12–6.
9. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999;17:151–83.
10. *Cifkova R.* Hypertension in pregnancy: recommendation for diagnosis and treatment. J Hypertens 2000;18:1346–48.
11. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. Report of the National high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183 (suppl):S1–S22.
12. *Nelson TR.* A clinical study of preeclampsia. Parts I and II. J Obstet Gynaecol Brit Emp 1955;62:48.
13. *Vara P, Timonen S, Lokki O.* Toxaemia of late pregnancy: A statistical study. Acta Obstet Gynecol Scand 1965;44(suppl):3.
14. *Davies AM, Czackes JW, Sadovsky E.* Toxemia of pregnancy in Jerusalem: Epidemiological studies of a total community. Isr J Med Sci 1970;6:253.
15. *Vollman RF.* Rates of toxemia by age and parity. In Die spät Gestose (E und H-Gestose). Basel: Schwabe;1970.
16. *Adams EM, Finlayson A.* Familial aspects of preeclampsia and hypertension in pregnancy. Lancet 1961;2:1357.
17. *Chelsey LC, Cooper DW.* Genetics of hypertensions in pregnancy. Possible single-gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. Br J Obstetr Gynaecol 1986;93:898.
18. *Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C.* Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. Obstetr Gynecol 1999;94:978–84.

19. *Nisell H, Hjemdahl P, Linde B, Lunell NO.* Cardiovascular responses to isometric handgrip exercise: an invasive study in pregnancy-induced hypertension. Obstetr Gynecol 1987;70:339–43.
20. *Bosio PM, Wheeler T, Anthony F, Conroy R, O'Herlihy C, McKenna P.* Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentrations in normal and hypertensive pregnancies and their relationship to peripheral vascular resistance. Am J Obstetr Gynecol 2001;184:146–52.
21. *Fievet P, Pleskov L, Desailly I i sur.* Plasma renin activity, blood uric acid and plasma volume in pregnancy-induced hypertension. Nephron 1985;40:429–32.
22. *Brown MA, Zammit VC, Mitar DM.* Extracellular fluid volumes in pregnancy-induced hypertension. J Hypertens 1992;10:61–8.
23. *Zondervan HA, Oosting J, Smorenberg-Schoorl ME, Treffers PE.* Maternal whole blood viscosity in pregnancy hypertension. Gynecol Obstetr Invest 1988;25:83–8.
24. *Pijnenborg R, Luyten P, Vercruysse L, Van Assche FA.* Attachement and differentiation in vitro of trophoblast from normal and preeclamptic human pregnancies. Am J Obstetr Gynecol 1996;175:30–6.
25. *DeWolf F, Robertson WB, Brosens I.* The ultrastructure of acute atherosis in hypertensive pregnancy. Am J Obstetr Gynecol 1975;123: 164–74.
26. *Robertson WB, Manning PJ.* Elastic tissue in uterine blood vessels. J Pathol 1974;112:237–43.
27. *Dekker GA, van Geijn HP.* Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part I: Primary prevention. Therapeutic perspectives. J Perinat Med 1996;24:99–117.
28. *Dekker GA, Sibai BM.* Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. Am J Obstet Gynecol 1988;179:1359–75.
29. *Wang YP, Walsh SW, Guo JD, Zhang JY.* Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, vitamin E, and lipid peroxides throughout normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1690–4.
30. *Many A, Hubel CA, Fisher SJ, Roberts JM, Zhou Y.* Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. Am J Pathol 2000;156:321–31.
31. *Staff AC, Ranheim T, Henriksen T, Halvorsen B.* 8-Iso-prostaglandin f(2alpha) reduces trophoblast invasion and matrix metalloproteinase activity. Hypertensions 2000;35:1307–13.
32. *McCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, Poston L.* Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. Am J Obstetr Gynecol 1993;168:1323–30.
33. *Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB.* The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. Am J Obstetr Gynecol 1994;171:944–8.
34. *Begum S, Yamasaki M, Mochizuki M.* Urinary levels of nitric oxide metabolites in normal pregnancy and preeclampsia. J Obstetr Gynaecol Res 1996;22:551–9.
35. *Edwards DL, Arora CP, Bui DT, Castro LC.* Long-term nitric oxide blockade in the pregnant rat: effects on blood pressure and plasma levels of endothelin-1. Am J Obstetr Gynecol 1996;175:484–8.
36. *Fitzgerald DJ, Entman SS, Mulloy K, Fitzgerald GA.* Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy-induced hypertension. Circulation 1987;75:956–63.
37. *Goeschen K, Henkel E, Behrens O.* Plasma prostacyclin and thromboxane concentrations in 160 normotensive, hypotensive, and preeclamptic patients during pregnancy, delivery, and the post partum period. J Perinat Med 1993;21:481–9.
38. *Walsh SW.* Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. Am J Obstetr Gynecol 1985;152:335–40.
39. *Walsh SW, Behr MJ, Allen NH.* Placental prostacyclin production in normal and toxemic pregnancies. Am J Obstetr Gynecol 1985;151: 110–5.
40. *Langer B, Grima M, Coquard C, Bader AM, Schlaeder G, Imbs JL.* Plasma active renin, angiotensin I, and angiotensin II during pregnancy and in preeclampsia. Obstetr Gynecol 1998;91:196–202.
41. *Brown MA, Nicholson E, Gallery ED.* Sodium-renin-aldosterone relations in normal and hypertensive pregnancy. Br J Obstetr Gynaecol 1988;95:1237–46.
42. *Anumba DO, Robson SC, Boys RJ, Ford GA.* Nitric oxide activity in the peripheral vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy. Am J Physiol 1999;277:H848–H854.
43. *Schiff E, Ben Baruch G, Peleg E i sur.* Immunoreactive circulating endothelin-1 in normal and hypertensive pregnancies. Am J Obstetr Gynecol 1992;166:624–8.
44. *Dekker GA, Kraayenbrink AA, Zeeman GG, van Kamp GJ.* Increased plasma levels of the novel vasoconstrictor peptide endothelin in severe pre-eclampsia. Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol 1991;40:215–20.
45. *Florijn KW, Derkx FH, Visser W i sur.* Plasma immunoreactive endothelin-1 in pregnant women with and without pre-eclampsia. J Cardiovasc Pharmacol 1991;17 Suppl 7:S446–8.
46. *Clark BA, Halvorson L, Sachs B, Epstein FH.* Plasma endothelin levels in preeclampsia: elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. Am J Obstetr Gynecol 1992;166:962–8.
47. *Nova A, Sibai BM, Barton JR, Mercer BM, Mitchell MD.* Maternal plasma level of endothelin is increased in preeclampsia. Am J Obstetr Gynecol 1991;165:724–7.
48. *Ihara Y, Sagawa N, Hasegawa M i sur.* Concentrations of endothelin-1 in maternal and umbilical cord blood at various stages of pregnancy. J Cardiovasc Pharmacol 1991;17 Suppl 7:S443–5.
49. *Rust OA, Bofill JA, Zappe DH i sur.* The origin of endothelin-1 in patients with severe preeclampsia. Obstetr Gynecol 1997;89:754–7.
50. *Greenberg SG, Baker RS, Yang D, Clark KE.* Effects of continuous infusion of endothelin-1 in pregnant sheep. Hypertension 1997;30:1585–90.
51. *Rowland BL, Vermillion ST, Roudebush WE.* Elevated circulating concentrations of platelet activating factor in preeclampsia. Am J Obstetr Gynecol 2000;183:930–2.
52. *Djelmiš J i sur.* Hipertenzija u trudnoći. Zagreb: Josip Djelmiš, 2002; 43–51.
53. *Chesley LC.* Hypertensive disorders in pregnancy. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.
54. *MacGillivray I.* Some observations on the incidence of preeclampsia. J Obstetr Gynecol 1958;65:536–9.
55. *Tervila I, Goecke C, Timonen S.* Estimation of gestosis of pregnancy (EPH-gestosis). Acta Obstetr Gynecol Scand 1973;52:235
56. *Pollak VE, Nettles JB.* The kidney in toxemia of pregnancy: A clinical and pathological study based on renal biopses. Medicine 1960;39–469.
57. *Jaffe G, Shatz H.* Ocular manifestation of preeclampsia. Am J Ophthalmol 1986;103:309.
58. *Finnerty FA.* Toxemia of pregnancy as seen by an internist: An analysis of 1.081 patients. Ann Intern Med 1956;44:358.
59. *Sibiai BM, McCubbin JH, Anderson GD i sur.* Eclampsia: I. Observation from 67 recent cases. Obstetr Gynecol. 1981;58:609.
60. *Gleeson R, Farrell J, Doyle M, Walshe JJ.* HELLP syndrome: a condition of varied presentation. Ir J Med Sci 1996;165:265–7.
61. *Sibai BM.* The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? Am J Obstetr Gynecol 1990;162:311–6.
62. *Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM.* Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstetr Gynecol 1996; 175:460–4.
63. *Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL i sur.* Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? Obstetr Gynecol 1990;76(5 pt 1):737–41.
64. *Sibai BM, Ramadan MK, Usta I i sur.* Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstetr Gynecol 1993;169:1000–6.
65. *Wolf JL.* Liver disease in pregnancy. Med Clin North Am 1996;80: 1167–87.
66. *Schroder W, Heyl W.* HELLP-syndrome. Difficulties in diagnosis and therapy of a severe form of preeclampsia. Clin Exp Obstetr Gynecol 1993;20:88–94.
67. *Tomsen TR.* HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) presenting as generalized malaise. Am J Obstetr Gynecol 1995;172:1876–90.
68. *Magann EF, Chauhan SP, Naef RW i sur.* Standard parameters of preeclampsia: can the clinician depend upon them to reliably identify the patient with the HELLP syndrome? Aust N Z J Obstetr Gynaecol 1993;33:122–6.
69. *Poldre PA.* Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. Am J Obstetr Gynecol 1987;157:1267.
70. *Neiger R, Trofatter MO, Trofatter KF Jr.* D-dimer test for early detection of HELLP syndrome. South Med J 1995;88:416–9.
71. *Weinstein L.* Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstetr Gynecol 1982;142:159–67.
72. *Sibai BM, Frangieh AY.* Management of severe preeclampsia. Curr Opin Obstetr Gynecol 1996;8:110–3.
73. *Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA.* Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Am J Obstetr Gynecol 1994;171: 818–22.
74. *Magann EF, Bass D, Chauhan SP i sur.* Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). Am J Obstetr Gynecol 1994;171:1148–53.
75. *Sibai BM.* Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. Am J Obstetr Gynecol 1990;162:1141–5.
76. *Douglas KA, Redman CGW.* Eclampsia in the United Kingdom. Br Med J 1994;309:395–400.
77. *Saftlas AF, Olson DR, Franks AL i sur.* Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States 1979–1986. Am J Obstetr Gynecol 1990;163:460–5.
78. *Crowther CA.* Eclampsia at Harare Maternity Hospital – An epidemiological study. S Afr Med J 1985;68:927–9.

79. *Bergstom S, Povey G, Songane F, Ching C.* Seasonal incidence of eclampsia and its relationship to meteorological data in Mozambique. J Perinat Med 1992;20:153–8.
80. *Dražančić A, Rodin U.* Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2000. godini. Ginaecol Perinat 2002;11(1):1–14.
81. *Duley L.* Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Carribean. Br J Obstetr Gynaecol 1992;99:547–53.
82. *De Groot CJM, Taylor RN.* New insights in the etiology of preeclampsia. Ann Med 1993;25:243–9.
83. *Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K i sur.* Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: A population based cohort study. Obstet Gynecol 1995;85:645–50.
84. *Klonoff-Cohen MS, Savitz DA, Cetalo RC i sur.* An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. JAMA 1989; 262: 3143–3147.
85. *Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS i sur.* Risk factors for severe preeclampsia. Obstetr Gynecol 1994;83:357–61.
86. *Easterling TR, Benedetti TJ.* Preeclampsia: A hyperdinamic disease model. Am J Obstetr Gynecol 1989;160:1447–53.
87. Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 1995;345:1455–63.
88. *Crowther C.* Magnesium sulphate versus diazepam in the management of eclampsia: a randomised controlled trial. Br J Obstetr Gynecol 1990;97:110–7.
89. *Friedman SA, Lim KH, Baker CA, Repke JT.* Phenytoin versus magnesium sulphate in preeclampsia: a pilot study. Am J Perinat 1993; 10:233–8.
90. *Appleton MP, Kuehl TJ, Raebel M i sur.* Magnesium sulphate versus phenytoin for seizure prophylaxis in pregnancy induced hypertension. Am J Obstetr Gynecol 1991;165:907–13.
91. *Roberts JM.* Magnesium for preeclampsia and eclampsia. N Engl J Med 1995;333:250–1.
92. *Witlin AG, Sibai BM.* Magnesium sulphate therapy in preeclampsia and eclampsia. Obstetr Gynecol 1998;92:883–9.
93. *Hutton JD, James DK, Stirrat GM, Douglas KA, Redman CWG.* Management of severe pre-eclampsia and eclampsia by UK consultants. Br J Obstetr Gynaecol 1992;99:554–6.
94. *Belfort MA, Moise KJ.* Effect of magnesium sulphate on brain blood flow in preeclampsia: randomised placebo controlled study. Am J Obstetr Gynecol 1992;167:661–6.
95. *Prichard JA.* Cunningham FG, Prichard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: evaluation of 245 cases. Am J Obstetr Gynecol 1984;148:951–63.
96. *Zuspan FP.* Problems encoutered in the treatment of pregnancy induced hypertension. A point of view. Am J Obstetr Gynecol 1978;131:591–7.
97. *Barton JR, Sibai BM.* Management of severe hypertension in pregnancy. U: Walker JJ, ur. Hypertension in Pregnancy. Glasgow/Leeds: Chapman & Hall; 1997, str. 281–309.
98. *Sibai BM, Lipshitz J, Anderson GD, Dilts PV.* Reassessment of intravenous $MgSO_4$ therapy in preeclampsia/eclampsia. Obstetr Gynecol 1981;57:199–202.
99. *Sibai BM.* Magnesium sulphate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. Am J Obstetr Gynecol 1990;162:1141–5.
100. *Redman CWG, Roberts JM.* Management of pre-eclampsia. Lancet 1993;341:1451–4.
101. *Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, Amon E.* A comparative trial of labetalol and hydralazine in acute management of severe hypertension complicating pregnancy. Obstetr Gynecol 1987;70:328.
102. *Sibai BM.* Drug therapy: treatment of hypertension in pregnant women. N Engl J Med 1996;335:257–65.
103. *Sibai BM, Barton JR, Akl S, Sarinoglu C, Mercer BM.* A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. Am J Obstetr Gynecol 1992;167:879–84.
104. *Sibai BM, Akl S, Fairlie F, Moretti M.* A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. Am J Obstetr Gynecol 1990; 163:733–8.
105. *Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA.* Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28–32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Am J Obstetr Gynecol 1994; 171:818–20.
106. *Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ.* Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28–34 weekžs gestation: a randomized controlled trial. Obstetr Gynecol 1990;76:1070–5.
107. *Bolte AC, Van Geijn HP, Dekker GA.* Management and monitoring of severe preeclampsia. EJOG 2001;96:8–20.
108. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulphate with phenytoin for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 1995;333:201–5.
109. *Belfort MA, Carpenter RJ Jr, Kirschon B, Saade GR, Moise KJ Jr.* The use of nimodipin in a patient with ecclampsia: color flow Doppler demonstration of retinal artery relaxation. Am J Obstetr Gynecol 1993;169:204–6.
110. *Sibai BM.* Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. Obstetr Gynecol 1991;78:451–61.
111. *Fudge TI, McKinnon WMP, Greary WL.* Current surgical management of pheochromocytoma during pregnancy. Arch Surg 1980;115: 1234–9.

REGULACIJA KRVNOG TLAKA U BOLESNIKA NA DIJALIZI

REGULATION OF BLOOD PRESSURE IN DIALYZED PATIENTS

PETAR KES, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, IVANA JURIĆ, BRUNA BRUNETTA*

Deskriptori: Hipertenzija – etiologija, patofiziologija, liječenje; Kronična bolest bubrega – liječenje, komplikacije; Hemodijaliza – neželjeni učinci

Sažetak. Do 90% bolesnika na hemodijalizi (HD) ima krvni tlak viši od 140/90 mmHg, što donosi rizik od razvoja srčanožilnih bolesti i visoku smrtnost. Cilj liječenja hipertenzije u HD bolesnika je normaliziranje krvnog tlaka. Najvažniju ulogu u regulaciji krvnog tlaka kod bolesnika na HD ima regulacija volumena tekućina, ali nisu zanemarivi ni drugi čimbenici kao što su aktivacija simpatičkog živčanog sustava i poremećena vazodilatacija s posljedičnim promjenama žilnog otpora, sekundarni hiperparatiroidizam i njegovi učinci na ravnotežu kalcija i kontraktilnost glatkih mišićnih stanica krvnih žila, korekcija bubrežne anemije primjenom eritropoetina, regulacija unosa soli, učestalost i trajanje postupaka hemodijalize. Za

* **Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb** (prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.; dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.; Ivana Jurić, dr. med.; Bruna Brunetta, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. P. Kes, Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.

postizanje normotenzije ključna je uspostava ravnoteže vode i elektrolita uz pomoć HD, a antihipertenzivna terapija obično je od sekundarnog značenja.

Descriptors: Hypertension – etiology, physiopathology, therapy; Kidney failure, chronic – therapy, complications; Renal dialysis – adverse effects

Summary. Up to 90% of chronic haemodialysis patients have blood preasure (BP) greater than 140/90 mmHg. This suggests that only a minor number of the haemodialysis patients have adequate BP control. This is associated with significantly increased morbidity and mortality in haemodialysis population when compared with normal, healthy population. The main aim of antihypertensive treatment in hypertensive haemodialysis patients is to achieve BP values which should not differ from those recommended for general population. The most important factor in BP regulation in haemodialysis patients is adequate fluid volume regulation. Sympathetic nervous system and impaired vasodilatation with consequent changes in peripheral vascular resistance, secondary hyperparathyreoidism and its effects on calcium balance and consequent effects on cotractility of the smooth muscle cells of the vessel wall, correction of renal anemia in patients receiving human recombinant erythropoietin, regulation of salt intake, and frequency and duration of haemodialysis procedure have also a significant role in BP regulation in these patients. If dialysis procedure is not adequate, meaning that salt and water balance is not satisfyng, antihypertensive medications cannot alone control BP in haemodialysis patients.

Liječ Vjesn 2006;128:368–373

Do 90% hemodijaliziranih (HD) bolesnika ima krvni tlak (KT) viši od 140/90 mmHg,[1–3] dok samo manjina ima zadovoljavajuću kontrolu KT-a.[4] Hipertenzija je u nezavisnoj povezanosti s pobolijevanjem i smrtnošću HD bolesnika.[5] U tih bolesnika često izostaje normalan noćni pad KT-a[4] zbog čega dolazi do hipertrofije lijeve klijetke.[7,8] Hipertrofija lijeve klijetke neovisan je pretkazatelj srčanožilne bolesti i značajno smanjuje očekivano trajanje života hemodijaliziranih bolesnika.[9] Poremećena funkcija lijeve klijetke prisutna je u približno 80% bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti i u velikoj je mjeri pretkazatelj buduće ishemijske bolesti srca, srčanog zatajenja i smrti.[10] Srčana je bolest najvažniji pojedinačni rizični čimbenik među bolesnicima na dugoročnoj hemodijalizi i odgovorna je za gotovo 50% smrti. Porast srednjeg KT-a za svakih 10 mmHg u nezavisnoj je vezi s progresivnim povećanjem koncentrične hipertrofiije lijeve klijetke, *de novo* razvojem srčanog zatajenja, kao i ishemijske bolesti srca.[11] Postoji veza između stupnja atrofije mozga i predijalitičkih vrijednosti KT-a, kao i povezanost atrofije mozga s trajanjem hipertenzije u hemodijaliziranih bolesnika. Dugotrajna hipertenzija jedan je od bitnih čimbenika rizika od nastanka srčanožilnih bolesti u općoj populaciji, a osobito u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega.

Ambulantno praćenje KT-a kod HD bolesnika u razdoblju između dijaliza pokazalo je progresivni pad KT-a nakon dijalize i tijekom prve noći. Međutim, do sljedećeg jutra KT je brzo dosegao predijalitičke vrijednosti i nije se smanjivao tijekom druge noći. Utvrđena je veza između srednjeg sistoličkog i dijastoličkog ambulantno izmjerenog KT-a s vrijednostima KT-a izmjerenim kod kuće bolesnika. Predijalitički dijastolički KT-i bili su bolji odraz pojedinačnih ambulantno izmjerenih KT-a u odnosu na predijalitički sistolički KT.[12] Istraživanja u kojima se rabilo ambulantno praćenje KT-a u bolesnika na kroničnoj HD pokazala su da pojedinačna mjerenja KT-a tijekom dijalize ili podcjenjuju ili precjenjuju stupanj hipertenzije u razdoblju između dijaliza.[1,4] Sorof i sur.[13] mjerili su interdijalitičke KT-e koristeći se metodom ambulantnog praćenja krvnog tlaka u 12-ero djece na programu kronične HD za vrijeme hospitalizacije u uvjetima smanjenog unosa tekućine. Ispitivači su uočili pad noćnog KT-a u odnosu na dnevni za 6% u slučaju sistoličkog i 11% u slučaju dijastoličkog KT-a. U jednog bolesnika uočen je normalan pad (≤10%) sistoličkog KT-a, a u 7-ero djece normalan pad dijastoličkog KT-a. Noćno opterećenje (definirano kao postotak KT-a veći od 95. percentila) bilo je znatno veće nego dnevno opterećenje za sistolički KT (53% u odnosu na 28%) i dijastolički tlak (57% u odnosu na 27%). Povremeno mjereni KT-i tijekom HD loše koreliraju s ambulantnim praćenjem krvnog tlaka.[13]

Normalni noćni pad KT-a u zdravih pojedinaca podrazumijeva sniženje sistoličkog tlaka za 15% i dijastoličkog tlaka za 20%. Ambulantno kontinuirano mjereni povišeni KT u vezi je s oštećenjem organa. Neuspjeh u reguliranju krvnog tlaka može biti u vezi sa slabljenjem bubrežne funkcije. Abnormalne vrijednosti dnevnog KT-a uočavaju se u približno 80% HD bolesnika, u približno 75% bolesnika s vrijednostima plazmatskog kreatinina većim od 600 μmol/l i primatelja bubrežnog presatka.[14] Povezanost promjenjivog dnevno-noćnog ritma KT-a i povećanog tlaka pulsa ima glavnu ulogu u prognozi srčanožilnog stanja bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Brzina pulsnog vala znatno je veća u neuspješno liječenih bolesnika s arterijskom hipertenzijom.

Ciljna vrijednost krvnog tlaka u hemodijaliziranih bolesnika

Ciljna vrijednost KT-a u bolesnika s hipertenzijom ne bi se trebala razlikovati od onih koje su preporučene za opću populaciju. Rezultati nekih istraživanja pokazali su da je niski sistolički KT povezan s povećanom smrtnošću HD bolesnika.[15] Rizik od smrtnosti veći je za bolesnike koji su izrazito hipertenzivni (sistolički KT >180 mmHg) ili izrazito hipotenzivni (sistolički KT <110 mmHg) prije ili nakon HD. Rizik od smrti bio je najmanji za bolesnike sa sistoličkim vrijednostima KT-a između 150 i 159 mmHg. Bolesnici na HD s niskim sistoličkim KT-om mogu imati kongestivno zatajenje srca i/ili bolest koronarnih arterija.[15] Nizak predijalitički tlak je prije pokazatelj teškoga kongestivnog zatajenja srca nego uzročni rizični čimbenik srčanožilne smrtnosti u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Sistolička hipertenzija povezana je s hipertrofijom lijeve klijetke i glavni je čimbenik rizika od smrti ne samo u HD bolesnika s hipertenzijom nego i u općoj populaciji. Nije uočena veza između rizika od smrti i sistoličke hipertenzije, uz izuzetak povećanog rizika od moždanožilne smrti. London[16] preporučuje optimalne vrijednosti KT niže od 140/90 mmHg za dijalizirane bolesnike s klasičnom sistoličko-dijastoličkom hipertenzijom, dok za bolesnike s izoliranom sistoličkom hi-

pertenzijom (obično je prisutna u starijih ljudi) preporučuje sistoličke vrijednosti KT-a između 150 i 160 mmHg. Grekas i sur.[3] utvrdili su da samo 4,5% HD bolesnika ima izoliranu sistoličku hipertenziju. Iseki i sur.[17] navode stopu smrtnosti od 40% u skupini bolesnika na kroničnoj HD kada je dijastolički KT bio niži od 70 mmHg, 35% za 70–79 mmHg, 25% za 80–89 mmHg i 90–100 mmHg, kao i 13% za dijastolički tlak viši od 100 mmHg. Niski dijastolički KT može biti posljedica pothranjenosti i/ili srčano-žilne bolesti. Zbog toga istraživači preporučuju više ciljne vrijednosti dijastoličkog KT-a za bolesnike na kroničnoj HD od onih u općoj populaciji.

Patofiziologija hipertenzije u bolesnika liječenih hemodijalizom

Povećanje izvanstaničnog volumena tekućine i sustav renin-angiotenzin-aldosteron

Povećanje volumena izvanstanične tekućine najdosljedniji je nalaz u hipertenzivnih bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Lins i sur.[18] odredili su ukupnu količinu vode u normotenzivnih (54,7±5,3%) i hipertenzivnih (58,9± 4,6%) HD bolesnika. Uspješna kontrola volumena izvanstanične tekućine dugotrajnim, sporim hemodijalizama produžuje život dijaliziranim bolesnicima.[5] Budući da povećanje volumena izvanstanične tekućine u bolesnika s nefrotskim sindromom nije nužno povezano s hipertenzijom, u hipervolemičnih bolesnika s uremijom može doći do poremećaja krvožilne autoregulacije. Vrlo je vjerojatno da se radi o sljedećim patofiziološkim mehanizmima:[19] 1. neodgovarajući porast angiotenzina II što je u vezi s volumenom i izmjenjivim natrijem, 2. povećana osjetljivost krvnih žila na endogene presore, 3. povećan srčani optok uz neodgovarajuće visok periferni krvožilni otpor i 4. nemogućnost potpune supresije vazokonstriktornih sustava.

Hipertenzija je uglavnom povezana s prirastom tjelesne težine (retencija tekućine) između dvije dijalize, a KT se može održavati unutar granica normale uklanjanjem viška izvanstaničnog volumena dijalizom. Međutim, rezultati dobiveni iz različitih istraživanja provedenih na odraslima i djeci na kroničnoj HD nisu ujednačeni. Neki istraživači ističu da volumni status utječe na interdijalitički KT,[13,15] dok u drugim istraživanjima nije dokazana takva povezanost.[1,4] Moguće objašnjenje za ovakvo nesuglasje može se izvesti iz istraživanja Luika i sur.,[20] koji su pokazali da interdijalitičko nakupljanje oko 3 L tekućine u većine dijaliziranih bolesnika nema za posljedicu porast KT. Samo 3 od 10 bolesnika imala su viši sistolički, ali ne i dijastolički tlak nakon nakupljanja tekućine.[20] U bolesnika na kroničnoj HD interdijalitički prirast tjelesne težine, sistolički KT i hematokrit nezavisno utječu na indeks mase lijeve klijetke.

Postoji veza između gubitka viška vode tijekom HD i smanjenja sistoličkog KT-a.[2] Sniženje dijalitičkoga srednjeg arterijskog tlaka ≥ od 5%, kontrolirano ultrafiltracijom uočeno je u 68,5% hipertenzivnih i 87,5% normotenzivnih hemodijaliziranih bolesnika.[3] Plazmatski aldosteron i volumen tekućine uklonjene ultrafiltracijom značajno su povezani. Osjetljivost na promjenu volumena izraženija je u hipertenzivnih u usporedbi s normotenzivnim HD bolesnicima. Povezanost između KT-a i interdijalitičkog prirasta tjelesne težine ne postoji u normotenzivnih bolesnika, što je najvjerojatnije posljedica odgovarajućega vazodilatatornog odgovora u ovih bolesnika, koji može biti manje učinkovit ili čak odsutan u hipertenzivnih HD bolesnika. Veća je vjerojatnost da bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom imaju hipertenziju kao posljedicu osnovne bubrežne bolesti u usporedbi s normotenzivnim HD bolesnicima.

Uloga simpatičkoga živčanog sustava

Povećana aktivnost simpatičkoga živčanog sustava može pridonijeti hipertenziji u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Smanjenje volumena plazme i negativna ravnoteža natrija za vrijeme liječenja dijalizom mogu potaknuti porast razine kateholamina u plazmi. Nema razlike između predijalitičkih i postdijalitičkih razina adrenalina, noradrenalina i reninske aktivnosti u normotenzivnih i hipertenzivnih hemodijaliziranih bolesnika, na temelju čega se može pretpostaviti da simpatička aktivnost nije u vezi s hipertenzijom na HD.[21] S druge strane, Converse i sur.[22] predočili su dokaze o kroničnoj simpatičkoj superaktivnosti u HD bolesnika. Oslobađanje tvari iz simpatičkih živaca bilo je 2,5 puta veće u bolesnika na kroničnoj HD od onog u normalnih osoba. U obostrano nefrektomiranih HD bolesnika zabilježeno je otpuštanje iz simpatičkih živaca slično onom u zdravih osoba. Stupanj otpuštanja iz simpatičkih živaca nije bio povezan s plazmatskom koncentracijom noradrenalina niti s plazmatskom reninskom aktivnošću.[22] Smanjeno otpuštanje iz simpatičkih živaca moglo bi biti važan mehanizam kojim obostrana nefrektomija smanjuje KT.[22] Opterećenje tekućinom veće od 6% tjelesne težine aktivira simpatički živčani sustav i otpuštanje vazokonstriktornog neuropeptida Y, dok nakupljanje 3 L tekućine ne utječe na koncentraciju kateholamina u plazmi. Inhibicija angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) dovodi do smanjene simpatičke hiperaktivnosti u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega.

Poremećena vazodilatacija

Vazodilatacija ovisna o endotelu poremećena je u uremiji. Endotel krvnih žila proizvodi i otpušta vazoaktivne tvari kao što je dušični oksid (NO) koji može uzrokovati vazodilataciju i inhibiciju proliferacije glatkih mišićnih stanica krvnih žila. Bolesnici s uremijom imaju smanjenu vazodilataciju na karbahol, vazodilatator ovisan o endotelu, dok je odgovor na natrijev nitroprusid, vazodilatator neovisan o endotelu, očuvan. U bolesnika s uremijom nedostatak NO može pridonijeti nastanku hipertenzije. Proizvodnja NO u endotelu krvnih žila inhibirana je asimetričnim dimetilargininom (ADMA) koji se nakuplja u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega.[23] Plazmatske koncentracije ADMA su 6 do 10 puta više u HD bolesnika nego u zdravih osoba te mogu inhibirati sintezu NO. Tijekom HD plazmatske koncentracije ADMA mogu se smanjiti i do 65%. Plazmatske koncentracije ADMA vrlo su visoke u HD bolesnika s aterosklerotskim komplikacijama.[24] Visoke koncentracije ADMA mogle bi, bar djelomično, biti odgovorne za poremećenu vazodilataciju ovisnu o endotelu zamijećenu u stanju uremije, iako nije uočena značajna povezanost između ADMA koncentracije i KT-a u dijaliziranih bolesnika. Hiperhomocistinemija još je jedan od čimbenika koji može oštetiti funkciju endotela u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti.[25]

Hipervolemija potiče oslobađanje adrenomedulina, snažnog vazorelaksatora. U jednom istraživanju prosječna koncentracija adrenomedulina u plazmi bila je 2,6 puta viša u uremičara nego u zdravih osoba.[26] Nakon oduzimanja volumena izoliranom ultrafiltracijom, koncentracija adrenomedulina je snižena, no i dalje je ostala znatno iznad gornje granice karakteristične za zdrave pojedince. Pokazalo se da si-

stemska primjena adrenomedulina značajno snižava srednji arterijski tlak u zdravih pojedinaca, no u znatno manjoj mjeri taj se učinak pokazao u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca.

Eritropoetin i ispravak bubrežne anemije

U studiji Mittala i sur.[2] doza humanoga rekombiniranog eritropoetina (rHuEPO) nije utjecala na stupanj hipertenzije (HD bolesnici primali su prosječnu dozu rHuEPO od 5,905± 3,854). Grekas i sur.[3] uočili su značajnu vezu između tjedne doze rHuEPO i KT-a. Prevalencija hipertenzije bila je 62% u HD bolesnika liječenih rHuEPO-m, a samo 38% u bolesnika koji nisu primali taj lijek.[3] U 20% do 30% bolesnika sa zatajenjem bubrega, primjena rHuEPO praćena je *de novo* nastalom hipertenzijom ili pogoršanjem postojeće hipertenzije. Do porasta arterijskog KT-a ne dolazi odmah, nego nekoliko tjedana ili mjeseci nakon početka liječenja rHuEPO-m,[27] a nije posredovana porastom koncentracije hemoglobina.[28]

Promjene u rastegljivosti arterija u bolesnika s uremijom značajan su nezavisni pokazatelj opće i srčanožilne smrtnosti. Dob i brzina aortnoga pulsnog vala pokazali su se kao bitni pokazatelji smrtnosti, dok su hemoglobin i nizak dijastolički KT imali manji učinak.[29]

Roger i sur.[30] određivali su krvožilni otpor i sistemski KT na podlaktici u dijaliziranih bolesnika koji su udisali sobni zrak i 60%-tni kisik prije i nakon ispravka anemije s pomoću rHuEPO-a. U anemičnih bolesnika u kojih je došlo do porasta sistemskog KT-a za vrijeme liječenja rHuEPO-m došlo je i do bitnog porasta krvožilnog otpora u podlaktici nakon udisanja kisika. Međutim, ako udisanje kisika u anemičnih bolesnika nije dovelo do promjene otpora u krvnim žilama, sistemski hemodinamski parametri ostali su nepromijenjeni nakon ispravka anemije.[30] Porast mase eritrocita za vrijeme ili nakon ispravka anemije dovodi do povećanja viskoznosti krvi. Anastassiades i sur.[31] uočili su značajno povećanje volumena eritrocita s 912±127 na 1,471±222 ml i prateće smanjenje volumena plazme s 3,923± 250 na 3,178±326 ml, pri čemu je ukupni volumen krvi ostao nepromijenjen. U predijalitičkih bolesnika zabilježeno je slično povećanje volumena eritrocita, ali ne i smanjenje volumena plazme, tako da je došlo do povećanja ukupnog volumena krvi s 4,149± 347 na 4,618±414 ml. Postupno smanjenje volumena plazme moglo bi biti važna metoda u prevenciji i kontroli hipertenzije potaknute rHuEPO-m.[31] Drugi čimbenici povezani s nastankom hipertenzije inducirane rHuEPO-m jesu aktivacija različitih neurohormonalnih sustava, otpuštanje endotelina, poremećena funkcija vaskularnog endotela, genetska sklonost nastanku hipertenzije, preegzistirajuća hipertenzija, porast slobodnog kalcija u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila, inhibicija sinteze NO, djelovanje na gene uključene u regulaciju vaskularnih funkcija, niske bazične vrijednosti hematokrita i brza korekcija bubrežne anemije.[32,33]

Sekundarni hiperparatiroidizam

Sekundarni hiperparatireoidizam može također uzrokovati hipertenziju u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti potičući ulazak kalcija u glatke mišićne stanice stijenki krvnih žila. Ifudu i sur.[34] usporedili su predijalitičke krvne tlakove, težinu i dozu propisane antihipertenzivne terapije u 19 HD bolesnika prije i nakon potpune paratiroidektomije. Nakon paratiroidektomije nije došlo do normaliziranja krvnog tlaka u bolesnika na kroničnoj dijalizi. Nasuprot tomu, liječenje sekundarnog hiperparatiroidizma alfakalcidiolom uzrokovalo je značajno sniženje koncentracije paratiroidnog hormona, unutarstaničnog kalcija u trombocitima i srednjeg KT-a.

Smanjen unos natrija

Najučinkovitiji način kontrole hipertenzije u dijaliziranih bolesnika je primjena dijete s manje soli. Dolazi do početnog smanjenja izvanstaničnog volumena koje se podudara korekcijom volumena i smanjenjem tjelesne težine. Nakon razdoblja kašnjenja od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, KT se nastavlja smanjivati bez daljnjeg smanjenja volumena izvanstanične tekućine. Ovakvo smanjenje KT povezano je sa smanjenjem perifernoga žilnog otpora. Neinvazivne metode procjene suhe tjelesne težine jesu radiološke snimke prsa s karakterističnim obilježjima kao što su veličina srca i znakovi nakupljanja tekućine u plućima, ehokardiografija, ultrazvuk donje šuplje vene uz određivanje promjera, mjerenje provodljivosti kao što je spektroskopija bioimpedancije, određivenje multiplih frekvencija bioelektrične impedancije i biokemijski biljezi kao što su plazmatske koncentracije natriuretskih peptida, cikličkoga gvanozin 3'5-monofosfata ili peptida povezanog s genom za kalcitonin. Međutim, ne postoji pojedinačni pokazatelj na temelju kojeg bi bilo moguće odrediti odgovarajuću suhu tjelesnu težinu hemodijaliziranih bolesnika.[19] Dijalizirani bolesnici na dijeti sa smanjenim unosom natrija prate se promatranjem promjena tjelesne težine, a u bolesnika s ostatnom bubrežnom funkcijom i praćenjem izlučivanja natrija i klorida mokraćom.

Smanjenjem unosa natrija i smanjenjem natrija u dijalizatu moguće je također kontrolirati hipertenziju bez produljenja vremena HD. Koncentracija natrija u dijalizatu može se postupno smanjiti sa 140 na 135 mmol/l brzinom od 1 mmol/l svaka 3 do 4 tjedna u kombinaciji s dijetom s manjim unosom soli (unos ne smije biti veći od 6 g/dan).[35] Ozkahya i sur.[36] smanjili su unos soli, zaustavili liječenje antihipertenzivima i pojačali ultrafiltraciju za vrijeme HD. Interdijalitički prirast tjelesne težine smanjen je s 2,8±1,4 na 1,6±0,8 kg. Tijekom praćenja od 37±15 mj. zabilježen je ne samo značajan pad krvnog tlaka nego i smanjenje debljine lijeve klijetke. U nastavku istraživanja smanjili su unos natrijeva klorida na manje od 100 mmol/dan (<6 g/dan) kod 67 HD bolesnika. Nakon 6 mj. prosječni KT snizio se sa 173± 17/102±9 na 139±18/86±11 mmHg, a tijekom sljedećih 36 mj. došlo je i bez antihipertenzivne terapije do daljnjeg sniženja prosječnog krvnog tlaka (118±12/73±6 mmHg).[36]

Koncentracija natrija u dijalizatu utječe na žeđ nakon dijalize, interdijalitički prirast tjelesne težine i KT, kao i na intradijalitičku smrtnost. Uspoređivani su postupci hemodijafiltracije s visokim (143 mmol/l) i niskim (138 mmol/l) koncentracijama natrija u dijalizatu. U usporedbi s visokom koncentracijom, niska koncentracija natrija u dijalizatu uzrokovala je značajno smanjenje intradijalitičkih i interdijalitičkih koncentracija natrija i kalija. Čak i umjerena hipertoničnost na kraju HD pridonosi porastu plazmatskog kalija kroz cijelo interdijalitičko razdoblje uzrokujući preraspodjelu vode i kalija iz unutarstaničnog odjeljka u izvanstanični odjeljak. Niska koncentracija natrija u dijalizatu ne dovodi samo do smanjenja KT-a nego i do smanjenja plazmatskog kalija u interdijalitičkom razdoblju. Linearno smanjenje natrija sa 155 mmol/l na 140 mmol/l ili stupnjevito smanjenje može smanjiti intradijalitičke nuspojave, ali pojačati interdijalitičke simptome, prirast tjelesne težine i hipertenziju. Profiliranjem natrija u dijalizatu i ultrafiltracije moguće je ublažiti simptome i u intradijalitičkom i u interdijalitičkom razdoblju u usporedbi s konstantnom koncentracijom natrija u

dijalizatu i konstantnom ultrafiltracijom gdje to nije moguće postići.

Natriuretski čimbenici u bolesnika s uremijom

Cirkulirajući natriuretski peptidi, osobito α-humani atrijski natriuretski peptid (α-ANP), reguliraju ravnotežu volumena, KT-a i elektrolita. U dijaliziranih bolesnika razine α-ANP-a povišene su kao posljedica stimulacije sekrecije α-ANP-a, što je odraz povećanja izvanstaničnog volumena. Razina α-ANP-a se smanjuje nakon HD, no i dalje je znatno viša u usporedbi s onom u zdravih osoba. Postdijalitičke razine α-ANP-a ostaju povišene u normovolemičnih bolesnika s promijenjenom hemodinamikom lijevog atrija. Zato α-ANP može biti koristan pokazatelj preopterećenja tekućinom samo kada je srčana funkcija normalna. Slično α-ANP-u, koncentracije moždanoga natriuretskog peptida (BNP) u plazmi više su u HD bolesnika nego u zdravih osoba. Za razliku od α-ANP-a, HD je bila manje učinkovita u smanjenju razine BNP-a, što je najvjerojatnije posljedica duljeg vremena poluživota BNP-a.[37] Srčani natriuretski peptidi dovode se u vezu s masom i funkcijom lijeve klijetke u dijaliziranih bolesnika i mogu poslužiti kao pokazatelji ukupne srčanožilne smrtnosti.

Metoda dijalize

Postotak bolesnika koji uzimaju antihipertenzive bio je manji, a kontrola hipertenzije bolja u bolesnika liječenih visokoučinkovitom hemodijalizom, visoko-protočnom hemodijalizom ili visokoprotočnom hemodijafiltracijom u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni konvencionalnom hemodijalizom. Niski stupanj suradljivosti bolesnika tijekom dijalize u vezi je s KT-om.[38] Bolesnici koji preskoče ili skrate jedan ili više postupaka dijalize imaju više KT-e nego suradljivi bolesnici.[15]

Rezultati istraživanja koja su provedena u centrima za dijalizu koji primjenjuju 8-satnu HD govore o izvrsnoj kontroli KT-a. Dobra kontrola KT-a glavni je razlog niske prevalencije srčanožilnih komplikacija u HD bolesnika.[39] Primjerena kontrola KT-a u bolesnika liječenih dugotrajnom HD posljedica je niskog ukupnog perifernog otpora. To je znatno teže postići kratkotrajnim nego dugotrajnim postupcima HD. Za vrijeme kratkotrajnih postupaka dijalize može doći do intradijalitičke hipotenzije, koja povećava rizik od srčanožilne smrtnosti.

Pinciaroli[40] je izvijestio o uspješnoj kontroli KT-a u 12 hipertenzivnih bolesnika koji su tijekom nekoliko mjeseci svakodnevno liječeni kratkotrajnim HD. Održavanje suhe tjelesne težine i normotenzija postignuti su u 8 bolesnika bez antihipertenzivne terapije, dok su doze antihipertenziva bitno snižene u preostala 4 bolesnika.[40] Kooistra i sur.[41] postigli su svakodnevnim kratkim HD smanjenje srednjeg arterijskog tlaka sa 102,2±9,5 na 94,9±1,4 mmHg, a broj antihipertenzivnih lijekova smanjen je s 1,88±0,35 na 0,75±0,17.

Antihipertenzivni lijekovi

Arterijska sistolička i/ili dijastolička hipertenzija vrlo je čest nalaz u HD bolesnika. U jednom istraživanju koje je trajalo 3 godine Agarwal[42] postigao je povećanjem broja antihipertenzivnih lijekova od 0,91±0,86 na 1,41±1,16, a uz nepromijenjenu suhu tjelesnu težinu i volumni status sniženje KT-a za 9,4/6,7 mmHg. Većina bolesnika liječena je blokatorima kalcijevih kanala (39%), dok je 27% bolesnika dobivalo β-blokatore i 14% bolesnika ACE-inhibitore.[42] Zazgornik i sur.[43] najčešće su bolesnike liječili antagonistima kalcija (71%), ACE-inhibitorima (57%), β-blokatorima (31%), β-blokatorima (26%) i lijekovima s centralnim djelovanjem (16%). Bolesnici s blagom ili umjerenom hipertenzijom dobivali su u prosjeku 1,5 antihipertenzivnih lijekova, dok su bolesnici s teškom hipertenzijom dobivali prosječno 3,3 antihipertenziva.[43] Među lijekovima protiv visokog tlaka ACE-inhibitori imaju najveći učinak na smanjenje mase lijeve klijetke u dijaliziranih bolesnika.[44] U liječenju bolesnika s uremijom i povećanim indeksom mase lijeve klijetke preporučuju se ACE-inhibitori ili antagonisti AT1-receptora, dok se u liječenju bolesnika s povećanim volumenom lijeve klijetke kao metoda izbora preporučuje smanjenje hipovolemije. Primjena ACE-inhibitora i β-blokatora može biti korisna u dijaliziranih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, ishemijskom bolešću srca ili intradijalitičkim porastom tlaka.[45] Antihipertenzivi ne omogućuju dugoročnu kontrolu KT-a u bolesnika na HD, ako se istodobno ne uspostavi nadzor nad volumenom i unosom soli.[46] Arterijska hipertenzija koja je tvrdokorna na liječenje, a komplicira se hipertenzivnim krizama, indikacija je za obostranu nefrektomiju nakon čega u većine bolesnika dolazi do normalizacije KT-a.[46]

Zaključci

Visoka stopa smrtnosti u bolesnika na HD povezana je s dugotrajnom hipertenzijom i drugim čimbenicima rizika od srčanožilnih bolesti. U bolesnika s interdijalitičkim donosom težine većim od 2,5 l može doći do porasta sistoličkog i dijastoličkog KT-a. Dodatni čimbenici rizika su šećerna bolest i starija dob. Za postizanje i održavanje normalnih vrijednosti KT-a potrebna je kontrola volumena uz smanjen unos soli. Hipertrofija lijeve klijetke i simpatička aktivnost mogu se ublažiti primjenom ACE-inhibitora i β-blokatora. Bitno je praćenje krvnog tlaka kod kuće i na dijalizi.

LITERATURA

1. *Mailloux LU, Haley WE.* Hypertension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy, outcomes and future directions. Am J Kidney Dis 1998;32:705–19.
2. *Mittal SK, Kowalski E, Trenkle J i sur.* Prevalence of hypertension in a hemodialysis population. Clin Nephrol 1999;51:77–82.
3. *Grekas D, Bamichas G, Bacharaki D i sur.* Hypertension in chronic hemodialysis patients: Current view on pathophysiology and treatment. Clin Nephrol 2000;53:164–8.
4. *Cheigh JS, Milite C, Sullivan JF, Rubin AL, Stenzel KH.* Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1992;19:453–9.
5. *Charra B, Calemard E, Ruffet M i sur.* Survival as an index of adequacy of dialysis. Kidney Int 1992;41:1286–91.
6. *Salem MM, Bower JD.* Hypertension in the hemodialysis population: Any relation to one-year survival? Am J Kidney Dis 1996;28:737–40.
7. *Tucker B, Fabbian F, Giles M i sur.* Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1997;12:724–8.
8. *Washio M, Okuda S, Mizoue T i sur.* Risk factors for left ventricular hypertrophy in chronic hemodialysis patients. Clin Nephrol 1997;47: 362–66.
9. *Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD i sur.* Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. Nephrol Dial Transplant 1996;11:1277–85.
10. *Foley RN, Parfrey PS.* Cardiovascular disease and mortality in ESRD. J Nephrol 1998;11:239–45.
11. *Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD i sur.* Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. Kidney Int 1996;49:1379–85.
12. *Agarwal R.* Role of home blood pressure monitoring in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1999;33:682–7.
13. *Sorof JM, Brewer ED, Portman RJ.* Ambulatory blood pressure monitoring and interdialytic weight gain in children receiving chronic hemodialysis. Am J Kidney Dis 1999;33:667–74.
14. *Farmer CKT, Goldsmith DJA, Cox J i sur.* An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplanta-

tion on blood pressure diurnal variability. Nephrol Dial Transplant 1997;12:2301–7.
15. *Rahman M, Fu P, Sehgal AR, Smith MC.* Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2000;35: 257–65.
16. *London GM.* Controversy on optimal blood pressure on haemodialysis: Lower is not always better. Nephrol Dial Transplant 2001;16:475–9.
17. *Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K i sur.* Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. Kidney Int 1997;51:1212–7.
18. *Lins RL, Elseviers M, Rogiers P i sur.* Importance of volume factors in dialysis related hypertension. Clin Nephrol 1997;48:29–33.
19. *Mailloux LU.* Hypertension in chronic renal failure and ESRD: Prevalence, pathophysiology, and outcomes. Semin Nephrol 2001;21:146–56.
20. *Luik AJ, van Kuijk WH, Spek J i sur.* Effects of hypervolemia on interdialytic hemodynamics and blood pressure control in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1997;30:466–74.
21. *Grekas D, Kalevrosoglou I, Karamouzis M i sur.* Effect of sympathetic and plasma renin activity on hemodialysis hypertension. Clin Nephrol 2001;55:115–20.
22. *Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD i sur.* Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. N Engl J Med 1992;327:1912–28.
23. *Morris STW, McMurray JJV, Rodger RSC, Jardine AG.* Impaired endothelium-dependent vasodilatation in uraemia. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1194–200.
24. *Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM i sur.* Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. J Am Soc Nephrol 1999;10:594–600.
25. *Lovčić V, Kes P, Reiner Ž.* Obilježja hiperhomocisteinemije u bolesnika koji su liječeni hemodijalizom. Acta Med Croat 2006; 60:21–6.
26. *Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S i sur.* Plasma adrenomedullin during acute changes in intravascular volume in hemodialysis patients. Kidney Int 1998;54:1697–703.
27. *Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N.* Je li eritropoetin samo promotor eritropoeze? Liječ Vjesn 2005; 127:158–60.
28. *Kes P, Druško Đ, Šefer S.* The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. Acta Clin Croat 1998;37:41–50.
29. *Blacher J, Guerin AP, Pannier B i sur.* Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999;99:2434–9.
30. *Roger SD, Grasty MS, Baker LR, Raine AE.* Effects of oxygen breathing and erythropoietin on hypoxic vasodilatation in uremic anemia. Kidney Int 1992;42:975–80.
31. *Anastassiades E, Hoswarth D, Hoswarth J i sur.* Influence of blood volume on the blood pressure of predialysis and peritoneal dialysis patients treated with erythropoietin. Nephrol Dial Transplant 1993;8:621–5.
32. *Kes P.* Significance of correction of renal anaemia with erythropoietin in haemodialyzed patients. Acta Med Croat 2005;59(Suppl 1):148–54.
33. *Kes P.* Povoljni učinci liječenja bubrežne anemije u ranim stadijima kroničnog zatajenja bubrega. Liječ Vjesn 2002;124:108–9.
34. *Ifudu O, Matthew JJ, Macey LJ i sur.* Parathyroidectomy does not correct hypertension in patients on maintenance hemodialysis. Am J Nephrol 1998;18:28–34.
35. *Kooman JP, Hendriks EJM, van den Sande FM, Leunissen KML.* Dialysate sodium concentration and blood pressure control in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2000;15:554–5.
36. *Özkahya M, Ok E, Cirit M i sur.* Regression of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. Nephrol Dial Transplant 1998;13:1489–93.
37. *Kohse KP, Feifel K, Mayer-Wehrstein R.* Differential regulation of brain and atrial natriuretic peptides in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1993;40:83–90.
38. *Velasquez MT, von Albertini B, Lew SQ i sur.* Equal levels of blood pressure control in ESRD patients receiving high-efficiency hemodialysis and conventional hemodialysis. Am J Kidney Dis 1998;31: 618–23.
39. *Luik AJ, Charra B, Katzarski K i sur.* Blood pressure control and hemodynamic changes in patients on long time dialysis treatment. Blood Purif 1998;16:197–209.
40. *Pinciaroli AR.* Results of daily haemodialysis in Catanzaro: 12-year experience with 22 patients treated for more than one year. Home Hemodial Int 1998;2:12–7.
41. *Kooistra MP, Vos J, Koomans HA, Vos PF.* Daily home haemodialysis in The Netherlands: Effects on metabolic control, haemodynamics, and quality of life. Nephrol Dial Transplant 1998;13:2853–60.
42. *Agarwal R.* Strategies and feasibility of hypertension control in a prevalent hemodialysis cohort. Clin Nephrol 2000;53:344–53.
43. *Zazgornik J, Biesenbach F, Forstenlehner M, Stummvoll K.* Profile of antihypertensive drugs in hypertensive patients on renal replacement therapy (RRT). Clin Nephrol 1997;48:337–440.
44. *Kes P, Ljutić D.* Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. Acta Med Croat 1998;52(Suppl 1):1–10.
45. *Locatelli F, Bommer J, London GM i sur.* Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: Clinical approach and treatment. Nephrol Dial Transplant 2001;16:459–68.
46. *Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N.* Određivanje srčanožilnog rizika prije transplantacije bubrega. Liječ Vjesn 2005;127:330–2.

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA NAKON TRANSPLANTACIJE BUBREGA

HYPERTENSION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

SANJIN RAČKI*

Deskriptori: Hipertenzija – kemijski izazvana, farmakoterapija; Imunosupresivi – neželjeni učinci, terapijska upotreba; Transplantacija bubrega – neželjeni učinci; Antihipertenzivi – terapijska upotreba; Postoperacijske komplikacije – etiologija

Sažetak. Srčanožilne bolesti (SŽB) vodeći su uzrok smrti u bolesnika s transplantiranim bubregom. Učestalost i težina SŽB-a u bolesnika s transplantiranim bubregom uvjetovane su brojnim čimbenicima, uglavnom kao i u općoj populaciji bolesnika, ali i onima koji su specifični za transplantaciju kao što su nefunkcionalni presadak i liječenje imunosupresivima.

* **Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka** (mr. sc. Sanjin Rački, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. S. Rački, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka, e-mail: sanjin.racki@ri.t-com.hr

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.

Arterijska hipertenzija učestala je nakon transplantacije bubrega i pridonosi riziku od srčanožilne bolesti i disfunkcije presatka. Imunosupresivi, kao što su kortikosteroidi, ciklosporin i takrolimus, također pridonose nastanku posttrasplantacijske hipertenzije. Noviji podaci potvrđuju da se u transplantiranih pacijenata na liječenju takrolimusom razvija arterijska hipertenzija u manjoj mjeri nego u onih na liječenju ciklosporinom. Najnoviji imunosupresivi, kao što su mikofenolat mofetil i sirolimus, nisu nefrotoksični, nemaju hipertenzivni učinak i dopuštaju terapijske kombinacije kao alternativu klasičnim imunosupresijskim protokolima, a s ciljem smanjivanja pojavnosti i učinka posttransplantacijske arterijske hipertenzije. Ostali metabolički poremećaji, kao što su posttransplantacijska dislipidemija i dijabetes, trebaju biti pažljivo praćeni i liječeni što je prije moguće. Učestalost posttransplantacijske arterijske hipertenzije može se smanjiti njezinim ranim otkrivanjem, primjenom adekvatnih imunosupresijskih protokola, izmjenom stila života i navika te snažnim antihipertenzivnim lijekovima.

Descriptors: Hypertension – chemically induced, drug therapy; Immunosuppressive agents – adverse effects, therapeutic use; Kidney transplantation – adverse effects; Antihypertensive agents – therapeutic use; Postoperative complications – etiology

Summary. Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death among renal transplant recipients. The prevalence and severity of CVD in renal transplant recipients are related to numerous factors, most shared with the general population and others specific to transplant recipients, including effects of kidney dysfunction and immunosuppressive drugs. Arterial hypertension is highly prevalent after renal transplantation and may contribute to the risk of cardiovascular disease and graft failure. Immunosuppressive drugs such as corticosteroids, cyclosporine and tacrolimus may be important contributing factors to post-transplant hypertension. Recent data suggest that renal transplant patients under tacrolimus-based therapy showed less arterial hypertension compared with cyclosporine treated patients. New immunosuppressive drugs, including mycophenolate mofetil and sirolimus, are not nephrotoxic, do not have any hypertensive effect and may permit several combinations that offer important alternatives to classical immunosuppressive regimens to reduce the incidence and clinical impact of arterial hypertension after renal transplantation. Other metabolic disorders, such as post-transplant dyslipidemia and diabetes have to be closely monitored and treated as soon as possible. Incidence of arterial hypertension after kidney transplantation may be reduced by early detection, proper adjustment of immunosuppressive protocols and aggressive treatment with lifestyle modification and potent antihypertensive drugs.

Liječ Vjesn 2006;128:373–378

Od uvođenja transplantacije bubrega kao metode nadomjesnog liječenja bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti (ZSBB) polovicom prošlog stoljeća pa do danas, dogodile su se brojne promjene u kirurškoj tehnici, a posebice u imunosupresivnoj terapiji. Uspješna transplantacija bubrega je najbolja metoda liječenja bolesnika u ZSBB. Uvođenje novih, potentnijih imunosupresiva značajno je smanjilo učestalost krize odbacivanja pa je stoga danas najveći izazov poboljšanje dugoročnog preživljavanja presatka i bolesnika. Jedan od neriješenih problema transplantacijske medicine jest kronična nefropatija presatka, a najveća opasnost za život bolesnika jesu srčanožilne bolesti. One su učestale već u predzavršnom stadiju kronične bubrežne bolesti, a u bolesnika koji počinju liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije vodeći su pretkazatelj ishoda liječenja.[1]

Bolesnici koji ulaze u ZSBB postaju kandidati za transplantaciju bubrega. Priprema bolesnika za transplantaciju bubrega obuhvaća podrobnu obradu u traganju za srčanožilnim bolestima koje, ako postoje u značajnoj mjeri prema procjeni liječnika, znače zapreku za transplantaciju bubrega.[2] Napredovanje kronične bubrežne bolesti prema završnom stadiju nosi sa sobom povećanu učestalost srčanožilnih bolesti. Početkom liječenja dijalizom njihova učestalost dalje raste, a potpomažu ih brojni nepovoljni činitelji koji su u svezi s liječenjem dijalizom. Razvoj dijaliznih membrana, novih dijaliznih tehnika i drugo potporno liječenje kao što je uspješan ispravak anemije primjenom eritropoetina i drugi postupci, stoje na braniku zaštite prema napredovanju srčanožilnih bolesti.[3] Prije same transplantacije postoje činitelji koji utječu na ishod transplantacije bubrega, a to su: dob, vrsta davatelja, tkivna podudarnost, stupanj senzibilizacije primatelja, imuna reaktivnost, trajanje dijalize prije transplantacije i vrijeme provedeno na »listi čekanja«.[4–9]

Transplantacijom bubrega brojni činitelji za razvoj srčanožilnih bolesti postaju manji, ali se pojavljuju novi, a uglavnom su povezani s imunosupresivnim liječenjem. Iako novi imunosupresivi povoljno djeluju na preživljavanje presatka, njihova upotreba povezana je s nizom metaboličkih poremećaja koji se mogu pogoršati. Stoga je zadatak liječnika da na vrijeme prepozna metabolički poremećaj u bolesnika s bubrežnim presatkom i da promijeni imunosupresivno liječenje prema individualnim potrebama bolesnika.

Najvažniji metabolički poremećaji koji u značajnoj mjeri utječu na ishod transplantacije bubrega i preživljavanje bolesnika jesu arterijska hipertenzija, poremećaj metabolizma masnoća i novonastala šećerna bolest nakon transplantacije bubrega. Arterijska hipertenzija je česta i značajna komplikacija nakon transplantacije bubrega.[10–14] Kao i u općoj populaciji, povezana je s posttransplantacijskim pobolom i smrtnosti od srčanožilnih bolesti.[14] Srčanožilne bolesti vodeći su uzrok smrti u bolesnika s funkcionalnim bubrežnim presatkom,[13,14] a hipertenzija je neovisni činitelj rizika od zatajenja presatka.[15–17] Osim toga, smrt primatelja, maligna bolest i povrat osnovne bolesti u presadak još su neke od čestih razloga gubitka funkcije presatka.[18] Treba naglasiti da hipertenzija zahtijeva rano i agresivno liječenje. Učestalost arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega varira 50–80%, a povećana je u ciklosporinskoj (CsA) eri.[13] U primatelja bubrežnog presatka arterijska hipertenzija može biti uzrokovana akutnim odbacivanjem presatka, kroničnom nefropatijom presatka, stenozom bubrežne arterije presatka i imunosupresivnim lijekovima kao što su kortikosteroidi i inhibitori kalcineurina.[10–14] Ostali činitelji uključuju hipertenziju prije transplantacije, hipertenziju davatelja presatka, hipertenziju uzrokovanu vlastitim bubrezima, povratom osnovne bubrežne bolesti u presadak i povećana tjelesna težina.[19] Na tablici 1. navedeni su mogući uzroci nastanka arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega.

Tablica 1. *Uzroci arterijske hipertenzije nakon transplantacije bubrega*
Table 1. *Causes of arterial hypertension after kidney transplantation*

Činitelji prije transplantacije/Factors before transplantation:
Hipertenzija prije transplantacije i hipertrofija lijeve klijetke Hypertension before transplantation and left ventricular hypertrophy
Povećana tjelesna težina/Increased body mass
Osnovna bubrežna bolest (vlastiti bubrezi) Underlying renal disease (own kidneys)
Činitelji davatelja/Donor factors:
Stariji davatelj/Older donor
Davatelj s hipertenzijom/Donor with hypertension
Desni bubreg kao presadak/Right kidney as a graft
Činitelji u svezi s transplantacijom/Transplantation related factors:
Produljeno vrijeme ishemije/Protracted ischemia
Odgođena funkcija presatka/Delayed graft function
Imunosupresivni lijekovi/Immunosuppressive drugs:
Inhibitori kalcineurina (ciklosporin i takrolimus) Calcineurin inhibitors (cyclosporine and tacrolimus)
Glukokortikoidi/Glucocorticoids
Stenoza bubrežne arterije presatka/Stenosis of grafted kidney artery
Opstruktivna uropatija presatka (limfokele, stenoza uretera) Obstructive graft uropathy (lymphocoele, ureter stenosis)
Disfunkcija presatka (nefropatija presatka, glomerulonefritis) Graft dysfunction (graft nephropathy, glomerulonephritis)

Imunosupresivni lijekovi koji pospješuju nastanak hipertenzije

Imunosupresivni lijekovi, u većoj ili manjoj mjeri, mogu pospješiti nastanak srčanožilnih bolesti utjecajem na metaboličke komplikacije. Na tablici 2. navedeni su imunosupresivni lijekovi koji se danas rabe nakon transplantacije bubrega radi održavanja presatka i sprječavanja odbacivanja, a naveden je njihov utjecaj na najvažnije činitelje srčanožilnog rizika.

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su jedni od najstarijih imunosupresivnih lijekova. S obzirom na svoj imunosupresivni učinak u sprječavanju akutnog odbacivanja i gubitka presatka, korisni su kod gotovo svih primatelja bubrežnog presatka, bez obzira na to što se njihova doza tijekom vremena značajno snižava.[20] Upravo je njihova kumulativna doza jedan od vodećih činitelja povišenoga krvnog tlaka.[21,22]

Inhibitori kalcineurina: ciklosporin i takrolimus

Imunosupresivni protokoli koji sadržavaju ciklosporin ili takrolimus danas su najučestaliji. Dobro je poznato da imunosupresivni i nefrotoksični učinak ciklosporina i takrolimusa ovisi o inhibiciji kalcineurina.[23,24] Kalcineurin je nazočan u mnogim tkivima, uključujući bubrege, glatke mišiće krvnih žila i živčani sustav, a sve te strukture sudjeluju u patogenezi hipertenzije. Inhibicija kalcineurina u tim tkivima uzrokuje zadržavanje soli i vode, vazokonstrikciju i povišenu simpatičku aktivnost.[25] Ciklosporin i takrolimus uzrokuju akutni i kronični nefrotoksični učinak i arterijsku hipertenziju. Više je činitelja za to odgovorno, a uključuju vazokonstrikciju aferentne arteriole, povišenje sistemskog i bubrežnoga žilnog otpora, povišenje simpatičke aktivnosti i aktivaciju renin-angiotenzinskog sustava.[26,27] Ciklosporinom inducirana hipertenzija često se pojavljuje kao noćna hipertenzija[12,26] i često je u svezi s određenim stupnjem disfunkcije presatka te drugim činiteljima srčanožilnog rizika kao što je npr. dislipidemija.[13] Takrolimus u usporedbi s ciklosporinom pokazuje manju nefrotoksičnost.[24] Njegovom uporabom u imunosupresivnim protokolima nedavne multicentrične studije[28] pokazalo se da su pojavnost novonastale ili pogoršanje postojeće hipertenzije bili rjeđi nego u protokolima koji su rabili ciklosporin (16% prema 23%, p=0,032). Bolesnici prebačeni s ciklosporina na takrolimus zbog dislipidemije, toksičnosti ili kozmetičkih razloga imali su značajno niži krvni tlak tijekom praćenja.[29–31]

Novi imunosupresivni lijekovi: mikofenolat mofetil i sirolimus

Mikofenolat mofetil (MMF) pretvara se u mikofenolnu kiselinu nakon oralne primjene. MMF inhibira metabolizam purina. Značajan je inhibitor proliferacije T i B-stanica i sinteze antitijela koja luče B-stanice.[32] Podaci iz dostupne literature ukazuju da MMF nije nefrotoksičan te da nema prohipertenzivni učinak.[32–34] Osim toga, MMF pokazuje povoljan terapijski profil i prema drugim činiteljima srčanožilnog rizika kao što su dislipidemija i dijabetes.[14]

Sirolimus (rapamicin) makrociklički je lakton, strukturalno homologan takrolimusu, ali s različitim mehanizmom djelovanja. Smanjuje aktivaciju T-limfocita u kasnijoj fazi staničnog ciklusa i ne inhibira kalcineurin.[35] Nije nefrotoksičan i u dozama koje se rabe u transplantaciji nema prohipertenzivnog učinka.[36] Njegov nepovoljni učinak na metabolizam lipida te moguća posljedična proaterogenost najveći su ograničavajući čimbenici za njegovu primjenu.[37]

Novi imunosupresivni protokoli i mogućnosti smanjenja incidencije hipertenzije

Ciklosporin i takrolimus trenutačno su osnova imunosupresije nakon transplantacije bubrega.[38] Međutim, uvođenje MMF i sirolimusa omogućilo je daljnje kombinacije imuno-

Tablica 2. *Utjecaj imunosupresivnih lijekova na najvažnije metaboličke čimbenike srčanožilnog rizika u primatelja bubrežnog presatka*
Table 2. *Effect of immunosuppressive drugs on major metabolic factors of cardiovascular risk in kidney graft recepient*

Imunosupresiv Immunosuppressive drug	Hipertenzija Hypertension	Dijabetes Diabetes	Dislipidemija Dyslipidemia	Anemija Anemia	Koštana bolest Bone disease
Ciklosporin/Cyclosporine	++	+	++	–	–
Steroidi/Steroids	++	+++	++	–	+++
Mikofenolat mofetil Mycophenolate mofetil	–	–	–	++	–
Monoklonska protutijela Monoclonal antibodies	–	–	–	–	–
Takrolimus	+	++	–	–	–
Sirolimus	–	–	+++	++	–

+++ jako utječe/strong effect; ++ umjereno utječe/moderate effect; + malo utječe/small effect; – ne utječe/no effect

supresivnih protokola. Protokoli koji sadržavaju MMF u kombinaciji s ciklosporinom ili takrolimusom omogućili su značajno sniženje doze kortikosteroida, a to je, prema novijim istraživanjima, rezultiralo nižim vrijednostima krvnog tlaka.[39–41] Pravi učinak sirolimusa na bubrežnu funkciju i arterijsku hipertenziju iskazan je kliničkim istraživanjima provedenim u Europi. Imunosupresija na bazi sirolimusa istražena je kao zamjena za imunosupresiju na bazi ciklosporina u primatelja kadaveričnoga bubrežnog presatka. U dva klinička istraživanja bolesnici su bili randomizirani na sirolimus ili ciklosporin. Svi su bolesnici primali kortikosteroide i azatioprin. Rezultati su pokazali odlično preživljavanje presatka i bolesnika, podjednaku učestalost akutnih kriza odbacivanja, bolju bubrežnu funkciju i manju učestalost hipertenzije u bolesnika koji su primali protokol na bazi sirolimusa.[42,43] U kliničkim istraživanjima gdje je korištena kombinacija sirolimusa i ciklosporina u usporedbi s azatioprinom i ciklosporinom, bolesnici su imali značajno viši krvni tlak u protokolima koji su sadržavali sirolimus. Takav neočekivani rezultat može se objasniti pojačanjem nefrotoksičnog učinka ciklosporina induciranog sirolimusom,[44–46] a istraživanja upućuju na potrebu podrobnije kontrole bubrežne funkcije i krvnog tlaka u bolesnika koji primaju protokol na bazi kombinacije sirolimusa i ciklosporina. Sve navedeno upućuje na potrebu mogućeg ukidanja ciklosporina iz protokola kombinacije sirolimus-ciklosporin. Dva novija istraživanja pokazala su opravdanost takvog postupka, rezultirajući podjednakom bubrežnom funkcijom, ali nižim krvnim tlakom i ukupnim nefrotoksičnim učinkom inhibitora kalcineurina. U tih je bolesnika ipak smanjen ukupni srčanožilni rizik unatoč dislipidemiji kao posljedici primjene sirolimusa.[47,48] Kliničkih studija o hipertenziji nakon transplantacije bubrega u bolesnika koji primaju protokol na bazi kombinacije sirolimusa i takrolimusa još nema.

Stenoza bubrežne arterije presatka

Stenoza bubrežne arterije presatka rjeđi je uzrok hipertenzije nakon transplantacije. Funkcionalno značajna stenoza pojavljuje se u 1–23% transplantiranih bolesnika, najčešće 3 mjeseca do 2 godine nakon transplantacije. Klinička slika uključuje rezistentnu hipertenziju, novonastalu hipertenziju, disfunkciju presatka i nazočnost šuma nad presatkom.[49] Zlatni standard u dijagnostici stenoze ostaje renalna angiografija. S obzirom na invanzivnost angiografije sve se više rabe druge slikovne tehnike (dupleks-dopler, nuklearna magnetska rezonancija, spiralna kompjutorizirana tomografija), čija uporaba i interpretacija djelomično ovise i o iskustvu centra. Većina stenoza liječi se konzervativno ako nije narušena funkcija presatka, a sama hipertenzija nije glavna indikacija za revaskularizaciju.[50] Metode ispravka stenoze uključuju angioplastiku sa stentom ili bez njega i kirurško liječenje. Uspjeh pojedine metode ovisi o stupnju i lokalizaciji stenoze te nazočnosti fibroze i ožiljaka oko presatka.[51,52]

Liječenje posttransplantacijske hipertenzije

U primatelja bubrežnog presatka hipertenzija je definirana vrijednošću krvnog tlaka višom od 140/90 mmHg, osim u ranome posttransplantacijskom razdoblju kada su dopuštene vrijednosti do 160/90 mmHg da bi se osigurao dovoljan dotok krvi u netom presađeni bubreg.[13,53] Europske smjernice za transplantaciju bubrega preporučuju ciljne vrijednosti krvnog tlaka niže od 130/85 mmHg u primatelja bubrežnog presatka bez proteinurije, a ispod 125/75 u onih sa proteinurijom.[54] Uzrok nastanka arterijske hipertenzije nakon transplantacije treba biti istražen i uklonjen, ako je to moguće (tablica 1). Optimalno medikamentno liječenje posttransplantacijske hipertenzije još je predmet rasprava. U liječenju se mogu rabiti sve klase antihipertenziva, a prvi je korak smanjivanje unosa soli i prekomjerne tjelesne težine. Sniženje doze inhibitora kalcineurina logičan je korak u liječenju. Primjena blokatora kalcijevih kanala je korisna, a osim antihipertenzivnog učinka oni smanjuju i vazokonstrikciju uzrokovanu ciklosporinom unutar presatka te smanjuju njegovu nefrotoksičnost.[55] Blokatori kalcijevih kanala i inhibitori angiotenzin konvertaze (ACE-inhibitori) podjednako snizuju krvni tlak u primatelja bubrežnog presatka.[56] U nedavnom prospektivnom istraživanju uspoređeni su blokator kalcijevih kanala nifedipin i ACE-inhibitor lizinopril, a primarni je cilj bio ispitati funkciju presatka tijekom dvije godine. Pokazalo se da je dugodjelujući nifedipin značajno poboljšao funkciju presatka za oko 20% pa je u tom kontekstu preporučljiv za liječenje posttransplantacijske hipertenzije.[57] Neki liječnici preporučuju dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala, dok drugi daju prednost verapamilu koji inhibira metabolizam ciklosporina/takrolimusa, čime se omogućuje uporaba nižih doza ovih lijekova, a time i financijska ušteda.[58] Primjena ACE-inhibitora može biti od koristi osobito u kombinaciji s blokatorima kalcijevih kanala. Pritom treba paziti na vrijednost serumskog kalija koja se može povećati. ACE-inhibitori mogu uzrokovati anemiju u primatelja presatka pa se uspješno rabe u liječenju eritrocitoze. Sličan terapijski učinak imaju i blokatori angiotenzinskih receptora.[59,60]

Primjena beta-blokatora od koristi je u bolesnika s ishemičnom bolesti srca uz poznate kontraindikacije koje uključuju perifernu žilnu bolest, pogoršanu primjenom ciklosporina u primatelja bubrežnog presatka, opstruktivnu bolest dišnih putova te sklonost hipoglikemiji.[61]

Ostali pridruženi činitelji srčanožilnog rizika

Udruženost činitelja srčanožilnog rizika bitno utječe na ishod liječenja u primatelja bubrežnog presatka. Stoga je, uz arterijsku hipertenziju, od velikog značenja kontrola metabolizma masnoća i glukoze.

Posttransplantacijska dislipidemija

Bubrežna bolest često je povezana sa značajnim poremećajima metabolizma masnoća. Takvi su poremećaji česti u primatelja bubrežnog presatka.[62] Ciklosporin, steroidi i noviji imunosupresiv sirolimus najčešće dovode do takvih poremećaja. Liječenje ovog poremećaja sastoji se u prilagodbi doza navedenih imunosupresiva ili njihovu ukidanju ako je moguće te primjenom lijekova koji učinkovito snižavaju masnoće u krvi – statina. U tijeku su klinička ispitivanja koja istražuju primjenu statina nakon transplantacije bubrega i njihov utjecaj na učestalost srčanožilnih bolesti te preživljavanje bolesnika. Najviše se očekuje od rezultata velikih istraživanja primjene fluvastatina na pobol i smrtnost od srčanožilnih bolesti, a prvi rezultati ovih istraživanja obećavaju.[63]

Posttransplantacijska šećerna bolest

Šećerna bolest najčešći je uzrok završnog stadija bubrežne bolesti u zemljama zapadnog svijeta i u našoj zemlji.[64] Učestalost brojnih komplikacija veća je u dijabetičara, a to se posebice odnosi na prijevremenu aterosklerozu i srčanožilne bolesti. Prijeoperacijski probir bolesnika koji su kandidati za transplantaciju bubrega uključuje širu obradu u

dijabetičara, a u onih koji nemaju simptoma srčane bolesti, koronarografija se mora učiniti radi predviđanja velikih srčanožilnih događaja koji se mogu dogoditi nakon transplantacije bubrega. Bolesnici sa šećernom bolesti imaju bolje preživljavanje nakon transplantacije bubrega nego oni liječeni dijalizom. Stoga je transplantacija bubrega metoda izbora u liječenju dijabetičara u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. U bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 istodobna transplantacija bubrega i gušterače još je uspješnija metoda liječenja u odnosu na samu transplantaciju bubrega.[65] U bolesnika kod kojih do transplantacije bubrega nije bilo šećerne bolesti, ona se može pojaviti pod utjecajem imunosupresivnih lijekova nakon transplantacije bubrega.[66] Takvu šećernu bolest označavamo kao novonastalu i liječi se prilagodbom imunosupresivnih lijekova snižavanjem doze ili izostavljanjem onih koji joj mogu pridonijeti, ali i općim mjerama koje vrijede za liječenje šećerne bolesti.

Metabolički sindrom nakon transplantacije bubrega

Udruženost brojnih činitelja rizika od nastanka srčanožilnih bolesti najbolje se očituje u tzv. metaboličkom sindromu koji je karakteriziran debljinom, povišenim krvnim tlakom, šećernom bolesti i poremećajem metabolizma masnoća. Nakon transplantacije bubrega primjena steroida može pridonijeti nastanku ovog sindroma.

Zaključak

Redovite kontrole bolesnika nakon transplantacije bubrega, kontrola krvnog tlaka, laboratorijskih vrijednosti šećera, masnoća i drugih parametara koji mogu na vrijeme otkriti metabolički poremećaj, osnova su za pravodobni probir bolesnika koji su kandidati za takve komplikacije. Poznavanje imunosupresiva, njihova metaboličkog učinka, a ne samo sprječavanje odbacivanja presatka, spada u temeljne zadatke liječnika koji prati bolesnika nakon transplantacije bubrega. Pravodobnom intervencijom koja mora biti individualna i uzimati u obzir dobrobit, ali i štetne učinke pojedinih lijekova, moguće je spriječiti i na vrijeme liječiti metaboličke poremećaje nakon transplantacije bubrega i tako utjecati na bolje preživljavanje presatka i bolesnika te postizanje što veće kvalitete života.

Novi ciljevi uspješne transplantacije su očuvanje dobre funkcije presatka, smanjenje nuspojava imunosupresivnog liječenja i smanjenje rizika od srčanožilnih bolesti.

LITERATURA

1. *Rački S, Zaputović L, Vujičić B, Mavrić Ž, Gržetić M, Ravlić-Gulan J.* Cardiovascular risk factors and diseases strongly predict hemodialysis treatment outcome in maintenance hemodialysis patients. Croat Med J 2005;46(6):936–41.
2. *Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N.* The evaluation of cardiovascular risk factors in renal transplantation candidates. Liječ Vjesn 2005;127(11–12): 330–2.
3. *Kes P, Bašić-Jukić N, Brunetta B.* Biological adequacy – what does it mean? Acta Med Croat 2004;58(1):1–4.
4. *Gjertson DW.* Explainable variation in renal transplant outcomes: a comparison of standard and expanded criteria donors. Clin Transpl 2004:303–14.
5. *Callaghan CJ, Bradley JA.* Current status of renal transplantation. Methods Mol Biol 2006;333:1–28.
6. *Opelz G, Wujciak T, Dohler B, Scherer S, Mytilineos J.* HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. Rev Immunogenet 1999;1(3):334–42.
7. *Susal C, Opelz G.* Kidney graft failure and presensitization against HLA class I and class II antigens. Transplant 2002;27;73(8):1269–73.
8. *Baron C, Pastural C, Lang P i sur.* Long-term kidney graft survival across a positive historic but negative current sensitized cross-match. Transplantation 2002;27;73(2):232–6.
9. *Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA i sur.* Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. JAMA 2005;294 (21):2726–33.
10. *First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A.* Hypertension after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1994;4 Suppl 1:S30–S38.
11. *Morales JM, Andres A, Rengel M, Rodicio JL.* Influence of cyclosporin, tacrolimus and rapamycin on renal function and arterial hypertension after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2001;16 Suppl 1: 121–4.
12. *Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ i sur.* Cyclosporine-induced hypertension after renal transplantation. Mayo Clin Proc 1994;69:1182–93.
13. *Zeier M, Mandelbaum A, Ritz E.* Hypertension in the transplanted patient. Nephron 1998;80:257–68.
14. *Kasiske BL, Ballantyne CM.* Cardiovascular risk associated with immunosuppression in renal transplantation. Transplant Rev 2002;16: 1–21.
15. *Frei U, Schindler R, Wieters D i sur.* Pre-transplant hypertension: A major risk for chronic progressive renal allograft dysfunction. Nephrol Dial Transplant 1995;10:1206–11.
16. *Opelz G, Wujciak T, Ritz E.* The Collaborative Transplant Study Group. Association of kidney graft failure with recipient blood pressure. Kidney Int 1998;53:217–22.
17. *Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HL.* Arterial hypertension and renal allograft survival. JAMA 2000;283:633–8.
18. *Hariharan S, Johnson C, Breshnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D.* Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. N Engl J Med 2000;342:605–12.
19. *Perez Fontan M, Rodriguez Carmona A, Garcia Falco T i sur.* Early immunologic and non-immunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. Am J Kidney Dis 1999;33:21–8.
20. *Hricik DE, Lautman J, Bartucci MR i sur.* Variable effects of steroid withdrawal on blood pressure reduction in cyclosporine treated renal transplant recipients. Transplantation 1992;53:1232–6.
21. *Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ i sur.* Role of steroid dose in hypertension early after liver transplantation with tacrolimus and cyclosporine. Transplantation 1996;62:1588–92.
22. *Fryer JP, Granger DK, Leventhal JR i sur.* Steroid-related complications in the cyclosporine era. Clin Transplant 1994;8:224–8.
23. *Kahan BD.* Drug therapy: Cyclosporin. N Engl J Med 1989;321:1725–31.
24. *Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH i sur.* A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation 1997;63:977–83.
25. *Sander M, Lyson T, Thomas GD i sur.* Sympathetic neural mechanisms of cyclosporine-induced hypertension. Am J Hypertens 1996;9Suppl: S121–S127.
26. *Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ i sur.* Cyclosporine-induced hypertension: Incidence, pathogenesis and management. Drug Saf 1999;20: 437–57.
27. *Haas M, Mayer G.* Cyclosporin A – associated hypertension-pathomechanisms and clinical consequences. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:395–7.
28. *Margreiter R.* Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in renal transplantation: A randomized multicentre study. The European Tacrolimus vs Cyclosporine-Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Lancet 2002;359:741–6.
29. *Friemann S, Stopp K, Christ B i sur.* Conversion to tacrolimus in hyperlipidemic patients. Transplant Proc 1999;31Suppl7A:S41–S44.
30. *Copley JB, Staffeld C & Lindberg J i sur.* Cyclosporine to tacrolimus: Effect on hypertension and lipid profile in renal allografts. Transplant Proc 1998;30:1254–7.
31. *Ligtenberg G, Hené RJ, Blankestijn PJ, Koomans HA.* Cardiovascular risk factors in renal transplant patients: Cyclosporine A versus tacrolimus. J Am Soc Nephrol 2001;12:368–73.
32. *Platz DP, Sollinger HW, Hullet DA i sur.* RS-61443, a new, potent immunosuppressive agent. Transplantation 1991;51:27-31.
33. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. Lancet 1995;345: 1321–5.
34. *Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA i sur.* Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. Transplantation 2000;69:2405–9.
35. *Sehgal SN, Molnar-Kimbar K, Ocain TD, Weichman BM.* Rapamycin. A novel immunosuppressive macrolide. Med Res Rev 1994;14:1–22.
36. *Andoh TF, Burdmann EA, Fransechini N i sur.* Comparison of acute rapamycin nephrotoxicity with cyclosporine and FK506. Kidney Int 1996;50:1110–7.
37. *Morrissett JD, Abdel-Fattah G, Kahan BD.* Sirolimus changes lipid concentrations and lipoprotein metabolism in kidney transplant recipients. Transplant Proc 2003;35(3 Suppl):143S–150S.
38. *Danovitch GM.* Immunosuppressive medications for renal transplantation: A multiple choice question. Kidney Int 2001;59:388–402.

39. *Sollinger HW & U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group.* Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. Transplantation 1995;60: 225–32.
40. *Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hené R i sur.* Double-blind comparison of two cortical regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. The Steroid Dosing Study Group. Transplantation 2000;70:1352–9.
41. Steroid Withdrawal Study Group. Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil – A prospective randomized trial. Transplantation 1999;68:1865–74.
42. *Groth CG, Backman L, Morales JM i sur.* Sirolimus (Rapamycin)-based therapy in human renal transplantation similar effects and different toxicity compared with cyclosporine. Transplantation 1999;67:1036–42.
43. *Kreis H, Durand D, Land W i sur.* Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. Transplantation 2000;6:245–55.
44. *Kahan BD.* Sirolimus: A comprehensive review. Expert Opin Pharmacother 2001;2:1903–17.
45. *Kahan BD & Rapamune US Study Group.* Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: A randomized multicentre study. Lancet 2000;356:194–202.
46. *MacDonald AS & Rapamune Global Study Group.* A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched and renal allograft. Transplantation 2001;71:271–9.
47. *Johnson RWG, Kreis H, Oberbauer R i sur.* Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. Transplantation 2001;72:777–86.
48. *Velosa JA, Larson TS, Gloor JM, Stegall MD.* Cyclosporine elimination in the presence of TOR inhibitors: Effects on renal function, acute rejection and safety. Am J Kidney Dis 2001;38Suppl2:S3–S10.
49. *Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, Petersen J.* Renal artery stenosis in kidney transplants. Am J Kidney Dis 1998;31:142–8.
50. *Buturović-Ponikvar J.* Renal transplant artery stenosis. Nephrol Dial Transplant 2003;18(Suppl 5.):74–7.
51. *Grossman RA, Dafoe DC, Shoenfeld RB i sur.* Percutaneous transluminal angioplasty treatment of renal transplant artery stenosis. Transplantation 1982;34:339–43.
52. *Bruno S, Remuzzi G, Ruggenienti P.* Transplant renal artery stenosis. J Am Soc Nephrol 2004;15:134–41.
53. *Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE i sur.* for the American Society of Transplantation. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol 2000;11[Suppl 15]: S1–S86.
54. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl. 4):24.
55. *Ruggenenti P, Perico N, Mosconi L i sur.* Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporin-induced daily renal hypoperfusion. Kidney Int 1993;43:706–11.
56. *Midtvedt K, Hartmann A, Holdaas H, Fauchald P.* Efficacy of nifedipine or lisinopril in the treatment of hypertension after renal transplantation: a double-blind randomised comparative study. Clin Transplant 2001;15:426–31.
57. *Midtvedt K, Hartmann A, Foss A i sur.* Sustained improvement of renal graft function for two years in hypertensive renal transplant recipients treated with nifedipine as compared to lisinopril. Transplantation 2001; 72:1787–92.
58. *Morales JM, Rodriguez Paternina E, Araque A i sur.* Long-term prospective effect of a calcium antagonist on renal function in hypertensive renal transplant patients on cyclosporine therapy: a 5-year prospective randomised study. Transplant Proc 1994;26:2598–9.
59. *Vlahakos DV, Canzanello VJ, Madaio MP, Madias NE.* Enalapril associated anemia in renal transplant recipiens treated for hypertension. Am J Kid Dis 1991;17:199–204.
60. *Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, Madias NE.* Posttransplant erythrocytosis. Kidney Int 2003;63(4):1187–94.
61. *Olyaei AJ, deMattos AM, Bennett WM.* A practical guide to the management of hypertension in renal transplant recipients. Drugs 1999;58: 1011–27.
62. *Wanner C, Quaschning T.* Abnormal lipid metabolism after renal transplantation. Ann Transplant 2001;6(1):5–8.
63. *Holdaas H, Feelstrom B, Jardine AG.* On behalf of the ALERT Study Group. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: lessons to be learnt from the assessment of Lescol in renal transplantation (ALERT) trial. Am J Transplant 2005; 5(6):1574–5.
64. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije za 2004. godinu, Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora, Dostupno na: http://www.hdndt.org/registar_hrnbf04.htm.
65. *Giri M.* Choice of renal replacement therapy in patients with diabetic end stage renal disease. EDTNA ERCA J. 30 (2004) 138–42.
66. *Araki M, Flechner SM, Ismail HR i sur.* Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. Transplant 2006;81(3):335–41.

HIPERTENZIJA U BOLESNIKA S BUBREŽNIM TRANSPLANTATOM

HYPERTENSION IN PATIENTS WITH RENAL TRANSPLANTATION

LIDIJA ORLIĆ, BRANKA SLADOJE-MARTINOVIĆ, ANA VLAHOVIĆ, MARTINA PAVLETIĆ, SANJIN RAČKI*

Deskriptori: Transplantacija bubrega – neželjeni učinci; Hipertenzija – etiologija, farmakoterapija, epidemiologija

Sažetak. Hipertenzija se javlja u velikom broju bolesnika s transplantatom bubrega. Cilj rada bio je ispitati učestalost hipertenzije u bolesnika s bubrežnim transplantatom, vrijeme pojave hipertenzije i težinu hipertenzije. U ispitivanje je bilo uključeno 78 ispitanika (37 žena i 41 muškarac), prosječne životne dobi 49,9±12 godina. Vrijeme proteklo od transplantacije bilo je 6 do 168 mjeseci. Od ukupnog broja bolesnika njih 14 (17,9%) imalo je hipertenziju prije transplantacije. Nakon transplantacije hipertenzija je razvila u 59 (75,6%) bolesnika. Tijekom prve godine od transplantacije hipertenziju se javila kod 79% bolesnika, u periodu od jedne do tri godine kod 13,5% te nakon tri i više godina kod 6,7% bolesnika. Monoterapija

* **Zavod za nefrologiju i dijalizu, Interna klinika, KBC Rijeka** (mr. sc. Lidija Orlić, dr. med.; Branka Sladoje-Martinović; dr. med.; Ana Vlahović dr. med.; Martina Pavletić, dr. med.; mr. sc. Sanjin Rački, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. L. Orlić, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Interna klinika, KBC Rijeka, T. Strižića 3, 51 000 Rijeka

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.

hipertenzije primijenjena je u 22% bolesnika, dva antihipertenziva primalo je 52%, a tri i više 25% bolesnika. Ciljne vrijednosti krvnog tlaka postignute su kod 78% bolesnika. Iz dobivenih rezultata vidimo da se arterijska hipertenzija u bolesnika s bubrežnim transplantatom javlja u velikom broju i to već tijekom prve godine nakon transplantacije.

Descriptors: Kidney transplantation – adverse effects; Hypertension – etiology, drug therapy, epidemiology

Summary. Hypertension frequently occurs in patients with renal transplant. The aim of the present study was to determine the incidence, time of occurrence and hypertension severity following transplantation. A total of 78 patients (37 women and 41 men) mean age 49.9±12 years were included in the study. The post-transplant period amounted from 6 to 168 months. Prior to transplantation, hypertension was registered in14 patients (17.9%). Following transplantation hypertension was registered in 59 (75.6%). During the first post-transplant year hypertension occurred in 79% of patients, while in the period of one to three years in 13.5% and in 6.7% of patients with transplant performed three or more years earlier. Hypertension responsive to only one drug was found in 22%, and to two or more drugs in 25% of patients. The satisfactory blood pressure values were obtained in 78% of patients. The study reveals that hypertension in the majority of renal transplant patients develops during the first post-transplant year.

Liječ Vjesn 2006;128:378–380

Arterijska hipertenzija javlja se u velikom postotku bolesnika s transplantatom bubrega i drugih solidnih organa. Prema različitim radovima javlja se u 50% pa čak i do 90% bolesnika nakon transplantacije bubrega.[1–3] Osim tradicionalnih faktora rizika od razvoja hipertenzije jedan od najvažnijih uzroka su imunosupresivni lijekovi. Od drugih faktora mogući je uzrok stenoza arterije bubrežnog transplantata, starija dob davatelja, te smanjena funkcija transplantata.

Od imunosupresivnih lijekova važnu ulogu u posttransplantacijskoj hipertenziji imaju glukokortikoidi i kalcineurinski inhibitori. Sintetski glukokortikoidi imaju minimalnu mineralokortikoidnu aktivnost, ali ipak izazivaju retenciju natrija i vode.[4] Kalcineurinski inhibitori izazivaju bubrežnu vazokonstrikciju, retenciju natrija i povećanu aktivnost simpatikusa. Oni također djeluju na povećanu produkciju endotelina koji je potentni vazokonstriktor, dok supresijski djeluju na produkciju dušikova oksida koji je vazodilatator endotelnih stanica.[5]

Stenoza arterije renalis transplantata javlja se u 12–23% bolesnika.[6] Visoka dob davatelja, kao i aterosklerotske promjene na bubrežnom transplantatu mogu biti jedan od uzroka pojave hipertenzije nakon transplantacije.[2]

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti bolesnika na dijalizi, kao i u bolesnika s bubrežnim transplantatom.[7,8] Hipertenzija je jedan od glavnih čimbenika rizika od kardiovaskularnih zbivanja uz pretransplantacijsku kardiovaskularnu bolest, dijabetes, hiperlipidemiju i debljinu. Uz to važni su još pušenje, sistemske upale, infekcije, hiperhomocistinemija, oksidativni stres i narušena bubrežna funkcija i proteinurija.[9–11]

Cilj rada bio je analizirati učestalost hipertenzije u bolesnika s bubrežnim transplantatom, povezanost hipertenzije s debljinom, vrijeme pojave hipertenzije u odnosu na transplantaciju te težinu hipertenzije.

Ispitanici i metode

U ispitivanje je bilo uključeno 78 bolesnika, 37 žena i 41 muškarac koji su transplantirani u KBC-u Rijeka. Prosječna životna dob ispitanika bila je 49,9±12 godina. Vrijeme proteklo od transplantacije bilo je 6 do 168 mjeseci. Prosječno vrijeme provedeno na dijalizi prije transplantacije bilo je 31±30 mjeseci. Pet bolesnika liječilo se peritonealnom dijalizom, 71 bolesnik hemodijalizom, a kod dvoje bolesnika učinjena je preemtivna transplantacija. Osnovnu bubrežnu bolest ispitanika prikazuje tablica 1. U devet bolesnika učinjena je transplantacija od živog davatelja, a u 69 bolesnika transplantacija od umrle osobe. Prosječni indeks tjelesne mase (body mass index – BMI) prije transplantacije bio je 23,1±3,5 kg/m^2. Kod žena BMI bio je 22,5±4,9 kg/m^2, a kod muškaraca 23,9±3,4 kg/m^2.

Tablica 1. *Uzroci bubrežnog zatajenja*
Table 1. *Causes of end-stage renal failure*

Osnovna bubrežna bolest/ Underlying kidney disease	Broj bolesnika (%)/ Number of patients
Glomerulonefritis/Glomerulonephritis	42 (53,9%)
Pijelonefritis/Pyelonephritis	14 (17,9%)
Policistična bolest bubrega /Polycystic kidney disease	10 (12,8%)
Dijabetes/Diabetes	6 (7,7%)
Ostalo/Other	6 (7,7%)
Ukupno/Total	78

Od imunosupresivne terapije: trojnu terapiju primalo je 56 bolesnika. Od toga kombinaciju kortikosteroida, ciklosporina i mikofenolatmofetila primalo je 40 bolesnika, a kombinaciju kortikosteroida, ciklosporina i azatioprina primalo je 16 bolesnika. Dvojnu terapiju imao je 21 bolesnik, od toga kombinaciju kortikosteroida i ciklosporina 10 bolesnika te kombinaciju kortikosteroida i mikofenolatmofetila devet bolesnika, a dva bolesnika kombinaciju azatioprina i kortikosteroida. Samo jedan bolesnik bio je na monoterapiji (kortikosteroid).

Vrijednosti serumskog kreatinina do 120 μmol/l imalo je 58 bolesnika (74,4%), a vrijednosti veće od 120 μmol/l (raspon: 129 do 489 μmol/l) imalo je 20 bolesnika (25,6%).

Krvni tlak viši od 140/90 mmHg, odnosno uzimanje antihipertenzivnih lijekova uzeti su kao kriterij za definiciju arterijske hipertenzije. Tlak je mjeren živinim tlakomjerom u sjedećem položaju u dva navrata i izračunana je srednja vrijednost.

U svih bolesnika standardnim biokemijskim metodama praćeni su uobičajeni pokazatelji (krvna slika, urea, kreatinin, kalij, natrij) u evaluaciji bolesnika nakon transplantacije bubrega.

Rezultati

Od ukupnog broja analiziranih bolesnika njih 14 (17,9%) imalo je hipertenziju prije transplantacije, osam muškaraca i šest žena. Nakon transplantacije hipertenzija se razvila u 59 bolesnika (75,6%), 29 muškaraca i 30 žena.

Tijekom prve godine nakon transplantacije bubrega hipertenzija se pojavila kod 47 bolesnika (79,7%). U periodu od jedne do tri godine hipertenzija se pojavila kod osam bo-

Tablica 2. *Antihipertenzivna terapija*
Table 2. *Antihypertensive therapy*

	Broj bolesnika (%) Number of patients
Monoterapija/Monotherapy	13 (22%)
ACE-inhibitor	7
Blokator kalcijskih kanala/ Calcium channel blocker	6
β-blokator/Beta blocker	1
Dvojna terapija/Dual therapy	31 (52,5%)
AT1-blokator+blokator kalcijskih kanala/ AT1 blocker+calcium channel blocker	13
ACE-inhibitor+blokator kalcijskih kanala/ ACE inhibitor+calcium channel blocker	6
ACE-inhibitor+β-blokator/ ACE inhibitor+beta blocker	5
AT1-blokator+β-blokator/ AT1 blocker+beta blocker	5
ACE-inhibitor+diuretik/ACE inhibitor+diuretic	2
Trojna terapija i više/ Therapy with three or more drugs	15 (25,5%)

lesnika (13,6%). Tri i više godina nakon od transplantacije hipertenzija se pojavila kod četiri bolesnika (6,7%).

Ovisno o osnovnoj bubrežnoj bolesti, u bolesnika s glomerulonefritisom, hipertenzija se razvila u 29 (69%) bolesnika, a u onih u kojih je osnovna bubrežna bolest bila pijelonefritis u devet bolesnika (64%).

Nakon transplantacije prosječni BMI bio je 24,4±5,6 kg/m^2, kod žena 25,5±5,4 kg/m^2, kod muškaraca 25,7±3,7kg/m^2. Nakon transplantacije porast indeksa tjelesne mase nije bio statistički značajan. Svi bolesnici s BMI većim od 25 kg/m^2 imali su hipertenziju.

U 13 bolesnika (22%) hipertenziju je bilo dostatno tretirati jednim lijekom. Terapija s dva antihipertenziva uvedena je u 31 bolesnika (52%). Terapiju s tri i više antihipertenziva primalo je 15 bolesnika (25%). Od monoterapije najčešće su bolesnici uzimali inhibitor konvertaze angiotenzina I (ACE-inhibitor), sedam bolesnika. Kod kombinacije dvaju lijekova najčešća je bila kombinacija blokatora angiotenzinskih receptora (blokatori AT1-receptora) i blokatora kalcijskih kanala (13 bolesnika) (tablica 2). Trojna terapija najčešće je uključivala kombinaciju beta-blokatora (β-blokatori), blokatora kalcijskih kanala, te blokator AT1-receptora, odnosno ACE-inhibitor.

U grupi bolesnika s kreatininom višim od 120 μmol/l (20 bolesnika) hipertenziju je imalo njih 17.

Od analiziranih bolesnika vrijednosti krvnog tlaka niže od 140/90 mmHg imalo je 78% bolesnika.

Rasprava i zaključci

Iz dobivenih rezultata vidljivo je da se arterijska hipertenzija javlja u vrlo velikom postotku bolesnika nakon transplantacije bubrega (79%), kao što su pokazali i drugi brojni radovi.[1,2,3] Za razliku od toga tijekom dijalize hipertenziju je imalo samo njih 17,9%. Prema različitim radovima hipertenzija u bolesnika na dijalizi javlja se u znatno većem postotku pa čak i do 90%.[12] Glavni uzrok hipertenzije na dijalizi je retencija vode i natrija u interdijalitičkom periodu.[13] Ovako niski udio bolesnika s hipertenzijom na dijalizi najvjerojatnije se može objasniti time što su to probrani bolesnici, oni koji su bili na »listi čekanja«. Ti su bolesnici mlađe životne dobi u usporedbi s prosječnom dijalitičkom populacijom, boljeg su kardiovaskularnog statusa i jače su motivirani za liječenje dijalizom. Hipertenzija se javila u oba spola podjednako.

U najvećem postotku hipertenzija se javila već tijekom prve godine nakon transplantacije bubrega. Mali broj bolesnika dobio je hipertenziju dvije odnosno tri godine nakon transplantacije.

Poznato je da nakon transplantacije dolazi do povećanja tjelesne težine.[10] Kod analiziranih bolesnika došlo je do povećanja BMI nakon transplantacije, ali se nije radilo o statistički značajnim vrijednostima. Svi bolesnici s BMI većim od 25 imali su hipertenziju. Debljina je poznati rizik kako od kardiovaskularnih zbivanja tako i od ugrožene funkcije transplantata.[7,8,10]

Više od polovice (52%) bolesnika imao je dvojnu terapiju, dok je tri i više lijekova za regulaciju arterijske hipertenzije primalo 25% bolesnika. U monoterapiji najčešće upotrebljavani lijek bio je ACE-inhibitor, odnosno blokator kalcijskih kanala. Najčešća kombinacija u dvojnoj terapiji bio je AT1-blokator i blokator kalcijskih kanala. Svakako da su osim težine hipertenzije u odabiru terapije kod bolesnika bitne i popratne bolesti. Mnogi od njih su prije transplantacije ili neposredno nakon transplantacije bubrega imali dijagnosticiranu kardiovakskularnu bolest (koronarna bolest, hipertrofija lijeve klijetke), dijabetes, debljinu, dislipidemiju. Te su bolesti važan faktor u odabiru antihipertenzivnog lijeka, odnosno kombinaciji lijekova.[14]

Bolesnici s narušenom funkcijom transplantata u većini slučajeva imaju arterijsku hipertenziju,[1] što su pokazali i ovi rezultati.

Krvni tlak niži od 140/90 mmHg postiglo je 78% bolesnika. Bolesnici s bubrežnim transplantatom su visoko rizični bolesnici, kako zbog svoje osnovne bolesti tako i zbog velikog broja popratnih bolesti. Bilo bi poželjno da imaju krvni tlak niži od 130/80 mmHg.

LITERATURA

1. *Opelz G, Wujciak T, Ritz E.* Association of chronic kidney graft failure with recipients blood pressure. Kidney Int 1998;53:217–22.
2. *Ducloux D, Motte G, Kribs M i sur.* Hypertension in renal transplantation; donor and recipient factor. Clin Nephrol 2002;57:409–13.
3. *Chew-Wong A, Alberu-Gomez J, Abasta-Jimenez M, Marquez-Diaz F, Correa-Rotter R.* Systemic hypertension after kidney transplantation: associated risk factors and influence on graft survival. Gac Med Mex 2005;141:461–7.
4. *Whitword JA.* Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension. Kidney Int 1987;31:1213–24.
5. *Oriji GK, Keiser HR.* Nitric oxide in cyclosporine A – induced hypertension: role of protein kinase C. Am J Hypertens 1999;12:1091–7.
6. *Fervenza FC, Lafayette RA, Alfrey EJ, Petersen J.* Renal artery stenosis in kidney transplant. Am J Kidney Dis 1998;31:142–8.
7. *Meler-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B.* Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. Am J Transplant 2004;4:1662–8.
8. *Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agoda LY, Port FK.* Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. Kidney Int 2000;57:307–13.
9. *El-Amm JM, Haririan A, Crook ED.* The effects of blood pressure and lipid control on kidney allograft outcome. Am J Cardiovasc Drugs 2006;6:1–7.
10. *Jindal RM, Zawada ET.* Obesity and kidney transplantation. Am J Kidney Dis 2004;43:943–52.
11. *Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, Isabel NM.* Impact of obesity on renal transplantat outcomes. Nephrology 2005; 10:405–13.
12. *Santos SFF, Peixoto AJ.* Hypertension in dialysis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005;15:299–304.
13. *D'Amico M, Locatelli F.* Hypertension in dialysis patents: patophysiology and treatment. J Nephrol 2002;15:438–45.
14. *Park JM, Luan FL.* Management of hypertension in solid-organ transplantation. Progr. Transplant 2005;15:17–22.

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA U BOLESNIKA NA KRONIČNOJ HEMODIJALIZI

ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS ON LONG-TERM HAEMODIALYSIS

DRAŠKO PAVLOVIĆ, BRANKO HEINRICH, DANIELA GERMIN-PETROVIĆ, NIKOLA PAVLOVIĆ*

Deskriptori: Hipertenzija – etiologija, patofiziologija, farmakoterapija; Kronična bolest bubrega – liječenje, komplikacije; Antihipertenzivi – terapijska upotreba; Hemodijaliza – neželjeni učinci

Sažetak. Arterijska hipertenzija jedan je od najčešćih uzroka kroničnog zatajenja bubrega i jedna od najčešćih komplikacija u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi. Cilj rada bio je ispitati prevalenciju arterijske hipertenzije u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi, te način liječenja. U ispitivanje je bilo uključeno 168 bolesnika (86 žena i 82 muškarca) iz tri centra za dijalizu, prosječne dobi 62,4±12,9 godina. Arterijska hipertenzija definirana je kao vrijednost tlaka neposredno prije hemodijalize >140/90 mmHg ili niža ako je bolesnik bio na antihipertenzivnoj terapiji. Prije početka kroničnog programa hemodijalize arterijska hipertenzija bila je poznata u 139 bolesnika (81%). Bolesnici su na hemodijalizi bili 52,5±45,17 mjeseci. Svi su bolesnici dijalizirani tri puta na tjedan, prosječno 11,7 (od 9 do 13,5) sati na tjedan. Tjelesna težina ispitanih bolesnika bila je 68,4±15,8 kg, a porast težine između dijalize bio je 2,9±1,1 kg. Arterijska hipertenzija registrirana je u 141 bolesnika (84%), prosječna vrijednost tlaka prije hemodijalze u tih bolesnika bila je 157,3±17,3/85,2±8 mmHg. Prosječna vrijednost tlaka ostalih bolesnika bila je 132,6±8,2/78,3±10,3 mmHg. Bolesnici su liječeni raznim antihipertenzivnim lijekovima, 37 bolesnika bilo je na monoterapiji, a ostali su bili na kombiniranoj terapiji (2–4 antihipertenziva). Najčešće rabljeni lijekovi su kalcijski antagonisti (95 bolesnika, 67%), ACE-inhibitori 33% (47 bolesnika), β-blokatori 20% (29 bolesnika), AT1-inhibitori i α-blokatori u 25 bolesnika (17%), diuretici u 11 (7%), u 9 (6%) bolesnika rabljeni su lijekovi s centralnim djelovanjem, kao i α+β-blokator. Prevencija i liječenje arterijske hipertenzije poseban su problem u bolesnika na hemodijalizi. Nažalost još ne postoje smjernice ni glede optimalnog načina mjerenja arterijskog tlaka u ovih bolesnika, ni optimalnih vrijednosti arterijskog tlaka kao ni prvog lijeka izbora ili optimalne kombinirane terapije. Možda su i zbog toga kardiovaskularni pobol i smrtnost ovih bolesnika veliki.

Descriptors: Hypertension – etiology, physiopathology, drug therapy; Kidney failure, chronic – therapy, complications; Antihypertensive agents – therapeutic use; Renal dialysis – adverse effects

Summary. Arterial hypertension is one of the most frequent causes of chronic kidney failure but also one of most frequent complications in patients on long-term haemodialysis. The aim of this work is to investigate the prevalence of arterial hypertension in long-term haemodialysis patients, and methods for treating it. A total of 168 patients (86 women and 82 men average age 62.9±12.9 years) from three dialysis centers were included in this study. Arterial hypertension was defined as blood pressure immediately before hemodialysis >140/90 mmHg or less if the patient has been on anti-hypertensive therapy. Before the beginning of a long-term hemodialysis program arterial hypertension was registered in 139 (81%) patients. The patients were on haemodialysis 52.5±45.17 months. All patients were dialyzed three times per week, an average of 11.7 hours per week (9 to 13.5 hours). Body weight of the patients was 68.4±15.8 kg, and weight gain between dialysis treatments was 2.9±1.1 kg. Arterial hypertension was recorded in 141 patients (84%), i.e. average blood pressure before haemodialysis in all patients was 157.3±17.3/85.2±8 mmHg. The average blood pressure of the remaining patients was 132.6±8.2/78.3±10.3 mmHg. The patients were treated with a variety of anti-hypertensive drugs. Thirty-seven patients were on monotherapy, while the others were on combined treatment (2–4 antihypertensive drugs). The most frequently used antihypertensive drugs were calcium channel blockers (95 patients, or 67%), ACE inhibitors (47 patients, or 33%), β-blockers (29 patients, or 20%), angiotensin II receptor blockers and α-blockers (25 patients, or 17%), diuretics (11 patients, or seven percent), and nine patients (6%) received central agents or drugs wich acted like an α+β blocker. Prevention and treatment of arterial hypertension is a special problem for haemodialysis patients. Unfortunately, there are still no guidelines for the optimal method of measuring blood pressure in these patients, or optimal values of arterial blood pressure, the first drug of choice or optimal combination of therapies. Perhaps because of this cardiovascular morbidity and mortality among these patients is high.

Liječ Vjesn 2006;128:381–384

Hipertenzija je jedna od najčešćih bolesti u razvijenim zemljama i jedan od najvažnijih čimbenika za razvoj zatajivanja bubrežne funkcije. Velik broj bolesnika, do 90%, u završnim stadijima kronične bubrežne bolesti ima hipertenziju. Nažalost prevalencija hipertenzije i u bolesnika na hemodijalizi vrlo je velika, čak 70% do 90%.[1] Iako je hipertenzija u dijaliziranih bolesnika velika i značajno pridonosi kardiovaskularnim komplikacijama, postoje još mnoge nejasnoće glede optimalnog načina mjerenja, optimalnih ciljnih vrijednosti krvnog tlaka te liječenja hipertenzije u dijaliziranih bolesnika.[1,2]

Cilj našeg ispitivanja bio je ispitati prevalenciju hipertenzije u bolesnika na hemodijalizi te način liječenja.

* **Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prim. dr. sc. Draško Pavlović, dr. med.; Nikola Pavlović, dr. med.), **Opća bolnica »T. Bardek« Koprivnica** (Branko Heinrich, dr. med.), **Dom zdravlja Umag** (Daniela Germin-Petrović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. dr. sc. D. Pavlović, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Vinogardska c. 29, 10 000 Zagreb, e-mail: drasko.pavlovic@bol-svduh.htnet.hr

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.

Ispitanici i metode

U ispitivanje je bilo uključeno 173-je bolesnika (88 žena i 85 muškaraca) iz tri centra za dijalizu prosječne dobi 62,4± 12,9 godina. Na hemodijalizi su bili prosječno 52±45,4 mjeseca. U prvom centru (A) u kliničkoj bolnici bilo je 72-je bolesnika, u drugom centru (B) u županijskoj bolnici 76-ero bolesnika, te u trećem centru (C) u Domu zdravlja 25-ero bolesnika. S pomoću posebno pripremljenog upitnika dobili smo podatke o ukupnom broju lijekova koje bolesnici uzimaju, a posebno o antihipertenzivnim lijekovima. Zabilježena je suha težina, kao i prosječna razlika u tjelesnoj težini između dvije dijalize, tj. razlika u tjelesnoj težini nakon 48 sati. Arterijski tlak mjeren je živinim sfigmomanometrom na ruci bez arteriovenske fistule. Arterijski tlak je mjeren desetak minuta prije početka i desetak minuta nakon završetka hemodijalize, odnosno na način kako se to obavlja u svakodnevnom radu. Kao hipertenziju smo definirali vrijednosti krvnog tlaka 140/90 mmHg i više ili manje vrijednosti ako je bolesnik bio na antihipertenzivnoj terapiji. Ispitivanje su provele medicinske sestre ili liječnik u centru za dijalizu.

Svi bolesnici bili su na bikarbonatnoj dijalizi tri puta na tjedan, prosječno 11,7±1,1 sat na tjedan. Koncentracija natrija u otopini za dijalizu bila je od 138 do 145 mmol/l, temperatura dijalizata od 35 do 37°C.

Zbog nepravilno ispunjenog upitnika obrađeni su podaci za 168 bolesnika, 68 bolesnika iz centra A, prosječne dobi 61±13,2 godine, na hemodijalizi 52±45,4 mjeseca. U centru B bilo je 76 bolesnika u dobi od 63,1±12,3 godine, na hemodijalizi 51,6±43,3 mjeseca, te u centru C 24 bolesnika prosječne dobi 64,4±12,2 godine, na hemodijalizi 59,6±49,7 mjeseci.

Rezultati

Prosječna vrijednost arterijskog tlaka u ispitanoj grupi prije hemodijalize bila je 151±20/83±8,3 mmHg, a poslije hemodijalize 139,6±21,9/80,3±8,6 mmHg. Prema postavljenim kriterijima, arterijski tlak prije hemodijalize bio je ≥140/90 mm Hg ili niži uz antihipertenzivnu terapiju; među svojim ispitanicima arterijsku hipertenziju našli smo u 141 (84%) bolesnika. Na osnovi anamnestičkih podataka, prije početka nadomještanja bubrežne funkcije, tj. u preterminalnoj fazi kroničnoga bubrežnog zatajenja povišene vrijednosti arterijskog tlaka imalo je 139 (81%) bolesnika.

Tablica 1. *Karakteristike ispitane grupe bolesnika*
Table 1. *Characteristics of the investigated group of patients*

	Centar A Centre A	Centar B Centre B	Centar C Centre C
N	68	76	24
Dob (godine)/Age (years)	61±13,2	63,1±12,3	64,4±12,3
Trajanje hemodijalize (mjeseci) /Time on haemodialysis (months)	52±45,4	51,6±43,3	59,6±49,7
Tjedni broj sati hemodijalize (sati) /Weekly haemodialysis (hours)	11,8±0,7	11,8±1,3	10,7±7,6
Temperatura dijalizata (°C) /Dialysate temperature (° C)	37	35,6±0,29	36,4±0,24
Koncentracija Na u dijalizatu /Dialysate Na concentration (mmol/l)	140	138±2,2	140,8±0,2
Arterijski tlak prije hemodijalize /Arterial pressure before haemodialysis (mmHg)	153,8±20,9/ 85,6±8,8	154,1±18,2/ 71,1±13,7	142±21/ 78,4±8
Arterijski tlak poslije hemodijalize /Arterial pressure after haemodialysis (mmHg)	149,2±23,5/ 84,1±9,2	133,6±18,7/ 78,7±6,8	132,4±20,4/ 76±7,6
Tjelesna masa prije hemodijalize /Body mass before haemodialysis (kg)	71,3±13,9	66,4±18,3	66,6±11,3
Razlika u tjelesnoj masi između hemodijaliza /Body mass difference between haemodialyses (kg)	2,6±0,97	3,1±1,2	3,2±0,8

Prosječna vrijednost arterijskog tlaka hipertenzivnih bolesnika bila je 157,3±17,3/85,2±8 mmHg, dok je u ostalih bolesnika prosječna vrijednost arterijskog tlaka bila 132.6± 8,2/78,3±10,3 mmHg. Najniže prosječne vrijednosti tlaka prije hemodijalize bile su u bolesnika u centru C: 142±21/ 78,4±8 mmHg, u bolesnika u centru A 153,8±20,9/85,6±8,8 mmHg, a u bolesnika u centru B 154,1±18,2/71,1±13,7 mmHg (tablica 1).

Najveća razlika u tjelesnoj masi između dvije hemodijalize zabilježena je u bolesnika u centru C, a najmanja u centru A (tablica 1).

Naši ispitanici uzimali su od 6 do 12 tableta na dan, antihipertenzive, vezače fosfata, kalcitriol, blokatore H_2-receptora itd.

Većina bolesnika liječena je kombinacijom 2-ju do 4-ju antihipertenziva. Najčešće rabljeni lijekovi su blokatori kalcijevih kanala (95 bolesnika, 67%), nakon toga ACE-inhibitori (47 bolesnika, 33%), pa beta-blokatori (29 bolesnika, 20%), blokatori angiotenzinskih receptora i alfa-blokatori (25 bolesnika, 17%), a vrlo rijetko lijekovi s centralnim djelovanjem i lijekovi koji imaju svojstvo alfa i beta-blokatora, tj. karvelol (9 bolesnika, 6%). U centru A 11 bolesnika je u danima između dijalize uzimalo diuretik. Nije bilo razlike u učestalosti primjene pojedine skupine antihipertenziva između dijalitičkih centara, osim češće primjene diuretika u bolesnika u centru A.

Jedan od načina bolje regulacije krvnog tlaka u hemodijaliziranih bolesnika je primjena profiliranja koncentracije natrija te promjena temperature dijalizata. U svih bolesnika u centru A, prosječna temperatura dijalizata bila je 37°C, u centru B 35,6 te u centru C 36,4°C. Dok je u centru A u svih bolesnika koncentracija natrija u dijalizatu bila 140 mmol/l, u centru B u većine bolesnika koncentracija natrija u dijalizatu bila je 138 mmol/l, a u centru C u većine bolesnika provodilo se »profiliranje« koncentracije natrija, tj. tijekom dijalize mijenjala se koncentracija natrija u dijalizatu, tako da je na početku dijalize u većine koncentracija bila 140 mmol/l, a na kraju 136 mmol/l.

Rasprava

Povezanost arterijske hipertenzije i bubrežne bolesti je dvostruka. S jedna strane, bubrežna je bolest često uzrok hipertenzije, možda najčešći uzrok sekundarne hipertenzije, a s druge strane dugotrajna hipertenzija je važan čimbenik rizika od progresije bubrežnog zatajenja.[1,2] Velik broj bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti ima povišen krvni tlak. Prema većem broju epidemioloških ispitivanja više od 80% bolesnika na hemodijalizi ima hipertenziju. Također oko 50% bolesnika je na peritonealnoj dijalizi.[1] Kao i u općoj populaciji i u bolesnika na hemodijalizi arterijska je hipertenzija pretkazatelj kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija. Sistolička tlak, a posebno tlak pulsa bolji su pretkazatelji navedenih komplikacija nego dijastolički tlak. Isto tako dokazana je i pojava »obrnute« epidemiologije u ovih bolesnika, odnosno niže vrijednosti sistoličkog tlaka prije dijalize (<100 mmHg) povećavaju rizik od kardiova-

skularnih komplikacija, kao i vrijednosti sistoličkog tlaka više od 150 mmHg.[2–5]

Iako je dobro poznata povezanost arterijske hipertenzije i kronične bubrežne bolesti, još uvijek postoje mnogobrojne dvojbe, od optimalnog mjerenja krvnog tlaka do optimalnog liječenja.

U svojem radu tlak smo mjerili živinim sfigmomanometrom prije i na kraju hemodijalize. Aterijsku hipertenziju definirali smo kao vrijednost tlaka prije hemodijalize višu od 140/90 mmHg ili nižu ako su bolesnici bili na antihipertenzivnoj terapiji. Za bolesnike na hemodijalizi ne postoji jedinstveni stav o optimalnoj vrijednosti krvnog tlaka.[6,7] Mi smo se držali američkih preporuka (National Kidney Fundation Task Forces on Cardiovascular Disease), optimalna vrijednost prije hemodijalize manja je od 140/90 mmHg.[8] Zbog čestih promjena volumena tjelesnih tekućina u ovih bolesnika mijenja se i arterijski tlak te postoje dokazi i preporuke da je puno bolje za procjenu povezanosti hipertenzije i kardiovaskularnih komplikacija rabiti kontinuirano (automatsko) mjerenje arterijskog tlaka. Mjerenje arterijskog tlaka kod kuće u interdijalitičkom periodu također je prema nekima bolje nego mjerenje arterijskog tlaka prije ili poslije hemodijalize.[6,7] Prema postavljenim kriterijima 84% naših bolesnika ima arterijsku hipertenziju i po tome nema razlike u odnosu na brojne dijalitičke bolesnike diljem svijeta. Iznimka su bolesnici u nekim centrima u kojima se provodi jedan od oblika svakodnevne dijalize. U većine tih bolesnika i bez antihipertenzivne terapije postoji vrlo dobra regulacija tlaka.[2]

Hipervolemija je možda najvažniji uzrok hipertenzije ovih bolesnika. Zbog toga je jedna od osnovnih mjera regulacije krvnog tlaka postići optimalnu, takozvanu suhu težinu.[9,10] To se može postići na nekoliko načina: dugotrajnom dijalizom, »profiliranjem« koncentracije natrija u otopini za dijalizu, promjenom temperature otopine mogu se smanjiti moguće hipotenzije tijekom dijalize.[1] Zanimljivo je da je u centru C (centar u Domu zdravlja), kao i u centru B temperatura dijalizata bila niža nego u centru A. U tim centrima bolesnici su u interdijalitičkom periodu na težini dobili više nego bolesnici u centru A, ali su vrijednosti krvnog tlaka bile niže u bolesnika na dijalizi u centru C prije hemodijalize te nakon hemodijalize i u centru B i C nego u bolesnika u centru A. To znači da su u ta dva centra bolesnici bolje podnosili »gubitak« tekućine tijekom 4 sata nego bolesnici u centru A, gdje su svi bolesnici dijalizirani »standardnom koncentracijom Na« i »standardnom« temperaturom dijalizata. Osim toga u centru C u većine bolesnika tijekom dijalize se mijenjala koncentracija Na u otopini za dijalizu.

Većina bolesnika na hemodijalzi uzima jedan ili više antihipertenzivnih lijekova. Naši bolesnici najčeši su liječeni blokatorima kalcijskih kanala, nakon toga ACE-inhibitorima, pa blokatorima adrenergičkih receptora, češće beta-blokatorima nego alfa-blokatorima, blokatorima AT1-receptora, a vrlo malen broj bolesnika lijekovima koji imaju svojstvo i beta i alfa-blokatora (karvelol). Nema bitnih razlika u primljeni lijekova u pojedinim centrima. Jedina je razlika što ni jedan bolesnik u centru B i C nije bio na terapiji diureticima, dok je u centru A 11 bolesnika u interdijalitičkom periodu bila na terapiji diuretikom. Za razliku od ostalih hipertenzivnih bolesnika u bolesnika u terminalnoj renalnoj insuficijenciji diuretik nema značajnije antihipertenzivno djelovanje i rabi se više radi prevencije hipervolemije.[1]

Prema podacima iz literature nema bitne razlike u primjeni antihipertenziva u naših bolesnika i u bolesnika u drugim centrima.[1,11,12]

U bolesnika na hemodijalizi često, bez obzira na hipervolemiju, postoji povećana aktivnost sustava renin-angiotenzin-aldosteron. Zbog toga je primjena ACE-inhibitora ili blokatora AT1-receptora potpuno opravdana, prema nekima su i prvi lijekovi izbora.[1,2,11] Nužno je povećati oprez u bolesnika koji se dijaliziraju na sintetskim membranama (AN 69) zbog moguće anafilaktičke reakcije. Neki su autori opisali i povećanu rezistenciju na eritropoetin u bolesnika liječenih ACE-inhibitorima. Iako nema dokaza o prednosti jednog ACE-inhibitora pred drugima, neki nefrolozi daju prednost lizinoprilu, koji se može dati 3x na tjedan (nakon hemodijalize) u dozi od 20 do 40 mg.[1] U naših bolesnika nema dokaza češće primjene jednog ACE-inhibitora u odnosu na druge ACE-inhibitore.

Blokatori kalcijskih kanala možda su najčeće rabljeni antihipertenzivi u dijalitičkih bolesnika.[1,2,11] Kao i u općoj populaciji ovi su lijekovi korisni kao antihipertenzivi i u dijalitičkih bolesnika i nije potrebna korekcija doze. Vrlo je korisna kombinacija ovih lijekova i ACE-inhibitora.

Poznata je korist adrenergičkih blokatora, posebno beta-blokatora u liječenju hipertenzije. Tijekom dijalize koncentracija nekih beta-blokatora se smanjuje, npr. atenolola i primjena ovog lijeka tri puta na tjedan nakon dijalize može biti učinkovita.[1] Vrlo korisna može biti primjena lijekova koji imaju svojstvo alfa i beta-blokatora, tj. labetalola, a posebno karvelola.[13] Za karvelol postoje dokazi o dugotrajnome povoljnom učinku u dijaliziranih bolesnika, posebno onih sa dilatativnom kardiomiopatijom.[1,13] Nažalost relativno malen broj naših bolesnika je na terapiji karvelolom.

U svom radu nismo ispitali provođenje nefarmakoloških mjera. Ipak potrebno je naglasiti važnost ograničenja unosa soli, što je možda najvažnija nefarmakološka mjera u prevenciji hipertenzije u dijalitičkih bolesnika.[14]

Liječenje bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega velik je stručni izazov za sve liječnike. Kako se radi o kroničnim bolesnicima s mnogobrojnim komplikacijama, ovi bolesnici uzimaju mnogo lijekova, neki naši bolesnici i do 12 tableta na dan. Poznato je da je suradljivost bolesnika, posebno bolesnika s kroničnim bolestima često lošija nego što mislimo.[15,16] I prema našem ranijem ispitivanju, npr. glede prevencije hiperfosfatemije suradljivot bolesnika je daleko od naših želja.[17] Jedan od načina poboljšanja suradljivosti je bolja edukacija, a tu je uloga medicinskog osoblja nezamjenjiva. Vrlo važna je uloga liječnika u centrima za dijalizu, što se danas često zanemaruje.[18] Možda i to objašnjava nešto bolju regulaciju tlaka u bolesnika u takozvanim manjim centrima, kao u našem ispitivanju, gdje liječnik najvjerojatnije više vremena provodi uz bolesnike na dijalizi.

LITERATURA

1. *Morse AS, Dang AN, Thakur V, Zhang R, Reisin E.* Hypertension in chronic dialysis patients: pathophysiology, monitoring, and treatment. Am J Med Sci 2003;325:194–201.
2. *Santos SFF, Peixoto AJ.* Hypertension in dialysis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005;14:111–8.
3. *Lynn KL.* Hypertension and survival in hemodialysis patients. Semin Dial 2004;17:270–4.
4. *Schomig M, Eisenhardt A, Ritz A.* Controversy on optimal blood pressure on hemodialysis: normotensive blood pressure values are essential for survival. Nephrol Dial Transplant 2001;16:469–74.
5. *London GM.* Controversy on optimal blood pressure on haemodialysis: lower is not always better. Nephrol Dial Transplant 2001;16:475–9.

6. *Agarwal R.* Assessment of blood pressure in hemodialysis patients. Semin Dial 2002;15:299–304.
7. *Lazar AE, Smith MC, Rahman M.* Blood pressure measurement in hemodialysis patients. Semin Dial 2004;17:250–4.
8. *Levey AS, Beto Ja, Coronado BE i sur.* Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. Am J Kidney Dis 1998;32)Suppl: 853–906.
9. *Wilson J, Shah T, Nissenson AR.* Role of sodium and volume in the pathogenesis of hypertension in hemodialysis. Semin Dial 2004;17: 260–4.
10. *Blankestijn PJ, Ligtenberg G.* Volume-independent mechanisms of hypertension in hemodialysis patients: clinical implications. Semin Dial 2004;17:265–9.
11. *Horl WH, Horl MP.* Drug therapy for hypertension in hemodialysis patients. Semin Dial 2004;17:288–94.
12. *Zazgornik J, Bisenbach G, Forstenlehner M. Stummvoll K.* Profile of antihypertensive drugs in hypertensive patients on renal replacement therapy (RRT). Clin Nephrol 1997;48:337–440.
13. *Cice G, Ferrara L, D'Andrea A i sur.* Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2003;41:1438–44.
14. *Ahmad S.* Dietary sodium restriction for hypertension in dialysis patients. Semin Dial 2004;17:284–7.
15. *Burnier M.* Compliance in hypertension. EDTNA/ERCA J 2005;31: 152–5.
16. *Osterberg L, Blaschke T.* Adherence to medication. N Engl J Med 2005;353:487–97.
17. *Pavlović D, Orlić L, Heinrich B.* Control of phosphate levels in haemodialysis patients: why it is so difficult. BANTAO J 2005;3:97–9.
18. *Pavlović D, Orlić L, Jakić M, Heinrich B.* Je li Kt/V najbolja mjera količine hemodijalize. Liječ Vjesn 2005;9–10:246–7.

LAPAROSKOPSKO LIJEČENJE FUNKCIONALNO AKTIVNIH TUMORA NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

LAPAROSCOPIC TREATMENT OF FUNCTIONING ADRENAL TUMORS

NIKOLA KNEŽEVIĆ, MARIJA MAJA BERNAT, ŽELJKO KAŠTELAN, IVAN KRHEN, ZVONIMIR MAREKOVIĆ, ANDREA PERŠIN, VILKA BEKAVAC, JOSIP PASINI*

Deskriptori: Nadbubrežna žlijezda, tumori – kirurgija, patologija; Adrenalektomija – metode; Laparoskopija

Sažetak. Uvod: Laparoskopija je danas široko primjenjivana metoda u odstranjivanju funkcionalno aktivnih i inaktivnih tumora nadbubrežnih žlijezda. Ovaj rad prikazuje naša iskustva u laparoskopskom transperitonealnom odstranjivanju funkcionalno aktivnih adrenalnih tumora uključujući feokromocitome, Cushingovu bolest, te aldosteronome. Metode: U periodu između svibnja 2001. i travnja 2006. u 29 bolesnika učinjena je laparoskopska adrenalektomija zbog feokromocitoma. Kod 37 bolesnika (u 10 bolesnika obostrana adrenalektomija) adrenalektomija je učinjena zbog Cushingova sindroma, a 28 bolesnika imalo je aldosteronom. U 2 bolesnice učinjena je adrenalektomija zbog virilizirajućeg adenoma. Rezultati: Sve laparoskopske adrenalektomije završene su uspješno te nije bilo potrebe za konverzijom u otvoreni kirurški zahvat. Nije bilo teških postoperacijskih komplikacija. Prosječno vrijeme boravka u bolnici bilo je 3 dana. Ni jedan bolesnik nije dobio transfuziju krvi. Zaključak: Laparoskospka adrenalektomija u funkcionalno aktivnih tumora nadbubrežne žlijezde sigurna je i minimalno invazivna metoda. U usporedbi s otvorenom kirurgijom ima brojne prednosti uključujući kraće vrijeme boravka u bolnici, kraći period do povratka bolesnika do preoperacijske razine aktivnosti, bolji kozmetički učinak te smanjenje postoperacijske bolnosti.

Descriptors: Adrenal gland neoplasms – surgery, pathology; Adrenalectomy – methods; Laparoscopy

Summary. Introduction: Laparoscopy is now a widely used method for removal of functioning and non-functioning adrenal tumors. This paper reports our experience in laparoscopic transperitoneal removal of functioning adrenal tumors including pheochromocytoma, Cushing's disease and aldosteronoma. Methods: Between May 2001 and April 2006, 29 patients underwent laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. In 37 patients (10 patients with bilateral adrenalectomy) adrenalectomy was performed for Cushing's disease, while 28 patients had aldosteronoma. In 2 patients adrenalectomy was performed for virilizing adenoma. Results: All laparoscopic adrenalectomies were finished successfully, and no open surgery was necessary. Major postoperative complications were not observed. Mean hospital stay was 3 days. No patient required blood transfusion. Conclusions: Laparoscopic adrenalectomy for functioning adrenal tumors proved a safe and minimally invasive procedure. Laparoscopic adrenalectomy, in comparison with open surgery, has numerous advantages, including a shorter length of stay, shorter time to return to preoperative level of activity, better cosmetic effect, and decrease in postoperative pain.

Liječ Vjesn 2006;128:384–386

* **Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za urologiju** (Nikola Knežević, dr. med.; Marija Maja Bernat, dr. med.; doc. dr. sc. Željko Kaštelan, dr. med.; prof. dr. sc. Ivan Krhen, dr. med.; prof. dr. sc. Zvonimir Marekoović, dr. med.; Andrea Peršin, dr. med.; Vilka Bekavac, dr. med.; prof. dr. sc. Josip Pasini, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. N. Knežević, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za urologiju, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.

Laparoskopska adrenalektomija prvi put je učinjena 1992.[1] te se od tada široko primjenjuje u kirurškom liječenju benignih funkcionalno aktivnih i inaktivnih tumora nadbubrežne žlijezde.[2,3] Veličina nadbubrežnih žlijezda, benigna priroda većine tumora te poteškoće i morbiditet otvorene adrenalektomije, učinili su laparoskopsku adrenalektomiju atraktivnim terapijskim pristupom.[4–8]

Adrenalektomija otvorenim kirurškim pristupom moguća je kroz veliku prednju ili stražnju inciziju da bi se omogućio pristup relativno malenoj žlijezdi. Resekcija rebra, te retrakcija živca povezane su s raznim mišićno-koštanim problemima koji mogu potrajati i dugo nakon operacije.[9] S obzirom na to da je većina bolesnika upoznata s prednostima laparoskopske adrenalektomije, rastu zahtjevi za minimalno invazivnim kirurškim zahvatima te kirurzi moraju biti educirani kako bi se pripremili za izazove koje donosi ovakav tip operacija. Sve veći naglasak stavlja se na porast troškova za pojedine zahvate, a laparoskopska kirurgija skraćuje boravak bolesnika u bolnici te ujedno ubrzava vrijeme oporavka. Cilj ovog rada je prikazati rezultate laparoskopskih adrenalektomija funkcionalno aktivnih tumora nadbubrežnih žlijezda.

Metode

Od svibnja 2001. do travnja 2006. učinjeno je 145 adrenalektomija laparoskopskim transperitonealnim pristupom.

Kod ukupno 29 bolesnika učinjena je adrenalektomija zbog feokromocitoma (17 ženskih i 12 muških bolesnika). Desnostranih adrenalektomija bilo je 15, 14 adrenalektomija lijevo, a jednom je učinjena obostrana. Kod jednog bolesnika učinjena je obostrana adrenalektomija zbog feokromocitoma (MEN 2). Kod jednog bolesnika učinjena je parcijalna resekcija nadbubrežne žlijezde. Prosječna dob bolesnika iznosila je 42 godine (raspon 23 do 74 godine). Preoperativna priprema provođena je alfa i beta-blokatorima.

U 37 bolesnika (26 ženskih i 11 muških) učinjeno je 47 adrenalektomija (kod 10 bolesnika učinjena je simultana obostrana adrenalektomija) zbog Cushingova sindroma. Bilateralna adrenalektomija učinjena je radi kontroliranja simptoma Cushingove bolesti nakon neuspjeha transsfenoidalnih operacija. Prosječna dob bolesnika iznosila je 47 godina (raspon 29 do 78 godina).

U 28 bolesnika učinjena je adrenalektomija zbog primarnog aldosteronizma (19 ženskih i 9 muških). Prosječna dob bolesnika bila je 41 godina (raspon 26 do 67 godina).

U dvije bolesnice učinjena je adrenalektomija zbog virilizirajućeg adenoma. Prosječna dob bolesnica bila je 58 godina i adenomi su bili desno.

Kompjutorizirana tomografija ili magnetska rezonancija učinjena je preoperacijski kod svih bolesnika, zajedno s biokemijskim i hormonskim testovima.

Rezultati

Prosječna veličina feokromocitoma bila je 3,5 cm (raspon od 1 do 6 cm). Prosječno trajanje zahvata kod feokromocitoma iznosilo je 115 minuta te prosječan gubitak krvi do 100 ml. Značajna intraoperativna hipertenzija pojavila se u 2 bolesnika (6,8%). Nije bilo ni jednog slučaja konverzije zahvata u otvoreni operativni pristup. Nije bilo velikih postoperativnih komplikacija. Prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je 3 dana (raspon 2 do 6 dana). U prosječnom periodu praćenja od 19 mjeseci, 28 bolesnika je normotenzivno, a u jedne bolesnice i dalje je prisutna hipertenzija koja se postoperativno lako regulira lijekovima.

Nakon adrenalektomije, kod svih bolesnika s Cushingovim adenomom, došlo je do povlačenja simptoma povezanih s bolešću. Prosječna veličina tumora bila je 4,5 cm (tumori nisu bili manji od 3 cm). Postoperativno nije bilo biokemijskih znakova povrata bolesti.

Kod obostranih laparoskopskih adrenalektomija zbog Cushingove bolesti, prosječno trajanje zahvata iznosilo je 225 minuta (raspon 190 do 280 minuta). Svi bolesnici bili su pretili, a izmjena položaja strane bolesnika učinjena je intraoperacijski. Prvo je rađena desna strana. Nije bilo intraoperacijskih komplikacija, kao ni u postoperacijskom razdoblju. Prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je 3 dana (raspon 2 do 8 dana). Ni jedan bolesnik nije trebao transfuziju krvi. Prosječna veličina žlijezda iznosila je 5,2 cm (3 do 10 cm) (bilateralna makronodularna hiperplazija). U prosječnom vremenu praćenja tijekom 16 mjeseci kod svih bolesnika došlo je do poboljšanja simptoma povezanih s Cushingovom bolesti.

Prosječna veličina aldosteronoma bila je 1,3 cm (raspon od 0,5 do 3,3 cm). Prosječno trajanje operacije bilo je 75 minuta uz gubitak krvi do 50 ml. Nije bilo težih postoperativnih komplikacija. Postoperativno svi su bolesnici bili normotenzivni uz uredne vrijednosti kalija.

Prosječna veličina adenoma koji su uzrokovali virilizaciju u dvije bolesnice bila je 4,0 cm.

Rasprava i zaključci

Od prvog objavljivanja izvođenja laparoskopske adrenalektomije 1992. godine,[1] primjena minimalno invazivne kirurgije u odstranjivanju hormonski inaktivnih i hormonski aktivnih tumora nadbubrežne žlijezde postaje iznimno atraktivna metoda izbora.

Kirurško liječenje feokromocitoma razlikuje se od liječenja ostalih tumora nadbubrežne žlijezde zbog povećanog intraoperativnog rizika od naglog porasta vrijednosti krvnog tlaka. Iako se isprva smatralo da stvaranje pneumoperitoneuma može biti mogući povod porasta krvnog tlaka, mnoge studije upućuju na sigurnu resekciju feokromocitoma, bez promjena u vrijednostima krvnog tlaka i pulsa u usporedbi s otvorenim operacijama.[10–13] Transperitonealni, laparoskopski pristup omogućuje brzu kontrolu nadbubrežne vene i samim time se smanjuje mogućnost intraoperativne hipertenzije i aritmija.

Posebnu skupinu bolesnika čine bolesnici s Cushingovim sindromom zbog slabije mogućnosti cijeljenja rana te povećanog rizika od postoperacijske duboke venske tromboze i plućne embolije. Ujedno, povećana količina masnog tkiva može otežavati otvorenu operaciju te utjecati na mogućnost potpunog odstranjenja žlijezde.[14,15] Učestalost navedenih komplikacija kod laparoskopske adrenalektomije znatno je manja, što također upućuje na prednosti laparoskopskog pristupa u liječenju bolesnika s Cushingovim sindromom. U svojoj operativnoj seriji nismo imali ni jednu težu postoperativnu komplikaciju premda smo operirali nekoliko bolesnika s uznapredovalim simptomima Cushingova sindroma obostranom adrenalektomijom nakon neuspjelih transsfenoidalnih operacija.

I kod drugih hormonski aktivnih tumora (aldosteronomi, virilizirajući adenomi) laparoskopska adrenalektomija postala je metoda izbora.[16]

Kod navedenih grupa bolesnika laparoskopska se adrenalektomija nametnula kao siguran minimalno invazivni postupak. U usporedbi s otvorenim kirurškim pristupom ima brojne prednosti, uključujući kraće vrijeme hospitalizacije,

kraće vrijeme oporavka bolesnika do pune aktivnosti, bolji kozmetički učinak te smanjenje postoperacijske bolnosti. Uzimajući u obzir sve navedeno, laparoskopska adrenalektomija jest metoda izbora u kirurškom liječenju tumora nadbubrežne žlijezde.

Upravo je u liječenju hormonski aktivnih tumora nadbubrežne žlijezde važan multidisciplinarni pristup bolesniku te je nužna uska suradnja internista i kirurga u dijagnostici bolesti, preoperativnoj pripremi, kao i kasnijem praćenju bolesnika.

LITERATURA

1. *Gagner M, Lacroix A, Bolte E.* Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. N Engl J Med 1992;327:1033.
2. *Buell JF, Alexander HR, Norton JA, Yu KC, Fraker DL.* Bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. Anterior versus posterior surgical approach. Ann Surg 1997;225:63–8.
3. *Brunt LM, Moley JF, Doherty GM, Lairomore TC, DeBenedetti MK, Quasebarth MA.* Outcomes analysis in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for hormonally active adrenal tumors. Surgery 2001;130:629–35.
4. *Cirillo RL, Bennett WF, Vitellas KM, Poulos AG, Bova JG.* Pathology of the adrenal gland: imaging features. Am J Roentgenol 1998;170: 429–35.
5. *Mikhail AA, Tolhurst SR, Orvieto MA i sur.* Open versus laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy. Urology 2006;67:693–6.
6. *Chan JE, Meneghetti AT, Meloche RM, Panton ONM.* Prospective comparison of early and late experience with laparoscopic adrenalectomy. Am J Surg 2006;191:682–6.
7. *Ku Jh, Yeo WG, Kwon TG, Kim HH.* Laparoscopic adrenalectomy for functioning and non-functioning adrenal tumors: Analysis of surgical aspects based on histological types. Int J Urol 2005;12:1015–21.
8. *Ramacciato G, Paolo M, Pietromaria A i sur.* Ten years of laparoscopic adrenalectomy: lesson learned from 104 procedures. Am Surg 2005; 71:321–5.
9. *Acosta E, Pantoja JP, Gamino R, Rull JA, Herrera MF.* Laparoscopic versus open adrenalectomy in Cushing's syndrome and disease. Surgery 1999;126:1111–6.
10. *Brunt LM, Doherty GM, Norton JA, Soper NJ, Quasebarth MA, Moley JF.* Laparoscopic adrenalectomy compared to open adrenalectomy for benign adrenal neoplasms. J Am Coll Surg 1996;183:1–10.
11. *van Heerden JA, Young WF, Grant CS, Carpenter PC.* Adrenal surgery for hypercortisolism – surgical aspects. Surgery 1995;117:466–72.
12. *Gagner M, Breton G, Pharand D.* Is laparoscopic adrenalectomy indicated for pheochromocytoma? Surgery 1996;120:1076–80.
13. *Jaroszewski DE, Tessier DJ, Schlinkert RT i sur.* Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Mayo Clin Proc 2003;78:1501–4.
14. *Stephens FD, Dunphy JE, Hunt TK.* The effect of delayed administration of corticosteroids on wound contraction. Ann Surg 1971;173: 214–18.
15. *Tanaka M, Tokuda N, Koga H, Kimoto Y, Naito S.* Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: comparison with open adrenalectomy and comparison of laparoscopic surgery for pheochromocytoma versus other adrenal tumors. J Endourol 2000;14:427–31.
16. *Meria P, Kempf BF, Hermieu JF, Plouin PF, Duclos JM.* Laparoscopic management of primary hyperaldosteronism: clinical experience with 212 cases. J Urol 2003;169:32–5.

KLINIČKE OSOBITOSTI BOLESNIKA S RENOVASKULARNOM HIPERTENZIJOM

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH RENOVASCULAR HYPERTENSION

MARKO NIKOLIĆ, DUŠKO KUZMANIĆ, BOJAN JELAKOVIĆ, MARIO LAGANOVIĆ, TAJANA ŽELJKOVIĆ VRKIĆ, BORKA PEZO NIKOLIĆ*

Deskriptori: Renovaskularna hipertenzija – dijagnoza, etiologija; Arterioskleroza – komplikacije; Stenoza bubrežne arterije – komplikacije, etiologija; Fibromuskularna displazija – komplikacije; Hipertenzija – dijagnoza

Sažetak. Cilj je rada usporediti vrijednosti relevantnih kliničkih varijabli u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom (RVH) i esencijalnom hipertenzijom (EH) u dijagnostičkom postupku. U bolesnika s RVH odredili smo razlike između onih sa stenozom zbog aterosklerotske bolesti (ATH) i onih s fibromuskularnom displazijom (FMD). Dijagnoza RVH postavljena je na temelju nalaza renalne angiografije, kojom smo definirali vrstu stenoze (ATH ili FMD). Skupina bolesnika sastojala se od 108 bolesnika s RVH-ATH (46 m/62 ž) prosječne dobi 53 godine, 16 bolesnika s FMD (3 m/13 ž) prosječne dobi 49 godina te 106 bolesnika s EH (61 m/45 ž) prosječne dobi 38 godina. Bolesnici s RVH-ATH značajno su se razlikovali ($p<0,05$) od bolesnika s EH u zastupljenosti spolova (u RVH-ATH značajno više žena) te ostalim kliničkim pokazateljima, npr., imali su manju tjelesnu masu i visinu, bili su stariji, češće su uzimali antihipertenzive, a AH se javljala u kasnijoj dobi i bila je težih stadija. U skupini RVH-ATH žene su bile češći pušači cigareta te je u njih bila statistički značajno češće prisutna hiperkolesterolemija ($p<0,05$) čime bi se mogla objasniti veća učestalost ženskog spola u skupini bolesnika s RVH-ATH. U naših bolesnika s RVH-FMD također je statistički značajno ($p<0,05$) učestaliji ženski spol, ali je trajanje AH u većeg broja bolesnika kraće od 5 godina, uz manje serumske vrijednosti kreatinina i triglicerida u odnosu na RVH-ATH. Naši rezultati u skladu su s rezultatima drugih autora koji su pokazali kako klinički pokazatelji mogu biti korisni u probiru bolesnika za

*** Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Duško Kuzmanić, dr. med.; doc. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.; mr. sc. Mario Laganović, dr. med.; Tajana Željković Vrkić, dr. med.), **Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti KB »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (Marko Nikolić, dr. med.), **Klinika za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (Borka Pezo Nikolić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Nikolić, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti KB »Sestre milosrdnice«, Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb, e-mail: marko.nikolic2@zg.t-com.hr

Primljeno 28. rujna 2006, prihvaćeno 11. listopada 2006.

daljnju dijagnostičku obradu. To potvrđuje važnost temeljite anamneze, kliničkog pregleda i ciljanih laboratorijskih pretraga. Na taj se način ne može jasno postaviti ili isključiti dijagnoza RVH, ali to može biti korisno u probiru bolesnika s AH za daljnju bolničku obradu, tj. renalnu angiografiju, a i pri donošenju odluke o načinu liječenja bolesnika s RVH.

Descriptors: Hypertension, renovascular – diagnosis, etiology; Arteriosclerosis – complications; Renal artery obstruction – complications, etiology; Fibromuscular dysplasia – complications; Hypertension – diagnosis

Summary. The aim of our study was to show the value of comparing clinical parameters in patients with renovascular hypertension (RVH) and essential hypertension (EH). We examined the differences between renovascular hypertension patients with atherosclerosis (ATH) and those with fibromuscular dysplasia (FMD). The diagnosis of renovascular hypertension was established on the basis of renal angiography finding, which also defined the type of stenosis (ATH or FMD). Our patient group included 108 patients with atherosclerotic RVH (46 male / 62 female, median age 53 yrs), 16 patients with FMD (3 male / 13 female, median age 49 yrs), and 106 patients with EH (61 male / 45 female, median age 38 yrs). In comparison with patients with EH, patients with atherosclerotic RVH were found to be more frequently of female gender with lower body weight and height, older, and more frequently on therapy with antihypertensives. Their hypertension was of later onset and more severe stage. All those differences were statistically significant ($P<0.05$). When analysis by genders was performed, women were more frequently smokers and had higher serum cholesterol levels, which is an explanation for higher proportion of female gender in atherosclerotic RVH patients. In patients with fibromuscular dysplasia a higher proportion of female gender was also present, but in comparison with ATH patients their hypertension was more often of a less than 5 years duration and they had lower serum creatinine and triglyceride levels. Our results are in agreement with the results of other authors who showed clinical parameters to be useful in screening of patients for further diagnostic procedure. This stresses the importance of good history, physical examination and well-chosen laboratory tests. They can't clearly establish or exclude the diagnosis of renovascular hypertension, but this approach could more easily point out those hypertensive patients who require a thorough work-up. Clinical parameters could furthermore help in determining the type of treatment of RVH.

Liječ Vjesn 2006;128:386–392

Arterijska hipertenzija (AH) glavni je nezavisni čimbenik kardiovaskularnog (KV) obolijevanja i smrtnosti u razvijenim zemljama, ali i u zemljama u razvoju.[1,2] Ateroskleroza, bolest velikih krvnih žila, glavni je etiološki faktor koronarne arterijske bolesti i cerebrovaskularnog inzulta, koji su u zapadnim društvima i uz znatno poboljšanu primarnu, sekundarnu i tercijarnu prevenciju još uvijek uzroci oko 50% smrti.[3–7] Vrijednosti arterijskog tlaka (AT) >140/90 mmHg smatrane su hipertenzivnima, prevalencija u Europi iznosi između 35–55%;[8–11] a prema rezultatima hrvatske studije (Cro study of hypertension – EHUH) u Hrvatskoj iznosi 45%.[12] Renovaskularna hipertenzija (RVH) čest je uzrok sekundarne hipertenzije, a izvješća o učestalosti variraju od 1 do 3% u svih hipertoničara, pa do čak 30% u selekcioniranih bolesnika s AH. Uzrok povišenog AT je hemodinamski značajna stenoza (>75% lumena), koja se smatra »kritičnom«.[13–17] Najčešći uzrok stenoze renalne arterije su aterosklerotske promjene (ATH) (80–90%), osobito u starijih osoba, dok se u 10–20% bolesnika nalazi fibromuskularna displazija (FMD).[18–22] ATH stenoza renalne arterije (RAS) smatra se dijelom generalizirane vaskularne aterosklerotske bolesti te je povezana s dva glavna klinička entiteta, ishemijskom nefropatijom i AH. Postoji i mogućnost renovaskularne stenoze, bez prethodnih dvaju entiteta, a tu se najčešće radi o hemodinamski neznačajnoj stenozi.[23–25] »Screening« angiografijom u potencijalnih donatora bubrega ustanovljeno je da takve lezije mogu biti asimptomatske te su detektirane u 3–6% normotenzivnih osoba.[26–28] Na RAS je važno posumnjati te je potvrditi ili isključiti jer se može uspješno izliječiti, a ako se ne tretira, dovodi do renovaskularne bolesti ili ishemijske nefropatije koja je važan uzrok kronične bubrežne insuficijencije u odraslih osoba.[29]

Procjenjuje se da približno 15%[30–32] do čak 33% bolesnika iznad 65 godina u Europi[33] na programu kronične hemodijalize ima renalnu vaskularnu bolest kao glavni uzrok bubrežne insuficijencije. Imajući u vidu sve navedene činjenice, uz socijalno-ekonomske reperkusije ovoga patološkog entiteta te uz spoznaju da je stenoza renalne arterije potencijalno izlječiv uzrok sekundarne hipertenzije,[34–37] u svom radu primarno smo htjeli istražiti kliničke osobitosti (demografske, kliničke, laboratorijske) bolesnika s RVH u usporedbi s bolesnicima s EH. Također smo usporedili bolesnike s ATH stenozom s onima s FMD. Razlike u kliničkim osobitostima mogle bi odrediti opseg i usmjerenje daljnjih dijagnostičkih postupaka.

Ispitanici i metode

U ovom radu korišteni su retrospektivni, a dijelom prospektivni podaci Zavoda za nefrologiju i arterijsku hipertenziju KBC-a Zagreb u razdoblju od 1996. do 2006. godine. U rad su uključena 124 bolesnika s angiografski dokazanom stenozom renalne arterije te time postavljenom dijagnozom RVH. Prema angiografskom nalazu bolesnici su razvrstani u one s ATH (108 bolesnika), odnosno FMD (16 bolesnika). U drugoj skupini bilo je 106 bolesnika s EH kojima je dijagnoza postavljena nakon isključenja sekundarnih uzroka AH.

U svih je bolesnika nakon mjerenja AT živinim manometrom (tri mjerenja u tri različita dana u sjedećem položaju[38]) učinjen klinički pregled te uzeta anamneza. Utvrđena je dob, tjelesna masa, visina te je izračunan indeks tjelesne mase (ITM) po formuli [TT(kg)/TV (m^2)]. U anamnestičkom upitniku obraćena je pozornost na obiteljsku anamnezu hipertenzije, dob pojavljivanja AH (ispod 40 godina kao rana te iznad 40 godina kao kasna pojava hipertenzije), trajanje AH u godinama (odnosno od kada je prvi put postavljena dijagnoza do sadašnjeg boravka u Klinici), podjela trajanja AH po skupinama (do 5 godina, od 6 do 20 godina, više od 20 godina), ocijenjena težina arterijske hipertenzije po stadijima (0– vrijednosti tlaka unutar referentnih vrijednosti za normotenziju zbog uzimanja antihipertenziva, a prije su bile hipertenzivne; I. stadij 140–159/90–99 mmHg; II. stadij 160–179/100–109 mmHg; III. stadij ≥180/≥110 mmHg, ISH – izolirana sistolička hipertenzija ≥140/<90 mmHg). Određen je srednji AT prema formuli [sistolički tlak +2X dijastolički tlak] / 3 i tlak pulsa [sistolički – dijastolički], vri-

Tablica 1. *Usporedba demografskih, kliničkih i laboratorijskih varijabli u bolesnika s renovaskularnom aterosklerotskom hipertenzijom (RVH-ATH) i hipertenzijom (EH)*

Table 1. *Comparison of demographic, clinical and laboratory parameters in patients with atherosclerotic renal artery hypertension and essential hypertension*

	Bolesnici s aterosklerotskom RVH/ Patients with atherosclerotic RVH (n=108)	Bolesnici s EH/ Patients with EH (n=106)	p
Žene/Females (n/%)	62 / 57,4	45 / 42,4	p = 0,0403
Dob (g.)/Age (years)	53 (25 – 83)	38 (15 – 53)	p < 0,0001
TM (kg)/Weight (kg)	77 (50 – 105)	82 (454 – 125)	p = 0,0025
TV (cm)/Height (cm)	168 (150 – 185)	175 (150 – 200)	p = 0,0008
ITM/BMI (kg/m^2)	26,6 (20,5 – 36,6)	27,7 (18,7 – 45,7)	NS
Pušenje/Smoking (n/%)			
Da/Yes	63/58,3	53/50	NS
Ne/No	36/33,3	27/25,4	NS
Bivši/Ex	9/8,3	26/24,5	p = 0,0056
Uzima antihipertenzive (n)/Use of antihypertensive drugs	106 (98,2%)	59 (56,2%)	p < 0,0001
Uzima ACEI /Use of ACEI (n)	47 (43,9%)	23 (21,9%)	p = 0,0011
Trajanje AH (mjeseci)/Duration AH (months)	132 (12 – 588)	12 (1 – 300)	p < 0,0001
Kasna pojava AH (>40 g.)/Late onset AH (>40 y) (n/%)	96/89,7	48 /45,3	p < 0,0001
Stadiji AH/ Stage of AH (n/%)			
0	8/7,4	2/ 1,9	NS
1	15/13,9	42/39,6	NS
2	40/37,0	43/40,6	NS
3	41/37,9	19/17,9	p < 0,0001
ISH	4/3,7	0/0	NS
Trajanje AH (g)/Duration of AH(y) (n/%)			
<5	31/28,7	89/83,9	NS
6–20	45/41,7	14/13,2	p < 0,0001
>20	26/24,1	2/1,9	p < 0,0001
Obiteljska anamneza AH/poz./Family history of AH (n/%)	64 /59,3	91 /85,8	p < 0,0001
Arterijski tlak/Arterial pressure (mmHg)			
ST/SBP	170 (123 – 217)	150 (120 – 193)	p < 0,0001
DT/DBP	102 (78–130)	100 (77–130)	NS
Srednji art. tlak (mmHg)/Mean blood pressure (mmHg)	125,6 (96,7–154,4)	118,5 (91,3–147,0)	p = 0,0004
Tlak pulsa (mmHg)/Pulse pressure (mmHg)	65 (33–112)	50 (28–80)	p < 0,0001
Puls (broj otkucaja u min)/Heart rate (beat per minute)	76 (52–120)	72 (56–120)	NS
Kreatinin (μmol/L)/Creatinine (μmol/L)	117 (56–660)	90 (51–129)	p < 0,0001
Renalna insuficijencija/Renal insufficiency (n/%)	48/44,4	2/2,5	p < 0,0001
GUK (mmol/L)/Glucose (mmol/L)	5,2 (4,0 –21,0)	5,4 (4,2–15,3)	p = 0,0460
Šećerna bolest/Diabetes mellitus (n/%)	14/13	13/18,8	NS
Trigliceridi (mmol/L)/Triglycerides (mmol/L)	1,92 (0,46–5,50)	1,46 (0,30–8,94)	p < 0,0001
Hipertrigliceridemija/Hypertriglyceridemia (n/%)	67/65,7	32/40,5	p = 0,0013
Kolesterol (mmol/L)/Total cholesterol (mmol/L)	5,9 (3,3 – 11,0)	5,4 (3,5 – 8,8)	p = 0,0832
Hiperkolesterolemija/Hypercholesterolemia (n/%)	74/72,6	48 /60,0	NS

AH – arterijska hipertenzija/arterial hypertension; ST – sistolički tlak; SBP – systolic blood pressure; DT – dijastolički tlak; DBP – diastolic blood pressure; NS – nesignifikantno/non-significant; Sve vrijednosti izražene su kao medijan (raspon) ako nije drugačije navedeno/ All values are median (range) unless otherwise stated; Razlike između skupina određene su Mann-Whitneyevim u-testom/ Continuous variables were compared using Mann-Whitney u-test; Razlike između kategorizacijskih skupina analizirane su χ^2-testom / Categorical variables were analyzed using χ^2-test

jednosti izraženih u mmHg. Izmjeren je puls (broj udara u minuti), uzeti anamnestički podaci o pušenju (bolesnici podijeljeni u tri katagorije: pušač, nepušač, bivši pušač), uzimanju antihipertenziva te posebno ACE-inhibitora. Za procjenu oštećenja ciljnih organa učinjen je pregled očne pozadine, elektrokardiogram uz utvrđivanje hipertrofije lijeve klijetke te biuret (24-satna proteinurija). Od laboratorijske obrade određene su vrijednosti serumskog kreatinina, ukupnog kolesterola, triglicerida i glukoze standardnim enzimatskim metodama uz pomoć originalnih/gotovih kit kemikalija na Olympus System Regent 800. Bolesnici su bili još dodatno podijeljeni u dvije skupine prema vrijednostima laboratorijske obrade s obzirom na gornje granice normala za pojedini spol na one urednih i patoloških vrijednosti. Statistička obrada napravljena je na PC računalu u programu Statistica 6,0, a kao granica statističke značajnosti uzet je p=0,05. Kvantitativni podaci prikazani su medijanom i pripadajućim rasponom, a kategorizacijski podaci prikazani su na tablicama u apsolutnom broju i postotku. Razlike frekvencija kategorizacijskih varijabli s obzirom na skupine testirane su χ^2-testom. Razlike kvantitativnih varijabli između pojedinih skupina (RVH-ATH : RVH-FMD i RVH-ATH : EH) obrađene su neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom. Za procjenu rizičnosti pojedinih varijabli za nastanak neke bolesti (RVH-ATH u odnosu na RVH-FMD ili EH) korištena je logistička regresija. Testirana je normalnost distribucije varijabli korištenih u toj analizi. Varijable koje nisu bile normalno distribuirane logaritmirane su i korištene kao takve.

Rezultati

Od 124 bolesnika sa stenozom kao uzrokom sekundarne hipertenzije 108 je imalo RVH-ATH, a 16 RVH-FMD. Od 108 bolesnika s RVH-ATH bilo je 46 muškaraca prosječne dobi 54 godine (raspona 34–83 godine) te 62 žene prosječne

Tablica 2. *Usporedba demografskih, kliničkih i laboratorijskih varijabli u bolesnika renovaskularnom aterosklerotskom hipertenzijom (RVH-ATH) i fibromuskularnom displazijom (RVH-FMD)*

Table 2. *Comparison of demographic, clinical and laboratory parameters in patients with atherosclerotic renal artery hypertension and fibromuscular dysplasia*

	Bolesnici s aterosklerotskom RVH/ Patients with atherosclerotic RVH (n=108)	Bolesnici s fibromuskularnom RVH/ Patients with fibromuscular RVH (n=16)	p
Dob (g.)/Age (y)	53 (25 – 83)	51 (15 – 67)	p = 0,0623
Trajanje AH (mjeseci)/Duration of AH (months)	132 (0 – 588)	36 (0 – 312)	p = 0,0023
Arterijski tlak (mmHg)/Blood pressure (mmHg)			
ST/SBP	171 (123 – 216)	169 (140 – 203)	NS
DT/DBP	103 (78 – 130)	108 (83 – 127)	p = 0,0376
Tlak pulsa (mmHg)/Pulse pressure (mmHg)	65 (33 – 112)	59 (47 – 82)	p = 0,2786
Srednji arterijski tlak/ Mean arterial pressure (mmHg)	125,6 (96,6 – 154,4)	127,2 (87,7 – 152,2)	NS
Puls (br. otkucaja/min)/Heart rate (beats/min)	76 (52 – 120)	80 (60 – 100)	NS
GUK (mmol/L)/Glucose (mmol/L)	5,25 (4,0 – 21)	4,9 (4,1 – 17,9)	NS
Trigliceridi (mmol/L)/Triglycerides (mmol/L)	1,91 (0,49 – 5,50)	1,33 (0,57 – 2,94)	p = 0,0002
Kolesterol (mmol/L)/Cholesterol (mmol/L)	5,9 (3,3 – 11,0)	6,1 (3,6 – 8,5)	NS
Kreatinin (μmol/L)/Creatinine(μmol/L)	117 (56 – 660)	81 (69 – 168)	p <0,0001
Proteinurija (mg/24h)/Proteinuria (mg/24h)	90,0 (0 – 5900)	73,5 (5 – 1540)	NS
ITM/BMI (kg/m^2)	26,6 (20,5 – 36,6)	26,9 (18,4 – 29,3)	NS

AH – arterijska hipertenzija/arterial hypertension; ST – sistolički tlak; SBP – systolic blood pressure; DT – dijastolički tlak; DBP – diastolic blood pressure; NS – nesignifikantno/non-significant; Sve vrijednosti izražene su kao medijan (raspon) ako nije drugačije navedeno / All values are median (range) unless otherwise stated; Razlike između skupina određene su Mann-Whitneyevim u-testom / Continuous variables were compared using Mann-Whitney u-test; Razlike između kategorizacijskih skupina analizirane su χ^2-testom / Categorical variables were analyzed using χ^2-test

dobi 52 godine (raspona 25 do 83 godine). Od 16 bolesnika s RVH-FMD bila su 3 muškarca i 13 žena prosječne dobi 49 godina (raspona 15–64 godine). U skupini od 106 bolesnika s EH bio je 61 muškarac prosječne dobi 37 godina (raspona od 18 do 53 godine) i 45 žena prosječne dobi 40 godina (raspona 15–52 godine).

Tablica 3. *Klinički pokazatelji koji upućuju na aterosklerotsku renovaskularnu hipertenziju (RVH-ATH) u odnosu na esencijalnu hipertenziju (EH) u cijeloj skupini ispitanika*

Table 3. *Clinical characteristics indicating atherosclerotic renovascular hypertension compared to patients with essential hypertension in whole group of patients*

	OR	95%-tni interval pouzdanosti 95% confidence limits		P
		donja/ lower	gornja/ upper	
Spol / Gender				
Muškarci/Males	0,547	0,32	0,94	0,0304
Žene/Females	1,827	1,06	3,15	0,0304
Dob (g.)/Age(y)	1,178	1,13	1,23	<0,0001
Kasna pojava AH (>40g)/ Late onset of AH (>40y)	10,545	5,05	22,02	<0,0001
AH u obiteljskoj anamnezi/ Family history of AH	0,240	0,12	0,47	<0,0001
Trajanje AH/Duration of AH				
<5 g./y	0,076	0,04	0,15	<0,0001
6–20 g./y	5,223	2,62	10,41	<0,0001
>20 g./y	17,853	4,07	78,24	0,0002
Težina AH/Stage of AH	1,727	1,25	2,38	0,0009
ST/SBP (mmHg)	1,047	1,03	1,07	<0,0001
SAT/MAP (mmHg)	1,045	1,02	1,07	0,0005
TP/PP (mmHg) – log	59,422	15,56	226,88	<0,0001
Azotemija/Azotemia	30,800	7,12	133,14	<0,0001
Kolesterol/Cholesterol	1,225	0,97	1,54	NS
Hipertrigliceridemija/ Hypertriglyceridemia	2,812	1,53	5,18	0,0010
Pušenje/Smoking	0,714	0,41	1,22	NS
Antihipertenzivna terapija/ Antihypertensive treatment	41,322	9,60	177,87	<0,0001
ACE-inhibitori/ ACE inhibitors	2,793	1,53	5,10	0,0009

U prvom dijelu istraživanja usporedili smo demografske, kliničke i laboratorijske varijable u bolesnika s renovaskularnom aterosklerotskom hipertenzijom (RVH-ATH) i esencijalnom hipertenzijom (EH). Analiza je učinjena za cijelu skupinu bolesnika (oba spola zajedno) te odvojeno po spolovima. Kvantitativne varijable prikazane su medijanom i pripadajućim rasponom, a kategorizacijske u apsolutnom broju i postotku.

Rezultati usporedbe bolesnika s RVH-ATH i EH prikazani su na tablici 1. Vidljiva je statistički značajna razlika ($p<0,05$): s obzirom na spol ($p=0,0403$); dob bolesnika ($p<0,0001$); tjelesnu težinu ($p=0,0025$) i visinu ($p=0,0008$); status pušenja ($p=0,0056$); uzimanje antihipertenzivne terapije ($p<0,0001$) i posebno ACE-inhibitora ($p=0,0011$); trajanje arterijske hipertenzije (AH) ($p<0,0001$); pojavu AH nakon 40. godine života (kasna pojava) ($p<0,0001$); težinu AH po stadijima ($p<0,0001$); trajanje AH po skupinama ($p<0,0001$); prema pozitivnoj obiteljskoj anamnezi ($p<0,0001$); vrijednostima sistoličkog tlaka ($p<0,0001$); tlaku pulsa ($p<0,0001$); srednjem arterijskom tlaku (SAT) ($p=0,0004$); serumskim vrijednostima kreatinina i triglicerida ($p<0,0001$), patološkim vrijednostima kreatinina ($p<0,0001$) i triglicerida ($p=0,0013$) s obzirom na spol te serumskim vrijednostima glukoze ($p=0,0460$).

Analizom istih tih varijabli u bolesnika razvrstanih prema spolu utvrdili smo statistički značajnu razliku ($p<0,05$) u spomenu tim varijablama s tim da je u ženskih bolesnica u odnosu na muške bolesnike razlika prisutna i u serumskim ($p=0,0274$) i patološkim vrijednostima kolesterola ($p=0,0116$) te u statusu pušenja ($p=0,0082$). Rezultati logističke regresije za kliničku procjenu rizičnosti pojedine varijable za pojavu renovaskularne hipertenzije na podlozi aterosklerotske stenoze (RVH-ATH) u odnosu na esencijalnu hipertenziju (EH) za cijelu skupinu bolesnika prikazani su na tablici 3, a po spolovima na tablici 4.

Tablica 4. *Klinički pokazatelji koji upućuju na aterosklerotsku renovaskularnu hipertenziju (RVH-ATH) u odnosu na esencijalnu hipertenziju (EH) prikazano prema spolu*

Table 4. *Clinical characteristics indicating atherosclerotic renovascular hypertension compared to patients with essential hypertension according to gender*

	Žene/Females				Muškarci/Males			
	OR	95% interval pouzdanosti/ 95% confidence interval		p	OR	95% interval pouzdanosti/ 95% confidence interval		p
Dob (g)/Age(y)	1,156	1,09	1,23	<0,0001	1,209	1,12	1,30	<0,0001
Kasna pojava AH (>40g)/ Late onset of AH (>40y)	5,300	2,03	13,83	0,0008	23,681	6,48	86,50	<0,0001
AH u obiteljskoj anamnezi/ Family history of AH	0,154	0,05	0,49	0,0019	0,286	0,12	0,69	0,0060
Trajanje AH/Duration of AH								
<5 g/y	0,044	0,02	0,13	<0,0001	0,131	0,05	0,33	<0,0001
6–20 g/y	6,067	2,20	16,73	0,0006	4,250	1,60	11,27	0,0040
>20 g/y					7,676	1,54	38,36	0,0136
Težina AH/Stage of AH	1,692	1,07	2,68	0,0253	1,635	1,03	2,60	0,0378
ST/SBP (mmHg)	1,041	1,02	1,07	0,0006	1,051	1,02	1,08	<0,0001
SAT/MAP (mmHg)	1,042	1,01	1,08	0,0224	1,044	1,01	1,08	0,0189
TP/PP (mmHg) – log	33,158	5,14	213,79	<0,0001	88,173	12,25	634,60	<0,0001
Azotemija/Azotemia	22,973	2,87	183,70	0,0035	43,000	5,30	349,10	0,0006
Hiperkolesterolemija/ Hypercholesterolemia	3,608	1,40	9,29	0,0084	0,903	0,38	2,16	NS
Hipertrigliceridemija/ Hypertriglyceridemia	3,000	1,21	7,42	0,0181	2,579	1,09	6,08	0,0309
Pušenje/Smoking	1,904	0,76	4,75	NS	1,274	0,56	2,92	NS
Antihipertenzivna terapija/ Antihypertensive treatment					16,824	3,66	77,24	0,0004
ACE-inhibitori/ACE inhibitors	2,970	1,24	7,12	0,0152	2,544	1,08	6,01	0,0335

Po istom principu učinjena je usporedba demografskih, kliničkih i laboratorijskih varijabli u bolesnika s renovaskularnom arterijskom hipertenzijom (RVH-ATH) i fibromuskularnom displazijom (RVH-FMD).

Sve varijable prikazane na tablici 2. su kvantitativne te su prikazane medijanom i pripadajućim rasponom. Od kategorizacijskih varijabli vidljiva je statistički značajna razlika ($p<0,05$): u trajanju arterijske hipertenzije (AH) u mjesecima ($p=0,0023$); vrijednostima dijastoličkog tlaka ($p=0,0376$); serumskim vrijednostima triglicerida ($p=0,0002$) i serumskim vrijednostima kreatinina ($p<0,0001$). Od kvalitativnih varijabli RVH-FMD je bila češća u žena ($p=0,0197$), što se vidi na slici 1. Također u statistički većem broju bolesnika s RVH-FMD ($p=0,0072$) AH je trajala kraće od 5 godina, a u onih s RVH-ATH duže od 20 godina. To je vidljivo na slici 2. Razlika je prisutna i u većim serumskim vrijednostima kreatinina ($p< 0,0001$) i triglicerida ($p=0,0002$) u bolesnika s RVH-ATH u odnosu na RVH-FMD. Logističkom regresijom procijenjena je rizičnost pojedine varijable za nastanak fibromuskularne displazije kao uzroka stenoze (RAS-FMD) u odnosu na aterosklerotsku stenozu (RAS-ATH), te posljedično renovaskularnu hipertenziju (RVH). Na tablici 5. prikazane su samo statistički značajnom razlikom ($p<0,05$).

Tablica 5. *Klinički pokazatelji koji upućuju na renovaskularnu hipertenziju uzrokovanu fibromuskularnom stenozom (RVH-FMD) u odnosu na aterosklerotsku stenozu (RVH-ATH) u cijeloj skupini ispitanika*

Table 5. *Clinical characteristics indicating renovascular hypertension caused by fibromuscular dysplasia compared to atherosclerotic stenosis in whole group of patients*

	OR	95%-tni interval pouzdanosti 95% confidence interval		p
Spol /Gender				
Muškarci/Males	0,238	0,06	0,87	0,0304
Žene/Females	4,204	1,15	15,39	0,0304
Dob (godine)/ Age (year)	0,952	0,92	0,99	0,0138
Trajanje AH <5 g./ Duration of AH <5 y	4,602	1,61	13,11	0,0046
Azotemija/ Azotemia	0,139	0,03	0,64	0,0115
Hipertrigliceridemija/ Hypertriglyceridemia	0,224	0,08	0,64	0,0056

Rasprava

Prema različitim podacima učestalost renovaskularne hipertenzije (RVH) kreće se u rasponu od 3 do 30% ovisno o osobinama ispitane populacije (opća populacija, bolesnici s koronarnom ili perifernom vaskularnom bolešću). U odabiru dijagnostičkog postupka nije razborito izvoditi renalnu angiografiju kao probirni test u detekciji RVH zbog invazivnosti i troškova, osim ako ne postoje uvjerljivi parametri koji govore njoj u prilog. Međutim, renalna angiografija i nadalje ostaje »zlatni standard« u postavljanju dijagnoze RVH. U dijagnostičkom postupku danas još nema dovoljno osjetljivih ili specifičnih testova koji bi sami za sebe mogli koristiti u postavljanju dijagnoze. Kaptoprilska renografija s osjetljivošću i specifičnošću koja varira od 43 do 93% između različitih laboratorija, uz ograničenja kod renalne insuficijencije i hipertenzije neovisne o reninu razlog je što je mnogi autori odbijaju kao metodu probira za RVH.[25] Uz današnje skupe, visokoosjetljive i specifične neinvazivne tehnike uz njihova ograničenja u upotrebi (MR angiografija, CT spiralna angiografija, kolor dopler renalnih arterija) interes liječnika ponovno je usmjeren temeljitijoj prosudbi kliničkih varijabli u optimalnoj procjeni daljnje obrade suspektne renovaskulane stenoze. Naime, CT s kontrastom je limitiran kod bolesnika s postojećom renalnom insuficijencijom zbog potencijalne nefrotoksičnosti. MR angiografija ograničena je u vizualizaciji intrarenalnih arterija koje se mogu dobro prikazatii kolor doplerom renalnih arterija No, kolor

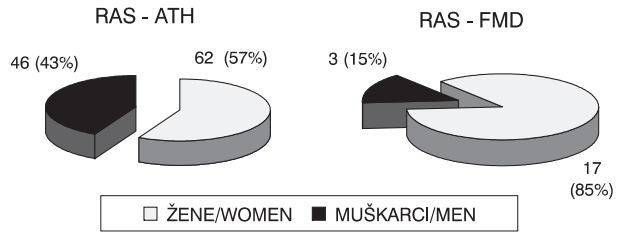
dopler je najviše ovisan o iskustvu liječnika koji ga izvodi te o karakteristikama bolesnika – adipozitetu i meteorizmu koji otežavaju pregled.[39–44]

Svojim radom koji je obuhvatio 124 bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom (RVH): 108 aterosklerotskom (RVH-ATH) i 16 s fibromuskularnom displazijom (RVH-FMD) te 106 s esencijalnom hipertenzijom (EH) usporedbom kliničkih karakteristika bolesnika htjeli smo razlučiti najvažnije pretkazatelje određene bolesti koji će biti temelj selekciji bolesnika u daljnjem smjeru obrade, liječenja i prognoze. U literaturi ima niz studija s tom idejom,[45–54] ali recentno najveći interes pobudila je DRASTIC studija[45] gdje se na osnovi kliničkih karakteristika bolesnika predvidjela vjerojatnost stenoze uz 68%-tnu osjetljivost i 87%-tnu specifičnost, a što je približno prema podacima iz literature za kaptoprilsku renalnu scintigrafiju. Naša studija po dizajnu je također usporediva i sa studijom Bijlstre i sur.[47] koja je pokazala da je u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom, tj. ako usprkos primjeni triju antihipertenzivnih lijekova perzistiraju vrijednosti više od 170/105 mmHg, to jedan od bitnih kriterija daljnje obrade sumnje na RVH.

Analizom kliničkih pokazatelja potvrdili smo njihovo značenje u postavljanju sumnje na RVH, što je prikazano na tablici 1. U našoj studiji bolesnici su bili prosječne dobi 53 godine u RVH-ATH, a 38 godina u EH, za razliku od DRASTIC studije[45] gdje su bili prosječne dobi 57 godina u RVH-ATH, a 50 godina u EH, dok su u radu Bijlstre i sur.[47] bili prosječne dobi 50 godina u RVH-ATH, a 46 godina u EH. To govori o komparabilnim grupama ispitanika. U naših bolesnika ženski je spol za 80% bio češće zahvaćen s RVH-ATH, što je u skladu s DRASTIC studijom[45] gdje je za 20% dominantniji ženski spol s RVH-ATH, a različito s Bijlstrom i sur.[47] gdje je češće bio zahvaćen muški spol. Kod nas EH je bila češća u muškog spola, dok je u studiji Bijlstre i sur.[47] bilo nešto više žena s EH, ali ne statistički značajno.

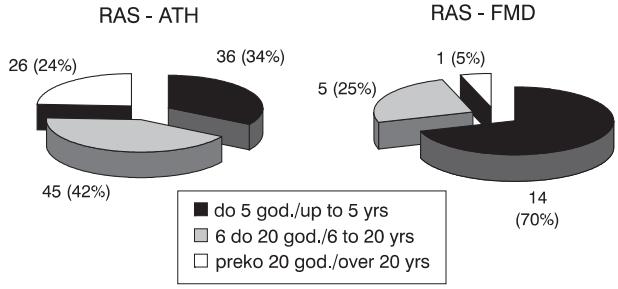
Literaturni podaci[15,55] govore u prilog češćoj RAS u muškaraca, ali naši su rezultati razumljivi s obzirom na statistički značajan ($p<0,05$) veći broj aktivnih pušačica cigareta te više serumske i patološke vrijednosti kolesterola, a to su dva bitna kardiovaskularna rizika.

EH u prosjeku počinje u 4. desetljeću (u nas prosjek 38 godina), a RVH u 6. desetljeću (u nas prosjek 53 godine) uz tendenciju bolesnika manjem indeksu tjelesne mase (ITM), što je u skladu sa drugim studijama.[45,47] Naši bolesnici s RVH-ATH manje su tjelesne mase i visine s obzirom na češći ženski spol te češće uzimaju antihipertenzive i ACE-inhibitore, što je objašnjivo s obzirom na refraktornu hipertenziju u tih bolesnika s hiperreninemijom kao posljedicom aktivacije renin-angiotenzinskog sustava. Najrizičniji čimbenici (tablica 3) za RVH-ATH u odnosu na EH su parametri vezani uz vrijednosti i osobitosti arterijskog tlaka: statistički značajno ($p<0,05$) više vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka, tlaka pulsa i srednjeg arterijskog tlaka u RVH-ATH, uz AH dužeg trajanja, kasne pojave (nakon 40. godine života), težih stadija, češćeg trajanja dužeg od 20 godina, češće negativne obiteljske anamneze, a što je također u skladu s drugim studijama.[45,47] Od laboratorijskih parametara uz navedenu hiperkolesterolemiju u bolesnica (tablica 4) te hipertrigliceridemiju u oba spola, najrizičniji čimbenik za RVH-ATH jesu povišene serumske te patološke vrijednosti kreatinina s obzirom na gornju granicu normale dopuštene prema spolu. To je razumljivo ako uzmemo u obzir sve gore navedene parametre vezane uz osobitosti AH u RVH-ATH, a u skladu s drugim studijama.[45,47]



Slika 1. *Distribucija bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom aterosklerotske geneze (RVH-ATH) i fibromuskularnom displazijom (RVH-FMD) s obzirom na spol*

Figure 1. *Gender distribution of patients with atherosclerotic and fibromuscular dysplasia in etiology of renovascular hypertension*



Slika 2. *Distribucija bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom aterosklerotske geneze (RVH-ATH) i fibromuskularnom displazijom (RVH-FMD) s obzirom na trajanje arterijske hipertenzije u godinama*

Figure 2. *Duration of hypertension in patients with atherosclerotic and fibromuscular dysplasia in etiology of renovascular hypertension*

Po istom principu učinjena je usporedba demografskih, kliničkih i laboratorijskih varijabli u bolesnika s RVH-ATH i RVH-FMD. Rezultati su prikazani na tablici 2. Naša skupina bolesnika s RVH-FMD iznosila je svega 16 bolesnika, ali je i u studiji DRASTIC[45] bilo svega 17 bolesnika, a u Bijlstre i sur.[47] 25 bolesnika. Stoga su te studije vrlo komparabilne s našom po broju ispitanika, a i slične po rezultatima. U naših bolesnika s RVH-FMD statistički je značajno ($p<0,05$) češći ženski spol (slika 1) i trajanje AH kraće od 5 godina (slika 2), uz manje serumske vrijednosti kreatinina i triglicerida u odnosu na RVH-ATH. Uz to su naši bolesnici s RVH-FMD bili nešto mlađi i s manje kardiovaskularnih incidenata, ali ne statistički značajno u odnosu na RVH-ATH. Taj je rezultat u skladu s DRASTIC studijom,[45] a slično s rezultatima Bijlstre i sur.[47] čiji su bolesnici s RVH-FMD bili statistički značajno ($p<0,05$) mlađi i manje konzumenti cigareta u odnosu na RVH-ATH.

Zaključak

Klinički pokazatelji mogu biti jednako osjetljivi i specifični kao kaptokrilska renalna scintigrafija što je pokazala DRASTIC studija,[45] a i naši rezultati govore tomu u prilog. To nas upozorava na golemu važnost dobroga kliničkog pregleda, anamneze i ciljanih laboratorijskih parametara i u dijagnostičkom algoritmu RVH, kao i u svim drugim granama kliničke medicine. Na taj se način ne može postaviti ili isključiti dijagnoza renovaskularne hipertenzije, ali se između velikog broja bolesnika s arterijskom hipertenzijom u općoj populaciji mogu lakše i točnije izdvojiti bolesnici za daljnju bolničku obradu. Osim toga, klinički pokazatelji bit će od velike koristi u terapijskom pristupu bolesnicima s renovaskularnom hipertenzijom.

LITERATURA

1. *Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB.* Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. Kidney Int 2001;60:1490–7.
2. *Jelaković B, Kuzmanić D.* Arterijska hipertenzija i hipotenzija. U: Vrhovec B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str. 566–83.
3. *Vasan R, Larson M, Leip E i sur.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001;345:1291–927.
4. *Anderson K, Wilson P, Odell P, Kannel W.* An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation 1991;83:356–62.
5. *Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP i sur.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987–1003.
6. *Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K.* Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998;19:1434–503.
7. *Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D.* Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society of Hypertension. Eur Heart J 1994;15:1300–31.
8. *Chobanian A, Bakris G, Black H i sur.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. J Am Assoc 2003; 289:3560–72.
9. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011–53.
10. Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/ International Society of Hypertension meeting. J Hypertens 1993;11: 905–18.
11. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151–83.
12. *Jelaković B, Željković T, Pećin I, Jovanović A, Podobnik D.* Epidemiology of hypertension in CRO. EHUH study. J Hypertens 2006;24Suppl 4:S242.
13. *Wilcox CS.* Renovascular Hypertension. U: Massry SG, Glassock RJ, ur. Textbook of nephrology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001, str. 1159–68.
14. *Gifford RW.* Renovascular Hypertension. U: The Merck manual of diagnosis and therapy. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999, str. 1646–8.
15. *McLaughlin K, Jardine AG, Moss JG.* Renal artery stenosis. Br Med J 2000;320:1124–7.
16. *Safian RD, Textor SC.* Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001; 344:431–42.
17. *Garovic VD, Textor SC.* Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Circulation 2005;112:1362–74.
18. *Bofinger A, Hawley C, Fisher P, Daunt N, Stowasser M, Gordon R.* Polymorphisms of the renin-angiotensin system in patients with multifocal renal arterial fibromuscular dysplasia. J Hum Hypertens 2001; 15:185–90.
19. *Lüscher TF, Lie JT, Stanson AW i sur.* Arterial fibromuscular dysplasia. Mayo Clin Proc 1987;62:931–52.
20. *Bofinger AM, Hawley CM, Fisher PM i sur.* Increased severity of multifocal renal arterial fibromuscular dysplasia in smokers. J Hum Hypertens 1999;13:517–20.
21. *Kaplan NM.* Renovascular Hypertension. U: Kaplan NM, ur. Kaplan's Clinical Hypertension. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002, str. 381–403.
22. *Sang CN.* Etiologic factors in renovascular fibromuscular dysplasia. A case-control study. Hypertension 1989;14:472–9.
23. *Zoccali C, Mallamaci F, Finocchiaro P.* Atherosclerotic renal artery stenosis: Epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules. J Am Soc Nephrol 2002;13:S179–S183.
24. *Dworkin LD.* Controversial treatment of atherosclerotic renal vascular disease. Hypertension 2006;48:350–6.
25. *Krumme B, Mann JFE.* Atherosclerotic renal artery stenosis in 2001 – are we less confused than before? Nephrol Dial Transplant 2001; 16:2124–7.
26. *Cragg AH, Smith TP, Thompson BH i sur.* Incidental fibromuscular dysplasia in potential renal donors: longterm clinical follow-up. Radiology 1989;172:145–7.
27. *Neymark E, LaBerge JM, Hirose R i sur.* Arteriographic detection of renovascular disease in potential renal donors: incidence and effect of donor surgery. Radiology 2000;214:755–60.
28. *Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann I, Frenzel H, Berger M.* Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus – an autopsy study. Ann Intern Med 1991;229:489–92.
29. *Kuzmanić D.* Što je ishemijska nefropatija? Etiologija, patofiziologija, patohistologija. U: Zbornik radova »Simpozij ishemijska nefropatija«. Zagreb: Nefrologija danas 2001:1–12.
30. *Preston RA, Epstein M.* Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease. J Hypertens 1997; 15:1365–77.
31. *Scoble JE, Maher ER, Hamilton G.* Atherosclerotic renovascular disease causing renal failure – a case for treatment. Clin Nephrol 1989; 31:119–22.
32. *Mailloux LU, Napolitano B, Bellucci AG, Vernace M, Wilkes BM, Mossey RT.* Renal vascular diseases causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience. Am J Kidney Dis 1994;24:622–9.
33. *Gómez Campanderá FJ, Luño J, García de Vinuesa S, Valderrábano F.* Renal vascular disease in the elderly. Kidney Int 1998;54:Suppl 68: S73–S77.
34. *Martin LG, Rundback JH, Sacks D i sur.* Quality improvement guidelines for angiography, angioplasty, and stent placement in the diagnosis and treatment of renal artery stenosis in adults. J Vasc Interv Radiol 2002;13:1069–83.
35. *Textor SC.* Ishemic Nephropathy: Where are we now? J Am Soc Nephrol 2004;15:1974–82.
36. *Textor SC.* Progressive hypertension in a patient with »incidental« renal artery stenosis. Hypertension 2002;40:595–600.
37. *O'Rorke JE, Richardson WS.* Evidence based management of hypertension. What to do when blood pressure is difficult to control. Br Med J 2001;322:1229–32.
38. *Jelaković B, Laganović M.* Mjerenje arterijskog tlaka – više od tehnike. Liječ Vjesn 2000;122:183–6.
39. *Pedersen EB.* New tools in diagnosing renal artery stenosis. Kidney Int 2000;57:2657–77.
40. *Krumme B, Blum U, Schwertfeger E i sur.* Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. Kidney Int 1996: 50:1288–92.
41. *Radermacher J, Chavan A, Bleck J i sur.* Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:410–7.
42. *Riehl J, Schmitt H, Bongartz D, Bergmann D, Sieberth HG.* Renal artery stenosis: evaluation with colour duplex ultrasonography. Nephrol Dial Transplant 1997;12:1608–14.
43. *Wilhelm K, Wilsmann-Theis D, Sommer T, Leutner C, Textor J, Schild H.* CT- Angiographie hämodynamisch relevanter Nierenarterienstenosen. Fortschr Röntgenstr 2000;172:161–7.
44. *Krumme B, Blum U.* Imaging of renal artery stenosis. Curr Opin Urol 1998;8:77–82.
45. *Krijnen P, van Jaarsfeld BC, Steyerberg EW, Man in't Veld AJ, Schalekamp MADH, Habbema JDF.* Ann Int Med 1998;129:705–11.
46. *Van Jaarsveld BC, Derkx FH, Krijnen P i sur.* Hypertension resistant to two-drug treatment' is a useful criterion to select patients for angiography: the »Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative« (DRASTIC) study. Contrib Nephrol 1996;119:54–8.
47. *Bijlstra PJ, Postma CT, de Boo T, Thien T.* Clinical and biochemical criteria in the detection of renal artery stenosis. J Hypertens 1996;14: 1033–40.
48. *Mann SJ, Pickering TG.* State of the art: 1992. Ann Intern Med 1992; 117:845–53.
49. *Pickering TG.* Diagnosis and evaluation of renovascular hypertension. Indications for therapy. Circulation 1991;83Suppl2:1147–54.
50. *Van Jaarsveld BC, Derkx FH, Schalekamp MA.* Renovascular hypertension: selecting patients for diagnostic angiography and predicting the outcome of therapeutic intervention. J Nephrol 1995;8:5–11.
51. *Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH.* Prediction of renovascular hypertension. Comparison of the clinical diagnostic indices. Am J Hypertens 1988;1:301–4.
52. *Svetkey LP, Helms MJ, Dunnick NR, Klotman PE.* Clinical characteristics in screening for renovascular disease. South Med J 1990;83:743–7.
53. *Dunnick NR, Sfakianakis GN.* Screening for renovascular hypertension. Radiol Clin North Am 1991;29:497–510.
54. *Pickering TG.* The role of laboratory testing in the diagnosis of renovascular hypertension. Clin Chem 1991;37:1831–7.
55. *Losito A, Parente B, Cao PG, Jeffery S, Afzal AR.* ACE gene polymorphism and survival in atherosclerotic renovascular disease. Am J Kidney Dis 2000;35:211–5.

UTJECAJ ABDOMINALNE DEBLJINE NA VRIJEDNOSTI TLAKA U BOLESNIKA S ESENCIJALNOM HIPERTENZIJOM

INFLUENCE OF VISCERAL OBESITY ON BLOOD PRESSURE VALUES IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

ALEKSANDAR JOVANOVIĆ, MARIO LAGANOVIĆ, ŽIVKA DIKA, JELENA KOS, IVAN PEĆIN*

Deskriptori: Pretilost – komplikacije, epidemiologija; Hipertenzija – komplikacije, patofiziologija; Masno tkivo abdomena; Krvni tlak

Sažetak. Debljina značajno povećava rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. Cilj istraživanja bio je procijenti učestalost pretilosti, mjerene različitim metodama, u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom, njezin utjecaj na arterijski tlak te odrediti najbolju korelaciju indikatora pretilosti i arterijskog tlaka. U istraživanje je uključeno 88 ispitanika s esencijalnom hipertenzijom, 32 muškarca prosječne dobi 59,4 (±10,4) g. i 56 žena prosječne dobi 62,9 (±8,8). Kod svakog ispitanika izmjereni su tjelesna težina (TT) i visina (TV), opseg struka (OS) te izračunan indeks tjelesne mase (ITM). Arterijski tlak je mjeren živnim tlakomjerom. Bolesnicima s prekomjernom TT smatrani su oni s ITM 25–29,9 kg/m^2, a pretilima ≥30 kg/m^2. Abdominalna pretilost je procijenjena mjerenjem OS. Opseg struka veći od 102 cm za muškarce i 88 cm za žene je smatran pretilošću. Muškarci su imali veće tjelesne proporcije od žena (TT 92,5 (±14,5) : 76,7(±11,5) p<0,001; TV 175,4(±7,4) : 163,4(±5,8) p<0,001) te značajno veći opseg struka (102,4(±12,2) : 94,1(±13,9) p=0,006) a nije nađena razlika u dobi, ITM, kao ni u vrijednostima arterijskog tlaka (p>0,05). Nije zabilježena razlika u broju nereguliranih hipertoničara, broju bolesnika s prekomjernom TT ili pretilih ispitanika (p>0,05). Broj pretilih nije se značajno razlikovao s obzirom na korištene različite metode mjerenja (ITM: M 50%, Ž 37%; opseg struka: M 51%, Ž 54%). Kada su uspoređeni hipertoničari s normalnom TT i pretili, zabilježena je značajna razlika u vrijednostima arterijskog tlaka samo u skupini muškaraca (sistolički tlak (ST) 156(±22,5) : 142(±6,4) p=0,04; dijastolički tlak (DT) 94(±11,6) : 82,5(±6,4) p=0,05). Korelacija pokazatelja pretilosti i arterijskog tlaka pokazala se značajnom za OS samo u skupini muškaraca (ST r=0,33, DT r=0,35, p<0,05). Učestalost debljine ne razlikuje se s obzirom na mjerene indikatore pretilosti. Pretili muškarci imaju veći rizik od povišenih vrijednosti arterijskog tlaka. OS bolje korelira s arterijskim tlakom s obzirom na to da je točniji pokazatelj abdominalne pretilosti.

Descriptors: Obesity – complications, epidemiology; Hypertension – complications, physiopathology; Abdominal fat; Blood pressure

Summary. Obesity significantly increases the risk for the occurrence of cardiovascular disease in patients with essential hypertension. The aim of the study was to assess the frequency of obesity, measured by different methods, in patients with essential hypertension, its effect on arterial pressure, and to determine the best correlation between indicators of obesity and arterial pressure. The study included 88 patients with essential hypertension, 32 males, mean age 59.4 (±10.4) years, and 56 females, mean age 62.9 (±8.8) years. Body weight (BW) and height (BH), waist circumference (WC), and body mass index (BMI) were measured for each subject. Arterial pressure was determined using mercury sphygmomanometer. Overweight patients were defined as those with BMI 25–29.9 kg/m^2, while obese as those with ≥30 kg/m^2. Abdominal obesity was assessed by WC. WC values exceeding 102 cm for men and 88 cm for women indicated obesity. Body measures of male patients were higher than those for women (BW 92.5(±14.5) vs 76.7(±11.5) p<0.001; BH 175.4(±7.4) vs 163.4(±5.8) p<0.001), significantly higher waist circumference values (102.4(±12.2) vs 94.1(±13.9) p=0.006), with no differences in age, BMI, and arterial pressure values (p>0.05). Also, no differences were observed in the number of uncontrolled hypertensive patients or number of overweight or obese patients (p>0.05). The number of obese patients did not differ significantly with regard to the various measurement methods employed (BMI: M 50%, F 37%; waist measurement: M 51%, F 54%). A significant difference was noted in arterial pressure values only in the male patient group on comparing patients with normal BW and obese patients (systolic blood pressure (SBP) 156(±22.5) vs 142(±6.4) p=0.04; diastolic blood pressure (DBP) 94(±11.6) vs 82.5(±6.4) p=0.05). The correlation between obesity indicators and arterial pressure was significant for WC only in the male group (SBP r=0.33, DBP r=0.35, p<0.05). The frequency of obesity does not differ with regard to the determined obesity indicators. Obese men have higher risk for increased arterial pressure values. WC values correlate better with arterial pressure values as it is a more accurate indicator of abdominal obesity.

Liječ Vjesn 2006;128:393–395

Debljina je jedan od najvažnijih čimbenika za razvoj hipertenzije. Značajno povećava rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. Prema podacima Framinghamske studije 70% muškaraca i oko 60% žena imalo je hipertenziju kao posljedicu adipoziteta. Za svakih 5 kg porasta tjelesne težine sistolički je tlak rastao u prosjeku 4,5 mmHg.[1] Slične rezultate donosi i The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) gdje je nađena linearna povezanost između

* **Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (mr. sc. Mario Laganović, dr. med.; Živka Dika, dr. med.; Jelena Kos, dr. med.), **Zavod za metabolizam, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet i KBC Zagreb** (Ivan Pećin, dr. med), **Dom zdravlja Centar** (Aleksandar Jovanović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. M. Laganović, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Rebro, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, e-mail: mario.laganovic@zg.tel.hr

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.

porasta indeksa tjelesne mase (ITM) ili porasta opsega struka i arterijskog tlaka. Za svaki 1,7 kg/m^2 porasta ITM ili 4,5 cm porasta opsega struka u muškaraca i 1,25 kg/m^2 odnosno 2,5 cm u žena sistolički arterijski tlak je rastao za 1 mmHg.[2] Indeks tjelesne mase (ITM) široko je primjenjivan pokazatelj veličine tijela.[3] Dokazana je njegova povezanost s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti i tipa 2 dijabetesa.[4] Međutim, on ne uzima u obzir raspodjelu masnog tkiva u tijelu, odnosno ne može adekvatno procijeniti abdominalnu pretilost koja je važniji čimbenik rizika ukupnog morbiditeta i mortaliteta vezanog uz pretilost zbog svoje udruženosti s hipertenzijom, hiperlipidemijom, inzulinskom rezistencijom kao sastavnicama metaboličkog sindroma.[5] U brojnim studijama nađeni su kao bolji pokazatelji abdominalne pretilosti opseg struka i omjer opsega struka od kojih je prvi upotrijebljen u našoj studiji.[6,7]

Cilj istraživanja bio je procijeniti učestalost pretilosti, mjerene različitim metodama, u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom, njezin utjecaj na arterijski tlak te odrediti najbolju korelaciju indikatora pretilosti i arterijskog tlaka.

Ispitanici i metode

U istraživanje je uključeno 88 ispitanika s esencijalnom hipertenzijom, 32 muškarca prosječne dobi 59,4 (±10,4) g. i 56 žena prosječne dobi 62,9 (±8,8) godina. Kod svakog ispitanika izmjereni su tjelesna težina (TT) i visina (TV), opseg struka (OS) te izračunan indeks tjelesne mase (ITM) po formuli TT(kg)/TV(m^2) i omjer opsega struka i tjelesne visine (OS/TV). Opseg struka je mjeren na polovici udaljenosti donjeg ruba rebara i kriste ilijačne kosti u horizontalnoj ravnini. Arterijski tlak je izmjeren živnim tlakomjerom uz standardnu veličinu orukvica za odrasle osobe nakon 5 minuta sjedenja u mirnoj prostoriji. Učinjena su tri uzastopna mjerenja i izračunana srednja vrijednost. Arterijskom hipertenzijom smatrane su vrijednosti ≥140/90 mmHg. Bolesnicima s prekomjernom TT smatrani su oni s ITM 25–29,9 kg/m^2, a pretilima ≥30 kg/m^2. Abdominalna pretilost je procijenjena mjerenjem OS i omjerom OS/TV. Opseg struka veći od 102 cm za muškarce i 88 cm za žene, te omjer OS/TV > 0,5 smatrani su pretilošću. Statistička analiza učinjena je programom WinStat ver. 4.0 Statsoft, Inc. Normalnost distribucije podataka testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike između skupina određene su Studentovim t-testom. Povezanost kategorizacijskih skupina analizirana je χ^2-testom. Pearsonov koeficijent (r) iskorišten je za izračunavanje korelacije između arterijskog tlaka i mjerenih pokazatelja pretilosti. Svi rezultati smatrani su statistički značajnima ako je p<0,05.

Rezultati

Klinički pokazatelji ispitanika razvrstanih prema spolu prikazani su na tablici 1. Muškarci su imali veće tjelesne proporcije te značajno veći opseg struka, a nije nađena razlika u dobi, ITM, omjeru OS/TV, kao ni u vrijednostima arterijskog tlaka. Muškarci su također češće pušili, a nije zabilježena razlika u broju nereguliranih hipertoničara, broju bolesnika s prekomjernom TT ili pretilih ispitanika. Prekomjernu tjelesnu težinu imalo je 84,3% muškaraca i 89,2% žena. Broj pretilih nije se značajno razlikovao s obzirom na korištene različite metode mjerenja (ITM: M 50%, Ž 37%; opseg struka: M 51%, Ž 54%, omjer OS/TV: M 53%, Ž 49% p> 0,05). Kada su uspoređeni hipertoničari s normalnom TT i pretili, zabilježena je značajna razlika u vrijednostima arterijskog tlaka samo u skupini muškaraca (tablica 2). Bolesnici s reguliranom i nereguliranom hipertenzijom nisu se razlikovali ni u jednome navedenom kliničkom obilježju. Učinjenom analizom prema dobnim kategorijama nije bilo

Tablica 1. *Kliničke osobine ispitanika razvrstanih prema spolu*
Table 1. *Clinical characteristics of patients according to gender*

	Muškarci/ Males n=32	Žene/ Females n=56	p
Dob (g.) / Age (y)	59,4 (10,49)	62,9 (8,89)	0,11
Težina / Weight (kg)	92,5 (14,5)	76,7 (11,5)	<0,001
Visina / Height (m)	175,4 (7,4)	163,4 (5,8)	<0,001
ITM / BMI (kg/m^2)	30,0 (4,3)	29,9 (4,9)	0,44
Opseg struka / Waist circumference (cm)	102,4 (12,2)	94,1 (13,9)	0,006
Arterijski tlak / Blood pressure (mmHg)			
Sistolički/Systolic	151,4 (19,39)	149,4 (15,0)	0,60
Dijastolički/Diastolic	90,1(11,1)	87,2 (10,9)	0,26
Pušenje / Smoking (n/%)	10/31	7/12	0,03
Prekomjerna TT/ Overweight (n/%)	11/34	29/51	0,11
Pretilost /Obesity (n/%)	16/50	21/37	0,25
Nereg. hipert./ Uncontrolled hypert. (n/%)	16/50	26/46	0,74

Sve vrijednosti izražene su kao srednja vrijednost (±SD) ako nije drugačije navedeno/ All values are mean (±SD) unless otherwise stated; Razlike između skupina određene su Studentovim t-testom/ Continuous variables were compared using Student-t test; Razlike između kategorizacijskih skupina analizirane su χ^2-testom / Categorical variables were analyzed using χ^2-test

Tablica 2. *Usporedba hipertoničara normalne tjelesne težine s pretilima razvrstanim prema spolu*
Table 2. *Clinical characteristics of hypertensives with normal body weight compared with obese according to gender*

Muškarci /Males	Normalna TT/ Normal body weight N=4	Pretili/ Obese N=16	P
Dob (g.) / Age (y)	64,2 (3,86)	60,8 (9,6)	0,49
Težina / Weight (kg)	75,2 (9,1)	101,3 (12,4)	0,001
Visina / Height (m)	172,5 (6,0)	176,1(7,7)	0,36
ITM / BMI (kg/m^2)	22,9 (3,3)	33,1 (2,7)	0,001
Opseg struka / Waist circumference (cm)	86,5 (12,3)	109,1 (9,3)	<0,001
Arterijski tlak / Blood pressure (mmHg)			
Sistolički/Systolic	142,5 (6,4)	156 (22,5)	0,04
Dijastolički/Diastolic	82,5 (6,4)	94 (11,6)	0,05
Žene/Females	**Normalna TT/ Normal body weight N=6**	**Pretili/Obese N=21**	**P**
Dob (g.) / Age (y)	61,6 (4,3)	62,6 (10,2)	0,82
Težina / Weight (kg)	59,3 (7,6)	85,8 (9,7)	0,001
Visina / Height (m)	166,5 (3,78)	161,0 (6,1)	0,05
ITM / BMI (kg/m^2)	21,5 (1,96)	33,7 (4,4)	<0,001
Opseg struka / Waist circumference (cm)	73,3 (9,89)	100,7 15,0)	<0,001
Arterijski tlak / Blood pressure (mmHg)			
Sistolički/Systolic	145 (12,1)	157 (8,3)	0,06
Dijastolički/Diastolic	85 (6,4)	90 (7,0)	0,07

Sve vrijednosti izražene su kao srednja vrjednost (±SD) / All values are mean (±SD); Razlike između skupina određene su Studentovim t-testom/ Continuous variables were compared using Student-t test

Tablica 3. *Pearsonov koeficijent korelacije između pokazatelja pretilosti i arterijskog tlaka*

Table 3. *Pearson correlation coefficients between indices of obesity and blood pressure*

	Muškarci/Males n=32		Žene/Females n=56	
	ST/SBP	DT/DBP	ST/SBP	DT/DBP
ITM/BMI (kg/m^2)	0,18	0,15	0,18	0,21
Opseg struka/ Waist circumference (cm)	0,33*	0,35*	0,12	0,11

ITM = indeks tjelesne mase /BMI = body mass index, ST = sistolički tlak /SBP = systolic blood pressure, DT = dijastolički tlak/ DBP = diastolic blood pressure; * p<0,05

značajnih razlika u istraživanim parametrima. Korelacija pokazatelja pretilosti i arterijskog tlaka pokazala se značajnom za OS i omjer OS/TV samo u skupini muškaraca (tablica 3).

Rasprava i zaključak

U našoj skupini hipertoničara nađeno je više od 80% ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom. Taj nalaz je u skladu s podacima iz literature. Kasterinen i sur. pokazali su da više od 85% ispitanika s ITM > 25 kg/m^2 ima hipertenziju.[8] Odnos debljine i hipertenzije je složen. Pretile osobe sklone su razvoju hipertenzije, a istodobno hipertoničari su skloni debljanju, što ovisi vjerojatno o individualnoj sklonosti i utjecaju čimbenika okoliša.[9]

Premda su pretili ispitanici imali viši arterijski tlak od hipertoničara s normalnom tjelesnom težinom u oba spola, statistički značajna razlika zabilježena je samo za muški spol. Tu se razlikuju podaci iz literature gdje se navodi da veći atributivni rizik od nastanka hipertenzije inducirane debljinom imaju žene oko 37% u odnosu na muškarce kod kojih je manji i iznosi oko 27%.[10] Moguće je da je razlog veća agregacija drugih čimbenika rizika, koji nisu svi sada analizirani u ovoj studiji (pušenje, hiperlipidemija, sol itd.).

Prema analiziranim pokazateljima pretilosti, nije bilo značajnih razlika u prevalenciji pretilosti, međutim jedino je OS pokazao značajnu korelaciju s arterijskim tlakom, i to samo u muškaraca. To je očekivani rezultat s obzirom na to da je OS točniji pokazatelj abdominalne, androidne, pretilosti koja je povezana s kardiovaskularnim i metaboličkim čimbenicima rizika za razliku od tzv. ginoidne pretilosti.[7] Dalton i sur. uspoređivali su ITM, OS i omjer struk/kuk u 2000 ispitanika i našli su da OS i osobito omjer struk/kuk imaju značajnu korelaciju s kardiovaskularnim čimbenicima rizika.[11] Drugi pak autori navode da je OS točniji pokazatelj količine abdominalne masti,[12] a Han i sur. našli su da OS najbolje korelira sa stupnjem kardiovaskularnog rizika.[13] Ho i sur. pokazali su da su kod muškaraca OS i ITM bolji prediktori kardiovaskularnog rizika, a kod žena omjer struk/kuk i OS iz čega su zaključili da OS može biti koristan indeks centralne i opće pretilosti.[14] U radu Janssena i sur. OS se pokazao prediktorom nastanka hipertenzije za razliku od ITM.[15]

U ovoj studiji nije analizirana antihipertenzivna terapija, no usporedbom reguliranih i nereguliranih hipertoničara, analiziranih i prema spolu, nije nađeno značajnih razlika između ispitivanih skupina. Također ni usporedbom pretilih s ispitanicima normalne tjelesne težine prema dobnim skupinama nije nađeno značajnih razlika, no tu rezultate treba uzeti s oprezom s obzirom na malen broj ispitanika u analiziranim podskupinama.

U zaključku možemo reći da se učestalost debljine ne razlikuje s obzirom na mjerene indikatore pretilosti u našoj skupini ispitanika. Pretili muškarci imaju veći rizik od povišenih vrijednosti arterijskog tlaka. Opseg struka pokazuje bolju korelaciju s arterijskim tlakom s obzirom na to da je točniji pokazatelj abdominalne pretilosti, potvrđene komponente metaboličkog sindroma, značajno udružene s metaboličkim i kardiovaskularnim čimbenicima rizika.

Na kraju treba napomenuti da je pretilost jedan od najvažnijih čimbenika nastanka hipertenzije, a da kardiovaskularni rizik raste s brojem pridruženih čimbenika rizika. Zato je važno odrediti u svakog pretilog hipertoničara globalni rizik, a ne se samo fokusirati na vrijednosti arterijskog tlaka jer liječenjem i drugih pridruženih čimbenika rizika možemo znatnije utjecati na smanjenje kardiovaskularnih incidenata.

LITERATURA

1. *Kannel WB, Garrison RJ, Danneberg AL.* Secular blood pressure trends in normotensive persons: The Framingham Study. Am Heart J 1993; 125:1154–8.
2. *El Atat F, Anej A, Mcarlane S i sur.* Obesity and hypertension. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32:823–54.
3. WHO MONICA Project. Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35–64 years. World Health Stat Q 1988;41:15–40.
4. *Field AE, Coakley EH, Must A i sur.* Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10 year period. Arch Intern Med 2001;161:1581–6.
5. *Meigs JB.* The metabolic syndrome UpToDate 2006, www.uptodate.com.
6. *Canoy D, Luben R, Welch A i sur.* Fat distribution, body mass index and blood pressure in 22090 men and women in the Norfolk cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC Norfolk) study. J Hypertens 2004;22:2067–74.
7. *Han TS, McNeill G, Seidell JC i sur.* Predicting intraabdominal fatness from anthropometric measures: the influence of stature. Int J Obes Relat Metab Disord 1997;21:587–93.
8. *Kasterinen MJ, Nissinen AM, Vartianen EA i sur.* Blood pressure levels and obesity trends in hypertensive and normotensive Finnish population from 1982–1997. J Hypertens 2000;18:255–62.
9. *Julius S, Valentini M, Palatini P.* Overweight and hypertension: a 2-way street? Hypertension 2000;35:807–13.
10. *Okosun IS, Prewitt TE, Cooper RS.* Abdominal obesity in the United States: prevalence and attributable risk of hypertension. J Hum Hypertens 1999;14:425–30.
11. *Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ i sur.* Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. J Intern Med 2003;254:555–63.
12. *Depres JP, Prud'homme D, Pouliot MC i sur.* Estimation of deep abdominal adipose tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. Am J Clin Nutr 1991;54:471–7.
13. *Han TS, Richmond P, Avnell A i sur.* Waist circumference reduction and cardiovascular benefits during weight loss in women. Int J Obes Realt Metab Disord 1997;21:127–34.
14. *Ho SC, Chen JM, Woo JL i sur.* Association between simple anthropometric indices and cardiovascular risk factors. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25:1689–97.
15. *Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R.* Waist circumference and not body mass index explains obesity related health risk. Am J Clin Nutr 2004; 79:379.

MJESTO I ULOGA ENDOTELA U HIPERTENZIJI I ATEROSKLEROTSKIM PROCESIMA

ENDOTHEL IN HYPERTENSION AND ATHEROSCLEROSIS

DARKO POČANIĆ*

Deskriptori: Endotel, vaskularni – fiziologija, patofiziologija; Hipertenzija – patofiziologija; Ateroskleroza – patofiziologija

Sažetak. Endotel je sve do prije dvadesetak godina bio smatran jednostavnom, pasivnom membranom koja prekriva unutarnji sloj krvnih žila. Najvažnija funkcija, činilo se tada, bila je omogućiti nesmetano laminarno strujanje krvi. Mnoga istraživanja provedena u posljednjih tridesetak godina jasno su pokazala upravo suprotno. Endotel je vrlo aktivan organ, koji teži više od 1 kg i prekriva površinu od oko 700 četvornih metara kod prosječne osobe teške 70 kg. No, nije impresivna samo njegova veličina i građa od preko trilijun stanica, još je impresivnija složena uloga endotelnih stanica u normalnim procesima održavanja homeostaze i patofiziološkim mehanizmima oštećenja organa u aterosklerozi. Normalne endotelne stanice proizvode jedan od najpotentnijih vazodilatatora u organizmu: NO (dušični oksid). Dušični oksid je osnovni čimbenik vazoprotekcije te je njegova sinteza nužna za održavanje građe i funkcije endotela. Bradikinin isto tako inducira vazodilataciju direktno i putem NO, ali u manjoj mjeri od samog NO. Oštećenje funkcije endotela nastupa najčešće kao posljedica viška angiotenzina II, i to ponajprije lokalno stvorenog, te uz prisutnost LDL-kolesterola. Oksidacijom LDL-kolesterola i njegovim prodorom u stijenku krvne žile počinje morfološko i funkcionalno oštećenje endotela. Ekspresija athezijskih molekula na unutarnjoj strani krvne žile privlači monocite koji potom nesmetano prodiru u stijenku, transformiraju se u makrofage i fagocitiraju oksidirani LDL. Sljedeći korak je formacija pjenaste stanice i u konačnici aterosklerotskog plaka. Povišena količina tkivnog angiotenzin-konvertirajućeg enzima ključna je u samom začetku endotelne disfunkcije, jer angiotenzin II oponira svim vazoprotektivnim učincima NO. Učinkovita blokada enzima pretvorbe angiotenzina ključna je u ranoj terapiji ne samo hipertenzije već i u prevenciji endotelne disfunkcije.

Descriptors: Endothelium, vascular – physiology, physiopathology; Hypertension – physiopathology; Atherosclerosis – physiopathology

Summary. Endothelium was »discovered« as a separate organ in the last decades of the previous century. For a long time endothelial cells were considered as a very passive monolayer of cells just covering the inner part of vascular walls. The role of these cells was thought to be only a mechanical barrier between circulating blood and vascular structures. Nowadays, after a series of biochemical and experimental studies, one can name endothelium as an organ, covering approximately 700 sqaure meters, weighing about 1.5 kilos in an average male with weight of 70 kg. Not only its quantity, but also its function is amazing. The most prominent and first well studied function of endothelial cells is vasodilatation and vasoconstriction. Normal cells, which are intact and in function produce regularly one of the most important protecting agent in circulation: NO. Normal endothelial cells produce NO as a result of higher blood pressure or growing demand for oxygen. It is produced from aminoacid L-arginine as a result of enzyme activity: endothelial NO synthetase (eNOS). Interleukins also can increase production of NO. NO has also antiinflammatory efects, helping in reparation and healing processes. Prostacyclins are the second most important vasodilating agent produced in endothelium. On the other hand, vasoconstriction is also mediated via endothelium. Endothelin 1, angiotensin II and thromboxan A are produced in vascular wall by endothelial cells, acting as opponent to NO. ACE system is very active inside those cells, with permanent local angiotensin II formation, that mostly act on vascular wall itself. Effects of such generated angiotensin II stimulate activation of VCAM molecules, starting adhesion of monocytes, their penetration in vascular wall and activation. Acivated macrophages get in contact with oxidized LDL particles already inside the vascular wall, producing foam cells. That is the very begining of atherosclerosis. All negative effects of excess of angiotensin II should be reduced by effective therapy with ACE inhibitors or AT antagonists. Today it seems more important to act on excess in endothelial AII in order to regulate not only blood pressure, but long-term devastating effects on target organs, preventing atherosclerosis.

Liječ Vjesn 2006;128:396–398

Normalna funkcija endotela

Antitrombotski učinci endotela

Endotel je jednoslojni red stanica koje prekrivaju unutarnju stranu krvnih žila. Specifičnost endotelnih stanica je upravo u sposobnosti održavanja krvi u tekućem stanju unatoč kontaktu sa staničnom stijenkom. To omogućuje prisutnost molekule heparan sulfat proteoglikana na endotelnoj stijenci, koja zajedno s molekulom antitrombin III inhibira trombin. Površina endotela sadržava i trombomodulin, koji isto tako sprečava trombotske procese aktivacijom proteina S i C.[1] Normalne endotelne stanice posjeduju vrlo snažan fibrinolitički sustav aktivatora plazminogena i urokinaza tkivnog aktivatora. Oni potiču aktivaciju plazminogena koji proizvodi plazmin, fibrinolitički enzim. Svaki, dakle, početak stvaranja ugruška u normalnoj krvnoj žili biva spriječen u začetku zahvaljujući normalnoj funkciji endotela.

Endotelni čimbenici vazodilatacije

Krvne žile su normalno u stanju vazodilatacije zahvaljujući konstantnom bazalnom lučenju dušičnog oksida (NO)

* **KB Merkur, Zagreb** (Darko Počanić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Počanić, KB Merkur, 10 000 Zagreb

Primljeno 28. rujna 2006., prihvaćeno 11. listopada 2006.

od strane endotela. Dušični oksid najbitniji je endotelni čimbenik vazodilatacije, prvi puta je opisan prije 25 godina (1980. g.) u istraživanju Furchgotta i Zawadskog, kao endotelni relaksirajući faktor (endothelium-derived relaxing factor; EDRF), a kasnije je shvaćeno da se radi o dušičnom oksidu. Rezultati ovih istraživanja donijeli su autorima Nobelovu nagradu. Stvara se u endotelnim stanicama iz aminokiseline L-arginina, uz posredovanje enzima endotelne NO sintetaze (eNOS), a poluživot NO je nekoliko sekundi te ga nije moguće odrediti konvencionalnim metodama i mjeriti koncentraciju u cirkulaciji.[2] NO ima jedinstvenu sposobnost brzog prolaska kroz stanične slojeve, što omogućava brzo širenje i djelovanje.[3] Uz NO endotel stvara i modulira učinak i drugih vazodilatatora: prostaciklin, bradikinin. Lučenje obaju spojeva potiče stimulacija endotela mehaničkim putem (krvni tlak), hipoksijom, ali i mnoštvo humoralnih čimbenika (interleukini).[4] Uz vazodilataciju, NO i prostaciklini imaju zajednički učinak na sprečavanje agregacije trombocita, a NO uz to ima značajni antiinflamatorni učinak.

No, endotel producira i humoralne čimbenike koji dovode do vazokonstrikcije (endotelin 1, angiotenzin II, tromboksan A_2). Najjači endotelni čimbenik konstrikcije je endotelin i s aspekta terapijskih mogućnosti najvažniji endotelin-1. Endotelne stanice su vrlo često bogate i aktiviranim enzimom konverzije angiotenzina (ACE), što omogućuje sintezu aktivnog čimbenika vazokonstrikcije: angiotenzina II.[5]

Antiinflamatorni učinci endotela

Važan učinak normalno funkcionalnog endotela je protuupalni. Uočeno je već ranije da je povezana incidencija komplikacija ateroskleroze s upalnim pokazateljima. Jasna je korelacija incidencije i ozbiljnosti na primjeru koronarne bolesti srca i razine serumskog C-reaktivnog proteina (CRP).[6] Upalni procesi povezani su s pojačanom oksidacijom LDL-kolesterola i aktivacijom plaka, a normalan endotel putem sinteze NO, ali i P i E-selektina, VCAm, ICAM i NK kapa-molekula regulira upalni odgovor.[7]

Endotelna disfunkcija

Gubitak normalne funkcije endotela, čini se, započinje neravnotežom u produkciji i djelovanju vazodilatatora i vazokonstriktora. Glavnu inicijacijsku ulogu ima povišena produkcija angiotenzina II putem aktivacije enzima konverzije angiotenzina (ACE). Uz povećanu količinu cirkulirajućeg LDL-kolesterola. Prva vidljiva promjena je ekspresija VCAM molekula (vascular cell adhesion molecules) na površini endotela. Povišena količina sintetiziranog angiotenzina II dovodi do porasta sinteze NF-K (nuclear factor kappa) čimbenika što direktno povećava stvaranje i ekspresiju VCAM-1 molekula.[8]

VCAM-1 molekule privlače aktivirane monocite koji se nakon vezanja s VCAM-1 na površini endotela manje-više nesmetano uvlače u stijenku krvne žile.[9] Ondje posredovanjem opet aktiviranog angiotenzina II započinju transformaciju u aktivirane makrofage. Potonji uz prisutnost oksidiranog LDL-a stvaraju obilje pjenušavih stanica (»foam cells«), što je prva faza u aterogenezi.[10]

Aktivirani makrofazi s fagocitiranim LDL-kolesterolom potiču sintezu angiotenzina II u žilnoj stijenci,[11,12,14] aktivacijom tkivnog ACE. Angiotenzin tako stvoren djeluje pretežno lokalno, može se prikazati imunofluorescentnim metodama bojenja i samim time mjeriti razinu disfunkcije endotela. Angiotenzin II potiče dalju oksidaciju LDL, stvaranje novih VCAM i ICAM molekula[13] te stimulira rast glatkih mišićnih stanica medije preko angiotenzinskih receptora tipa 1 (AT1-receptori). Hiperplazija glatkih mišićnih stanica u konačnici stvara zadebljanje stijenke i smanjuje elasticitet krvne žile.[15] Na taj način ispreplećuju se procesi remodelacije stijenke krvne žile i aterosklerotski procesi. Hipertenzija i ateroskleroza tako postaju dva nazivnika istih degenerativnih promjena koje vode oštećenju sveukupnoga kardiovaskularnog sustava.

Terapijske mogućnosti

Inhibicija produkcije angiotenzina II koja se ostvaruje primjenom ACE-inhibitora smanjuje koncentraciju cirkulirajućeg angiotenzina za više od 90% i samim time smanjuje njegove učinke na hemodinamiku.[16] No, cirkulirajući angiotenzin II čini samo 10% ukupne količine angiotenzina u organizmu, jer je preostalih 90% stvoreno i djeluje u tkivima. Učinci tkivnog angiotenzina smatraju se dugoročnim baš zbog pojačane ekspresije molekula odgovornih za disfunkciju endotela. Odgovorni su za stvaranje ateroma, hiperplaziju glatkih mišićnih stanica, ali i hipertrofiju i remodelaciju miokarda.[17,18]

Primjena specifičnih ACE-inhibitora koji imaju visoku lipofilnost ostvaruje dobru penetraciju u stijenku krvnih žila i u miocite te se imunofluorescentnim metodama bojenja može prikazati smanjenje aktivnosti ACE. Tkivna inhibicija ACE smatra se odgovornom za kliničke učinke vidljive u studijama reverzije endotelne disfunkcije primjenom viših doza ACE-inhibitora s tkivnim afinitetom.[19] Istodobna primjena i inhibitora HMG-Co-A reduktaze,[20] svojim učincima na blokadu sinteze kolesterola dovodi do smanjenja inflamatornih i oksidativnih procesa na LDL-kolesterolu u stijenci krvnih žila. Smanjuje se vulnerabilnost aterosklerotskog plaka i stres na stijenku krvne žile. Istodobnim oporavkom vazodilatacije (NO, bradikinin) i antitrombotskih učinaka endotela smanjuje se inflamatorna komponenta u stijenci krvne žile.[21] Klinički se to prati smanjenjem reaktanata upale, regulacijom krvnog tlaka, ali i normaliziranjem odgovora krvne žile na infuziju vazodilatatora acetilkolina. Disfunkcijski promijenjen endotel reagira paradoksalno na infuziju acetilkolina,[22] a oporavak normalne vazodilatacije nakon istodobne terapijske primjene ACE inhibitora i HMG-CoA reduktaza upućuje na normalizaciju endotelne funkcije. Združeni učinci ovih dviju kategorija lijekova dovode u konačnici do dugoročnog oporavka endotelne funkcije.[23]

LITERATURA

1. *Gimbrone MA Jr, Resnick N, Nagel T i sur.* Hemodynamics, endothelial gene expression and atherogenesis. Ann N Y Acad Sci 1997;811:1–10, Discussion 811:10–1.
2. *Furchgott RF, Zawadski JV.* The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of the arterial smooth muscle cells by acetylcholine. Nature 1980;288:373–6.
3. *Lancaster JR.* Simulation of the difusion and reaction of endogenously produced nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:8137–41.
4. *Lander HM, Sehajpal A, Novogrodsky A.* Nitric oxide signaling: a possible role for G proteins. J Immunol 1993;151:7182–7.
5. *Benzing T, Fleming I, Blaukat A i sur.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor ramiprilat interferes with the sequestration of the B2 kinin receptor within the plasma membrane of native endothelial cells. Circulation1999;99:2034–40.
6. *Rubanyi GM, Vanhoutte PM.* Oxygen-derived free radicals, endothelium and responsiveness of vascular smooth muscle. Am J Physiol 1986;250:H815–H821.
7. *Anderson TJ.* Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol 1999;34(3): 631–8.
8. *Feigl EO.* EDRF: A protective factor? Nature 1988;331:490–1.
9. *Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr.* Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. Science 1991;251:788–91.

10. *Gimbrone M Jr, Cybulsky MI, Kume N i sur.* Vascular endothelium: An integrator of pathophysiological stimuli in atherogenesis. Ann N Y Acad Sci 1995;748:122–31.
11. *Ramos MA, Kuzuya M, Esaki T i sur.* Induction of macrophage VEGF in response to oxydized LDL and VEGF accumulation in human atheroclerotic lesions. Atheroscler Thromb Vasc Biol 1998;18:1188–96.
12. *O'Brien K, Akllen M, McDonald T i sur.* Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. J Clin Invest 1993;92:945–51.
13. *Moulton KS, Heller E, Konerding MA i sur.* Angiogenesis inhibitors endostatin of TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation 1999;99:1726–32.
14. *Galis Z, Sukhova G, Lark M i sur.* Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. J Clin Invest 1994;94:2493–503.
15. *Laufs i sur.* Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors circulation. Circulation 1998;97:1129–35.
16. *Perticone F, Ceravola R, Pujia A i sur.* Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation 2001;104:191–6.
17. *Cai H, Harrison DG.* Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxydant stress. Circ Res 2000;87:840–4.
18. *Halcox, J, Schenke WH, Zalos G i sur.* Prognostic value of coronary vascular endothelial function. Circulation 2002;106:653–8.
19. *Varin R, Mulder P, Tamion F i sur.* Improvement of endothelial function by chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure. Circulation 2000;102:351–8.
20. *Dupuis J, Tardif J, Cernacek P.* Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. Circulation 1999; 99:3227–33.
21. *Vita J, Keaney JF.* Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? Circulation 2002;106:640–2.
22. *Drexler H, Hayoz D, Munzel T i sur.* Endothelial function in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1992;69:1596–601.
23. *Ferro JC, Webb D.* Endotheliial dysfunction and hypertension. Drugs 1997;53Suppl 1:30–41.

MJERENJE ARTERIJSKOG TLAKA ŽIVINIM TLAKOMJEROM – VIŠE OD TEHNIKE[#]

ARTERIAL BLOOD PRESSURE MEASUREMENT WITH MERCURY SPHYGMOMANOMETER – MORE THAN A TECHNIQUE

BOJAN JELAKOVIĆ, MARIO LAGANOVIĆ*

Deskriptori: Mjerenje krvnog tlaka – instrumentarij; Sfigmomanometar; Hipertenzija – dijagnostika

Sažetak. Mjerenje arterijskog tlaka živinim tlakomjerom auskultarnom metodom rabi se već više od 100 godina. Rezultati dobiveni ovim načinom mjerenja temelj su gotovo svih zaključaka vezanih uz patogenezu, epidemiologiju i liječenje arterijske hipertenzije. Uočena su međutim određena odstupanja opaženog i očekivanog čemu zasigurno pridonosi vrlo često površan pristup ovoj jednostavnoj metodi. Zbroj malih propusta konačno može rezultirati pogrešnim zaključkom kako u postavljanju dijagnoze tako i u procjeni terapijskog učinka. Ovim kratkim preglednim člankom nastoji se podsjetiti na male napore koje valja učiniti kako bismo povečavši točnost mjerenja, povećali i preciznost rezultata. Krajnji ishod bit će kvalitetnije zbrinjavanje bolesnika s povišenim arterijskim tlakom.

Descriptors: Blood pressure determination – instrumentation; Sphygmomanometers; Hypertension – diagnosis

Summary. Arterial blood pressure has been measured using mercury sphygmomanometer and auscultatory method for more than a hundred years. The results obtained by this measurement method make the basis of almost all conclusions related to pathogenesis, epidemiology and treatment of arterial hypertension. However, some deviations from ordinarily obtained data have been observed but are undoubtedly due to superficial approach to this simple method. A number of lesser faults can together result in an eventually inaccurate conclusion both regarding diagnosis and assessment of therapeutic effects. The aim of this short review article is to remind us of those little efforts needed to be done for improving the exactness of measurement in order to increase the accuracy of results. The ultimate consequence should be better care of patients with high blood pressure.

Liječ Vjesn 2006;128:398–401

Jednostavne se stvari obično u životu posve neopravdano pomalo podcjenjuju. U svakodnevnoj kliničkoj praksi to je često slučaj s mjerenjem arterijskog tlaka (AT). Klasični, klinički način mjerenja živinim manometrom rabi se od konca prošlog stoljeća, od kada ga je tehnički osmislio Riva-Rocci. Nekoliko godina nakon njega Korotkoff je objavio svoju interpretaciju auskultatornih fenomena koja u tek nešto modificiranom obliku i danas prihvaćena u svakodnevnom radu. Rezultati velike većine epidemioloških studija i kliničkih ispitivanja učinaka antihipertenziva temelje se na vrijedno-

* **Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb** (doc. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.; mr. sc. Mario Laganović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. B. Jelaković, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 1. veljače 2000., prihvaćeno 25. svibnja 2000.

[#] Preuzeto iz Liječ Vjesn 2000;122:183–186.

stima AT izmjerenih tim načinom, živinim tlakomjerom u kliničkoj ili ambulantnoj sredini. Apsolutni i relativni rizik komplikacija i prognostički čimbenici određuju se također opet ovisno o vrijednostima AT izmjerenom ovom metodom. Očito je da je rok od 100 godina dovoljno jamstvo da je postupak prihvatljiv i dobar. Nije li onda suvišno ponovno govoriti o metodi, o tehnici mjerenja? Ne govore li upravo rezultati svih ispitivanja o njezinoj pouzdanosti? Odgovor na oba pitanja, na žalost najvećim dijelom zbog površnog pristupa metodi, tek je uvjetno ili bolje rečeno djelomično pozitivan.

Milimetri su važni

Povišen AT nedvojbeno je povezan s povećanim kardiovaskularnim rizikom. Prema rezultatima MRFIT studije[1] relativni rizik koronarnog incidenta raste gotovo linearno s porastom i sistoličkog i dijastoličkog AT iznad vrijednosti od 120/80 mmHg. S druge strane opaženo je da se već sniženjem AT za 2 mmHg učestalost koronarne smrti smanjuje za 4%, a cerebrovaskularnog inzulta za 6%, dok ti postotci kod sniženja tlaka za 4 mmHg iznose 9%, odnosno 14%.[2] To je u skladu s rezultatima metaanalize koja je pokazala da sniženje dijastoličkog tlaka za 5–6 mmHg i sistoličkog za 10–12 mmHg smanjuje rizik od kardiovaskularnih komplikacija za 16% i cerebrovaskularnih za 38%.[3] Postotak sniženja cerebrovaskularnih incidenata odgovara otprilike očekivanom, dok je za kardiovaskularne komplikacije uočen odgovarajući nesrazmjer opžanenog i očekivanog. Dobiveni podaci govore koliku pažnju valja posvetiti preciznosti mjerenja AT. Nekoliko je velikih studija pokazalo da gotovo 20–40% bolesnika s arterijskom hipertenzijom (AH) nije adekavatno liječeno (tablica 1.). Kako se većina bolesnika s AH ubraja u blage ili umjerene hipertoničare, i malena odstupanja u točnosti mjerenja mogu pridonositi pogrešnim zaključcima bilo pri postavljanju dijagnoze, bilo pri procjeni učinkovitosti liječenja. Kolika je mogućnost pogrešno postavljene dijagnoze razabire se iz podataka o različitoj prevalenciji AH u općoj populaciji ovisno o korištenju raznih graničnih točaka *(cut-off)* – prevalencija za dijastolički tlak od 90 mmHg iznosi 25,3%, za 95 mmHg 14,5%, za 100 mmHg 8,4% itd.[11] Točnost mjerenja danas je posebno važna u klasifikaciji težine AH jer se vrijednosti tlaka kombiniraju s drugim pokazateljima (oštećenja ciljnih organa, drugi rizični čimbenici). Pažljivija i smirenija mjerenja AT sigurno mogu pridonijeti točnosti postavljene dijagnoze i praćenju terapijskog učinka te posljedično približavanju stvarnog smanjenja kardiovaskularnog rizika očekivanomu.

Tablica 1. *Nezadovoljavajuća kontrola arterijskog tlaka u esencijalnoj hipertenziji – koliki udio ima pogrešno mjerenje?*

Table 1. *Inadequate control of arterial blood pressure in essential hypertension – to what degree is it the consequence of inaccurate measurement?*

Studija Study	Ciljna vrijednost tlaka mmHg Targeted pressure value (mmHg)	Neadekvatna kontrola tlaka – % bolesnika Inadequate pressure control (% patients)
EWPHE (4)	<160/90	22–32
HDEP(5)	DAT / DBP <90	22–37
SHEP (6)	SAT / SBP <160	28–35
NHANES III (7)	<160/90	45
Joffers (8)	<140/90	42
Berlowitz (9)	<160/90	46

SAT / SBP = sistolički AT / systolic blood pressure
DAT / DBP = dijastolički AT / diastolic blood pressure
Prilagođeno prema Maschio G.[4] / Adapted according to Maschio G.[4]

Ograničenja kojih moramo biti svjesni

Arterijski tlak je promjenjiva fiziološka varijabla na koju utječu brojni endogeni i egzogeni čimbenici, a varijabilnost je posljedica aktivacije brojnih mehanizama kojima se nastoji održati odgovarajući protok krvi ovisno o mijenjanju uvjeta. Preciznost ove metode uvelike ograničava upravo to što vrlo promjenjivu varijablu mjerimo u kratkom periodu, u ambijentu gdje je bolesnik izdvojen iz svoje svakodnevne sredine. To je i mogući uzrok što je u *Australian Therapeutic Trial of Mild Hypertension* 20% bolesnika s dijastoličkim tlakom 95–110 mmHg izmjerenim na početku studije, postalo nakon 3 godine liječenja placebom normotenzivno.[12] Na tablici 2. prikazan je utjecaj nekih čimbenika okoline na promjene AT. Taj nedostatak može se dijelom anulirati opetovanim i ponavljanim mjerenjima tijekom dužeg vremena (dani ili tjedni). Drugi nedostatak su »hipertenzija bijelog ogrtača« (white coat effect) i izolirana klinička hipertenzija koji povećavaju broj lažno pozitivnih hipertoničara kod kojih nema pravog terapijskog odgovora, što pridonosi neskladu opaženog i očekivanog učinka liječenja. Kliničko mjerenje AT živinim tlakomjerom nije metoda izbora u dijagnosticiranju ovih dvaju fenomena. No, češća mjerenja i pažljiv klinički pregled mogu ipak donekle razriješiti dvojbu.

Ponavljana mjerenja AT ne samo prilikom jednog pregleda već i u vremenskim razmacima od nekoliko dana ili tjedana bitna su postavka u dijagnostičkom algoritmu AH. To se očito vidi iz rezultata Bayesove analize. Prema njoj vjerojatnost da dvije izmjerene vrijednosti dijastoličkog tlaka iznad 90 mmHg zaista odgovaraju stvarnom dijastoličkom tlaku iznad 90 mmHg iznosi samo 52%, dok vjerojatnost raste tek na 73% uz osam mjerenja.[14]

Uz ovo ograničenje koje je posljedica fiziološke naravi varijable AT, sama tehnika, makar se izvodila zaista *lege artis,* uzrokuje određene nepreciznosti. Indirektno auskultatorno mjerenje AT u usporedbi s intraarterijskim mjerenjima tlaka registrira vrijednost sistoličkog tlaka za 5 do 8 mmHg nižima, a dijastoličkog za 3 do 7 mmHg višima od stvarnih.[15] Taj podatak valja imati na umu prilikom određenih

Tablica 2. *Vanjski čimbenici koji utječu na promjene arterijskog tlaka (prema Blumethal i sur.)*[13]

Table 2. *External factors affecting arterial blood pressure changes (according to Blumenthal et al.)*[13]

Aktivnost Activity	Promjena sistoličkog tlaka(mmHg) Systolic pressure change (mmHg)	Promjena dijaastoličkog tlaka (mmHg) Diastolic pressure change (mmHg)
Sastanak / Meeting	+20	+15
Posao / Work	+16	+13
Vožnja automobila Driving	+14	+9,2
Hodanje / Walking	+12	+5,5
Rad u kući Home activity	+11	+6,7
Telefoniranje / Phoning	+9,5	+7,2
Jelo / having a meal	+6,7	+6,7
Razgovor Conversation	+6,7	+6,7
Rad za stolom Desk work	+5,9	+5,3
Čitanje / Reading	+1,9	+2,2
Gledanje TV Watching TV	+0,3	+1,1
Odmaranje (opuštanje) Relaxing (rest)	0	0
Spavanje / Sleeping	–10,0	–7,6

razmatranja patofizioloških promjena, no u stvarnoj kliničkoj praksi nema veću važnost i nije zapravo pravo kliničko ograničenje.

Mali napori koje možemo i moramo učiniti

Premda danas postoje metode koje kontinuirano, automatski neinvazivno mjere AT u uobičajenom, svakodnevnom bolesnikovu ambijentu (što zahtijeva poseban osvrt), mjerenje živinim manometrom, zbog jednostavnosti i cijene, ostaje i dalje metoda broj jedan za mjerenje AT u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Uvjet je međutim da se AT mjeri *lege artis.* Na tablici 3. prikazane su neke od preporuka *Američkog društva za hipertenziju* o čemu valja voditi računa pri rutinskom mjerenju AT živinim manometrom.[16]

Kao prvo, pažnju treba posvetiti ispravnosti opreme. Širina orukvice prva je komponenta o kojoj valja voditi računa – širina mora odgovarati 2/3 udaljenosti od aksile do lakatne jame, a dužina mora biti dostatna da obujmi najmanje 80% nadlaktice. Prilikom pažljiva omatanja orukvice, donji rub mora biti udaljen od lakatne jame za oko 2,5 cm. Ambulante bi dakle morale biti opremljene s najmanje tri vrste orukvica. Ruka na kojoj se tlak mjeri mora biti slobodna od odjeće koja može komprimirati arterije. Sam tlakomjer valja redovito održavati i kalibrirati jednom na godinu, a ispravnost se može lagano provjeriti kako je navedeno na tablici 3.

Već je rečeno kako je AT vrlo promjenjiva varijabla na koju utječu brojni čimbenici (tablica 1.) te je stoga potrebno uvjete mjerenja na određeni način standardizirati. Jednostavne upute bolesniku omogućit će da izmjerene vrijednosti AT zaista budu pokazatelj primarnog poremećaja, tj. AH, a ne posljedica varijabilnosti izazvane vanjskim čimbenicima. Nakon što se bolesnik udobno smjesti, mora položiti ruku na stol tako da mu nadlaktica bude u razini srca. Bitno je da ruka bude oslonjena jer ako slobodno visi, vrijednosti tlaka mogu biti 8–10 mmHg više zbog izometričkih kontrakcija, a ako se ta greška sustavno ponavlja prilikom svakog pregleda, ispitanik se zaista može proglasiti hipertoničarem kojeg treba liječiti. Očito je da se i uspjeh liječenja tada može krivo interpretirati. Ako se ovim pogrešnim milimetrima pridruže drugi zbog istodobno učinjenih drugih malih pogrešaka, stvarno je moguće da površan pristup ovoj jednostavnoj metodi rezultira posve pogrešnim zaključcima.

Prilikom prvog pregleda bolesniku valja izmjeriti tlak na obje ruke, a u svim sljedećim pregledima valja ga mjeriti na onoj kojoj su vrijednosti tlaka više. Osim u sjedećem položaju AT je potrebno mjeriti u ortostazi odmah i pet minuta nakon ustajanja. U većine ljudi nakon uspravljanja dolazi do pada sistoličkog i porasta dijastoličkog tlaka za nekoliko mmHg. U starijih ljudi pad u ortostazi može biti izraženiji. Mjerenje tlaka u stajanju je bitno jer su određeni bolesnici skloniji ortostatskoj hipotenziji (bolesnici koji boluju od dijabetesa, feokromocitoma, renovaskularne hipertenzije), a na taj način može se jednostavno evaluirati i hipotenzivni učinak određenih antihipertenziva (osobito alfa-blokatora) čime se može objasniti prisutnost nuspojava i lošija suradnja bolesnika *(compliance).* Mlađim hipertoničarima prilikom prvog pregleda valja izmjeriti i AT na nogama kako bi se isključila koarktacija aorte kao mogući razlog AH. Kod toga mjerenja potrebno je rabiti široku onožnicu 18×50 cm, a

Tablica 3. *Čimbenici o kojima treba voditi računa prilikom rutinskog mjerenja arterijskog tlaka živinim manometrom – (neke od preporuka Američkog društva za hipertenziju)*[16]

Table 3. *The factors to be considered during routine arterial blood pressure measurement using mercury sphygmomanometer (some recommendations of American Hypertension Society)*[16]

Oprema Equipment	Bolesnik Patient	Tehnika mjerenja Measurement procedure
Širina orukvice / Cuff width	Najmanje dva mjerenja u 3 navrata	Najmanje dva mjerenja s razmakom od 1 minute
Ovisi o opsegu ruke:	s razmakom od najmanje jedan tjedan	At least two measurement at one-minute interval
depends on the arm measurement:	At least two measurement on three	Razlika >5 mmHg potrebno je mjeriti 3×
12×23; 15×31; 18×36–50	occasions with one-week interval	If the difference is >5 mmHg, third measurement is necessary
Tlakomjer / Sphygmomanometer		= srednja vrijednost / calculate mean value
Mora moći napuhati 30 mmHg > sistoličkog tlaka	*Vanjski čimbenici / External factors*	Mjeriti na obje ruke / Measurement on both arms
za 5 sekunda bez spuštanja stupca	Hrana, kava, cigarete, fizički napor	Ako je razlika veća od 10 mmHg, mjeriti na ruci s
uz zatvoreni ventil	unazad 1 sat	višim tlakom
Should inflate 30 mmHg > systolic pressure in	Food, coffee, smoking, physical effort	If the difference exceeds 10 mmHg measurement
5 seconds without lowering mercury and with	within one hour prior to measurement	on the arm with higher pressure should be
closed valve	Simpatomimetici (kapi za dilataciju	considered
Ispuhivati sporije od 3 mmHg/s	zjenica!)	
Should deflate more slowly than 3 mmHg/s	Sympatomimetics (pupil dilatation	
Stupac žive mora biti na 0 prije napuhivanja	drops!)	Orukvica 2–3 cm iznad lakatne jame
Mercury should be at »0« before inflating	Pun mokraćni mjehur / Full urinary bladder	The cuff should be at 2–3 cm above fossa cubitalis
	Vrijeme uzimanja antihipertenziva	Sistolički tlak 1× palpirati (auskultatorna praznina)
	Time of antihypertensive drug taking	Systolic pressure 1st time should be also palpated
	Nakon 5 minuta udobna smještaja	(auscultatory gap)
	u prostoriji s temperaturom oko 25°C	Brzo napuhavanje 30 mmHg iznad palpacijom
	After 5 minutes in a comfortable room	određena sistoličkog tlaka
	with the temperature about 25°C	Fast inflation of 30 mmHg above palpated
		systolic pressure
	Položaj / Position	
	Sjedeći, ruka u razini srca	Stetoskop nježno prisloniti / Put stetocope gently
	Sedentary, with the arm at the level	
	of the heart	Ispuhivanje 3 mmHg/s ili prema srčanoj frekvenciji
	Stajanje (odmah i 1–5 minuta nakon ortostaze)	Deflating 3 mmHg/s or according to heart beats
	Supine (immediately and 1–5 minutes after	Faza 1 i 5 (ev. 4) / Phase 1 or 5 (possibly also 4)
	orthostasis)	Registrirati vrijednost uz 2 mmHg, a ne uz 5 ili 10
	U trudnoći položaj na lijevom boku	mmHg
	In pregnancy, position on left hip	Register the value at 2 mmHg not at 5 or 10 mmHg
	Mjerenje na nozi (mladi bolesnik 1. put)	
	Measurement on the leg	
	(1st measurement in a young patient)	

Tablica 4. *Najčešće pogreške pri mjerenju tlaka živinim manometrom (prema Prisant i sur.)*[19]

Table 4. *The most frequent errors during arterial blood pressure measurement using mercury sphygmomanometer (according to Prisant et al.)*[19]

Pogreške mjeritelja Measurer's mistakes	Pogreške u tehnici mjerenja Mistakes in measurement procedures
Zaokruživanje vrijednosti na najbližu 0 Reducing values to round number – 0 Samo jedno mjerenje Not more than one measurement Dijastolički tlak IV. faza Diastolic pressure as fourth phase Umor Fatigue Loše pamćenje Weak memory Slabiji vid i sluh Impaired sight and hearing	Neispravnost uređaja Faulty instrument Netočna baždarenost Inaccurate calibration Neispravna orukvica Faulty cuff Neadekvatna veličina orukvice Inadequatly sized cuffs Položaj ruke nije u razini srca The hand is not positioned at the level of the heart Položaj manometra nije u razini očiju Sphygmomanometer is not at the level of eyes Mjerenje bez palpacije a. radialis Measurement without palpation of a. radialis Pogreška stetoskopa (dijafragma) Faulty stethoscope

auskultira se u poplitealnoj jami. Normalno je sistolički tlak nešto viši, a dijastolički nešto niži nego onaj izmjeren na rukama. U trudnica se tlak mjeri u položaju na lijevom boku i na leđima te ako dođe do porasta od 20 mmHg, Gantov je test pozitivan. Danas mu neki autori osporavaju vrijednost kao pretkazatelju mogućeg razvoja preeklampsije. No, ako je pozitivan, sigurno će nas navesti na pažljivije praćenje trudnoće osobito ako su prisutni i drugi mogući pretkazatelji (npr. porast mokraćne kiseline). Kako zaista nije tehnički zahtjevan, ne treba ga odbaciti iz kliničke prakse.

Govoreći o samoj tehnici mjerenja, potrebno je ponoviti da prilikom svakog pregleda valja učiniti najmanje dva mjerenja s razmakom od jedne minute. Ako je razlika veća od 5 mmHg, mjeri se i treći put i izračuna srednja vrijednost. Stetoskop se nježno prisloni na arteriju kubitalis. Prečvrsti pritisak može dovesti do toga da se V. faza Korotkoffljevih zvukova ne registrira, tj. mumljanje je čujno gotovo do 0 mmHg. Potrebno je brzo napuhati 30 mmHg iznad sistoličkog tlaka procijenjenog prema pulsu arterije radijalis kako bi se izbjegao eventualni auskultatorni zjap. Ispuhuje se polagano brzinom od 3 mmHg u sekundi, dok sporije ispuhavanje može rezultirati lažno pozitivnim rezultatom. Dijastolički tlak registrira se kao V. faza Korotkofljevih zvukova, a samo u stanjima s hiperkinetskom cirkulacijom (npr. anemija) prihvatljiva je faza IV. Katkad se Korotkoffljevi zvukovi vrlo tihi i ne mogu se sa sigurnošću razlučiti. Kako njihova glasnoća i jasnoća ovise o razlici tlakova u arteriji ispod i iznad orukvice, postoji nekoliko jednostavnih zahvata koji mogu biti od pomoći. To se može postići brzim napuhivanjem zraka u orukvicu ili podizanjem ruke nekoliko sekundi iznad glave čime se smanjuje venski priljev i distalno punjenje. Snažno i brzo otvaranje i zatvaranje šake izazivajući vazodilataciju također može biti od koristi.

Jednaku je pažnju potrebno posvetiti točnom mjerenju i dijastoličkog i sistoličkog AT. Ranije uvriježeno mišljenje da je dijastolički tlak bitniji u predikciji više nije prihvatljivo. Dapače, postoje studije koje pokazuju da je sistolički tlak bitniji čimbenik nastanka kardiovaskularnih komplikacija.[17] Danas se uvelike raspravlja je li pulsni tlak klinički značajan faktor rizika.[18] Prilikom mjerenja sistoličkog tlaka posebice kod starijih osoba s rigidnim krvnim žilama postoji mogućnost određivanja lažno visokih vrijednosti AT koje ne odgovaraju stvarnom stanju. Riječ je o pseudohipertenziji koja je u nekih bolesnika i uzrok opažene refrakternosti na primijenjenu terapiju. Ovdje nam Oslerov manevar može biti koristan. Ako radijalni puls ostaje palpabilan i nakon što napuhana orukvica komprimira arteriju brahijalis, tj. nema čujnih auskultatornih fenomena nad njom, Oslerov manevar je pozitivan. I ovaj postupak danas je osporavan, no ako se promatra u sklopu cijelog kliničkog pregleda i analize prisutnosti oštećenja ciljnih organa, sigurno se ne može s potpunim opravdanjem odbaciti. Kao što je već rečeno i milimetri mogu biti važni. Tako je preporuka da se vrijednost registrira uz 2 mmHg, a ne uz 5 ili 10 mmHg, što je na žalost danas gotovo bez iznimke praksa.

Najčešće greške pri mjerenju tlaka živinim tlakomjerom navedene su na tablici 4. Jedan od primarnih ciljeva u dijagnostici i liječenju bolesnika s AH svakako je da se u ovoj tablici što manje i što rjeđe prepoznajemo. Intencija ovog članka nije bila prikazati nešto epohalno novo, već podsjetiti na nešto što smo možda neprimjetno zaboravili.

LITERATURA

1. *National High Blod Pressure Education Program Working Group.* Arch Intern Med 1993;153:186–208.
2. *Stamler R, Stamler J, Gosch F, Civinelli J i sur.* Primary prevention of hypertension by nutritional hygienic means. JAMA 1989;262:1801–7.
3. *Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P i sur.* Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological contents. Lancet 1990;335:827–38.
4. *Maschio G.* How good are nephrologists at controlling blood pressure in renal patients? Nephrol Dial Transplant 1999;14:2075–7.
5. *Amery A, Birkenhager W, Brixo P i sur.* Mortality and morbidity results from the European Working party of High Blood Pressure in elderly trial. Lancet 1985;1:1351–4.
6. *Shulman NB, Ford CE, Hall WD i sur.* Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. Hypertension 1989;13(suppl 1):80–93.
7. *SHEP Cooperative Research Group.* Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic hypertension in the elderly persons. J Am Med Assoc 1991;255:3255–64.
8. *Burt VL, Whelton P, Roccella EJ i sur.* Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examinations Survey, 1988–1991. Hypertension 1995;25:305–13.
9. *Joffers MR, Ghardian P, Fodor JG i sur.* Awareness, treatment and control of hypertension in Canada. Am J Hyperten 1997;10:1097–102.
10. *Berlowitz DR, Ash AS, Hickley ES i sur.* Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. N Engl J Med 1997;339: 1957–63.
11. *Hypertension Detection and Follow-up Programm Cooperative Group.* The Hypertension Detection and Follow-up Program. A progress report. Circ Res 1977;40(suppl 1):1106–9.
12. Management Committee of the Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension: Untreated mild hypertension. Lancet 1982;1:185–91.
13. *Blumenthal J, Thyrum E, Siegel W.* Contribution of job strain, job status and marital status to laboratory and ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. J Psychosom Res 1995;39:133–44.
14. *Schecter CB, Adler RS.* Bayesian analysis of diastolic blood pressure measurement. Med Decis Making 1988;8:182–90.
15. *Fagher B, Magnusson J, Thulin T.* Direct and indirect blood pressure in normotensive and hypertensive subjects. J Intern Med 1994;236:85–90.
16. American Society of Hypertension: Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. Am J Hypert 1992;5:207–9.
17. *Black HR.* The paradigm has shifted, to systolic blood pressure. Hypertension 1999;34:386–7.
18. *O'Rourke M, Frohlich ED.* Pulse pressure. Is this clinically useful risk factor? Hypertension 1999;34:372–4.
19. *Prisant L, Bottini P, Carr A.* Ambulatory blood pressure monitoring methodological issues. Am J Nephrol 1996;16:190–210.

In memoriam
Obituaries

Prof. dr. sc. Miljenko Marinković
(11. 11. 1927.–3. 1. 2006.)



Nakon teške bolesti dana 3. 1. 2006. godine umro je prof. dr. sc. Miljenko Marinković. Kolege i brojni bolesnici ime profesora Marinkovića vežu uz arterijsku hipertenziju, bolest kojoj je posvetio svoj medicinski interes i zanos.

Prof. dr. Miljenko Marinković rođen je 11. 11. 1927. g. u Visu. Gimnaziju je završio u Splitu, a medicinski fakultet u Zagrebu 1953. g. Od 1955. g. do konca 1960. g. radio je u Zdravstvenoj stanici u Visu, a 1961. g. primljen je u Kliniku za unutrašnje bolesti Rebro. Specijalistički ispit iz interne medicine položio je 1965. g. te je izabran za asistenta na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Nekoliko godina radio je na gastroenterološkom odjelu Klinike, a od 1968. g. do umirovljenja radio je u nefrološkom odjelu Klinike koji je kasnije prerastao u Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju. Doktorsku disertaciju s naslovom »Utjecaj dijete oskudne natrijem i furosemida na aktivnost renina u plazmi kod bolesnika s esencijalnom arterijskom hipertenzijom« obranio je 1980. godine, a godinu kasnije izabran je u znanstveno-nastavno zvanje docenta. Profesorom interne medicine Medicinskog fakulteta Sveučiliša u Zagrebu postaje 1983. godine. Profesor Marinković je od 1986. g. do umirovljenja 1993. g. bio pročelnik Zavoda za nefrologiju i arterijsku hipertenziju.

U svojoj profesionalnoj aktivnosti profesor Marinković bavio se bolestima bubrega i arterijskom hipertenzijom. Rano je uočio kliničko značenje arterijske hipertenzije te je većinu svoje djelatnosti posvetio istraživanjima na polju hipertenzije, posebno renovaskularne hipertenzije. Uveo je nove dijagnostičke postupke u dokazivanju funkcionalne aktivnosti stenoze renalnih arterija, npr. određivanje separatnih funkcija bubrega i reninske aktivnosti iz renalnih vena. Slobodno se može reći da je otvorio problem arterijske hipertenzije u kliničkoj medicini te ga možemo smatrati doajenom hrvatske hipertenziologije. Kruna djelatnosti profesora Marinkovića na polju hipertenzije osnivanje je Hrvatskog društva za hipertenziju čiji je bio prvi predsjednik.

Svoje veliko znanje i kliničko iskustvo nesebično je i velikodušno prenosio na mlađe kolege. Mi, tada mladi liječnici, imali smo sreću i zadovoljstvo da smo učili medicinu od čovjeka tako velikog medicinskog znanja koje je smireno, blago i bez povišenih tonova prenosio na nas. Onog dana kada je profesor Marinković otišao u mirovinu nastavili smo njegov rad, a temelj koji je postavio bio je osnovni postament našega daljnjeg djelovanja. Tijekom mirovine profesor Marinković se povukao u svoj voljeni Vis, ali nije nestao iz našeg srca i misli.

Umro je prof. dr. Miljenko Marinković, jedan od prvih bedema borbe protiv hipertenzije u Hrvatskoj. Veliki učitelj koji se povukao u tišinu trajno je obilježio razmšljanja svih koji su ga poznavali. Nije nas učio samo medicinu, govorio je o umjetnosti, recitirao pjesme, uživao u životu, a prije svega naučio nas je da je najbitnije smireno saslušati drugoga, pružiti potporu, kako je važno njegovati prijateljski odnos i u radnom kolektivu. Mi, koji radimo u njegovu Zavodu nastojimo tako živjeti i dalje i prenositi to na generacije koje dolaze. Bar bismo mi koji se svaki dan susrećemo s raznim životnim tragedijama morali znati koliko je važno svaki trenutak života što je moguće više uljepšati. Osim osobnog ispunjenja srećom, to donosi i osmijeh na lica naših bolesnika. Želja nam je da taj duh prenesemo i u rad *Hrvatskog društva za hipertenziju.*

Dragi profesore, želimo vam izraziti veliku zahvalnost za vašu ljubav i dobrotu kojom ste nas darivali niz godina. Mirno počivajte na viškome groblju Prirovo u sjeni čempresa i uz pjesmu cvrčaka.

Duško Kuzmanić
Bojan Jelaković

Pisma uredniku
Letters to the Editor

PRVI MEĐUNARODNI SIMPOZIJ O HIPERTENZIJI U OSIJEKU

FROM LABORATORY BENCH TO CLINICAL SETTINGS

Poštovani gospodine uredniče,

U Osijeku je od 25. do 27. 8. 2006. održan 1. međunarodni simpozij o hipertenziji pod visokim pokroviteljstvom Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa i Sveučilišta »Josip Juraj Strossmayer« u Osijeku. Simpozij su organizirali Medicinski fakultet Sveučilišta »Josip Juraj Strossmayer« u Osijeku, Hrvatsko društvo za hipertenziju, Klinička bolnica Osijek i Hrvatsko društvo fiziologa. Značajnu pomoć pri organizaciji pružili su generalni sponzor GlaxoSmithKline te sponzori Abbott i Krka.

Simpozij je otvorio prof. dr. sc. Mladen Petrovečki, pomoćnik za znanost u kabinetu ministra znanosti, obrazovanja i športa, a predsjedavali su doc. dr. sc. Ines Drenjančević-Perić, prodekanica za znanost Medicinskog fakulteta u Osijeku i prof. dr. sc. Duško Kuzmanić, predsjednik Hrvatskog društva za hipertenziju. U radu simpozija sudjelovali su stručnjaci i znanstvenici iz 10 zemalja i cijenjeni predavači iz SAD-a, Velike Britanije, Španjolske, Njemačke, Švedske, Mađarske, Makedonije, Bosne i Hercegovine i Hrvatske. Simpozij je zamišljen kao poveznica između pretkliničkih i kliničkih istraživanja i održavao se u 8 sekcija. Prof. dr. sc. Ana Marušić, glavna urednica časopisa 'Croatian Medical Journal', održala je predavanje o pisanju radova iz područja medicine temeljene na dokazima.

Glavna tema Simpozija bila je funkcionalna genomika u istraživanju hipertenzije. Funkcionalna genomika je pristup istraživanju kojim se može objasniti uloga gena u izražavanju fenotipa. Iako je ljudski genom sekvencioniran, zasad razumijemo funkciju tek oskudnog broja gena. Prof. Allen W. Cowley Jr, predstojnik Odsjeka za fiziologiju Medical College of Wisconsin (Milwaukee, SAD) vodećeg u svijetu u istraživanjima iz područja funkcionalne genomike, govorio je o genskoj podlozi hipertenzije i njezinoj povezanosti s epigenetskim mehanizmima.

Jedan od često korištenih modela za proučavanje hipertenzije su tzv. Dahl S (*engl.* salt sensitive, osjetljivi na sol) štakori. Hipertenzija je kod ovih životinja po brojnim osobitostima slična onoj koja se viđa u afroameričkom stanovništvu: osjetljiva je na sol, praćena niskom razinom renina, hiperinzulinemijom i ranim početkom progresivnoga bubrežnog zatajenja.

Prema rezultatima koje je iznijela Moreno Quinn, do sada je identificirano više od 30 gena koji su direktno, međusobno ili u interakciji s okolišnim čimbenicima povezani s nastankom hipertenzije. S obzirom na ovu raznolikost prof. Allen W. Cowley smatra da će buduća istraživanja hipertenzije predstavljati studije koje će složenu mrežu gena i proteina povezati s funkcijom. Uporaba bioinformatičkih oruđa u komparativnoj genomici omogućiti će razumijevanje normalnih fizioloških procesa i nastanka bolesti. Stoga stručnjaci iz područja temeljnih znanosti, medicinskih znanosti i tzv. kompjutorski biolozi rade na pronalaženju kompjutorskih modela izračuna koji će omogućiti prijenos informacija iz eksperimentalnih postupaka *in vitro* i *in vivo* na stvarnu kliničku situaciju. Cilj je tih modela pronalaženje ciljnih mjesta na kojima se mogu individualizirati prevencija i liječenje ove kompleksne bolesti.

Napretkom hipertenzije nastat će poremećaji funkcije brojnih organa i sustava, a jedan od uzroka je tzv. vaskularno remodeliranje. Promjene na velikim krvnim žilama relativno su uočljive i poznate, osobito kao kardiovaskularni i cerebrovaskularni incidenti. Učestalost u Hrvatskoj u znatnom im je porastu. U neurološkoj sekciji istaknuto je da se primjerenom kontrolom krvnog tlaka morbiditet i mortalitet ovih incidenata smanjuju za 40%.

Nasuprot tomu promjene na malim krvnim žilama manje su poznate i istražene. Prof. Fay Hansen (Oakland, SAD) i skupina stručnjaka iz sveučilišta Murcia (Španjolska) prikazali su rezultate pretkliničkih studija kojima su potvrđene promjene u mikrocirkulaciji: zbog poremećenog odnosa debljine krvne žile i njezina lumena u konačnici nastaje smanjenje gustoće krvožilja u mikrocirkulaciji krajnjih organa i strukturno razrjeđenje. Kao posljedica toga doći će do organskih disfunkcija, od kojih je najuočljivije progresivno zatajenje funkcije bubrega i miokarda. Kako je hipertenzija često udružena s hiperlipidemijom, dijabetesom i drugim poremećajima, sve češće se promatra u sklopu tzv. metaboličkog sindroma, o čijim je posljedicama govorio prof. Izet Aganović.

Kao kod drugih poligenski reguliranih bolesti, brojni su čimbenici koji dovode do nastanka hipertenzije ili mogu modificirati genski odgovor. Spol i hormonalni status otprije su poznati čimbenici povezani s hipertenzijom. Prof. Mary Pat Kunert prikazala je pretkliničke istraživanja koja su pokazala da je međuodnos gena i njihov izvršni učinak na regulaciju tlaka povezan sa spolom. I većina epidemioloških studija potvrdila je da je u žena do menopauze smanjena učestalost hipertenzije, dok je nakon menopauze učestalost hipertenzije jednaka ili čak nešto povišena kod žena. Prema rezultatima Isabel Hernandez (Murcia) hipertenzija u postmenopauzi uzrokom je vaskularnog remodeliranja miokarda te je značajna uloga estrogena u održavanju normalne vaskularne funkcije.

Porazni su rezultati epidemioloških studija koji potvrđuju da je u Hrvatskoj broj bolesnika s hipertenzijom sve veći. Rezultati Croatian Health Survey 2003. godine pokazali su da je u Hrvatskoj 44% osoba starijih od 18 godina hipertenzivno. Taj je broj u porastu osobito kod dječaka u školskoj populaciji, u populaciji nižeg obrazovnog stanja, ali i u mediteranskoj populaciji koja se smatrala manje rizičnom zbog zdravijeg načina prehrane. Prema EH-UH studiji u Hrvatskoj koju je predočio doc. dr. sc. Bojan Jelaković, a prema kojoj je također prevalencija visoka i iznosi oko 37%, većina bolesnika ne uzima lijekove redovito i u velikom su postotku subdozirani. Iako 57% bolesnika zna za hipertenziju, lijekove uzima samo 48,5% a uspješno ju kontrolira 14%. Pove-

zanost između smanjene tjelesne aktivnosti, debljine i hipertenzije dobro je potvrđena u obje studije.

U anesteziološkoj sekciji koju su vodili prof. Lennart Christiansson (Uppsalla), prof. Katarina Šakić (Zagreb) i prof. Franz Kehl izneseni su stvarni problemi u kliničkom radu i perioperacijskom postupku kod hipertenzivnih bolesnika. Naglašeno je da perioperacijska priprema hipertenzivnih bolesnika nije ujednačena, pa ne postoje smjernice za perioperacijsko liječenje hipertenzije. Unapređenju perioperacijskog postupka u našoj zemlji mogle bi pridonijeti vlastite smjernice ili preuzimanje smjernica društava s dugotrajnim iskustvom, kao što su Američko kardiološko udruženje ili Američko udruženje za anesteziju (ASA), koja preporučuju nastavak primjene većine antihipertenzivnih lijekova, a napose β-blokatora u perioperacijskoj pripremi.

Ukupno su na Simpoziju prikazana 43 predavanja i 27 postera. Odbor u sastavu prof. dr. sc. Kadojić i prof. Kunnert dodijelio je nagradu za najbolji poster radu mr. sc. Dubravke Ivić i suradnika iz Kliničke bolnice Osijek. Na kraju Simpozija prof. Julian Lombard prihvatio je poziv dekana prof. dr. sc. Pave Filakovića kojim je postao počasnim profesorom Medicinskog fakulteta u Osijeku te obećao daljnju stručnu i znanstvenu suradnju.

Zadnjeg dana Simpozija pred punim auditorijem održan je tečaj trajne edukacije 'Hipertenzija'. Predavači na tečaju bili su Drenjančević-Perić, Kuzmanić, Miličić, Pavlović i Galešić. Predavanja o fiziološkoj kontroli krvnog tlaka, bubrežnim promjenama kod neliječene hipertenzije, procjeni kardiovaskularnog rizika i terapijskom pristupu hipertenziji bila su praćena bogatom diskusijom. Naglašeno je da je prevencija hipertenzije i njezinih posljedica imperativ, s obzirom na visoke troškove liječenja komplikacija bolesti, osobito kroničnoga bubrežnog zatajenja.

Doc. dr. sc. Ines Drenjančević-Perić
i mr. sc. Slavica Kvolik
Medicinski fakultet Sveučilišta »Josip Juraj Strossmayer«, Osijek

ULTRAČISTI DIJALIZAT: SAN ILI JAVA?

ULTRAPURE DIALYSATE: FICTION OR REALITY?

Poštovani gospodine glavni uredniče,

Tijekom hemodijalize (HD) krv bolesnika posredno preko membrane dijalizatora, dolazi u dodir (ovisno o tome da li se radi o niskoprotočnoj ili visokoprotočnoj dijalizi) s 80 do 160 litara dijalizata. U prosječnog bolesnika u godinu dana napravi se oko 144 postupka HD, što znači da je bolesnik godišnje izložen učincima 11.520 do 23.040 litara dijalizata. Zbog toga su kakvoća polupropusne membrane dijalizatora, koja dijeli krv bolesnika od tekućine za dijalizu, i dijalizat u kojem ne smije biti štetnih kemijskih tvari i bakterija odnosno endotoksina, ključni u sprečavanju akutnih i dugoročnih komplikacija u dijaliziranih bolesnika.[1,2] Posljednjih godina u razvijenim zemljama smanjena je gornja granica dopuštene onečišćenosti dijalizata bakterijama i endotoksinima. U Njemačkoj je gornja granica ukupnog broja bakterija smanjena na 1.000 CFU/ml, a razina endotoksina na manje od 0,5 EU/ml. U Švedskoj odnedavno vrijede još stroža pravila, što znači da su granice za dopušteni broj bakterija u dijalizatu postavljene ispod 100 CFU/ml, a endotoksina na manje od 0,25 EU/ml. U Japanu su preporučene koncentracije endotoksina u dijalizatu manje od 0,05 EU/ml (maksimalno dopuštena koncentracija je manja od 0,1 EU/ml), a broj bakterijskih kolonija u dijalizatu mora biti manji od 100 CFU/ml. U SAD-u vrijedi pravilo da se za klasičnu HD može rabiti dijalizat koji sadržava manje od 200 CFU/ml bakterijskih kolonija odnosno manje od 2 EU/ml endotoksina, dok za ultračisti dijalizat koji se rabi kod hemodijafiltracije (HDF) vrijedi pravilo da broj bakterija mora biti manji od 0,1 CFU/ml, a razina endotoksina manja od 0,03 EU/ml (što je granica osjetljivosti Limulus amebocyte lysate /LAL/ e).[3] Hrvatski standard minimalne bakteriološke kakvoće vode za potrebe HD (sejaNN 125/2003) propisuje: ukupni broj bakterija <100 CFU/ml i endotoksini <0,25 EU/ml.[4]

Vodovodna voda i pročišćena voda sadržavaju uglavnom vodene bakterije kao što su *Pseudomonas* species, koje mogu onečistiti vodu za HD i dijalizat. Čimbenici koji tomu pogoduju jesu bikarbonatni pufer, glukoza i temperatura dijalizata. Kada je prije dvadesetak godina acetatni pufer u dijalizatu zamijenjen bikarbonatnim, onečišćenja dijalizata endotoksinima i bakterijama su postala učestalija. Temperatura vodovodne vode obično je niska (između 20 i 24°C), a u aparatu za HD se povisuje na približno 37°C što može utjecati na rast bakterija. Inkubacijom uzoraka dijalizata tijekom 48 sati na 20–30°C na niskohranjivom R2A-agaru dobiven je veći broj bakterijskih kolonija u usporedbi s uzorcima koji su inkubirani na 37°C, što znači da dijalizat sadržava uglavnom bakterije koje su podrijetlom iz vode.[5] Danas se preporučuje provjera bakterijskog onečišćenja vode za HD na niskohranjivom agaru u trajanju do 7 dana i na temperaturi od 20 do 22°C.

Za otkrivanje pirogenih tvari danas se rabi nekoliko vrsta LAL-testova s različitim pragovima osjetljivosti za endotoksine (100 kDa) i lipid A (2–4 kDa). Test ne može otkriti nekoliko drugih topljivih bakterijskih tvari koje imaju sposobnost indukcije citokina kao što su manji fragmenti endotoksina, muramil dipeptidi, peptidoglikani, sastavnice stanične stijenke, egzotoksini i njihovi fragmenti, kao i dijelovi bakterijske DNA. Zbog toga LAL-test može poslužiti samo za otkrivanje nekih biljega onečišćenja dijalizata.

Fizikalna obilježja membrane dijalizatora imaju bitnu ulogu u određivanju prelaska endotoksina u krv bolesnika tijekom HD. To je postalo posebno vidljivo posljednjih godina kada su u većini dijaliznih centara u razvijenim

zemljama umjesto dijalizatora s niskoprotočnim uvedeni dijalizatori s visokoprotočnim membranama. Ta vrsta membrana ima velike pore koje u slučaju onečišćenog dijalizata mogu omogućiti direktni (rijetko) i posredni (češće) kontakt endotoksina s imunosnim sustavom bolesnika i upalnu reakciju.[6] Tijekom visokoprotočne HD zbog povratne filtracije može doći do prelaska i do 10 l onečišćenog dijalizata u krv bolesnika.[7] U jednom istraživanju onečišćenje dijalizata *Escherichijom coli* i *Pseudomonasom aeruginosa*, ali ne i *Enterobacterom cloacae* dovelo je induciranje citokina kroz membranu od celuloznog triacetata (CTA).[7] Onečišćenje dijalizata *Pseudomonasom* može se povezati s porastom koncentracije tumorskog faktora nekroze (TNF)-α u krvi tijekom HD *in vitro* s pomoću kuprofanske (CU) i poliakrilonitrilne (PAN) membrane, dok do te pojave nije došlo tijekom HD s polisulfonskim (PS) ili poliamidnim (PA) dijalizatorima. Dijaliza *in vitro* s dijalizatom koji je onečišćen *Pseudomonasom* objašnjava se otpuštanjem interleukina (IL)-1β i antagonista receptora IL-1 (IL-1Ra) iz mononukleara kada se rabe CU ili PAN-membrane, ali ne i PS odnosno PA-membrane.[8] Iz ovih istraživanja *in vitro* može se zaključiti da citokinska stimulacija ne ovisi samo o različitoj propustljivosti membrana nego i o intenzitetu pirogenog podražaja u dijalizatu koji je u nekim istraživanjima bio izrazito snažan. U krvnom odjeljku izostao je porast IL-1β i TNF-α ako je tijekom HD s polietersulfonskom (PES) ili PS-membranom primijenjen dijalizat umjereno onečišćen endotoksinom (50 EU/ml). Istodobno, visoke koncentracije endotoksina (20.000 EU/ml) dovele su do značajnog porasta koncentracije IL-1β i TNF-α u krvnom odjeljku dijalizatora.[9] Prolazak endotoksina i sličnih tvari kroz visokoprotočne membrane dijalizatora koje su građene od istog materijala (npr. PS ili PES) ovisi o koncentraciji bakterijskog onečišćenja u dijalizatu.[10,11] Za vrijeme HD *in vitro* s CU i PAN-dijalizatorima pokazalo se da je primjena standardnog ili ultračistog dijalizata bila povezana sa značajnim porastom koncentracije TNF-α i IL-6 u plazmi nakon 3 sata HD u odnosu na početne vrijednosti tih citokina.[11] U drugom istraživanju usporedba standardnog s ultračistim dijalizatom nije pokazala značajnije razlike s obzirom na aktivaciju granulocita i monocita.[12] Arduino i sur.[13] potvrdili su da umjereno onečišćenje dijalizata endotoksinom (10 ng/ml *Shigellae flexneri*) nije dovelo do prelaska endotoksina kroz PS-membrane u krvni odjeljak u uvjetima HD *in vitro*. Dodatna istraživanja pokazala su da neće doći do aktiviranja citokina u krvnom odjeljku dijalizatora ako ne postoji onečišćenje dijalizata velikim brojem bakterija. Koncentracije endotokisna između 0,8–10,8 μg/ml koje su se rabile u nekim istraživanjima *in vitro* bile su i do 100 puta više od koncentracija endotoksina koje se susreću u kliničkoj praksi.

Petrosa i sur.[14] utvrdili su da se srednje koncentracije TNF-α i IL-6 u plazmi mogu povisiti za oko 50% tijekom HD, bez obzira na stupanj čistoće dijalizata. Koncentracije citokina TNF-α i IL-6 u kulturama monocita uzetih od bolesnika na HD bile su više prije i nakon dijalize s CU-membranama kada se rabio standardni dijalizat u usporedbi s koncentracijama istih citokina kada se rabio ultračisti dijalizat. Malo je vjerojatno da je visoka koncentracija serumskog IL-6 koja je zabilježena prije HD sa standardnim dijalizatom posljedica onečišćenosti dijalizata, budući da je u zdravih dobrovoljaca nakon 4–6 sati došlo do normalizacije koncentracije IL-6 stimuliranog endotoksinom.[15] Jackson i sur.[16] dijalizirali su 13 bolesnika s CU, CTA ili PS-dijalizatorima, naizmjenično se koristeći standardnim bikarbonatnim dijalizatom (srednja koncentracija endotoksina bila je 24,3 pg/ml) odnosno filtriranim dijalizatom (koncentracija endotoksina <5 pg/ml). Koncentracije TNF-α, IL-1β i IL-6 u plazmi nisu se značajnije promijenile nakon 3 sata HD, bez obzira na čistoću dijalizata i vrstu membrane dijalizatora. U bolesnika koji su dijalizirani uz pomoć CU-membrane došlo je do bitnog porasta koncentracije komplementa C5a i endotoksina u plazmi.[16] Kasnije je dokazano da takav nalaz nije bio posljedica reakcije endotoksina, nego LAL-reaktivnih sastojaka membrane dijalizatora. Sadržaj endotoksina u dijalizatu nije utjecao na koncentracije IL-1Ra ili topljivih TNF (sTNFR) receptora u plazmi.[16]

Poznato je da neke akutne i kronične komplikacije u bolesnika liječenih HD-om mogu biti posljedica onečišćenja dijalizata.[17–19] Pirogene reakcije danas su vrlo rijetke, što potvrđuju podatci Peguesa i sur.[20] koji su utvrdili da je u više od 28.000 HD s pomoću visokoprotočnih dijalizatora zabilježeno samo 10 pirogenih reakcija. Pirogene reakcije nisu nastale u bolesnika koji su dijalizirani s pomoću filtriranog dijalizata s prosječnim brojem bakterija 0,001 CFU/ml i razinom endotoksina 0,119 pg/ml.[20] Međutim, ovi podatci odnose se samo na visokoprotočne HD i primjenu filtriranog dijalizata, a radilo se o 10 manjih pirogenih reakcija u više od 28.000 postupaka.[20] Ima autora koji nisu utvrdili vezu između pirogenih reakcija i broja bakterija odnosno koncentracije endotoksina u dijalizatu.[21] Postoji mišljenje da tvari kojima je onečišćen dijalizat mogu pridonijeti kroničnom upalnom odgovoru, a u vezi s time i brojnim komplikacijama koje mogu nastati u dugotrajno dijaliziranih bolesnika (ateroskleroza, pothranjenost) i što za posljedicu ima brojne komplikacije koje se mogu uočiti u hemodijaliziranih bolesnika.[22] Međutim, još ne postoje velika prospektivna randomizirana klinička ispitivanja koja bi nedvojbeno povezala ove komplikacije s čistoćom dijalizata. Većina kliničkih izvješća sastoji se od retrospektivnih podataka prikupljenih iz pojedinačnih centara za dijalizu ili malih kratkotrajnih prospektivnih istraživanja bez kontrolne skupine. Nadalje, vrlo je teško izdvojeno promatrati utjecaj čistoće dijalizata na kroničnu upalu i njezine posljedice kada se zna da upalu mogu uzrokovati i mnogi drugi činitelji (krvožilni pristup, infekcija hepatitisom, membrana dijalizatora i dr.). Dvojbena je i pouzdanost biljega za praćenje upale. Postoje spontane i sezonske fluktuacije pokazatelja upale kao što je C-reaktivni protein (CRP), što je osobito izraženo u vrijeme proljeća, tako da pojedinačna mjerenja ovog biljega prije i nakon promjena postupka HD, kao što je prebacivanje na ultračisti dijalizat, mogu dovesti do pogrešnih zaključaka.[23] U jednoj multicentričnoj studiji uspoređivane su razine CRP-a i IL-6 u 247 bolesnika liječenih kroničnom dijalizom. Bolesnici su liječeni klasičnom HD ili HDF-om pri čemu se koristio ultračisti dijalizat (endotoksin u dijalizatu 0,2 EU/ml) i dijalizatori s celuloznim ili sintetičkim membranama.[24] U jednoj skupini bolesnika korišteni su dvostruki dijalizatori kako bi se spriječila povratna filtracija. Srednja vrijednost CRP-a imala je tendenciju blagog, ali ne i značajnog porasta u bolesnika liječenih HD-om i HDF-om. Međutim, razina CRP-a smanjila se u bolesnika kod kojih je povratna filtracija spriječena uporabom dvostrukih dijalizatora. U bolesnika koji su dijalizirani uz pomoć standardnog (prosječan broj bakterija 45 CFU/ml i koncentracija endotoksina 0,18 EU/ml) ili ultračistog (broj bakterija 0 CFU/ml i koncentracija endotoksina 0,06 EU/ml) dijalizata koncentracija IL-6 u plazmi povećavala se tijekom HD-a, a zatim smanjivala sljedećih 18 sati nakon dijalize kada su korišteni dijalizatori s membranom od CU, ali ne i PS. Rezultati upućuju na činje-

nicu da niski stupanj onečišćenosti dijalizata endotoksinima i bakterijama vjerojatno nije odgovoran za porast razina CRP-om ili IL-6, kao i da primjena dijalizatora s PS-membranama može spriječiti njihov porast tijekom i nakon HD-a. Tomu u prilog govore rezultati istraživanja Kleophasa i sur.[25] koji su utvrdili da tijekom prvog mjeseca HD s pomoću dijalizatora s PS-membranom i nefiltriranim dijalizatom (prosječan broj bakterija 26 CFU/ml i koncentracija endotoksina 0,05 EU/ml) nije došlo do porasta razine CRP-a niti IL-6. O povoljnom učinku ultračistog dijalizata na smanjenje prevalencije sindroma karpalnog tunela izvjestili su Baz i sur.,[26] ali pri tome ostaje nejasno koliko su na tu pojavu utjecali ultračisti dijalizat, a koliko biokompatibilne visokoprotočne membrane dijalizatora.

Buduća velika, prospektivna, kontrolirana i multicentrična klinička istraživanja trebala bi dokazati pozitivne učinke ultračistog dijalizata na kronične komplikacije HD-a, a posebno na aterosklerozu, srčanožilne bolesti, ishranjenost, sindrom karpalnog tunela, bolesti sustava za kretanje, bubrežnu anemiju i kvalitetu života. Sve dok rezultati tih istraživanja ne budu dostupni, ultračisti dijalizat, čija je priprema skuplja, bit će prvi izbor, ali će njegovu primjenu podupirati više mitovi nego činjenice. Unatoč tomu, ultračisti dijalizat je i danas moguća alternativa za standardni dijalizat, a posebno u kombinaciji s biokompatibilnim visokoprotočnim membranama dijalizatora.

Petar Kes, Nikolina Bašić Jukić, Ivana Jurić, Iva Ratković Gusić
Zavod za dijalizu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

LITERATURA

1. *Kes P, Šefer S.* Vrste otopina za hemodijalizu. HMA 1997;21:57–62.
2. *Kes P, Šefer S.* Otopina za dijalizu po mjeri bolesnika. U: Lovčić V, ur. U mozaiku povijesti. Bjelovar: 1998;61–75.
3. *Kes P, Šefer S, Veidlich D, Ratković-Gusić I.* Quality of hemodialysis water. Acta Clin Croat 1997;36:187–94.
4. *Mijatović I, Dadić Ž, Duraković S i sur.* Priprema vode za hemodijalizu. Zagreb: Hrvatska gospodarska komora, ITG d.o.o., 2004;1–216.
5. *Pass T, Wright R, Sharp B, Harding GB.* Culture of dialysis fluids on nutrient-rich media for short periods at elevated temperatures underestimate microbial contamination. Blood Purif 1996; 4: 36–145.
6. *Kes P.* Biocompatibility of dialysis membrane. Acta Med Croat 1999; 53:29–40.
7. *Evans RC, Holmes CJ.* In vitro study of the transfer of cytokine-inducing substances across selected high-flux hemodialysis membranes. Blood Purif 1991;9:92
8. *Schindler R, Krautzig S, Lufft V i sur.* Induction of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist during contaminated in-vitro dialysis with whole blood. Nephrol Dial Transplant 1996;11:101–8.
9. *Lonnemann G, Sereni L, Lemke HD, Tetta C.* Pyrogen retention by highly permeable synthetic membranes during in vitro dialysis. Artif Organs 2001:25:951–60.
10. *Kes P.* Visokoprotočni dijalizatori. Liječ Vjesn 2002;124:50–1.
11. *Bommer J, Becker KP, Urbaschek R.* Potential transfer of endotoxin across high-flux polysulfone membranes. J Am Soc Nephrol 1996;7: 883–8.
12. *Tielemans C, Husson C, Schurmans T i sur.* Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during in vitro hemodialysis. Kidney Int 1996;49:236–43.
13. *Arduino MJ, Bland LA, McAllister SK, Favero MS.* The effects of endotoxin-contaminated dialysate and polysulfone or cellulosic membranes on the release of TNF alpha during simulated dialysis. Artif Organs 1995;19:880–6.
14. *Pertosa G, Gesualdo L, Bottalico D, Schena FP.* Endotoxins modulate chronically tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 release by uraemic monocytes. Nephrol Dial Transplant 1995;10:328–33.
15. *Grooteman MP, Nube MJ, Daha MR i sur.* Cytokine profiles during clinical high-flux dialysis: no evidence for cytokine generation by circulating monocytes. J Am Soc Nephrol 1997;8:1745–54.
16. *Jackson BM, Beck-Sague CM, Bland LA i sur.* Outbreak of pyrogenic reactions and gram-negative bacteremia in a hemodialysis centar. Am J Nephrol 1994;14:85–9.
17. *Kes P, Bašić-Jukić N, Brunetta B.* Biološka primjerenost – što to znači? Acta Med Croat 2004;58:1–4.
18. *Kes P, Zubčić A, Ratković-Gusić I, Prša M.* Beta-2-microglobulin kinetics during paired filtration dialysis. Acta Med Croat 1998;52:99–102.
19. *Rudnick JR, Arduino MJ, Bland LA i sur.* An outbreak of pyrogenic reactions in chronic hemodialysis patients associated with hemodialyzer reuse. Artif Organs 1995;19:289–94.
20. *Pegues DA, Oettinger CW, Bland LA i sur.* A prospective study of pyrogenic reactions in hemodialysis patients using bicarbonate dialysis fluids filtered to remove bacteria and endotoxin. J Am Soc Nephrol 1992;3:1002–7.
21. *Gordon SM, Tipple M, Bland LA, Jarvis WR.* Pyrogenic reactions associated with the reuse of disposable hollow-fiber hemodialyzers. JAMA 1988;260:2077–81.
22. *Kes P, Bašić-Jukić N.* Povezanost pothranjenosti, upale i ateroskleroze u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. HINEKA 2003;3:6–8.
23. *Kes P.* Adekvatnost hemodijalize na pragu trećeg tisućljeća. Liječ Vjesn 2001;123:336–8.
24. *Schouten WE, Grooteman MP, van Houte AJ i sur.* Effects of dialyser and dialysate on the acute phase reaction in clinical bicarbonate dialysis. Nephrol Dial Transplant 2000;15:379–84.
25. *Kleophas W, Haastert B, Backus G i sur.* Long-term experience with an ultrapure individual dialysis fluid with a batch type machine. Nephrol Dial Transplant 1998;13:3118–25.
26. *Baz M, Durand C, Ragon A i sur.* Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. Int J Artif Organs 1991; 14:681–5.

HIPERTENZIJA U TRUDNOĆI – ŠTO KAŽU SMJERNICE EUROPSKOG DRUŠTVA ZA HIPERTENZIJU

HYPERTENSION IN PREGNANCY – GUIDELINES OF EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION

Poštovani gospodine uredniče,

na ovogodišnjem kongresu Europskog društva za hipertenziju (EDH) koji je bio održan u Madridu, potvrđeno je da još uvijek vrijede smjernice za liječenje hipertenzije u trudnoći iz 2004. godine. Na sjednici predsjedništva EDH potvrđeno je da sva nacionalna društva mogu slobodno širiti te informacije koristeći se svim podcima iz tzv. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter* bilo putem predavanja bilo kao članak u nekom od časopisa kojima će se prenijeti znanje svim liječnicima ne bi li se tako poboljšala skrb bole-

Tablica 1. *Osnovne laboratorijske pretrage u praćenju bolesnica s hipertenzijom u trudnoći*
Table1. *Basic laboratory investigations recomended for monitoring patients with hypertension in pregnancy*

Hemoglobin i hematokrit/ Hemoglobin and hematocrit	Hemokoncentracija podupire dijagnozu gestacijske hipertenzije. Niske vrijednosti mogu biti prisutne u težim slučajevima zbog hemolize/ Hemoconcentration supports diagnosis of gestational hypertension. Levels may be low in very severe cases because of hemolysis
Trombociti/ Platelet count	Vrijednosti < $100x10^9$/l mogu upućivati na potrošnju u mikrovaskulaturi. Vrijednosti koreliraju s težinom poremećaja i prediktor su oporavka osobito u žena s HELLP sindromom*/ Levels < $100x10^9$/l may suggest consuption in microvasculature. Levels correspond to severity and are predictive of recovery rate especially for women with HELLP syndrome*
Serumski AST, ALT/ Serum AST, ALT	Povišene vrijednosti upućuju na jetreno oštećenje/ Elevated levels suggest hepatic involvement
Serumski LDH/ Serum LDH	Povišene vrijednosti upućuju na hemolizu i jetreno oštećenje. Vrijednosti koreliraju sa težinom poremećeja i prediktor su oporavka osobito u žena s HELLP sindromom/ Elevated levels indicate hemolysis and hepatic involvement. Levels correspond to severity and are predictive of recovery rate especially for women with HELLP syndrome
24h proteinurija/ 24h proteinuria	Porast iznad 2 g/dU zahtijeva striktno praćenje, a pri porastu > 3 g/dU treba razmišljati o završetku trudnoće Excess of 2g/day, very close monitoring is indicated, if an excess of 3g/day, delivery hould be considered
Nalaz urina/ Urinalysis	Pozitivan nalaz proteinurije test-trakom zahtijeva potvrdu određivanjem proteinurije u 24h uzorku urina. Negativan nalaz ne isključuje proteinuriju/ If dipstick results are positive, 24h urine collection is needed to confirm proteinuria. Negative dipstick result do no rule out proteinuria.
Serumska urična kiselina/ Serum uric acid	Povećana vrijednost pomaže u diferencijalnoj dijagnozi preeklampsije i može označavati težinu poremećaja/ Elevated levels aid in differential diagnosis of preeclampsia and may reflect severity
Serumski kreatinin/ Serum creatinine	Povišene vrijednosti upućuju na težinu hipertenzije, potrebno je odrediti klirens kreatinina/ Elevated levels suggest increasing severity of hypertensio: assesment of 24h creatinin clearance is needed

*HELLP sindrom, od engl. Hemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelet count

snika. Hrvatsko društvo za hipertenziju član je EDH te kao takvo ima pravo, ali i obvezu obznanjivanja recentnih znanja u našoj zemlji. Budući da oko zbrinjavanja i liječenja hipertenzije u trudnoći još postoje brojna pitanja i kontroverze, nadam se da će ovo pismo pobuditi interes i biti od koristi u svakodnevnom radu.

Hipertenzija u trudnoći jedan je od glavnih čimbenika rizika morbiditeta i mortaliteta i za majku i za dijete. Trudnica s hipertenzijom pod povećanim je rizikom od razvoja ozbiljnih komplikacija kao što su abrupcija placente, cerebrovaskularni incident, zatajivanje organa i diseminirana intravaskulana koagulacija. Kod fetusa je povećan rizik od intrauterinog zastoja u rastu, preranog rođenja i intrauterine smrti.

Hipertenzija u trudnoći danas se definira prema apsolutnim vrijednostima arterijskog tlaka ≥140/90 mmHg, rjeđe kao porast tlaka u drugom trimestru u odnosu na bazalne vrijednosti iz prvog trimestra. Važno je potvrditi povišene vrijednosti tlaka u bar dva mjerenja. Podjela: *Kronična hipertenzija* – vrijednosti tlaka >140/90 mmHg prije trudnoće ili porast prije 20. tjedna trudnoće. Traje obično dulje od 42 dana nakon porođaja. Može biti povezana s proteinurijom. *Gestacijska hipertenzija* – hipertenzija inducirana trudnoćom, javlja se obično nakon 20. tjedna trudnoće. Može biti prisutna i proteinurija. Gestacijska hipertenzija udružena sa značajnom proteinurijom (>500 mg/dU) naziva se preeklampsija. Obično prolazi unutar 42 dana od porođaja. *Kronična hipertenzija uz superponiranu gestacijsku hipertenziju i proteinuriju* – karakterizirana je daljnjim pogoršanjem arterijskog tlaka i porastom proteinurije > 3 g/dU nakon 20. tjedna trudnoće. *Neklasificirana hipertenzija u trudnoći* – pojava hipertenzije nakon 20. tjedna trudnoće, bez ranije anamneze o povišenom tlaku. Evaluacija je potrebna 42 dana nakon porođaja. U slučaju normotenzije stanje se klasificira kao gestacijska hipertenzija. Ako hipertenzija traje, radilo se vjerojatno o kroničnoj hipertenziji. Edemi se javljaju u > 60% zdravih trudnica i ne koriste se više u dijagnozi preeklampsije.

Hipertenzija u trudnoći, osobito gestacijska hipertenzija, može imati za posljedicu promjene u hematološkim, bubrežnim i jetrenim nalazima (tablica 1).

Bolesnice s esencijalnom hipertenzijom i normalnom renalnom funkcijom imaju dobru prognozu. One su kandidati za nefarmakološko liječenje s obzirom na to da nema dokaza da farmakološko liječenje utječe na ishod trudnoće. Preporučuje se kratka hospitalizacija radi isključenja preeklampsije. Hitna je hospitalizacija potrebna kod tlaka ≥170/110 mmHg. Nefarmakološke mjere liječenja treba uvesti u trudnica s arterijskim tlakom do 149/99 mmHg, a one obuhvaćaju:

- Povremeno mirovanje na lijevom boku
- Normalnu dijetu bez restrikcije soli
- Mjere za smanjivanje incidencije preeklampsije: nadoknada kalcija (2 g/dan), riblje ulje, acetilsalicilna kiselina nisu pokazali nedvojbeno koristan učinak. Niske doze aspirina rabe se u trudnica s ranim nastankom preeklampsije (<28 tjedana)
- Redukcija tjelesne težine ne preporučuje se u pretilih trudnica

Iako je cilj liječenja hipertenzije u trudnoći smanjenje rizika za majku, odabrani lijekovi moraju biti sigurni i za fetus. Trudnice s kroničnom hipertenzijom nastavljaju svoje dosadašnje liječenje osim ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih receptora koji su kontraindicirani u trudnoći. Granična vrijednost tlaka od 140/90 mmHg za početak liječenja odnosi se na:

- bolesnice s kroničnom hipertenzijom i oštećenjem ciljnih organa
- bolesnice s gestacijskom hipertenzijom bez proteinurije ili ranije hipertenzije prije 28. tjedna trudnoće
- bolesnice s gestacijskom hipertenzijom i proteinurijom
- bolesnice s kroničnom hipertenzijom i superponiranom gestacijskom hipertenzijom

Za ostale je granična vrijednost početka liječenja 150/95 mmHg. Lijekovi izbora su metildopa, labetalol, atenolol, ni-

fedipin. U preeklampsiji lijekovi izbora su atenolol, labetalol, urapidil. U eklampsiji lijek izbora je magnezijev sulfat. Diuretici nisu lijek izbora, osobito ne u preeklampsiji gdje je volumen plazme smanjen. Indicirani su jedino uz pridruženu oliguriju. Indukcija porođaja indicirana je uz gestacijsku hipertenziju s proteinurijom i drugim pridruženim stanjima kao što su poremećaji vida, koagulopatija, fetalni distres.

Svi antihipertenzivi izlučuju se u mlijeko. Većina se izlučuje u niskim koncentracijama osim propranolola i nifedipina čije su koncentracije u mlijeku podjednake koncentraciji u plazmi majke. Treba imati na umu i da kod supresije laktacije bromokriptinom može doći do porasta tlaka.

Vjerujem da će ovo kratko pismo pomoći kod razmišljanja o liječenju naših trudnica-hipertoničarki, a isto tako je želja uprave Hrvatskog društva za hipertenziju da i ubuduće na ovaj način prenosimo najnovije preporuke EDH.

Mario Laganović
Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju,
Klinika za unutrašnje bolesti,
Medicinski fakultet i KBC Zagreb,
Hrvatsko društvo za hipertenziju

LITERATURA

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011–53.
2. *Cifkova R.* Hypertension in pregnancy: Recommendations for diagnosis and treatment. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on hypertension management 2004;5:2.

RECENTNE STUDIJE O PREVENCIJI CEREBROVASKULANROG INZULTA U HIPERTONIČARA

RECENT STUDIES ON PREVENTION OF CEREBROVASCULAR INCIDENTS IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Poštovani uredniče,

U članku »Liječenje povišenog krvnog tlaka u akutnim neurološkim bolestima« citirana su dva velika istraživanja HOPE i PROGRESS rezultati kojih su pokazali značajnu korist davanja ACE-inhibitora u primarnoj (ramipril) i sekundarnoj (perindopril) prevenciji moždanog udara. U tom kontekstu trebalo bi spomenuti i dva istraživanja sekundarne prevencije u kojima je ispitivani lijek bio jedan od sartana. Prema rezultatima LIFE istraživanja (The Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) losartan je bio uspješniji u smanjivanju rizika od cerebrovaskularnog inzulta u usporedbi s atenololom.[1] U sekundarnoj analizi rezultata dobivenih u skupini od 9193 ispitanika s hipertenzijom i hipertrofijom lijeve klijetke nađeno je da je losartan statistički značajno smanjio rizik od smrtonosnog i aterotrombotskoga cerebrovaskularnog inzulta u usporedbi s atenololom (p=0,001). Učinak losartana bio je neovisan o svim čimbenicima rizika nađenim prilikom uključivanja u istraživanje i onima koji su se mijenjali ovisno o vremenu, uključujući i krvni tlak. U MOSES istraživanju (Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention. Principal Results of a Prospective Randomized Controlled Study MOSES) ispitivan je učinak eprosartana u usporedbi s nitrendipinom u 1405 visokorizičnih ispitanika s hipertenzijom i cerebrovaskularnom bolešću u posljednje dvije godine prije uključivanja u istraživanje.[2] Primarna mjera ishoda uključivala je sveukupnu smrtnost i sve kardiovaskularne i cerebrovaskularne komplikacije, kao i komplikacije koje su se ponavljale. Tim je istraživanjem ujedno testirana hipoteza da li ispitivani lijek donosi veću korist od one koja se postiže sniženjem tlaka. Tijekom 2,5 godine krvni je tlak u obje skupine bio snižen na slične vrijednosti. Skupina koja je dobivala eprosartan imala je značajno manji rizik od primarne mjere ishoda, posebice od cerebrovaskularnih komplikacija (p= 0,014). Eprosartan je smanjio morbiditet i mortalitet za 21%, a sami cerebrovaskularni učinci iznosili su 25% smanjenja. Kako se radi o relativno novom istraživanju, valja pričekati da se vidi hoće li i kako rezultati istraživanja utjecati na smjernice stručnih društava.

Prof. dr. sc. Mirjana Sabljar-Matovinović
Klinika za unutrašnje bolesti, KB Merkur
i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

LITERATURA

1. *Kizer JR, Dahlof B, Kjeldsen SE i sur.* Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study. Hypertension 2005;45:46–52.
2. *Schrader J, Lueders S, Kulschewski A i sur.* Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention. Principal Results of a Prospective Randomized Controlled Study (MOSES). Stroke 2005;36:1218–26.

NIJE BUBREG SVE ŠTO MU JE NALIK

WHAT LOOKS LIKE A KIDNEY, ISN'T ALWAYS A KIDNEY

Poštovani gospodine uredniče,

prilikom uzimanja anamneze i kliničkog statusa jednog od naših bolesnika došli smo do zanimljivog kliničkog nalaza u statusu. Riječ je o bolesniku, starom 59 godina koji je bio hospitaliziran na Odjelu zbog otežanog gutanja i gubitka 17 kg u 6 mjeseci. Poteškoće s gutanjem hrane javile su se mjesec dana prije hospitalizacije. Bolesnik nije mogao gutati krutu hranu te se hranio juhom, kašastim obrocima i sokovima. Boli u abdomenu nije imao te je s nesigurnošću navodio boli u donjem dijelu vrata. Stolice su bile redovite, svaki do svaki drugi dan, količinski oskudne, crne boje. Posljednja crna stolica bila je na dan prijma. Apetit je bio slab, a mokrenje redovito bez dizuričnih tegoba i nikturije. Bolesnik je pušio 15-ak cigareta i pio do 1 l vina na dan. Alergije na lijekove je negirao. Devetnaesti dan boravka na Odjelu bolesnik je naglo promijenio ponašanje, postao je dezorijentiran, odlutao je s Odjela, a isto se nastavilo tijekom noći i sljedeći dan kada smo učinili neurološki pregled, EEG i CT mozga. Nalazi nisu pokazivali patološki supstrat koji bi mogao biti uzrokom navedenog pogoršanja bolesnikova statusa. Stoga je bolesnik, shvaćen kao psihoza premješten na psihijatrijski odjel gdje je boravio osam dana pod dijagnozom amnestičkog stanja, psihoorganskog sindroma. Inače, nije teže bolovao i nije uzimao nikakve lijekove.

Bolesnik je bio blijede kože i vidljivih sluznica, kahektičan, kardiorespiratorno kompenziran, zadovoljavajućeg arterijskog tlaka (RR 130/80 mmHg), uredna statusa glave, vrata i ekstremiteta. Abdomen je bio mekan, bezbolan na palpaciju, jetra se palpirala 3 cm, a slezena rubom, peristaltika je bila čujna, a lumbalna sukusija obostrano bezbolna. Inspekcijski su obostrano paravertebralno u lumbalnoj regiji bile vidljive simetrične tvorbe koje su veličinom i oblikom imponirale kao bubrezi i koje su prominirale i izbočivale kožu, a neposredno ispod kojih su se nazirale još dvije takve manje tvorbe.

Kod prijma laboratorijski nalazi su upućivali na normocitnu, normokromnu anemiju s retikulocitozom, dvostruko više vrijednosti AST i šesterostruko više vrijednosti γGT. Ukupni bilirubin bio je blago povišen, a ukupni proteini u serumu bili su blago sniženi. CRP, fibrinogen, sedimentacija, Trc i L s DKS, kreatinin, urea, elektroliti, urin bili su uredni. Kod otpusta perzistirala je normocitna, normokromna anemija uz normalizaciju ostalih prethodno patoloških laboratorijskih nalaza. U tri navrata tijekom boravka stolica na krv bila je negativna. Parazitološki je stolica također bila negativna, kao i protutijela na H. pylori. CEA je bio blago povišen (6,3 – normala do 5, a bolesnik je pušač!), AFP i CA19-9 unutar referentnih vrijednosti. Rendgenogram srca i pluća i nativna snimka abdomena su bili uredni. UZ pregled gornjeg abdomena pokazivao je u cijelosti povećanu jetru, ehogenije strukture po tipu difuzne lezije bez vidljivih žarišnih lezija. Intra i ekstrahepatalni žučni vodovi nisu bili dilatirani, a žučni mjehur, gušterača, slezena i bubrezi bili su uredna morfološkog nalaza i smještaja. Učinjenom ezofagogastroduodenoskopijom nađen je uredan nalaz jednjaka i dvanaesnika uz difuzno mrljastu sluznicu korpusa i antruma želuca.

Bolesnik je nakon psihijatrijskog liječenja ponovno hospitaliziran na našem Odjelu radi evaluacije bubrežne funkcije zbog kliničke sumnje na postojanje ektopičnih bubrega obostrano paravertebralno u lumbalnoj regiji. UZ-om abdomena potvrđeno je postojanje dvaju primjereno velikih normalno položenih bubrega u abdomenu, primjerene debljine parenhima, bez znakova zastojne uropatije, sa sitnom kortikalnom cistom u području donjeg pola lijevog bubrega (dg. skupina postupalno promijenjenih čašica). Na nativnoj snimci urotrakta nisu nađeni znakovi za postojanje mineralnih konkremenata. Zbog neuobičajeno uvjerljivog nalaza u statusu bolesnika, a unatoč ultrazvučnom nalazu, napravljena je i iv. urografija. Nalaz iv. urografije je pokazao da oba bubrega na vrijeme luče i uredno koncentriraju kontrastno sredstvo s blažim kroničnim upalnim promjenama pojedinih čašica te da su smješteni normalno, retroperitonealno. U laboratorijskim nalazima bila je prisutna uredna bubrežna funkcija uz normokaliemiju.

Kod bolesnika je postavljena dijagnoza ciroze jetre i psihoorganskog sindroma.

Učinjenom obradom nisu nađeni ektopični bubrezi, a bubrežna funkcija bila je normalna. Prominirajuće paravertebralne tvorbe na leđima odgovaraju lipomima.



Slika 1. *Bilateralni lipomi nalik bubrezima u bolesnika s cirozom jetre. Sve je varljivo kao boja za oči*

Figure 1. *Bilateral lipomas resembling kidneys in the patient with liver cirrhosis*

Mislili smo da je zanimljivo prikazati ovog bolesnika zbog nalaza u kliničkom statusu koji je neodoljivo podsjećao na bubreg. I štoviše, na oba bubrega. Ovaj prikaz bolesnika pokazuje da na očigled jasni fizikalni nalaz ne mora uvijek odgovarati pravom nalazu.

No, u svakodnevnom radu situacija je češće obrnuta te nam mnogo puta promaknu tako očiti znakovi u kliničkom statusu jer nas je tehnologija u medicini prečesto odvojila od pravoga kliničkog pristupa i takvog razmišljanja. Dijelom se to može opravdati nedostatkom vremena u svakodnevnom preopterećenom poslu, ali ne smije se zaboraviti da prepoznavanje nekoga jasnog znaka može brže usmjeriti naša razmišljanja i tako umanjiti potrebu za tehnološkim pomagalima u dijagnostičkom postupku. Jasno, nisu stvari uvijek ovako kardinalne kao ovdje, no možda i nije loše katkad prelistati propedeutiku.

Sve je varljivo kao i boja za oči.

Mr. sc. Nenad Lakušić,
dr. Ljiljana Komerički Lučinger
Interni odjel Specijalne bolnice
za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice

dr. Živka Dika
Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju,
Klinika za unutrašnje bolesti
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

* * *

Riječ urednika
Editorial

Poštovani čitatelji,

posljednji broj u godini prigoda je da Vam se obratim u svoje ime i u ime uredničkog odbora. Vjerojatno su svi koji redovito prate Liječnički vjesnik primijetili redovitost izlaženja našeg časopisa, što je zasluga svih naših vrijednih suradnika. Sada je na Vama red da se iskažete – nadam se da prepoznajete mogućnost da i sami sudjelujete svojim radovima – izvornim istraživanjima, pregledima, prikazima bolesnika ili novih metoda liječenja. Vaša pisma, reagiranja na pojedine članke ili događaje obogaćuju sadržaj našeg časopisa i odražavaju trenutak u kojem djelujemo.

Svezak koji držite u rukama tematski je broj posvećen arterijskoj hipertenziji. Osobita mi je čast da su organizatori 1. hrvatskog kongresa o arterijskoj hipertenziji izabrali Liječnički vjesnik za objavljivanje dostignuća u razumijevanju patogeneze, dijagnostici i liječenju arterijske hipertenzije. Zadovoljstvo je tim veće što su među objavljenim radovima i tri rada prijavljena na kongres u obliku sažetka, a koje je znanstveni odbor Kongresa nagradio mogućnošću objavljivanja u punom opsegu (što su autori prihvatili). Nadam se da će organizatori drugih stručnih i znanstvenih skupova slijediti ovaj primjer.

Imao sam namjeru iskoristiti posljednji broj u godini da bih Vam izrazio prigodne blagdanske čestitke, no postignuta redovitost izlaženja časopisa te potreba objavljivanja ovog broja istodobno s održavanjem kongresa (9.–11. studeni) čine je donekle neprimjerenom. Ipak, u svoje osobno ime i u ime uredničkog odbora i svih suradnika Liječničkog vjesnika želim Vam puno sreće i uspjeha u vremenu koje dolazi.

U Zagrebu, 9. studenoga 2006.

Branimir Anić
glavni i odgovorni urednik Liječničkog vjesnika