

AKTIVNOSTI HRVATSKOG DRUŠTVA ZA HIPERTENZIJU

- Aktivnosti Hrvatskoga društva za hipertenziju tijekom 2007.godine
- Osnivačka skupština sestara HDH – Društvo medicinskih sestara za hipertenziju
- Kalendar aktivnosti Hrvatskoga društva za hipertenziju za 2008.godinu i kalendar nekih od zanimljivijih međunarodnih skupova

GODIŠNJI SASTANAK HDH, Koprivnica, 2007.

1. PRIMARNI ALDOSTERONIZAM

- 1.1. Je li prevalencija primarnog aldosteronizma zaista precijenjena?
- 1.2. Omjer aldosteron – reninska aktivnost u plazmi (OAR) kao test probira za primarni aldosteronizam (PA) u bolesnika s refrakternom hipertenzijom (RH)
- 1.3. Od hipokalemije do hiperkalemije - prikaz slučaja
- 1.4. Na aldosteronizam treba misliti - prikaz slučaja

2. NACIONALNI PROGRAM ZA SMANJIVANJE PREKOMJERNOG UNOSA KUHINJSKE SOLI

- 2.1. Planovi i rezultati nacionalnih programa drugih država za smanjenje unosa soli
- 2.2. Nacionalni program za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli
- 2.3. Prehrana školaraca – neugodna realnost-rezultati vlastitih anketa
- 2.4. Utjecaj trendova u prehrani na razvoj novih proizvoda „Podravke“
- 2.5. Preporuke bolesnicima o interakcijama hrane i lijekova
- 2.6. Savjetovalište za hipertenziju KB DUBRAVA

3. NOVE EUROPSKE SMJERNICE 2007

- 3.1. Prikaz smjernica ECC/EASD o dijabetesu, pre-dijabetesu i kardiovaskularnoj bolesti
- 3.2. Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije 2007.
- 3.3. Primjena Color dopler (CD) ultrazvuka u dijagnostici i praćenju arterijske hipertenzije

Tradicionalna medicina-zanemaren problem u kliničkoj praksi

OSVRTI

Klinički učinci intoksikacije lizinoprilom u odraslih i djece
Liječenje hiperfosfatemije u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega: sevelamer hidroklorid

NOVOSTI

- Akupunktura u snižavanju arterijskoga tlaka: randomizirana studija
- Utjecaj molitve "krunice" i joga mantr na autonomne kardiovaskularne ritmove: komparativna studija
- Oscilacije srčane i respiratorne frekvencije; sinhroniziraju se za vrijeme recitiranja poezije
- Valsartan u japanskoj populaciji hipertoničara i bolesnika s kardiovaskularnom bolesti (JIKEI HEART STUDY): randomizirana otvorena studija slijepih ishoda.
- Dvadesetešestotjedno, prospektivno, otvoreno, nekontrolirano, multicentrično istraživanje učinkovitosti rastuće doze trandolapрила na promjenu arterijskog tlaka u neliječenih i liječenih odraslih hipertoničara (TRAIL)
- Suvišak aldosterona i rezistentna hipertenzija prema 24-satnoj kontroli arterijskoga tlaka
- Rizik pogoršanja bubrežne funkcije nakon kolonoskopije: priprema pacijenata peroralnim natrijevim fosfatom ili polietilen-glikolom – kohortna studija

Smjernice za liječenje infekcija mokraćnog sustava – 1.dio

USPJESI

Primjena ultrazvuka srca – tkivnog doplera u procjeni diastoličke disfunkcije u bolesnika sa srčanim zatajenjem i normalnom ejeksijskom frakcijom – članak dr. Maria Kašnera u časopisu *Circulation* i dobivanje *Research Grant* za 2008

HINEKA, bilten s novostima iz hipertenzije, nefrologije i kardiologije. Izlazi tromjesečno.

ISSN 1333-4514

Glasnik Hrvatskog društva za hipertenziju

Urednici: Bojan Jelaković, Duško Kuzmanić

Uredništvo: Gordana Boršo, Bruno Buljević, Nikolina Bašić-Jukić, Krešimir Galešić, Bojan Jelaković, Mario Kašner, Duško Kuzmanić, Petar Kes, Mario Laganović, Davor Miličić, Ivan Pećin, Željko Reiner, Tomislav Rončević, Mirko Vdović, Jadranka Sertić, Antun Šmalcelj, Tajana Željšković

Izdavač: Društvo za razvitak nefrologije "Prof.dr.Milovan Radonić", Zagreb, Siget 22a

Grafički dizajn: Bojan Jelaković, Mario Kašner

Tisak: Interprint

Naklada: 3000 primjeraka

HINEKA je također dostupna na www.eh-uh2000.org

Ovaj broj tiskan je i distribuiran ljubaznošću i uz pomoć ABBOTT LABORATORIES S.A. Predstavništvo za Hrvatsku.

Naslovna stranica: Ivan Lacković Croatia (1932-2004) *Regnum regno non praescribit leges.*

Slikar koji je rođen u malom podravskom mjestu Batinske, a radom i imenom proslavio je svoj kraj i zemlju. Naslov ove slike koji kao i stih nalazimo i u Matoševoj pjesmi *Pri svetom kralju* iz 1910. godine jasna je poruka malog, ali ponosnog naroda. Nije teško zamisliti kako bi bolje bilo kada bi se toga držali na svim razinama i u svim životnim situacijama.

Poštovani čitatelji,

na koncu još jedne uspješne godine uspjeli smo realizirati i ovaj dvobroj *Hineke*. Priprema i uređivanje išli su paralelno s pripremom hrvatskoga prijevoda smjernica ESH/ESC za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije iz 2007. godine tako da se ispričavamo na tiskarskim i pravopisnim propustima. Žurili smo s ovim brojem jer smo ga željeli podijeliti na godišnjoj skupštini društva pa su radovi uglavnom onakvi kakve su poslali autori. Kao što je spomenuto Hrvatsko društvo za hipertenziju je zajedno s Hrvatskim kardiološkim društvom prevelo nove ESH/ESC smjernice i one će također uskoro biti u vašim rukama. Prošle ESH/ESC smjernice iz 2003. godine prevela je i pripremila Radna skupina za hipertenziju Hrvatskoga kardiološkog društva, no zahvaljujući novoj upravi Hrvatskoga društva za hipertenziju (koja sada i više nije tako nova, i iza koje se vide bez lažne skromnosti lijepi rezultati) ove smo pripremili zajedno, štoviše imajući pritom inicijativu. Suradnja ova dva stručna društva je dobra i na taj način također u skladu s trendom i preporukama naših krovnih europskih udurga.

Od brojnih sastanaka koje smo imali ove godine svakako treba istaknuti prvi službeni Godišnji sastanak koji je bio održan u Koprivnici. Sastanak je bio iznimno uspješan zahvaljujući entuzijazmu i angažmanu kolega iz Opće bolnice „Dr. Tomislav Bardek“ iz Koprivnice i na prvom mjestu **dr. Branka Heinricha**, te pomoći brojnih sponzora od kojih svakako treba istaknuti, da tako kažemo i u neku ruku domaćina, *Belupo* koji je bio glavni sponzor. Sastanak je bio na visokoj stručnoj razini, a između ostaloga važno je spomenuti svije stvari. Bilo je dosta riječi o promjenama životnih navika i o **Nacionalnom programu za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli** kojeg je naše društvo jedan od inicijatora. Po prvi puta na našem sastanku smo imali predstavnike prehrambene industrije – „**Podravku**“ i štoviše, cijeli simpozij je zahvaljujući njihovoj ljubaznosti bio održan u njihovoj lijepoj zgradi. Upravo kako je rekao **prim.dr. Skupnjak** važno je stvoriti tzv. „**interesnu alijansu**“ između medicinske struke i industrije u nastojanjima da se što je više moguće smanji dokazan poguban utjecaj na zdravlje. Druga stvar koju želimo podvući je **osnivanje Društva medicinskih sestara za hipertenziju**. Uspjeh u liječenju hipertoničara je moguć jedino uz koordiniran rad liječnika, medicinske sestre i bolesnika. Vrijedno je i ne smije se preskočiti u osvrtu na Godišnji sastanak izvještaj o radu **Savjetovaništa za hipertoničare** koje uspješno radi pod vodstvom **prof. Galešića i vms. Baričević** sa suradnicima u KB Dubrava. To je primjer na kojem mnogi od nas trebaju učiti. Jasno, na sastanku je bilo dosta govora o novim smjernicama. Kao gosti sastanku su nazočili i predsjednica **Slovenskoga društva za hipertenziju** dr. Jana Brguljan i eminentni hipertenzilog iz Slovenije dr. Rok Acceto. Želja nam je uspostaviti što čvršću suradnju. Kako bi predavanja koja su bila održana na Godišnjem sastanku bila dostupna svima, odlučili smo ih tiskati u ovom broju *Hineke*.

Osim tih članaka, sigurno ćete uživati u čitanju i razmišljanju o utjecaju akupunkture, molitve i mantr, te poezije na vrijednosti arterijskoga tlaka. Vjerujemo kako će vam pažnju privući i članci i kontroverze o primarnom aldosteronizmu, lizinoprilu i nekim novim studijama. Također, u nekoliko sljedećih brojeva objavit ćemo i izvratke iz smjernica o liječenju uroinfekcija. I do sada smo u *Hineki* tiskali i članke i osvrte vezane uz **dijalizirane i transplanzirane bolesnike**, a od ovog broja to će biti i redovito, pogotovo jer je na nedavno održanoj skupštini Hrvatskoga društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju podržana i prihvaćena ta ideja potaknuta od predsjednika društva prof. dr. Kesa.

Na kraju, ponovo s veseljem i radošću možemo izvijestiti o dva lijepa uspjeha naših članova. Prvi je onaj koji je postigla **vms. Mirjana Mihalić** na Europskom kongresu sestara nefrologije, dijalize i transplantacije gdje je osvojila nagradu kongresa za rad u kojem potiče na razmišljanja o mogućim, i često previđenim zamkama tradicionalne medicine. Taj rad je bio potaknut recentnim rezultatima istraživanja o etiologiji endemske nefropatije, a diploma koju je dobila nalazi se na poleđini ovoga broja. Drugi lijepi uspjeh je postigao **dr. Mario Kašner**, zagrebački đak koji zadnjih nekoliko godina vrlo uspješno sam krči svoj put u Charite klinici u Berlinu i završava specijalizaciju iz interne medicine/kardiologije. Ove godine dr. Kašner objavio je članak u časopisu *Circulation* koji možete vidjeti u ovom broju, a osvojio je lijepo europsko priznanje **European Association of Echocardiography – Research Grant for 2008**! Pozivamo vas da nas izvijestite o svojim uspjesima, planovima i nastojanjima, te isto tako da svoje prijedloge, ali i priloge šaljete u uredništvo *Hineke*.

Želimo vam sve najbolje za nadolazeće blagdane, te uspješnu i sretnu Novu 2008.

Bojan Jelaković
Duško Kuzmanić

AKTIVNOSTI HRVATSKOGA DRUŠTVA ZA HIPERTENZIJU TIJEKOM 2007.GODINE

*Duško Kuzmanić, prof.dr.sc
predsjednik HDH*

Hrvatsko društvo za hipertenziju (HDH) nastavilo je svoju djelatnost iz prethodnog razdoblja, te je bilo angažirano u nizu stručnih sastanaka, dijelom organiziranih uz pokroviteljstvo farmaceutskih tvrtki. U rano proljeće 2007.g. (03-10.03.) Bojan Jelaković sudjelovao je na tečaju iz hipertenzije (ESH Advanced Course on Hypertension) u Sestrieru (Italija) pod vodstvom Europskoga društva za hipertenziju namjenjenom kolegama koji se bave hipertenzijom te posjeduju primjereno znanje i iskustvo. U ožujku i travnju održani su stručni sastanci Društva u Šibeniku i na Plitvičkim jezerima pod pokroviteljstvom tvrtki Novartis i Abbott. Predavanja su obuhvaćala liječenje hipertenzije blokatorima angiotenzinskih receptora, značenje i liječenje hiperlipidemije kao faktora kardiovaskularnog rizika, te učinci antihipertenzivnih lijekova na pojavu novonastale šećerne bolesti. Članovi Društva bili su aktivni sudionici 6. Hrvatskog kongresa o aterosklerozi, a jedna od tema je bilo stvaranje nacionalnog programa smanjenog unosa soli, kao jednog od čimbenika u genezi arterijske hipertenzije. U svibnju 2007.g., a u sklopu obilježavanja Svjetskoga dana hipertenzije pod pokroviteljstvom farmaceutske tvrtke GlaxoSmithKline održan je stručni sastanak u Vodicama, a bio je posvećen ulozi i djelotvornosti antagonista kalcijevih kanala u liječenju hipertenzije, te metaboličkom sindromu.

Sastanak Europskog društva za hipertenziju (ESH) održan je u lipnju u Milanu na kojem su aktivno sudjelovali brojni članovi HDH. Potrebno ja posebno istaći da je mlada kolegica dr. Živka Dika primila prestižnu međunarodnu nagradu za mlade istraživače „The Jiri Widimsky Sr. Award“. Naslov njenog rada je „Prevalence, treatment and control of hypertension in endemic nephropathy“.

I ove godine dvoje mladih kolega (Ž. Dika, I. Horvatić) sudjelovalo je na edukacijskom tečaju Hypertension Summer School, održanom u rujnu u Olympia, Grčka. U listopadu 2007.g. članovi Društva aktivno su sudjelovali na stručnom sastanku u Krakovu (Poljska), koji je okupio brojne kolege iz centralne i istočne Europe (Central European Meeting on Hypertension), a bio je također organiziran u suradnji s ESH. Isti mjesec održan je vrlo uspješan godišnji sastanak HDH u Koprivnici. U dvodnevnom skupu prezentirane su tri cjeline: nefarmakološke mjere u liječenju hipertenzije, novi aspekti u

primarnom aldosteronizmu, te nove smjernice u arterijskoj hipertenziji i zbrinjavanju dijabetičkih bolesnika. Na istom sastanku osnovano je Hrvatsko društvo medicinskih sestara pri HDH uz prezentaciju stručnih radova koji su obuhvaćali značenje i ulogu medicinske sestre u zbrinjavanju hipertoničara. Gosti ovog sastanka bili su kolege iz Slovenskog društva za hipertenziju koji su prezentirali svoja iskustva i istraživanja na polju hipertenzije. Neposredno nakon sastanka u Koprivnici, kolege iz Slovenije imali su svoj nacionalni sastanak u Portorožu na kojem su prisustvovali i članovi našeg Društva.

Iz ovog pregleda razabire se značajna aktivnost HDH koja ne bi bila moguća bez angažmana naših članova i pomoći farmaceutskih tvrtki. Stoga pozivamo sve kolege da se aktivno uključe u rad HDH jer će to doprinijeti kvaliteti rada Društva, a ujedno imati i edukativnu ulogu. Neke od aktivnosti društva u sljedećoj 2008.godini biti će prezentirane na godišnjoj skupštini u prosincu ove godine.

Sa željom još veće i plodonosnije suradnje pozivamo Vas da se uključite u rad Hrvatskog Društva za hipertenziju.

OSNIVAČKA SKUPŠTINA SESTARA HDH – DRUŠTVO MEDICINSKIH SESTARA ZA HIPERTENZIJU

*Mirjana Mihalić, vms.
predsjednica Društva sestara*

Već tijekom održavanja Prvog hrvatskog kongresa o hipertenziji od 10.-12.11. 2006. godine, na kojem je održan i cjelodnevni Simpozij za medicinske sestre, uvidjeli smo potrebu za osnivanjem Društva medicinskih sestara za hipertenziju.

Tako je 11. lipnja 2007. godine Upravni odbor Hrvatskog društva za hipertenziju donio prijedlog o osnivanju Društva medicinskih sestara za hipertenziju. Nakon toga 15.6.2007. godine održan je sastanak inicijalnog odbora.

Osnivačka skupština Društva medicinskih sestara za hipertenziju održana je 20. listopada, 2007.godine na Godišnjem sastanku HDH u Koprivnici. Na skupštini je bilo nazočno 50 kolegica iz gotovo svih krajeva Hrvatske.

Na osnivačkoj skupštini odabrana su radna tijela Društva

- predsjednica Mirjana Mihalić (Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju KBC Zagreb)
- dopredsjednice Gordana Šantek Zlatar (Služba za unutarnje bolesti OB „Dr.Tomislav Bardek“, Koprivnica, i Marijana Baričević (Odjel za nefrologiju KB Dubrava)
- tajnica Katica Gojak (Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju KBC Zagreb)

Plan aktivnosti Društva je:

- edukacija medicinskih sestara
- edukacija bolesnika (brošure, edukativni materijali...)
- organiziranje „klubova-savjetovališta hipertoničara“
- suradnja sa srodnim hrvatskim društvima
- povezivanje sa srodnim međunarodnim društvima
- aktivnija suradnja s liječničkim stručnim društvima.

Već su na ovom sastanku u sklopu programa HDH bila dva predavanja koja smo održale (Baričević, Mihalić).

Cilj društva je istaknuti mjesto i ulogu medicinske sestre u zbrinjavanju hipertoničara koja do sada nije dovoljno istaknuta, a čime će se povećati suradljivost bolesnika i liječnika.

KALENDAR AKTIVNOSTI HRVATSKOGA DRUŠTVA ZA HIPERTENZIJU ZA 2008.GODINU I KALENDAR NEKIH OD ZANIMLJIVIJIH MEĐUNARODNIH SKUPOVA

*Mario Laganović, tajnik HDH
Duško Kuzmanić, predsjednik HDH*

Siječanj/veljača

ESH Advanced Course on Hypertension*

Svjetski tjedan borbe protiv soli u suradnji s WASH programom**
„Salt awareness week“

Sol i hipertenzija – stručni skup, Hrvatski liječnički zbor, Zagreb

Ožujak

Nefrologija danas: Bubrezi i hipertenzija – 7.3.2008. Hrvatski liječnički zbor, Zagreb

Travanj

5. Hrvatski kongres nefrologije, dijalize i transplantacije -
18.-21.4.2008. Bol

Svibanj

Svjetski dan hipertenzije - World Hypertension Day** 17.5.2008.
Stručni sastanak HDH *

Lipanj

Zajednički europski i svjetski kongres o hipertenziji ESH/ISH
Meeting
14.-19.6.2008. Berlin, Njemačka

Rujan

Hypertension Summer School - Grenoble, Francuska

Listopad

Godišnji sastanak HDH - Rijeka/Opatija

Studeni

Stručni sastanak HDH*

Prosinac

Godišnja skupština HDH, Hrvatski liječnički zbor, Zagreb

Stručni sastanci u svijetu 2008.

- International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension and Dyslipidemia, Budapest 7-10.2.2008.
- 2nd International Conference on Hypertension, Lipids, Diabetes and Stroke Prevention, Prague 6-8.3.2008.
- 1st International Congress on Prehypertension and Cardiometabolic Risk, Prague 9-12.4.2008.
- 23rd Annual Meeting of the American Society of Hypertension (ASH), New Orleans, 14-17.5.2008.
- ERA-EDTA Congress, Stockholm, Sweden, 10-13.5.2008.
- Diabetes and the Kidney, ISN Nexus, Dublin, 26-29.6.2008.
- 2nd International Symposium on Pheochromocytoma, Cambridge, 17-20.9.2008.
- 2nd World Congress on Controversies in Diabetes, Obesity and Hypertension, Barcelona 29.10.-2.11.2008.

** predviđeno obilježavanje u više gradova i mjesta u Hrvatskoj

* mjesto održavanja i točni datumi bit će naknadno objavljeni

1. PRIMARNI ALDOSTERONIZAM

1.1. Je li prevalencija primarnog aldosteronizma zaista precijenjena?

*Mirjana Sabljar Matovinović, prof.dr.sc.
KB Merkur, Zagreb*

Jedna od tema predavanja na I Hrvatskom kongresu o arterijskoj hipertenziji održanom 2006. u Zagrebu bila je „Da li je učestalost primarnog aldosteronizma podcijenjena?“. Samo godinu dana nakon toga, na godišnjem sastanku Društva za hipertenziju u Koprivnici, ponovno se govorilo o primarnom aldosteronizmu ali sa suprotnog stajališta „Da li je prevalencija primarnog aldosteronizma zaista precijenjena?“. U rujnu 2007 D.A. Calhoun (1) i N. Kaplan (2) iznijeli su svoja mišljenja o „epidemiji“ primarnog aldosteronizma (PA), prvi smatrajući da „epidemija“ PA postoji a drugi da je nema. (1,2). U studenom 2007. Paul Padfield i Richard Gordon s Michaelom Stowasserom iznijeli su svoja potpuno oprečna stajališta o potrebi sustavnog probira bolesnika s hipertenzijom zbog sumnje na PA (3,4).

Sve u svemu, kako su to organizatori Kongresa i sastanka Društva za hipertenziju pravilno primijetili, primarni aldosteronizam postao je vrlo aktualnom temom s nesukladnim mišljenjima glede njegove prevalencije. Čovjek se može zapitati zbog čega se vode tolike rasprave o prevalenciji primarnog aldosteronizma i zašto čelni ljudi u hipertenziji suprotstavljaju svoja mišljenja? Osim toga, kako to da rezultate istih istraživanja istraživači i kliničari tumače na različite načine, već prema tome, da li smatraju prevalenciju primarnog aldosteronizma podcijenjenom ili precijenjenom?

Prvo, zašto toliko rasprave i suprotnih mišljenja? Da li je u bolesnika s hipertenzijom PA uistinu toliko klinički značajan? Odgovori na ta pitanja utemeljeni su na rezultatima recentnih laboratorijskih, epidemioloških i kliničkih istraživanja. Potpuno je jasno da se hipertenzija kao glavni čimbenik kardiovaskularnog rizika doživotno mora liječiti, često s nesigurnim rezultatom što se tiče kontrole i regulacije tlaka i posljedičnog smanjenja kardiovaskularnih komplikacija i smrti. S druge strane, hipertenzija uzrokovana PA ne samo da se može uspješno liječiti antagonistima receptora za aldosteron, već se može kirurški izliječiti ako je uzrokovana adenomom koji autonomno luči aldosteron. Rezultati četiri velikih istraživanja – RALES (5), EPHEsus, 4E i posthoc analiza skupine bolesnika ASCOT studije koji su kao četvrti lijek u liječenju hipertenzije uzimali spironolakton (6), pokazali su da se kardiovaskularne komplikacije i smrt smanjuju a hipertenzija bolje regulira primjenom antagonista receptora za aldosteron – spironolaktona ili eplerenona. Ne ulazeći u analizu spomenutih istraživanja (jer to nije ni predmet ovog teksta) treba istaknuti

da su spomenuti rezultati potvrdili mjesto aldosterona i učinak njegove blokade u patofiziologiji oštećenja kardiovaskularnog sustava. Ukratko, endotelijalna disfunkcija obilježena je smanjenom aktivnošću sintetaze nitričnog oksida što predskazuje kardiovaskularni rizik. Aldosteron smanjuje biorasploživni nitrični oksid (NO) a NO smanjuje sintezu aldosterona. U ljudi povećana koncentracija aldosterona smanjuje popustljivost krvnih žila u hipertenziji. Bolesnici s PA imaju veći stupanj endotelijalne disfunkcije od bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. Primjena antagonista receptora za aldosteron smanjuje stupanj endotelijalne disfunkcije. Uz svoju osnovnu fiziološku funkciju kao mineralokortikoid - održavanje homeostaze natrija, aldosteron inducira upalnu reakciju, hipertrofiju lijeve klijetke i fibrozu u srcu, upalnu reakciju u bubrezima i preoblikovanje krvnih žila. Dok još patofiziološki učinci aldosterona nisu bili toliko poznati, smatralo se da je hipertenzija uzrokovana PA relativno benigna jer je u tom obliku hipertenzije osovina renina-angiotenzina suprimirana. Naime, fiziološki efektor reninskog angiotenzinskog sustava, angiotenzin II, ima važnu ulogu u preoblikovanju i oštećenju struktura kardiovaskularnog sustava i bubrega što bi, u slučaju supresije sustava, značilo da će kardiovaskularne promjene biti manje. ako je sustav suprimiran. Drugim riječima, brojna su istraživanja pokazala da autonomna sekrecija aldosterona ne samo što uzrokuje hipertenziju, nego da aldosteron ima čitav niz neželjenih učinaka na kardiovaskularni sustav uključujući i bubrege tj. povećava učestalost moždanog udara, infarkta miokarda, fibrilacije atrijske, oštećenja bubrega i hipertenzivnih kriza (7, 8).

Prema tome podaci o stvarnoj prevalenciji primarnog aldosteronizma od izuzetnog su kliničkog značenja ne samo zato što je bolest lječiva i potencijalno izlječiva već i zato što aldosteron doprinosi težini hipertenzije, kardiovaskularnim komplikacijama i oštećenju bubrega. Osim toga, podaci o prevalenciji PA u općoj populaciji bolesnika s hipertenzijom bitni su jer utječu na odluku o primjeni testa probira i na selekciju bolesnika za probir. Ukoliko je, naime, prevalencija PA uistinu velika- epidemijskih razmjera $\geq 20\%$ tada je sustavna primjena testova probira u populaciji bolesnika s hipertenzijom u potpunosti opravdana kao i svi troškovi i neugode za pacijenta. Ako je, s druge strane, prevalencija PA niska tada sustavna primjena testova probira dovodi do pretjeranog broja lažno pozitivnih nalaza, do velikih i neopravdanih troškova i do izlaganja bolesnika nepotrebnim pregledima. Osnovni test probira jest određivanje omjera između koncentracije aldosterona u plazmi i reninske aktivnosti plazme (Aldo/RAP). Taj omjer mora biti velik, jer se autonomnom sekrecijom aldosterona suprimira lučenje renina. Problem testa probira komplicira se i time što oko jedne četvrtine bolesnika

s esencijalnom hipertenzijom ima niske vrijednosti RAP (tkz. niskoreninemična esencijalna hipertenzija) zbog čega omjer može biti lažno visok. Da bi prevladali taj problem neki od istraživača traže da donja granica RAP ima zadane vrijednosti što vrijedi i za donju granicu aldosterona.

Podaci o prevalenciji PA u analiziranim skupinama bolesnika prikazani su na modificiranoj Tablici 1. Analizom tih podataka vidljivo je

- Skupine bolesnika s hipertenzijom u kojima je određivana omjer Aldo/RAP su selekcionirane na način da se radi o bolesnicima koji su upućeni specijalistima za hipertenziju i/ili u specijalizirane ustanove za liječenje i dijagnosticiranje hipertenzije te imaju težu ili na terapiju rezistentnu hipertenziju. Zbog toga se rezultati ne mogu ekstrapolirati na cijelu – opću populaciju bolesnika s hipertenzijom u kojoj je ipak hipertenzija blaža.
- Broj analiziranih bolesnika po skupinama nije baš velik ako se uzme u obzir veličina opće populacije s hipertenzijom
- Probir je temeljen isključivo na omjeru Aldo/RAP, koji je često analiziran samo jednokratno.
- Probir se ne može temeljiti na malom broju određivanja omjera Aldo/RAP jer rezultat u pojedinca može varirati i ovisiti o vremenu kada se određuje, položaju, prehrani itd
- U pojedinim istraživanjima nakon određivanja Aldo/RAP omjera daljnji dijagnostički postupak nije uključivao potvrđne testove kojima se dokazuje autonomija u lučenju aldosterona, odnosno njihov rezultat nije utjecao na daljnji postupak.
- Testovi za određivanje Aldo/RAP omjera različitih su proizvođača i izvode se u mnogim ustanovama gdje kontrola kvalitete nije tako striktna kao u istraživačkim laboratorijima
- u ranim istraživanjima (1967 – 1988) prevalencija PA bila je 1-2% što je najvjerojatnije posljedica provođenja dijagnostičkog postupka samo u bolesnika s hipertenzijom i hipokalemijom. Pokazalo se, međutim, da velik dio bolesnika s PA ima normokalemiju, posebice ako je PA posljedica idiopatske bilateralne hiperplazije nadbubrežne žlijezde
- U to vrijeme test probira nije sustavno primjenjivan odnosno nije ga bilo
- podaci o prevalenciji mogu biti različiti

ovisno o tome da li su dobiveni analizom isključivo bolesnika s adenomom koji autonomno luči aldosteron (M. Conn) ili i bolesnika s Connovom bolešću i idiopatskim aldosteronizmom (bilateralnom ili rijetko unilateralnom hiperplazijom kore nadbubrežne žlijezde). Valja spomenuti da se stvar komplicira i time što neki smatraju da PA uzrokovan bilateralnom hipertenzijom nije posljedica autonomne sekrecije aldosterona već pretjerane osjetljivosti kore nadbubrežne žlijezde na agiotenzin II.

- iz gore navedenog proizlazi da “epidemija” PA nije posljedica stvarnog porasta prevalencije već metodoloških razlika u obradi. Prema nekima vjerojatno je da je prevalencija oko 10% opće populacije s hipertenzijom, dok drugi tu brojku smatraju pretjeranom.

Rezultati triju novih istraživanja iz 2006. i 2007. značajni su za određivanje prevalencije PA u bolesnika s hipertenzijom (9, 10, 11). Rossi i sur. objavili su 2006 rezultate PAPPY (Primary Aldosteronism Prevalence in Hypertensives) istraživanja, prospektivnog istraživanja prevalencije PA u 14 specijaliziranih ustanova za hipertenziju širom Italije. Cilj istraživanja bio je utvrditi

Tablica 1. Prevalencija autonomnog hiperaldosteronizma i adenoma koji luči aldosteron (APA) u Aldo/RAP testiranih bolesnika

<i>Kaplan NM, Hypertension 2007:50:454- modificirano</i>						
Istraživanje	N	populacija	A/RAP vrijednost	% od N	potvrđni test%	dokazan APA %
Hiramatsu, 1981	349	S	40	7.4	NP	2.6
Gordon, 1993	199	S	30	20.0	8.5	2.5
Lim, 1999	125	LOM	27	14.0	NP	NP
Lim, 2000	495	S	27	16.6	9.2	0.4
Nishikawa, 2000	1020	S	20	6.6	NP	4.2
Loh, 2000	350	S	20 (+PA>15)	18.0	4.6	1.7
Rayner, 2000	216	S	36 (+PA>36)	32.0	NP	2.3
Fardella, 2000	305	LOM	25	9.5	4.9	0.3
Douma, 2001	978	S	30 (+AI)	21.2	21.8	NP
Rossi, 2002	1046	S	35	12.8	6.3	1.5
Hood, 2002	835	LOM	40	12.3	NP	0.7
Mulatero, 2004	2160	S	50	10.6	7.0	1.6
Bernini, 2002	125	INC	112	5.5	4.0	0.8
Calhoun, 2002	88	S	20	NP	20.4	NP
Girerd, 2003	143	S	NR	39	NP	6
Fogari, 2003	750	LOM	25	12	6	2
Strauch, 2003	403	S	50	21.6	19	6,5
Stowasser, 2003	300	S	30	18.6	17.7	5
Mosso, 2003	609	LOM	25	10.2	6.1	0
Oliveri, 2004	287	LOM	50	32.4	NP	NP
Giachetti, 2003	157	S	40 (+PA>7)	38.8	100	16.5
Williams, 2006	347	LOM/S	25 (+PA>8)	7.5	3.2	NP
Rossi, 2006	1125	S	40	11.2	NP	4.8
Umpierrez, 2007	100	S	30	34	14	NP

N= broj bolesnika, NP= nije poznato, LOM populacija liječnika opće medicine, S= selekcionirana populacija; Aldo ng/dl/ RAPng/ml/sat= Aldo/RAP

prevalenciju PA u bolesnika s novo (unutar 6 mjeseci od upućivanja u specijaliziranu ustanovu) postavljenom dijagnozom hipertenzije. Konzekutivni bolesnici s hipertenzijom pripremljeni su za test probira na način da su najmanje 6 tjedana prije testa iz terapije isključeni antagonisti receptora za aldosteron dok su diuretici, blokatori beta adrenergičkih receptora, ACEI, antagonisti receptora za AII isključeni 2 tjedna prije testa dok su dugodjelujući antagonisti kalcija i doksazosin su ostavljeni. Bolesnicima su određeni kalij, natrij u serumu i u 24 -satnom urinu a omjer Aldo/RAP određivan je bazalno u sjedećem položaju i nakon 50 mg kaptoprila. U svih ispitanika s omjerom Aldo/RAP ≥ 40 prije kaptoprila i/ili ≥ 30 nakon kaptoprila, te vjerojatnošću za PA izračunatoj logističkom diskriminantnom funkcijom ≥ 50 učinjen je potvrdni test s 2 litre fiziološke otopine kroz 4 sata. Međutim rezultat tog testa potvrde nije utjecao na daljnji dijagnostički postupak već je dijagnostički postupak nastavljen temeljem gore navedene vrijednosti omjera odnosno logističke diskriminantne analize. U daljnjem dijagnostičkom postupku određena je ili selektivna vrijednost aldosterona iz adrenalne vene ili adrenalnokortikalna scintigrafija s ¹³¹J-norkolesterolom sa supresijom deksametazonom, nakon čega CT ili MR. Dijagnoza je definitivno postavljena patohistološkom analizom tumora nadbubrežne žlijezde i smanjenjem tlaka nakon operacije. PA imalo je 126 od 1125 bolesnika s hipertenzijom uključenih u istraživanje i to adenom 72 (4.8% od ukupne populacije) i 54 (6,4% od ukupne populacije) idiopatski hiperaldosteronizam. Adenomi su češće nađeni u centrima gdje je selektivno određivana koncentracija aldosterona iz adrenalnih vena ($p=0.002$). U zaključku je navedeno da je prevalencija adenoma koji autonomno luče aldosteron 4.8% u skupini bolesnika s novo otkrivenom hipertenzijom te da je određivanje selektivnih aldosterona bitno za dijagnozu.

Proučavajući komentare rezultata PAPY istraživanja N. Kaplana i DA Calhouna vidi se kako se isti podaci tumače na dva različita načina, ovisno o tome što misle o prevalenciji PA.

Prema mišljenju Normana Kaplana koji smatra da nema „epidemije“ PA, ukupna prevalencija PA u bolesnika s hipertenzijom 11.2% (4.8%+6.4%) nađena u PAPY istraživanju nije stvarna. Svoje mišljenje temelji na slijedećim zapažanjima:

- Bolesnici uključeni u istraživanje upućeni su od obiteljskog liječnika zbog sumnje na PA ili zbog teže hipertenzije (time je populacija selekcionirana)
- Omjer Aldo/RAP izračunat je samo prije i poslije kaptoprilskog testa, a poznato je da je varijabilnost testa značajna
- potvrdni testovi za dokaz autonomne sekrecije aldosterona nisu utjecali na odluku o daljnjoj dijagnostičkoj obradi.

- Kao potvrdni test primjenjen je kaptoprilski test koji nije vrednovan u usporedbi sa standardnim potvrdnim testom fiziološkom otopinom.
- u samo 43/126 ispitanika određeni su selektivni hormoni iz vena nadbubrežnih žlijezda, u ostalih je lateralizacija potvrđena nalazom pozitivne scintigrafije nabubrežne žlijezde s ¹³¹J norkolesterolom
- gotovo se svi radiolozi slažu da se metodama oslikavanja patološke promjene na nadbubrežnim žlijezdama precizno mogu definirati u ~ 50% bolesnika s PA

Istovremeno David A. Calhoun koji smatra da postoji „epidemija“ PA te interpretira neke podatke iz PAPY istraživanja na drugi način, smatrajući da:

- Populacije nije selekcionirana – u istraživanje su uključeni bolesnici s novonastalom hipertenzijom dijagnosticiranom unutar 6 mjeseci koje su obiteljski liječnici uputili u specijalizirane ustanove radi dijagnoze i liječenje hipertenzije te se podaci o prevalenciji mogu ekstrapolirati na cijelu populaciju bolesnika s hipertenzijom.
- Rezultat Aldo/RAP ≥ 40 , Aldo/RAP nakon kaptoprilskog testa od ≥ 30 i rezultat procjene vjerojatnosti PA utemeljenog na vrednovanoj multivarijatnoj logističkoj diskriminantnoj analizi $\geq 0,50$ dovoljni su za daljnju obradu (a ne supresijski) test s fiziološkom otopinom koji je učinjen u samo 317/1125)

Drugo značajno istraživanje prevalencije PA u općoj populaciji bolesnika s hipertenzijom posebno je po tome što su iz istraživanja isključeni svi bolesnici s hipokalemijom (10). Cilj istraživanja bio je utvrditi prevalenciju PA u 347 ispitanika populaciji s blagom i umjernom hipertenzijom bez hipokalemije uz kontrolnu skupinu od 118 ispitanika s normalnim krvnim tlakom. Ispitanici su regrutirani putem pošte, od drugih ispitanika, oglasa u novinama i “reklama” u poštanskim sanducima. Isključni kriteriji bili su: dijastolički tlak > 110 , hipokalemija, liječenje blokatorima RAS u posljednjih 3 mjeseca i β blokatori posljednja 3-4 tjedna. 2-4 tjedana prije istraživanja bolesnici su bili bez terapije. Aldo/RAP i aldo/serum određivani su nakon 7 dana dijete bogate i nakon 7 dana dijete siromašne solju. Omjer Aldo/RAP > 25 nađen je u 68/347 (20%), nakon uključivanja kriterija aldo >8 ng/dl u samo 26/347(7.5%). Nakon dodatka potvrdnog testa za dijagnozu aldosteron u mokraći $> 17 \mu\text{g}/24$ sata u samo 3.2% ili samo je 11/347 ispitanika zadovoljilo kriterije za dijagnozu PA. U zaključku se navodi da je prevalencija PA u skupini ne-selekcioniranih bolesnika bez hipokalemije s blagom do umjerenom hipertenzijom 3.2%. Rezultati ovog istraživanja govore

u prilog manje prevalencije PA u općoj populaciji bolesnika s umjerenom i blagom hipertenzijom. Treba istaknuti da su ispitanici bili selekcionirani prema kalemiji (oni s hipokalemijom su isključeni iz istraživanja). Naime kako ipak značajan dio bolesnika s PA ima hipokalemiju postotak od 3.2% dobio u ovom istraživanju vjerojatno je suviše nizak.

Prevalencija PA u bolesnika s DM i rezistentnom hipertenzijom ispitana je u 100 bolesnika s DM tipa 2 i rezistentnom hipertenzijom definiranoj kao RR >140/90 unatoč liječenju s tri različita antihipertenzivna lijeka (11). 95% bolesnika bili su crne rase. Dijagnostički postupak za dokazivanje PA nastavljen je ako je omjer Aldo/RAP bio >30. Dijagnostički postupak nastavljen je ili testom peroralnog opterećenja solju kroz 3 dana, kada je mjerena količina aldosterona u urinu (dijagnostički kriterij aldosteron u urinu > 12 µg) ili testom opterećenja fiziološkom otopinom kroz 4 sata, kada je dijagnostički kriterij bila vrijednost aldosterona u plazmi > 5 ng/dl. Prema rezultatima prevalencija PA u šećernoj bolesti tipa 2 s rezistentnom hipertenzijom je velika i iznosi 14%. Stoga bi, prema mišljenju autora, takve skupine bolesnika obvezno trebalo testirati na PA.

I na kraju kako odgovoriti na pitanje: "Je li prevalencija primarnog aldosteronizma zaista precijenjena? ..". Odgovor može biti i da i ne jer sa sadašnjim znanjem o prevalenciji odgovor nije jednoznačan. Primarni aldosteronizam je u svakom slučaju češći nego se to prije mislilo, što je najvjerojatnije posljedica sustavne primjene relativno jednostavnog testa probira tj omjera Aldo/RAP. Prevalencija je veća u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom, u bolesnika s teškom hipertenzijom te u onih s hipertenzijom i hipokalemijom. U nekim dijelovima svijeta omjer se rutinski mjeri u barem dva navrata u svakog bolesnika s hipertenzijom. U drugim dijelovima svijeta probir je ograničen na one skupine bolesnika s hipertenzijom gdje se očekuje veća prevalencija. Prema onima koji smatraju da je prevalencija PA u bolesnika s visokim tlakom velika, PA se može naći u 10% opće populacije bolesnik s hipertenzijom, dok oni suprotna mišljenja smatraju da je taj postotak niži (1,2).

LITERATURA

1. Calhoun DA, Kaplan NM. Is There an Unrecognized Epidemic of Primary Aldosteronism? (Pro). *Hypertension* 2007; 50: 447 – 453
2. Kaplan NM, Calhoun DA. Is there an Unrecognized Epidemic of Primary Aldosteronism? (Contra) *Hypertension* 2007; 50: 454-458
3. Padfield P. Primary aldosteronism: the case against screening. *Nature Clin Practice Nephrol* 2007; 3: 580 – 581
4. Gordon RD, Stowasser M. Primary aldosteronism: the case for screening. *Nature Clin Practice Nephrol* 2007; 3: 582 – 583
5. Pitt B, Zannad F, Remme WJ i sur. for The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. Blockade of aldosterone receptors by spi-

- ronolactone, in addition to standard therapy, substantially reduces the risk of both morbidity and death among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-717
6. Chapman N, Dobson J, Wilson S, i sur. Effects of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. On behalf of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Investigators (ASCOT); *Hypertension* 2007; 49: 839 – 845
7. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, i sur. Renal damage in primary aldosteronism. *Hypertension* 2006;48:232-238
8. Brown N. Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 235-241
9. Rossi GP, Bernini G, Caliumi Ch, i sur. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293 – 2300
10. Williams JS, Williams GH, Raji A, Jeunemaitre X, Brown NJ, Hopkins PN. Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Human Hypertens* 2006; 20: 129 – 136
11. Umpierrez GE, Cantey P, Smiley A i sur. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. *Diabetes Care* 2007; 30: 1699 – 1703

1.2. Omjer aldosteron – reninska aktivnost u plazmi (OAR) kao test probira za primarni aldosteronizam (PA) u bolesnika s refrakternom hipertenzijom (RH)

Jelena Kos, dr.med.

i suradnici: A.Kovač-Pečić, B.Jelaković, D.Kuzmanić, M.Barešić, I.Pećin, T.Željčević-Vrkić, M.Laganović, V.Kušec
KBC Rebro, Zagreb

Uvod: Novije studije ukazuju da je incidencija primarnog aldosteronizma viša nego što se do sada mislilo. Još uvijek nije usuglašeno mišljenje o dijagnostičkom postupku, a nekoliko autora preporučuje OAR kao pouzdan test probir *Cilj* ovoga rada je utvrditi dijagnostičku vrijednost OAR kao test probira za PA u bolesnika s refrakternom hipertenzijom.

Bolesnici i metode: Istraživanjem smo obuhvatili 169 bolesnika s refrakternom hipertenzijom (RR>140/90 mmHg unatoč 3 optimalno dozirana antihipertenziva) koji su liječeni u KBC Zagreb od 1988. do 2004. godine. PA je dijagnosticiran u 53, a esencijalna hipertenzija (EH) u 116 bolesnika. Za vrijeme dijagnostičkog postupka bolesnici nisu primali antihipertenzivnu terapiju. Arterijski tlak mjereno je živinim sfigmomanometrom, reninska aktivnost u plazmi (RAP; ng/ml/h) i serumski aldosteron (SA; pmol/l) određivani su u uvjetima različitog opterećenja solju – na dijete sa 10, 100 i 200 mEq NaCl-a.

Rezultati: Nismo dokazali statistički značajnu razliku u kliničkim i laboratorijskim pokazateljima između bolesnika s PA i EH (p>0.05). Bolesnici s PA imali su niže vrijednosti serumskog kalija i RAP, a više vrijednosti SA (p<0.01) na sve tri dijete. Kao graničnu točku za OAR uzeli smo 900, a to je vrijednost koju su koristili i drugi autori. Osjetljivost je najviša na običnoj dijete (95.8%), što ga čini pogodnim za test pro-

bira, ali je specifičnost niska (39.6%). Aldosteron u 24-satnoj mokraći (ALDO_u) je značajno viši u bolesnika s PA na sve tri djetete ($p < 0.01$). ALDO_u s graničnom točkom 63, određen na dijete bogatoj sa soli (200 mEq NaCl-a) je visoko specifičan (92.8%) te se može koristiti kao potvrdni test za PA.

Zaključak: Prema našim rezultatima, test OAR na običnoj dijete mogao bi se koristiti kao test probira za PA u bolesnika s refraktornom hipertenzijom. Probir bi se mogao vršiti u ambulantnim uvjetima jer je osjetljivost najviša na običnoj dijete. Bolesnicima s ARO > 900 potreban je potvrdni test. Zbog visoke specifičnosti, taj test mogao bi biti aldosteron u 24-satnoj mokraći na dijete s 200 mEq NaCl-a. Bolesnici bi se hospitalizirali samo za taj dio dijagnostičkog algoritma. Time bi se, uz i dalje visoku pouzdanost, ubrzao dijagnostički postupak, skratilo vrijeme hospitalizacije i smanjili ukupni troškovi.

1.3. Od hipokalemije do hiperkalemije - prikaz slučaja

Mario Laganović, mr.sc. dr med
Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, Klinički bolnički centar Zagreb

Bolesnica 58 godina koja niz godina ima povišeni tlak a unazad godinu dana i šećernu bolest. Vrijednosti tlaka su bile dobro kontrolirane uz terapiju do 3/2006 od kada se mjere vrijednosti do 280/120 mmHg. Bolesnica je u Koprivnici započela ambulantnu obradu kojom se nađe hipokalemija (do 2,7 mmol/l) uz relativnu hiperkaliuriju (90 mmol/dU) a na CT-u abdomena ekspanzivna tvorba u desnoj nadbubrežnoj žlijezdi 19x16x25 mm koja može odgovarati adenomu.

Radi daljnje obrade bolesnica je upućena u Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju KBC-a Zagreb. U statusu osim visokog tlaka do 260/120 mmHg, nije nađeno drugog patološkog nalaza. U laboratorijskim nalazima perzistira hipokalemija (2,7 mmol/l), uz uredne parametre bubrežne funkcije (kreatinin 101 μ mol/l, klirens kreatinina 73 ml/mn), relativnu hiperkaliuriju (do 94 mmol/dU) i proteinuriju koja je iznosila do 1,5 g/dU te hiperlipidemiju. Učinjen je aldosteron-reninski omjer na običnoj dijete koji je bio značajno povišen 12275 pmol/ μ g/h (N do 900 pmol/ μ g/h) nakon čega je proveden potvrdni test opterećenjem solju gdje nije nađeno supresije lučenja aldosterona (RAP 0,2-0,1 μ g/l/h, aldosteron 2455-2056 pmol/l) niti stimulacije lučenja renina uz smanjen unos soli i ortostazu kroz 2 sata (RAP <0,1-0,1 μ g/l/h aldosteron 2298-1283 pmol/l). Aldosteron u urinu je bio 124 μ g/dU (N do 90 μ g/dU). Vrijednosti metanefrina i normetanefrina u urinu su bile u granici normale. Hipertenzija je bila III stupnja s promjenama na fundusu oka (gradus II), bubrega (proteinurija) i srcu (hipertrofija lijeve klijetke). Dijagnostika je proširena u smislu isklju-

čivanja ev drugog uzroka sekundarne hipertenzije: nije nađeno asimetrije u protoku MAG 3 na dinamičkoj scintigrafiji bubrega s dekonvolucijom kao niti stenoza renalnih arterija na renalnoj angiografiji. Ekskrecijska urografija učinjena u nastavku angiografije nije pokazala patološkog nalaza na kanalnim sustavima bubrega. Postavljena je dijagnoza primarnog aldosteronizma i bolesnici je savjetovano da se javi u Kliniku za urologiju radi operativnog zahvata. Terapija pri otpustu: Aldactone 200 mg, Ebrantil 3x60 mg, Physiotens 0,4 mg, Lacipil 6 mg, Gopten 2 mg, Novonorm 3x0,5 mg, Lipex 40 mg.

U 7/07 bolesnica je hospitalizirana je u Klinici za urologiju KBC-a Zagreb. U statusu sada prisutne puno niže vrijednosti tlaka (150/80 mmHg), a u laboratorijskim nalazima nađe se azotemija (kreatinin 153 μ mol/l) koja se prati od 3/2007 te uredne vrijednosti kalija (5,2 mmol/l). Učinjena je desnostrana laparoskopna adrenalektomija i bolesnica otpuštena uz preporuku nastavka dosadašnje terapije.

Mjesec dana kasnije bolesnica je ponovo hospitalizirana u OB Koprivnica radi ambulantnog nalaza hiperkalemije do 8,5 mmol/l. Subjektivno bez tegoba. Iz terapije su bili isključeni spironolakton i ACE inhibitor. U laboratorijskim nalazima bilježi se daljna progresija renalne insuficijencije (kreatinin 182-213 μ mol/l, klirens kreatinina 37,8 ml/min), sekundarna hiperuricemija (453 μ mol/l) sada bez patološke proteinurije, uz vrijednosti kalija 7,18-5,16, mmol/l i relativnu hipokaliuriju (54 mmol/dU). UZV bubrega, osim nefrolita lijevo nije pokazivao patoloških promjena. Uz terapiju Ebrantil 30 mg, Physiotens 0,4 mg, Lacipil 4+2 mg, Fursemid 2 tbl sdd, Novonorm 3x0,5 mg, Lipex 20 mg Sorbisterit 3x1 žl., Alopurinol 1 tbl bolesnica je upućena u naš Zavod.

U 9/07 bolesnica je ponovo hospitalizirana u Zavodu za nefrologiju i arterijsku hipertenziju. Tijekom boravka oscilirajućih vrijednosti arterijskog tlaka (130/90-170/110 mmHg), stacionarnog nalaza renalne funkcije (kreatinin 174-183 μ mol/l, klirens kreatinina 45,9-34,4 ml/min), ponovo bez nalaza patološke proteinurije (0,29-0,15 g/dU, mikroalbuminurija 27,16 mg/dU) te urednih vrijednosti aldosterona i renina u testu ortostaze (aldosteron u 8h 214, u 10h 333 pmol/l, RAP u 8h 0,6, u 10h 1,4 μ g/l/h). Perzistirala je i dalje tendencija hiperkalemiji (K 5,3-6,2-5,3 mmol/l) uz relativnu hipokaliuriju (53-42 mmol/dU).

Komentar Prikazan je slučaj bolesnice s biokemijskim i morfološkim nalazima koji su govorili u prilog primarnog aldosteronizma a čiji je klinički tijek kompliciran razvojem renalne insuficijencije i stalnom tendencijom hiperkalemije. Pogoršanje renalne funkcije nastupilo je najvjerojatnije usljed dugogodišnje hipertenzije i razvoja nefroangioskleroze te promjena u sklopu dijabetičke nefropatije. Proteinurija

prisutna u prvom boravku (koje se ne prati u kasnijim kontrolama) vjerojatno je bila posljedica premaligne faze arterijske hipertenzije. Diferencijalno-dijagnostički, pogoršanje renalne funkcije moglo je nastupiti i u sklopu hipokalemijske nefropatije što je malo vjerojatno s obzirom da se radi o uglavnom reverzibilnom stanju i činjenici da je bubrežna funkcija bila uredna u vrijeme najizraženije hipokalemije. Dolazi u obzir i sam učinak aldosterona uz kojeg se, prema podacima iz literature, vezuju više vrijednosti albuminurije i pogoršanje renalne funkcije.

Hiperkalemija je drugi problem u ovom slučaju. Pomišljali smo da je dijelom jatrogeno uzrokovana s obzirom da je moguće da je bolesnica nakon adrenalektomije nastavila uzimati spironolacton i ACE inhibitor. Kako se radi o bolesnici s dijabetesom koji često imaju hiporeninemičnu hipertenziju, učinjeno je testiranje kojim se isključio hiporeninemični hipoadosteronizam. Kod bolesnice koja je zbog hiperlipidemije uzimala statine nije bilo rhabdomiolize kao eventualnog mogućeg uzroka hiperkalemije. Renalna insuficijencija se nameće kao daljnji uzročnik hiperkalemije. Međutim, s obzirom na stadij ne bi se trebao očekivati značajniji porast kalija u serumu. Ono što jest evidentno je relativna hipokaliurija kao znak poremećaja bubrežne ekskrecije kalija.

Bolesnica će biti dalje praćena, a nije isključeno razmišljanje niti o eventualnoj biopsiji bubrega ako usljedi daljnje propadanja bubrežne funkcije i/ili porast proteinurije

1. 4. Na aldosteronizam treba misliti - Prikaz slučaja

*Branko Heinrich dr.med., Krešimir Galešić prof.dr.sc.
OB „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica, KB Dubrava, Zagreb*

Bolesnik star 60 godina, umirovljenik u familijarnoj anamnezi navodi da je majka bila dugogodišnji teški hipertoničar sa CVI-om. Osobna anamneza: Od svoje 25 –te godine zna za hipertenziju, koju u početku ne liječi. Za vrijeme služenja vojnog roka, sa 27 godina, radi hipertenzije hospitalizira se u Vojnoj bolnici. Obradom se ne nađe sekundarna hipertenzija, ali radi hipertenzije oslobađa se vojnih obveza. Od tada, slijedećih dvadeset godina uzima razno razne antihipertenzive i vrijednosti tlaka se kreće oko 160/105 mmHg. U par navrata hospitaliziran u raznim ustanovama radi obrade hipertenzije i nije se utvrdila sekundarna hipertenzija.

2000-te godine akutni infarkt miokarda. 2004.paroksizmalna fibrilacija atriya sa prolapsom mitralnog zalistka i posljedičnom regurgitacijom te kardijalnom dekompenzacijom. Koncem 2004. kardiokirurška klinika – ugradnja mitralne valvule. Nakon par mjeseci javlja se

dispnea radi čega se koncem 2005. hospitalizira u kardiološkoj klinici. Nađe se tromboza valvule i registrira se kalij na donjoj granici normale. Koncem 2005. učini se u kardiokirurškoj klinici ponovna zamjena valvule. Post operativno vrijednosti kalija ispod 3 mmol/l. U terapiju se uvodi spironolacton. Vrijednosti kalija u granicama normale. Radi izražene ginekomastije prekida se sa spironolactonom. Početkom 2006. obradom se dijagnosticira Ca prostate. U 6. 2006. učini se totalna prostatektomija. Vrijednosti tlakova ne prelaze 140/90 mmHg. Terapija carvedilol, amlodipin, valsartan sa diuretikom, kalijev citrat. Uz terapiju vrijednosti kalija oko 3 mmol/l., radi čega se upućuje na obradu. Prekida se sa diuretskom terapijom. Vrijednosti kalija i dalje na donjoj granici ili ispod donje granice normale. Povišena kaliurija (92 mmol/d), snižena natriurija 103 mmol/d. U acidobaznom statusu metabolička alkalozna (pH 7,46) bikarbonati 28. Nađe se alkalni urin bez znakova infekta. Pokus koncentracije – koncentrira do 463 mosmol/kg. UZV nadbubrežnih žlijezda uredan. Pod sumnjom a hiperaldosteronizam upućuje se u kliniku. Daljnjom obradom nađe se povišeni aldosteron (1306 gmol/L), sniženi renin (1,2 pg/mmol), uz uredan ACTH i kortizol. MSCT pokazuje dvije Tm tvorbe u lijevoj suprarenalnoj žlijezdi.

Postavlja se dg : Mb Conn. Početkom 2007. učini se adrenalektomija. PHD : adenom.

Nakon operacije uz terapiju carvedilol, amlodipin vrijednosti tlaka ne prelaze 140/80mmHg, vrijednosti kalija u granicama normale, acidobazni status u granicama normale.

Umjesto zaključka podsjećamo kada već liječnik u ambulanti primarne zdravstvene zaštite treba posumnjati na hiperaldosteronizam To je refrakтерна hipertenzija (naročito dijastolička), hipokalijemija, alkalni urin bez uroinfekta, metabolička alkalozna, hiperkaliurija.

2. NACIONALNI PROGRAM ZA SMANJIVANJE PREKOMJERNOG UNOSA KUHINJSKE SOLI

2.1. Planovi i rezultati nacionalnih programa drugih država za smanjenje unosa soli

*Romana Samovojska, dr.med
OB „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica*

Visoki arterijski tlak je glavni uzročni čimbenik za srčane bolesti, inzulte i bubrežne bolesti može biti smanjen reduciranjem soli u prehrani. Uobičajen unos natrija za cijelo stanovništvo

Europe i svijeta je visok i premašuje količine potrebne za normalno funkcioniranje. Međunarodna i nacionalna tijela donose kao svoje ciljeve redukciju kuhinjske soli u prehrani. 1994.g. započela je priprema za veliku internacionalnu kampanju kako bi se precijenjena potrošnja od 10g dnevno svela na 6g soli na dan po stanovniku. Rezultati brojnih akcija i studija govore u prilog fantastični rezultati smanjenja smrtnosti od krvožilnih bolesti. Postavljen je cilj da se to ostvari oko 2010g.

Velika Britanija ima najbolje rezultate u svijetu, u redukciji soli u hrani, to je ostvareno na temelju suradnje medija, Vlade, prehrambenih industrija i mnogih stručnih organizacija i društava.

CASH - posebna formacija stručnjaka i predstavnika vlasti koja promiče redukciju soli u prehrani, te ističe problem konzumiranja "skrivenih soli u prehrani" koju čine 70% dnevnog unosa soli putem živežnih namirnica gotove ili polu gotove hrane, na koju pojedinac nema utjecaja osim da je prestane uzimati. Upozoravaju na proizvode sa najvećim dodatkom soli i pozivaju potrošače na bojkot tih proizvoda, istražuju alternativne proizvode sa manjom količinom soli koji su prisutni na tržištu i promoviraju iste proizvode. Vlada: donosi stroge propise o deklaracijama (labeling) koje obavezno moraju biti na svakom proizvodu i jasno nam pokazuju koliko ima soli u pojedinom produktu. Lanac prehrambenih industrija je prepoznao svoju odgovornost prema kupcima da im ponude zdravu hranu, daju slobodu izbora i informaciju o hrani koju konzumiraju. Smanjenjem količine dnevnog unosa soli na 6 g po danu u odnosu na raniju količinu od 10-12 g bit će spašeno 70 000 ljudi od moždanog i srčanog udara svake godine, a 35 000 ljudi od sigurne smrti. Preporučeni proizvodi sadrže 1,25 g soli na 100g proizvoda ili 2,4 g soli po obroku. Prehrambena industrija je smanjila dodanu sol u proizvodima jer i male količine soli djeluju na osjet "ugode" pri konzumaciji tih namirnica, a razvitkom rashladnih industrija smanjila se opasnost od kvarenja tih proizvoda. Postignuti su fenomenalni zdravstveni učinci bez investicijskih ili dr. troškovnih ulaganja, te je ostvarena ušteda 15% troškova u propisivanju lijekova.

U Japanu smanjena potrošnja soli u prehrani i terapija hipertenzije doprinjele su smanjenju stope smrtnosti za 70% od cerebrovaskularnog infarkta.

World Action on Salt and Health - apelira na multinacionalne kompanije da smanje količinu soli u proizvodima na najmanju moguću mjeru u svim zemljama u kojima imaju tržište, savjetuje ih da i dalje teže u ostvarivanju zacrtanih ciljeva iako nisu ostvareni u predviđenom vremenu. Istaknula je da su KVB i cerebrovaskularni infarkti i dalje vodeći uzrok smrtnosti razvijenih zemalja i zemalja u razvoju, svake godine od njih umre oko 12,7 milijuna ljudi, a smanjenjem soli na 6g po danu prevenirala bi se smrt za 2,6 milijuna ljudi svake godine širom svijeta.

TOHP studija je dokaz kako smanjenje unosa soli snižava arterijski tlak, ali i značajno smanjuje KV pobol i smrtnost i više desetljeća nakon intervencije.

Na temelju dobrih rezultata iz svijeta, zadatak i naših liječnika je pokušati pridobiti bolesnike, ali i zdrave osobe da postupno mijenjaju svoje prehrambene i životne navike.

2.2. Nacionalni program za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli - Crni novembar za kuhinjsku sol

*Bojan Jelaković
Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, KBC Zagreb*

Ovog studenog su iz dvije države koje su među vodećim u medicinskom i znanstvenom planu (SAD i VB) došle vijesti iz kojih se razabire kako se malo po malo postiže kritična masa koja će stav o važnosti smanjenja prekomjernoga unosa kuhinjske soli postaviti kao temeljni i općeprihvaćen pristup ne samo za smanjenje ukupnoga kardiovaskularnog rizika nego i za poboljšanje zdravlja općenito. U ranijim brojevima *Hineke* pisali smo o našem Nacionalnom programu za smanjenje prekomjernoga unosa kuhinjske soli, a ovim člankom želim vas upoznati zaista s recentnim novostima.

Nije nam potrebno mudrovati, nego prihvatiti ono što su drugi već prokušali i dokazali kao učinkovitim i krenuti u akciju tako da naš slogan *Manje soli, više zdravlja* i zaživi.

Naznake promjena stava FDA prema prekomjernom unosu soli

Kardiovaskularne bolesti uključujući infarkt miokarda, srčano zatajenje su ubojice broj 1 u razvijenom svijetu, a hipertenzija ili povišen arterijski tlak je glavni rizični čimbenik. Prekomjerna unos kuhinjske soli izravno je povezan s visinom arterijskoga tlaka. To je registrirano i u SAD-u, no jedan od bitnih problema je što je FDA generalno smatrala sol zdravom unatoč brojnim epidemiološkim dokazima iz cijeloga svijeta o njenoj štetnosti. Koncem studenog ove godine došle su vijesti kako se stav i ove, gotovo za cijeli svijet referentne organizacije mijenja. Do sada je sol bila na FDA-ovoj tzv. GRAS listi što znači da je općenito bila smatrana zdravom. No, skupina stručnjaka iz dvije vrhunske znanstvene i stručne američke udruge Center for Science in the Public Interest (CSPI) i American Medical Association (AMA) uputila je u FDA zahtjev da preispita taj svoj stav, te je dogovoren sastanak u vezi toga. FDA se još nije službeno oglasio povodom toga, no Laura Tarantino, Ph.D, direktorica za sigurnost hrane FDA je rekla kako je pravo vrijeme za takav sastanak zbog povećanog znanstvenog interesa, ali i promjena u regulativi koje su poduzele neke druge države. Više informacija o tom sa-

stanku može se vidjeti na službenim WASH stranicama, ali i na <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/07-5216.pdf>. Ta radna skupina stručnjaka i znanstvenika zahtijeva da FDA odredi nove granične standarde za količinu soli u namirnicama budući da većina Amerikanaca konzumira znatno veću količinu od preporučene i za koju je FDA godinama vjerovao kako je moguće ostvariti dobrovoljnim pridržavanjem svakoga pojedinca. Traže da FDA ograniči unos soli označavanjem količine soli na pojedinim namirnicama (labeling), te da svakodnevno upozorava populaciju na štetnost soli. Kratak akcijski plan prikazan je na tablici

Tablica 1. Akcijski plan koji su CSPI i AMA predložili kao temeljni FDA-u

1. Objasniti zainteresiranim bolesnicima kako *American Heart Association* savjetuje dnevni limit od < 2,3 mg Na, ili jedne čajne žličice, a kako prosječni Amerikanac konzumira oko 3,3 mg
2. Objasniti zainteresiranim bolesnicima kako većina soli dolazi iz pripremljene i prerađene hrane i obroka pojedenim u restoranima.
3. Objasniti zainteresiranim bolesnicima kako je prekomjeren unos soli značajno i nedvojbeno povezan s visokim arterijskim tlakom, inzultom, infarktomiokarda, bubrežnim zatajenjem i prijevremenom smrću, premda nije dokazana na populacijskoj razini uzročna povezanost.
4. Objasniti zainteresiranim bolesnicima kako mnoge zdravstvene udruge savjetuju da FDA unese tu regulativu i ograniči količinu soli u prerađenoj i pripremljenoj hrani.

Jasno je kako se oglašila i druga strana, primarno industrija soli *Salt Institute* koji ističu kako nema čvrstih dokaza, a pogotovo iz intervencijskih studija koje bi pokazale korist od stroge redukcije unosa soli. Međutim, nedavno objavljena TOHP studija u *BMJ* pokazala je kako smanjenje unosa soli smanjuje rizik infarkta i inzula za 30%. O toj je studiji pisano u prošlom broju *Hineke*.

Jedan od članova radne skupine koja je pokrenula ovu inicijativu dr. Havas predlaže da se uvede sistem crveno, žuto, zeleno za označavanje kao što je to učinjeno u Velikoj Britaniji budući da je to vrlo jasno i jednostavno općoj populaciji za razumijeti. Također to će potaknuti i proizvođače hrane da smanje količinu soli u svojim proizvodima, jer jasno nitko ne želi vidjeti crvenu boju na svom proizvodu. AMA podržava smanjenje od najmanje 50% u prerađenoj hrani ili u obrocima iz restorana, a to bi trebalo ostvariti u sljedećem desetljeću.

Izgleda da se u Americi upalilo zeleno svijetlo u nekim razmišljanjima i da su u nekim glavama probijene neke barijere,

i vrlo vjerojatno će se postići dogovor s FDA jer dokaza je sve više, a i iskustva drugih su sve uvjerljivija. Napose iz Velike Britanije i njihovog CASH programa.

Količina soli u gotovoj hrani smanjena u Velikoj Britaniji za 45% u zadnje četiri godine

Javnost se potiče na bojkot nekolicine najgorih grešnika 'worst offenders'

Consensus Action on Salt and Health CASH www.actiononsalt.org.uk

Embargo na objavljivanje vijesti istekao 23.11. 2007.

Prosječna količina soli u gotovoj hrani na tržištu Velike Britanije smanjena je za 45% u zadnje 4 godine prema nedavnim rezultatima. U stvari, u 84% proizvoda je već smanjena količina soli prema ciljnim vrijednostima koje su bile zadane do 2010. godine prema Food Standards Agency. To je prema riječima prof. Grahama MacGregora, predsjednika CASH i profesora kardiovaskularne medicine na St George's University of London sjajna vijest i Velika Britanija je vodeća država u svijetu u smanjivanju soli u prerađenoj hrani. Činjenica kako je velik broj proizvođača hrane uspio smanjiti količinu soli i unijeti promjene u tehnologiju pripreme hrane dokazuje kako je postepeno smanjenje unosa soli moguće i realno. U Velikoj Britaniji se svaki tjedan pojede preko 14 milijuna gotovih proizvoda hrane i to je pokazatelj kako je ova kategorija bitna u ukupnom smanjivanju unosa soli.

Tiskovna konferencija u Lancetu – 5.12.2007.

Smanjenje unosa kuhinjske soli je jeftina intervencija koja će smanjiti rizik milijunima ljudi od kroničnih bolesti i smrti

Zaista, pitanje smanjenja kuhinjske soli razmatra se na svim meridijanima, ne samo geografskim, nego i intelektualnim. Zbog toga ne čudi niti što se Lancet uključio u te rasprave, a ovdje su samo skenirani naslovni i početni dijelovi. Oni koji su zainteresirani mogu više pročitati na web stranicama.

THE LANCET

Press Conference & Press Release

THE LANCET CHRONIC DISEASES SERIES PRESS CONFERENCE & PRESS RELEASE

DATE AND TIME: TUESDAY DECEMBER 4, 2007, 9:00AM (UK Time)
VENUE: CONGRESS SUITES 1-2, CONGRESS CENTRE,
28 GREAT RUSSELL STREET, LONDON, WC1B 3LS

EMBARGO: 00:01H (UK time) Wednesday December 5, 2007

SALT REDUCTION AND TOBACCO CONTROL ARE CHEAP INTERVENTIONS THAT WOULD AVERT MILLIONS OF CHRONIC DISEASE RELATED DEATHS

Reducing salt intake by 15% and implementing key elements of WHO's tobacco control framework would avert millions of chronic disease related deaths for as little as an average US\$0-36 per person per year. These are the conclusions of Dr Perviz Asaria, Kings Fund London, UK and colleagues, authors of this third paper in *The Lancet Chronic Diseases Series*.

In their analysis, the authors studied 23 countries worldwide that carry 80% of the burden of chronic disease for low-income and middle-income countries. Two meta-analyses have shown that reducing salt intake in people with or without high blood pressure can reduce blood pressure by small but important amounts. In these countries, salt is used to preserve meat and fish, in seasoning and sauces, and at the table. Simple changes in diet, such as avoiding salty foods and not adding it at the table, can reduce sodium intake by 3-4.5 g per day, around 30% of the average intake. Lowering salt content of, eg, soy sauce is also feasible, as is salt substitution.

The authors modelled the effect of a 15% reduction in salt consumption in the 23 countries, which would be achieved by voluntary reductions in salt content of processed foods and condiments by manufacturers, plus a sustained mass-media campaign aimed to encourage

**Svjetski tjedan podizanja svijesti o važnosti kuhinjske soli
World Salt Awareness Week**

Predstavnici sedam država aktivno već se prijavilo u WASH i potvrdilo kako će aktivno sudjelovati ove godine u aktivnostima ove važne akcija (Australia, Poljska, Bangladeš, Ukrajina, Barbados, Canada, Švedska i Velika Britanija), a pridružiti će se i druge brojne države. Naš je plan da se ove godine po prvi puta uključi i Hrvatska, tako ćemo uskoro poslati našu potvrdu. Ove godine tema je **Sol i djeca** čime se želi naglasiti važnost što ranijeg započinjanja s tom mjerom, ne samo zbog toga što su u toj dobi promjene još reverzibilne, nego i zbog toga što se u toj dobi još najlakše uči i najbolje stječu dobre navike.

Cilj akcije u 2008. godini je:

1. Smanjiti količinu soli koju konzumiraju djeca;
2. Obznaniti kako je važno da djeca jedu čak manje soli od odraslih;
3. Istaknuti i obznaniti gdje se sve nalazi sol u dječjoj prehrani;
4. Pomoći roditeljima i skrbnicima praktičnim savjetima o tome kako smanjiti unos soli kod svoje djece

Ključne poruke koje trebaju biti poslone u javnost su:

1. Djeca trebaju jesti manje soli nego odrasli;
2. Preporučene količine kuhinjske soli za djecu su: za dob od 7-10 godina 5g; za dob od, 4-6 godina 3g; za dob od 1-3 godine 2g (http://www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn_salt_final.pdf)
3. Upoznati kako djeca vrlo lagano mogu konzumirati količinu soli iznad dozvoljenog
4. Kako su jednostavni načini smanjivanja količine soli u hrani koju dijete jede



**2.3. Prehrana školaraca – neugodna realnost-
rezultati vlastitih anketa**

*Ivan Pećin, dr.med
i suradnici: Romana Samovojska, Branko Heinrich, Tajana
Željkočić-Vrkić
KBC Zagreb, OB „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica,*

Sve je evidentnije kako rane prehrabene navike imaju implikacije na zdravlje u adolescenciji i odrasloj dobi. Nadalje, danas smo svjesni činjenice kako prekomjena tjelesna težina i povišeni krvni tlak u djetinjstvu i adolescenciji put su ka povišenom krvnom tlaku u odrasloj dobi, te povezanosti sa povišenim rizikom od kardiovaskularnih bolesti. Stoga ne treba podcijeniti važnost pravilne prehrane te kontrole krvnog tlaka u djece uz preventivne mjere koje se moraju poduzeti od najranije životne dobi. S druge je pak strane prehrambena industrija pažljivo prati dinamiku modernoga života, gdje se sve podređuje poslu i obvezama uz njega, nudi proizvode na bazi gotove hrane kojoj je potrebna vremenski kratkotrajna priprema te se tako proces uzimanja hrane sveo na minimum. Najčešće su to kalorijama bogate namirnice sa upitnim prehranjenim vrijednostima. Djeca, u naletu marketinga sa zapada, favoriziraju nekvalitetne namirnice nad domaćom kuhanom hranom, a povrhu svega slatkiše i gazirane sokove nad voćem, povrćem i prirodnim sokovima.

Cilj ovog prikaza jest iznijeti neka naša zapažanja vezana uz gore navedene činjenice te pokrijepiti ih rezultatima vlastitih anketa.

Ispitanici i metode: Podaci za ovaj prikaz dobiveni su iz upitnika kojeg je ispunio 31 učenik osnovne škole iz Zagrebačke Dubrave (srednje dobi 10 godina), (17 dječaka,

14 djevojčica) te 756 srednjoškolaca iz Koprivnice (375 dječaka i 381 djevojčica) dobi 15 – 18 godina. (Ispitanici su bili polaznici triju srednjih škola u Koprivnici i to srednjeg medicinskog, obrtničkog i gimnazijskog smjera). Arterijska hipertenzija (AH) je bila definirana kao arterijski tlak (AT) > 95 percentila za visinu osobe, a visoko normalan AT od 90 do 95 percentila AT je mjereno živinim tlakomjerom s odgovarajućom orukvicom u sjedećem položaju nakon 5 minuta odmora u tri navrata i izračunata je srednja vrijednost. Visina i masa su izmjerene bez cipela u laganoj odjeći. Tjelesna visina mjerena je fiksnim visinomjerom s točnošću od 0,5 cm. Tjelesna masa mjerena je decimalnom vagom s polugama s točnošću od 0,1 kg. Indeks tjelesne mase (ITM) definiran je kao masa kroz visina na kvadrat ($m/visina^2$). Prekomjerna tjelesna težina definirana je kao ITM od 85 do 95 centile za dob i spol, a pretilost je bila definirana kao ITM >30 kg/m².

Dobiveni podaci statistički su obrađeni deskriptivnim metodama: tablicama frekvencija i vrijednostima aritmetičkih sredina i standardnih devijacija promatranih varijabli te prikazani tablično. Statistička značajnost provjerena je Studentovim t-testom.

Rezultati: Ispitivajući prehramene navike osnovnoškolaca došli smo do slijedećih zapažanja: Redovito doručkuje 77% ispitanika, dok gotovo četvrtina (23%) neredovito konzumira doručak. Rezultat je poražavajući znajući kolika je važnost adekvatnoga doručka. Nadalje, 3 i više od 3 obroka dnevno konzumira 93% ispitanika. U međuobroku, osim voća, što jako iznenađuje, još uvijek je prisutan fast food (hamburger, pizza, hot-dog) u udjelu od gotovo 10%, jednako kao i slatkiši. Za doručak se najčešće konzumiraju žitarice (42%) što svakako ne zadovoljava znajući koliko ugljikohidrata i rafiniranih šećera, ali i soli, sadrže dotične namirnice. Nadalje 33% ispitanika ne vidi doručak bez kriške kruha. Za ručak se najčešće konzumira meso, gotovo 80% ispitanika, no zabrinjava visok postotak odgovora u prilog Fast fooda- gotovo 22 %!. Odgovor na pitanje što najčešće konzumiraš za večeru daje još poraznije rezultate. Večera kalorijski mora biti najskromniji obrok jer unešena hrana se najčešće neće energetski iskoristiti, kao što se isoristi tijekom dana za dnevne aktivnost, jer slijedi počinak. Dakle, najčešće se konzumira kruh, tjestenina (33%) i fast food 20% (pizza, hamburger, hot-dog). Na pitanje koliko često jedeš fast-food gotovo $\frac{3}{4}$ ispitanika odgovara 3 i više od 3 puta tjedno. Nadalje, 40% ispitanika pije 5 i više puta tjedno gazirana pića (svaki dan gotovo trećina (29%)). Gotovo $\frac{3}{4}$ ispitanika (72%) odgovorilo je kako svaki dan konzumira grickalice (slatke i slane). Posljedice ovih prehrambenih navika u ovoj životnoj dobi su slijedeće: (Prema gore navedenim kriterijima) Pretilo je 3.2% ispitanika, prekomjerno teško 6.4%, normalno uhranjeno 48%, pothranjeno 29%. Vrijednosti krvnoga tlaka za hipertenziju zadovoljilo je 11.7% dječaka

(među djevojčicama nije bilo hipertoničarki), cijela skupina 6,4%. No, visoko normalan tlak: dječaci – 17%, djevojčice – 14.2%, cijela skupina – 16.1%. Ništa optimističnije djeluju nam rezultati analize uputnika provedenog nad Koprivničkim srednjoškolcima. Spomenutih 756 adolescenata (375 dječaka i 381 djevojčica) srednje dobi $15,9 \pm 0,5$ godina, te prosječne tjelesne mase $TM 61,05 \pm 12,2$ kg imalo je srednju vrijednost AT $114,2 / 72,1$ mmHg. Odmah smo uočili kako je arterijski tlak bio viši u dječaka nego u djevojčica ($p < 0,001$). Postoje i značajne razlike u tjelesnoj visini (TV) ($p < 0,0001$), te masi ($p < 0,0001$). Prevalencija AH u cijeloj skupini bila je 8,2 %. Prevalencija AH među dječacima iznosi 11,3%, a među djevojčicama 5,7%, te postoji stoga značajna razlika u prevalenciji AH između dječaka i djevojčica ($x^2 p = 0,0007$).

Tjelesnu masu višu od normalne imalo je 15,3 % adolescenata. U tih su osoba izmjerene znatno više vrijednosti AT nego u onih sa normalnim ITM ($119/76$ vs. $115/72$ mmHg; $p < 0,01$). U cijeloj skupini 3,54% ispitanika je bilo pretilo.

Razvrstavši tlak ispitanika prema ITM uvidjeli smo kako povišen indeks tjelesne mase predisponira za povišene vrijednosti krvnoga tlaka. Tako je u neuhranjenih ili ITM 1 (<15 centile za dob i spol) prevalencija AH 2,8%, u blago pothranjenih ili ITM 2 (od 15. do 25. centile za dob i spol) 10,3%, u normalno uhranjenih ili ITM 3 (od 25. do 85. centile za dob i spol) 6,8%, u onih sa rizikom za prekomjernu TT ili ITM 4 (od 85. do 95. centile za dob i spol) 14,0%, a u prekomjerno teških ili ITM 5 (više od 95. centile za dob i spol) 20,45%, a u pretilih ili ITM 6 ($BMI > 30 kg/m^2$) 20%.

Ispitujući navike srednjoškolaca dobili smo slijedeće rezultate: cigarete puši 25,5% dječaka i 16,3% djevojčica, alkohol povremeno konzumira 27,7% dječaka i 10,5% djevojčica. Sportom se aktivno (>3x na tjedan) bavi 15,83% dječaka i 4,94% djevojčica. Rekreativno (<3x na tjedan) se bavi 72,08% dječaka i 40,74% djevojčica. Nikakovom tjelesnom aktivnošću bavi se 12,08% dječaka i 54,32% djevojčica te je među njima najveći broj prekomjerno teških i pretilih sa arterijskom hipertenzijom.

Rasprava: S obzirom na sve navedeno ne bi trebalo biti čudno što su I rezultati naše nacionalne studije o epidemiologiji Hipertenzije u Hrvatskoj (EHUH) također toliko porazni (Hipertenzija - ukupno 37.5%, muškarci 35.2%, žene 39.7%). Također je nađena, baš kao i u djece i adolescenata, uska povezanost između povišenoga indeksa tjelesne mase i hipertenzije.

U našoj studiji postotak djece sa arterijskim tlakom iznad 95th percentile nakon mjerenja u jednom navratu sveukupno tri puta bio je 6,4% u osnovnoškolaca, te 8,2 % u srednjoškolaca. Taj podatak se uklapa u okvir studija provedenih na ovu temu. Nažalost naša metodologija ograničila se na tri uzastopna mjerenja arterijskog tlaka tijekom samo jedne vizite liječniku te stoga nismo mogli potvrditi rezultate drugih

studija koje opisuju gotovo dvostruko smanjenje prevalencije AH ako se u obzir uzme još jedan set mjerenja tijekom druge posjete liječniku. Kako objasniti diskrepancu u nalazu prevalencije AH, no sa stresom u djece i mlađih adolescenata, a pad prevalencije nakon drugog mjerenja sa privikavanjem na postupak mjerenja, okolinu i osoblje.

Naša studija svakako potvrđuje usku povezanost između visine arterijskog tlaka i tjelesne mase. Svakako je iz rezultata vidljivo kako prevalencija AH raste sa stupnjem klasifikacije ITM te prekomjerna tjelesna težina gotovo određuje vrijednosti arterijskog tlaka u djece. Ove naše spoznaje kongruentne su sa spoznajama naših susjeda, europskih autora i američkih istraživača. Nameće se zaključak kako gledajući sve veću prevalenciju prekomjerno teške djece i adolescenata sukladno pratimo i povišenu prevalenciju AH među pedijatrijskim pacijentima. Stalno ponavljamo kako smo svjesni rizika kojeg nose ova patološka stanja, ali čini mi se kako još nismo u potpunosti svjesni ili možda ne želimo biti svjesni, da su nam već djeca, u najranijoj dobi ugrožena, a rizik, ako se preventivnim mjerama ne suzbije, nose kao miraz u odraslu dob, kao miraz koji se s vremenom, nažalost, multiplicira.

Stoga svakako ova studija, kao i mnoge druge, potiče na razmišljanje i daje impuls za akcijom, *screening* programima u pedijatrijskim ambulantama kako, edukacijskim mjerama u vrtićima i školama, kako bi detektirali djecu kod koje već rizik postoji i spriječili hipertenziju u njenom začetku. Prije svega svakako reducirati tjelesnu težinu, promijeniti prehranbene navike, usvojiti neke dobre navike od malih nogu, baviti se rekreativno sportom i izbaci štetne navike. U našoj zemlji postoji nacionalni plan i strategija, ali naši rezultati govore kako još nema rezultata od postavljenog konsenzusa, zasad zabilježenog samo na papiru.

2.4. Utjecaj trendova u prehrani na razvoj novih proizvoda „Podravke“

*Maja Zečević, dipl. ing
Podravka, Koprivnica*

Jedna od najaktualnijih tema suvremenog društva je prehrana odnosno razmišljanje o tome što jedemo. Suočeni s kravljem ludilom, genetski modificiranom hranom, akrilamidom i ostalim gotovo svakodnevno novim saznanjima liječnika, toksikologa, nutricionista i drugih struka, sve više razmišljamo o kvaliteti hrane koju konzumiramo i o njenom podrijetlu. Definitivni trend u današnjoj prehrani zapadnog potrošačkog društva je „trend pravilne prehrane“.

Danas je osviještenost potrošača po pitanju prehrane na puno višoj razini nego prije nekoliko godina – sve se više cijeni prirodno, bogato ili obogaćeno hranjivim tvarima i zahvalju-

jući propagiranju u medijima, takva je hrana postala ne samo zdravstveno već i društveno poželjna, što se savršeno uklopilo u sliku globalne ekološke osviještenosti, ali i opsjednutosti zdravim i mladolikim izgledom. Istovremeno, prehrambene industrije su izvrgnute velikom pritisku i na njima leži velika odgovornost iz nekoliko razloga: sve je veća konkurencija na tržištu hranom naročito sada kada je Hrvatska u procesu integracije na svjetsko tržište, sve su stroži i jasniji zakonski propisi o zdravstvenoj ispravnosti i deklariranju/označavanju hrane i javljaju se novi trendovi koji proizlaze iz zahtjeva potrošača, a utječu na inovativnost u prehrambenim industrijama i koje prehrambena industrija mora slijediti želi li opstati na tržištu. Osnovni trendovi pokretači prehrambene industrije 21. stoljeća su PRAKTIČNOST, ZADOVOLJSTVO i ZDRAVLJE.

Podravka svojim proizvodima dokazuje da prati trendove, ali i preporuke o pravilnoj prehrani što također nastoji implementirati pri svakom razvoju novog proizvoda. Smatra da je u današnje doba naročito važno povezati prehrambenu industriju, znanstvene i stručne ustanove te društva i udruge za promicanje zdravlja kroz brojne oblike suradnji s ciljem edukacije potrošača, ali i međusobne edukacije te s ciljem otklanjanja brojnih predrasuda koje nedovoljno kompetentni često puta nameću javnosti.

2.5. Preporuke bolesnicima o interakcijama hrane i lijekova

*Mirjana Mihalić, vms
KBC Rebro, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju*

U svakodnevnoj poslovnoj užurbanosti i kroničnom nedostatku vremena za razgovor kako s bolesnicima tako i međusobno ne stizemo porazgovarati i pitati naše bolesnike o nekim naizgled nevažnim činjenicama – o tome što točno i kada jede, što uzima osim lijekova. Također ne stizemo niti savjetovati ih o tome što bi od toga mogao i kako utjecati na tijek njihova liječenja. Jedan od zadata upravo medicinskih sestara trebao bi biti taj, tako da u zajedničkom timskom radu s liječnikom dođu do što više podataka, ali i da pruže bolesnicima što više potrebnih informacija. Unaprijeđenje takve vrste rada bit će jedan od primarnih zadataka Društva medicinskih sestara za hipertenziju, a ovdje su navedene samo neke natuknice kao podloga za razmišljanje svima i prvi impuls.

Preporuke bolesnicima:

- mogu biti individualno različite, a ovise o dozi lijeka, dobi, spolu, sastavu obroka te nutritivno – zdravstvenom statusu pojedinca.
- posebno je ugrožena starija populacija zbog učestalog korištenja bezreceptnih lijekova te slabije funkcije jetre

- i bubrega, što uzrokuje slabiju eliminaciju lijekova iz organizma.
- antihistaminici, steroidi i sintidepresivi potiču apetit → dolazi do povećanja tjelesne mase
- biljna vlakna posebno pektin usporava apsorpciju većine lijekova → to posebno vrijedi za digoksin i acetaminofen
- poznata je interakcija između mlijeka i antibiotika, a posljedica je usporena apsorpcija lijeka što uzrokuje slabiji terapijski učinak
- pojedine vrste sireva (chedar, parmezan...) mogu kočiti djelovanje antidepresivnih lijekova zbog djelovanja aminokiseline tiramin koju osim u pojedinim sirevima možemo naći i u namirnicama kao što su fermentirani mliječni proizvodi, haringa, bakalar, feferoni, pileća jetrica ... To ponekad može biti uzrok čak i hipertenzivne krize.
- najpoznatija neželjena posljedica javlja se kod uzimanja alkohola s antihistaminicima, antidepresivima, analgeticima kao i lijekovima koji sadrže kodein – takva interakcija može izazvati pospanost, stanje zbunjenosti, oslabljene reflekse...
- namirnice bogate kalijem (banane, rajčice, krumpir, ali i naranča, kruška) ne bi trebalo konzumirati u većim količinama kod uzimanja diuretika koji „štede kalij“ jer može doći do prevelikog nakupljanja kalija u organizmu.
- kod uzimanja antihipertenziva treba paziti na količinu unesene soli. I ne samo u tim slučajevima, no o tome je dosta riječi na drugim mjestima u ovom broju Hineke.
- nedovoljno je poznat utjecaj kave, čaja i cola-napitaka na lijekove koje se uzimaju kod astme i bronhitisa – ti lijekovi otežavaju metabolizam kofeina, koji zbog duljeg zadržavanja u organizmu ubrzava srčani ritam i pretjerano stimulira središnji živčani sustav.
- → bronhodilatatori na bazi teofilina osjetljivi su na djelovanje ugljikohidrata (kruha, riže, tjestenine) te znatno smanjuju učinkovitost lijeka zbog njegove usporene apsorpcije. Suprotno ugljikohidratima, masnoće povećavaju koncentraciju teofilina.
- grejp nije dobar kod bolesnika koji uzimaju statine (narocito neke). Isto vrijedi i za bolesnike koji koriste imunosupresivnu terapiju. I na to valja upozoriti bolesnika-
- → grejp pojačava djelovanje tih lijekova, pa istodobno konzumiranje može dovesti do predoziranja, tj. tada i nuspojave mogu biti izraženije
- lijekovi iz skupine sulfosalazina utječu na razinu folata u organizmu te je tijekom terapije potrebno uzimanje folne kiseline.

- kod uzimanja laksativa treba razmišljati o nemogućnosti apsorpcije vitamina topivih u mastima (A, D, E) → kod starijih osoba koje pate od opstipacije na taj način je izazvan ili pogoršan deficit tih vitamina
- osobe na antikoagulantnoj terapiji trebaju izbjegavati hranu bogatu vitaminom K, koji ima koagulativno svojstvo, stoga treba pripremiti na unos špinata, kupusa, graha, peršina, zelene salate
- različiti lijekovi utječu i na mnoge minerale sadržane u hrani, a uglavnom se kao posljedica javlja smanjenje njihovih rezervi u organizmu. Djelovanjem diuretika gubi se ne samo kalij, nego i magnezij, cink.
- dulje uzimanje aspirina (acetilsalicilne kiseline) može uzrokovati krvarenje u probavnom sustavu, što može smanjiti razinu željeza u organizmu i izazvati blaži ili teži oblik anemije.

2.6. Savjetovalište za hipertenziju KB DUBRAVA

*Marijana Baričević, vms
i suradnici: Kata Dvorneković, vms; Ivica Horvatić, dr. med.;
Krešimir Galešić, prof.dr.
KB Dubrava, Interna klinika,
Odjel za nefrologiju i arterijsku hipertenziju*

Savjetovalište za hipertenziju pri Odjelu za nefrologiju i arterijsku hipertenziju Interne klinike KB Dubrava, počelo je s radom 7. studenoga 2002. godine. Savjetovalište posjećuju bolesnici koji se stacionarno liječe na Internoj klinici te bolesnici koji se liječe ambulantno u Nefrološkoj ambulanti Interne klinike KB Dubrava, a prvu informaciju i poziv dobivaju od liječnika ordinarijusa. Voditelj Savjetovališta je vms Marijana Baričević, koja provodi najviše vremena u radu s bolesnicima, a u rad su uključeni i liječnici i ostale medicinske sestre Odjela za nefrologiju i arterijsku hipertenziju.

Cilj je Savjetovališta za hipertenziju da bolesnici dobiju sve potrebne informacije o bolesti, arterijskoj hipertenziji, a prvenstveno o svim čimbenicima koji mogu dovesti do trajnog snižavanja krvnog tlaka i što je najvažnije da postanu motivirani za provođenje tih postupaka.

Rad u Savjetovalištu provodi se jedanput tjedno u trajanju od sat vremena, a po potrebi i češće i dulje ovisno o zanimanju bolesnika. Rad u Savjetovalištu koncipiran je tako da se prikupljaju i prate osnovni demografski i medicinski podaci o bolesnicima koji sudjeluju u radu Savjetovališta, a koji su bitni za arterijsku hipertenziju i s druge strane da bolesnici od strane voditelja dobiju sve potrebne informacije o samoj bolesti, da u međusobnoj komunikaciji i komunikaciji s voditeljem razmjenjuju svoja iskustva, pitanja vezano uz tijek bolesti. Prilikom

prvog posjeta Savjetovalištu svaki bolesnik dobiva knjižicu o arterijskoj hipertenziji koju su napisali liječnici Odjela za nefrologiju kao i upute o prehrani kod arterijske hipertenzije koje su napisane u suradnji sa Službom prehrane KB Dubrava.

Uglavnom se prakticira rad s malom grupom (3-5 bolesnika) jer su iskustva pokazala da je rad s malom grupom najučinkovitiji, zbog toga što su bolesnici koncentriraniji, pozornije prate izlaganje, lakše se uključuju u raspravu, otvoreniji su i lakše postavljaju pitanja. U bilo kojem trenutku izlaganja voditelja bolesnici smiju prekinuti izlaganje pitanjem ili traženjem pojašnjenja određenog dijela izlaganja, tako da rad u Savjetovalištu nema oblik klasičnog predavanja ex cathedra. Bolesnici se rado uključuju u diskusije međusobno i s voditeljem.

Pri prvom posjetu od svakog se bolesnika putem upitnika prikupljaju opći demografski podaci (ime i prezime i dob), zatim svi medicinski anamnestički podaci važni za arterijsku hipertenziju (godina dijagnosticiranja, životne navike – prehrana, fizička aktivnost, pušenje, stres, konzumiranje alkohola, uzimanje lijekova) te na kraju se svakom bolesniku izmjeri tjelesna masa, tjelesna visina, opseg struka, krvni tlak te se odredi količina natrija u 24-satnoj mokraći. U svojim izlaganjima voditelj iznosi opće informacije o arterijskoj hipertenziji (definicija, normalne vrijednosti krvnog tlaka, uzroci hipertenzije, tijek bolesti i utjecaj na pojedine organske sustave i razvoj mogućih komplikacija). Zatim bolesnici dobivaju informaciju o povezanosti načina života i same bolesti (fizička aktivnost, prehrana, pušenje, alkohol, stres), o pravilnom, odnosno zdravom načinu života govoreći o svim ovim aspektima (važnost neslane dijeta, upućivanje u principe takve dijeta, upoznavanje s ostalim dijetetskim mjerama koje snižavaju krvni tlak, informacije o energetske vrijednosti namirnica, važnost svakodnevnih fizičkih aktivnosti, načini održavanja tjelesne kondicije, utjecaju alkohola i pušenja na krvni tlak i liječenje, utjecaju pretilosti na krvni tlak te načinima snižavanja tjelesne mase, izbjegavanje stresa, metodama relaksacije i autosugestije). Zatim se bolesnici upoznaju s važnosti redovitog uzimanja lijekova te redovitih kontrola liječnika i obiteljskog i specijaliste. U međusobnoj komunikaciji ili putem pitanja voditelju iznose se vlastita iskustva i pitanja u svim navedenim aspektima arterijske hipertenzije. Povratne informacije od strane bolesnika su bile neočekivano dobre, jer su iz Savjetovališta odlazili mahom iznenađeni koliko sami mogu učiniti za svoje zdravlje, a te informacije nisu dobili nigdje drugdje ili su dobivali oprečne informacije onima iz Savjetovališta.

U nastavku slijedi prikaz prikupljenih podataka o bolesnicima koji su posjetili Savjetovalište u razdoblju od početka rada, 7.11.2002. godine do 30. kolovoza 2007. godine, a koji su prezentirani na Godišnjem Sastanku Hrvatskog društva za hipertenziju u Koprivnici 19. listopada 2007. godine.

Do dana 30.08.2007. godine u rad savjetovališta bilo je uključeno 458 pacijenata, od toga 280 žena (61%) i 178 muškaraca (39%). Najmlađi bolesnik uključen u rad savjetovališta imao je 21 godinu, a najstariji 86 godina. Najzastupljeniji su bili bolesnici u dobi od 60-90 godina (njih 211) s tim da su muškarci imali prosjek godina 55, žene 59, a prosjek godina svih bolesnika uključen u rad savjetovališta bio je 58. Rezultati dobiveni kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka bili su približno jednaki i kod muškaraca i kod žena s minimalnim odstupanjima: prosjek minimalno izmjerenih vrijednosti krvnog tlaka je bio 102/55 mmHg, maksimalni izmjerenih vrijednosti krvnog tlaka 200/132 mmHg, a ukupan prosjek je bio 142/87 mmHg. Prema indeksu tjelesne mase vidljivo je da je minimalni BMI 18, maksimalni 49, a prosjek je 29. Količina natrija u 24-satnom urinu iznosi minimalno 18, a maksimalno 785mmol/l, a prosjek je 112mmol/L. Kod bolesnika postoji veliki vremenski raspon od početka dijagnosticiranja arterijske hipertenzije, od 1-55 godina, a prosjek duljine trajanja arterijske hipertenzije je 12 godina, s tim da je kod muškaraca 11 godina, a kod žena 13 godina. U liječenju arterijske hipertenzije najveći broj bolesnika ima 1-2 antihipertenziva, a neki u terapiji imaju čak i 6 antihipertenziva. U liječenju su vrlo važne higijensko-dijetetske mjere, tj. promjene načina života među kojima je najvažnija redukcija soli u hrani koju provodi 43% bolesnika (40% muškaraca i 45% žena). Pod redukcijom tjelesne težine podrazumijevamo namjeran gubitak više od 5 kg tjelesne težine tijekom godine dana, a redukcija je bila prisutna kod 44% bolesnika (u 48% muškaraca i u 40% žena). Umjerenom fizičkom aktivnošću bavi se 67% bolesnika (71% muškaraca i 61% žena). Pod umjerenom fizičkom aktivnošću podrazumijevamo pola sata šetnje dnevno, vožnje biciklom, laganog džoginga ili fitnesa. Stres kao jedan od najvažnijih uzročnika arterijske hipertenzije pokušava i uspijeva izbjeći 37% bolesnika (39% muškarca i 36% žena). Prekomjernu količinu alkohola konzumira 21% bolesnika (17% muškaraca i 24% žena). Što se tiče pušenja cigareta kao sljedećeg uzročnika povišenog krvnog tlaka prema dobivenim podacima cigarete puši 16% bolesnika (20% muškaraca i 14% žena).

LITERATURA

1. Aminoff UB, Kjellgren KI. The nurse – a resource in hypertension care. *J Adv Nurs.* 2007; 35: 582-9.
2. Sacks FM i sur. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med.* 2001; 344: 3–10.
3. Drevenhorn E i sur. Outcomes following a programme for lifestyle changes with people with hypertension. *J Clin Nurs.* 2007; 16: 144-51.
4. H. Cakir and R. Pinar. **Randomized controlled trial on lifestyle modification in hypertensive patients.** *West J Nurs Res.* 2006; 28: 190 - 209.

5. L. J. Appel i sur. **Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association**. Hypertension. 2006; 47: 296-308.
6. T. G. Pickering. **New Guidelines on Diet and Blood Pressure**. Hypertension. 2006; 47: 135-6.
7. L. J. Beilin i sur. **Effects of Exercise and Weight Loss on Hypertension**. JAMA. 2003; 290: 887-8.
8. Writing Group of the PREMIER Collaborative Research. **Effects of Comprehensive Lifestyle Modification on Blood Pressure Control: Main Results of the PREMIER Clinical Trial**. JAMA. 2003; 289: 2083-93.

3. NOVE EUROPSKE SMJERNICE 2007

3.1. Prikaz smjernica ECC/EASD o dijabetesu, pre-dijabetesu i kardiovaskularnoj bolesti

*Ivana Pavlić Renar, doc.dr.sc
KBC Zagreb*

*<http://www.d4pro.com/diabetesguidelines/http://www.mzss.hr/>
www.escardio.org i www.easd.org*

Šećerna bolest postaje sve veći zdravstveni problem povećanjem broja oboljelih i pojavnošću bolesti u sve mlađoj životnoj dobi. Stoga je, uz prevenciju bolesti moguću za najčešći oblik (tip 2), važna prevencija pojave ili razvoja kasne dijabetičke bolesti, tzv. kroničnih komplikacija. Kronične komplikacije šećerne bolesti čine njenu težinu. Globalno, dijabetes uzrokuje 5% ukupnih slijepoća¹ i najčešći je pojedinac uzrok potrebe nadomještanje funkcije bubrega².

S ciljem standardizacije i poboljšanja provodljive zdravstvene prakse temeljene na dokazano učinkovitim postupcima posljednjih desetljeća postoji tendencija razvoja kliničkih smjernica³. Svjetski dijabetološki savez (IDF) izdao je globalne smjernice⁴ za skrb o šećernoj bolesti tipa 2 što uz ranije publicirane smjernice o skrbi šećerne bolesti tipa 1 i šećerne bolesti u djece i adolescenata (sve dostupno na <http://www.d4pro.com/diabetesguidelines/>) temelj za razvoj provodljivih nacionalnih smjernica na tragu čega je i nedavno usvojeni Nacionalni program zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolešću (dostupno na <http://www.mzss.hr/>). Najčešći uzrok smrti bolesnika od šećerne bolesti je kardiovaskularna bolest (KVB)¹. Pojavnost kardiovaskularne bolesti kontinuirano raste s produbljivanjem intolerancije glukoze: osobe s intolerancijom glukoze (ne još manifestnim dijabetesom) imaju značajno više kardiovaskularne bolesti nego vršnjaci normalne tolerancije glukoze izjednačeni po drugim rizičnim čimbenicima, a najviše imaju oni sa šećernom bolešću^{5,6}.

S ciljem bolje kontrole kardiovaskularne bolesti u vezi s intolerancijom glukoze sačinjene su zajedničke smjernice Europskog

kardiološkog društva (ESC) i Europske udruge za izučavanje dijabetesa (EASD)⁷, dostupne na www.escardio.org i www.easd.org. Ove smjernice su dobro potkrijepljene pregledom rezultata relevantnih objavljenih ispitivanja. Ilustrirane su tabličnim prikazima s naznakom razreda preporuka po razini sada postojećih dokaza, definiranim kako je prikazano na Tablici 1. U daljnjem tekstu detaljnije će se spomenuti definicije ili preporuke prvog razreda, prvenstveno one za koje postoji najviša razina dokaza (A)

U dijelu o definiciji i dijagnostičkim kriterijima potvrđuje se važeća IDF klasifikacija dijabetesa i naglašava da je za "predijabetes" bitan dijagnostički test oralnog opterećenja glukozom (OGTT)(B razina dokaza). Aktivni skrining, se smatra učinkovitim uz procjenu ukupnog rizika uz pomoć OGTTa, dakle ne treba ga provoditi neselektivno nego u ciljnim skupinama (A). Veza disregulacije glikemije i kardiovaskularnog rizika je kontinuirana, postprandijalna glikemija bolje odražava kardiovaskularni rizik nego glikemija natašte, a kardiovaskularni rizik osoba sa šećernom bolešću je 2-3 (muškarci) i 3-5 (žene) puta veći (za sve A). Za procjenu kardiovaskularnog rizika preporuča se upotreba neke od validiranih postojećih skala. Savjetovanje o promjeni životnog stila nužno je za osobe s predijabetesom, dolazi u obzir i farmakoterapija, a tjelovježba bitno umanjuje kardiovaskularni rizik (A). Osobama s potvrđenom kardiovaskularnom bolešću treba procijeniti toleranciju glukoze OGTTom (B). Treba napomenuti da za tvrdnju da koncept metaboličkog sindroma identificira kardiovaskularni rizik nema jakih dokaza (II, B).

U bolesnika od šećerne bolesti cilj kontrole je glukoregulacija s HbA1c < 6,5% čime se umanjuje rizik mikro i makroangiopatije. Promjena životnog stila i samokontrola omogućavaju bolju metaboličku kontrolu. Bolesnicima s tipom 1 bolesti bazal- bolus inzulinska terapija umanjuje pobol i smrtnost (sve A).

Rizik u šećernoj bolesti pokazuje visok LDL i nizak HDL, a prva linija terapije su statini (A). U bolesnika sa šećernom i kardiovaskularnom bolešću cilj terapije statinima je razina LDL kolesterola 1,8-2,0 mmol/L (B).

Kardiovaskularni rizik je uvećan uz hipertenziju, učinkovito se umanjuje kontrolom hipertenzije (A). Osobe sa šećernom bolešću u pravilu za kontrolu hipertenzije trebaju više lijekova (A). *Screening* na mikroalbuminuriju i redukcija krvnog tlaka uključujući inhibiciju renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS) umanjuje mikro- i makrovaskularnu bolest u tipu 1 i tipu 2 šećerne bolesti (A). RAAS inhibicija mora biti sastavni dio terapije hipertenzije (A) kojoj je cilj tlak do 130/80 mmHg (B).

Za bolesnike s koronarnom bolešću, dodatak ACE inhibitora umanjuje kardiovaskularni rizik (A). Ostale preporuke za bolesnike sa šećernom i koronarnom bolešću ne razlikuju se od onih za ostale bolesnike s koronarnom bolešću. Mehanička

reperfuzija izbor je u akutnom infarktu srca, a inhibitori glikoproteina IIb/IIIa uz elektivni PCI (A). Posebno su striktni ciljevi kontrole za bolesnike sa šećernom i koronarnom bolešću prikazani na tablici 2.

Za zatajivanje srca prva linija terapije su ACE inhibitori, uz ARB kao alternativu ili dodatak i beta blokatori (taksativno nabrojani bisoprolol, metoprolol i karvedilol) (C). U terapiji aritmija treba dodati antikoagulate i salicilat za prevenciju cerebrovaskularnog incidenta, te striktno kontrolirati glikemiju za prevenciju nagle smrti (C). Revaskularizacija je terapija izbora za kritičnu ishemiju udova (B), a u nemogućnosti revaskularizacije infuzija prostaciklina (A).

Striktina kontrola glikemije inzulinom poboljšava morbiditet i mortalitet odraslih kritičnih (A) i kardiokirurških (B) bolesnika.

Važnost ovih smjernica je prepoznavanje intolerancije glukoze i šećerne bolesti kao važnog čimbenika u razvoju kardiovaskularne bolesti. Nabrojani su terapijski postupci kojima je cilj spriječiti ili umanjiti progresiju manifestne kardiovaskularne bolesti. Posebna vrijednost je klasifikacija tih postupaka po razini dokaza, što pomaže u odabiru terapije i ukazuje u čemu se mogu očekivati promjene.

U zaključku, ove smjernice su koristan vodič. Iako donesene od kardiološkog i dijabetološkog društva, posebno su korisne liječnicima obiteljske medicine koji mogu najviše doprinijeti prevenciji i ranom otkrivanju šećerne i kardiovaskularne bolesti i koji imaju odgovornost kontinuiteta skrbi i koordinacije multidisciplinarnog pristupa ovom velikom zdravstvenom problemu.

LITERATURA

1. Diabetes Atlas 3rd ed. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2006; <http://www.idf.org/e-atlas/>
2. USRDS 2006 Annual report, ch. 2, dostupno na <http://www.usrds.org> (19.11.2007)
3. Guide for guidelines. A guide for clinical guideline development. IDF, 2003, <http://www.idf.org/> (19.11.2007)
4. Global Guideline for Type 2 Diabetes, IDF, 2005: <http://www.idf.org/> (19.11.2007)
5. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe (DECODE). *Lancet*. 354:617-621, 1999.
6. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. **Subclinical States of Glucose Intolerance and Risk of Death in the U.S.** *Diabetes Care* 24:447-453, 2001.
7. **The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)** *Eur. Heart J.* 9(suppl_C): C3 - C74, 2007.

3.2. Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije 2007.

Radne skupine Europskog društva za hipertenziju i Europskog društva za kardiologiju

Bojan Jelaković

Prilagođeno prema *Kardio List* Br. 12, God 2, prosinac 2007

Kada su prije četiri godine ova dva europska stručna društva po prvi puta zajedno publicirala smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije, vjerojatno nitko nije pomišljao kako će to biti najcitiraniji medicinski članak u proteklom periodu. To svakako samo po sebi ukazuje na važnost problema koji arterijska hipertenzija predstavlja danas u svijetu, ali isto tako govori i o kvaliteti smjernica tj. pristupu ova dva društva hipertenziji jer u isto vrijeme objavljene američke smjernice JNC-7 nisu niti blizu po citiranosti. Ono što resi europske smjernice iz 2003.godine, a isto tako je naglašeno i u smjernicama objavljenim ove godine je što su one na prvom mjestu savjetodavne, fleksibilne i koliko je to najviše moguće u takvom jednom članku usmjerene pojedinom bolesniku. Zbog toga, premda su jako opširne rado su čitane. Za razliku od smjernica 2003. godine koje su u svoj sadržaj uklopile niz rezultata tada završenih studije, nove smjernice 2007. ne donose toliko novih preporuka temeljenih na rezultatima velikih studija (kojih i nije bilo u tolikoj mjeri kao u ranijem periodu, osim možda ASCOT studije), nego su okrenute traganju za još preciznijom procjenom ukupnoga kardiovaskularnog rizika.

Definicija i klasifikacija arterijske hipertenzije se nije bitnije promijenila u odnosu na ranije, premda je ponovo istaknuto kako je granica arbitrarna i kako postoji kontinuum rizika do vrijednosti čak ispod optimalnih. Nove granice navode samo za kontinuirano (ambulatorno) i kućno mjerenje arterijskoga tlaka što je prikazano na tablici.

Tablica. Granične (srednje) vrijednosti arterijskoga tlaka (AT) s obzirom na različit način mjerenja

	Sistolički AT	Dijastolički AT
Ordinacija ili klinika	140	90
24-sata	125-130	80
Dan	130-135	85
Noć	120	70
Kućno mjerenj	130-135	85

S obzirom na velik broj rezultata raznih epidemioloških projekata, ali i opažanjima iz nekih intervencijskih studija u procjenu ukupnoga rizika i stratifikaciju bolesnika uveden je metabolički sindrom. Prisutnost komponentni metaboličkoga sindroma znatno može utjecati na odluku o brzem i agresivnijem uvođenju medikamentne terapije.

Zadnjih je godina porasla svijest o važnosti bubrežne bolesti kao bitnog kardiovaskularnog čimbenika, te je u novim smjernicama bubrežnom oštećenju dana veća vrijednost i težina tako da već blag porast serumskog kreatinina ili prisutna mikroalbuminurija znatno povećavaju rizik i ubrzavaju odluku o medikamentnom liječenju. Na slici je prikazana stratifikacija kardiovaskularnoga rizika, a uvedena krivulja pokazuje kako se definicija hipertenzije, tj. odluke o započinanju medikamentnog liječenja može značajno mijenjati što potvrđuje kako je granična vrijednost umjetna i najvećim dijelom bazirana samo na određenim (kratkoročnim) farmakoekonomskim prosudbama.

ST: sistolički arterijski tlak; DT: dijastolički arterijski tlak; KV: kardiovaskularni; AH: arterijska hipertenzija; ŠB: šećerna bolest. Nizak, umjeren, visok i vrlo visok rizik se odnosi na 10-godišnji rizik ne-fatalnog ili fatalnog KV događaja. Termin "dodatni" u svim kategorijama označava da je rizik veći od prosječnog; SOO: subkliničko oštećenje organa; MS: metabolički sindrom. Isprekidana linija označava kako definicija hipertenzije može biti varijabilna s obzirom na stupanj ukupnog KV rizika.

U većine bolesnika mora se odrediti apsolutni rizik. No, apsolutni rizik je dobrim dijelom određen s dobi, te tako ove smjernice preporučuju da se u mlađih bolesnika određuje relativni rizik, jer njima apsolutni rizik može biti lažno malen (zbog mlađe dobi) premda mogu imati *de facto* velik ukupni rizik (pušenje, pretilost, dislipidemije).

U procjeni subkliničkih oštećenja na prvo mjesto su stavljeni mikroalbuminurija, tj. već blago oštećenje bubrežne funkcije, te hipertrofija lijeve klijetke. Oba oštećenja moraju se procijeniti svim hipertoničarima, a probirne metode su jeftine i dostupne (test trakice i EKG). Predlažu se i novi postupci kao što je mjerenje indeksa

gležanj-nadlaktica za procjenu ranih aterosklerotskih promjena, te određivanje brzine pulsog vala koji je precizna mjera visine arterijskoga tlaka u velikim arterijama koje su nedostupne konvencionalnom mjerenju, a čini se kako su bolji pretskazatelj kliničkog tijeka.

U terapijskom pristupu na prvom mjestu se naglašava važnost promjena loših životnih navika, ali se upozorava kako upute ne smiju biti davane bolesnicima samo deklarativno i usput, nego moraju biti institucionalizirane i pripremljene uz pomoć stručnjaka. To svakako povećava cijenu ovakvog liječenja, isto kao i činjenica da bolesnici koji se liječe samo ovim nefarmakološkim postupcima moraju biti znatno češće pozivani na kontrolu. U izračunavanju cijene liječenja to se gotovo nikada ne uključuje. Od medikamenata temelj čine pet skupina antihipertenziva. Budući da je u većine hipertoničara nužno primijeniti više lijekova od minornog je značenja s kojim lijekom ćemo započeti liječenje. Odabir lijeka, tj. kombinacije ovisi o ukupnom kardiovaskularnom riziku bolesnika, o pridruženim oštećenjima i bolestima, a na shemi su prikazane moguće kombinacije. Za razliku od ranijih smjernica, kombinacija beta blokatora i tiazidskih diuretika se ne preporuča zbog prodiabetogenog učinka. Premda su beta blokatori ostavljeni kao mogućnost početnog načina liječenja kroz tekst smjernica, a i na nekoliko tablica jasno se vidi kako se sugerira da njih treba preferirati samo kod bolesnika s koronarnom bolesti ili preboljelim infarktomiokarda. Isto tako, naglašeno je kako treba biti oprezan s primjenom tiazidskih diuretika kod bolesnika kod kojih postoji povećan rizik šećerne bolesti.

Ove smjernice kao i sve druge imaju neke nedostatke i manjkavosti, no globalno sasvim sigurno ponovo će unaprijediti zbrinjavanje hipertoničara.

Arterijski tlak (mmHg)					
Rizični čimbenici, SOO ili bolest	Normalan ST 120-129 ili DT 80-84	Visoko normalan ST 130-139 ili DT 85-89	Stupanj 1 AH ST 140-159 ili DT 90-99	Stupanj 2 AH ST 160-179 ili DT 100-109	Stupanj 3 AH ST ≥180 ili DT ≥110
Bez rizičnih čimbenika	Prosječan rizik	Prosječan rizik	Nizak dodatni rizik	Umjereni dodatni rizik	Visok dodatni rizik
1-2 rizična čimbenika	Nizak dodatni rizik	Nizak dodatni rizik	Umjereni dodatni rizik	Umjereni dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik
3 ili više rizičnih čimbenika, MS, SOO ili ŠB	Umjereni dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik
Razvijena KV ili bubrežna bolest	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik	Vrlo visok dodatni rizik

Slika. Stratifikacija kardiovaskularnoga rizika u četiri kategorije, tj. „prava“ klasifikacija hipertenzije

Sažeto, dio najbitnijih naglasaka može se vidjeti u priloženoj tablici 1, a neki od nedostataka u tablici 2.

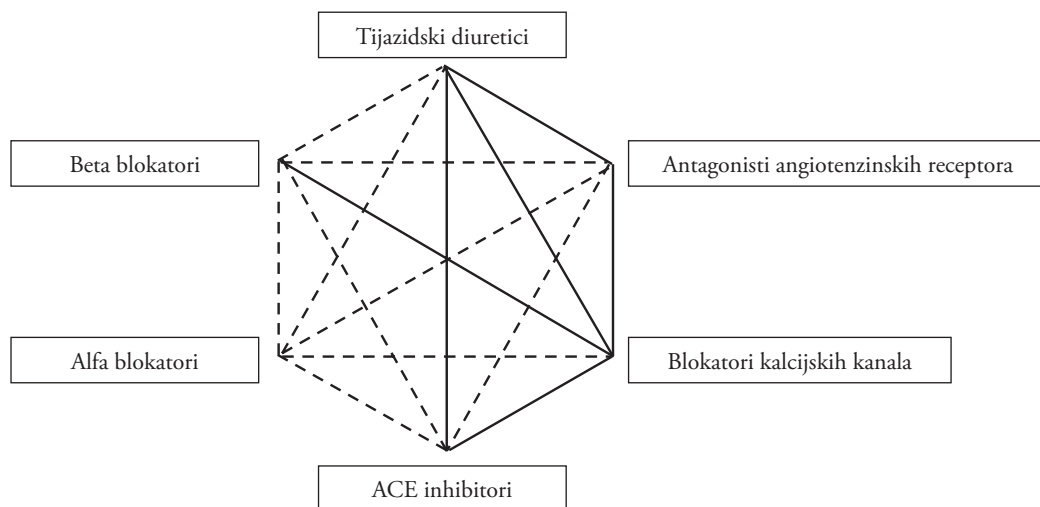
Tablica 1. Što je naročito zanimljivo i važno u smjernicama 2007.

1.	U odnosu na ranije još su više edukativne i još su manje zapovjedne
2.	Dijagnositički i terapijski pristup je još više usmjeren na pojedinog bolesnika
3.	U mladih bolesnika odluku o načinu liječenja treba temeljiti na relativnom, a ne apsolutnom riziku
4.	Uloga bubrežne bolesti kao jednog od glavnih čimbenika kardiovaskularnoga rizika još je više istaknuta
5.	Metabolički sindrom je uvršten kao važan kardiovaskularni rizični čimbenik
6.	Predloženi su novi dijagnostički postupci za procjenu skubkliničkih oštećenja ciljnih organa (nor. brzina pulsog vala – pulse wave velocity)
7.	Uloga novonastale šećerne bolesti je istaknuta i raspravljena
8.	Uloga promjena loših životnih navika je podvučena, ali je nedvojbeno rečeno kako se ne smije svoditi samo na usputnu preporuku, već treba biti stručna i institucionalizirana, a tada to može također povećati znatno troškove liječenja
9.	Cijena je bitna kod odabira načina liječenja, ali je jasno rečeno kako to nikada ne smije nadvladati učinkovitost, podnošljivost i organoprotekciju
10.	Sekundarni uzroci hipertenzije su raspravljeni
11.	Predloženo je da se naziv mikroalbuminurija koji može implicirati na manju patološku važnost, zamijeni nazivom niskostupna albuminurija („low grade albuminuria“)

Tablica 2. Neki od prijedloga što se moglo dodati kako bi smjernice bile još bolje

1.	Ništa nije rečeno o dijagnositičkom algoritmu i terapijskom pristupu bolesnicima s hipertenzivnom krizom
2.	Nema preporuka kako pratiti i evaulirati bolesnike s hipertenzijom bijele kute i „maskrinom“ hipertenzijom
3.	Kod liječenja renovaskularne hipertenzije nema preporuka o upotrebi aspirina i klopidrogela nakon <i>stentiranja</i>
4.	U stratifikaciji bolesnik nije jasno razlučen visok i vrlo visok rizik kod dijabetičara sa ili bez bubrežnog oštećenja, tj. prema Slici 1. u smjernicama nameće se pitanje kako to da je bolesnik s visokonormalnim tlakom i metaboličkim sindromom ili šećernom bolesti svrstan u „samo“ visokorizičnu skupinu, a ne vrlo visoko rizičnu skupinu. To je u neskladu s tablicom 3, a određuje brzinu početka primjene lijekova.
5.	Kako stratificirati bolesnika s metaboličkim sindromom ako ima i oridruženu proteineruiju (što nije rijetko) ?
6.	Kako to da kod bolesniku s visokonormalnim tlakom i 3 faktora rizika, metaboličkim sindromom ili oštećenjem ciljnih organa treba tek razmotriti primjenu lijekova, a ne odmah i započeti ? Što se dobiva s odgađanjem antihipertenzivnog liječenja osim što možemo izgubiti bolesnika iz praćenja ? Uz to, taj podatak je u neskladu sa Sažetkom 8, gdje se kaže kako je upravo bitno započeti s terapijom prije nego što nastupe značajna oštećenja ciljnihorgana.

Slika 4. Moguće kombinacije između nekih skupina antihipertenzivnih lijekova.



Kombinacije kojima valja dati prednost u općoj hipertenzivnoj populaciji obilježene su punim crtama. Okviri označavaju skupine antihipertenziva koje su intervencijskim istraživanjima dokazano korisne.

7.	Kontroverzni je i odnos prema beta-blokatorima. Premda se navodi kako su oni ravnopravna prva linija liječenja kod svih hipertoničara, u tablici 6 i sažetku 11 precizno su navedene su indikacije za njihovu primjenu (koronarna bolest, post-IM, srčano zatajenje, tahiaritmija, glaukom, trdunoća-ne kao prvi odabir). Kao dodatak tomu, u tekstu se izrijekom kaže kako ih ne treba preferirati kod bolesnika s visokim rizikom novonastale šećerne bolesti (intolerancija glukoze, metabolički sindrom, pretili). Primjedba je i ta što se govori o svim betablokatorima zajedno, a nedovoljno se ne apostrofira atenolol, te se nedovoljno ističu prednosti novijih betablokatora kao npr. karvedilola, nebivolola.
8.	Primjena diuretika također je raspravljena i rečeno je kako je rizik novonastale šećerne bolesti uz njih veći napose u onih istih osoba koje su spomenute uz betablokatore. No, pomalo zbunjujuće u tablici 7 metabolički sindrom, intolerancija glukoze su navedeni samo kao moguće kontraindikacije (isto vrijedi i za beta blokatore)

Neovisno o prisutnim nedostacima, nove smjernice donose nove informacije i pružaju novu sigurnost prilikom prosudbi pojedinog bolesnika i donošenja odluke o liječenju. Uočene manjkavosti mogu se popuniti dostupnom literaturom na web stranici ESH www.eshonline.org

Kao i prošle, i ove su prevedene na hrvatski jezik i bit će dostupne svim zainteresiranim i *in extenso*, a i u skraćenom obliku. Vjerujem kako će se velik njihov dio koristiti i u našim uvjetima, a uskoro će biti objavljen i osvrt skupine hrvatskih stručnjaka s obzirom na njihovu primjenjivost i provodljivost u našoj zemlji. Nadamo se da će one doista biti svima od koristi, te da će potaknuti i nadležne institucije i osiguravajuće društvo na poticanje mjera primarne prevencije, ali i na odobravanje više vremena koje liječnik može posvetiti bolesniku tijekom svakog kontrolnog pregleda, jer je dobar odnos liječnik-medicinska sestra-bolesnik temelj uspjeha liječenja

Literatura:

2007 Guidelines for management of Arterial Hypertension. J of Hypertension 2007;25:1105-1187

3.3 Primjena Color dopler (CD) ultrazvuka u dijagnostici i praćenju arterijske hipertenzije

*Borka Božić, dr. med, specijalist internist – nefrolog,
KB Dubrava, Interna klinika, Zagreb*

Primjena ultrazvučnih aparata s doplerovom tehnikom predstavlja veliki napredak u dijagnostici i procjeni patoloških stanja na renalnim vaskularnim strukturama. Ona daje

moćnost spektralne analize doplerovog signala uz dobivanje određenih kvantitativnih i semikvalitativnih parametara. Duplex i obojeni duplex dopler kao i power dopler renalnih i intrarenalnih arterija pruža podatke o bubrežnoj funkciji, odnosno protoku krvi u bubrežima, te omogućuje neinvazivnu procjenu renalne vaskularne rezistencije.

Prednosti CD ultrazvuka su slijedeće: neinvazivnost, nema štetnog djelovanja, mogu se dobiti morfološki i funkcionalni podaci, a pretraga nije skupa. Najčešće indikacije za navedene pretrage su: dijagnoza stenoze renalnih arterija, tromboza renalnih vena, akutna renalna insuficijencija različite etiologije, neke bolesti krvnih žila, AV malformacije, različite opstruktivne i neopstruktivne dilatacije kanalnog sustava, te za procjenu povišene renalne vaskularne rezistencije kod mnogih parenhimnih bolesti bubrega.

Doplerska dijagnostika se koristi za otkrivanje komplikacija nakon biopsije bubrega kao što su pseudoaneurizme i AV fistule. Također ima široku primjenu u dječjoj dobi u dijagnostici stenoze pijeloureteričnog vrata, praćenju hemolitičko-uremičkog sindroma te dijagnostici vezikoureteralnog refluksa.

Doplerom se može procijeniti prokrvljenost tumora, a posebno indikaciono područje predstavlja praćenje nakon transplantacije bubrega i otkrivanje akutnog odbacivanja presatka, naročito vaskularnog procesa. Power doplerom se ostvaruje bolji prikaz sitnih krvnih žila, prikaz područja upalne hiperemije, te prikaz tumorske vaskularizacije i stanje ishemije i infarkta.

Priprema bolesnika i tehnika pregleda

Priprema pacijenta za pregled renalnih vaskularnih struktura je standardna kao i za pregled abdomena, što podrazumijeva apstinenciju od hrane. Za pregled se najčešće koriste sonde od 3,5 MHz iako se u pojedinim slučajevima mogu koristiti i sonde od 5 MHz. Primjenom kolor doplera vrijeme trajanja pregleda se skraćuje na dvadesetak minuta po pacijentu.

S obzirom na slabu vizualizaciju cijelog toka renalnih arterija koriste se četiri mjesta za pravilnu procjenu analize doplerovog signala. Određuje se veličina protoka u abdominalnoj aorti, veličina protoka na ostiumu bubrežnih arterija, sljedi određivanje brzine protoka u renalnim arterijama u blizini hilusa, te određivanje protoka u arkuatnim arterijama. Nakon toga se insoniraju intrarenalne arterije. Segmentalne se analiziraju u sinusu, interlobarne na kortikocentralnom prijelazu i kortikomedularnim granicama, arkuate na bazi piramida medule, interlobularne se analiziraju power doplerom. Za procjenu je potrebno analizirati na tri različita mjesta bubrega. (slika 1.).

KLINIČKA BOLNICA "DUBRAVA"
ODJEL – NEFROLOGIJA

D O P L E R B U B R E G A

Pacijent _____ datum _____
dob _____

Intrarenalni dopler	Desni bubreg RI	Lijevi bubreg RI
Gornji pol	_____	_____
Srednji dio	_____	_____
Donji pol	_____	_____
Arterija renalis (PSV, RAR)	D.renalna arterija	L. renalna arterija

Zaključak:

Liječnik

Slika 1. Formular kojim se koristimo u doplerskoj dijagnostici

Vizualizacija renalnih arterija znatno se poboljšala primjenom kolor doplera i prema raznim autorima se kreće od 56-86%. Desna renalna arterija može se u cijelosti pratiti u oko 80% slučajeva i lako se pronalazi iza donje šuplje vene. Lijeva se vizualizirana u daleko manjem postupku u oko 20-30%, a trebaju tražiti iza lijeve renalne vene. Pregled se obavlja uglavnom u bočnom položaju, ali se mogu koristiti i drugi položaji koji omogućavaju bolju vizualizaciju vaskularnih struktura. Stenoza bubrežnih arterija ovom metodom može se dijagnosticirati s vrlo visokom specifičnošću (73-91%) i senzitivnošću (79-91%). Doplerski spektri iz renalnih arterija karakterizirani su relativno visokim kontinuiranim antegradnim dijastoličkim protokom, kratkim akceleracijskim vremenom i praznim sistoličkim prozorom. Za kvantifikaciju doplerskih spektara najčešće se koristi indeks otpora RI (resistance index), rjeđe se upotrebljava indeks pulsatilnosti PI (pulsatility index). Koriste se i drugi indeksi osim RI i PI, ali znatno rjeđe. U procjeni spektra mjeri se i akceleracijsko vrijeme što je osobito značajno za dijagnozu stenozе renalnih arterija. Mjerenje RI i PI provodi se pomoću softverskog programu prema formuli.

$$RI = (A-B)/A \text{ (POURCELOT 1974)}$$

RI = indeks rezistencije

A = najveća sistolička frekvencija

B = namjanja dijastolička frekvencija

$$PI = (A-B) / C \text{ (Gosling, King 1975)}$$

PI = pulsatilni indeks

C = prosječan doplerski pomak tijekom cijelog srčanog indeksa

Srednje vrijednosti za pojedini indeks računaju se iz svih pojedinačnih mjerenja u svakoj arteriji. Trajanje punog doplerskog pregleda renalnih i intrarenalnih arterija traje oko 20-40 minuta, ovisno o konstituciji i pripremljenosti bolesnika za pretragu, te o tome da li postoje patološke promjene. Brzina protoka u glavnom stablu renalne arterije obično se kreće oko 1 m/sec, a vrijednosti PSV (peak systolic velocity) ispod 1,5 m/sec još spadaju u normalne vrijednosti. Normalna vrijednost RI za zdrave odrasle kreće se 0,60+- 0,03. Starenjem dolazi do fiziološkog povećanja renalne vaskularne rezistencije, tako da zdrave odrasle osobe imaju za 10-15% više vrijednosti RI i PI u odnosu na mlade zdrave osobe. Uzrok navedenom je i smanjenje mase funkcionirajućih nefrona. U dječjoj populaciji vrijednosti RI i PI istovjetne su onima u odrasloj dobi tek u 6. do 7. godni života, dok su ispod te dobi vrijednosti doplerskog indeksa znatno više nego u odraslih i RI u dječjoj dobi se kreće od 0,76-0,68 što se dovodi u vezu s nivoom aktivnog renina koji putem angiotenzina II djeluje na otpor krvnih žila. Za odrasle osobe granična vrijednosti RI je 0,70 i pokazuje normalnu vaskularnu rezistenciju (RAR). Iznad tih vrijednosti ukazuje na poremećaj bubrežne funkcije. Do povišenja RI mogu dovesti jaka hipotenzija, bradikardija te perirenalne i subkapsularne tekuće kolekcije.

Stenoza renalne arterije

Arterijska hipertenzija je bolest koja zbog morbiditeta odrasle populacije, kao i zbog različite etiologije, različitog dijagnostičkog i terapijskog postupka i posljedica koje se s vremenom javljaju, zahtijeva izuzetnu pažnju i ranu dijagnozu.

U ukupnoj populaciji bolesnika s hipertenzivnom bolesti prema podacima iz literature svega 1-10% ili prema nekim autorima i više od 15% posljedica je renovaskularnih poremećaja.

U mlađem uzrastu najčešći uzrok hipertenziji su stenotične promjene na renalnim arterijama uzrokovane fibromuskularnom displazijom, dok su u kasnijoj dobi najčešći uzrok ateromatozne promjene na samom polazištu renalnih arterija.

Glavno indikaciono područje za primjenu doplerske metode može se suziti na nekoliko osnovnih grupa: maligna hipertenzija, mlađi bolesnici s hipertenzijom, šum nad renalnim arterijama, hipokalijemija, bolesnici s azotemijom, značajna razlika (više od 1,5 cm) u veličini bubrega u bolesnika s hipertenzijom.

Dopler je dragocjena, neinvazivna metoda za dijagnostiku stenozе na renalnim arterijama. Opća karakteristika protoka kroz stenotični segment renalne arterije je povećanje brzine protoka koji je distalno praćen turbulentnim tokom. Potrebno je dobiti adekvatne spektre sa samog mjesta stenozе. Veličina intrarenalnih arterija je takova da je u njima laminarni protok krvi što daje karakterističnu "ispunjenu doplersku krivulju niske pulsativnosti i visokog kontinuiranog protoka". To se

manifestira kao elevacija od nulte linije, visok enddiastolički protok što je inače karakteristika protoka kroz područje niskog perifernog otpora. Spektri u intrarenalnim arterijama imaju isti oblik kao i spektri u glavnom renalnim arterijama, osim što je sistolički prostor ispunjen, a tome je razlog što protok kroz krvne žile nije idealno laminaran. Dijagnoza RAS-a najpouzdanije se postavlja ako se uspije izmjeriti i brzina protoka u glavnim stablima renalnih arterija i ako se analiziraju intrarenalni spektri. Najvažniji kriteriji stenozе renalne arterije je nalaz fokalnog povišenja PSV na mjestu stenozе uz vrijednosti 1,8-2 m/sec. Također važan parametar je omjer PSV u renalnoj arteriji i aorti (renal aortic ratio) RAR veći od 3,5 m/sec smatra se patološkim. Računa se prema slijedećoj formuli:

RAR = Maksimalna brzina protoka kroz bubrežnu arteriju / maksimalna brzina protoka kroz aortu

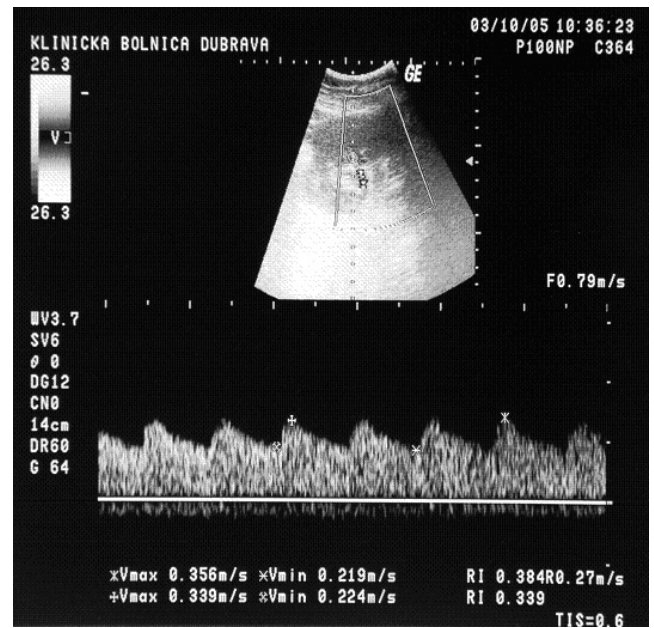
Analiza intrarenalnih arterija znatno je lakša od insonacije glavnog stabla renalne arterije i može se uspješno obaviti kod svih bolesnika, osobito uporabom power doplera. Limitirajući čimbenici su: neadekvatna priprema bolesnika, loša suradnja tijekom pretrage, a od objektivnih su anatomske varijacije u smislu većeg broja renalnih arterija za jedan bubrež, naročito ako su ostija tih arterija veoma blizu međusobno (više od 25% ljudi ima više od jedne renalne arterije). U tim slučajevima distalno locirana renalna arterija može ostati neotkrivena u tijeku pretrage, a s njom i eventualna stenotična promjena kao uzrok renovaskularne hipertenzije. Pretraga ovisi i o vrsti aparata te o iskustvu ispitivača.

Stavros je opisao parvus i tardus spektr intrarenalnih arterija u slučajevima RAS. Ti su spektri karakterizirani produženim akceleracijskim vremenom (iznad 0,07 sec) i povišenim dijastoličkim protokom. Oni se nalaze pri stenozu visokog stupnja, većoj od 70 i 80%. Manje vrijednosti od tih rjeđe dovode do znatnih promjena doplerskog spektra (slika 2.).

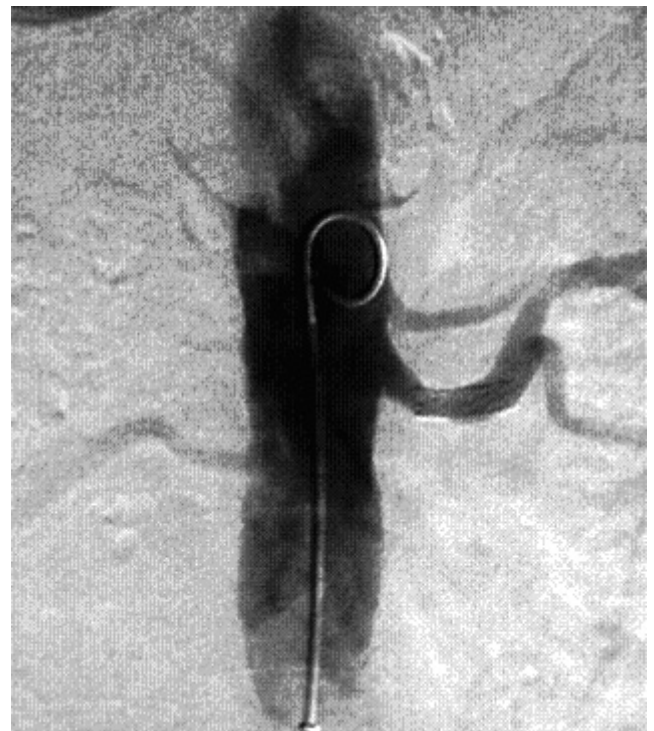
Nestanak parvus i tardus spektra može se naći nakon uspješne perkutane transluminalne angioplastike renalnih arterija (PTRA). Dopler služi i za potvrdu prohodnosti stenta postavljenog u renalnu arteriju perkutanim putem, kao i za otkrivanje i praćenje restenoze ili okluzije stenta (slika 3.).

Karakterističan nestanak parvus i tardus spektra pri višem stupnju stenozе uzrokovan je smanjenom popustljivošću (compliance renalnih arterija).

Ako se obojenim i power doplerom ne mogu prikazati glavna stabla renalnih arterija, moguće je uspješno primijeniti intravenozna ultrazvučna kontrastna sredstva čime je olakšano mjerenje brzina u glavnim stablima renalnih arterija, kao i postavljanja dijagnoze stenozе istih. Kompletna okluzija karakterizirana je potpunim odsustvom pulzacija u renalnim arterijama.



Slika 2. Spektri parvus-tardus tipa u intrarenalnoj arteriji pri stenozu glavnog stabla renalne arterije visokog stupnja (RI=0.33)



Slika 3. Palmaz stent u lijevoj renalnoj arteriji nakon dilatacije ostijalne stenozе

Zaključak:

Uvođenje CD ultrazvuka za procjenu stenozе renalnih arterija doprinijelo je poboljšanju dijagnostike renovaskularne hipertenzije. Iako su renalna angiografija i separati renini "zlatni standard" neinvazivnost i jednostavnost pretrage čine, za većinu autora, prvom dijagnostičkom metodom kod sumnje na RVH.

LITERATURA

1. Helenon O, Melki P i Correas JM, Boyer JC, Moreau JF. Renovascular disease: Doppler ultrasound, Semin Ultrasound CT MR 1997; 18 (2): 136-146.
2. Cvitković – Kuzmić A, Brkljačić B, Galešić K. Evaluation of intrarenal Arterial Doppler spectra in healthy children, Radiol Oncol 1999; 35 (2): 87-94.
3. Cvitković – Kumić A. Procjena intrarenalnih arterijskih Dopplerskih spektara djece. Magistarski rad, Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu, 1998.
4. Brkljačić B, Drinković I, Delić-Brkljačić D, Hebrang A. Age-related changes of renal vascular resistance in normal native kidneys: color duplex Doppler US assessment. Radiol Oncol 1995; 29: 102-106.
5. Božić B, Borković B, Bartolin Ž, Peršec Z, Galešić K: Renovaskularna hipertenzija – dijagnostika i liječenje, III Hrvatski kongres nefrologije, dijalize i transplantacije. Knjiga sažetaka, Plitvička jezera 2002.
6. Galešić K. Procjena bubrežnog krvotoka u esencijalnoj arterijskoj hipertenziji Duplex – Dopplerom u boji (Doktorska disertacija), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1998, 22-23 str.
7. Brkljačić B. Doppler krvnih žila, Medicinska naklada – Zagreb, Biblioteka - sveučilišni udžbenici 2000, 141-162.
8. Gosling RG, King DH. Ultrasound angiology U: Marcus AW, Adamson L, ur. Arteries and veins. Churchill Livingstone, Edinburg, 1975: 61-98
9. Matias Aurell Gert Jensen: Traeatmant of Renovascular Hypertension. Nephron 1997; 75: 373-383.
10. Stavros AT, Parker SH, Yakes WF et al. Segmental Stenosis of the Renal Artery Pattern Recognition of Tardus, Parvus Abnormalities with Duplex Sonography. Radiology 1992; 184: 487-92.
11. Desberg AL, Paushter DM, Lammenl GK et al. Renal Artery Stenosis: Evaluation with Color Doppler Flow Imaging, Radiology 1990; 177: 749-53.
12. Sievers KE, Lohr E, Wener WR. Duplex Doppler Ultrasound in Determination of Renal Artery Stenosis. Urol. Radiol. 1989; 11: 142-141.
13. Middleton WD. Doppler US Evaluation of Renal Artery Stenosis: Past, Present, and Future, Radiology 1992; 184: 307-8.
14. Handa N, Fukunaga R, Etani H, Yoneda S, Kimura K, Kamada K, Efficacy of echo- Doppler examination for the evaluation of renovascular disease. Ultrasound in Med & Biol. 1988; 14: 1-5.
15. Klaus W. Sievers, Eberhard Lohr, end Wolfgang R. Wernwe, Duplex Doppler ultrasound in determination of renal artery stenosis. Urol. Radiol. 1989; 11: 142-147.
16. Bernd Krumme, Ulrich Blum, Eckhard Schwertfeger, Peter Flügel et al. Diagnosis of renovascular disease by intra – and extrarenal Doppler scanning. Kidney International, 1996; 56: 1288-1292.
17. Ernest R, Greene, ER - D, + Pratap S. Avasthi. PS +, and Jeremy W, Hodges, RDMS. Noninvsive Doppler Assessment of Renal Artery Stenosis and Hemodynamics. J Clin Ultrasound 1987; 15: 653-659.

Tradicionalna medicina-zanemaren problem u kliničkoj praksi

Mirjana Mihalić, vms
KBC Zagreb

Prema WHO gotovo 80% svjetske populacije koristi tradicionalnu medicinu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Paradoks je kako unatoč najvećeg razvitka medicine zadnjih desetljeća u Europi i Americi, milijuni bolesnika vraćaju se tradicionalnoj biljnoj medicini.

Više od 60% populacije ne upoznaje s time nadležno medicinsko osoblje.

Bez obzira na porijeklo iz prirode i stav da su samim tim biljke zdrave, prijavljene su mnoge ozbiljne i smrtonosne komplikacije jer se priprema biljnih proizvoda ne kontrolira kao priprema lijekova.

Biljke mogu promijeniti serumski kalij, sadržavati oksalatnu kiselinu, imati diuretski učinak, mogu biti kontaminirane s teškim metalima, utjecati na klinički ishod transplantiranih bolesnika, biti u interakciji s drugim lijekovima...

Nuspojave biljnih pripravaka mogu prikriti efekt djelovanja konvencionalnih lijekova i mogu biti uzrok prestanku njihova uzimanja.

Endemska nefropatija je kronični tubulointersticijski nefritis koji progredira u kronično bubrežno zatajenje, a u oko 50% bolesnika diagnosticira se i karcinom pijelona ili uretera. Javlja se samo u određenim selima endemske regije. Dokaz da je aristolochija clematitis uzročnik endemske nefropatije nalazimo u prisustvu DNA adukata aristolhične kiseline u tkivu bubrega bolesnika s endemskom nefropatijom i izazvanim tipičnim mutacijama.

Endemska nefropatija primjer je kroničnog trovanja s biljnim toksinom iz okoliša koji je korišten kao ljekovito bilje unatrag više od 2000 godina.

Bolesnike bi trebali ohrabriti da nam govore o uporabi biljne medicine, a mi ih moramo educirati o potencijalnoj toksičnosti biljaka. To bi morao biti sastavni i obavezni dio razgovora medicinskih sestara ili liječnika s bolesnikom

Ovaj rad prezentiran je u obliku postera na 36 th EDTNA/ERCA International Conference (Firenza, 2007.). Na kongresu je bilo 2500 registriranih sudionika i između 116 izabranih radova za izlaganje naš rad je dobio priznanje kao jedan od četiri najbolja rada.

KLINIČKI UČINCI INTOKSIKACIJE LIZINOPRILOM U ODRASLIH I DJECE

Mario Ivanuša, prim.dr.sc., FESC
Djelatnost za interne bolesti, Opća bolnica Bjelovar

Prema dostupnim podacima za 2005. godinu lizinopril, lijek iz skupine ACE inhibitora, u Republici Hrvatskoj nalazi se na drugom mjestu prema potrošnji lijekova s načinom izdavanja na recept (u dnevno definiranoj dozi na 1000 stanovnika na dan). Iste godine kombinacija lizinoprila s hidroklorotiazidom, prema financijskim pokazateljima, bila treća na ljestvici prema potrošnji lijekova koji se izdaju na recept, a sam lizinopril na šestom mjestu [1]. Stoga i ne čudi značajan interes farmaceutskih tvrtki za proizvodnjom i prodajom ovog lijeka. Pretraživanjem Osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje [2] lako utvrđuje da je lizinopril dostupan pod čak 8 zaštićenih imena (Irumed, Belupo; Lizinopril, Farmal; Amicor, Jadran Gal. labor.; Laaven, Krka farma d.o.o.; Prinivil, Merck Sharp & Dohme; Optimom, Pliva; Skopryl, Alkaloid Skopje; Lizinopril Lek, Lek Ljubljana). Kada se ovome pridodaju različiti oblici pakiranja i doze lijeka, neizbježne kombinacije lizinoprila s hidroklorotiazidom i različite cijene pojedinih pakiranja, može se pretpostaviti da, u odnosu na razdoblje od pred 15-ak godina, više nije jednostavno propisati ovaj lijek s djelovanjem na srce i krvožilje.

I u Sjedinjenim Američkim Državama, gdje je lijek u primjeni od 1987. godine, lizinopril postiže značajan uspjeh. Prema dostupnim podacima tijekom 2006. godine propisivanje ovog lijeka značajno je napredovalo na ljestvici najpropisivanijih lijekova. Tako je lijek s 43 mjesta u 2005. godini napredovao na 13. mjesto propisivanja lijekova u SAD u 2006. god.. Ovo se ne zamjećuje na ljestvici prema financijskim pokazateljima za istu godinu, obzirom da cijena godišnjeg liječenja ovim lijekom u SAD-u iznosi oko 300 USD [3].

Malo je podataka o neželjenim učincima lizinoprila kada se lijek primjeni u dozi koja je viša od terapijske. Jedan od najčešćih neželjenih kliničkih učinaka prekomjerne doze lizinoprila (očekivano) predstavlja hipotenzija, a ostali znaci uključuju bradikardiju, dispepsiju, nesanicu, hipoglikemiju, zaduhu, depresiju, suhoću usta i konfuzno stanje. S primjenom lizinoprila povezuju se i neželjeni klinički učinci poput angioedema, bolova u prsištu, tahikardija, vazodilatacija, sinkopa, opća slabost, vrtoglavica, glavobolja, osip, kašalj, mučnina, proljevaste stolice, anemija i grčevi muskulature. U literaturi se opisuju i smrtni ishodi povezani s primjenom lizinoprila [4,5]. Prema podacima Agencije za lijekove i medicinske proizvode od 993 prijavljenih nuspojava tijekom

2005. god. u Republici Hrvatskoj, 25,5% se odnosilo na antihipertenzive. Iste godine registriran je i jedan smrtni ishod koji se povezuje s nuspojavom na lijekove u pacijenta koji je uzimao lizinopril u liječenju arterijske hipertenzije i srčane insuficijencije (razvoj Quinckeovog edema 4. dana liječenja s progresivnim pogoršanjem usprkos primjenjenim lijekovima i postupcima kardiopulmonalne reanimacije) [6].

Forrester je u retrospektivnoj studiji [5] opisao neželjena djelovanja prekomjerne doze lizinoprila u odraslih pacijenata u populaciji Texasa (20 milijuna stanovnika) u razdoblju od 1998. do 2005. godine. Analizirani su slučajevi intoksikacije samo s lizinoprilom kojih je bilo ukupno 468. Maksimalna doza lijeka utvrđena je u 58,5% svih intoksikacija. Radilo se o pacijentima prosječne životne dobi od 54,2 godine, koji su u 60,6% bili ženskog spola. U 13,5% pacijenata lijek je bio uzet u svrhu suicida, dok su ostali slučajevi bile većinom slučajne terapijske pogreške pacijenata. Ishod je bio klasificiran kao ozbiljan u 9,2% intoksiciranih, a smrt kao posljedica prekomjerne doze nije registrirana. Neželjeni klinički učinci registrirani su u 12,3% intoksiciranih i najčešće se radilo o neurološkim (vrtoglavica i pospanost) te srčanožilnim učincima (najčešće hipotenzija). Težina ishoda nakon intoksikacije ovisila je o dozi, te djelomično o okolnostima ili namjeri osobe. Kao rezultat istraživanja nastao je algoritam za trijažu bolesnika intoksiciranih lizinoprilom koji ima cilj utvrditi gdje, a ne kako, pacijenta liječiti. Autor navodi preporuke za liječenje iz literature koje savjetuju postupke dekontaminacije i suportivno liječenje ovisno o kliničkom stanju svakog pojedinog pacijenta. Valja još svakako istaknuti da se prema radu *Lucasa i sur* hipotenzija kao posljedica intoksikacije lizinoprilom obično razvija u prvih 6 sati od ingestije lijeka [7].

Lizinopril je siguran i djelotvoran lijek za liječenje arterijske hipertenzije u djece [8]. Postoji malo podataka o intoksikaciji lizinoprilom u djece, te valja izdvojiti rad već spomenutog *Forrestera*, s početka 2007. god., koji je objavio retrospektivno izvješće sa opisom neželjenih djelovanja prekomjerne doze lizinoprila kod djece iz Texasa u dobi ≤ 5 godina [9]. Intoksikacija lizinoprilom je nastupila u 691 djece u vremenskom razdoblju od 1998. do 2005. god., a specifični neželjeni klinički učinci u 4,5% intoksiciranih. Nuspojave su najčešće bile od strane kardiovaskularnog (hipotenzija), gastrointestinalnog (povraćanje) i neurološkog sustava (pospanost). Kardiovaskularni učinci bili su procjenjeni kao ozbiljnim, za razliku od nuspojava na druga dva spomenuta sustava.

Na kraju ovog kratkog presjeka aktualne literature iz područja intoksikacije lizinoprilom valja istaknuti da iako postoje američke smjernice za liječenje intoksikacije beta-blokatorima [10] i kalcijским antagonistima [11], još nema dostupnih preporuka za postupak kod intoksikacije ACE inhibitorima.

Literatura:

1. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Potrošnja lijekova u Republici Hrvatskoj u 2005. godini. http://www.almp.hr/stranica/potrosnja_lijekova_2005.htm (datum pristupa 17. 11. 2007.)
2. Osnovna lista lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. <http://www.hzzo-net.hr/pocetna.html> (datum pristupa 17. 11. 2007.)
3. Pharmacy Times - Top 200 Prescription Drugs of 2006. <http://www.pharmacytimes.com/ArticlePrinterFriendly.cfm?ID=4629&event=print> (datum pristupa 17. 11. 2007.)
4. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005;23:589-666.
5. Forrester MB. Adult lisinopril ingestions reported to Texas poison control centers, 1998-2005. *Hum Exp Toxicol* 2007;26:483-9.
6. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Izvješće o nuspojama, 2005. g. http://www.almp.hr/stranica/nuspojave_2005.htm (datum pristupa 17. 11. 2007.)
7. Lucas C, Christie GA, Waring WS. Rapid onset of haemodynamic effects after angiotensin converting enzyme-inhibitor overdose: implications for initial patient triage. *Emerg Med J* 2006;23:854-7.
8. Raes A, Malfait F, Van Aken S, France A, Donckerwolcke R, Vande Walle J. Lisinopril in paediatric medicine: a retrospective chart review of long-term treatment in children. *JRAAS* 2007;8:3-12.
9. Forrester MB. Pediatric lisinopril ingestions reported to Texas poison control centers. *Hum Exp Toxicol* 2007;26:83-9.
10. Wax PM, Erdman AR, Chyka PA, et al. Beta-blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:131-46.
11. Olson KR, Erdman AR, Wolf AD et al. Calcium channel blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:797-822.

LIJEČENJE HIPERFOSFATEMIJE U BOLEŠNIKA S KRONIČNIM ZATAJENJEM BUBREGA: SEVELAMER HIDROKLORID

Petar Kes, prof.dr.sc i Nikolina Bašić-Jukić, dr.sc
Zavod za dijalizu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Zagreb

Bolesnici s kroničnim progresivnim bolestima bubrega imaju visoku stopu poboljevanja od srčanožilnih bolesti. Rizik smrti od infarkta miokarda, popuštanja srca ili moždanog udara u kroničnih bubrežnih bolesnika, veći je za 10 do 20 puta od onoga u općoj populaciji (1,2). Važno je upoznati etiološke činitelje i patofiziološke mehanizme odgovorne za visoki srčanožilni rizik bolesnika s kroničnim progresivnim bolestima bubrega i poduzeti mjere za njihovo sprečavanje i pravovremeno liječenje.

U ranom stadiju zatajenja bubrega dolazi do smanjenja koncentracije kalcitriola i umjerenog pada razine ioniziranog kalcija u serumu, kao i do povećanja sinteze i lučenja parathormona (PTH). U uznapredovalim stadijima kroničnog zatajenja bubrežne funkcije smanjena je ekspresija vitamina D i receptora za kalcij što doprinosi rezistenciji paratiroidnih žlijezda na ionako nižu koncentraciju kalcitriola i kalcija u serumu, te dovodi do hipersekrecije PTH. Istovremeno i neovisno od ovih učinaka zbog bubrežnog zatajenja dolazi do nakupljanja fosfata u organizmu (smanjeno izlučivanje fosfata mokraćom uz uobičajeni unos hranom). Hiperfosfatemija pospešuje hiperplaziju paratiroidnih žlijezda, sintezu i izlučivanje PTH (3,4). Postoje brojni eksperimentalni i klinički dokazi o pogubnom utjecaju poremećenog metabolizma kalcija i fosfora odnosno hiperfosfatemije u uremiji na nastanak bolesti kosti i zglobova, izvankostanih kalcifikata u mekim tkivima (krvne žile, srce, pluća, bubrezi) i srčanožilnih bolesti (5). Do odlaganja kalcija u tkivu dolazi u prisustvu hiperfosfatemije ($P > 1,4$ mmol/l), već u ranim stadijima kronične progresivne bolesti bubrega. Radi se o aktivnom procesu koji kontroliraju molekularni i genetički činitelji. U procesu ulaska fosfata u glatke mišićne stanice krvnih žila posreduje kotransportni sustav ovisan o natriju (engl. sodium-dependent phosphate co-transporter, Pit-1), a nakon ekspresije osteogenog gena (Cbfa-1, osteopontina i osteokalcina) povećava se lučenje bjelancevina koje vežu kalcij, alkalne fosfataze, vezikula u matriksu i izvanstaničnog matriksa koji je bogat s kolagenom i započinje aktivno odlaganje kalcija u stijenke krvnih žila (4). Ishod procesa je promjena fenotipa krvožilne u koštanoj stanici (6). Do stvaranja kalcifikata u aterosklerotski promijenjenim krvnim žilama može doći i pri normalnoj koncentraciji izvanstaničnog fosfora, a taj proces odvija se pod utjecajem trombocitnog činitelja rasta (engl. platelet-derived growth factor, PDGF) (7). Aterosklerotske promjene, često neprimjerene dobi uremičara, posljedica su brojnih činitelja među kojima značajno mjesto zauzimaju dislipidemija i oksidativni stres. Uprkos obično normalnoj ili približno normalnoj koncentraciji kolesterola male gustoće (LDL-K), hemodijalizirani bolesnici obično imaju povećanu koncentraciju oksidiranog LDL-K, triglicerida (TG) i lipoproteina(a) /Lp(a)/, smanjenu koncentraciju kolesterola velike gustoće (HDL-K) i trigliceridima bogatog kolesterola vrlo male gustoće (VLDL-K) (8). Bolesnici liječeni peritonejskom dijalizom imaju aterogeniji profil lipida od hemodijaliziranih bolesnika, a značajke su mu visoka koncentracija neoksidiranog i oksidiranog LDL-K, TG, Lp(a) i apolipoproteina B, kao i nisku koncentraciju HDL-K (9). Uspješno liječenje dislipidemije može bitno smanjiti rizik nastanka srčanožilnih bolesti u dijaliziranih bolesnika. Ateroskleroza je najčešći uzrok srčanožilnih bolesti uremičara, ona predstav-

lja samo jedan strukturni oblik odgovora na metaboličke i hemodinamske poremećaje koji se događaju istovremeno sa starenjem organizma. Uslijed hemodinamskih i metaboličkih poremećaja u uremiji dolazi do neokluzivne pregradnje krvnih žila koje postaju krute. Radi se o procesu arterioskleroze, u kojem za razliku od ateroskleroze, ne nastaju aterosklerotski plakovi, a zahvaća velike krvne žile. Arterioskleroza aorte i njezinih velikih ogranaka glavni su uzrok povećanog tlaka u lijevoj klijetki, hipertrofije lijeve klijetke (HLK) i nenormalnoj prokrvljenosti koronarnih krvnih žila (10). Ateroskleroza i arterioskleroza često se javljaju istovremeno u uremičara, a u velikom postotku postoje i kalcifikati u intimi i mediji (11). Ateroskleroza, arterioskleroza, srčani i krvožilni kalcifikati bitno doprinose visokoj stopi poboljšanja i smrtnosti od zatajenja srca, infarkta miokarda i moždanog udara, zbog čega liječenja hiperfosfatemije, uz pretpostavku da su poduzete mjere za suzbijanje drugih tradicionalnih činitelja srčanožilnih rizika (posebno dislipidemije i arterijske hipertenzije), predstavlja ključ prevencije od srčanožilnih bolesti osoba s kroničnim zatajenjem bubrega.

Dijeta s ograničenim unosom fosfata i adekvatna dijaliza važne su sastavnice liječenja hiperfosfatemije, ali uz njih u većine bolesnika treba uključiti vezače fosfata. Uzimanje na usta ili intravensko davanje vitamina D korisna je metoda liječenja sekundarnog hiperparatiroidizma (12), koja istovremeno može povećati apsorpciju kalcija i fosfora u crijevima i posredno doprinjeti nastanku krvožilnih kalcifikata. Dobri rezultati u liječenju hiperfosfatemije mogu se postići davanjem lijekova koji vežu fosfor u crijevima, od kojih neki sadrže aluminij, a drugi kalcij. Lijekovi koji sadrže aluminij imaju ograničenu vrijednost u liječenju hiperfosfatemije zbog toksičnih svojstava aluminijske soli koja se akumulira u organizmu uremičara (13). Vezači fosfora koji sadrže kalcij mogu značajno povećati razinu kalcija u serumu i doprinjeti nastanku kalcifikata u mekim tkivima (14). Cilj liječenja poremećaja metabolizma fosfora i kalcija u bolesnika s progresivnim bubrežnim bolestima i uremičara je učinkovito i sigurno sniženje koncentracije fosfata i umnoška kalcija i fosfora, a da pri tome ne dođe do povećanja razine kalcija i da se ne povećaju mogućnost nastanka kalcifikata u mekim tkivima (1).

Rezultati eksperimentalnih, kao i najnovijih kliničkih istraživanja, pokazali su da valiko značenje u liječenju poremećaja metabolizma kalcija i fosfora u bolesnika s progresivnim bubrežnim bolestima i posebno uremijom, mogu imati lijekovi koji vežu fosfor, ali ne sadrže metale ili kalcij. Prvi vezač fosfata koji je uspješno premostio tradicionalna ograničenja u liječenju hiperfosfatemije i sekundarnog hiperparatiroidizma je sevelamer (Renagel, Genzyme, SAD). Radi se o lijeku koji se ne apsorbira iz probavne cijevi, otporan je na razgradnju u crijevima, ne sadrži soli kalcija niti aluminijski hidrogel, a veže

fosfor (14). Nakon uvođenja u kliničku uporabu pokazalo se da sevelamer jednako učinkovito kao kalcijev karbonat ili kalcijev acetat smanjuje koncentraciju fosfata u serumu, što vrijedi i za umnožak kalcija i fosfora, ali ima manje nuspojave, osigurava dobru kontrolu sekundarnog hiperparatiroidizma bez povećanja razine kalcija (čak i onda kada se rabi s metabolitima vitamina D) i snižava razinu serumskih urata (15). Sevelamer, za razliku od drugih lijekova koji vežu fosfate, može sniziti koncentraciju LDL-K za više od 30% i povećati koncentraciju HDL-K za 5-15% (1,21,22). Chertow i sur. (16) ispitali su učinkovitost sevelamera u liječenju hiperfosfatemije kod 192 odrasla bolesnika na hemodijalizi. Tijekom 46 tjedana došlo je do bitnog ($p < 0.0001$) smanjenja serumskih fosfata (prosječno sniženje bilo je $0,71 \pm 0,77$ mmol/l), serumskog kalcija (prosječno sniženje bilo je $0,08 \pm 0,22$ mmol/l) i umnoška kalcija i fosfora (prosječno sniženje bilo je $1,46 \pm 1,78$ mmol²/l²), dok se koncentracija PTH nije značajnije promijenila. Došlo je do malog, ali značajnog porasta razine kalcija u serumu, ali je prosječna incidencija hiperkalcemija bila manja od 2% (16). U posebnoj studiji isti autori (17) ispitali su utjecaj dugotrajnog liječenja sa sevelamerom na elastičnost velikih arterija i kalcifikate u aorti i koronarnim arterijama. Uz pomoć kompjutorizirane tomografije sa snopom elektrona (EBT) utvrdili su da hemodijalizirani bolesnici liječeni sevelamerom imaju u odnosu na bolesnike liječene s vezačem fosfata koji sadrži kalcijevu soli, bitno manji sadržaj kalcija u aorti i koronarnim arterijama, a elastičnost velikih arterija bila je očuvanija (17). Guerin i sur. (18) dokazali su značajnu vezu između krvožilnih kalcifikata i epizoda hiperkalcemije. Utvrdili su da je učestalost epizoda hiperkalcemije u bolesnika bez kalcifikata odnosno s jednim, dva, tri ili četiri kalcifikata u arterijama oko 8%, 10%, 18%, 36% i 42% (18). U hemodijaliziranih bolesnika dokazana je veza kalcifikata u koronarnim arterijama s višom dobi, muškim spolom, bijelom rasom, šećernom bolesti, razinom kalcija i fosfata u serumu (19). Povećanje razine serumskog kalcija za 0,12 mmol/l i serumskog fosfora za 0,32 mmol/l, imalo je jednaki učinak na kalcificiranje krvnih žila kao 30 mj. dijalize (19). Vezači fosfata koji sadrže soli kalcija mogu podići razinu serumskog kalcija i prema rezultatima novih istraživanja povećati mogućnost nastanka kalcifikata u krvnim žilama. Goodman i sur. (20) pokazali su u dijalizom liječenih adolescenata i mladih ljudi, vezu između nastanka kalcifikata u koronarnim arterijama i doze vezača fosfata sa solima kalcija koji je uzet na usta. Bolesnici koji su uzimali lijek s prosječno 1,35, 1,5, 1,84 i 2,18 g elementarnog kalcija, imali su 0, 1, 2, 3 i 4 krvožilna kalcifikata (20). U bolesnika liječenih sevelamerom možemo očekivati da blagotvorni učinci lijeka na razinu fosfata i kalcija smanje obim kalcifikata u mekim tkivima i koronarnim arterijama i smanje rizik od nastanka manifestne koronarne bolesti (17).

Proširenost kalcifikata i rigidnost arterija nezavisni su predskazatelji smrtnosti. Postoje jasni dokazi da svi postupci kojima se može poboljšati rastežljivost arterija, a time spriječiti nastanak ili izazvati regresija HLK, smanjuju stopu poboljšanja i smrtnosti uremičara od srčanožilnih bolesti (21). Nema nedvojbenih dokaza da uporaba sevelamer hidroklorida ima

utjecaj na HLK, ali ima pokazatelja da lijek ima pozitivni utjecaj na održavanje elastičnosti arterija, smanjuje sadržaj kalcija u stijenci krvnih žila i poboljšava izgled bolesnika za preživljenje (11).

Dokazano je da liječenje poremećaja lipida u općoj populaciji bitno smanjuje stopu poboljšanja i smrtnosti od srčanožilnih bolesti (22). Brojni su dokazi o dislipidemiji bolesnika s kroničnom progresivnom bolesti bubrega, kao i o specifičnim nenormalnostima u koncentraciji i omjeru pojedinih lipoproteina u uremičara koji su liječeni hemodijalizom, peritonejskom dijalizom ili transplantacijom bubrega (8,9). Nedavno su Selingel i sur. (23) objavili da liječenje hemodijaliziranih bolesnika statinima bitno smanjuje srčanožilnu i opću smrtnost. Liječenje hipolipemicima treba biti agresivno, a cilj je da se koncentracija LDL-K smanji ispod 2,6 mmol/l (24). Zbog povećanja troška liječenja, većeg broja lijekova i nesuradnje, hipolipemici, a posebno statini, nisu do danas postali neizostavni dio terapije dijaliziranih i transplantiranih bolesnika. Uporaba jednoga lijeka kao što je sevelamer, koji može kontrolirati hiperfosfatemiju, smanjiti krvožilne kalcifikate, sniziti koncentraciju LDL-K i povećati koncentraciju HDL-K, te pozitivno utjecati na neke vidove mikroupalnog procesa, zanimljiva je mogućnost liječenja koju treba detaljno razmotriti u budućnosti.

Usporedne prednosti sevelamer hidroklorida u odnosu na kalcijev karbonat u Republici Hrvatskoj možemo iskoristiti u dijaliziranih bolesnika u kojih hiperfosfatemiju nije moguće regulirati bez obzira na adekvatnu dijalizu, pridržavanje ograničenja u prehrani i liječenju primjerenim dozama metabolita vitamina D i vazačima fosfata koji sadrže soli kalcija (4).

Literatura

- Kes P, Bašić-Jukić N, Ljutić D, Šefer S. Liječenje hiperfosfatemije u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega: zašto, kada i kako? *Medix* 2006; 12: 38-41.
- Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G i sur. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. 2000; 58: 353-62.
- Slatopolsky E, Lopez-Hilker S, Delmez i sur. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int* 1990 (Suppl); 29: S41-S7.
- Kes P, Bašić-Jukić N. Novosti u liječenju hiperfosfatemije Liječ Vjesn 2004; 126:271-273.
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO_4 , $Ca \times PO_4$ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-8.
- Jono S, McKee MD, Murry CE i sur. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10-E7.
- Giachelli CM, Jono S, Shioi A i sur. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl 1): S34-S7.
- Kes P, Reiner Ž, Brunetta B. Poremećaji lipoproteina u kroničnom zatajenju bubrega, nefrotskom sindromu i dijalizi. *Liječ Vjesn* 2002; 124: 372-7.
- Kes P. Lipid abnormalities in chronic renal failure, nephritic syndrome and dialysis. *Acta Med Croatica* 2001; 55: 177-86.
- Kes P, Druško Đ, Šefer S. The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. *Acta clin Croat* 1998; 37: 41-50.
- Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N. Određivanje srčanožilnog rizika prije transplantacije bubrega. *Liječ Vjesn* 2005; 127: 330-332.
- Šefer S, Trotić R, Degoricija V, Vrsalović M, Ratković-Gusić I, Kes P. Healing of skin necrosis and regression of anticardiolipin antibodies achieved by parathyroidectomy in a dialyzed woman with calcific uremic arteriopathy. *CMJ* 2001;42(6):679-682.
- Kes P, Pasini J. Aluminium toxicity in dialysis patients. *Acta clin Croat* 1998; 37: 207-18. 14.Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2907-14.
- Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA. Effect of Renagel®, a non-absorbed, calcium- and aluminum-free phosphate binder, on serum phosphate, calcium and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2303-10.
- Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. Renagel®, a nonabsorbed, calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone: The Renagel Study Group. *Kidney Int* 1999; 55: 299-307.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
- Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-21.
- Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S i sur. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardio l* 2002; 39: 695-701.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD i sur. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
- London GM, Marchais SJ, Guérin AP i sur. Inflammation, arteriosclerosis and cardiovascular therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 84): 88-93.
- Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ i sur. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40.
- Seliger 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.
- K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Suppl 3): S1-S91.

Akupunktura u snižavanju arterijskoga: randomizirana studija

*Ramdomized trial of acupunture to lower blood pressure
Flachskampf FA i dr. Circulation 2007;115:3121-3129.*

Uvod: Arterijska hipertenzija je najčešća kardiovaskularna bolest od koje boluje oko trećina odrasle populacije Sjeverne Amerike i Europe. Hipertenzija je dobro poznati rizični čimbenik za infarkt miokarda i inzult, prvi i treći najčešći uzrok smrti u ovim zemljama. Krvni tlak se može sniziti s nekoliko skupina lijekova, promjenom životnih navika primjerice smanjenim unosom soli, sniženjem tjelesne mase i tjelovježbom. Međutim, dosta često je teško postići i održavati postignute rezultate promjenom životnih navika, lijekovi koštaju te je suradljivost pacijenata često nepotpuna te je sve to još praćeno i nepoželjnim popratnim pojavama lijekova.

Postoje izvještaji da akupunktura, drvena tehnika liječenja kao dio tradicionalne kineske medicine, ima učinak u liječenju kardiovaskularnih bolesti uključujući i hipertenziju. Međutim, dokazi o učinkovitosti snižavanja krvnog tlaka u kontroliranim studijama u Europi i Americi su oskudni. Nekoliko značajki čini akupunkturu potencijalno privlačnom terapijskom zamjenom kada se stručno provodi. Holistički i „nježni“ medicinski pristup čini akupunkturu privlačnom velikom broju pacijenta i suradljivost je pri tome bolja u usporedbi s medikamentnim liječenjem. Suradnjom dviju njemačkih sveučilišnih klinika te jedne kineske je ostvarena jedinstvena prilika za ispitivanje terapijske učinkovitosti akupunkture u snižavanju krvnog tlaka u kojoj kineski stručnjaci provode akupunkturu na hipertoničnim zapadnjacima.

Hipoteza je bila da će akupunktura sniziti krvni tlak u nekomplikirane blage i umjerene hipertenzije kako neliječenih tako i onih na antihipertenzivnoj terapiji. Osnovne točke istraživanja su bile prosječne vrijednosti ambulantno mjenog sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Ovo je prvo randomizirano istraživanje na Zapadu o učinku akupunkture na krvni tlak.

Metode: Ispitanci su bili ambulantni hipertoničari dviju njemačkih klinika u razdoblju od siječnja 2001 do svibnja 2004.g. Pacijenti uključeni u studiju morali su ipunjavati sljedeće kriterije: blaga do umjerena hipertenzija (stupanj 1-2 smjernice ESH-ESC 2003: sistolički tlak 140-179 mmHg i dijastolički 90-109 mmHg) potvrđena barem s dva mjerenja tlaka >140/90 mmHg ili pozitivna anamneza hipertenzije s trenutnim uzimanjem antihipertenziva; dob 45-75g; medikamentna terapija koja nije mijenjana tijekom 2 mjeseca prije početka studije ili bez prethodne antihipertenzivne terapije. Ispitanici su klinički pregledani, izmjeren je tlak na obje ruke,

EKG, mjen je tlak u naporu i 24h, rutinski laboratorij (kreatinin, elektroliti, GUK, lipidi, TSH), echo srca, ultrazvuk bubrega uključujući i najveću brzinu protoka kroz renalne arterije. U studiju nisu bili uključeni pacijenti u čijem je 24h mjerenju tlaka tlak bio >220/115 mmHg, kreatinin > 1.5 mg/dL, proteinurija >0.5 g/24h, postojanje renalne hipertenzije ili hipretiroidizam, dijabetes, fibrilacija atriya, srednje teška valvularna bolest srca, pozitivna anamneza inzulta, angine pektoris ili infarkta srca, maligne bolesti ili procjena života kraća od 6 mjeseci. Pacijenti na antihipertenzivnoj terapiji su i dalje uzimali istu terapiju ali pri tome nisu smjeli mijenjati lijek niti dozu postojećeg. Nakon randomizacije iz studije su isključeni pacijenti čiji tlakovi, serumski kreatinin ili proteinurija su bili iznad zadanih graničnih vrijednosti.

Glavne završne točke istraživanja su bile srednje vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka pri 24 h mjerenju arterijskog tlaka. Osim toga druge točke istraživanja su bile i prosječne dnevne i noćne vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka te smanjenje tlaka pri maksimalnom stresu tijekom stres testa vožnje bicikla.

Pacijenti su podjeljeni u dvije grupe, kod jedne je provedena aktivna akupunktura dok je kod druge sham tretman u trajanju od 6 tjedana. Nakon provedenih tretmana pacijenti su još su imali tri kontrole: prva je bila unutar 3 dana od zadnjeg tretmana; druga 3 mjeseca nakon i treća 6 mjeseci nakon završetka tretmana. Kod svake kontrolne posjete je učinjen klinički pregled, mjerenje tlaka bez i s opterećenjem.

Krvni tlak je mjen u sjedećem položaju nakon 5 minuta mirovanja. Manometar je bio u razini srca, za sistoličkm tlak je uzeta vrijednost pri pojavi prvog Korotkoffljevog šuma i dijastolički njegovim nestankom. Vrijednosti tlaka pod opterećenjem su uzete pri opterećenju od 25 W. Prije randomizacije, u svih je ispitanika izmjeren krvni tlak na obje ruke kako bi se isključila eventualna razlika veća od 10 mmHg.

24h mjerenje tlaka je mjeneno oscilometrijskim uređajem koji bilježi ukupno 76 mjerenja u 24 h. Tijekom dana (8-22h) mjerenja su bila svakih 15 minuta, a tijekom noći (22-8 h) svakih 30 minuta. Određivane su prosječne vrijednosti 24 h sistoličkog i dijastoličkog tlaka, prosječne dnevne i noćne sistoličke i dijastoličke vrijednosti tlaka. Tlak u opterećenju je bio mjen prije tretmana i kod svake kontrolne posjete i uspoređivan je s najvišom vrijednosti opterećenja tijekom svih kontrolnih posjeta kako bi se isključio učinak različitih maksimalnih opterećenja.

Akupunkturu su provodili kineski liječnici koji su završili tradicionalnu medicinu u Kini te su svi imali barem petogodišnje iskustvo u akupunkturi uz isto toliko dugu naobrazbu iz zapadnjačke medicine. Pacijenti uključeni u studiju su bili podijeljeni u 4 tipa hipertenzije prema kriterijima tradicionalne kineske medicine. Kineski liječnici nisu znali njemački. Studija se provodila na temelju dvojezičnog upitnika, klinič-

kog pregleda i anamneze koju je uzimao prevoditelj. Potom je jedan od sedmero kineskih liječnika provodio aktivnu ili sham akupunkturu na njemačkim pacijentima koji nisu znali koji oblik liječenja će se provoditi. Ukupno je učinjeno 22 seanse kroz 6 tjedana po pacijentu. Svaka seansa je trajala oko 30 minuta. Tijekom prvih dva tjedna je provedeno 5 seansi tjedno dok je u sljedeća četiri tjedna po 3 seanse tjedno. Tijekom svake seanse obostrano su postavljene igle u tri akupunkturne točke u trajanju od 20 minuta nakon lokalne dezinfekcije (Shenzou akupunkturne igle 25-50 mm duge, promjera 0.25 mm). U aktivnoj liječenoj grupi ubodne točke su bile izabrane prema kineskom tipu hipertenzije, a primjena se zasnivala na propisanim postojećim pravilima.

Sham tretman je bio jednak po broju, distribuciji i trajanju seanse, a provodio ga je jedan od sedmero kineskih liječnika. Tehnika primjene je bila identična međutim akupunkturne točke nisu bile značajne u snižavanju krvnog tlaka prema tradicionalnom konceptu kineske medicine. Sham akupunkturne točke su bile sljedeće (PI1, PI2, PI3): PI1 - na podlaktici dorzolateralno između tradicionalnih akupunkturnih točaka SI 7 i 8 na malom intestinalnom meridijanu; PI2 na natkoljenci lateralno između akupunkturnih Gb 32 i 31 točaka na meridijanu žučnjaka; i PI3 na potkoljenci lateralno između akupunkturnih Gb 34 i 35 točaka na meridijanu žučnjaka.

Rezultati: U randomiziranoj studiji je sudjelovalo 160 pacijenata (prosječna dob 58 ± 8 g; 78 muški) od kojih je 83 tretirano aktivno a 77 sham načinom. Ukupno je 140 pacijenata prošlo sve seanse (72 s aktivnim, a 68 sa sham tretmanom). Već kod prve kontrole nađene su značajne razlike u 24h sistoličkom i dijastoličkom, dnevnom sistoličkom i dnevnom dijastoličkom tlaku (svi $P < 0.001$) i noćnom sistoličkom tlaku ($P = 0.049$) ali ne i u noćnom dijastoličkom tlaku ($P = 0.14$). Najznačajnija razlika je nađena kod dnevnog sistoličkog tlaka za 7.3 mmHg (95% CI, 4.2 do 10.5). Razlike među ispitivanih grupa su iznosile 6.4 mmHg za 24h sistolički (95% CI, 3.5 do 9.2) i 3.7 mmHg za dijastolički tlak (95% CI, 1.6 do 5.8). U aktivno tretiranoj grupi je kod prve posjete nakon provedenih svih seansi 24h prosječni sistolički i dijastolički tlak bio značajno niži od početnog tlaka i to za 5.4 mmHg za sistolički (95%CI, 3.2 do 7.6, $P < 0.001$) i 3.0 mmHg za dijastolički tlak (95% CI, 1.5 do 4.6, $P < 0.001$). Dnevni sistolički kao i dijastolički tlakovi su bili značajno sniženi i to za 6.5 mmHg sistolički (95%CI, 4.1 do 8.8, $P < 0.0001$) te 3.8 mmHg dijastolički tlak (95%CI, 2.2 do 5.4, $P < 0.0001$).

U studiji 35 ispitanika (19 na aktivnoj, 16 sham tretmanu) nije bilo na antihipertenzivnoj terapiji. Apsolutno sniženje parametara krvnog tlaka kod prve posjete nakon provedenih svih seansi je kod aktivno tretiranih ispitanika bilo značajniji nego kod medikamentozno liječenih hipertonika i to za 6.6 mmHg

(95% CI, 1.3 do 11.9; $P = 0.018$) spram 3.7 mmHg (95% CI, 0.5 do 7.0; $P = 0.027$) kod 24h prosječnog sistoličkog i dijastoličkog tlaka, dok je kod sham tretmana krvni tlak porasto za oko 2 mmHg ($P = 0.32$ do 0.6 za različite parametre krvnog tlaka). Sniženje krvnog tlaka kod prve posjete nakon aktivno provedenih tretmana se gubi u sljedećim kontrolama u obje grupe, aktivno i sham tretirane. U aktivnoj liječenoj grupi nije nađen značajan pad sistoličkog i dijastoličkog tlaka kod maksimalnog opterećenja kod prve posjete nakon provedenog tretmana (4.8 mmHg: 95% CI -1.9 do 11.4; 1.0 mmHg: 95% CI, -2.3 do 4.4). Kod sham tretmana te su vrijednosti iznosile 0.6 mmHg (95% CI, -5.8 do 6.9) i 1.2 mmHg (95% CI, -3.0 do 5.5). U daljnim kontrolnim posjetama nisu nađene značajne promjene.

Rasprava: Akupunktura je snizila 24h krvi tlak tijekom provođenja tretmana. Razlika između aktivno liječene i sham grupe u srednjim vrijednostima 24h sistoličkog i dijastoličkog tlaka je bila statistički značajna. Također su svi drugi parametri krvnog tlaka bili značajno sniženi tijekom aktivnog liječenja izuzev krvnog tlaka pri opterećenju i noćnog dijastoličkog tlaka koji je bio snižen u obje grupe već od samog početka. Sniženje krvnog tlaka pri opterećenju u aktivnoj grupi nije bio statistički značajno snižen možda zbog toga što su oscilacije krvnog tlaka bile puno veće u usporedbi s vrijednostima 24h mjerenoj tlaka. U kontrolnoj grupi nije bilo nikakvih promjena u parametrima tlaka tijekom provođenja studije. Antihipertenzivni učinak akupunkture nije trajao duže od trajanja njegove primjene. Nakon toga su vrijednosti tako liječenih pacijenata se vratile na početne vrijednosti i to unutar 12 tjedana od završetka primjene. Vrijednosti tlaka su bile podjednake kod druge i treće kontrolne posjete nakon završnog liječenja u obje grupe. Razlika u sniženju krvnog tlaka između ispitivanih grupa (6.4 i 3.7 mmHg za 24h sistolički i dijastolički tlak) je bila slična rezultatima velikih randomiziranih placebo kontroliranih studija s ACE inhibitorima i kalcijevim blokatorima. Tako je u HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) studiji 10mg dnevno ramiprila snizilo srednji sistolički i dijastolički tlak od 139/79 mmHg na početku na 133/76 mmHg za mjesec dana.

Arterijska hipertenzija od koje boluje trećina odrasle populacije Sjeverne Amerike i Europe, uzrokuje veliki pobol, najčešće koronarnu bolest srca i inzulit i smrtnost. Antihipertenzivi učinkovito snižavaju oboje. Međutim takav oblik liječenja košta i može imati neželjene popratne pojave lijekova u nekih pacijenata. Nadalje, kako hipertenzija rijetko narušava opće stanje pacijenta, suradljivost pacijenta je manja naročito kod uzimanja propisane antihipertenzivne terapije. Stoga, akupunktura bi mogla bi moguća terapijska zamjena. U ovoj studiji je akupunktura učinkovito snizila sistolički i dijastolički tlak tijekom primjene gotovo bez popratnih pojava. Idealna bi bila

terapija za pacijente koji ne žele uzimati lijekove a preferiraju „prirodnije“ načine liječenja. Međutim i akupunktura zahtjeva puno vremena za provođenje čime može znatno utjecati na konačni terapijski izbor pacijenta zbog njihovog manjka vremena za provđenja ovog oblika liječenja. Potrebne su i posebno educirane osobe koje bi to provodile.

Većina pacijenta su bili hipertonici na antihipertenzivnoj terapiji jer je bilo nemoguće skupiti samo hipertoničare bez terapije. Međutim, svim ispitanicima je objašnjeno da ne smiju mijenati svoju postojeću terapiju tijekom provođenja studije ili koristi biljne pripravke. Nije bilo moguće u potpunosti isključiti eventualne promjene u terapiji. Medikamentno neliječni hipertonici nisu pokazali značajniju razliku u parametrima krvnog tlaka prema medikamentno liječenim prilikom primjene akupunkture. Tijekom ove studije nije se kontrolirala fizička aktivnost ispitanika kao niti unos soli. Pacijenti su većinom bili mladi i relativno zdravi zbog čega se ovi podaci možda i ne mogu u potpunosti primijeniti na opću populaciju i to prije svega na starije osobe, dijabetičare i dugogodišnje teške hipertoničare koji nisu bili uključeni u ovu studiju.

Mehanizam djelovanja akupunkture u snižavanju krvnog tlaka je i dalje nepozant. Analgetski učinak se temelji na otpuštanju endogenih analgetskih čimbenika prilikom uvođenja igle, kardiovaskularni učinak sniženja tlaka stimulacijom aferentnih živaca s posljedičnim učinkom na autonomni refleksi te se također opisuje i učinak na sekreciju renina.

Zaključak: Ova je jednostruko slijepa randomizirana studija pokazala da je akupunktura učinkovita i terapijski sigurna metoda liječenja blage i umjereno teške hipertenzije u inače zdravih pacijenta u dobi od 45 do 75 godina.

Komentar (B. Jelaković, Ž. Dika): Premda je ova studija pokazala određen učinak na arterijski tlak većina drugih studija nije našla jednoznačne rezultate tako da je danas stav o akupunkturi u liječenju hipertenzije ipak još vrlo dvojbjen. Treba reći kako nije samo vrlo važno tko radi akupunkturu, nego uvijek moramo imati na umu da želimo kod naših bolesnika postići kao prvo učinkovit i dugoročan učinak na tlak (a ne samo u vrijeme trajanja seansi ili koji mjesec nakon toga), te istovremeno smanjiti ukupan kardiovaskularni i bubrežni rizik djelujući na sve modifikabilne čimbenike rizika. Dakle, kao što svi drugi oblici tradicionalne medicine ne moraju nužno štetiti, te kako nedvojbeno neki mogu imati i pozitivne učinke, i s akupunkturu moramo biti oprezni kako ne bi bolesnika uveli u zabunu i još jednu zamku. Ovaj rad prikazujemo u široj verziji nego što je obično u Hineke da bude i podsjetnik kako i medicinsku literaturu, kao i svu ostalu, treba uvijek čitati s promišljanjem.

Pripremila Živka Dika

Utjecaj molitve "krunice" i joga mantr na autonomne kardiovaskularne ritmove: komparativna studija

Effect of rosary prayer and yoga mantras on autonomic cardiovascular rhythms: comparative study. L. Bernardi et al. BMJ 2001;323:1446-1449

Uvod: Kod zdravih ljudi i životinja postoje ritmičke fluktuacije u arterijskom tlaku i pulsu kao rezultat djelovanja autonomnog živčanog sustava, na koji utječe disanje, uzbuđenje i aktivnost. Prije više od 100 godina Mayer je kod arterijskoga tlaka opisao cikluse od 10 sekundi (6/min) koji su povezani sa simpatičkom i vagalnom aktivnosti, a tek nedavno, ovi su ritmovi postali klinički važni. Pokazano je da je njihov smanjen odgovor nezavisan predskazatelj budućeg povećanog kardiovaskularnog (KV) rizika. Sporija respiratorna frekvencija (6/min) općenito ima povoljan učinak na kardiovaskularnu i respiratornu funkciju te povećava respiratornu sinusnu aritmiju, osjetljivost baroreceptora, oksigenaciju krvi i toleranciju napora. Ti su efekti barem djelomično posljedica modulacije aktivnosti autonomnog perifernog i centralnog živčanog sustava. Slučajno smo otkrili da izgovaranje molitve Zdravo Marijo i joga mantr poboljšava i sinhronizira urođeni kardiovaskularni ritam upravo zbog usporavanja disanja, gotovo točno na oko 6 respiracija u minuti, što je upravo osnovna frekvencija endogenog cirkulatornog ritma.

Cilj: ove studije bio je vidjeti da li ritmičke formulacije poput molitve krunice (3x50 ponavljanja molitve Zdravo Marijo) i joga mantr (obično se ponavlja više od 100 puta) mogu sinhronizirati i pojačati urođeni kardiovaskularni ritam te modificirati osjetljivost baroreceptora.

Ispitanici i metode: U studiju su uključene 23 osobe (16 muškaraca i 7 žena, prosječne dobi oko 34.g., TT 72.7 kg, TV 176 cm). Analizirani su podaci iz EKG-a, zatim frekvencija respiracija, kontinuirani arterijski tlak (RR; neinvazivno na ručnom zglobu) te brzina srednjeg cerebralnog arterijskog protoka pomoću transkranijuskog doppler UZV-a. Promatrana je frekvencija spontanog disanja (u vremenu od 3 minute) te kontroliranog disanja (u vremenu od 6 minuta) za vrijeme slobodnog govora i za vrijeme izgovaranja molitve Zdravo Marijo na latinskom te tipične joga mantr (om-mani-padme-om), i 6-minutnog kontroliranog disanja. Zapisi su uzimani slučajnim redosljedom, osim za kontrolirano disanje koje je uvijek izvedeno na kraju. Za kontrolirano disanje korišten je elektronički metronom (taktomjer) zajedno sa vizualnim signalom. Spektralnom analizom mjerena je amplituda i frekvencija glavnih fluktuacija disanja kao i svih drugih kardio-

vaskularnih signala, i zatim uspoređivana obzirom na različite uvjete dobivanja. Korištenjem tehnike izvedene iz spektralne analize, mjereno je porast spontanog odgovora baroreceptora tako što se amplituda oscilacija u RR intervalu dijelila sa odgovarajućom amplitudom oscilacija u RS-u. I na kraju, o pravilnosti disanja zaključivalo se na temelju koeficijenta varijacija (standardna devijacija/prosjekx100) i respiratorne frekvencije za vrijeme svakog stanja kod svake osobe.

Rezultati: Molitva Zdravo Marijo te joga mantra usporavaju disanje na oko 6 respiracija u minuti i stoga značajno utječu na sinhronizaciju i povećanu varijabilnost u svim kardiovaskularnim ritmovima (RR intervalima, RS, RD te transkranijalnim signalima cerebralnog protoka krvi). Frekvencija respiracija za vrijeme spontanog disanja bila je 14.1 (4.8)/min. Ona se usporila za vrijeme slobodnog govora na 7.6 (2.4), a još više za vrijeme molitve Zdravo Marijo i joga mantrе, u oba slučaja na oko 6/min (10 sekundni intervali) tj. Mayerov ritam. Slobodni govor smanjuje respiratornu frekvenciju uglavnom iregularno. Disanje je bilo značajno pravilnije za vrijeme molitve i joga mantrе i bilo je slično pravilnosti kontroliranog disanja frekvencije 6/min, što upućuje da se tim metodama može stabilizirati respiratorna frekvencija jednako efektivno kao pomoću precizne vremenske kontrole ritma. Spektralne vršne točke respiracije i svih drugih KV signala sinhronizirale su se za vrijeme molitve i joga mantrе, i pojavljivale su se uglavnom pri gotovo istoj frekvenciji. Ta povećana modulacija KV ritma utječe na kontrolne kardiovaskularne mehanizme: osjetljivost arterijskih baroreceptora povećana je u kod sporog kontroliranog disanja frekvencije 6/min, te kod molitve i joga mantrе, u usporedbi sa onom spontanog disanja.

Rasprava: Čini se da je vrijeme normalnog govorenja molitve Zdravo Marijo i joga mantrе originalnim jezikom, otprilike oko 10 sekundi za svaki ciklus. Ta se frekvencija (6/min) podudara sa spontanom frekvencijom Mayerovih valova te stoga pojačava te kardiovaskularne oscilacije sinhroniziranjem simpatičke i vagalne izlazne aktivnosti. To je čak rezultiralo ritmičkim fluktuacijama u cerebralnom protoku krvi, koje mogu biti direktno izazvane oscilacijama centralnog živčanog sustava. Normalan govor utječe na moduliranje frekvencije disanja i općenito je smanjuje, ali zadržava nepravilan ritam. Ako je govor ritmičan, tada se respiracije stabiliziraju na konstantnoj frekvenciji. U slučaju podudaranja sa spontanom kardiovaskularnim ritmom, ovi se ritmovi pojačavaju. Ponovljenim treniranjem sporijeg disanja, smanjuje se također frekvencija spontanog disanja. U ovoj smo studiji pokazali da izgovaranje molitve i joga mantrе ima sličan utjecaj na usporavanje disanja, čime se povećava osjetljivost arterijskih baroreceptora, što je povoljan prognostički faktor u dugoročnim studijama sa srčanim bolesnicima. Na kraju treba spomenuti

pitanje povezanosti kršćanske molitve i joga mantrе, te povijesne činjenice koje mogu objasniti tu povezanost. Molitvu "krunice" doveli su u Europu križari koji su je preuzeli od Arapa, a ovi pak od tibetanskih redovnika i majstora joge iz Indije. To potvrđuje pretpostavku da slične karakteristike i utjecaji koje izazivaju molitva "krunice" i joga mantra, nisu samo puka slučajnost.

Pripremila Tajana Željkočić Vrkić

Oscilacije srčane i respiratorne frekvencije sinhroniziraju se za vrijeme recitiranja poezije

Dirk Cysarz et al. Oscillations of heart rate and respiration synchrony during poetry recitation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 287: 579-587, 2004.

Uvod: Posljednjih godina sve se više istražuje utjecaj različitih oblika i frekvencija disanja na kardiovaskularnu regulaciju. Bernardi i suradnici otkrili su da se kod molitve „krunice“ i joga mantrе podešava frekvencija respiratornih oscilacija sa endogenim fluktuacijama arterijskoga tlaka, čak i oscilacijama u moždanom protoku krvi. Taj efekt povezan je sa frekvencijom od 6 respiracija u minuti, i bio je praćen povećanjem osjetljivosti arterijskih baroreceptora te značajnim porastom saturacije arterijske krvi kisikom. Autori ove studije povelu su se za opažanjem da kreativna umjetnost pojačano utječe na opće dobro stanje i osjećanje ljudi. Primjerice recitiranje ritmičke poezije korištenjem različitih modaliteta disanja može imati umirujuće ili poticajno djelovanje.

Cilj studije bio je istražiti kardiorespiratornu sinhronizaciju između nisko-frekventnih tipova disanja i oscilacija u srčanoj frekvenciji (respiratorne sinusne aritmije) za vrijeme terapijski vođenog recitiranja ritmičke poezije, u ovom slučaju heksameterskih stihova iz anitčke grčke literature.

Ispitanici i metode: 20 zdravih volontera izvodilo je prema "cross-sectional" modelu 3 različita tipa vježbi: recitiranje heksameterskih stihova (H), kontrolirano disanje (C) i spontano disanje (S). Z vrijeme svake vježbe vršena su 3 tipa mjerenja: 15 minuta osnovnog mjerenja za vrijeme mirnog sjedenja (S1), zatim 20 minutno mjerenje za vrijeme samih vježbi (H, C, S), i na kraju 15 minuta mjerenja nakon vježbe (S2). Kardiorespiratorna sinhronizacija analizirana je korištenjem zapisa frekvencije respiracije i oscilacija u frekvenciji srca izazvanih respiracijom, i bilježenih pomoću elektrokardiograma. Sinhronizacija je kvantificirana pomoću gama indeksa (γ), koji je prilagođen iz tjedno sakupljenih zapisa.

Rezultati: U ukupno 180 mjerenja analizirana je kardiorespiratorna sinhronizacija. Kod svih oblika vježbi došlo je do porasta srčane frekvencije o odnosu na osnovno mjerenje (S1) i mjerenje za vrijeme odmora nakon vježbe (S2). Najviša srčana frekvencija zabilježena je za vrijeme recitiranja heksametara (82.9/min). Nadalje nakon svih vježbi (S2) srčana je frekvencija bila niža u odnosu na onu osnovnu (u periodu S1). Frekvencija disanja snizila se za vrijeme recitiranja heksametarskih stihova i kontroliranog disanja u odnosu na vrijeme S1 i S2, dok je za vrijeme spontanog disanja porasla. Frekvencija disanja bila je najniža za vrijeme heksametarske vježbe i iznosila je 6.4/min, i najviša kod spontanog disanja 12.5/min. Mjerenje u razdobljima S1 i S2 pokazala su srednje vrijednosti od oko 8.5/min. Iako je za vrijeme heksametarske vježbe i kontroliranog disanja došlo do sniženja frekvencije disanja, respiratorna sinusna aritmija nije se značajno promijenila u odnosu na razdoblja S1 i S2. Nasuprot tome, spontano disanje praćeno je povećanom frekvencijom udaha, no veličina respiratorne sinusne aritmije bila je manja u odnosu na razdoblje S1 i S2. Kada se analizirao indeks kardiorespiratorne sinhronizacije (γ), nađeno je da su njegove vrijednosti visoke za vrijeme recitiranja heksametarskih stihova, što je govorilo u prilog izrazite kardiorespiratorne sinhronizacije. Za vrijeme vježbi kontroliranog disanja, kardiorespiratorna sinhronizacija bila je manjeg opsega, te još niža u oba perioda mirovanja (S1 i S2), i minimalna tj. jedva zamjetljiva za vrijeme spontanog disanja. U **zaključku** se može reći da recitiranje heksametarskih stihova ima jak utjecaj na respiratornu sinusnu aritmiju pomoću izraženog niskofrekventnog oblika disanja, dovodeći na taj način do jake kardiorespiratorne sinhronizacije što ima povoljan kardiovaskularni učinak. Nadalje, za vrijeme spontanog disanja, odnosno za vrijeme svakodnevne aktivnosti, kardiorespiratorna interakcija rijetko je sinhronizirana.

Pripremila Tajana Željковиć Vrkić

Valsartan u Japanskoj populaciji hipertoničara i bolesnika s kardiovaskularnom bolesti (JIKEI HEART STUDY): randomizirana otvorena studija slijepih ishoda.

Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M i sur. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. Lancet 2007;369:1431-1439.

Mochizuki S, Shimizu M, Taniguchi I i sur. Jikei Heart Study-a morbidity and remodeling study with Valsartan in Japanese patients with hypertension and cardiovascular disease. Cardiovasc Drug Therapy 2004;18:305-309.

Staessen J, Richart T. Sum and substance in the Jikei Heart Study. Lancet 2007;369:1407-1408.

Cilj istraživanja: Dokazi o povoljnom učinku blokatora angiotenzinskih receptora u kontroli krvnog tlaka kao i u povoljnom učinku u kardiovaskularnim i bubrežnim bolestima su nedostajali u azijskoj populaciji. Zbog toga je grupa istraživača isplanirala i pokrenula, neovisno, multicentrično, kontrolirano, otvoreno, prospektivno i randomizirano ispitivanje slijepih ishoda (PROBE, engl. prospective randomised open blinded endpoint design) japanskih bolesnika s povišenim arterijskim tlakom, koronarnom srčanom bolešću i/ili srčanim zatajenjem. Hipoteza je bila kako će liječenje blokatorom angiotenzinskih AT1 receptora, valsartanom donijeti dodatne koristi koji nadilaze učinke dobre kontrole krvnog tlaka.

Bolesnici i metode: U studiju su bili uključeni bolesnici sa poznatom arterijskom hipertenzijom najmanje tri mjeseca ili su imali poznatu koronarnu bolest ili srčano zatajivanje (NYHA klasa II-IV). U ispitivanje je uključeno 3081 bolesnika u dobi od 20 do 79 godina. Prije početku ispitivanja 75 % bolesnika je liječeno blokatorima kalcijevih kanala, 35% ACE inhibitorima, oko 30% beta blokatorima a svega 8% diureticima. Bolesnici su bili randomizirani u dvije grupe. U jednoj grupi 1541 bolesnika koji su liječeni valsartanom (ARB grupa) a u drugoj bolesnici su nastavili s početnom terapijom (non ARB grupa). U obje grupe preko 80% bolesnika je imalo arterijsku hipertenziju, preko 30 % koronarnu bolest, 11% kongestivno srčano zatajenje, Početna doza valsartana bila je 80 mg u bolesnika sa hipertenzijom, a 40 mg u bolesnika s koronarnom bolesti ili srčanim zatajivanjem. Ciljne vrijednosti krvnog tlaka su bile manje od 130/80 mmHg, zbog toga je svaka četiri tjedna po potrebi korigirana doza valsartana u jednoj te ostalih antihipertenziva u drugoj skupini. Primarni ishod studije bio je kombinirani kardiovaskularni morbiditet i mortalitet: hospitalizacija zbog cerebrovaskularnog insulta ili tranzitorne ishemične atake, infarkt miokarda, hospitalizacija zbog kongestivnog srčanog zatajivanja ili angine pectoris, disecirajuća aneurizma

aorte, porast serumskog kreatinina (porast za 100%) ili prelazak na dijalizu. Sekundarni ishodi su bili pojedine komponente primarnog ishoda ili smrt od bilo kojeg uzroka.

Rezultati: JIKEI HEART studija se trebala provoditi 3.5 godine ali je ranije završena iz etičkih razloga, nakon 3.1 godine, jer je terapija valsartanom dovela do smanjenja primarnog ishoda (kombinirani kardiovaskularni morbiditet i mortalitet).

Tijekom studije nije bilo značajnije razlike u smanjivanju arterijskog tlaka između dvije grupe. U ARB grupi prosječno smanjenje tlaka bilo je 8,2/4,7 mmHg, u non ARB grupi 7,2/3,7 mmHg, odnosno prosječna vrijednost tlaka u prvoj grupi bila je 131/77 mmHg a u drugoj, non ARB grupi 132/78 mmHg. Primarni kombinirani ishod kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta je smanjen za 39% u ARB (valsartan) grupi u odnosu na non ARB grupu (92 događaja prema 149,9 događaju u 3081 bolesnika, RR 0.61, 95%, CI 0.47-0.79, p=0.0002), Najpovoljniji učinak valsartan bio je u smanjenju incidencije novog ili ponovljenog cerebrovaskularnog insulta (40%, p=0.028), značajno smanjenje hospitalizacije zbog angine pectoris (60%, p=0.001), smanjenju hospitalizacije zbog kongestivnog srčanog zatajenja za 47% (p=0.0293) te 81% smanjenje rizika disekcije aneurizme aorte (p=0.034). Nije bilo razlike u mortalitetu između dvije grupe, akutnom infarktu miokarda te pogoršanju bubrežne funkcije.

Zaključak Autori ove studije su zaključili kako u japanskih bolesnika s hipertenzijom, koronarnom srčanom bolešću i/ili srčanim zatajivanjem, valsartan u usporedbi sa konvencionalnom terapijom poboljšava kombinirani ishod morbiditeta i mortaliteta, uz isto sniženje arterijskog tlaka. Ovi podaci sugeriraju kako se koristi liječenja blokatorima angitenzinskih receptora, u ovom slučaju valsartanom, ne mogu objasniti samo razlikom u postignutom arterijskom tlaku jer nije bilo značajnije razlike između dvije grupe.

Na kraju može se postaviti pitanje je li nam je ova studija donijela nešto novo i znači li to kako nije važno samo smanjiti arterijski tlak nego je i značajan izbor lijek.

Mnogobrojnim dosadašnjim studijama u liječenju bolesnika s arterijskom hipertenzijom kako god bile dobro planirane, dovoljno velikog broja ispitanika, mogu se uvijek naći neki nedostaci. Neosporno je kako su mnoge studije dokazale kako liječenje ACE inhibitorima odnosno blokatorima angitenzinskih AT1 receptora donosi dodatnu korist, pa tako i u ovoj studiji. Ipak radi se o posebnoj populaciji, npr. prevalencija cerebrovaskularne bolesti u Japanu je puno veća nego u razvijenim zemljama zapada, indeks tjelesne mase ovih bolesnika je manja itd. Zato pri interpretaciji rezultate ove studije treba imati na umu kako se radi o specifičnoj populaciji. Ipak ova studija je potvrdila i u ovoj populaciji poznatu činjenicu

o značaju blokade renin angiotenzinskog sustava u liječenju arterijske hipertenzije i prevenciji oštećenja ciljnih organa..

Na kraju možemo citirati naslov članka Gravesa JW: What is adequate hypertension control? Having your dinner and dessert too. (Cleveland Clin J Med 2007;74:748-754). U slobodnom prijevodu ACE inhibitori i blokatori angitenzinskih AT1 receptora su šlag na tortu u liječenju arterijske hipertenzije.

Pripremio Draško Pavlović

Dvadesetešestotjedno, prospektivno, otvoreno, nekontrolirano, multicentrično istraživanje učinkovitosti rastuće doze trandolaprila na promjenu arterijskog tlaka u neliječenih i liječenih odraslih hipertoničara (TRAIL)

A 26-Week, Prospective, Open-Label, Uncontrolled, Multicenter Study to Evaluate the Effect of an Escalating-Dose Regimen of Trandolapril on Change in Blood Pressure in Treatment-Naive and Concurrently Treated Adult Hypertensive Subjects (TRAIL) Clinical Therapeutics 2007;29:305-315

Uvod: Titracija antihipertenzivnih lijekova od monoterapije do kombinacijske terapije ili od niže ka višoj dozi istog lijeka preporuča se i rutinski primjenjuje u liječenju hipertoničara s neadekvatno kontroliranim tlakom. Učinkovitost povećavanja doze trandolaprila kao monoterapije ili u kombinaciji s drugim lijekovima na regulaciju arterijskog tlaka nije bila evaluirana u kliničkoj praksi. Cilj ovog istraživanja bio je procjena učinkovitosti povećavanja doze trandolaprila u ispitanika s hipertenzijom prvog ili drugog stupnja.

Ispitanici i metode: U studiju je uključeno 2096 ispitanika (srednja dob 56,6 godina; 49,2% muškaraca) iz 192 centra primarne medicine u Kanadi tijekom 2004. godine. Ispitanici su bili hipertoničari do sada neliječeni ili neučinkovito liječeni prvom linijom antihipertenziva kao monoterapijom (diuretik, kalcijski antagonist). Liječeni su trandolaprilom kao monoterapijom ili kao dodatkom njihovom dosadašnjem antihipertenzivnom liječenju (na startu 10% je uzimalo diuretik a 7% kalcijski antagonist). Prema protokolu, barem trećinu bolesnika su morali sačinjavati neliječeni hipertoničari. 41,4% ispitanika je imalo hipertenziju 2. stupnja, 12,7% je bilo dijabetičara, 3,1% je imalo bubrežno oštećenje. Prosječni tlak na početku studije bio je 154/92 mmHg. Nekomoliranim hipertenzijom smatrao se arterijski tlak $\geq 140/90$ mmHg u ispitanika bez drugih čimbenika rizika, ili $\geq 130/80$ mmHg u dijabetičara ili bolesnika s

bubrežnom bolešću. Tlak je mjereno auskultatornom metodom nakon 5-minutnog sjedenja. Ispitanici su isključeni iz studije ako su uzimali β -blokator, ACE inhibitor, blokator angiotenzinskih receptora ili blokator aldosterona, steroide ili su imali sekundarnu hipertenziju. Studija je trajala 26 tjedana. Tijekom prvih 14 tjedana titrišana je doza trandolaprila. Započeto je s 1 mg trandolaprila, ako nije postignuta kontrola tlaka povećavana je doza na 2 odnosno 4 mg. Ako je ispitanik uzimao diuretik, započeto je s 0,5 mg trandolaprila. Ako nakon 14 tjedna nije postignuta kontrola tlaka mogao se dodati verapamil 240 mg na prethodnu terapiju (trandolapril s/bez diuretika). Primarni ishod bio je postotak bolesnika koji su postigli regulaciju tlaka nakon 14 tjedana. Sekundarni ishod bila je apsolutna promjena arterijskog tlaka tijekom studije. Također su praćene nuspojave terapije.

Rezultati: 1683 ispitanika je završilo 14 tjednu fazu titracije trandolaprila a 1650 je završilo 26 tjedno praćenje. U početku 82,4% je bilo neliječenih hipertoničara. Nakon 14 tjedana, 70,5% bolesnika je postiglo regulaciju tlaka a na kraju studije 73,4%. Ispitanici s hipertenzijom 2. stupnja postigli su regulaciju tlaka nakon 14 tjedana u 64,6% slučajeva a na kraju studije u 67,9% slučajeva. 24,3% dijabetičara je postiglo regulaciju tlaka nakon 14 tjedna a 32,9% nakon 26 tjedana. U 71,2% ispitanika koji su dobivali trandolapril kao monoterapiju postignuta je regulacija tlaka na kraju studije. Srednja promjena arterijskog tlaka u svih ispitanika nakon 14 tjedna bila je -21,5/-11,9 mmHg ($p < 0,001$) a nakon 26 tjedana -22,4/-12,7 mmHg ($p < 0,001$). U ispitanika s hipertenzijom 2. stupnja smanjen je tlak za -24,9/-13,7 mmHg nakon 14 tjedana a -26,3/-14,7 mmHg nakon 26 tjedana ($p = 0,001$). Kod dijabetičara postignuto je smanjenje tlaka za -19,0/10,1 mmHg nakon 14 tjedana a -21,6/-11,7 mmHg na kraju studije ($p < 0,001$). Na kraju studije bilo je prijavljeno 343, uglavnom blage nuspojave vezane uz lijekove u studiji u 15,3% ispitanika. Najčešće nuspojava bila je suhi kašalj (6,3%), gastrointestinalni poremećaji, uglavnom mučnina (2,3%) i glavobolja (2,1%), Nije prijavljeno ozbiljnih nuspojava.

Zaključak Premda kontrolirana klinička istraživanja donose esencijalna saznanja o učinkovitosti i sigurnosti lijekova, eksperimentalni uvjeti u kojima se provode često ne odražavaju uvjete svakodnevne kliničke prakse. Također generalizacija rezultata na cjelokupnu populaciju ograničena je odabirom bolesnika, kontroliranim načinom liječenja i povećanom suradnjom bolesnika pri uzimanju lijekova. Podaci iz otvorenih istraživanja mogu dati informacije koje su bliže stvarnoj učinkovitosti lijeka u kliničkoj praksi. U ovom istraživanju potvrđena je učinkovitost trandolaprila u liječenju bolesnika s hipertenzijom 1. ili 2. stupnja s/bez drugih čimbenika rizika (73,4% svih bolesnika je postiglo regulaciju tlaka na kraju

studije, 71,2% na monoterapiji trandolaprilom). Niska učestalost blagih nuspojava i odsutnost ozbiljnih nuspojava govori u prilog dobre podnošljivosti ACE inhibitora.

Pripremio: Mario Laganović

Suvišak aldosterona i rezistentna hipertenzija prema 24-satnoj kontroli arterijskoga tlaka

Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Cofield SS, Oparil S, Calhoun D. Aldosterone excess and resistance to 24-h blood pressure control. J Hypert. 2007; 25: 2131-7.

Cilj istraživanja: prospektivno istraživanje koje, u bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom, uspoređuje 24-satno kontinuirano mjerenje krvnog tlaka (KMAT) s i bez hiperaldosteronizma, a u svrhu testiranja hipoteze da je suvišak aldosterona povezan sa rezistencijom na liječenje.

Plan istraživanja: u studiju su uključeni bolesnici koji su zbog rezistentne hipertenzije upućeni u Klinikum za hipertenziju Sveučilišta u Alabami, Birmingham. Rezistentna hipertenzija definirana je kao nekontrolirana hipertenzija (krvni tlak $>140/90$ mmHg izmjeren u dva ili više posjeta klinici) usprkos primjeni tri ili više antihipertenziva u optimalnim dozama. Svi bolesnici su bili liječeni nepromijenjenom terapijom, najmanje 4 tjedna prije biokemijske evaluacije. Prije evaluacije nisu iz terapije isključivani dotada primjenjivani lijekovi osim spironolaktone, triamterena ili amilorida, koji su izostavljeni iz terapije najmanje 6 tjedana prije evaluacije. Umjesto tih lijekova uvedeni su u terapiju tiazidski diuretici. U bolesnika su isključeni sekundarni uzroci hipertenzije osim hiperaldosteronizma (renovaskularna hipertenzija, feokromocitom ili Cushingov sindrom) i to na osnovu laboratorijskih pretraga i/ili slikovnih pretraga u slučaju kliničke indikacije. U studiju također nisu uključeni bolesnici s kongestivnim srčanim zatajivanjem, nedavnim infarktom miokarda ili moždanim udarom (unatrag 6 mjeseci), šećernom bolešću na terapiji inzulinom ili kroničnom bubrežnom bolešću (klirens kreatinina <60 mL/minuti). Uporaba oralnih kontraceptiva nije bila kontraindikacija za uključivanje u studiju. Bolesnicima je mjereno krvni tlak tijekom posjeta Klinici (srednja vrijednost dva uzastopna mjerenja tijekom jednog posjeta – ambulantni krvni tlak) te KMAT. U svih bolesnika je provedena laboratorijska analiza ambulantno na sljedeći način. Određena je u 8:00 sati reninska aktivnost plazme (RAP), a nakon toga je određen aldosteron, natrij i kreatinin u 24-satnoj mokraći uz uobičajnu dijetu bolesnika. Hiperaldosteronizam (H-Aldo) je

definiran kao vrijednost suprimiranog RAP-a ($<1.0\text{ng/mL/h}$) uz povišeni aldosteron u 24-satnoj mokraći ($\geq 12\mu\text{g}/24\text{h}$). Normalan aldosteronski status (N-Aldo) je definiran kao vrijednost 24-satnog urinarnog aldosterona $<12\mu\text{g}/24\text{h}$ i/ili nesuprimirani RAP ($\geq 1.0\text{ng/mL/h}$). Ove cut-off vrijednosti za urinarni aldosteron su postavljene prema trenutnim preporukama za dijagnozu primarnog hiper-aldosteronizma.

Rezultati: Ukupno je bilo uključeno 251 bolesnik: 59 bolesnika je klasificirano kao H-Aldo, a 192 bolesnika kao N-Aldo. Prosječan broj lijekova koje su bolesnici uzimali bio je 4.2 ± 1.1 i to su obično bili diuretik (85%), ACE inhibitor ili antagonist angiotenzinskih receptora (85%), blokator kalcijevih kanala (76%) i β -blokator (85%). Nije bilo razlike između broja i vrste lijekova među H-Aldo i N-Aldo skupine bolesnika. Ambulantni krvni tlak izmjeren tijekom posjeta Klinici bio je jednak u obje skupine bolesnika, ali je *dnevni, noćni i 24-satni sistolički i dijastolički krvni tlak bio značajno viši u H-Aldo skupini bolesnika*. U skupini H-Aldo bio je veći postotak muškaraca (46 prema 13 bolesnika u N-Aldo skupini), pa su zbog toga rađene analize posebno za svaki spol. Ambulantne vrijednosti krvnog tlaka nisu se značajno razlikovale između H-Aldo i N-Aldo skupina za bilo koji spol. Međutim dnevni, noćni i 24-satni i sistolički i dijastolički tlak prilikom KMAT-a su u muškaraca bili značajno viši u H-Aldo skupini bolesnika. Također dnevni, noćni i 24-satni sistolički krvni tlak u KMAT-u su u žena bili značajno viši u H-Aldo skupini, ali za dijastolički tlak je postojala tendencija višem tlaku u H-Aldo skupini, bez statističke značajnosti. Prevalencija bolesnika s "hipertenzijom bijele kute" (ambulantni krvni tlak $>140/90\text{mmHg}$ i normalni dnevni krvni tlak u KMAT-u, $<135/85\text{mmHg}$ unatoč uporabi 3 ili više antihipertenziva) bila je značajno niža u H-Aldo muškaraca (6.5 vs. 33.3%) i žena (7.7 vs. 40%) u usporedbi sa N-Aldo bolesnicima istog spola. Multivarijantna analiza ukazuje da su dob, spol, rasa i aldosteronski status (H-Aldo vs. N-Aldo) bili najbolji prediktori vrijednosti krvnog tlaka u KMAT-u. U bijelaca je sistolički i dijastolički krvni tlak bio značajno niži, žene su imale značajno niži dijastolički krvni tlak od muškaraca. Nađena je značajna korelacija aldosteronskog statusa i dobi (u H-Aldo bolesnika sa porastom dobi značajnije je rastao sistolički krvni tlak nego u N-Aldo bolesnika dok je dijastolički krvni tlak s porastom dobi padao u N-Aldo bolesnika dok je u H-Aldo bolesnika ostao relativno konstantan).

Komentar: epidemiološke studije pokazuju da apsolutna kontrola krvnog tlaka ($<140/90\text{mmHg}$) u liječenih hipertoničara iznosi 25-29%, a puno bolja situacija nije ni u kliničkim ispitivanjima u kojima su i bolesnici i liječnici "više motivirani". Jedan od najčešćih razloga loše kontrole krvnog tlaka je i rezistentna arterijska hipertenzija, čija prevalencija

ovisno o kliničkoj situaciji iznosi 5-18%. U tercijarnim referentnim klinikama za hipertenziju sekundarna hipertenzija kao uzrok rezistentne hipertenzije spominje se u oko 11% slučajeva (ostali značajniji uzroci su neadekvatno liječenje, nesuradnja bolesnika, netolerancija lijekova). Zadnjih godina se u liječenju rezistentne hipertenzije počeo sve više upotrebljavati aldosteronski antagonist spironolakton. Ova studija daje patofiziološke osnove za uspješnu uporabu aldosteronskih antagonista u tu svrhu.

Prednosti studije su njezina prospektivnost, uporaba 24-satnog mjerenja krvnog tlaka u usporedbi s ambulantnim individualnim mjerenjima, mjerenje ukupne ekskrecije aldosterona u 24-satnoj mokraći i relativno veliki broj bolesnika uključen u studiju. Studija međutim ima i dosta nedostataka: opservacijska priroda studije, korištena je nekorrigirana statistika pa se rezultati studije mogu koristiti za stvaranje hipoteze koja onda zahtijeva daljnja ispitivanja. Također, s obzirom na veći broj lijekova, od kojih većina utječe na status renina u krvi, postavljaju se i pitanja o značenju PRA, ali kako je ista upotrijebljena u korelaciji s aldosteronom, to određivanje PRA čini ipak manje problematičnim. Zatim se još postavlja pitanje koje su točno metode primijenjene u isključivanju sekundarnih uzroka arterijske hipertenzije (napr. nije korištena analiza urina u isključivanju primarne bubrežne bolesti). Time ostaje pitanje drugih uzroka sekundarne odnosno rezistentne hipertenzije osim hiperaldosteronizma. Isto tako, pitanje da li za sve H-Aldo bolesnike možemo smatrati da imaju primarni hiper-aldosteronizam?

Zaključno ova zanimljiva studija sugerira da je hiperaldosteronizam povezan s višim vrijednostima krvnog tlaka u KMAT-u, unatoč jednakim vrijednostima u jednokratnim mjerenjima ambulantno. Samim time povezan je i s povećanim kardiovaskularnim rizikom mortaliteta i morbiditeta, a to pokazuje i racionalnost primjene aldosteronskih antagonista u liječenju rezistentne arterijske hipertenzije.

Pripremio Ivica Horvatić

Rizik pogoršanja bubrežne funkcije nakon kolonoskopije: priprema pacijenata peroralnim natrijevim fosfatom ili polietilen-glikolom – kohortna studija.

Risk of impaired renal function after colonoscopy: a cohort study in patients receiving either oral sodium phosphate or polyethylene glycol
Russman S i sur. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1-9.

Uvod. Izvještaji o bubrežnom zatajenju nakon pripreme bolesnika za kolonoskopiju pripravcima koji sadrže natrijev fosfat dovode u pitanje sigurnost njegove primjene. Danas upute za korištenje pripravka uključuju i kontraindikacije kod uznapredovale bubrežne bolesti i kongestivnog zatajenja srca, te povećani oprez kod bubrežnog oštećenja, bolesti srca, ascitesa, dehidracije, elektrolitskih poremećaja te kod starijih pacijenata. Uz to je važna i prikladna hidracija i pridržavanje primjene preporučene doze.

Ova upozorenja također su potkrepljena studijama koje su pokazale da primjena pripravka s natrijevim fosfatom može uzrokovati depleciju intravaskularnog volumena te povisiti količinu kalcijevog fosfata čime se može objasniti moguća pojava nefrokalcinoze i posljedičnog pogoršanja bubrežne funkcije. Doista, nefrokalcinoza se opisuje u slučajevima gdje je bila moguća i patohistološka provjera, iako je opisan samo jedan slučaj u kojemu je učinjena patohistološka analiza prije kolonoskopije čime se mogla potvrditi uzročna povezanost.

U kliničkim ispitivanjima nema opisanih slučajeva bubrežnog zatajenja nakon oralne primjene natrijevog fosfata. Međutim, u tim ispitivanjima možda nisu bili ispitivani ispitanici koji su primili natrijev fosfat čime je onemogućena moguća detekcija vrlo rijetkih nepovoljnih pojava. Do sada nijedna studija nije ispitivala incidenciju i relativni rizik bubrežnih komplikacija nakon oralne primjene natrijevog fosfata usporedno s drugim pripravcima u kliničkoj praksi.

Cilj ove epidemiološke studije je bila evaluacija rizika bubrežnih komplikacija nakon kolonoskopije u kliničkoj praksi i povezanost s čišćenjem debelog crijeva peroralnim pripravcima i to natrijevim fosfatom ili polietilen glikolom (PEG).

Metode i ispitanici. Podaci su dobiveni iz baze podataka Centra za gastroenterologiju Henry Ford Health System (HFHS) u Detroitu. Oni sadrže detaljne informacije o provedenim kolonoskopijama i to o datumu, pripremanju čišćenja za kolonoskopiju, primjerenosti pripreme i indentifikacijskom broju ispitanika. Ova baza osim toga sadrži i dijagnoze, postupke koji su provedeni, terapiju 3 mjeseca prije kolonoskopije, komorbiditete, laboratorijske podatke i demografske podatke o ispitanicima.

U ovu studiju su bili uključeni svi pacijenti koji su bili na kolonoskopiji u HFHS klinici u razoblju od 1 studenog 1999 do 31 listopada 2005, koji su čišćeni oralnim preparatima koji sadrže ili natrijev fosfat ili PEG, te svi oni čiji podaci postoje u bazi 12 mjeseci prije kolonoskopije i 6 mjeseci nakon nje. U studiju nisu bili uključeni pacijenti koji su imali preegzistentnu bubrežnu bolest unutar 12 mjeseci prije kolonoskopije prema sljedećim kriterijima (dijaliza, transplantacija bubrega, akutna renalna insuficijencija, kronična renalna insuficijencija, nespecificirana renalna insuficijencija te stadij 3 ili viši renalne

insuficijencije). Svim ostalim pacijentima su određene vrijednosti serumskog kreatinina unutar 12 mjeseci prije i 6 mjeseci nakon kolonoskopije te je izračunata GFR i to pomoću MDRD formule. Dodatno su isključeni iz te skupine pacijenti s GFR < 60 ml/min unutar 12 mjeseci prije kolonoskopije kao i oni kod kojih nije određivan kreatinin prije (unutar 12 mjeseci od pretrage) i nakon (unutar 6 mjeseci) kolonoskopije. Time je postignuto da populacija koja se promatrala nema bubrežno oštećenje čime bi se moglo kasnije zaključiti o odnosu bubrežnog oštećenja i kolonoskopije.

Iz ispitivane grupe prvo su izvojeni svi oni pacijenti kod kojih je prvi kreatinin unutar 6 mjeseci nakon kolonoskopije odgovarao GFR < 60 ml/min i kod kojih je došlo do pada za najmanje 10 ml/min u odnosu na vrijednost prije kolonoskopije. Određivanje prvog kreatinina nakon kolonoskopije se temeljio na pretpostavci da će se renalno oštećenje uvjetovano pripremom za kolonoskopiju manifestirati ubrzo nakon pretrage. Također su izdvojeni i pacijenti koji su imali barem dvostruki porast kreatinina neovisno da li je GFR < 60 ml/min bio nakon kolonoskopije. Iz istraživanja su bili isključeni svi pacijenti kod kojih je nađeno da je renalno oštećenje bilo uzrokovano nečim drugim osim sredstavima za čišćenje debelog crijeva. Svi su ostali shvaćeni kao „idiopatski“ slučajevi bubrežnog oštećenja koje bi se moglo dovesti u odnos s pripremom debelog crijeva za kolonoskopiju.

Iz dobivenih podataka je izračunata incidencija bubrežnog oštećenja unutar 6 mjeseci nakon kolonoskopije te je procjenjen neprilagođeni relativni rizik (RR) u pacijenata kod kojih je priprema vršena natrijevim fosfatom u usporedbi s PEGom i to kao incidencija omjera tih dviju grupa. Korištena je logistička regresija kako bi se izračunao omjer vjerovatnosti (OR) kao procjena relativnog rizika (RR) i kako bi se kontrolirao mogući učinak demografskih karakteristika pacijenta, terapije te komorbiditeta u vrijeme kolonoskopije.

Rezultati. Od ukupno 7897 pacijenata kod kojih je provedena kolonoskopija s pripremom natrijevim fosfatom ili PEGom, unutar 12 mjeseci prije kolonoskopije 595 od 1064 pacijenata čišćenih PEGom (55.9%) i 1022 od 6833 s natrijevim fosfatom (15.0%) je imalo bubrežno zatajenje. Od preostalih 469 PEGom čišćenih te 5811 natrijevim fosfatom, 43 (9.2%) i 1025 (17.6%) nije imalo određen kreatinin unutar 12 mjeseci prije kolonoskopije i 190 (40.5%) i 3540 (60.9%) 6 mjeseci nakon nje. Ukupno 200 pacijenata (42.6%) i 3728 (64.2%) nisu imali kreatinin određen 12 mjeseci prije ili 6 mjeseci nakon kolonoskopije što sumarno daje 2352 pacijenata koji su bili uključeni u studiju od toga 2083 čišćenih natrijevim fosfatom i 269 PEGom. Nadalje je od svih tih pacijenta 1621 imao GRF < 90 ml/min unutar 12 mjeseci prije kolonoskopije. Od svih pacijenta uključenih u studiju (2352) njih je 88 imalo GFR < 60

ml/min nakon kolonoskopije. Relativni rizik (RR) za procjenu bubrežnog zatajenja usporedbom peroralnog natrijevog fosfata i PEGa je iznosio 1.13 (95% CI 0.58-2.23) bez prilagodbe te 1.14 (95% CI 0.55-2.39) nakon multivarijantne prilagodbe. Značajni univarijantni rizični čimbenici su bili dob >65g, crnci, niža glomerularna filtracija (GFR), upotreba ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih receptora ili tiazidskih diuretika.

Rasprava. Izvještaji o razvoju akutne renalne insuficijencije nakon pripreme za kolonoskopiju natrijevim fosfatom dovode u pitanje sigurnosti njegove primjene. U nekih na taj način pripremanih pacijenata je nađena nefrokalcinoza te je utvrđeno da može dovesti do hipovolemije, hiprefosfatemije i hipokalcemije s posljedičnim porastom topljivosti kalcijevog fosfata. Iako ovi podaci nam daju vjerovatnu hipotezu mehanizma nastanka akutne i kronične insuficijencije povezane s natrijevim fosfatom, stav javnog zdravlja je i dalje nedefiniran i nejasan. Budući da izvještaji o zatajenjima bubrežne funkcije ne sadrže kvantifikaciju rizika te nije do sada proučavan rizik renalnog oštećenja na velikom broju ispitanika, ne zna se još da li opisani slučajevi u literaturi su samo tek mali dio koji se registrira. S druge strane studije u kojima su uspoređivani natrijev fosfat i PEG u pacijenata bez preegzistentne bubrežne bolesti, nisu pokazale razlike u podnošenju, učinkovitosti i sigurnosti primjene između ispitivanih skupina. Stoga se ovom studijom htjelo razjasniti da li je oštećenje bubrežne funkcije nakon kolonoskopije s prethodnom pripremom natrijevim fosfatom neprepoznati problem u kliničkoj praksi te koji bi rizični čimbenici mogli igrati ulogu pri tome. Veliki broj pacijenata koji su bili na kolonoskopiji, je imalo preegzistentnu bubrežnu bolest (dijaliza, akutna i kron renalna insuficijencija, i/ili GFR <60 ml/min). Više od polovice pacijanta čišćenih PEGom (56%) je imalo bubrežnu bolest unutar 12 mj prije kolonoskopije. Veliki postotak nije neočekivan, a korištenje natrijevog fosfata u kliničkoj praksi je veće od PEGa iako se zna da je u pacijenata s teškom renalnom insuficijencijom PEG moguća alternativa. Uprkos tome 15% pacijenata čišćeno natrijevim fosfatom je imalo bubrežnu bolest unutar 12 mjeseci prije kolonoskopije. Uz to u 17.6% pacijenata pripremanih natrijevim fosfatom nije uopće određivana bubrežna funkcija prije kolonoskopije te je 22% pacijenata čišćenih natrijevim fosfatom imalo GFR <90 ml/min prije kolonoskopije i njima poslije kolonoskopije nije učinjena kontrola bubrežne funkcije. Studija je pokazala da nema razlike u relativnom riziku (RR) za razvoj renalne insuficijencije između pripreme natrijevim fosfatom ili PEGom. Ovom studijom su također identificirani čimbenici rizika pojave srednjeg i teškog poremećaja bubrežne funkcije nakon kolonoskopije. Univarijantni pretkazatelji bubrežnog oštećenja nakon kolonoskopije su bili preegzistentna blaža bubrežna insuficijencija, starija dob, crna rasa i hipertenzija. Također, 42% pacijanta s bubrežnim oštećenjem nakon kolonoskopije su neposredno pred kolonoskopiju počeli

uzimati ACEI ili blokatore angiotenzinskih receptora. U ovoj studiji je nađeno da tiazidski diuretici su povezani s poremećajem bubrežne funkcije a mogući razlog poremećaja bubrežne funkcije nakon kolonoskopije jest učinak tih lijekova na ravnotežu elektrolita i vode uključujući i kompenzatorne mehanizme.

Ograničenje ove studije se očituje prije svega u nedostatku neposredne vrijednosti kreatinina nakon kolonoskopije u svih pacijenata. Prolazno smanjenje GFR nakon kolonoskopije se stoga nije moglo uhvatiti u takvih pacijenata. Međutim, vrijeme od kolonoskopije do određivanja kreatinina nije utjecalo na relativni rizik (RR) u regresijskom modelu pa stoga i nije značajan izvor otklona rezultata u ovoj studiji. Značaj ove studije je i u tome što je to prva studija u kojoj se procjenivala upotreba i renalna sigurnost primjene pripravaka za čišćenje prije kolonoskopije u kliničkoj praksi uključujući pri tome veliki broj pacijenata pripremanih natrijevim fosfatom; svi su klinički podaci kontinuirano praćeni te su dijagnoze postavljene na temelju medicinskih podataka iz kartona pacijenata, i kao što je već gore navedno iako PEG se preferira kod preegzistentne bubrežne bolesti, isključivanjem pacijenata s teškom renalnom bolešću je rezultiralo sličnim omjerom pacijenata s preegzistentnim bubrežnim poremećajem usporedbom tih dvije grupa (PEGa i natrijevog fosfata).

Zaključak. Rezultati ove studije govore da je rizik renalnog oštećenja nakon kolonoskopije u pacijenata bez poznate bubrežne bolesti ili s blagim preegzistentnim bubrežnim oštećenjem sličan kod obje vrste čišćenja (PEGom ili natrijevim fosfatom). Rizik ireverzibilnog teškog bubrežnog oštećenja je vrlo nizak za pacijente bez preegzistentne bubrežne bolesti. U literaturi je bubrežno oštećenje zabilježeno u malog broja pacijenata od kojih je većina imala rizične čimbenike koji su također i u ovoj studiji nađeni i potvrđeni. S povećanim oprezom bi trebalo koristiti natrijev fosfat kod rizičnih čimbenika za bubrežno oštećenje a to su starija dob, lijekovi koji utječu na ravnotežu tekućine u organizmu kao i na elektrolite a to su ACE inhibitori, antagonisti angiotenzinskih receptora i diuretici. Vrlo je važno dobro hidrirati pacijenta prilikom čišćenja za kolonoskopiju te bi trebalo odrediti bubrežnu funkciju prije i nakon kolonoskopije u svih onih s rizikom za bubrežno oštećenje. S obzirom na podatke kojima se raspolaže ne smijemo zaboraviti da se u kliničkoj primjeni natrijev fosfat ne bi trebao koristiti kod umjerenih i teških bubrežnih oštećenja kao niti u pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca.

Pripremila Živke Dika

Smjernice za liječenje infekcija mokraćnog sustava – 1.dio

Guideline on the Management of urinar and male genital tract infections

Naber KG, Bishop MC, Bjrkund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, Lobel B, Paolu J, Tenke P on the behalf of the European Association of Urology

Uvod: Akutne, nekomplikirane infekcije urinarnog trakta (IUT) u odraslih, uključuju epizode akutnog cistitisa i akutnog pielonefritisa, koje se javljaju u inače zdravih pojedinaca. Te se IUT najčešće susreću u žena koje nemaju rizičnih faktora, odnosno, strukturalnih niti funkcionalnih abnormalnosti vezanih za urinarni trakt i bubrege, niti bolesti u podlozi, koje bi mogle povećati rizik pojave infekcije ili neuspjeh terapije. Nekomplirane IUT su vrlo učestale. Otprilike 25-35% žena u dobi između 20 i 40-te god. imalo je već epizodu, odnosno bilo pregledano kod liječnika zbog nekomplikirane IUT.

Definicija: Razlikovanje nekomplikirane od komplicirane IUT je važno, zbog osmišljavanja i procjene terapijskog pristupa, odnosno izbora i duljine trajanja antimikrobne terapije. Nasuprot nekomplikiranim IUT, komplicirane IUT, udružene su sa stanjima koja povećavaju rizik progresije infekcije, odnosno neuspjeh terapije. U trenutku kada se infekcija prezentira urinarnim simptomima, najčešće više nije moguće definirati radi li se o kompliciranoj ili nekomplikiranoj IUT. Postoji nekoliko faktora, pomoću kojih se može odrediti, radi li se o potencijalno kompliciranoj IUT.

Faktori koji povećavaju rizik pojave komplicirane IUT su:

- Ženski spol
- Starija životna dob
- Pridružene hospitalne infekcije
- Trudnoća
- Implantiran urinarni kateter
- Ranije intervencije na uro-traktu
- Funkcionalne ili anatomske abnormalnosti uro-trakta
- Ranija antimikrobna terapija
- Simptomi koji traju duže od 7 dana
- Šećerna bolest
- Imunosupresija

Općenito uzevši, smatra se da žena u pre-menopauzi, koja nije trudna, sa akutnim dizuričkim tegobama, bez anamneze ranijih intervencija ili anomalija genito-urinarnog trakta, odnosno terapije amnimikrobnim lijekovima, ima nekomplikirani cistitis, odnosno pelonefritis. Rekurirajuće IUT, česte su u žena u pre-menopauzi, seksualno aktivnih, zdravih, iako imaju

nemaju anatomske i fiziološki normalan urinarni trakt.

Podaci o IUT u zdravih žena u post- meonopauzi, bez genitourinarnih abnormalnosti, limitirani su, smatra se da se najčešće radi o nekomplikiranim IUT.

Etiološki spektar : spektar etioloških uzročnika sličan je kod infekcija donjeg i gornjeg dijela uro-trakta. E.coli je najčešći patogen, u gotovo 70-95% slučajeva, zatim S. Saprophyticus u oko 5-19% slučajeva- mada, rjeđe kod pielonefritisa, nego kod cistitisa. Potom, učestale su infekcije enterobakterijama, kao što je P.mirabilis i Klebsiella spp. ili enterococci (najčešće kod miješane flore, koja se identificira kao kontaminacija). U manje od 10-15% pacijenata, bakteriurija se ne može detektirati koristeći rutinske metode.

Akutni nekomplikirani cistitis u premenopausalnih žena (koje nisu trudne)

Incidencija, rizični faktori, morbiditet: kohortne i studije kontrolirane pojedinačnim slučajevima, pokazale su je rizik pojave IUT u mladih žena, strogo povezan sa čestim spolnim odnosima, upotrebom dijafragme sa spermicidom, prethodnom asimptomatskom bakteriurijom, te anamnezom rekurentnih IUT, te anamnezom IUT u majke. Svaka epizoda tog tipa IUT u žena u premenopauzi, povezana je sa simptomima koji traju 6.1 dan, 2.4 dana restrikcije aktivnosti, 1.2 dana, kada nisu u stanju pohađati nastavu ili ići na posao, te 0.4 dana ležanja u krevetu.

Dijagnoza: žene u pre-menopauzi, koje nisu trudne, a prezentiraju se akutnim dizuričkim tegobama, najčešće imaju jedan od tri tipa infekcije:

- Akutni cistitis
- Akutni uretritis, uzrokovan Chlamyd. Trachomatis, Neisse. Gonorrh. Ili herpes simplex virusom
- Vaginitis uzrokovan candidom spp. ili Trichom. Vag.

Akutni cistitis, najčešći je u žena koje se žale na urgenciju i suprapubičnu bol i osjetljivost; ako koriste dijafragmu sa spermicidom, ili imaju kornični cistitis, ili ranije intervencije na urotraktu. Otprilike 40% žena sa cistitisom ima hematuriju, što nije predisponirajući faktor za kompliciranu infekciju. Uretritis uzrokovan N.gonorrhoeae ili C.trachomatis, češći je kod žena koje imaju novog seksualnog partnera ili partner ima uretralne simptome; postoji anamneza o spolno prenosivoj bolesti; simptomi se javljaju u napadima tijekom nekoliko tjedana i prati ih poremećaj vaginalne flore odnosno iscjedak. Vaginitis je praćen simptomima kao što su vaginalni iscjedak, odnosno neugodan miris, svrbež, dispareunia, disurija, odnosno učestalo i urgentno mokrenje.

Analizaom urina (koristi se dipstick traka) nađe se piurija, hematurija ili nitriti. Piurija je prisutna u gotovo svih žena, sa akutnom simptomatskom IUT, te u većine žena sa uretritisom utrokovanim sa N.gonorrh. ili C. Trachomatis, a odsutstvo

tih uzročnika sugerira postojanje alternativne dijagnoze. Definitivna dijagnoza IUT, postavlja se kod postojanja signifikantne bakteriurije, čija je definicija katkad kontroverzna.

Tradicionalni standard koji govori o prisustvu signifikantne bakteriurije je prisustvo ≥ 10 na 5 uropatogena/mL u urinokulturi, što je bazirano na studiji sa ženama sa akutnim pelonefritisom i asimptomatskom bakteriurijom, u četvrtom desetljeću života. Više recentnih studija pokazalo je da je to neosjetljiv standard, naročito kod aktualno simptomatskih žena i otprilike 1/3 i 1/2 slučajeva akutnog cistitisa, gdje postoji bakteriurija < 10 na 5 cfu/mL. Za praktičnu primjenu, nalaz bakteriurije ≥ 10 na 3 cfu/mL smatra se signifikantnim za postavljanje dijagnoze akutnog nekomplikiranog cistitisa.

Određivanje urinokulture uglavnom nije nužno ood žena sa nekomplikiranim cistitisom, jer je profil osjetljivosti antimikrobnih uzročnika uglavnom predvidiv.

Također, problem je u tome što je nalaz urionokulture uglavnom dostupan kada su simptomi već razvijeni.

Liječenje: Čini se da nema reperkusija na renalnu funkciju ilim porsta mortaliteta udruženog sa akutnim nekomplikiranim cistitisom, osim u žena sa čestim rekurirajućim uroinfekcijama. Neliječeni cistitis, rijetko progrediraju simptomatsku infekciju gornjeg dijela urotrakta. U 50-70% slučajeva, infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava prolaze bez liječenja, dok kod drugih simptomi mogu perzistirati i po nekoliko mjeseci. U prospektivnoj, placebo kontroliranoj skupini, 288 pacijenata uzimalo je placebo kroz 7 dana, od kojih je 39% otpalo na prvom kontrolnom pregledu (8-10 dana). Spontani prestanak simptoma imalo je 28% pacijenata nakon prvog tjedna, 37% nije imalo simptome niti bakteriuriju nakon 5-7 tjedana.

U drugoj studiji, poboljšanje simptoma i izlječenje imalo je 52% od 33 placebo – tretiranih pacijenata sa bakteriurijom nakon 1 tjedna, ali samo je kod 20% tih pacijenata došlo do eradikacije bakterija. Oba parametra bila su signifikantno manja, u grupi tretiranoj nitrofurantoinom (4x100mg/3 dana).

Kratkotrajno doziranje antimikrobnih lijekova, puno je efektivnije u terapiji akutnog nekomplikiranog cistitisa u žena u pre – menopauzi. Poželjno je zbog bolje suradljivosti pacijenata, manje košta, a manja je vjerojatnost i od nuspojava.

Ali pri odluci o potencijalnoj koristi kratkotrajnog davanja lijekova zbog manje cijene, treba imati na umu da je veća učestalost rekurentnih infekcija kod kratkotrajnog davanja lijekova. Treba uzeti u obzir i psihološki aspekt jednokratne terapije; ako se simptomi ne povuku u roku od 2 do 3 dana, pacijent ima dojam da je provedena insuficijentna terapija. Takav tijek može rezultirati suvišnim dolascima ili pozivima pacijenta liječniku.

Slijedeći antimikrobnu terapiju preporučenu od UTI Working Group: trimetoprim (TMP), trimetoprim-sulfa-

methoxazole (TMP-SMX), fluoroquinolones (ciprofloxacin, enoxacin, fleroxacin, gatifloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, rufloxacin), beta-laktami (amoxicillin, ampicilin, cefadroxil, cefuroxim axetil, cefopodoxime proxetil, ceftibuten, pivmecillinam, ritipenem axetil), fosfomicin trometamol, i nitrofurantoin.

Trajanje terapije: u inače zdravih, odraslih žena, koje nisu trudne, sa akutnim nekomplikiranim cistitisom, jednokratna terapija je znatno manje efektivna u eradikaciji inicijalne bakteriurije, nego provođenje terapije kroz duže vrijeme, sa animikorbicima kao što su TMP-SMX, TMP, norfloxacin, ciprofloxacin, te grupa beta laktamskih antibiotika.

TMP-SMX, TMP, norfloxacin, ciprofloxacin dani kroz tri dana, jednako su efektivni kao i isti antimikrobnici propisani kroz duže vrijeme. Dugotrajna terapija pokazala je veći udio štetnih nuspojava.

Također, ono što nije ispitano u kontrolnoj skupini, cistitis uzrokovan sa *S. Saprophyticus*, daje bolji odgovor na terapiju provedenu kroz duže vrijeme, npr. 7 dana.

Trimetoprim, co-trimoxazole (TMP-SMX) :TMP-SMX je najdulje proučavan lijek (30 studija). Trodnevna terapija sa TMP-SMX, mogla bi se proglašiti standardnom terapijom. TMP sam ekvivalentan je sa TMP-SMX, ali uz pažljivo praćenje nuspojava. Recentne studije provedene na više od 10.000 žena, objavile su bolje terapijske rezultate, ukoliko se TMP propisuje kroz 5-7 dana, u odnosu na 3 dana.

TMP ili TMP-SMX preporučeni su kao prva linija empirijske terapije, ali prisutna je također i rezistencija na TMP $< 10-20\%$, jer je uska korelacija između osjetljivosti i eradikacije *E.coli* s jedne strane i perzistencije i rezistencije uropatogena s druge. Rizik od rezistencije tog uropatogena na TMP raste i ako se iskoristi kao prva linija antimikrobnne terapije nakon terapije pivmecillinom ili ciprofloksacinom, koji imaju najniži rizik od otrovanja lijekovima.

Fluorokinoloni : (ciprofloxacin, fleroxacin, norfloxacin i ofloxacin), ekvivalent su TMP-SMX, ako se propisuju u trodnevnoj terapiji. Dvije recentne studije, istraživale su kratkotrajnu terapiju levofloxacinom i retard oblikom ciprofloxacina (Cipro XR). Trodnevna terapija levofloxacinom, 250mg jednom dnevno, jednako je efektivna kao trodnevna terapija ofloksacinom 2x200mg/dan, ali kod primjene levofloxacina, bilo je manje značajnih nuspojava. Trodnevna terapija sa Cipro XR (1x500mg/dan, jednako je sigurna i adekvatna kao konvencionalna terapija ciprofloksacinom 2x250mg/dan.

Fluorokinoloni su puno skuplji od TMP i TMP-SMX i još se ne proučuju kao prva linija obrane u empirijskoj terapiji, osim u zemljama, gdje je rezistencija na TMP $> 10-20\%$. U nekom zemljama, rezistencija *E.coli* na fluorokinolone također je u porastu više od 10%. U tom slučaju, treba razmotriti

alternativne lijekove. Terapija bilo kojim od ovih lijekova, rezultira eradikacijom bakteiruije u više od 90% slučajeva.

Beta – laktamski antibiotici: manje su efektivna grupa od gore spomenutih lijekova. samo je jedna studija adekvatno obradila trodnevnu terapiju sa beta laktamskim antibiotikom (pivmecillinam), a pokazala je da je trodnevna terapija ekvivalentna sedmodnevnoj u eradikaciji inicijalne bakteiruije, ali je kraća terapija također povezana sa većim brojem rekurentnih infekcija. Sedmodnevna terapija pivmecillinamom, 200mg dva puta/dan i trodnevna sa norfloksacinom, 400mg 2x/dan, imaju podjednake rezultate – pokazale su mnoge recentne studije.

Kod primjene pivmecillinama, pojava vaginalne kandidijaze je manje učesala, nego kod primjene norfloxacina.

Pivmecillinam je također pokazaomanju rezistenciju za E.coli i druge Enterobacteriaceae, bez unakrsne rezistencije sa drnimikrobnim lijekovima koji se koriste u terapiji.

Općenito uzi, prva i druga generacija cefalosporina, ne preporučuju se kao prva linija antimikrobne terapije u trodnevnoj primjeni kod nekomplikiranih IUT. Treća generacija cefalosporina u trodnevnoj terapiji sa cefpodoxime-proxetil (200mg2x/dan), jednako je sigurna i efektivna kao i TMP-SMX u 133 obrađena bolesnika. Nasuprot tome, recentna studija na 370 žena, pokazala je da trodnevna primjena amoxicillin-clavulonate (500mg/125mg dva puta/dan), nije ekvivalentna niti jednako efektivna kao trodnevna primjena ciprofloxacina (2x250mg/dan), osim u žena inficiranih osjetljivim uzročnikom.

Nitrofurantoin: 50-100mg 4x/dan, ili reducirana terapija sa 2x100mg/dan, ne preporučuje se u kratkotrajnoj terapiji (do tri dana) kod akutnog nekomplikiranog cistitisa. U tom slučaju indicirana je sedmodnevna terapija nitrofurantoinom. Iako je u kliničkoj primjeni već dugi niz godina, rezistencija E.coli i S.saprophyticus-a je još niska u Evropi. Nitrofurantoin nije efektivan u terapiji P.mirabilis i Klebs. Spp, drugim i trećim po redu najčešće izoliranim Gram negativnim uropatogenima.

Preporučena terapija akutnog nekomplikiranog bakterijskog cistitisa u odraslih žena u pre-menopauzi /ne trudnica /

Lijek	Doza	Trajanje terapije
Cefpodoxime	100mg bid	3 dana
Ciprofloxacín	250mg bid	3 dana
Cipro XR	500 mg	3 dana
Fosfomicin romeamol	3000mg SD	1 dan
Levofloxacín	250mg	3 dana
Nitrofurantoin	50-100mg 100mg SR bid	5-7 dana
Norfloksacin	400mg bid	3 dana
Ofloksacin	200mg bid	3 dana
Pivmecillinam	200mg bid	7 dana
Trimetoprim (TMP)	200mg bid	5-7 dana
TMP-SMX	160/800mg bid	3 dana

Cipro XR= ciprofloxacín sustained release; SMX= sulphametoxasole;

Pripremila Ljiljana Fodor

Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Diastolic Function in Heart Failure With Normal Ejection Fraction

A Comparative Doppler-Conductance Catheterization Study

Mario Kasner, MD, MSc; Dirk Westermann, MD; Paul Steendijk, PhD; Regina Gaub, MD; Ursula Wilkeshoff, MD; Kerstin Weitmann, PhD; Wolfgang Hoffmann, MD, MPH; Wolfgang Poller, MD; Heinz-Peter Schultheiss, MD; Matthias Pauschinger, MD; Carsten Tschöpe, MD

Background—Various conventional and tissue Doppler echocardiographic indexes were compared with pressure–volume loop analysis to assess their accuracy in detecting left ventricular (LV) diastolic dysfunction in patients with heart failure with normal ejection fraction (HFNEF).

Methods and Results—Diastolic dysfunction was confirmed by pressure–volume loop analysis obtained by conductance catheter in 43 patients (19 men) with HFNEF. Their Doppler indexes were compared with those of 12 control patients without heart failure symptoms and with normal ejection fraction. Invasively measured indexes for diastolic relaxation (τ , dP/dt_{min}), LV end-diastolic pressure, and LV end-diastolic pressure–volume relationship (stiffness, b [dP/dV], and stiffness constant, β) were correlated with several conventional mitral flow and tissue Doppler imaging indexes. Conventional Doppler indexes correlated moderately with the degree of LV relaxation index, τ (E/A: $r=-0.36$, $P=0.013$; isovolumic relaxation time: $r=0.31$, $P=0.040$) and b (deceleration time: $r=0.39$, $P=0.012$) but not with β , in contrast to the tissue Doppler imaging indexes E'/A'_{lateral} ($r=-0.37$, $P=0.008$) and E/E'_{lateral} ($r=0.53$, $P<0.001$). Diastolic dysfunction was detected in 70% of the HFNEF patients by mitral flow Doppler but in 81% and 86% by E'/A'_{lateral} and E/E'_{lateral} , respectively.

Conclusions—Of all echocardiographic parameters investigated, the LV filling index E/E'_{lateral} was identified as the best index to detect diastolic dysfunction in HFNEF in which the diagnosis of diastolic dysfunction was confirmed by conductance catheter analysis. We recommend its use as an essential tool for noninvasive diagnostics of diastolic function in patients with HFNEF. (*Circulation*. 2007;116:&NA;-.)

Association.

Uvod: Zatajivanje srca učestali je kardiovaskularni sindrom koji se pojavljuje kako uz smanjenu tako i uz očuvanu sistoličku funkciju lijevog ventrikla (Heart Failure with Normal EF - HFNEF) gotovo podjednake prevalencije. Smatra se da u bolesnika s HFNEF-om prevladava poremećaj aktivne relaksacije i/ili pasivne rastegljivosti lijevog ventrikla koji vode do poremećaja diastoličkog punjenja. Diastolička disfunkcija (DD) je kao uzrok simptoma u pacijenata s HFNEF sve više priznata, međutim dijagnosticiranje DD-a i dalje ostaje izazovno. Konačni dogovor glede definicije i dijagnostičkog pristupa još uvijek nije postignut. Poznato je kako konvencionalne Doppler metode poput analize dijastoličnog protoka kroz mitralne zalistke (E/A, IVRT, DT) imaju specifičnost svega 40-70% te kao takve nisu dovoljno pouzdane za dijagnostiku DD. Smatra se kako su tkivni Doppler (TD) i mjerenje brzine pokreta mitralnog prstena tijekom dijastole (E'/A') kao i indeks punjenja lijevog ventrikla (E/E') značajno pouzdaniji. Kao razlog navodi se kako parametri derivirani iz konvencionalnog Doppler-a ne pružaju dovoljno informacija svojstvene unutarnjim pasivnim dijastoličkim svojstvima lijevog ventrikla za razliku od TD-a. Invazivno neposredno mjerenje tlak-volumen dijagrama lijeve klijetke (LV-a) koristeći tzv. „conductance catheter system“ najpouzdaniji je način određivanja hemodinamike LV-a pa tako i karakteriziranje dijastoličke funkcije srca. Ta metoda omogućuje direktno mjerenje poremećaja relaksacije i pasivne rastegljivosti LV-a koje rezultiraju poremećajem odnosa tlaka i

volumena na kraju dijastole (dP/dV). S obzirom da još uvijek nije razjašnjeno koja od ponuđenih ehokardiografskih parametara najpouzdanije otkriva DD u pacijenata s HFNEF-om, proveli smo prospektivno kliničko istraživanje koje uspoređuje parametre Doppler-a (konvencionalne i TD) s onima izvedenim iz tlak-volumen dijagrama određenim „conductance“ kateterizacijom srca.

Ispitanici U studiju je uključeno 43 bolesnika čija je dijastolička disfunkcija dokazana analizom tlak-volumen krivulje LV-a određene pomoću kateterizacije LV-a „conductance“ tehnikom. Bolesnici su imali simptome zatajivanja srca: zaduha, otopneja, paroksizmalna noćna zaduha i/ili smanjena tolerancija tjelesnog napora kvantificirana pomoću „6-min walk test“, ergometrijom i razinom NT-proBNP-a u plazmi. Ehokardiografski doppler parametri dijastoličke funkcije tih bolesnika uspoređeni su s onima u 12 kontrolnih ispitanika. Isključni kriteriji: fibrilacija atrijska, bolesti zalistaka, koronarna bolest srca i plućne bolesti. *Ehokardiografija – konvencionalni i tkivni Doppler*

Do 5 sati nakon mjerenja TV-krivulje provedena je ehokardiografska analiza: konvencionalni i tkivni doppler mitralnih zalistaka, od strane 2 istraživača neovisno o invazivnoj analizi. Doppler mitralnog i plućno-venskog protoka te tkivni doppler mitralnog prstena mjeren je uobičajenim postupkom pomoću uređaja „VINGMED System FiVe“. Mitralni protok za vrijeme dijastole obuhvaćao je: vršnu ranu (E-early) i kasnu

(A-atrijalni) brzinu protoka, njihov omjer E/A, vrijeme deceleracije ranog mitralnog protoka (DT – deceleration time) i izovolumetrično vrijeme relaksacije (IVRT) u mirovanju i za vrijeme Valsalve; plućno-venski protok uključivao je: vršnu sistoličku (S), dijastolički (D) i reversnu atrijalnu (Ar) brzinu. Ukočenost LV-a izvedena iz dopplera izračunata je formulom $K=(70/(DT-20))^2$. Veličine LV-a, indeks mase LV (LVMI), indeks volumena lijevog atrija (LAVI) i napetost stijenke LV na kraju dijastole (EDWS) određeni su uobičajenim postupkom. Tkivni doppler obuhvaćao je mjerenje brzine pomicanja mitralnog prstena za vrijeme sistole (S'), rane (E') i kasne (A') dijastole, omjer E'/A' i omjer brzine mitralnog protoka i pomicanja mitralnog prstena u ranoj dijastoli (E/E'), poznat i kao indeks punjenja LV-a.

Mjerenje tlak-volumen krivulje pomoću „conductance“ kate- terizacije LV-a

„Conductance“ kateter (CD Leycom, Zoetermeer, Nizosemska) omogućuje kontinuirano mjerenje tlaka i volumena LV-a istovremeno u svrhu određivanja tlak-volumen krivulje prema prije određenim postupkom. Hemodinamski pokazatelji izvedeni su iz tv-krivulje u mirovanju u sinusnom ritmu. U svrhu određivanja rastegljivosti/ukočenosti LV-a mjeren je odnos tlaka i volumena LV-a za vrijeme redukcije volumnog opterećenja pomoću privremene okluzije v. cava inferior. Učinak rada srca je obilježen pulsom, udarnim volumenom (SV), teledijastoličkim i telesistoličkim volumenom LV (EDV, ESV), i uddarnim radom (SW). Sistolička funkcija je obilježena ekcijjskom frakcijom LV-a (EF), telesistoličkim tlakom, maksimalnom brzinom rasta promijene tlaka (dp/dt_{max}), i telesistolički omjer tlaka i volumena (ESPVR). Diastolička funkcija LV-a je određena teledijastoličkim tlakom LV-a (LVEDP), vremenskoj konstanti izovolumetrične relaksacije (Tau), maksimalnom brzinom pada promijene tlaka (dp/dt_{min}) i maksimum brzine punjenja LV-a (dV/dt_{max}). Nagib teledijastoličkog omjera tlaka i volumena (dp/dV) je korišten za određivanje funkcionalne rastegljivosti/ukočenosti LV (LV stiffness b) kao i eksponencijalna aproksimacija krivulje točaka (dp/dV) kako bi se odredilo kako brzo pada rastegljivost tj. raste ukočenost LV-a s rastućim tlakom LV-a (LV stiffness constant \square).

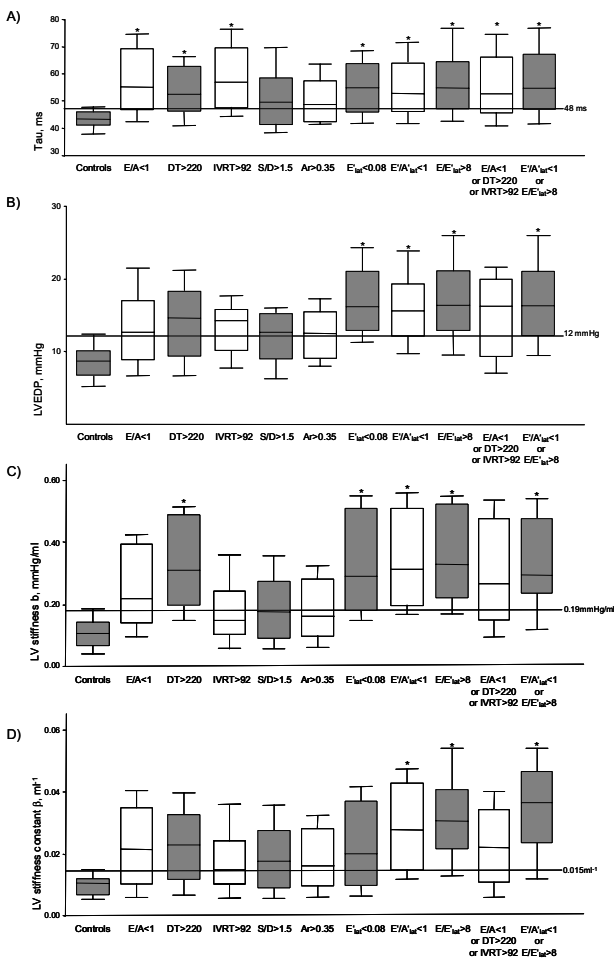
Dijastolička disfunkcija je definirana ukoliko je Tau $\geq 48ms$ i /ili LVEDP $\geq 12mmHg$ i/ili LV stiffness constant $\square \geq 0.015ml^{-1}$ i/ili LV stiffness b $\geq 0.19 mmHg/ml$ u simptomatskih bolesnika usprkos normalne EF. SPSS software (version 13.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) je korišten u svrhu stati-

stičke analize. Usporedbe varijabli dviju subgrupa uslijedili su pomoću ANOVA test ukoliko su normalno raspodijeljene a pomoću Mann-Whitney U-test ukoliko nisu normalno distribuirani. Analiza korelacije je provedena pomoću Pearson correlation coefficients i linearna regresija. Analiza ROC-krivulje je korištena za određivanje sensitivnosti i specifičnosti tih odabranih indices. A $p < 0.05$ predstavlja statistički signifikantnu razliku među varijablama.

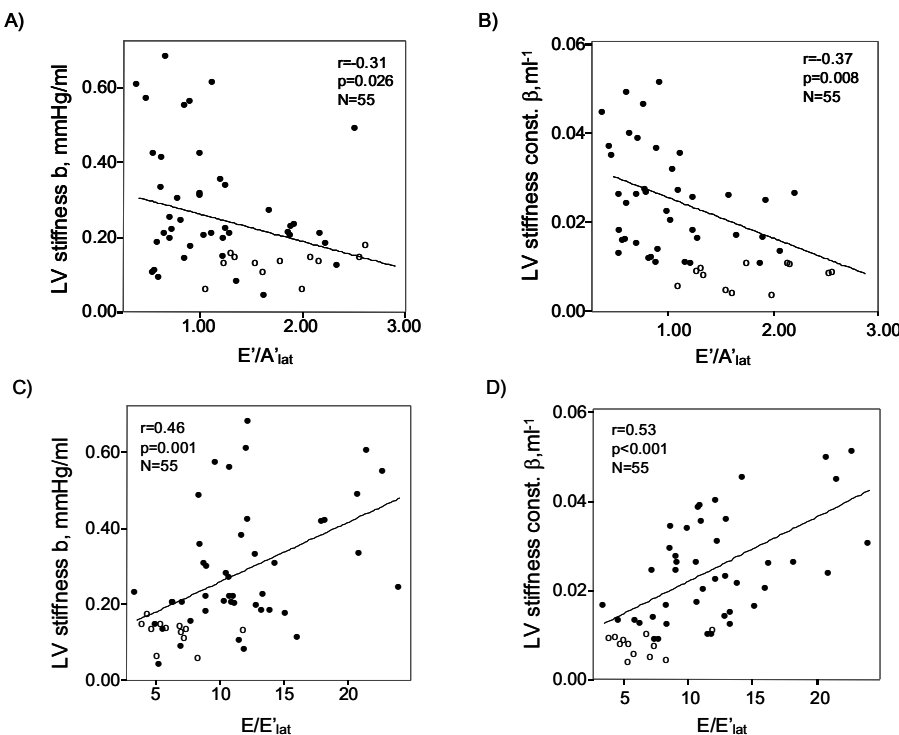
Rezultati U studiju je uključeno 28 žena i 27 muškaraca, s medijanom starosti 51 [43-59] godina. Bolesnici s HFNEF-om imali su arterijsku hipertenziju (n=34) i/ili dijabetes melitus (n=5) i/ili su bili pretili (n=7), bili su u višoj NYHA klasi, te su pokazali povišenu razinu NT-proBNP-a, i smanjene razine 6-minutnog „walk test“ i ergometrije. Između grupa nije bilo razlike u starosti i BMI. Svi ispitanici imali su normalni teledijastolički indeks volumena LV-a. Uspoređujući s kontrolnim ispitanicima bolesnici su imali povišeni LVMI, omjer mase i volumen LV-a i napetosti stijenke LV-a. Dijametar i indeks volumena lijevog atrija bili su veći u bolesnika s HFNEF-om. Prema krivulji rada srca nije bilo razlike među grupama u sistoličkoj funkciji, kontraktilitetu i srčanom radu. Bolesnici s HFNEF-om pokazali su produženi Tau, povišeni LVEDP, smanjenu rastegljivost (dp/dV) i konstantu ukočenosti beta (LV stiffness beta).

Konvencionalna i tkivna Doppler ehokardiografija versus radni dijagram LV-a

Pomoću analize mitralnog protoka DD je otkrivena kod 30 (70%) od 43 bolesnika s HFNEF-om. Slika 1 pokazuje usporedbu subgrupa bolesnika s abnormalnim dijastoličkim doppler parametrima s obzirom na hemodinamske pokazatelje tlak-volumen krivulje: Tau, LVEDP i rastegljivost / ukočenost LV-a. S' se nije razlikovao među grupama. E' i E'/A' bili su značajno smanjeni kod bolesnika s HFNEF. 35/43 (81%) bolesnika imali su barem jedan od TD pokazatelja patološki ($E'/A' < 1$ or $E' < 0.08 m/s$). Bolesnici s HFNEF-om imali su značajno povećani indeks punjenja E/E'. $E/E' > 8$ je dokazan u 37 (86%) od 43 bolesnika, koji su pokazali poremećaj svih dijastoličkih pokazatelja za razliku od svih ostalih parametara dopplera (Slika1). E/A, IVRT i DT korelirali su s Tau, a DT i K i s LVEDP i LV stiffness b. Niti jedan pokazatelj mitralnog i plućnovenskog protoka nije korelirao s konstantom ukočenosti beta. Parametri TD-a (E', E'/A', E/E') su korelirali i s LVEDP, LV stiffness b i konstantom ukočenosti beta (Slika 2), a k tome su E' and E/E' također bili povezani i s Tau.



Slika 1:



Slika 2

Rasprava: Unatoč raširenoj primjeni ehokardiografije u procjeni dijastoličke funkcije srca, ova je studija prva koja ispituje pouzdanost raznih ultrazvučnih doppler tehnika u otkrivanju dijastoličke disfunkcije u bolesnika s HFNEF uspoređujući ih izravno sa „zlatnim standardom“ - podacima radnog dijagrama srca (tlak-volumen krivulje). U ovom istraživanju, niti jedan od konvencionalnih doppler metoda nije bio sam za sebe dovoljan za postavljanje točne dijagnoze DD-a. Ti su parametri korelirali slabo s poremećajima relaksacije LV-a, te nisu korelirali s indeksom ukočenosti LV-a (dP/dV). Nasuprot tome, primjena TD-a i indeksa punjenja LV-a (E/E'_{lat}) pokazali su dobru pouzdanost u otkrivanju DD-a dokazanu invazivnom metodom.

Tlak-volumen krivulja lijeve klijetke i dimenzije srca

Poremećaj pasivne ukočenosti LV-a se drži za ključni mehanizam u DD-i srca, iako 80% bolesnika ujedno pokazuju i znakove poremećene relaksacije LV-a. Slično, unatoč tek blago povišenom teledijastoličkom tlaku (medijan 15 mmHg) naši bolesnici s HFNEF-om imali su 2-3 puta povećan indeks ukočenosti LV-a, *LV stiffness b* (dP/dV) i konstantu *beta*. To je bilo povezano s većom prevalencijom pridruženih bolesti: arterijske hipertenzije i šećerne bolesti, za koje je poznato da su udružene s dijastoličkom disfunkcijom srca. Bolesnici su obilježeni i povećanim volumenom lijevog atrija potvrđujući činjenicu da poremećaj punjenja vodi k povećanju LA. Povišeni indeks mase LV-a i omjer mase i volumena kao znakovi hipertrofije LV-a korelirali su ne samo s indeksom

relaksacije Tau nego i s teledijastoličkim tlakom i indeksom ukočenosti. Viši omjer mase i volumena navodi na to da je u tih bolesnika pristan proces remodeliranja, u skladu s rezultatima Paulus-a o strukturi miokarda i dijastoličkom zatajivanju srca.

Konvencionalni Doppler i dijastolička disfunkcija

Opće je priznata činjenica kako konvencionalna Doppler ehokardiografija ne može pružiti nedvojben dokaz dijastoličke disfunkcije u HFNEF. Omjer E/A, IVRT, DT mjere su protoka kroz mitralnu klijetku te ne omogućuje izravno mjerenje relaksacije i ukočenosti ili tlak punjenja LV-a. Mi smo također zabilježili tek slabu korelaciju IVRT-a i Tau in our study population, u skladu s rezultatima ostalih. Skraćeni DT odraz je povećanog tlaka u lijevoj predklijetci u bolesnika sa sistoličkim ili uznapredovalim dijastoličkim zatajivanjem srca (pseudonormalni i restriktivni). Nasuprot tomu,

bolesnici s blagim poremećajem diastoličke funkcije imaju produženi DT. Stoga, s obzirom na ovaj bifazični odgovor na napredovanje težine diastoličke disfunkcije interpretacija mitralnog protoka u službi dijagnostike DD-a je prilično složena. Iako su DT i K korelirali s teledijastoličkim omjerom tlaka i volumena (tzv. LV stiffness b) parametar relativno neovisan o volumenu punjenja - konstanta ukočenosti beta (LV stiffness beta) nije bila u svezi s DT-om i omjerom E/A. U skladu s tim tehnika mitralnog protoka uspjela je točno otkriti tek oko 70% bolesnika s DD-om. Pri tom svih pet bolesnika s pseu donormalnim uzorkom mitralnog protoka bili su ispravno identificirani, upućujući na to da mitralni protok može biti koristan dijagnostički alat u slučaju uznapredovale diastoličke disfunkcije sa značajno povišenim teledijastoličkim tlakom LV-a. Složena analiza koja uključuje E/A i IVRT, ili DT, ili doppler pulmonalnih vena može unaprijediti pouzdanost ali do određene granice. Zaključno, dokazano je da je izolirana analiza mitralnog protoka dvojbena i ograničena za otkrivanje ranog stadija diastoličke disfunkcije srca u bolesnika s HFNEF-om.

Tkivni Doppler u procjeni diastoličke disfunkcije

Pokazalo se da je TD pouzdaniji od konvencionalnog dopplera u otkrivanju poremećene diastoličke funkcije u bolesnika s HFNEF-om. Uglavnom su mjerenja na lateralnom mitralnom prstenu bolje povezana s diastoličkim parametrima tlak-volumen krivulje nego mjerenja na septalnom kraju prstena. Indeks relaksacije LV-a dobro je povezan s E' , a indeks ukočenosti (LV stiffness beta) s E' i omjerom E'/A' , snažnije nego s konvencionalnim dopplerom. Nadalje, nedavno uvedeni indeks punjenja E/E' , definiran kao mjera tlaka LA i punjenja LV-a, pokazao je najsnažniju korelaciju s diastoličkim hemodinamičkim parametrima izvedenim iz krivulje tlaka i volumena. U našoj studiji, bolesnici s HFNEF-om i $E/E'_{lat} > 8$ bili su obilježeni sa značajno smanjenom raste gljivosti LV-a. $E/E'_{lat} (> 8)$ i $E'/A'_{lat} (< 1)$ otkrili su najviše bolesnika HFNEF-a s poremećajem diastoličke funkcije.

S kliničkog stajališta ključno je pitanje je li korištene ehokardiografske metode omogućuju pouzdano otkrivanje ispravne dijagnoze ili ne. Suprotno konvencionalnom Doppleru, TD je otkrio DD u 81% (35/43) a E/E'_{lat} indeks u 86% (37/43) bolesnika s HFNEF-om. U kombinaciji E'/A' i E/E' su podigli specifičnost na 93% (40/43).

Zaključak U klinički stabilnim bolesnicima u mirovanju, ali sa smanjenom pričuvom tjelesnog napora u kojih je diastolička disfunkcija dokazana pomoću „conductance“ kateterizacije srca, pojedinačni pokazatelji konvencionalne Doppler ehokardiografije pokazali su se nedostatnim i bili podređeni parametrima TD-a u postavljanju točne dijagnoze. Iako je pouzdanost poboljšana uključenjem dodatnih parametara

mitralnog i pulmonalnog protoka, ne preporučamo njihovu izoliranu uporabu u svrhu ispitivanja diastoličke funkcije, što je u skladu sa zadnjom preporukom europskog kardiološkog društva. Tkivni Doppler osim što pokazuje bolju linearnu korelaciju s diastoličkim pokazateljima omogućuje jednostavnu dijagnostiku diastoličke disfunkcije, napose s ranim blagim poremećajima relaksacije i raste gljivosti lijeve klijetke. S obzirom da je indeks punjenja E/E' dosegao najveću sensitivnost i specifičnost preporučujemo njegovu uporabu za ispitivanje diastoličke funkcije kako u kliničkoj svakodnevici tako i u znanstvenim istraživanjima.

Literatura

1. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure-- abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *The New England journal of medicine*. 2004; 350(19):1953-1959.
2. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *Jama*. 2003; 289(2):194-202.
3. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995; 26(7):1565-1574.
4. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res*. 2004; 94(12):1533-1542.
5. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006; 355(3):260-269.
6. Moller JE, Pellikka PA, Hillis GS, Oh JK. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006; 114(5):438-444.
7. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006; 355(3):251-259.
8. Schaefer A, Meyer GP, Fuchs M, Klein G, Kaplan M, Wollert KC, Drexler H. Impact of intracoronary bone marrow cell transfer on diastolic function in patients after acute myocardial infarction: results from the BOOST trial. *Eur Heart J*. 2006;27(8):929-935.
9. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *European heart journal*. 1998;19(7):990-1003.
10. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2005;26(11):1115-1140.
11. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, Calvin JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating

- normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med.* 2002;112(6):437-445.
12. Yamada H, Goh PP, Sun JP, Odabashian J, Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction by Doppler echocardiography: clinical application of the Canadian consensus guidelines. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(10 Pt 2):1238-1244.
 13. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart.* 2007; 93(2):155-158.
 14. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, Linke WA, Laarman GJ, Paulus WJ. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation.* 2006; 113(16):1966-1973.
 15. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wannner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation.* 2002; 105(5):595-601.
 16. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102(15):1788-1794.
 17. Mottram PM, Leano R, Marwick TH. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *The American journal of cardiology.* 2003;92(12):1434-1438.
 18. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, Nagueh SF. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation.* 2004;109(20):2432-2439.
 19. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;47(3):500-506.
 20. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D, Kronzon I. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;44(8):1543-1549.
 21. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *American journal of physiology.* 2005;289(2):H501-512.
 22. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.* 1985;132(8):919-923.
 23. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997;30(1):8-18.
 24. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, Thomas JD, Cheng CP. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation.* 1995;92(7):1933-1939.
 25. Garcia MJ, Firstenberg MS, Greenberg NL, Smedira N, Rodriguez L, Prior D, Thomas JD. Estimation of left ventricular operating stiffness from Doppler early filling deceleration time in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(2):H554-561.
 26. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977;55(4):613-618.
 27. Murray JA, Kennedy JW, Figley MM. Quantitative angiocardiology. II. The normal left atrial volume in man. *Circulation.* 1968;37(5):800-804.
 28. Douglas PS, Reichek N, Plappert T, Muhammad A, St John Sutton MG. Comparison of echocardiographic methods for assessment of left ventricular shortening and wall stress. *Journal of the American College of Cardiology.* 1987;9(4):945-951.
 29. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997;30(6):1527-1533.
 30. Rivas-Gotz C, Khoury DS, Manolios M, Rao L, Kopelen HA, Nagueh SF. Time interval between onset of mitral inflow and onset of early diastolic velocity by tissue Doppler: a novel index of left ventricular relaxation: experimental studies and clinical application. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;42(8):1463-1470.
 31. Baan J, van der Velde ET, de Bruin HG, Smeenk GJ, Koops J, van Dijk AD, Temmerman D, Senden J, B B. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation.* 1984;70(5):812-823.
 32. Steendijk P, Staal E, Jukema JW, Baan J. Hypertonic saline method accurately determines parallel conductance for dual-field conductance catheter. *American journal of physiology.* 2001;281(2):H755-763.
 33. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology.* 1983;148(3):839-843.
 34. Lim TK, Ashrafian H, Dwivedi G, Collinson PO, Senior R. Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: Implication for diagnosis of diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(1):38-45.
 35. Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR, Jr., Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997;30(7):1819-1826.
 36. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J.* 2005;26(21):2277-2284.
 37. Brunazzi MC, Chirillo F, Pasqualini M, Gemelli M, Franceschini-Grisolia E, Longhini C, Giommi L, Barbaresi F, Sritoni P. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed-Doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *American heart journal.* 1994;128(2):293-300.
 38. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Seward JB, Appleton CP, Egstrup K. Color M-mode and pulsed wave tissue Doppler echocardiography: powerful predictors of cardiac events after first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14(8):757-763.
 39. Rajiv C, Vinereanu D, Fraser AG. Tissue Doppler imaging for the evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy.

- Curr Opin Cardiol.* 2004;19(5):430-436.
40. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart.* 2002; 87(2):121-125.
 41. Vinereanu D, Nicolaides E, Tweddel AC, Fraser AG. "Pure" diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7(5):820-828.
 42. Garcia EH, Perna ER, Farias EF, Obregon RO, Macin SM, Parras JI, Aguero MA, Moratorio DA, Pitzus AE, Tassano EA, Rodriguez L. Reduced systolic performance by tissue Doppler in patients with preserved and abnormal ejection fraction: new insights in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2006; 108(2):181-188.
 43. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation.* 2006; 114(20):2138-2147.
 44. Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. *Circulation.* 2006; 113(2):296-304.
 45. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation.* 2005; 111(18):2306-2312.
 46. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European heart journal.* 2007 Epub.