

Prognostičko značenje hipertrofije lijeve klijetke u kardiovaskularnom kontinuumu

Bosnar, Lorena

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:686141>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-31**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lorena Bosnar

**Prognostičko značenje hipertrofije lijeve
klijetke u kardiovaskularnom
kontinuumu**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lorena Bosnar

**Prognostičko značenje hipertrofije lijeve
klijetke u kardiovaskularnom
kontinuumu**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom doc.dr.sc. Mislava Vrsalovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Kratice:

KV	kardiovaskularni
SMV	srčani minutni volumen
CVI	cerebrovaskularni inzult
IM	infarkt miokarda
HLK	hipertrofija lijeve klijetke
LK	lijeva klijetka
EF	ejekcijska frakcija
BSA	tjelesna površina (<i>body surface area</i>)
EKG	elektrokardiogram
TIA	tranzitorna ishemijska ataka

Sadržaj:

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	1
3.1. Arterijska hipertenzija	1
3.2. Kardiovaskularni kontinuum	4
3.3. Hipertenzivna bolest srca	5
4. Elektrokardiografski kriteriji za hipertrofiju lijeve klijetke	7
5. Ehokardiografski kriteriji za hipertrofiju lijeve klijetke	8
6. Prognostičko značenje elektrokardiografije i ehokardiografije u bolesnika s hipertrofijom lijeve klijetke	13
6.1. Hipertoničari i osobe visokog kardiovaskularnog rizika	13
6.2. Cerebrovaskularna bolest	16
6.3. Koronarna bolest srca	17
6.4. Periferna arterijska bolest	18
7. Terapijske mogućnosti	20
7.1. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatori angiotenzinskih receptora	25
7.2. Diuretici	27
7.3. Blokatori kalcijevih kanala	27
7.4. Beta blokatori	28
8. Zaključak	30
9. Zahvale	31
10. Literatura	32
11. Životopis	47

1. Sažetak

Prognostičko značenje hipertrofije lijeve klijetke u kardiovaskularnom kontinuumu

Lorena Bosnar

Kardiovaskularni (KV) kontinuum lanac je događaja precipitiranih brojnim kardiovaskularnim faktorima rizika: dislipidemija, hipertenzija, dijabetes, pušenje i nedovoljna fizička aktivnost. Bez adekvatne terapijske intervencije, ovaj lanac neizbježno dovodi do ateroskleroze, koronarne bolesti srca, infarkta miokarda, hipertrofije i dilatacije lijeve klijetke, sistoličke i dijastoličke ventrikularne disfunkcije te u konačnici do zatajenja srca i smrti. Arterijska hipertenzija stanje je trajno povišenih vrijednosti sistoličkog (≥ 140 mmHg) i/ili dijastoličkog (≥ 90 mmHg) krvnog tlaka. Prevalencija arterijske hipertenzije je oko 30-45% ukupne populacije i raste proporcionalno s porastom dobi populacije. Hipertrofija lijeve klijetke (HLK) karakteristični je ishodišni patofiziološki mehanizam i nezavisni prediktor nepovoljnih KV događaja (infarkt miokarda, inzult, revaskularizacija karotida, fibrilacija atriya, zatajenje srca, smrt). Elektrokardiografski utvrđena HLK značajan je prognostički pokazatelj kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u populaciji hipertoničara kao i u klinički zdravih bolesnika. Procjena mase lijeve klijetke (LK) pomoću ehokardiografije pruža točnije prognostičke informacije nego evaluacija tradicionalnih KV rizičnih čimbenika. Veliku prognostičku važnost ima ehokardiografski determiniran uzorak HLK, pri čemu se najviši rizik povezuje sa koncentričnim tipom HLK. Redukcija mase LK usko je povezana sa smanjenjem krvnog tlaka. Europske smjernice iz 2013. godine preporučuju primjenu sljedećih skupina antihipertenziva u terapiji bolesnika s HLK: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, blokatori angiotenzinskih receptora, blokatori kalcijevih kanala, beta blokatori i diuretici. Elektrokardiografski i ehokardiografski zabilježena regresija HLK tijekom antihipertenzivne terapije povezana je sa smanjenim KV morbiditetom i mortalitetom. Zaključno, pravovremena detekcija osoba pod rizikom ili otkrivanje već postojeće bolesti u njenom ranom stadiju preduvjet je za uspješnu prevenciju nastanka nepovoljnih kardiovaskularnih događaja.

Ključne riječi: hipertrofija lijeve klijetke, kardiovaskularni kontinuum, elektrokardiografija, ehokardiografija, kardiovaskularni ishod.

2. Summary

Prognostic significance of left ventricular hypertrophy in the cardiovascular continuum

Lorena Bosnar

Cardiovascular continuum is a sequence of events precipitated by a number of cardiovascular risk factors: dyslipidemia, hypertension, diabetes, smoking and physical inactivity. Without an adequate therapeutic intervention, it inevitably leads to atherosclerosis, coronary heart disease, myocardial infarction, hypertrophy and dilatation of the left ventricle (LV), systolic and diastolic dysfunction and eventually end-stage heart failure and death. Arterial hypertension is a state of permanently increased values of systolic (≥ 140 mmHg) and/or diastolic (≥ 90 mmHg) blood pressure. Prevalence of arterial hypertension is around 30-45% of total population and increases proportionally with to its age. Left ventricular hypertrophy (LVH) is a specific underlying pathophysiological mechanism and an independent predictor of adverse cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, carotid revascularization, atrial fibrillation, heart failure, death). Electrocardiographically confirmed left ventricular hypertrophy is a significant prognostic indicator of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive as well as healthy patients. Estimation of left ventricular mass using echocardiography provides more accurate prognostic information than the traditional cardiovascular risk factors evaluation. Echocardiographically confirmed LVH pattern has a large prognostic importance, and the highest risk is associated with the concentric type. Reduction of LV mass is closely associated with the blood pressure decrease. The 2013 European guidelines recommend the use of the following antihypertensive agents: angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers, beta blockers, and diuretics. Electrocardiographically and echocardiographically confirmed LVH regression during antihypertensive therapy is associated with cardiovascular morbidity and mortality reduction. In conclusion, timely detection of patients at risk or detection of already existing disease at its earliest stage is a prerequisite for successful prevention of adverse cardiovascular events.

Key words: left ventricular hypertrophy, cardiovascular continuum, electrocardiography, echocardiography, cardiovascular outcome.

3. Uvod

3.1. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija stanje je trajno povišenih vrijednosti sistoličkog (≥ 140 mmHg), dijastoličkog (≥ 90 mmHg) ili obiju vrijednosti krvnog tlaka u mirovanju. U 90-95% slučajeva radi se o primarnoj, esencijalnoj hipertenziji s dosada nepoznatim uzrokom. Sekundarna hipertenzija posljedica je nekog određenog patogenetskog poremećaja te je najčešće udružena s bubrežnim bolestima. Kao mogući ostali uzročnici sekundarne hipertenzije navode se bolesti bubrežnog parenhima, renovaskularna bolest, bolesti endokrinog (feokromocitom, Cushingov sindrom, primarni aldosteronizam, hipertireoza) ili kardiovaskularnog (KV) sustava (koarktacija aorte). Može biti neurogeno uzrokovana ili se pojaviti kao posljedica prekomjernog pijenja alkohola te kao popratna pojava djelovanja lijekova (oralni kontraceptivi, simpatomimetici, kortikosteroidi, kokain) - iatrogena hipertenzija.

Ukupna prevalencija arterijske hipertenzije je oko 30-45% ukupne populacije. Prevalencija hipertenzije raste proporcionalno s porastom dobi populacije, pa više od 50% starijih od 65. godina imaju povišeni krvni tlak.(1) Prema ovoj definiciji otprilike 65 milijuna odraslih Amerikanaca, odnosno jedna četvrtina odrasle populacije Sjedinjenih Američkih država ima hipertenziju. Jedna četvrtina populacije ima prehipertenziju, definiranu kao sistolički krvni tlak između 120-139 mmHg ili dijastolički krvni tlak između 80-89 mmHg. Epidemiološke studije su pokazale da svaki porast sistoličkog krvnog tlaka za 20 mmHg ili dijastoličkoga za 10 mmHg dvostruko povećava rizik za fatalni koronarni događaj. Povišeni krvni tlak također je važan čimbenik rizika za pojavu cerebrovaskularnog infarkta (CVI). Rizik je gotovo linearan te sa smanjenjem krvnog tlaka dolazi do značajne redukcije smrtnosti zbog CVI.(2)

Povišen krvni tlak glavni je rizični čimbenik za koronarnu bolest srca, zatajenje srca, fibrilaciju atrijsku, cerebrovaskularnu bolest, bolesti perifernih arterija te kronične bolesti bubrega. Pritom je bitna visina krvnog tlaka i trajanje arterijske hipertenzije. 2009. godine Svjetska zdravstvena organizacija pripisala je 13% svih smrtnih događaja povišenom krvnom tlaku. Izvješće Akcijskog plana za provedbu Europske strategije za prevenciju nezaraznih bolesti iz 2012-2016. godine pokazalo je da hipertenzija

stvara povećan pritisak na zdravstveni sustav tako što negativno utječe na gospodarski razvoj te utječe na zdravlje mnogih Europljana - osobito starije populacije. Visoki krvni tlak može se prevenirati, a izravno je povezan sa životnim navikama, kao što su loša prehrana, niske razine fizičke aktivnosti, te pušenje duhana i konzumiranja alkohola. Ovakvi faktori rizika odgovorni su za oko 80% ozbiljnih stanja srca.(3)

Epidemiološka i klinička istraživanja pokazuju da je esencijalna hipertenzija skupina raznovrsnih poremećaja koji mogu različitim patogenetskim mehanizmima uzrokovati povišenje arterijskoga tlaka i s njom povezano oštećenje ciljanih organa. Ti poremećaji uključuju nasljedne i okolišne čimbenike rizika koji povećavaju vjerojatnost razvoja esencijalne hipertenzije.(4)

Esencijalna hipertenzija povezana je s povećanom aktivnošću simpatičkog živčanog sustava i renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), deficijencijom u otpuštanju ili aktivnosti vazodilatatora (npr. dušični oksid i prostaciklin), promjenama koncentracije natriuretskog peptida, povećanom ekspresijom faktora rasta i upalnih citokina u arterijskom stablu, hemodinamskim učincima ili strukturnim i funkcionalnim abnormalnostima u provođenju i otporu arterija (povećana krutost arterijske stijenke i endotelna disfunkcija). (2)

Neurohumoralni putevi su u stalnoj intrakciji sa genetskim, demografskim i okolišnim čimbenicima (pretjeranim uzimanjem soli i manjkom kalija i kalcija u prehrani, energijskim viškom hrane i nedostatnom fizičkom aktivnosti - pretilost, psihosocijalnim stresom i alkoholizmom). Stres povećava simpatičku aktivnost, a povećano uzimanje soli povećava vazokonstriksijski odgovor arteriola. Cirkulirajući adrenalin, koji se oslobađa u stanjima stresa, djelovanjem na presinaptičke β -receptore povećava oslobađanje noradrenalina na simpatičkim završetcima. Prevlast simpatičkih α -receptora s vazokonstriksijskim djelovanjem nad β -receptorima s vazodilatacijskim djelovanjem uzrukuje povećanje perifernog otpora.

U bolesnika s esencijalnom hipertenzijom mogu se naći visoke (5-15% bolesnika), normalne (50-70%) ili niske (15-30%) aktivnosti renina u plazmi. Reninska aktivnost češće je povišena u mladih hipertoničara s povećanim srčanim minutnim volumenom

(SMV) i višom koncentracijom noradrenalina u krvi. Cirkulirajući adrenalin i noradrenalin, uz djelovanje simpatikusa putem β -receptora, potiču lučenje renina. Niska reninska aktivnost češća je u starijih hipertoničara s povišenim perifernim otporom. Angiotenzin II povisuje krvni tlak i potiče oštećenja ciljnih organa, uključujući aterosklerozu, mehanizmima koji uključuju izravne učinke na suženje i remodeliranje otpora krvnih žila, stimulacijom sinteze i otpuštanja aldosterona, poboljšanjem simpatičkog odgovora iz mozga, te olakšava otpuštanje kateholamina iz adrenalnih žlijezda. Aldosteron može oponašati ili potencirati vazotoksična svojstva angiotenzina II i norepinefrina. Angiotenzin II potiče srčanu hipertrofiju i hipertrofiju glatkih mišićnih stanica izravnom aktivacijom angiotenzin II receptor tipa 1 (AT1) i indirektno poticanjem ekspresije niza čimbenika rasta, citokina i adhezijskih molekule. Aktivacija AT1 receptora pridonosi oštećenju endotela i aterogenezi inhibirajući mobilizaciju endotelnih progenitornih stanica iz koštane srži, što utječe na endotelnu regeneraciju i procese vaskularnog popravka.

Poremećaji u prijenosu natrija i kalija kroz staničnu membranu mogli bi izazvati povećanu unutarstaničnu koncentraciju natrija s posljedičnim povećanjem unutarstaničnog kalcija. Povećanje unutarstanične koncentracije kalcija povećava podražljivost glatkih mišićnih stanica arteriola s jačim vazokonstriktivnim odgovorom na adrenergične podražaje.

Slobodne masne kiseline, čija je plazmatska koncentracija u pretilih osoba povišena, povećavaju periferni otpor. Također povećavaju djelovanje katekolamina i potiskuju vazodilatacijsko djelovanje dušikova oksida.

U bolesnika s graničnom ili lakom hipertenzijom često nalazimo umjereno povećanje minutnog volumena, povećanje srčane frekvencije i udarnog volumena kao posljedicu povećane kontraktilnosti miokarda i centralizacije krvi iz sistemskih vena u srce, plućni krvotok i arterije. Periferni otpor je normalan.

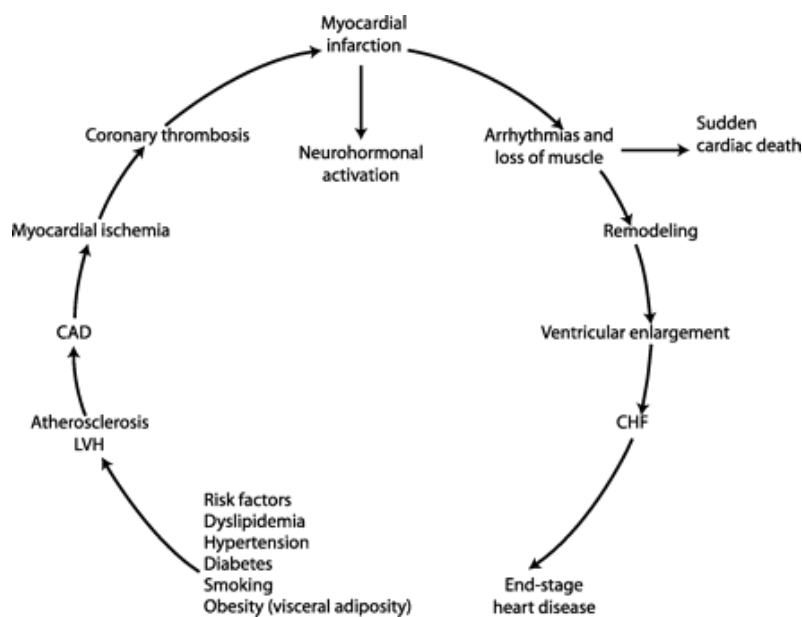
Uz srednje tešku i tešku esecijalnu hipertenziju hemodinamika se obično mijenja. Periferni otpor je povećan, isprva zbog adrenergične vazokonstrikcije i funkcionalnih promjena, a kasnije i zbog promjena u stijenci krvnih žila. Povećan je sadržaj natrija i kalija u stijenci krvnih žila i povećana osjetljivost na djelovanje noradrenalina i

angiotenzina. Razvija se hipertrofija glatkog mišićja malih arterija i arteriola te smanjenje lumena u odnosu prema debljini. Povećanje otpora najizrazitije je u bubrezima. Uz povećanje perifernog otpora smanjuje se SMV, smanjuju se srčana frekvencija i kontraktilnost miokarda, a nestaju i znakovi povećane simpatičke aktivnosti. (4)

3.2. Kardiovaskularni kontinuum

Kardiovaskularni kontinuum (slika 1.) lanac je događaja precipitiranih brojnim kardiovaskularnim faktorima rizika: dislipidemija, hipertenzija, dijabetes i pretilost koji zajedno čine metabolički sindrom te pušenje i nedovoljna fizička aktivnost. Termin su 1991.godine uveli Dzau i suradnici. Ukoliko se terapijski ne intervenira u bilo kojem stadiju, ovaj lanac neizbježno dovodi do ateroskleroze, koronarne bolesti srca, infarkta miokarda (IM), hipertrofije i dilatacije lijeve klijetke, sistoličke i dijastoličke ventrikularne disfunkcije te u konačnici do zatajenja srca i smrti. (5)

Patofiziološki mehanizam uključuje oksidativni stres, disfunkciju endotela, upalne procese i vaskularno remodeliranje u nastajanju i progresiji aterosklerotske bolesti. Renin-angiotenzin- aldosteronski sustav (RAAS) igra signifikantnu ulogu kroz interakciju sa adrenergičkim sustavom i raznim drugim medijatorima. Svojom aktivnošću utječe na adaptivne i maladaptivne odgovore na tkivnu ozljedu koja je rezultat stanja poput hipertenzije, ishemijske bolesti srca, kardiomiopatije i drugih. (6) Hipertrofija lijeve klijetke karakteristični je ishodišni patofiziološki mehanizam koji dovodi do zatajenja srca i snažan je prediktor kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. HLK najčešće je uzrokovana povišenim krvnim tlakom. (7)



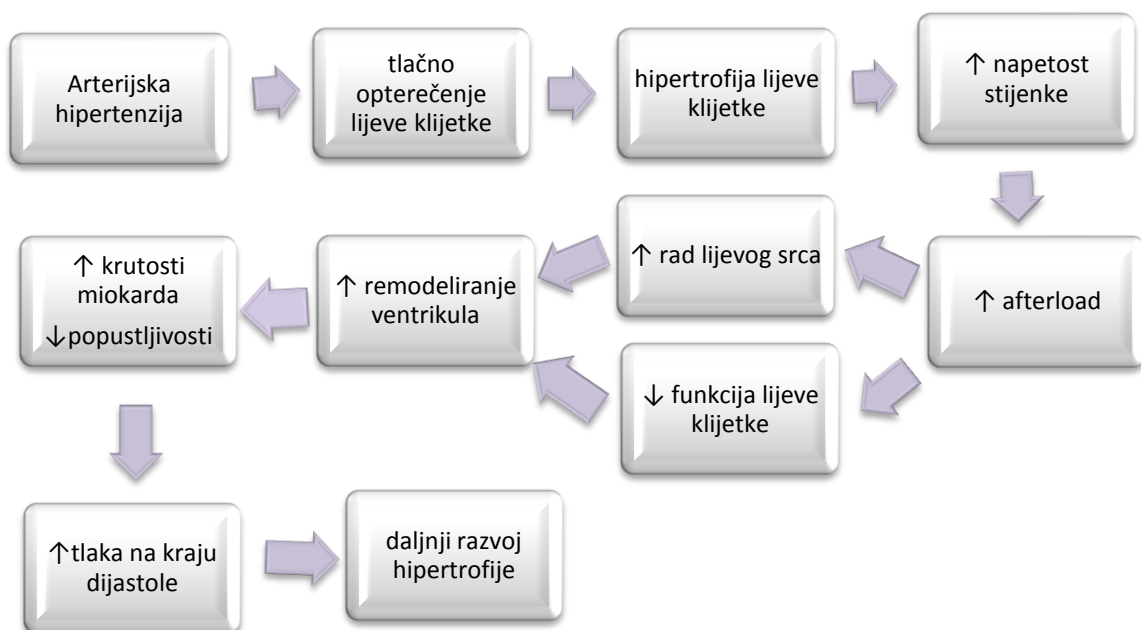
Slika 1. Kardiovaskularni kontinuum. LVH- hipertrofija lijeve klijetke, CAD- bolest koronarnih arterija, CHF- kongestivno zatajenje srca. Prema: Dzau et al. (7)

3.3. Hipertenzivna bolest srca

Arterijska hipertenzija uzrok je promjena krvožilnog i srčanog tkiva putem različitih mehanizama, uključujući endotelnu disfunkciju i konstrikciju koronarnih arteriola sa posljedičnom ishemijom, kao i povećanim upalnim promjene koje kao rezultat imaju apoptozu i fibrozu. (8)

Arterijska hipertenzija sustavnog krvotoka uzrokuje tlačno opterećenje i hipertrofiju lijeve klijetke (HLK), a dugotrajno može uzrokovati i srčanu dekompenzaciju. Kao posljedica mehaničkog naprezanja, hipertrofija miocita javlja se kao odgovor na miokardijalne stimulatorne hormone norepinefrin, endotelin i angiotenzin II. Povećana aktivnost simpatičkog živčanog sustava je u korelaciji s masom lijeve klijetke (LV). Strukturna pregradnja srca započinje s hiperplazijom fibroblasta i hipertrofijom glatkih mišića krvnih žila. To je popraćeno širenjem intersticijskog kolagena. Promjene u gustoći intramiokardijalnih kapilara i zadebljanje arteriola doprinose ishemiji na mikro- i makrovaskularnoj razini hipertenzivnih pacijenata. Na razini tkiva, te pregradnje dovode do fizičkog naprezanja, što rezultira aktivacijom ionskih kanala koji reguliraju gene koji ekspimiraju hipertrofiju. Takve promjene dovode do koncentrične hipertrofije lijeve klijetke kao kompenzacijskog procesa. Stijenka je zadebljanja zbog

čega je volumen smanjen. Prema Laplaceovu zakonu (napetost stijenke= tlak x polumjer/ 2x debljina stijenke) to vodi smanjenju napetosti stijenke pa će ona na vrhu sistole, kao i na kraju dijastole, biti normalna. Hipertrofija izaziva povećanje krutosti miokarda (tj. smanjenje popustljivosti) i stoga povećanje tlaka na kraju dijastole. Patološko opterećenje koje je stalno i k tome se tijekom vremena pogoršava remeti prilagodbu srca i ravnotežu te potiče daljnu hipertrofiju. S vremenom se miokard iscrpljuje i zakazuje. Prilikom povišenog sistoličkog tlaka, raste i izlazna impendacija LK i tenzija intramiokardnog zida, što rezultira većom potrebom miokarda za kisikom. HLK usko je povezana sa miokardnom i subendokardijalnom ishemijom. HLK vodi prema dijastoličkoj disfunkciji zbog strukturnih abnormalnosti, uključujući koncentrično remodeliranje lijeve klijetke, hipertrofiju srčanih miocita, izmijenjen sastav izvanstaničnoga matriksa i povećani udjel kolagen, što dovodi do fibroze. Kada je prisutna dijastolička disfunkcija, end- dijastolički tlak lijeve klijetke je neproporcionalno povećan u odnosu na volumen, a može biti povišen i u mirovanju ili pri naporu što vodi do kliničke slike zatajenja srca. Najmanje se za jednu trećinu bolesnika sa zatajenjem srca u SAD-u može smatrati da ima zatajenje srca povezano sa dijastoličkom disfunkcijom. (2; 4; 8; 9)



Slika 2. Shematski prikaz patofizioloških procesa hipertrofije lijeve klijetke uzrokovane arterijskom hipertenzijom. Modificirano prema Spartano et al. (10)

4. Elektrokardiografski kriteriji za hipertrofiju lijeve klijetke

Jedna od najdostupnijih, a time i najučestalije korištenih metoda u dijagnostici HLK u bolesnika s hipertenzivnom bolesti srca je elektrokardiografija (11-14). Elektrokardiografski utvrđena HLK značajan je prognostički pokazatelj kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u populaciji hipertoničara kao i u klinički zdravih bolesnika (15,16).

U procjeni bolesnikova kardiovaskularnog rizika značajna su tri elektrokardiografska voltažna kriterija (Cornell, Sokolow- Lyon i Gubner-Ungerleider), dva elektrokardiografska produkta (Cornell i Sokolow-Lyon produkt), tri elektrokardiografska bodovna sustava (Romhilt-Estes, Framingham i Perugia), opterećenje lijeve klijetke i Cornellov indeks (15,17). Cornell voltažni kriterij je zbroj amplitude vala R u aVL odvodu i vala S u V3, Sokolow- Lyon je zbroj amplitude vala R u V5 ili V6 i vala S u V1, a Gubner-Ungerleider je zbroj amplitude vala R u I.odvodu i vala S u III. odvodu. Cornellov produkt je umnožak Cornell voltažnog kriterija i duljine trajanja QRS kompleksa izražene u ms, a Sokolow-Lyonov produkt je umnožak Sokolow-Lyon voltažnog kriterija i duljine trajanja QRS kompleksa izražene u ms. Romhilt-Estes bodovni sustav sastoji se od 6 kriterija – voltažni, promjene ST-T segmenta, dilatacija lijevog atrija, devijacija lijeve osi, trajanje QRS kompleksa ≥ 90 ms, intrinzična defleksija u odvodima V5 ili V6 > 50 ms. Framinghamov bodovni sustav uzima u obzir istovremeno postojanje opterećenja lijeve klijetke i barem jednog od navedenih voltažnih kriterija – zbroj amplitude vala R u I.odvodu i vala S u III.odvodu $\geq 2,5$ mV, zbroj amplitude vala S u V1 ili V2 odvodu i R vala u V5 ili V6 odvodu $\geq 3,5$ mV, val S u desnim prekordijalnim odvodima $\geq 2,5$ mV i R val u lijevim prekordijalnim odvodima $\geq 2,5$ mV. Treći bodovni sustav, Perugia, uključuje postojanje barem jednog od navedena tri kriterija – zbroj amplitude S vala u V3 odvodu i R vala u aVL odvodu $> 2,4$ mV za muškarce ili $> 2,0$ mV za žene, opterećenje lijeve klijetke ili Romhilt-Estes zbroj od 5 ili više bodova. Opterećenje lijeve klijetke definira se kao ST depresija $\geq 0,1$ -mV i asimetrični T valovi u odvodima V2 do V6, lateralnim ili inferiornim odvodima. Ovaj kriterij može se koristiti samostalno ili kao sastavni dio bodovnih sustava.

5. Ehokardiografski kriteriji za hipertrofiju lijeve klijetke

Ehokardiografija brzo i jednostavno rješava ili pomaže u rješavanju raznih dijagnostičkih dvojbi kod srčanih bolesti. Ehokardiografskim pregledom moguće je isključiti ili dijagnosticirati srčane bolesti ili znakove oštećenja srca, pratiti hemodinamičke promjene ili učinkovitost terapijskih mjera. HLK u hipertoničara javlja se najčešće kao koncentrična hipertrofija, a malokad je asimetrična. Prate je ateromatoza i mjestimične kalcifikacije aortalnih kuspisa, dilatacija aortnog korijena, zadebljanje stijenki aorte, fibroza i kalcifikacija mitralnog prstena.

Ehokardiografskim ispitivanjem LK moguće je odrediti: sistolički i dijastolički promjer i debljinu stijenke u sistoli i dijastoli; pokretljivost endokarda stijenki- zbirni indeks; asinkronu pokretljivost pri poremećaju provođenja; znakove ishemijske, infarkta, aneurizme, tromba ili druge komplikacije, ejectivesku frakciju (EF) LK i frakciju skraćenja, udarni i minutni volumen, maseni indeks LK; morfologiju mitralne valvule, procjena stupnja težine valvularnog oštećenja; dijastolički protok kroz mitralnu valvulu i procjena dijastoličke funkcije LK; dilataciju lijevog atrija i LK, znakove opterećenja volumenom; praćenje umjetnih valvula i drugih promjena nakon kirurškog zahvata na srcu.

Za određivanje globalne sistoličke funkcije LK služi više pokazatelja koji se dobivaju određenim mjerenjem LK u M-modu i 2D- modu te doplerskim mjerenjem brzine i veličine protoka kroz valvule.

Mjerenja u M-modu, kao što su promjer srčanih šupljina, debljina stijenki i pokretljivost srčanih struktura, veoma su korisna i daju korisne informacije o funkciji srca. Izvode se prema konvenciji Američkog kardiološkog društva (ASE). Za neke vrijednosti dobivenih pokazatelja, kao što su srčani indeks, udarni indeks i dr., potrebno je usklađivanje vrijednosti s tjelesnom površinom (*body surface area*, BSA), a izračunava se na osnovi tjelesne mase i tjelesne visine prema formuli: $BSA = 0,007184 \times 8 (\text{masa u kg})^{0,425} \times (\text{visina u cm})^{0,725}$. Masa i volumen LK mogu se izračunati prikazom LK i potrebnim mjerenjima u dijastoli i sistoli, najčešće prema ASE-konvenciji ili prikazom LK sa presjekom na razini mitralne valvule ili papilarnih mišića. Izračunavanje mase LK u M-modu zahtijeva slijedeća mjerenja kod LK: dijastolički promjer (LVIDd), debljinu posteriorne stijenke (PWTd) i debljinu interventrikularnog septuma (IVSd) prema ASE- konvenciji. Na temelju dobivenih

podataka masa LK-a se izračunava prema kubičnoj formuli: masa LK (LVMI)= $0,8 [1,04 (LVIDd + IVSd + PWTd)^3 - (LVIDd)^3] + 0,6$ g. Prema PENN- konvenciji masa se izračunava prema sljedećoj formuli: masa LK= $1,04 \times [(LVIDd + PWTd + IVSd)^3 - (LVIDd)^3] + 13,6$ g. Prema ovoj formuli normalne vrijednosti prema tjelesnoj površini jesu: <132 g ili za muškarce 93 ± 22 g/m², za žene 76 ± 18 g/m².(18) Prema podacima iz Framingham Study HLK je definirana kao LVMI ≥ 150 g / m².(19)

Normalne dimenzije LK u end-dijastoli su sljedeće: PWTd = 6-12 mm, IVSd = 6-12 mm, LVIDd = 35-57 mm. Asimetrična hipertrofija septuma, hipertrofija ograničena na pojedine segmente LK, definirana je kao omjer debljine septuma sa debljinom stražnje stijenke LK veći od 1,3mm. (20)

ASE/EAE smjernice predlažu sljedeće kriterije za HLK: debljina septuma LK $> 0,9$ cm za žene i $> 1,0$ cm za muškarce, masa LK/BSA > 95 g/m² za žene i masu LK/BSA > 115 g/m² za muškarce. Nadalje, ASE/EAE smjernice podijelile su na skali vrijednosti koje prelaze referentne granice za otkrivanje bolesnika s blagom HLK (debljina septuma LV 1,0-1,2 cm, masa LK/BSA 96-108 g/m² za žene i debljina septuma LK 1,1 -1.3 cm, masa LK/BSA 116-131 g/m² za muškarce), umjerenom HLK (debljina septuma LV 1,3-1,5 cm, masa LV/BSA 109-121 g/m² za žene i debljina septuma LK 1.4-1.5 cm, masa LK/BSA 132-148 g/m² za muškarce) i žestokom HLK (debljina septuma LK 1,6 cm, masa LK/BSA ≥ 122 g/m² za žene i debljina septuma LK ≥ 1.7 cm, mase LK/BSA ≥ 149 g/m² za muškarce).(21)

Volumen LK izračunava se prema Teichholzovoj, kubičnoj ili Gibsonovoj formuli. Dobre rezultate daje Teichholzova metoda mjerenjem LVIDd i promjera LK u sistoli (LVIDs). Volumen dijastole (EDV)= $[7/(2,4 + LVIDd)] \times [LVIDd]^3$. Volumen sistole (ESV)= $[7/(2,4 + LVIDs)] \times [LVIDs]^3$. Normalne vrijednosti prema Treichholzovoj metodi su: EDV= 55 ± 20 mL/m², ESV= 18 ± 6 mL/m². Relativna debljina stijenke LK (RWT) najčešće je primjenjivani pokazatelj hipertrofije stijenke LK kod raznih srčanih bolesti. Definirana je prema formuli: $RWT = 2 \times (PWT/LVIDd)$, a normalno je manja od 0,45.(18) Formulom se kategorizira povećanje mase LK na koncentričnu ($RWT \geq 0,45$) ili ekscentričnu ($RWT < 0,42$) hipertrofiju te time omogućava identifikacija koncentričnog remodeliranja (normalna masa LK s povećanim RWT).(21)

Indeks hipertrofije LK može biti izražen omjerom h/R , gdje je h debljina stijenke, a R promjer šupljine LK. $h/R = [(PWTd + IVSTd)/2]/EDD/2$. Normalna vrijednost je 0,33 - 0,41. Porastom sistoličkog tlaka raste i RWT, u osoba s normalnom srčanom funkcijom i u osoba s kompenziranom hipertenzijom. Normalne vrijednosti RWT dobiju se množenjem maksimalnih vrijednosti sistoličkog tlaka s konstantom 0,0027.(18)

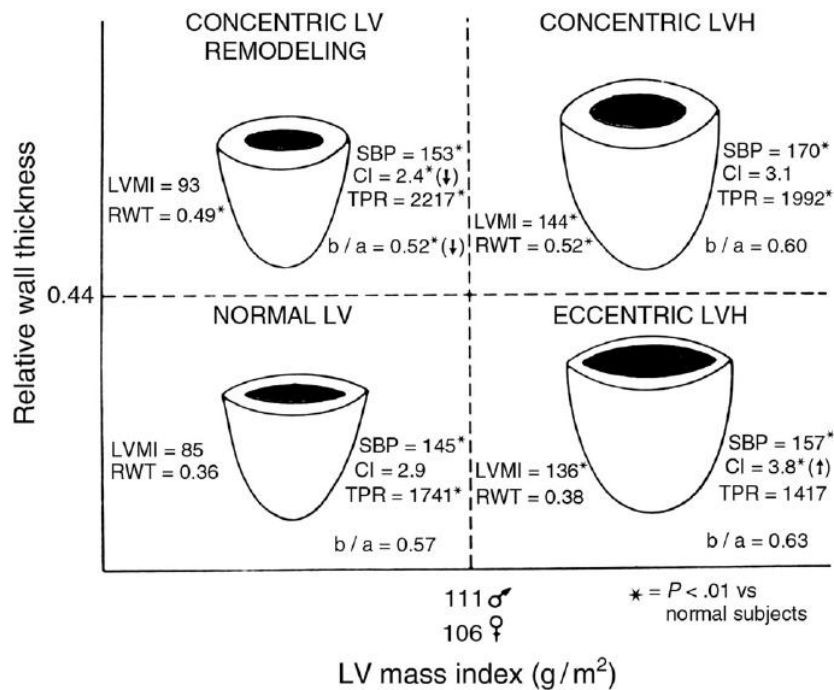
Volumen i masa točnije se određuju mjerenjima u 2D- modu. Prema Diameter-length metodi volumen LK izračunava se mjerenjem duge osi LK (L) u apikalnom presjeku četiriju šupljina i dviju kratkih (D_1 i D_2) u poprečnom presjeku na razini papilarnih mišića prema formuli: volumen LK = $5/6 \times D_1 \times D_2 \times L$. Danas se uglavnom primjenjuje metoda area-length koja je pogodna za određivanje volumena, e젝cijske frakcije i mase LK. Računa se prema formuli: volumen LK = $5/6 \times A \times L$; gdje je A area LK dobivena planimetrijskim presjekom na razini papilarnih mišića, a L je duga os LK. Masa LK dobije se na temelju oduzimanja volumena unutarnjega kruga endokarda od volumena vanjskog kruga epikarda, a dobivena razlika označuje volumen miokarda, koji, pomnožen sa specifičnom težinom miokarda iznosi 1,04 g/cc, daje masu miokarda LK. Normalne vrijednosti za muškarce su $148g \pm 26g$, $72 \pm 13 g/m^2$ tjelesne površina, a za žene $108g \pm 21g$, $66 \pm 11 g/m^2$ tjelesne površina. Kriterij hipertrofije na autopsiji je masa 220g ili veća, a ehokardiografski masa od 215 ili 225g. U osoba s normalnom masom i funkcijom LK omjer kratke i duge osi je 0,45-0,63, u osoba s neliječenom hipertenzijom i normalnom funkcijom LK omjer je $0,54 \pm 0,04$, a u osoba s koncentričnim remodeliranjem i ekscentričnom hipertrofijom LK je $0,63 \pm 0,03$. (18)

Nijedna navedena metoda ispitivanja volumena i masa nije uvijek potpuno pouzdana.

Indeks miokardne performanse (IMP) služi kao pokazatelj globalne sistoličke i dijastoličke funkcije klijetki. Sistolička disfunkcija dovodi do produljenja izovolumnog kontrakcijskoga vremena (IVCT) i skraćivanja e젝cijskog vremenskog intervala (ET). Sistolička i dijastolička disfunkcija dovodi do produljenja izovolemijskog relaksacijskog vremena (IVRT). $IMP = (IVCT + IVRT)/ET$. Prema radovima (Tei i sur., 1995), normalne vrijednosti za LK = $0,39 \pm 0,05$, dilatacijska LK = $0,59 \pm 0,10$. (18)

Kod sistemske arterijske hipertenzije među prvim ehokardiografskim znakovima vidi se oštećenje dijastoličke funkcije LK kao oštećenje relaksacije uz očuvanu sistoličku funkciju. Mjerenjem relativne debljine stijenki LK u dijastoli ili sistoli dobiva se koristan pokazatelj hipertrofije srca, označen kao RWT. Na temelju RWT i mase LK neliječeni bolesnici s hipertenzijom mogu se svrstati u četiri skupine: koncentrična hipertrofija (povećana masa LK i RWT), ekscentrična hipertrofija (povećana masa LK, normalan RWT), koncentrično remodeliranje (normalna masa LK, povećan RWT), normalna masa LK i RWT. Većinu bolesnika s neliječenom hipertenzijom svrstavamo u četvrtu skupinu, a najčešća je promjena koncentrična hipertrofija LK. Pri daljnjem trajanju bolesti vide se koncentrična hipertrofija stijenki LK, fibroza i kalcifikacija aortalnih kuspisa, iregularni pojačani odsjeci stijenki ascendentne aorte kao zna ateroskleroze, fibrozne promjene i kalcifikacija mitralnog zalistka. U M-modu vidi se zadebljanje stijenki LK $> 1,2$ cm i hiperkinetički pokreti stijenki, a u kasnom stadiju moguća je i hipokinezija. (18)

Veličina lijevog atrija također može pomoći u razlikovanju normalne od abnormalne HLK. Blago povećanje veličine lijevog atrija, do 50 mm u sportaša i do 45 mm u sportašica, rijetko je povezano sa patološkim procesom. Veće dilatacije dovode u pitanje postojanje patoloških stanja. Volumen lijevog atrija je indikator kronične dijastoličke disfunkcije i povećanog tlačnog opterećenja. (22)



Slika 3. Morfologija i geometrija lijeve klijetke u bolesnika s arterijskom hipertenzijom. CI= srčani indeks (l/min/m²); LVH= hipertrofija LK; LVMi: indeks mase LK; RWT= relativna debljina stijenke LK; SBP: sistolički krvni tlak; TPR= totalni periferni otpor (dynes s cm⁻⁵). Prema: Genau et al. (23)

Tablica 1. Karakteristike pojedinih oblika hipertrofije LK. RWT= relativna debljina stijenke LK, V/M= omjer volumena i mase, N= normalno, ↓= smanjena vrijednost, ↑ povećana vrijednost. Prema: Jurilj (2013), str. 96 (18)

	Normalno srce	Koncentrična remodelirajuća hipertenzija	Koncentrična hipertrofija, hipertenzija	Ekscentrična hipertrofija
Masa	N	N	↑	↑↑
Volumen	N	N↓	N	↑↑
RWT	N	↑	↑	N↓
V/M	N	N↓	↓	N↑
Sistoličko skraćenje	N	N		N

6. Prognošičko značenje elektrokardiografije i ehokardiografije u bolesnika s hipertrofijom lijeve klijetke

Brojne studije potvrđuju prognošičku vrijednost elektrokardiografije u bolesnika s HLK. Složeni elektrokardiografski kriteriji za HLK imaju veću prognošičku vrijednost za KV mortalitet od jednostavnih voltažnih kriterija (15,24). Također, bolesnici s elektrokardiografskim znakovima opterećenja lijeve klijetke (eng. „*strain pattern*“) imaju 4 puta veći rizik KV mortaliteta (16).

Elektrokardiografski utvrđena HLK značajan je pokazatelj lošije prognoze i većeg rizika KV morbiditeta i mortaliteta u populaciji hipertoničara kao i u klinički zdravih bolesnika (15,16). HLK dijagnosticirana Perugia bodovnim sustavom (zbroj amplitude S vala u V3 odvodu i R vala u aVL odvodu, opterećenje lijeve klijetke i Romhilt-Estes zbroj) u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom pokazala je veću povezanost s rizikom KV mortaliteta u odnosu na standardne kriterije koji uključuju Cornell i Sokolow Lyon voltažni kriteriji, Romhilt-Estes i Framingham bodovni sustavi te opterećenje lijeve klijetke (15). Elektrokardiografski kriteriji za HLK (uključujući i opterećenje lijeve klijetke) ukazuju na budući nepovoljni KV događaj u navedenim skupinama bolesnika, a njihova regresija na elektrokardiogramu (EKG) uz primjenu antihipertenzivne terapije povezana je s boljom prognozom (25). Studija LIFE (Losartan Intervention For End point) dokazala je da elektrokardiografski potvrđeno opterećenje lijeve klijetke može upućivati na anatomsku HLK u bolesnika s dijagnosticiranim koronarnom bolešću srca (26).

Ehokardiografski utvrđena HLK nezavisni je prediktor nepovoljnih KV događaja (IM, inzult, revaskularizacija karotida, tranzitorna ishemijska ataka (TIA), fibrilacija atrijska, zatajenje srca, smrt), što su nedvojbeno dokazale brojne studije. (27; 28; 29)

6.1. Hipertoničari i osobe visokog kardiovaskularnog rizika

HLK, dijagnosticirana pomoću 12-kanalnog EKG-a (15; 30; 31) i/ili ehokardiografije (27; 32; 33; 34; 35; 36), jedna je od čestih manifestacija KV bolesti i jednako tako snažan prediktor KV mortaliteta i morbiditeta. (37)

Bolesnici s esencijalnom hipertenzijom i ehokardiografski utvrđenom HLK imaju veći rizik za budući kardiovaskularni događaj i kardiovaskularnu smrt, pri čemu su dob i masa LK najjači nezavisni prediktori lošijeg ishoda. (36)

Shigematsu i suradnici dokazali su da je oštećenje ciljnih organa, stavljajući time naglasak ponajviše na pretkliničku hipertenzivnu retinopatiju i oštećenje bubrega, već prisutno u hipertoničara sa koncentričnom HLK. U njihovoj studiji bolesnici sa koncentričnom hipertrofijom imali su teže fundoskopske abnormalnosti i najveću zahvaćenost bubrega, dok su hipertoničari bez HLK imali najmanje ekstrakardijalnih manifestacija na organima. Također, bolesnici s HLK imali su najviše koncentracije renina i aldosterona u plazmi. Dokazana je jaka korelacija između stupnja HLK i ozbiljnosti hipertenzivne retinopatije i ozljede bubrega, neovisno o ambulatornom krvnom tlaku. Korelacija se pokazala jačom nego ona između ambulatornog krvnog tlaka i navedenih oštećenja ciljnih organa. (38)

Procjena mase LK pomoću ehokardiografije pruža točnije prognostičke informacije nego evaluacija tradicionalnih KV rizičnih čimbenika. Povećanje u masi LK predviđa veću incidenciju kliničkih nepovoljnih događaja, uključujući i smrt, što je sve pripisivo samoj KV bolesti (27)

Multicentrična studija DAVES (Disfunzione Asintomatica del Ventricolo Sinistro), koja je uključivala bolesnike s asimptomatskim zatajenjem srca među kojima je određen broj imao blagi ili umjereni stupanj hipertenzije, zaključila je da procjena HLK ima nezavisnu prediktivnu vrijednost s obzirom na dob, spol, povijest ishemijske bolesti srca, sistoličku i dijastoličku funkciju srca te da najgoru prognozu imaju upravo bolesnici sa koncentričnom hipertrofijom. Ehokardiografija ima ključnu ulogu u ranoj detekciji subkliničke disfunkcije LK, s namjerom da se uspori progresija zatajenja srca. (39)

Veliku prognostičku važnost ima ehokardiografski determiniran uzorak HLK, pri čemu većina studija najviši rizik, neovisno o spolu bolesnika, povezuje sa koncentričnim tipom HLK. (40)

Framinghamska studija dokazala je da rizik od zatajenja srca varira ovisno o ehokardiografski utvrđenom uzorku HLK; u bolesnika sa koncentričnom hipertrofijom

povećan je rizik od zatajenja srca sa smanjenom EF, dok su bolesnici sa ekscentričnom hipertrofijom skloniji pojavi zatajenja srca sa očuvanom EF. (41)

Porast u masi i hipertrofija LK povezane su također i sa povećanim rizikom od nagle smrti. (42)

Povećani indeks mase LK kao i povećani indeks volumena lijevog atrija određeni ehokardiografski upućuju na povećani rizik za nepovoljne KV događaje u bolesnika sa izoliranom stenozom aortnog zaliska. (43; 44; 45; 46)

Nakon zamjene zaliska u bolesnika sa aortnom stenozom, reverzno remodeliranje dilatiranog LA odvija se brzo, u suprotnosti sa postupnom regresijom HLK. Prisutnost rezidualne dilatacije LA i HLK jednu godinu nakon zamjene zaliska ukazuje na mogućnost nepovoljnog ishoda. (47)

U studiji LIFE značajno smanjene vrijednosti Cornell produkta i Sokolow-Lyon voltažnih kriterija bile su povezane s 14,5-16,6% manjom incidencijom velikih KV događaja, neovisno o terapiji, početnom Framingham zbroju bodova i vrijednosti krvnog tlaka tijekom terapije. (37)

Elektrokardiografski zabilježena regresija HLK koristeći Cornell produkt i/ili Sokolow-Lyon voltažni kriterij tijekom antihipertenzivne terapije smanjuje vjerojatnost KV mortaliteta i morbiditeta, ne-KV smrti te pojave dijabetesa, neovisno o redukciji krvnog tlaka u esencijalnih hipertoničara. Antihipertenzivna terapija usmjerena na prevenciju ili regresiju elektrokardiografski utvrđene HLK može popraviti prognozu bolesnika. (48)

HLK dokazano je povezana sa nepovoljnim kliničkim ishodom u bolesnika na dijalizi. (49; 50; 51; 52) Skupina bolesnika na dijalizi sa najvećim indeksom mase LK ima gotovo trostruko veći rizik od smrti (KV, ali i smrti ne-KV uzroka) u usporedbi sa skupinom najnižeg indeksa mase LK. (49)

HLK jedan je od najčešćih kliničkih nalaza u dijabetičara na dijalizi. (53) Istraživanja su pokazala antihipertenzivna terapija, posebno inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima prevenira daljnju progresiju HLK u uremičnih bolesnika neovisno o smanjenju krvnog tlaka. (54; 55) Jednaki su učinak pokazali i blokatori angiotenzinskih receptora. (53; 56)

Kombinirana terapija inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatorima angiotenzinskih receptora mogla bi doprinijeti još uspješnijoj regresiji HLK (redukcija indeksa mase LK od dodatnih 28%) u dijabetičara na hemodijalizi. (57)

Studija HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) je dokazala vaskuloprotektivnu i renoprotektivnu funkciju ramiprila (inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima) i posljedično poboljšanje KV ishoda i nefropatije u bolesnika s dijabetesom. (58)

6.2. Cerebrovaskularna bolest

Utjecaj HLK na povećani rizik za CVI istraživana je i dokazana na populaciji pacijenata starije životne dobi, bez poznatih vrijednosti krvnog tlaka bolesnika. (medijan dobi 68 godina u Framingham studiji i 82 godina u studiji Aronowa i suradnika). (59; 60)

Hueb i suradnici uspjeli su dokazati povezanost između prisutnosti HLK i aterosklerotskog plaka u torakalnoj aorti u skupini bolesnika sa anamnezom cerebrovaskularnog događaja. Ehokardiografski detektirana HLK ukazuje na veći rizik postojanja aterosklerotskog plaka u aorti i indikacija je za transtorakalnu ehokardiografiju u bolesnika koji su preboljeli CVI ili TIA. (61)

U skupini esencijalnih hipertoničara svih životnih dobi, praćenih 14 godina, Verdecchia i suradnici dokazali su značajnu povezanost ehokardiografski ili elektrokardiografski utvrđene HLK s povećanim rizikom od CVI i TIA. Povezanost je bila neovisna o spolu, dobi i prisutnosti šećerne bolesti. HLK nezavisni je rizični čimbenik za akutnu CVB u hipertoničara. (62)

Hipertoničari sa HLK potencijalno su rizična skupina za prisutnost cerebrovaskularne ozljede u trenutku kada je ona još uvijek u početnoj fazi i bez jasno naznačenih simptoma. Stoga prisutnost srčanog oštećenja daje važne prognostičke naznake o potencijalnoj asimptomatskoj cerebralnoj ozljedi. Selvetella i suradnici dokazali su da je HLK, ponajviše koncentrična, povezana sa pretkliničkom cerebralnom ozljedom u velikoj populaciji hipertoničara bijele rase te time još jednom potvrdili značaj dijagnostificirane HLK u hipertenzivnih bolesnika i rizik od velikih cerebrovaskularnih događaja koji ona nosi. (63)

6.3. Koronarna bolest srca

Poznato je da čak jedna trećina pacijenata s IM ima ehokardiografski utvrđenu HLK. (64)

U ranijim stadijima esencijalne hipertenzije zadebljanje stijenke karotidnih arterija pokazuje pozitivnu povezanost sa HLK. (65)

Substudija Nepper-Christensena i suradnika (u sklopu DANAMI studije), provedena na 764 bolesnika od kojih je 178 imalo HLK, pokazala je da su bolesnici sa HLK pod većim rizikom od razvitka većih akutnih i finalnih infarkta u usporedbi sa bolesnicima bez HLK. Potvrđena je uzročna povezanost između HLK i težeg oštećenja miokarda te da je HLK u bolesnika sa STEMI promjenama na elektrokardiogramu povezana sa nepovoljnijim ishodom, dijelom zbog mehanizma većeg oštećenja miokarda. (66)

Prisutnost HLK neupitno povećava rizik za IM te je istovremeno pokazatelj ishoda u bolesnika sa preboljelim IM. (67; 68)

Geometrijski tip hipertrofije igra veliku ulogu u veličini EF pri čemu je veća redukcija EF primijećena kod ekscentrične HLK. Unatoč tome, izgleda da je koncentrična hipertrofija ipak povezana sa većim rizikom od nepovoljnog KV događaja nakon STEMI IM, bez obzira na opseg smanjenja EF. (64; 66)

Protein srčanog mišića, troponin I, jedan je od najučestalije korištenih markera u detekciji srčanog oštećenja u ishemijskoj bolesti srca. Značajan broj bolesnika sa esencijalnom hipertenzijom i HLK imaju nešto povećane razine navedenog proteina, pri čemu više vrijednosti ukazuju na teže srčano oštećenje u hipertenzivnoj bolesti srca. (69)

U usporedbi s bolesnicima bez dokazane remodelacije LK, bolesnici kojima je ehokardiografski utvrđen bilo koji od geometrijskih uzoraka HLK nakon preboljelog IM imaju veći rizik za smrt KV uzroka, IM, zatajenje srca, CVI i srčani zastoj (64)

Bolesnici s CABG i istovremeno prisutnom HLK imaju nedvojbeno veći rizik za smrtni ishod, iz kojeg bi razloga trebali češće biti praćeni. (70)

Utjecaj antihipertenzivne terapije na HLK istraživani je i u populaciji bolesnika koji su preboljeli akutni infarkt miokarda. (71)

Nakon akutnog infarkta miokarda, dolazi do aktivacije RAAS koji posljedično utječe na remodeliranje LV. (72; 73) Stoga inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima učinkom na RAAS djeluju na smanjenje HLK i poboljšavaju ishod spomenute skupine bolesnika. (74; 75; 76)

Studija OPTIMAAL pokazala je da kaptopril (inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima) uspješnije smanjuje incidenciju KV događaja i smrti od losartana (blokator angiotenzinskih receptora) u bolesnika s prethodno preboljelim IM. (77)

Također, Onodera i suradnici su dokazali da enalapril bolje suprimira remodeliranje LK u pacijenata s IM od losartana. (78)

Međutim, jedna je druga studija potvrdila da je terapija telmisartanom jednako uspješna u zaustavljanju remodeliranja srca nakon IM kao i enalapril. Telmisartan se dobro tolerira, te pokazuje bolji učinak na supresiju vaskularne inflamacije u bolesnika s IM, što ga čini dobrom alternativnom inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima u liječenju bolesnika s IM. (79)

6.3. Periferna arterijska bolest

Epidemiološke studije pokazale su visoku prevalenciju arterijske hipertenzije u bolesnika s PAB uz vrlo često prisutan elektrokardiografski nalaz HLK. (80) Učestalost HLK povećava se s ozbiljnošću PAB koja korelira s vrijednostima PBI-a. Prevalencija HLK veća je u bolesnika s nižim vrijednostima PBI-a. (81) HLK je dokazana kao pretkazatelj nepovoljnog ishoda u populaciji hipertoničara te je njena prevalencija značajno veća u bolesnika s dijagnosticiranom PAB. (80) Bolesnici s PAB često imaju pridružene komorbiditete, uključivši koronarnu i/ili cerebrovaskularnu bolest.

Voltažni kriteriji za HLK i opterećenje lijeve klijetke povezani su s nepovoljnijim ishodom u populaciji bolesnika s koronarnom bolešću i cerebrovaskularnom bolešću, ali njihova uloga u bolesnika s PAB do sada nije detaljnije istraživana. (15,17,24)

Naše istraživanje napravljeno u KBC Sestre Milosrdnice pokazalo je da u istraživanoj populaciji hipertoničara sa simptomatskom perifernom arterijskom bolesti (prosječna dob 69 godina, 66% muškaraca, pedobrahijalni indeks 0,58) 18,8% bolesnika ima pozitivan barem jedan od voltažnih kriterija za HLK, a kriterije HLK udružene sa znakovima opterećenja lijeve klijetke imalo je 11,1% bolesnika. Pozitivan Framinghamski bodovni sustav imalo je 7,6% bolesnika, a Perugia bodovni sustav 20,8% bolesnika. Tijekom trogodišnjeg perioda praćenja ukupno je 34% bolesnika razvilo veliki KV događaj (IM, hitne revaskularizacija, CVI, smrtni ishod). U univarijantnoj analizi polivaskularna bolest, šećerna bolest, broj antihipertenzivnih lijekova po bolesniku te bubrežna funkcija bili su značajno povezani s nepovoljnim ishodom. Svi su istraživani elektrokardiografski kriteriji u univarijantnoj analizi bili signifikantno povezani s nastankom velikih KV događaja. (82)

Rezultati istraživanja Wright G. i suradnika pokazuju visoku pojavnost ehokardiografski utvrđene HLK kod pacijenata sa dijagnozom PAB (otprilike 50%). (80) HLK vrlo je česta u pacijenata s PAB-om te daje veliki doprinos visokoj stopi KV mortaliteta. Ključno pitanje postavljeno u studiji je potreba za uvođenjem terapije za HLK ili samo postizanje ciljanog krvnog tlak te korist ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora. (83) Studija TOMHS (*Treatment of Mild Hypertension Study*) pokazala je da smanjenje krvnog tlaka na vrijednosti manje od 140/90 mmHg smanjuje masu LK. (84)

Sukhija i suradnici dokazali su, u odabranoj populaciji pacijenata s hipertenzijom, da bolesnici koji uz PAB boluju od hipertenzije i angine pektoris imaju za 29% veću prevalenciju HLK. Prevalencija ehokardiografski utvrđene HLK kod pacijenata sa sistemskom hipertenzijom, koronarnom arterijskom bolesti i PAB-om je 75%, dok je kod pacijenata iste dobno-spolne skupine sa sistemskom hipertenzijom, koronarnom arterijskom bolesti te bez kliničke manifestacije PAB i normalnim PBI-om 46%. U ovom istraživanju, prevalencija ehokardiografski utvrđene HLK također je značajno veća u bolesnika s težom PAB i PBI < 0.60, nego u bolesnika s lakšom PAB i PBI, vrijednosti 0,60 do 0,89. (81)

7. Terapijske mogućnosti

Hipertenzija se danas smatra doživotnom bolesti i jedinstvenim terapijskim problemom. Ukoliko se konzervativni pristup (higijensko-dijetetske mjere, promjena životnih navika) pokaže neučinkovitim, prelazi se na farmakološko liječenje. U liječenju hipertenzivne bolesti srca dostupne su različite klase antihipertenzivnih lijekova, a broj novootkrivenih farmakoterapeutika neprestano raste. Antihipertenzivi se najjednostavnije klasificiraju prema svojem primarnom mehanizmu djelovanja (regulacija ravnoteže natrija i vode u tijelu, mijenjanje funkcije simpatičkog živčanog sustava, vazodilatacija, inhibicija RAAS). Budući da imaju zajedničko zahvatno mjesto djelovanja, lijekovi unutar iste skupine izazivaju i slične neželjene učinke. (85; 86)

Danas razlikujemo sljedeće skupine antihipertenziva: diuretici, simpatikolitici (beta blokatori, alfa blokatori, alfa-2 blokatori, kombinirani alfa i beta blokatori, centralni blokatori, periferni adrenergički inhibitori), inhibitori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatori angiotenzinskih receptora) i izravni vazodilatatori (blokatori kalcijских kanala, ostali vazodilatatori poput hidralazina, minoksidila, natrijeva nitroprusida). Osnovni učinak diuretici ostvaruju putem bubrega, mijenjajući ravnotežu vode i natrije, a time i volumena krvi i krvnog tlaka. Često se koriste u kombinaciji sa lijekovima drugih skupina. Simpatikolitici djeluju na simpatički refleksni luk. Beta blokatori reduciraju srčanu frekvenciju, srčani rad, inhibiraju lučenje renina i smanjuju periferni otpor.

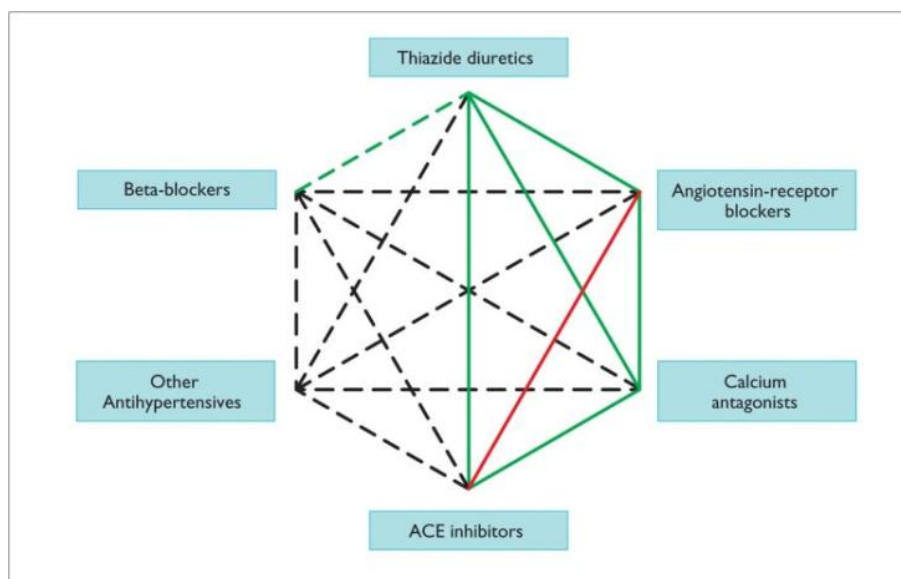
Tablica 2. najčešće korišteni **antihipertenzivi** - indikacije, kontraindikacije i nuspojave – Modificirano prema: Bergman Marković (87)

LIJEK	INDIKACIJE	KONTRAINDIKACIJE	NUSPOJAVE
ACE inhibitori (ACEI)	HLK , ateroskleroza, preboljeli moždani udar/ infarkt miokarda, zatajenje srca, metabolički sindrom, dijabetes, rekurentna fibrilacija atriya, oštećena bubrežna funkcija, zatajenje bubrega u završnom stadiju	trudnoća, dojenje, preosjetljivost na ACEI, angioneurotski edem, bilateralna stenoza renalne arterije, hiperkalijemija (relativna), oprez - aortalna stenoza, hipertrofijska kardiomiopatija, kolagena vaskularna bolest	suhi kašalj, hipotenzija, angioedem, poremećena jetrena funkcija, zatajenje bubrega, hipoglikemija, hiperkalijemija, poremećaj u krvnoj slici
antagonisti angiotenzinskih receptora (AAR)	HLK , ateroskleroza, preboljeli moždani udar/ infarkt miokarda, zatajenje srca, metabolički sindrom, dijabetes, rekurentna fibrilacija atriya, oštećena bubrežna funkcija, zatajenje bubrega u završnom stadiju	trudnoća, dojenje, bilateralna stenoza renalne arterije, angioneurotski edem, hiperkalijemija (relativna)	blage, hiperkalijemija
blokatori kalcijevih kanala (BCK)	izolirana sistolička hipertenzija, preboljeli moždani udar, metabolički sindrom,	<u>verapamil, diltiazem</u> - kombinacija s beta blokatorima, zatajenje srca <u>dihidropiridini</u> - aortalna stenoza i AV	crvenilo, ginekomastija, konstipacija, glavobolja, hiperplazija gingiva

	<p>permanentna fibrilacija atrija, periferna vaskularna bolest, <u>dihidropiridini</u> - HLK, trudnoća, angina pectoris, <u>verapamil</u> i <u>diltiazem</u> - supraventrikularna tahikardija, ateroskleroza</p>	<p>blok</p>	
<p>beta blokator (BB)</p>	<p>preboljeli moždani udar/ infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca, permanentna fibrilacija atrija, trudnoća, angina pectoris, glaukom, tahiaritmije, hipertireoza</p>	<p>astma, zatajenje srca, periferna vaskularna bolest, bradikardija, AV blok, oprez – dijabetes, metabolički sindrom</p>	<p>bradikardija, periferna vazokonstrikcija, bronhospazam, poremećaji srčanog provođenja, egzacerbacija psorijaze</p>
<p>diuretici</p>	<p>kongestivno zatajenje srca, <u>tiazidi</u> - izolirana sistolička hipertenzija, preboljeli moždani udar, <u>diuretici</u> <u>Henleove petlje</u> - zatajenje bubrega u završnom stadiju</p>	<p>refraktorna hipokalijemija, hiponatrijemija, hiperkalcijemija, <u>tiazidi</u> – giht, <u>diuretici</u> <u>Henleove petlje</u> – metabolički sindrom, intolerancija glukoze, trudnoća</p>	<p>hipokalijemija, hiponatrijemija, hipomagnezijemija, hiperglikemija, pankreatitis, intrahepatalna kolestaza</p>

Hipertoničari s dokazanom HLK pod većim su rizikom od razvoja ritmičkih, mehaničkih i ishemičkih srčanih komplikacija. Stoga je antihipertenzivna terapija koja reducira HLK učinkovitija u poboljšanju KV ishoda. (88; 89)

Redukcija mase LK usko je povezana sa smanjenjem krvnog tlaka. Stoga Europske smjernice iz 2013. godine preporučuju primjenu antihipertenziva u terapiji bolesnika sa HLK. Kao početnu terapiju navode jedan od lijekova koji su pokazali dobar učinak na regresiju HLK (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatori angiotenzinskih receptora, blokatori kalcijevih kanala). Navodi se da je njihov učinak dokazano bolji od učinka beta blokatora. Osim ambulatornog krvnog tlaka, kao bitne faktore koji utječu na prognozu bolesnika i koji mogu biti korišteni u stratifikaciji KV rizika, smjernice ističu i dva faktora vezana uz HLK: elektrokardiografski (koristeći Sokolow-Lyon indeks i Cornell voltažni produkt) i ehokardiografski (LVMI: muškarci >115 g/m²; žene >95 g/m² (BSA)) utvrđena HLK. (90)



Slika 4. Preporuke za moguće kombinacije antihipertenziva prema Europskim smjernicama iz 2013. godine (90)

Učinak antihipertenziva na regresiju HLK i prognostičko značenje navedenog terapijskog uspjeha potvrđeni su u brojnim studijama (randomizirane prospektivne studije, metaanalize). Verdecchia i suradnici dokazali su povezanost regresije HLK i posljedičnog smanjenja rizika od budućih nepovoljnih kardiovaskularnih događaja. (91)

S obzirom na činjenicu da antihipertenzivi različitih klasa imaju drugačije mehanizme djelovanja, farmakokinetiku, farmakodinamiku i neželjene reakcije, za očekivati je da neće svi biti jednako efektivni kako u kontroli krvnog tlaka tako i u redukciji HLK u hipertenzivnih bolesnika.

Metaanaliza Dahlofa i suradnika iz 1992. proučavala je efekt četiriju različitih klasa antihipertenziva (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, beta blokatori, blokatori kalcijских kanala i diuretici) na ehokardiografski dokazanu HLK. Uključivala je ukupno 109 studija i preko 2300 bolesnika. Dokazala je utjecaj beta blokatora, blokatora kalcijских kanala i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima na redukciju mase LK (ukupna redukcija mase LK iznosila je 11,9%, praćeno smanjenjem srednjeg arterijskog tlaka od 14,9% nakon 10-mjesečnog praćenja). Najizraženiji efekt imali su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, značajno reducirajući debljinu stražnje stijenke kao i interventrikularnog septuma (smanjenje mase LK iznosilo je 15%). Učinak ostalih lijekova bio je puno manji (beta blokatori 8%, blokatori kalcijских kanala 8,5% te diuretici 11,3%). Također, diuretici su jedina klasa antihipertenziva čiji učinak nije bio direktna redukcija debljine stijenkaa klijetke, već redukcija opsega klijetke. (92)

Metaanaliza Klingbeila i suradnika iz 2003. provedena na 80 randomiziranih, dvostruko-slijepih kliničkih studija evaluirala je efekt diuretika, beta blokatora, blokatora kalcijских kanala te inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatora angiotenzinskih receptora na ehokardiografski utvrđenu regresiju HLK u hipertoničara. Rezultati su pokazali da je najjači efekt na smanjenje mase LK s blokatorima angiotenzinskih receptora (smanjenje mase od 13%, za razliku od smanjenja od 11 % kod blokatori kalcijских kanala, 10% kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i 8% kod diuretika) i time istaknuli potencijalan benefit ako se terapijski cilja na renin-angiotenzinski sustav (RAAS). Kada su se međusobno usporedili učinci lijekova, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, blokatori angiotenzinskih receptora i blokatori kalcijских kanala pokazali su se uspješniji u smanjenju HLK nego beta blokatori. (93)

Schmieder i suradnici su 1996, analizirajući rezultate brojnih studija o terapiji esencijalne hipertenzije antihipertenzivima iz skupine inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, beta blokatora, diuretika i blokatora kalcijских kanala,

zaključili da su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima najpotentniji u redukciji mase LK, dok su se blokatori kalcijских kanala su pokazali umjereno uspješnima. (94)

Korist antihipertenzivne terapije kod HLK te pozitivan prognostički učinak regresije HLK u kardiovaskularnih bolesnika dokazale su i neke prospektivne studije. (95; 96)

Substudija LIFE, provedena na 963 bolesnika s hipertenzijom II. i III. stupnja ehokardiografski je pratila promjenu krvnog tlaka i HLK nakon jednogodišnje terapije losartanom ili atenololom (u nekim slučajevima kombinirane s/suplementirane tiazidima ili blokatorima kalcijских kanala kako bi se postigao tlak od 140/90 mmHg). Došli su do više zaključaka: smanjenje tlaka ima za posljedicu redukciju debljine septuma, stražnje srčane stijenke i ukupne mase LK; bolesnici s redukcijom mase LK imaju značajno veće smanjenje sistoličkog tlaka, ali i dijastoličkog tlaka, srčane frekvencije i indeksa tjelesne mase te povećanje EF LK; antihipertenzivna je terapija dovela do dramatičnog smanjenja koncentrične HLK i posljedično do značajnije veće prevalencije normalne geometrije srca. (97)

Devereux RB i suradnici zaključili su da je za maksimalnu regresiju HLK u hipertenzivnih bolesnika potreban period od barem dvije godine. Njihovo je istraživanje uključivalo 754 hipertoničara, HLK dijagnosticirana je elektrokardiografski te je tako i praćena, a u terapiji su korišteni losartan (blokator angiotenzinskih receptora) i atenolol (beta blokator). (98)

7.1. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatori angiotenzinskih receptora

Angiotenzin II ima važnu ulogu u srčanoj hipertrofiji. Ovaj peptidni hormon ima direktan proliferativan učinak koji se javlja kao odgovor na povišeni krvni tlak. (99)

Poznato je da angiotenzin II stimulira hipertrofiju LK u hipertoničara, neovisno o razini visini krvnog tlaka. (100)

Hipertrofija miocita posljedica je indukcije akumulacije proto-onkogeno myc- i fos-mRNA u vaskularnim miocitima (101), povećane koncentracije PDGF A-lanca mRNA

(102), stimulacije rasta vaskularnih miocita te povećane sinteze DNA, RNA i proteina u srčanim stanicama. (103)

Antihipertenzivna terapija, osobito inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima i blokatorima angiotenzinskih receptora može obrnuti HLK i poboljšati KV ishod (104; 102; 106)

Popustljivost velikih arterija bitna je odrednica hipertenzije i posljedičnog nastanka HLK. (107). Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima značajno povećavaju arterijsku popustljivost, što umanjuje opterećenje LK i omogućava postupnu regresiju HLK. Kardiopulmonalni receptori također imaju ulogu u povećanju mase LK. Sama hipertrofija oštećuje ulogu navedenih receptora što zauzvrat pobuđuje neuralne i hormonalne promjene koje potiču daljnju progresiju HLK. (108) Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima vjerojatno mogu utjecati na funkciju tih receptora i pridonijeti manjem porastu srčane mase. (109)

Istraživanja su uspješno dokazala učinkovitost pojedinih lijekova iz skupine blokatora angiotenzinskih receptora (losartana, valsartana, irbesartana i candesartan cilexetila), u smanjenju mase LK. (110; 111; 112; 113; 114; 115; 116) Jedan od najuvjerljivijih dokaza dolazi od studije LIFE koja je pokazala da losartan ima bolji učinak na prevenciju KV morbiditeta i mortaliteta na jednako smanjenje arterijskog tlaka od atenolola, te ga bolesnici također bolje toleriraju u terapiji. (115; 117)

Telmisartan, jedan od češće korištenih lijekova iz skupine blokatora angiotenzinskih receptora, bio je predmet istraživanja brojnih studija. Proučavan je njegov utjecaj na krvni tlak i HLK te je rađena usporedba njega i antihipertenziva drugih farmakoloških skupina. Utvrđeno je da telmisartan značajno utječe na smanjenje krvnog tlaka i redukciju HLK (116; 118; 119; 120)

U jednoj je studiji doveo do smanjenja HLK s početnih 151.6 na 135.1 g/m² u hipertoničara, primarno djelujući na debljinu stijenka LK. (118)

Z. Zou i suradnici proveli su metaanalizu 28 randomiziranih kontroliranih studija (ukupno 5157 bolesnika) te usporedili kliničku učinkovitost telmisartana i lijekova iz skupine inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima. Telmisartan se pokazao kao lijek prvog izbora u monoterapiji hipertenzije. Osim što je njegov učinak na smanjenje

arterijskog tlaka bio izraženiji, telmisartan je također uzrokovao manje nuspojave i bolju podnošljivost u ispitivane skupine bolesnika. (121)

Telmisartan se također pokazao učinkovitijim u redukciji mase LK od nekih drugih vrsta antihipertenziva, kao što su hidroklorotiazid (diuretik), karvedilol (beta blokator), i dvaju inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima: ramiprila i enalaprila. (122; 123; 124; 125; 126)

U usporedbi sa ostalim dostupnim blokatorima angiotenzinskih receptora, telmisartan se ističe iz više razloga. To je lijek sa jedinstvenim farmakološkim osobinama, koji nepremostivo, ali reverzibilno veže AT1 receptore te ujedno ima i najjači afinitet za navedene receptore. (127)

Osim dugog poluživota, karakterizira ga agonistički efekt na selektivne PPAR- γ receptore. (128,129) Studija ONTARGET pokazala je da, u bolesnika s visokim KV rizikom, telmisartan jednako poboljšava KV ishod kao i ramipril, inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima sa najjačim suprimirajućim efektom na KV mortalitet nakon akutnog infarkta miokarda. (130,131)

7.2. Diuretici

Prospektivna studija LIVE (left ventricular hypertrophy regression, indapamide versus enalapril) uspoređivala je učinkovitost indapamida SR (sustained release, diuretik srodan tiazidima) od 1.5 mg i enalaprila (inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima) od 20 mg u redukciji indeksa mase LK u hipertoničara s HLK. Oba su lijeka značajno i podjednako smanjila krvni tlak. Indapamid je progresivno u periodu od jedne godine reducirao debljinu srčane stijenke (smanjenje indeksa mase LK od -6.5 g/m²) i time se pokazao kao bolji izbor u terapiji HLK. (132)

7.3. Blokatori kalcijских kanala

Blokator kalcijских kanala lacidipin uspješan je u smanjenju HLK u hipertenzivnih bolesnika. Ta se učinkovitost može usporediti s onom amlodipina. Lacidipin

uzrokuje vazodilataciju, uspješno smanjuje krvni tlak, pojačava srčani minutni volumen, a time i ejakcijsku frakciju LK. (133)

Uspoređujući učinak blokatora kalcijevih kanala lacidipina i nifedipina, studije su pokazale da oba lijeka značajno smanjuju masu LK. (134) Lacidipin, osim što djeluje na debljinu i masu LK, dovodi i do uspostave normalnog dijastoličkog punjenja LK. (135; 136; 137)

Randomizirana studija ELVERA dokazala je jednaki učinak blokatora kalcijevih kanala amlodipina (smanjenje indeksa mase LK za 21.8 g/m) i inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima lizinopril (smanjenje indeksa mase LK za 22.4 g/m) na redukciju HLK i poboljšanje dijastoličke funkcije srca u novootkrivenih hipertoničara starije životne dobi. (138)

Randomizirana studija Takamija i Shigematsua istraživala je efekt amlodipina i cilnidipina (oba antagonista blokiraju i N- i L-tip kalcijevih kanala) te nifedipina CR (ne blokira N-tip kalcijevih kanala) na supresiju elevacije krvnog tlaka i simpatičke aktivnosti koja utječe na HLK i dijastoličku funkciju. U skupini bolesnika liječenih blokatorima i N- i L-tipa kanala, došlo je do poboljšanja HLK i dijastoličke funkcije, dok kod skupine liječene nifedipinom CR nije. Rezultat dokazuje da supresija simpatičke živčane aktivnosti (ostvarena putem blokade N-tipa kanala) pridonosi poboljšanju HLK i dijastoličke funkcije. (139)

Studija PRESERVE (Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement) uspoređivala je učinak enalaprila i nifedipina na redukciju mase LK. Rezultat je pokazao jednaku i statistički neprimjetnu razliku (smanjenje indeksa mase LK kod atenolola: 15 g/m, a kod nifedipina: 17g/m) u terapijskom uspjehu uspoređivanih lijekova. (140)

7.4. Beta blokatori

Simova i suradnici uspoređivali su učinak dvaju beta blokatora, nebivolola i bisoprolola, na funkciju endotela u novootkrivenih hipertoničara. Iako su oba lijeka jednako učinkovito smanjila krvni tlak, nebivolol je značajnije utjecao na endotelnu

funkciju. (141) Nebivolol najvjerojatnije vazodilataciju vrši putem endotela, omogućavajući otpuštanje jake vazodilatatorne tvari, natrijeva oksida. (142; 143)

Elektrokardiografski zabilježena regresija HLK tijekom antihipertenzivne terapije povezana je sa smanjenim KV morbiditetom i mortalitetom, neovisno o razini krvnog tlaka. Dvostruko slijepa, randomizirana studija LIFE, provedena na 9193 hipertoničara (srednja dob: 67 godina) koji su liječeni losartanom ili atenololom, pokazala je da elektrokardiografski praćeno i utvrđeno smanjenje HLK (koristeći Cornell i Sokolow-Lyon kriterije) pridonosi manjoj vjerojatnosti nepovoljnih KV ishoda u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. (37) Sličnu su povezanost između ehokardiografski utvrđene redukcije HLK i bolje KV prognoze prethodno utvrdili Devereux i suradnici, također u sklopu studije LIFE. (144)

Očito je da različite klase antihipertenzivnih lijekova nemaju jednaku učinkovitost u remodeliranju HLK, što se može pripisati različitosti u njihovom farmakološkom djelovanju na adrenergički simpatički sustav, RAAS i druge faktore rasta koji igraju ulogu u povećanju mase LK. (145)

8. Zaključak

Arterijska hipertenzija i njome uzrokovana hipertenzivna bolest srca danas predstavljaju velik javnozdravstveni problem. Kardiovaskularne bolesti općenito vodeći su uzrok smrti u svim razvijenim zemljama svijeta i značajno su ekonomsko opterećenje za sve zdravstvene sustave. U Republici Hrvatskoj vodeći su uzrok ukupne smrtnosti. (72)

Kardiovaskularni kontinuum predstavlja slijed događaja koji, ukoliko se terapijski ne intervenira dovoljno rano, u konačnici dovodi do nepovoljnih kardiovaskularnih događaja, zatajenja srca i smrti. Antihipertenzivna terapija lijekovima, raznih farmakoloških skupina i mehanizama djelovanja, započeta u bilo kojem stadiju može usporiti, ublažiti ili zaustaviti progresiju hipertenzivne bolesti srca. (5; 7)

Elektrokardiografija je jednostavna, jeftina i široko dostupna metoda u svakodnevnoj kliničkoj praksi te u ordinacijama liječnika obiteljske medicine. Elektrokardiografski utvrđeni kriteriji hipertrofije lijeve klijetke ukazali su na lošiji ishod te povećan rizik kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u populaciji hipertoničara, kao i bolesnika s cerebrovaskularnom i ishemijskom bolesti srca. (15; 17; 24) Dostupnost ehokardiografije danas je sve šira i njen ju značajni prognostički potencijal čini jednom od najučestalije korištenih dijagnostičkih metoda današnjice. Kliničarima je iznimno korisna jer efikasno i brzo rješava dijagnostičke dvojbe kod raznih srčanih bolesti. (18)

U liječenju hipertenzivne bolesti srca danas se ističe 5 skupina lijekova: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, blokatori angiotenzinskih receptora, blokatori kalcijevih kanala, beta blokatori i diuretici. Monoterapijom kao i kombiniranom terapijom navedenim antihipertenzivima nastoji se utjecati na remodeliranje LK i posljedično smanjenje njene hipertrofije. Elektrokardiografski i ehokardiografski detektirana regresija HLK tijekom antihipertenzivne terapije nedvojbeno je povezana sa smanjenim KV morbiditetom i mortalitetom. (37; 144)

Stoga je jedan od imperativa u kliničkoj medicini pravovremeno detektirati osobe pod rizikom ili otkriti već postojeću bolest u njenom ranom stadiju kako bi se uspješno prevenirao nastanak nepovoljnih kardiovaskularnih događaja.

Zahvale:

Najveće zahvale za ovaj rad nedvojbeno pripadaju mom mentoru, doc.dr.sc. M. Vrsaloviću. Od njega sam, prošle godine, kroz rad na jednom zanimljivom znanstvenom projektu, naučila zaista mnogo. Od samog početka, docent me svojim bogatim iskustvom i znanjem usmjeravao kroz sve segmente ovog diplomskog rada te poticao da samostalno odlučujem i tako razvijam svoje vještine kako u praktičnom tako i u teoretskom smislu. Pisanje ovog diplomskog rada za mene je bilo jedno nezamjenjivo iskustvo i zasigurno veliki poticaj za nove istraživačke izazove.

Zahvaljujem naravno i svojoj obitelji, koja me kontinuirano bodrila i poticala da ustrajem i težim novim uspjesima tokom ovih zanimljivih i izazovnih šest godina studija.

Također zahvaljujem Kseniji Vučur, dr.med. i Ani Bojko, kolegici s godine, koje su svoje dragocjeno vrijeme izdvojile kako bi mi svojim znanjem i do sada stečenim iskustvom pripomogle u stvaranju ovoga rada.

Literatura:

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013;34(28):2159-2219.
2. Rosendorff C, Lackland D, Allison M, Aronow W, Black H, Blumenthal R. i sur. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease. *Hypertension*. 2015;65(6):1372-1407.
3. World Health Organization Regional office for Europe. High blood pressure - country experiences and effective interventions utilized across the European Region. [Internet]. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/185903/e96816.pdf
4. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. *Patofiziologija*. 7 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 923-940.
5. Chrysant S. Stopping the cardiovascular disease continuum: Focus on prevention. *World Journal of Cardiology*. 2010;2(3):43.
6. Hwang J-J, Dzau VJ, Liew C-C. Genomics and the pathophysiology of heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2001;3:198–207.
7. Dzau V, Antman E, Black H, Hayes D, Manson J, Plutzky J. i sur. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes: Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850-2870.
8. Kannan A, Janardhanan R. Hypertension as a Risk Factor for Heart Failure. *Current Hypertension Reports*. 2014;16(7).
9. Gradman A, Alfayoumi F. From Left Ventricular Hypertrophy to Congestive Heart Failure: Management of Hypertensive Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2006;48(5):326-341.
10. Heffernan K, Spartano N, Augustine J, Lefferts W, Hughes W, Garay Redmond J. i sur. Arterial stiffness as a noninvasive tissue biomarker of cardiac target organ damage. *Current Biomarker Findings*. 2014;:23.
11. Gubner R, Ungerleider HE. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy: factors determining the evolution of the electrocardiographic patterns in hypertrophy and bundle branch block. *Arch Intern Med*. 1943;72:196–206.

12. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J.* 1949;37:161–86.
13. Romhilt DW, Estes EH Jr. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 1968;75:752–8.
14. 1993 Joint National Committee. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med.* 1993;153:154–83.
15. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:383-90.
16. Hsieh BP, Pham MX, Froelicher VF. Prognostic value of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 2005;150:161-7.
17. Molloy TJ, Okin PM, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1180–6.
18. Jurilj R, Božić I. *Ehokardiografija.* 2 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. Str. 13, 92-122, 223-236, 253-254.
19. Sundstrom J, Lind L, Arnlov J, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Echocardiographic and Electrocardiographic Diagnoses of Left Ventricular Hypertrophy Predict Mortality Independently of Each Other in a Population of Elderly Men. *Circulation.* 2001;103(19):2346-2351.
20. McFarland T, Alam M, Goldstein S, Pickard S, Stein P. Echocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1978;57(6):1140-1144.
21. Barbieri A, Bursi F, Mantovani F, Valenti C, Quaglia M, Berti E. Left ventricular hypertrophy reclassification and death: application of the Recommendation of the American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging.* 2011;13(1):109-117.
22. Chelliah R, Senior R. Pathological and physiological left ventricular hypertrophy: echocardiography for differentiation. *Future Cardiology.* 2009;5(5):495-502.
23. Ganau A, Devereux R, Roman M, de Simone G, Pickering T, Saba P. i sur. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential

- hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(7):1550-1558.
24. Calderón A, Barrios V, Escobar C, Ferrer E, Barrios S, González-Pedel V, et al. Detection of left ventricular hypertrophy by different electrocardiographic criteria in clinical practice. Findings from the Sara study. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32:145-53.
 25. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *J Electrocardiol*. 2014;47:630-5.
 26. Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS, Jern S, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. Relationship of the electrocardiographic strain pattern to left ventricular structure and function in hypertensive patients: the LIFE study. *Losartan Intervention For End point*. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:514-20.
 27. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322:1561–1566.
 28. Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, Lima JAC, Bommer W, Klopfenstein HS, Wong ND, Smith V-E, Gottdiener J. M-Mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2001;87:1051–1057.
 29. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Takemoto Y, Rosales AG, Bailey KR, Seward JB. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1199–1205.
 30. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90:1786-1793.
 31. Mathew J, Sleight P, Lonn E, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation*. 2001;104:1615-1621.

32. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998;97:48-54.
33. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;114:345-352.
34. Liao Y, Cooper RS, McGee DL, Mensah GA, Ghali JK. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults. *JAMA*. 1995;273: 1592-1597.
35. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35:580-586.
36. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;114:345–352.
37. Okin PM e. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15547161>
38. Shigematsu Y e. Clinical evidence for an association between left ventricular geometric adaptation and extracardiac target organ damage in essential hypertension. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7759846>
39. Pugliese NR e. Classification and Prognostic Evaluation of Left Ventricular Remodeling in Patients With Asymptomatic Heart Failure. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776801>
40. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:879–884.
41. Velagaleti R, Gona P, Pencina M, Aragam J, Wang T, Levy D. Left Ventricular Hypertrophy Patterns and Incidence of Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210333>

42. Haider AW e. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809962>
43. Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1679–83.
44. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:871–8.
45. Bolognese L, Dellavesa P, Rossi L, Sarasso G, Bongo AS, Scianaro MC. Prognostic value of left ventricular mass in uncomplicated acute myocardial infarction and one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1994;73:1–5.
46. Barasch E, Petillo F, Pollack S, Rhee PD, Stovold W, Reichek N. Clinical and echocardiographic correlates of mortality in medically treated patients with severe isolated aortic stenosis and normal left ventricular ejection fraction. *Circ J.* 2014;78:232–9.
47. Hatani T e. Associations of residual left ventricular and left atrial remodeling with clinical outcomes in patients after aortic valve replacement for severe a... - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527112>
48. PM O. Serial evaluation of electrocardiographic left ventricular hypertrophy for prediction of risk in hypertensive patients. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631946>
49. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1989;36(2):286-290.
50. Wang AY-M, Wang M, Woo J, et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):2186-2194.

51. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int.* 2004;65(4):1492-1498.
52. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(12):2759-2767.
53. Foley RN, Parfrey PS. Cardiac disease in the diabetic dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:1112–13
54. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Molinari S, Traverso B. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int.* 1993;44:881–6.
55. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D, Molinari S. Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:659–64
56. Kanno Y, Kaneko K, Kaneko M, Kotaki S, Mimura T, Takane H et al. Angiotensin Receptor Antagonist Regresses Left Ventricular Hypertrophy Associated with Diabetic Nephropathy in Dialysis Patients. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 2004;43(3):380-386.
57. Suzuki H, Kanno Y, Kaneko K, Kaneko M, Kotaki S, Mimura T et al. Comparison of the Effects of Angiotensin Receptor Antagonist, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, and their Combination on Regression of Left Ventricular Hypertrophy of Diabetes Type 2 Patients on Recent Onset Hemodialysis Therapy. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2004;8(4):320-327.
58. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *The Lancet.* 2000;355(9200):253-259.
59. Bikkina M, Levy D, Evans JC, et al. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. *The Framingham Heart Study. JAMA .* 1994; 272: 33–36.
60. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, et al. Association of extracranial carotid arterial disease, prior atherothrombotic brain infarction, systemic hypertension, and left ventricular hypertrophy with the incidence of new atherothrombotic brain

- infarction at 45-month follow-up in 1,482 older patients. *Am J Cardiol* . 1997; 79: 991–993.
61. Hueb JC e. Association between atherosclerotic aortic plaques and left ventricular hypertrophy in patients with cerebrovascular events. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16528002>
 62. Verdecchia P e. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11673343>
 63. Selvetella G e. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12805496>
 64. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JMO, Bourgoun M, Velazquez EJ, McMurray JJV, Køber L, Pfeffer MA, Califf RM, Solomon SD. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:582–591.
 65. G Vaudo. Arterial Wall Thickening at Different Sites and Its Association With Left Ventricular Hypertrophy in Newly Diagnosed Essential Hypertension [Internet]. PubMed Journals. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/10821331>
 66. Nepper-Christensen L e. Left Ventricular Hypertrophy Is Associated With Increased Infarct Size and Decreased Myocardial Salvage in Patients With ST-Segment Elevation Myoca... - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28069574>
 67. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JAC, Liu K, Olson J, Burke GL, Folsom AR. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2148–2155.
 68. Carluccio E, Tommasi S, Bentivoglio M, Buccolieri M, Filippucci L, Prosciutti L, Corea L. Prognostic value of left ventricular hypertrophy and geometry in

- patients with a first, uncomplicated myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2000;74:177–183.
69. Siciliano M e. Troponin I serum concentration: a new marker of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10994933>
 70. Toumpoulis IK e. The impact of left ventricular hypertrophy on early and long-term survival after coronary artery bypass grafting. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2017 [cited 24 May 2017]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579225>
 71. Denesiuk E. efficacy of standard two-year comprehensive therapy to achieve target blood pressure and regression degrees of remodeling of the left ventricular hypertrophy in patients after acute myocardial infarction with comorbid hypertension. *Lik Sprava.* 2015;(7-8):22-9..
 72. Falkenhahn M, Franke F, Bohle R, Zhu Y, Stauss H, Bachmann S et al. Cellular Distribution of Angiotensin-Converting Enzyme After Myocardial Infarction. *Hypertension.* 1995;25(2):219-226.
 73. Hokimoto S, Yasue H, Fujimoto K, Yamamoto H, Nakao K, Kaikita K et al. Expression of Angiotensin-Converting Enzyme in Remaining Viable Myocytes of Human Ventricles After Myocardial Infarction. *Circulation.* 1996;94(7):1513-1518.
 74. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine.* 1991;325(5):293-302.
 75. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown RJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Result of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med.* 1992.327:669–677
 76. Konstam M, Kronenberg M, Rousseau M, Udelson J, Melin J, Stewart D et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators. *Circulation.* 1993;88(5):2277-2283.

77. Dickstein K, Kjeksus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *The Lancet*. 2002;360(9335):752-760.
78. Onodera H, Matsunaga T, Tamura Y, Maeda N, Higuma T, Sasaki S et al. Enalapril suppresses ventricular remodeling more effectively than losartan in patients with acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2005;150(4):689.e11-689.e16.
79. Yokota T, Osanai T, Hanada K, Kushibiki M, Abe N, Oikawa K et al. Effects of telmisartan on markers of ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction: comparison with enalapril. *Heart and Vessels*. 2010;25(6):460-468.
80. Wright GA, Ang DS, Stonebridge PA, Belch JJ, Struthers AD. Left ventricular hypertrophy is present in one-half of newly-diagnosed peripheral arterial disease patients. *J Hypertens*. 2007;25:463-9.
81. Sukhija R, Aronow WS, Kakar P, Levy JA, Lehrman SG, Babu S. Prevalence of echocardiographic left ventricular hypertrophy in persons with systemic hypertension, coronary artery disease, and peripheral arterial disease and in persons with systemic hypertension, coronary artery disease, and no peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2005;96:825-6.
82. Bosnar L, Bojko A. Prognostičko značenje elektrokardiografskih kriterija za hipertrofiju i opterećenje lijeve klijetke u hipertoničara sa simptomatskom perifernom arterijskom bolesti. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2016.
83. Okonofua E, Simpson K, Jesri A, Rehman S, Durkalski V, Egan B. Therapeutic Inertia Is an Impediment to Achieving the Healthy People 2010 Blood Pressure Control Goals. *Hypertension*. 2006;47(3):345-351.
84. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH Jr, Neaton JD, Stamler J. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for changes in LV mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the TOMHS study. *Circulation*. 1995; 91:698–706.
85. Katzung B, Masters S, Trevor A. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str 167-170
86. Types of Blood Pressure medication [Internet]. Heart.org. 2016 [pristupljeno 24.05.2017.]. Dostupno na

http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HighBloodPressure/PreventionTreatmentofHighBloodPressure/Types-of-Blood-Pressure-Medications_UCM_303247_Article.jsp#.WSUj02jyg2w

87. Bergman Marković B. Novosti u prevenciji kardiovaskularnih bolesti [Internet] <http://www.hdod.net> 2012 [pristupljeno 24.05.2017.]. Dostupno na http://www.hdod.net/rad_drustva/Nov_u_prev_kardiovask_bol_2012.pdf
88. Cuspidi C, Lonati L, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Michev I, Severgnini B, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy and carotid thickening in a large selected hypertensive population: impact of different echocardiographic and ultrasonographic diagnostic criteria. *Blood Press.* 2001;10(3):142-9.
89. Krauser DG, and Devereux RB. Ventricular hypertrophy and hypertension: prognostic elements and implications for management. *Herz.* 2006;31(4):305-16.
90. Filipovský J, Widimský J, Špinar J. Summary of 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Cor et Vasa.* 2014;56(6):e494-e518.
91. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, et al: Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003;16:895–899.
92. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *American Journal of Hypertension* 1992;5(2):95-110.
93. Klingbeil A, Schneider M, Martus P, Messerli F, Schmieder R: A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41–46
94. Schmieder R, Martus P, Klingbeil A. Reversal of Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension. *JAMA.* 1996;275(19):1507.
95. Schmieder RE, Messerli FH: Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000;14:597–604.
96. Verdecchia P, Angeli F, Pittavini L, Gattobigio R, Benemio G, Porcellatti C: Regression of left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk changes in hypertensive patients. *Ital Heart J* 2004;5:505–510.
97. Wachtell K, Dahlöf B, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen M, Smith G et al. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive

- treatment: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *American Heart Journal*. 2002;144(6):1057-1064.
98. Devereux R, Palmieri V, Liu J, Wachtell K, Bella J, Boman K et al. Progressive hypertrophy regression with sustained pressure reduction in hypertension: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction study. *Journal of Hypertension*. 2002;20(7):1445-1450.
99. Bouzeghrane F, Thibault G. Is angiotensin II a proliferative factor of cardiac fibroblasts? *Cardiovasc Res*. 2002;53:304–312.
100. Jacobi J, Schlaich MP, Delles C, Schobel HP, Schmieder RE: Angiotensin II stimulates left ventricular hypertrophy in hypertensive patients independently of blood pressure. *Am J Hypertens* 1999;12:418–422.
101. TAUBMAN M, BERK B, IZUMO S, ALEXANDER R, NADALGINARD B. Angiotensin II induction of c-fos mRNA in cultured rat aortic smooth muscle cells is independent of stimulation of Na⁺/H⁺ exchange. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1987;19:S6-S6.
102. Naftilan AJ, Lin HL, Pratt RE, Dzau VJ. Stimulation of platelet derived growth factor (PDGF) A-chain expression by angiotensin II in cultured smooth muscle cells. *Circulation*. 1988;78(Suppl. II):11-4.
103. Khairallah PA, Robertson AL, Davila D. Effects of angiotensin II on DNA, RNA and protein synthesis. In Genest et al. (Eds) *Hypertension*. 1972, pp. 212-220.
104. Faro GB, Menezes-Neto OA, Batista GS, Silva-Neto AP, Cipolotti R. Left ventricular hypertrophy in children, adolescents and young adults with sickle cell anemia. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia* 2015;37:324-8.
105. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001;104(2):191-6.
106. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs*. 2002;62(2):265-84.
107. Bouthier JD, De Luca N, Safar ME, Simon ACh. Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *American Heart Journal*. 1985;109:1345-1352.

108. Trimarco B, Lembo G, De Luca N, Volpe M, Ricciardelli B, et al. Blunted sympathetic response to cardiopulmonary receptor in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy possible involvement of the atrial natriuretic factor. *Circulation* 1989;80:993-892.
109. Morisco C, Argenziano L, Tozzi N, Mele A, Ricciardelli B, Condorelli G et al. Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors on Left Ventricular Hypertrophy. *Drugs*. 1993;46(Supplement 2):88-94.
110. Dahlof B. Left ventricular hypertrophy and angiotensin II antagonists. *Am J Hypertens* 2001;14:174 – 82.
111. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002;20:1855 – 64.
112. Thuermann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998;98: 2037 – 42.
113. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001;19:1167 – 76.
114. Isobe N, Taniguchi K, Oshima S, Ono Z, Adachi H, Toyama T, et al. Candesartan cilexetil improves left ventricular function, left ventricular hypertrophy, and endothelial function in patients with hypertensive heart disease. *Circ J* 2002;66:993 – 9.
115. Dahlof B, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2003;359:995–1003.
116. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Sala C, Maisaidi M et al. Effects of angiotensin II receptor blockade-based therapy with losartan on left ventricular hypertrophy and geometry in previously treated hypertensive patients. *Blood Pressure*. 2006;15(2):107-115.
117. Okin P, Devereux R, Jern S, Kjeldsen S. Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Versus Atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2003;108(6):684-690.

118. Ivanova OV, Fomicheva OA, Sergakova LM, et al. Angiotensin II receptor blocker telmisartan: Effect on blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension. *J Int Med Res*. 2005;33(Suppl 1):21A–29A.
119. Wiene W, Entzeroth M, Meel J, Stangier J, Busch U, Ebner T et al. A Review on Telmisartan: A Novel, Long-Acting Angiotensin II-Receptor Antagonist. *Cardiovascular Drug Reviews*. 2006;18(2):127-154.
120. Mattioli A, Zennaro M, Bonatti S, Bonetti L, Mattioli G. Regression of left ventricular hypertrophy and improvement of diastolic function in hypertensive patients treated with telmisartan. *International Journal of Cardiology*. 2004;97(3):383-388.
121. Zou Z, Xi G, Yuan H, Zhu Q, Shi X. Telmisartan versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Human Hypertension*. 2008;23(5):339-349.
122. Hadi N, Abdulzahra M, Al-Huseini L, Al-Aubaidy H. A comparison study of the echocardiographic changes in hypertensive patients treated with telmisartan vs. enalapril. *International Journal of Cardiology*. 2017;230:269-274.
123. Smith D. Treatment of hypertension with an angiotensin II—receptor antagonist compared with an angiotensin-converting enzyme inhibitor: A review of clinical studies of telmisartan and enalapril. *Clinical Therapeutics*. 2002;24(10):1484-1501.
124. Galzerano D, Tammaro P, Cerciello A, et al. Freehand three-dimensional echocardiographic evaluation of the effect of telmisartan compared with hydrochlorothiazide on left ventricular mass in hypertensive patients with mild-to-moderate hypertension: a multicentre study. *J Hum Hypertens*. 2004;18:53–59.
125. Galzerano D, Tammaro P, del Viscovo L, et al. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens*. 2005;18:1563–1569.
126. Petrovic J, Petrovic D, Vukovic N, Zivanovic B, Dragicevic J, Vasiljevic Z et al. Ventricular and Vascular Remodelling – Effects of the Angiotensin II

- Receptor Blocker Telmisartan and/or the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Hypertensive Patients. *Journal of International Medical Research*. 2005;33(1_suppl):39A-49A.
127. Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2005;25:41–46.
128. Benson S, Pershadsingh H, Ho C, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M et al. Identification of Telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist With Selective PPAR -Modulating Activity. *Hypertension*. 2004;43(5):993-1002.
129. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T. Angiotensin Type 1 Receptor Blockers Induce Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- Activity. *Circulation*. 2004;109(17):2054-2057.
130. Ram C. ONTARGET study of telmisartan, ramipril, or both in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;10(5):345-348.
131. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, Eisenberg M, Rahme E. Mortality Rates in Elderly Patients Who Take Different Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors after Acute Myocardial Infarction: A Class Effect?. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(2):102.
132. Gosse P, Sheridan D, Zannad F, Dubourg O, Guéret P, Karpov Y et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg. *Journal of Hypertension*. 2000;18(10):1465-1475.
133. Kuschnir E. Impact of Calcium Antagonists on the Cardiovascular System: : experience with lacidipine. *Drugs*. 1999;57(Supplement 1):11-17.
134. Betocchi S, Chiariello M. Effects of calcium antagonists on left ventricular structure and function. *J Hypertens* 1993;11 Suppl.1:S33-37
135. Lopriore V, Corbascio N, Corbascio P. Echocardiography evaluation of a new calcium antagonist's effects on left ventricular mass [abstract]. 5th International Symposium of Calcium Antagonists: Pharmacology and Clinical Research; 1991 Sep 25- 28: Houston, 98

136. Leonetti G, Salvi S. A long-term study comparing lacidipine and nifedipine SR in hypertensive patients: safety data. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23 Suppl. 5:S108-10
137. Sheiban I, Arosio E, Montesi G, et al. Remodelling of left ventricular geometry and function induced by lacidipine and nifedipine SR in mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17 Suppl.4:S68-74
138. Terpstra W, May J, Smit A, de Graeff P, Havinga T, van den Veur E et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *Journal of Hypertension*. 2001;19(2):303-309.
139. Takami T, Shigematsu M. Effects of Calcium Channel Antagonists on Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Function in Patients with Essential Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2003;25(8):525-535.
140. Devereux R, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella J, de Simone G et al. Effects of Once-Daily Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Calcium Channel Blockade-Based Antihypertensive Treatment Regimens on Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Filling in Hypertension: The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) Trial. *Circulation*. 2001;104(11):1248-1254.
141. Ivaylova Simova I, Radoslavova Todorova-Konstantinova R. Effects of nebivolol versus bisoprolol on endothelial function in hypertensive patients. *Clinical Cardiology*. 2009;14(4):45–49
142. Tzemos N, Lim P, MacDonald T. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study. *Circulation*. 2001;104(5):511-514.
143. Ritter J. Nebivolol: Endothelium-Mediated Vasodilating Effect. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2001;38:S13-S16.
144. Devereux R, Wachtell K, Gerds E, Boman K. Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension. *JAMA*. 2004;292(19):2350.
145. Agabiti-Rosei E. Evaluation of the Cardiac Effects of Antihypertensive Agents. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1994;23:S42-S48.

Životopis

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Lorena Bosnar

Datum i mjesto rođenja: 26. prosinca 1992., Zagreb

Adresa: Zlatarova zlata 91, Zagreb

Telefon: 091 7346611 ; e-mail: lorena.bosnar@gmail.com

OBRAZOVANJE

2011.- danas Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2007.-2011. IV. gimnazija, Zagreb

1999.-2007. Osnovna škola Braće Radić, Zagreb

AKTIVNOSTI

2016. – danas Studentski posao u HALMED-u, Zagreb

2016. Dobitnica Rektorove nagrade za znanstveni rad

2016. – danas Demonstrator na Katedri za propedeutiku

2012. Demonstrator na Katedri za anatomiju

2012. – danas članica SportMEF udruge i Odbojkaške sekcije Medicinskog fakulteta

VJEŠTINE

* poznavanje rada na računalu

* vozačka dozvola B kategorije

* poznavanje engleskog (CAE) i talijanskog jezika, pasivno španjolskog i njemačkog