Hipertenzija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Manojlović, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:832018

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marko Manojlović

Hipertenzija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marko Manojlović

Hipertenzija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinici za unutarnje bolesti KBC-a „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Živke Dika, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS KRATICA:

ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

ACR – omjer albumina i kreatinina (engl. albumin – to – creatinine ratio)

AER – brzina izlučivanja albumina (engl. albumin excretion rate)

AH – arterijska hipertenzija

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora (engl. angiotensin II receptor blockers)

AT – arterijski tlak

CPAP – uređaj s kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka (engl. continuous positive airway pressure)

CRP – C - reaktivni protein

DN – dijabetička nefropatija

ESH/ESC – Europsko društvo za hipertenziju – Europsko kardiološko društvo (engl. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology)

GF – glomerularna filtracija

GFR – brzina glomerularne filtracije (engl. glomerular filtration rate)

JNC 8 – engl. The Eight Joint National Commitee

KBB – kronična bubrežna bolest

KDIGO - Organizacija stručnjaka s ciljem poboljšanja liječenja bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (engl. Kidney Disease Improving Global Outcomes)

KMAT – kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka

MATS – mjerenje arterijskog tlaka samomjeračima

RAAS – renin-angiotezin-aldosteronski sustav

SŽB – srčanožilne bolesti

SŽS – središnji živčani sustav

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....1

2. OSNOVNE KARAKTERISTIKE KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI.....2

2.1. Definicija i klasifikacija kronične bubrežne bolesti.....2

2.2. Epidemiologija i etiologija kronične bubrežne bolesti.....6

2.3. Patofiziologija kronične bubrežne bolesti.....6

2.4. Srčanožilni čimbenici rizika u kroničnoj bubrežnoj bolesti.....8

3. HIPERTENZIJA U KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI.....10

3.1. Epidemiologija hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti.....10

3.2. Patofiziologija hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti.....11

3.3. Kliničke karakteristike hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti.....13

3.4. Antihipertenzivna terapija u kroničnoj bubrežnoj bolesti.....13

3.4.1. Nefarmakološka antihipertenzivna terapija u kroničnoj bubrežnoj bolesti 14

3.4.2. Farmakološka antihipertenzivna terapija u kroničnoj bubrežnoj bolesti.....15

3.4.3. Antihipertenzivna terapija kronične bubrežne bolesti kod bolesnika na dijalizi..18

4. ZAKLJUČAK.....20

5. ZAHVALE.....21

6. LITERATURA.....22

7. ŽIVOTOPIS.....28

SAŽETAK

Hipertenzija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Autor : Marko Manojlović

Kronična bubrežna bolest (KBB) predstavlja abnormalnost u funkciji i/ili strukturi bubrega koja traje duže od 3 mjeseca i djeluje štetno na zdravlje oboljele osobe. Nekoliko je glavnih kriterija koji pobliže definiraju KBB. Promjene se manifestiraju patološkim nalazima u serumu i mokraći, uz česte morfološke promjene bubrega te smanjenje brzine glomerularne filtracije (GFR). Arterijska hipertenzija (AH) uz dijabetičku nefropatiju (DN) vodeći je uzrok KBB-a. AH definira se vrijednostima sistoličkog tlaka većim ili jednakim 140 mm/Hg i vrijednostima dijastoličkog tlaka većim ili jednakim 90 mm/Hg. Prevalencija AH u KBB je visoka i raste s padom bubrežne funkcije. AH i KBB međusobno su uzročno – posljedično povezane. Arterijski tlak (AT) uobičajeno raste s padom GFR-a dok s druge strane, trajno povišeni AT ubrzava razvoj i progresiju KBB-a. Stoga je vrlo važno pravovremeno liječiti AH kako bi se spriječio nastanak i/ili progresija KBB-a. Nefarmakološke mjere liječenja AH u KBB-u uključuju prehranu sa smanjenim unosom kuhinjske soli, smanjenje tjelesne mase u pretilih osoba, redovnu tjelesnu aktivnost i smanjeni unos alkohola. Postizanje optimalnog AT kod pacijenata s KBB-om često je vrlo zahtjevno. Lijekovi poput ACE inhibitora, ARB, diuretika, blokatora kalcijevih kanala neophodni su u zaustavljanju i usporavanju progresije KBB i sprječavanju razvoja srčanožilnih komplikacija.

Ključne riječi : kronična bubrežna bolest, arterijska hipertenzija, antihipertenzivna terapija

SUMMARY

Hypertension in chronic kidney disease

Author : Marko Manojlović

Chronic Kidney Disease (CKD) is an abnormal kidney function and/or structure that lasts longer than 3 months and is harmful to the health of the affected person. CKD is more precisely defined by several criteria. Changes are manifested by pathological findings in serum and urine, with frequent morphological changes in the kidney and reduction in glomerular filtration rate (GFR). Arterial hypertension (AH) and diabetic nephropathy (DN) are the leading causes of CKD. AH is defined as systolic pressure greater than or equal to 140 mm / Hg and diastolic pressure greater than or equal to 90 mm / Hg. Prevalence of AH in CKD patients is very high and increases with renal impairment. AH and CKD are interconnected in a causal and consequent relationship. Arterial pressure (AP) usually increases with the decline in GFR, while on the other hand, the permanently elevated AT accelerates the development and progression of CKD. Therefore it is very important to treat AH to prevent the onset or progression of CKD. Non-pharmacological treatment of AH in CKD include diet with reduced salt intake, weight reduction in obese people, regular physical activity and decreased alcohol intake. Achieving optimal AP in patients with CKD is often a very demanding task. Medications such as ACE inhibitors, ARBs, diuretics, calcium channel blockers are necessary to postpone and/or stop the progression of CKD and prevent the development of cardiovascular complications.

Key words: chronic kidney disease, arterial hypertension, antihypertensive therapy

1. UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) je definirana kao stanje oštećenja bubrežne funkcije u trajanju od tri mjeseca ili duže. Promjene se manifestiraju patološkim nalazima u serumu i mokraći, uz česte morfološke promjene bubrega te smanjenje brzine glomerularne filtracije (GFR) (1). KBB predstavlja značajan javnozdravstveni problem diljem svijeta zbog visokog pobola, smrtnosti i troškova u zdravstvu (2). Arterijska hipertenzija (AH) vodeći je čimbenik u globalnom opterećenju bolestima. Među najvažnijim je čimbenicima rizika za razvoj cerebrovaskularnog inzulta, ishemijske bolesti srca i KBB. KBB je često uzrok, ali i posljedica neodgovarajuće kontrolirane AH (3). Prevalencija AH kod pacijenata s KBB-om je vrlo visoka, a kontrola njezinog tijeka i razvoja i dalje nije zadovoljavajuća (4). Pacijenti koji boluju od KBB predstavljaju populaciju koja ima puno veći rizik od smrti povezane sa srčanožilnim bolestima (SŽB) te će se ona prije dogoditi nego li što će njihova bolest progredirati u završni stadij KBB. Nekontrolirana AH također je povezana s progresijom bubrežne bolesti. Sniženje arterijskog tlaka (AT) povezano je sa smanjenim rizikom od cerebrovaskularnog inzulta, ishemijske bolesti srca i srčane smrti (5). Brojna istraživanja naglašavaju korist od liječenja AH kako bi se smanjila sveukupna i kardiovaskularna (KV) smrtnost i progresija KBB-a. Nefarmakološka terapija primarna je razina intervencije kod svih pacijenata ali je uglavnom nedovoljna u kontroli AH u većini slučajeva. Nefarmakološke mjere uključuju smanjen unos kuhinjske soli, regulaciju tjelesne mase, redovitu tjelovježbu i smanjeni unos alkohola. (6). Farmakološka terapija u KBB često može biti zahtjevna jer terapijske preporuke ovise o specifičnosti osnovne bubrežne bolesti kao i o karakteristikama samog pacijenta (4). Lijekovi koji blokiraju renin – angiotenzin – aldosteronski sustav (RAAS) poput inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB), diuretici, blokatori kalcijevih kanala i statina neophodni su u usporavanju i zaustavljanju progresije KBB i u liječenju srčanožilnih komplikacija (7)

U ovom radu biti će najprije opisana KBB s njezinim osnovnim karakteristikama, epidemiologija i etiopatogeneza KBB, a zatim AH u KBB-u, patofiziološke karakteristike i mogućnosti prevencije i liječenja AH u KBB.

2. OSNOVNE KARAKTERISTIKE KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

2.1. Definicija i klasifikacija kronične bubrežne bolesti

Kronična bubrežna bolest predstavlja abnormalnost u funkciji i strukturi bubrega koja traje duže od 3 mjeseca i djeluje štetno na zdravlje oboljele osobe. Nekoliko je glavnih kriterija koji pobliže definiraju KBB. Tu se ubrajaju glomerularna filtracija, trajanje bubrežne bolesti te oštećenje bubrega koje je definirano ostalim strukturnim i funkcijskim poremećajima kojima ne pripada već navedena GF. Vremensko ograničenje od tri mjeseca određeno je kako bi se naglasila dugotrajnost KBB-a i omogućilo razlikovanje od akutnih bubrežnih bolesti koje zahtijevaju drugačiju intervenciju te imaju drugu etiologiju i ishod. Vrijednost GF <60 ml/min/1,73m² odabrana je kao granična vrijednost jer predstavlja polovicu vrijednosti u mladih zdravih muškaraca i žena koja iznosi otprilike 125 ml/min/1,73m² (8). Kriteriji za kroničnu bubrežnu bolest prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Kriteriji za kroničnu bubrežnu bolest

Trajanje	Dulje od 3 mjeseca
Smanjena GF	<60ml/min/1,73m²
Znakovi oštećenja bubrega	AER >30mg/dan; ACR >30mg/g ili >3mg/mmol Patološki sediment urina Abnormalnosti elektrolita zbog tubularnog oštećenja Histološke abnormalnosti bubrega Strukturne abnormalnosti bubrega Anamneza transplantacije bubrega

ACR – omjer kreatinina i albumina, AER – brzina izlučivanja albumina

Izvor. Prilagođeno prema KDIGO, 2013.

Prema KDIGO smjernicama iz 2012., preporuča se klasifikacija KBB na temelju uzroka, GFR-a i albuminurije. Bubrezi imaju brojne funkcije, uključujući ekskretornu, endokrinu i metaboličku funkciju. GF je sastavnica ekskretorne funkcije koja je izvrsni pokazatelj ukupne bubrežne aktivnosti jer njezine vrijednosti vrlo pravilno koreliraju i opadaju s padom aktivnosti samih bubrega prilikom strukturnih oštećenja u KBB-u (8). Prema razini GFR-a, KBB se može klasificirati kako je prikazano u tablici 2.

U 1. i 2. stadiju bolesnici uglavnom nemaju simptome te je snižena GFR slučajan nalaz. Kako KBB napreduje u 3. i 4. stadij tada može biti simptomatska s promjenama u laboratorijskim nalazima. Klinička slika može obuhvaćati anemiju, opću slabost, malaksalost, poremećaj elektrolita i acidobazne ravnoteže. Daljnjim smanjenjem bubrežne funkcije, pogoršava se sastav tjelesnih tekućina i nastaju komplikacije na pojedinim organskim sustavima i dolazi do razvoja uremije. To predstavlja završni stadij zatajenja bubrega, odnosno 5. stadij KBB, u kojem je život održiv jedino uz nadomjesne metode liječenja, dijalizu ili transplantaciju bubrega (9).

Tablica 2. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti prema brzini glomerularne filtracije (GFR)

Kategorija GFR	**GFR (ml/min/1,73m²)**	**Stadij**
G1	≥ 90	Normalna ili povišena GF
G2	60 – 89	Blago snižena GF
G3a	45 – 59	Blago do umjereno snižena GF
G3b	30 – 44	Umjereno do značajno snižena GF
G4	15 – 29	Značajno snižena GF
G5	< 15	Zatajenje bubrega

Izvor. Prilagođeno prema KDIGO 2013.

Proteinurija je pojam koji predstavlja povišene razine proteina u mokraći. Albuminurija se odnosi na prekomjerni gubitak albumina u mokraći. Albumini su proteini plazme koji se mogu pronaći u mokraći zdravih ljudi, ali u puno većim količinama prisutni su kod pacijenata s KBB-om. Albuminurija je najraniji pokazatelj glomerularnih bolesti, uključujući dijabetičku

glomerulosklerozu i hipertenzivnu nefrosklerozu gdje se javlja prije redukcije GFR-a. Granična vrijednost od AER ≥ 30 mg/24h određena je kao indikator KBB jer predstavlja vrijednost koja je 3 puta veća od normalne vrijednosti kod mladih i zdravih muškaraca i žena, a iznosi 10 mg/24h (8). Mjerenjem koncetracije albumina u mokraći, KBB se može klasificirati u 3 kategorije kako je prikazano u tablici 3.

Tablica 3. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti prema stupnju albuminurije

Kategorija	**AER (mg/24h)**	**ACR (mg/mmol)**	**ACR (mg/g)**	**Stadij**
A1	< 30	< 3	< 30	Normalna do blago povišena
A2	30 – 300	3 – 30	30 – 300	Umjereno povišena
A3	> 300	> 30	> 300	Značajno povišena

Izvor. Prilagođeno prema KDIGO 2013.

Kako je već i prije navedeno progresija i stupnjevanje KBB definira se pomoću GFR-a i albuminurije. S obzirom na to, rizik od obolijevanja i komplikacije vezane uz KBB značajno su povezane porastom albuminurije i padom GFR. Osim toga, ta dva su prognostistička čimbenika ovisna jedna o drugom i zajedno djeluju sinergistički te daju puno jasniji pogled na stanje i prognozu bolesnika s KBB-om. Međusobna povezanost kao i prognoza KBB ovisna o GFR-a i stupnju albuminurije prikazana je u tablici 4.

Tablica 4. Prognoza KBB ovisno o stupnju GF i albuminurije

			A1	A2	A3
			Normalna ili blago povišena	Umjereno povišena	Značajno povišena
			< 30 mg/g < 3mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
G1	Normalna ili povišena	≥ 90			
G2	Blago snižena	60 – 89			
G3a	Blago do umjereno snižena	45 – 59			
G3b	Umjereno do značajno snižena	30 – 44			
G4	Značajno snižena	15 – 29			
G5	Zatajenje bubrega	< 15			

Izvor. Prilagođeno prema KDIGO 2013.

*zeleno – nizak rizik, žuto – umjereno povećan rizik, narančasto – visok rizik, crveno – vrlo visok rizik, KBB

Treba naglasiti da se snaga ovdje navedenih rizičnih čimbenika razlikuje ovisno o komplikacijama same bolesti i konačnom ishodu što znači da primarni uzrok itekako ima veliku ulogu. Primjerice ako je SŽB uzrok nastanka KBB, rizik od komplikacija i konačnog ishoda bolesti ovisit će i o tradicionalnim i netradicionalnim rizičnim čimbenicima za SŽB te njihovom međusobnom preklapanju s već navedenom albuminurijom i GFR-om (8).

2.2. Epidemiologija i etiologija kronične bubrežne bolesti

KBB predstavlja svjetski javnozdravstveni problem s incidencijom i prevalencijom koja se stalno povećava, a ishod same bolesti je loš (10). Prema meta – analizi provedenoj 2016.godine globalna prevalencija KBB iznosila je 13,4%, s tim da je u 1.stadiju prema GF bilo 3,5%, u 2. stadiju 3,9%, a najviše u 3.stadiju s 7,6% pri čemu stadij 3a i 3b nisu bili zasebno mjereni. U 4.stadiju bilo je 0,4% , a u 5.stadiju 0,1% populacije. Rezultati ove meta – analize pokazali su kako je veća prevalencija KBB-a značajno povezana sa starijom dobi, dijabetesom i hipertenzijom, te nešto manje s indeksom tjelesne mase i pretilošću (11). Dijabetička nefropatija (DN) vodeći je uzrok završne faze kronične bubrežne bolesti u većini razvijenih zemalja s učestalosti do 50 % (12). Incidencija dijabetičke nefropatije u SAD – u i zapadnoeuropskim zemljama iznosi 158/1000000 stanovnika. Visoka učestalost dijabetičke nefropatije posljedica je kontinuiranog povećanja prevalencije dijabetesa tipa 2 u općoj populaciji. Prosječna dob oboljelih od dijabetesa u kojih se dijagnosticira kronična bubrežna bolest je oko 60 godina, u 95 % oboljelih radi se o tipu 2 dijabetesa, a do 40 % oboljelih razvije DN (13). Drugi po učestalosti uzrok zatajenja bubrega u svijetu i kod nas su vaskularne bolesti bubrega. Prevalencija AH u KBB iznosi između 30 do čak 100% ovisno o populaciji koja se promatra, uzroku bubrežne bolesti i razini bubrežne funkcije (14). U Hrvatskoj su vaskularne bolesti uzrok oko 20% terminalnih zatajenja bubrega. Hipertenzivna nefroskleroza najčešća je od vaskularnih bolesti koja uzrokuje zatajenje bubrega. Čak 80% vaskularnih bolesti otpada na hipertenzivnu nefrosklerozu. Ostatak čine ishemijska nefropatija zbog stenoze bubrežnih arterija, mikroateroembolijska bolest bubrega i vaskulitisi bubrega (15). Ostale rjeđe bolesti koje uzrokuju KBB jesu: intersticijski nefritis, nefropatija uzrokovana različitim lijekovima i nefrotoksičnim tvarima, amiloidoza, hemolitičko - uremijski sindrom itd. U Hrvatskoj je uz navedene bolesti važan uzrok KBB endemska (balkanska) nefropatija, tubulointersticijska bolest aristolohične kiseline koja je prisutna u aluvijalnim nizinama velikih pritoka rijeke Dunav (9).

2.3. Patofiziologija kronične bubrežne bolesti

Patofiziologija KBB obuhvaća 2 različita mehanizma koji dovode do oštećenja bubrega. U prvom mehanizmu oštećenju bubrega osim uzročnih bolesti, pridonose različiti patogeni čimbenici: sustavna i intraglomerularna hipertenzija, proteinurija, imunokompleksi, infekcija,

opstrukcija i poremećaji intravaskularne koagulacije. Glomerularna hipertenzija dovodi do oštećenja glomerula poticanjem tubularnih i mezangijskih stanica na lučenje endotelina i citokina koji povećavaju sintezu mezangijskog matriksa, glomerulosklerozu i intersticijsku fibrozu. Proteinurija štetno djeluje na mezangij i tubularne stanice zbog reapsorpcije proteina i stilmulacije upalnih stanica i citokina. Drugi mehanizam uključuje hiperfiltraciju i hipertrofiju preostalih neoštećenih nefrona što se još naziva u hipoteza o intaktnom nefronu gdje takvi nefroni preuzimaju funkciju propalih nefrona. Odgovor na smanjeni broja nefrona posreduju vazoaktivni hormoni, citokini i čimbenici rasta. S vremenom ti kratkotrajni procesi adaptacije popuštaju i povećani tlak i protok kroz nefrone uzrokuje deformaciju glomerularne strukture i disfunkciju podocita što dovodi do skleroze i propadanja proestalih nefrona. Povećana intrarenalna aktivnost RAAS-a pridonosi početnoj hiperfiltraciji kao i kasnijoj prekomjernoj hipertrofiji i sklerozi (9).

Klinički simptomi bolesti pojavljuju se tek kada je oštećeno više od 80% funkcije bubrega, zbog čega se veliki broj bolesnika otkriva tek u uznapredovaloj fazi bolesti. Bubrezi su jedini organ putem kojih se mogu izlučiti razgradni produkti bjelančevina, pa u slučaju uremije dolazi do njihova povećanog nakupljanja. Premda naziv uremija potječe od ureje, glavnog razgradnog produkta proteina, za uremičke simptome odgovorni su drugi uremički toksini. Toksični učinak očituje se na inhibiciji sinteze hemoglobina, korištenju glukoze i smanjenoj živčanoj provodljivosti. Retencija natrija najčešće se pojavljuje u glomerularnim bolestima zbog nemogućnosti izlučivanja odgovarajućih količina natrija. Zbog toga pojavljuju se AH, periferni edemi, kongestija pluća, proširenje srca i funkcionalni šumovi srca. Ravnoteža natrija i djelomice kalija održava se sve dok je GF veća od 5 ml/min. Mehanizmi prilagodbe za fosfate, urate i kalcij nešto su manje uspješni te se njihova koncentracija povećava pri GFR od 5 – 10 ml/min. Bubrezi su glavni organ za dugotrajno održavanje acidobazne ravnoteže. Bubrezi reguliraju pH krvi filtracijom kiselina, reapsorpcijom bikarbonata re sekrecijom amonijaka uz sekreciju vodikovih iona. Metabolička acidoza pojavljuje se kada je GFR < 20 ml/min, dok se sposobnost dilucije i koncentracije urina gubi ranije. Ove patofiziološke spoznaje otvorile su nove mogućnosti liječenja kojima se usporava napredovanje KBB-a. Tako se primjenom lijekova koji blokiraju djelovanje RAAS-a te smanjuju sustavnu i intraglomerularnu hipertenziju može usporiti napredovanje KBB-a (9).

2.4. Srčanožilni čimbenici rizika u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Tradicionalni čimbenici rizika za razvoj aterosklerotske SŽB nisu dovoljni kako bi se njima mogao objasniti značajan porast smrtnosti od srčanožilnih događaja koji se javljaju kod pacijenata koji boluju od KBB-a, a posebno u pacijenata u završnom stadiju bubrežne bolesti. Zbog toga se kod pacijenata s KBB-om razlikuju dvije skupine srčanožilnih čimbenika rizika, tradicionalni i netradicionalni. Tradicionalni čimbenici rizika uključuju AH, pušenje, dijabetes i dislipidemiju i opće je poznato kako ti čimbenici značajno pridonose razvoju ateroskleroze i često su prisutni kod pacijenata s KBB-om (16). Pojava netradicionalnih čimbenika rizika za razvoj SŽB raste s padom bubrežne funkcije. Među netradicionalne čimbenike rizika ubrajaju se anemija, albuminurija, homocisteinemija, poremećeni metabolizam kalcija i fosfata, upala, oksidativni stres, endotelna disfunkcija i autonomna disfunkcija (17). Hipertrofija lijeve klijetke, sistolička i dijastolička disfunkcija te dilatacija ventrikula visoko su prevalentni kod pacijenata sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Hipertrofija lijeve klijetke prisutna je kod 70 % pacijenata koji započinju s hemodijalizom i nezavisni je čimbenik rizika za srčanu smrt (18). Koronarna bolest srca najvažniji je oblik SŽB kod osoba koje boluju od KBB i također je važan uzrok smrti kod pacijenata s transplantiranim bubregom. Prevalencije koronarne bolesti kreće se od 24 % kod mlađih pacijenata koji ne boluju od dijabetesa do 85 % kod starijih pacijenata koji su na hemodijalizi i boluju od dijabetesa (19).

Anemija je očekivana posljedica pada bubrežne funkcije i u pravilu počinje se razvijati prije završnog stadija bubrežne bolesti. Težina razine anemije raste s padom bubrežne funkcije (20). Prisutna je snažna povezanost između anemije i srčanožilnih komplikacija. Anemija je povezana s razvojom hipertrofije lijeve klijetke, pronalazi se u 74 % takvih pacijenata te je prediktivni čimbenik u razvoj kardioloških komorbiditeta i smrtnih ishoda povezanih s kardiovaskularnim sustavom kod pacijenata s KBB-om (18). Patofiziološki, kronična anemija dovodi od povećanja srčanog minutnog volumena koji nastaje zbog smanjenja tlačnog opterećenja i povećanja volumnog opterećenja srca kao i zbog povećanog kronotropnog i inotropnog učinka na srce. Sve to dovodi do dilatacije srca i hipertrofije lijeve klijetke (21). Stoga, korekcija anemije ključna je u liječenju kroničnih bubrežnih bolesnika i prevenciji srčanožilnih komplikacija, a provodi se najčešće primjenom rekombinatnog humanog eritropoetina i pripravaka željeza, peroralnog ili pareneteralnog, čime se smanjuje potreba za transfuzijama krvi i nepoželjna senzibilizacija potencijalnih primatelja presadaka bubrega (22).

Visoke razine homocisteina mogu biti nezavisni čimbenik rizika za razvoj SŽB-a. Homocistein je povišen kod pacijenata s KBB-om i postoji vrlo jasna veza između homocisteina i razine

GFR pri čemu će više od 85 % pacijenata na hemodijalizi imati određeni oblik hiperhomocisteinemije. Patogeneza hiperhomocisteinemije prilikom smanjenja bubrežne funkcije nije sasvim razjašnjena. Smatra se kako je uzrok povišenim razinama homocisteina smanjeni klirens homocisteina u nedovoljno funkcionalnim bubrezima (23). Nekoliko epidemioloških istraživanja potvrdilo je da visoke razine homocisteina povećavaju rizik od SŽB-a i cerebrovaskularnog inzulta (24). Također, povišene razine homocisteina potiču aterosklerozu i ostale trombotske događaje. Rezultati dviju studija pokazali su kako za sada nema odgovarajućeg načina snižavanja razine homocisteina kojim bi se spriječio njegov utjecaj na razvoj SŽB-a (25).

Albuminurija, osim što je jedan glavnih pokazatelja napredovanja bubrežne bolesti, predstavlja nezavisni čimbenik rizika za SŽB-a i povezuje se povećanom incidencijom smrtnosti kod ljudi koji boluju od dijabetesa i AH (26). Za svaki porast ACR od 0,4 mg/mmol rizik za razvoj nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda raste za 5,9%. Patofiziološki smatra se da mikroalbuminurija pridonosi endotelnoj disfunkciji. Također mikroalbuminurija povećava razinu nekoliko adhezivnih molekula kao što su von Willebrandov faktor, tromobomodulin, serumski kolagen tip IV i druge što sve uzrokuje i pridonosi razvoju ateroskleroze (27).

Dokazano je da su kod pacijenata u završnom stadiju bubrežne bolesti incidencije akutne upale i oksidativnog stresa vrlo visoke i značajno pridonose visokoj stopi srčanožilnog pobola i smrtnosti (28). Bubrežna insuficijencija povezana je povišenim razinama nekolliko upalnih biljega među kojima su najznačajniji interleukin 6 (IL-6) i C – reaktivni protein (CRP) kao snažni prediktori nepovoljnih srčanožilnih ishoda u bolesnika s KBB-om (29). Iako su upalni i protrombotički biljezi snažno povezani s povećanom smrtnosti od SŽB-a kod bolesnika s KBB-om, njihov ukupni utjecaj na srčanožilnu smrtnost je manji od ukupnog utjecaja tradicionalnih čimbenika rizika (30).

Terapijske intervencije kojima je cilj smanjenje tradicionalnih čimbenika rizika SŽB nisu se pokazale dovoljno učinkovitima kod bolesnika s KBB-om u smanjenju smrtnosti. Također, strategije kojima je cilj smanjenje netradicionalnih čimbenika rizika SŽB u toj skupini bolesnika pokazale se su nezadovoljavajuće, a dokazano je da je njihovo smanjenje ključno u usporavanju progresije KBB. (2)

3. HIPERTENZIJA U KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI

KBB javnozdravstveni je problem diljem svijeta i uzrok je visoke stope pobola i smrtnosti te visokih troškova u zdravstvu. Također KBB ključni je nezavisni čimbenik rizika za nekoliko bolesti, a među njima posebice se ističe SŽB. Današnje spoznaje sve više govore u prilog tomu da će osoba prije umrijeti od SŽB nego od zatajenja bubrega. (2) AH jedna je od glavnih uzroka srčanožilnog obolijevanja i smrtnosti u razvijenom svijetu, a još je i izraženija u zemljama u razvoju. AH bitan je čimbenik nastanka cerebrovaskularnih događaja, zatajivanja srca i KBB-a. (31) U Hrvatskoj se koristimo definicijom i podjelom ESH/ESC iz 2018. prema kojoj se AH definira ordinacijski mjerenim vrijednostima sistoličkog tlaka većim ili jednakim 140 mm/Hg i vrijednostima dijastoličkog tlaka većim ili jednakim 90 mm/Hg (32). AH i KBB su uzročno – posljedično povezane. AT najčešće raste s padom bubrežne funkcije, dok s druge strane trajno povišeni AT ubrzava razvoj i progresiju KBB-a (33). AH dovodi do promjena endotela bubrežnih krvnih žila i povećane propusnosti što dovodi do nakupljanja makromolekula iz cirkulacije koje povećavaju intraluminalni tlak. Kao kompenzacija povećanom intraluminalnom tlaku dolazi do hipertrofije medije, a taj proces naziva se hipertenzivna nefroskleroza. Ako se nepravovremeno i neprimjereno djeluje, cjelokupni proces postepeno vodi u zatajenje bubrega (31). AH puno češće se javlja kod pacijenata koji boluju od KBB-a nego u onih koji ne boluju od te bolesti, a prevalencija AH raste sa porastom stadija KBB-a. Dakle, povezanost između AH i KBB vrlo je jasna stoga je vrlo važno terapijski djelovati na vrijeme kako bi se spriječilo daljnje propadanje bubrega (32).

3.1. Epidemiologija hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Bubrežno porijeklo SŽB-a prvi put se spominje još davne 1836.godine. Tu tvrdnju potvrdile su brojne epidemiološke studije koje su dokazale da su osobe koje boluju od KBB-a u većoj opasnosti od češćih i ozbiljnjih posljedica SŽB-a. U današnje vrijeme se smatra da je KBB ekvivalent koronarnoj bolesti srca jer više ljudi umire od komplikacija SŽB-a nego li od zatajenja bubrega (34). Tradicionalni čimbenici rizika za obolijevanje od SŽB-a uz AH su starija dob, dislipidemija, dijabetes, pušenje i pretilost koji također predstavljaju čimbenike rizika za obolijevanje od KBB-a (35). Prevalencija AH u općoj populaciji se kreće između 30 – 45 % , a u starijoj populaciji te brojke su i nešto veće (32). Bubrežna bolest najčešći je uzrok

sekundarnih oblika arterijske hipertenzije. Renovaskularna hipertenzija najčešći je oblik hipertenzije koji se može uspješno liječiti (31). Primarna hipertenzija osnovna je bolest u 16% zatajenja bubrega kada se isključe sve ostale vaskularne bolesti. AH je češći uzrok zatajenja bubrega nego glomerulonefritisi. Prema europskom registru, u 17% bolesnika uzrok bubrežnog zatajenja je hipertenzija (15). AH prisutna je u 80 – 85 % pacijenata koji boluju od KBB-a. Prevalencija hipertenzije raste s padom bubrežne funkcije. MDRD istraživanje pokazalo je da je prevalencija porasla s 65 na 95 % kako je GF pala s 85 na 15 ml/min (36). Prevalencija AH kod pacijenata sa zatajenjem bubrega (KBB stadija V) i u onih na hemodijalizi iznosi čak 90% (37). U Hrvatskoj su 2014. godine metode nadomještanja bubrežne funkcije korištene u 4102 osobe (38). Liječenje metodama nadomještanja bubrežne funkcije težak je gubitak kvalitete i dužine života za oboljele, a veliko je financijsko opterećenje za zajednicu. Alternativa toj epidemiji je rano otkrivanje bolesti koje vode gubitku bubrežne funkcije i primjena mjera za usporavanje ili zaustavljanje progresije iste (15).

3.2. Patofiziologija hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Mnogi čimbenici mogu doprinijeti povećanoj učestalosti AH u bolesnika s KBB-om, a od primarne važnosti je svakako zadržavanje natrija. Nepravilnosti u homeostazi natrija nužne su za razvoj AH i u skladu s time imaju važnu ulogu u razvoj AH povezane s KBB-om. Normalne razine arterijskog tlaka se uglavnom održavaju procesima tlačne natriureze. Taj proces ponavlja se svaki put kad bubrežne krvne žile zabilježe nagli porast sistemskog arterijskog tlaka što dovodi do povećane ekskrecije natrija i posljedičnog gubitka ekstracelularne tekućine čime se uspješno snizi AT (39). Patofiziološke promjene u KBB uzrokuju smanjenje broja nefrona i poremećaj u tubularnoj izmjeni tekućina pri čemu se snižava ekskrecija natrija. Takve promjene onemogućavaju primjeren diuretski odgovor koji je inače prisutan u tlačnoj natriurezi i samim time stvara se nesposobnost bubrega da efektivno smanje AH. Tome u prilog govori i teza o sol osjetljivoj AH. Osjetljivost na sol nesposobnost je bubrega da primjereno odgovore na visoke razine soli u krvi što često dovodi do nekontrolirane AH koja se češće pojavljuje kod starijih pacijenata, u odmaklim stadijima KBB-a i kod Afroamerikanaca (40).

Drugi patofiziološki proces koji ima važnu ulogu u AH povezanoj s KBB-om je pojačana aktivnost RAAS-a. Aktivnost tog sustava u velikoj je mjeri posredovana bubregom jer on izlučuje renin kao odgovor na smanjenu bubrežnu perfuziju. To naposljetku dovodi do

pojačanog lučenja angiotenzina II koji uzrokuje vazokonstrikciju, sekreciju aldosterona i povećanu simpatičku aktivnost (41). Prekomjerno otpuštanje renina, koje je vjerojatno usko povezano s bubrežnom ishemijom, je najvjerojatniji uzrok abnormalne aktivnosti RAAS-a (42). Brojne studije dokazale su korisnost lijekova koji blokiraju aktivnost RAAS-a i na taj način smanjuju AT, proteinuriju i usporavaju napredovanje bubrežne bolesti (41). Pacijenti koji boluju od KBB-a također imaju neprimjereno povišenu aktivnost simpatičkog sustava. Točan mehanizam nastanka prekomjerne aktivnosti simpatičkog sustava nije poznat ali smatra se da promjene u RAAS-a, bubrežna ishemija i inhibicija dušikovog oksida imaju važnu ulogu u simpatičkoj hiperaktivnosti (14). Prekomjerna simpatička stimulacija sudjeluje kao začetnik mnoštva negativnih procesa među kojima su najvažniji povišenje AT i progresija KBB-a (43).

Endotelin 1 je peptid koji služi kao posrednik u mnoštvu kompleksnih reakcija koje imaju širok spektar vazokonstrikcijskih i vazodilatacijskih sistemskih učinaka. Endotelin povisuje AT, medijator je upale i fibroze. Povišene razine endotelina pronalaze se kod osoba s AH-om i KBB-om. Istraživanja su pokazala da određene razine endotelina sudjeluje u regulaciji ekskrecije natrija u sabirnim kanalićima na negativan način tako što smanjuju izlučivanje i imaju važnu ulogu u AH-u povezanoj s KBB-om (44). Također istraživanja su pokazala smanjenu produkciju dušikovog (II) oksida u osoba oboljelih od KBB-a. Razni čimbenici pridonose nedostaku dušikovog oksida uključujući endotelnu disfukciju, povećanu razinu inhibitora sintaze dušikovog (II) oksida i smanjene razine arginina (45). Te na kraju, pojedini lijekovi koji se u liječenju KBB-a mogu kao nuspojavu prouzročiti AH, posebice eritropoetin stimulirajući lijekovi. Najvjerojatnije je to rezultat povišene razine hematokrita i viskoznosti krvi, ali moguće je da je djelomičan razlog povećana proizvodnja tromboksana, vazokonstrkcijskog prostaglandina (40).

Pacijenti na hemodijalizi predstavljaju populaciju koja je posebno osjetljiva na ekstracelularno volumno preopterećenje. S obzirom na minimalne mogućnosti izlučivanja natrija u odnosu na zdravu populaciju, ravnoteža natrija postiže se osiguravanjem da je tijekom dijalize uklonjena jednaka količina tekućina koja je nastala u međudijaliznom razdoblju ukoliko to stanje bolesnika dozvoljava. Također nastoji se smanjiti prijenos natrija iz dijalizata putem difuzije. Održavanje te ravnoteže sprječava daljni razvoj volummnog preopterećenja, ali ne osigurava da će pacijent biti euvolemičan na kraju dijalize (46). Posljedice ekstracelularnog volumnog preopterećenja uključuju povećanje srčanog minutnog volumena i vaskularnog otpora što oboje pridonosi povećanju AT. (37)

3.3. Kliničke karakteristike hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Dijagnoza arterijske hipertenzije, uspješnost liječenja, procjena kardiovaskularnog rizika i epidemiološki podaci tradicionalno su bili bazirani na mjerenjima arterijskoga tlaka u liječničkim ordinacijama s pomoću klasičnoga živina tlakomjera. Spoznaje o varijabilnosti tlaka, o utjecaju ambijenta ordinacije i prisutnosti medicinskog osoblja na izmjerene vrijednosti (efekt bijele kute), ali i toksičnost žive živinih tlakomjera, doveli su do sve raširenije upotrebe kućnog mjerenja tlaka samomjeračima (MATS) i kontinuiranoga 24-satnog mjerenja arterijskoga tlaka (KMAT). Kombinirana primjena svih triju načina mjerenja omogućava točniju klasifikaciju i precizniji dijagnostički i terapijski algoritam (47). KMAT neinvazivna je metoda mjerenja AT. Tlak se mjeri kontinuirano, u točno određenim vremenskim intervalima kroz 24 sata, čime se dobiva ispravnija vrijednost kretanja AT tijekom dana, ali i noću, prilikom obavljanja svakodnevnih aktivnosti u pacijenta poznatom okruženju. Mnogobrojne studije i smjernice potvrđuju kako je KMAT najznačajniji prediktor budućih srčanožilnih događaja i oštećenja organa (48). Indikacije za provođenje KMAT su sumnja na „sindrom bijele kute“, sumnja na maskiranu hipertenziju, evaluacija noćnog kretanja AT te pacijenti koji imaju oštećenje ciljnih organa unatoč kontroliranom AT prema MATS-u i ordinacijski mjerenom (32). Noćna mjerenja AT od posebno su važnosti kod pacijenata s AH povezanom s KBB-om. U normotenzivnih pojedinaca tlak će u spavanju biti niži nego u budnom stanju, što predstavlja fiziološki cirkadijalni ritam kretanja AT. Pacijente kod kojih KMAT pokazuje takvu vrstu kretanja tlaka nazivamo dipperima (49). Pacijenti kojima AT ne padne za 10% u odnosu na dnevni prosjek nazivamo nondipperima. Nondipperi se puno češće javljaju među pacijentima kojii boluju od KBB-a (50). Noćna hipertenzija je snažan prediktor nepovoljnjih kardiovaskularnih ishoda i zatajenja bubrega. Istraživanje iz 2011.godine pokazalo je kako uzimanje dodatnog antihipertenzivnog lijeka prije spavanja smanjuje smrtne ishode uzrokovane SŽB-a poput infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog inzulta (51).

3.4. Antihipertenzivna terapija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Kronični bubrežni bolesnici s AH imaju povišeni srčanožilni i bubrežni rizik i procjena istih ključna je u pristupu i liječenju AH u ove skupine bolesnika. Srčanožilni rizik od mikroalbuminurije (izlučivanje urinom 30-300 mg albumina na dan) veći je nego srčanožilni rizik od hiperkolesterolemije, dijastoličkog tlaka ili pušenja. Smjernice za liječenje AH

pojedinih stručnih društava preporučuju mjerenja albuminurije i serumskog kreatinina (eGFR – procijenjene brzine glomerularne filtracije) radi procjene dodatnog rizika (8,32,52). JNC 8 smjernice za AH kod pacijenata starijih od 18 godina s KBB-om preporučuju ciljani AT <140/90 mm/Hg bez obzira na stadij KBB ili proteinuriju (52). Prema KDIGO smjernicama iz 2012.g. također se preporučuje AT <140/90 mm/Hg u većine pacijenata s KBB-om. Pacijentima s proteinurijom >30mg/dan preporučuju se nešto niže vrijednosti AT <130/80mm/Hg. Za pacijente kojima je transplantiran bubreg također preporučuju vrijednosti AT <130/80 mm/Hg (8).

Rezistentna AH, je nekontrolirana AH unatoč primjeni najmanje tri antihipertenzivna lijeka, od kojih je jedan tijazidski diuretik u optimalnim dozama, i 2 do 3 puta je češća u pacijenata s KBB-om. Rezistentna AH povezana je s većim srčanožilnim rizikom i smrti od bubrežnih bolesti (43). Nekontrolirani AT značajno je povezan s bržom progresijom KBB-a. U istraživanju provedenom 2012. godine, pacijenti kojima je sistolički AT iznosio 140-149 mm/Hg imali su povećani rizik za razvoj završnog stadija KBB.a, dok se kod onih osoba kojima je sistolički AT iznosio >150 mm/Hg taj rizik udvostručio (53).

Proteinurija je često prisutna kod pacijenata koji boluju od AH povezane s KBB-om i predstavlja važan čimbenik rizika za daljnju progresiju bolesti. Upotreba određenih antihipertenzivinh lijekova, posebice ACE inhibitora i ARB-a, dovodi do smanjenog izlučivanja proteina mokraćom što je povezano s boljim bubrežnim i srčanožilnim ishodom (54). Istraživanje je pokazalo 50% smanjenje albuminurije u prvih 6 mjeseci liječenja antihipertenzivima što dovodi do 45% smanjenja rizika za razvoj završnog stadija KBB-a (55).

Na kraju, bitno je postići ravnotežu između pozitivnog učinka antihipertenzivne terapije na smanjenje srčanožilnog rizika i mogućih nuspojava uzrokovanih lijekovima i povećanih troškova samog liječenja. Također potrebno je imati na umu da prekomjerna sniženje AT kod bolesnika s KBB-om može uzrokovati smanjenu cerebralnu perfuziju, smanjenu perfuziju srca kao i mogućnost razvoja akutnog bubrežnog zatajenja (6).

3.4.1. Nefarmakološka antihipertenzivna terapija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Preventivne mjere za hipertenzivnu nefropatiju iste su kao i za srčanožilne bolesti . To nimalo ne iznenađuje jer isti mehanizmi uzrokuju oštećenja bubrega, srca i krvnih žila. Iz toga se lako može zaključiti da su smanjena GFR i proteinurija zapravo bubrežne manifestacije

generalizirane krvožilne bolesti. Preventivne mjere koje iz toga slijede su smanjen unos kuhinjske soli, održavanje normalne tjelesne mase i umjerena fizička aktivnost (15). Nefarmakološka antihipertenzivna terapija trebala bi biti prvi korak u liječenju AH općenito, a sukladno s time i AH u KBB-u. Temelj nefarmakološke terapije trebale bi biti promjene prehrambenih navika. Prehrana bogata voćem i povrćem sa smanjenim unosom zasićenih i nezasićenih masnih kiselina može dovesti do smanjena AT za 10 mm/Hg. Povećani unos kalija za 3 do 4 g/dan i smanjeni unos natrija < 1,5 g/dan također pridonosi smanjenju AT iako je potreban oprez kod unosa većih količina kalija koje mogu uzrokovati hiperkalemiju kod bolesnika u uznapredovalim stadijima KBB-a. Smanjeni unos natrija također je povezan sa smanjenom proteinurijom (3). Visoki unos natrija > 4,5 g/dan jasno pokazuje povezanost sa značajnom proteinurijom i smanjenom bubrežnom funkcijom (56). Smanjeni unos alkohola na 2 pića/dan za muškarce i 1 piće/dan za žene također pozitivno utječe na kontrolu AT. Smanjenje mase u pretilih može sniziti AT do 5 mm/Hg za svakih 5 kg koje izgubi. Kod pacijenata koji boluju od apneje u snu liječenje CPAP metodom također pridonosi snižavanju AT. Tjelesna aktivnost vrlo je važan čimbenik u regulaciji AT. Sadašnje preporuke su 90 – 150 min aerobne tjelovježbe tjedno (3).

Potrebno je spomenuti još jedan oblik nefarmakološke antihipertenzivne terapije koji koristi invanzivniji pristup liječenju same bolesti. Renalna denervacija uključuje radiofrekventnu ablaciju živčanog spleta koji inervira bubrežnu arteriju. Istraživanja su pokazala kako se renalnom denervacijom postiže smanjene sistoličkog AT za 7 mm/Hg, smanjenje proteinurije i usporenje progresije KBB-a (3).

3.4.2. Farmakološka antihipertenzivna terapija u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Postizanje optimalnog AT kod pacijenata s KBB-om često predstavlja vrlo zahtjevan zadatak. Prilikom individualizacije terapije treba uzeti u obzir postojeće komorbiditete, prisutnost kardiovaskularnog rizika, dob, spol i etničku pripadnost svakog pacijenta. Korištenje dugodjelujućih lijekova s malo nuspojava koji se međusobno razlikuju prema mehanizmu djelovanja uspješno povećava izlučivanje natrija i inhibira prekomjerno djelovanje simpatičkog živčanog sustava i RAAS-a te se na taj način postiže sinergistički farmakološki učinak (6).

ACE inhibitori i ARB postali su temelj u terapiji AH povezane s KBB-om. Brojna istraživanja pokazala su kako imaju renoprotektivno djelovanje kod hipertenzivnih pacijenata s KBB-om, posebice kod onih u kojih je prisutna patološka proteinurija. Preporučuju se kao prvi izbor u

terapiji AH kod pacijenata koji imaju KBB s proteinurijom ili bez nje. ACE inhibitori i ARB smanjuju proteinuriju za 30 – 35 %, usporavaju napredovanje bubrežne bolesti i vrlo učinkovito snižavaju AT (54). Također, prije se smatralo kako su ARB korisniji kod pacijenata s dijabetesom tip 2, a sada se smatra da su ACE inhibitori podjednako učinkoviti kod te skupine pacijenata. ONTARGET istraživanje iz 2008. godine proučavalo je kombiniranu terapiju AH ACE inhibitorima i ARB. Iako ta kombinacija vrlo učinkovito smanjuje proteinuriju, korist te kombinacije puno je manja od njezinih nuspojava. Te nuspojave uključuju hiperkalemiju, hipotenziju i pogoršanje GFR-a što je dovelo do toga da se prema sadašnjim preporukama ne preporučuje kombinirana terapija ACE inhibitorima i ARB-a (57).

Blokatori kalcijevih kanala smatraju se drugom linijom terapije kod svih pacijenata s KBB-om. Nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (diltiazem i verapamil) preporučuju se pacijentima koji imaju proteinuriju zato što je dokazano da imaju značajan antiproteinurički učinak za razliku od dihidropiridinskih blokatora kalcijevih kanala (dugodjelujući nifedipin, amlodipin, lerkadipin, lacidipin). Istraživanja su pokazala da nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala smanjuju izlučivanje proteina putem bubrega za 30 do 39 % (58). Osim toga, kombinacija ACE inhibitora i blokatora kalcijevih kanala pokazala se učinkovitija u smanjenju srčanožilnog rizika i poboljšanju bubrežne funkcije od kombinacije koja sadrži ACE inhibitor i diuretik (50).

Diuretici su izuzetno potrebni lijekovi u liječenju KBB-a jer je retencija tekućine i pojava edema česta komplikacija koja se javlja kod takvih pacijenata. Uobičajeno je da tijazidski diuretici, koji su prvi izbor kod terapije diureticima postaju manje učinkoviti kad se GFR smanji ispod 30 ml/min/1,73m² i tada su diuretici Henleove petlje lijek izbora. Diuretici se smatraju prvom linijom terapije AH kod pacijenata s KBB-om samo kada je jasno prisutan edem i hipervolemija. Titriranje terapije tim lijekovima treba se provoditi dok se ne postigne zadovoljavajući AT ili ne postigne „suha težina“ što predstavlja normalnu tjelesnu masu bez prisutnosti viška tekućine u tijelu pri kojoj bi dodatan gubitak tekućine uzrokovao simptome poput mišićnih grčeva, hipotenzije, ili pogoršanja bubrežne funkcije u nedijaliziranih bolesnika. Kad edem nije prisutan, diuretici se smatraju drugom linijom terapije kod pacijenata s proteinurijom te drugom ili čak trećom linijom terapije kod pacijenata bez proteinurije (36). Laboratorijsko monitoriranje nužno je kod provođenja liječenja diureticima posebice kod osoba koje boluju od KBB-a jer mogu uzrokovati poremećaje acidobazne ravnoteže, poremećaje razine elektrolita, hiperuricemiju i pogoršanje bubrežne funkcije (59).

Beta – blokatori su često korišteni lijekovi u liječenju AT u općoj populaciji, ali se zapravo koriste samo u 20 – 30 % pacijenata s KBB-om. Teorijska korist u propisivanju beta – blokatora kod pacijenata koji boluju od KBB postoji s obzirom na to da oni smanjuju prekomjernu aktivnost simpatičkog sustava koji je česta u toj populaciji. Ograničeni broj istraživanja koji se proveo uspoređujući ishod bubrežne bolesti kod primjene terapije beta – blokatorima pokazao je redukciju mikroalbuminurije i smanjenje srčanožilnog rizika (60). Druga istraživanja doduše nisu pokazala značajnu razliku u usporedbi s drugim skupinama antihipertenzivima (61). Prema KDIGO smjernicama beta – blokatori preporučuju se kao treća linija terapije kod AH povezane s KBB-om, ako već nisu indicirani i propisani za liječenje ishemične bolesti srca ili zatajenja srca (8).

Antagonisti aldosterona također su pokazali antiproteinurički učinak u KBB-u djelujući samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima (62). Vrlo su prihvatljiva opcija u liječenju rezistentne AH povezane s KBB-om zbog značajnog sniženja sistoličkog AT čak do 14 mm/Hg (63). S druge strane, postoji visoki rizik od razvoja nuspojava kod te skupine lijekova ako je GFR manji od 45 ml/min/1,73 m², a uključuju hiperkalemiju i pogoršanje bubrežne funkcije. Neka istraživanja ipak ukazuju na sigurnost korištenja tih lijekova, posebno kod one skupine pacijenata koji blagu ili umjereno sniženu bubrežnu funkciju gdje mogućnost pojave hiperkalemije ne prelazi 1 % (64). S obzirom na navedeno preporuča se laboratorijsko praćenje parametara bubrežne funkcije i elektrolita kod uvođenja terapije i titracija doze lijeka (5).

Alfa – blokatori (prazosin – nisu registrirani u RH, doksazosin), simpatolitici s djelovanjem na središnji živčani sustav (SŽS) (klonidin – nije registriran u RH, metildopa) i izravni vazodilatatori (hidralazin – nije registriran u RH, minoksidil) koriste se u liječenju rezistentne nekontrolirane AH kada izostaje primjereni odgovor na sve druge skupine antihipertenziva ili kada su mogućnosti liječenja iz drugih razloga ograničene. Dokazano je da ti lijekovi uspješno snižavaju AT, ali nema puno istraživanja o dugoročnu kliničkom poboljšanju i ishodu bolesti, pogotovo kod pacijenata s KBB-om (65).

Među novijim mogućnostima liječenja AH povezane s KBB-om spominje se direktni inhibitor renina aliskiren. Istraživanja su pokazala da kad se aliskiren kombinira s drugom standardnom terapijom dolazi do smanjenja proteinurije i AT kod KBB-a (66). S druge strane ALTITUDE istraživanje iz 2012.godine koje je trebalo istražiti povezanost korištenja aliskirena s ACE inhibitorima i ARB naglo je prekinuto zbog povećanog rizika od razvoja SŽB-a i hiperkalemije te kombinacija tih lijekova se ne preporučuje. (67) Upotreba direktnih reninskih inhibitora ne

preporučuje se pacijentima čija je GF < 60 ml/min/1,73 m² (68). Sažetak cjelokupnog prikaza antihipertenzivne terapije u KBB nalazi se na tablici 5.

Tablica 5. Sažetak antihipertenzivne terapije u kroničnoj bubrežnoj bolesti

Prva linija terapije	**Druga linija terapije**	**Treća linija terapije**	**Rezistentna AH**
ACE inhibitor/ARB	Blokatori kalcijevih kanala	Beta - blokatori	Simpatolitici s djelovanjem na SŽS
	Diuretici	Antagonisti aldosterona	Alfa - blokatori
			Izravni vazodilatatori

Izvor. Prilagođeno prema Gargiulo, 2015.

*ACE inhibitori i ARB su uvijek prva linija terapije kad je prisutna proteinurija

**Diuretici se preporučuju kao prva linija terapije kad je prisutan edem, tijazidski diuretici u ranom stadiju KBB-a, a diuretici Henleove petlje u kasnijim stadijima, a kombinacija u slučaju rezistencije na diuretike Henleove petlje

3.4.3. Antihipertenzivna terapija u kroničnoj bubrežnoj kod bolesnika na dijalizi

Bolesnici na dijalizi čine populaciju koja predstavlja jedinstvene izazove u mjerenju AT i liječenju AH. Ostaje nejasno treba li se predijalitička ili postdijalitička mjerenja AT uzeti kao ona relevantna i referentna u određivanju AT unutar te skupine pacijenata budući da predijalitički sistolički tlak može precijeniti tlak za vrijeme dijalize za 10 mm/Hg, a postdijalitički može s druge strane podcijeniti tlak za vrijeme dijalize za 7 mm/Hg. S obzirom na nepouzdanost rezultata očitanja tlakova bolesnika koji su na dijalizi tijekom boravka u bolnici preporučuje se mjerenje AT kod kuće kao puno bolji dijagnostički ali i prognostički pokazatelj (69). Temeljeno na rezultatima istraživanja preporučuje se kako bi predijalitčki AT trebao iznositi ispod 140/90 mm/Hg dok bi postdijalitički AT trebao biti manji od 130/80 mm/Hg. Također, kod sistoličkog tlaka nižeg od 120 mm/Hg češći su smrtni ishodi koji su

većinom povezani s ozbiljnom disfunkcijom lijevog ventrikula (70). Izbor antihipertenzivnih lijekova kod pacijenata na dijalizi uglavnom je određen s prisutnošću komorbiditeta. Inhibitori RAAS-a smatraju se prvom linijom terapije jer vrlo učinkovito snižavaju AT i pomažu očuvanju preostale bubrežne funkcije. Uz to, dokazano je da inhibitori RAAS-a, a među njima osobito ACE inhibitori smanjuju masu lijevog ventrikula iako samo istraživanje unatoč redukcije mase nije pokazalo bolje preživljenje kod tih pacijenata (71). Po svemu sudeći, teško je kontrolirati AT kod bolesnika na dijalizi bez upotrebe ACE inhibitora. Blokatori kalcijevih kanala također su učinkoviti i dobro se podnose, a beta – blokatori koriste se kod pacijenata na dijalizi s disfunkcijom lijevog ventrikula i njihova upotreba nešto je učestalija nego kod populacije koja nije na dijalizi. (72).

4. ZAKLJUČAK

Povezanost između AH i KBB je neupitna, multifaktorijalna i vrlo kompleksna te itekako zahtijeva veliku pozornost i što kvalitetnije načine liječenja budući da od tih dviju bolesti boluje velik broj ljudi. AH uz dijabetičku nefropatiju glavni je uzrok nastanka KBB-a. S druge strane, u uznapredovaloj bubrežnoj bolesti gotovo uvijek će se kao jedan od komorbiditeta razviti AH. Prevalencija AH u KBB raste s pogoršanjem bubrežne funkcije. Iz te tvrdnje zapravo se može izvući rješenje problema. U idealnom slučaju to bi bila prevencija bolesti, promoviranje zdravijeg načina života i izbjegavanje rizičnih čimbenika koji pridonose razvoju bolesti poput smanjenog unosa kuhinjske soli, regulacije tjelesne mase, povećanje tjelesne aktivnosti i smanjeni unos alkohola. Zatim iznimno je važno usporiti progresiju već nastale bolesti. Tu je vrlo bitna farmakološka antihipertenzivna terapija. Sada postoji velik izbor lijekova koji povoljno djeluju na redukciju AT, a samim time i na razvoj štetnih učinaka koje uzrokuje nekontrolirana AH. Kao prva linija terapije u liječenju AH povezane s KBB-om ističu se ACE inhibitori i ARB posebno zbog njihovog povoljnog učinka na smanjenje albuminurije uspješno usporavajući razvoj KBB-a. Važno je naglasiti da ovi lijekovi imaju renoprotektivno djelovanje neovisno o sniženju AT odnosno njihovom antihipertenzivnom djelovanju. Lijekovi koje koristimo kao drugu liniju terapije čine blokatori kalcijevih kanala i diuretici. Važno je napomenuti kako su diuretici prvi izbor terapije kod bolesnika koji imaju edeme. U početnim fazama bolesti koriste se tijazidski diuretici, a u kasnijim fazama lijek izbora su diuretici Henleove petlje. Kao treća linija terapije koriste se beta – blokatori i antagonisti aldosterona dok se kod rezistentne AH mogu još upotrijebiti izravni dilatatori, alfa – blokatori i simpatolitci s izravnim djelovanjem na SŽS. Unatoč zaista sve modernijim i uspješnijim načinima liječenja, KBB i dalje predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Hemodijaliza ili peritonejska dijaliza kao posljednja linija terapije u završnom stadiju bolesti prilično smanjuje kvalitetu života, a transplantacijska medicina iako vrlo razvijena i uspješna u RH daleko je od idealnog dugoročnog rješenja. Stoga je imperativ potaknuti ljude na promjenu životnih navika kako bi što više i kvalitetnije smanjili incidenciju dijabetesa i AH koji su glavni čimbenici rizika u razvoju KBB-a, a time incidenciju srčanožilnih i drugih bolesti.

5. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc. Živki Dika, dr.med. na iskazanom povjerenju, velikoj pomoći, suradnji i vremenu posvećenom izradi ovog diplomskog rada.

Hvala puno mojoj obitelji na iskazanoj bezuvjetnoj ljubavi, podršci i pomoći prilikom svih dobrih i loših trenutaka kroz sve godine studiranja.

U Zagrebu, lipanj 2019.

Marko Manojlović

6. POPIS LITERATURE :

1. Klarić D. Terminalna bubrežna bolest, liječenje dijalizom i zbrinjavanje komorbiditeta. Acta medica Croatica. 2016;70(4-5):241-247.
2. Alani H, Tamini A, Tamini N. Cardiovascular co – morbidity in chronic kidney disease: current knowledge and future research needs. World J Neprhol. 2014 Nov 6;3(4):156-68.
3. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: core curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019 Mar 19. pii: S0272-6386(19)30094-0
4. Talreja H, Ruzicka M, McCormick BB. Pharmacological treatment of hypertension in patients with chronic kidney disease. Am J Cardiovasc Drugs. 2013 Jun;13(3):177-88.
5. Gargiulo R, Suhail F, Lerma EV. Hypertension and chronic kidney disease. Dis Mon. 2015 Sep;61(9):387-95.
6. Hamrahian SM. Management of hypertension in patients with chronic kidney disease. Curr Hypertens Rep. 2017 May;19(5):43.
7. Pavlović D, Josipović J. Kronična bubrežna bolest. Medix 2012;18(98/99),134-137.
8. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. 2013 Vol. 3, No. 1.
9. Skorecki K i sur. Chronic renal failure. U: Kaspar DL i sur. (ur.) Harrison's principles of internal medicine, šesnaesto izdanje. New York: McGraw-Hill. 2005.
10. Levey AS i sur. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, clasiffication and stratification. Ann Intern Med. 2003;139(2),137-147.
11. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS i sur. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic rewiew and meta – analysis. PLoS One. 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
12. Kos I, Prkačin I. Dijabetička nefropatija kao uzrok kronične bubrežne bolesti. Acta Medica Croatica. 2014;68(4-5):375-380.
13. Whaley-Canneli A, Nistala R, Chaudhary K. The importance of early identification of chronic kidney disease. Missouri Med 2011;108:25-8.
14. Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, Koomans HA, Blankenstijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance and treatment. Kidney Int. 2004 May;65(5):1568-76.

15. Čala S. Kronična bubrežna bolest i arterijska hipertenzija. Medicus 2007;16(2),219-225.
16. Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. Med Clin North Am 2005;89:587-611.
17. Foley RN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: clinical outcome and risk factors. Adv Ren Replace Ther 1997;4:234-248.
18. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC i sur. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. Kidney Int 1995;47:186-192.
19. Goldsmith DJ, Covic A. Coronary artery disease in uremia: Etiology, diagnosis, and therapy. Kidney Int 2001;60:2059-2078.
20. Pavlović-Kentera V, Clemons GK, Djukanović L, Biljanović- Paunovic L. Erythropoietin and anemia in chronic renal failure. Exp Hematol 1987;15:785-789.
21. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. Nephrol Dial Transplant 2000;15 Suppl 3:14-18.
22. Jones M, Ibels L, Schenkel B, Zagari M. Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis. Kidney Int 2004;65:757-767.
23. Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. J Am Soc Nephrol 2001;12:2181-2189.
24. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. Ann Intern Med 1999;131:363-375.
25. Mann JF, Sheridan P, McQueen MJ, Held C, Arnold JM, Fodor G i sur. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in people with chronic kidney disease--results of the renal Hope-2 study. Nephrol Dial Transplant 2008;23:645-653.
26. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. Risk Factor Intervention Study Group. Am J Cardiol 1997;80:164-169.
27. Persson F, Rossing P, Hovind P, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tarnow L i sur. Endothelial dysfunction and inflammation predict development of diabetic nephropathy in the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Micro- albuminuria (IRMA 2) study. Scand J Clin Lab Invest 2008;68:731-738.

28. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. J Am Soc Nephrol 2001;12:1549-1557.
29. Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Coronary artery disease in end-stage renal disease: no longer a simple plumbing problem. J Am Soc Nephrol 2003;14:1927-1939.
30. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C i sur. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. JAMA 2005;293:1737-1745.
31. Fisher NDL, Williams GH, Hypertensive vascular disease, U: DL Kasper i sur. (ur.) Harrison's principles of internal medicine, šesnaesto izdanje. New York: McGraw-Hill. 2005.
32. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M i sur. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39:3021-3104.
33. Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. Adv Chronic Kidney Dis. 2015 Mar;22(2):116-22.
34. Briasoulis A, Bakris GL. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. Curr Cardiol Rep 2013;15:340.
35. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF i sur. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet 2013 Jul 27;382(9889):339-52.
36. Mann JFE. Overview of hypertension in acute and chronic kidney disease. Dostupno na www.uptodate.com (29.3.2019.)
37. Van Buren PN. Evaluation and Treatment of Hypertension in End-Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. Curr Cardiol Rep. 2016;18:125
38. Izvještaj za 2014.godinu – Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije www.hdndt.org
39. Wilcox CS. Pathogenesis of hypertension. Elsevier 2014:584-589.
40. Khwaja Z, Wilcox CS. Role of kidneys in resistant hypertension. Int J Hypertens. 2011;2011:143471.
41. Viazzi F, Leoncini G, Pontremoli R. Antihypertensive treatment and renal protection: the role of drugs inhibiting the renin – angiotensin – aldosterone system. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2013;20(4):273-282.

42. Tedla FM, Brar A, Browne R, Brown C. Hypertension in chronic kidney disease: navigating the evidence. Int J Hypertens 2011;2011:132405
43. Borelli S, De Nicola L, Stanzione G, Conte G, Minutolo R. Resistant hypertension in nondialsys chronic kidney disease. Int J Hypertens. 2013;2013:929183
44. Kohan DE. Endothelin, hypertension and chronic kidney disease: new insights. Curr Opin nephrol Hypertens. 2010;19(2):134-139.
45. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2008;294(1):F1-F9.
46. Wabel P, Moissl U, Chamney P, et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:2965–71.
47. Vrdoljak A, Željković Vrkić T, Kos J, Vitale K, Premužić V, Laganović M i sur. Mjerenje arterijskog tlaka – ne mari za male stvari i ostat će male stvari?! Preporuke Hrvatskog referalnog centra za hipertenziju centra izvrsnosti Europskog društva za hipertenziju. Liječnički vjesnik. 2014;136(1-2):0-0.
48. Jelaković A, Kos J, Mihaljevič D i sur. Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT) u svakodnevnoj praksi. MEDIX. 2018;130:107-114.
49. Grosman E. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. Diabetes Care. 2013;36(Suppl 2):S307-11.
50. Huan Y, Townsend RR. Evaluation and management of hypertension. Elsevier 2014:590-600.
51. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. J Am Soc Nephrol. 2011;22(12):2313-2321.
52. James PA, Oparil S, Carter BL i sur.2014 Evidence – based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eight Joint National Commitee (JNC8). J Am Med Assoc. 2014;11(5):507-520.
53. Peralta CA, Norris KC, Li S i sur. Blood pressure components and end – stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Arch Intern Med. 2012;172(1):41-47.
54. Bakris GL. Slowing neprhopathy progression: focus on proteinuria reduction. Clin J AM Soc Nephrol. 2008;3(Suppl 1):S3-S10.
55. Ravera M, Re M, Deferrari L, Vettoretti S, Deferrari G. Importance of blood pressure control in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2006;17(Suppl 2):S98-103.

56. Smyth A, O' Donnell MJ, Yusuf S, Clase CM, Koon TK, Canavan M i sur. Sodium intake and renal outcomes: a systematic review. Am J Hypertens. 2014;27(10):1277-1284.
57. Yusuf S, Teo KK, Pogue J i sur. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358(15):1547-1559.
58. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis – McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on marker of nephropathy progression. Kidney Int. 2004;65(6):1991-2002.
59. Greenberg A. Diuretic complications. Am J Med Sci. 2000;319(1):10-24.
60. Tomiyama H, Yamashima A. Beta – blockers in the management of hypertension and/or chronic kidney disease. Int J Hypertens. 2014;2014:919256.
61. Wright JT Jr., Bakris GL, Greene T i sur. Effect of blood pressure lowering antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. J Am Med Assoc. 2002;288(19):2421-2431.
62. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Seghal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta – analysis. Clin J Am Nephrol. 2008;4(3):542-551.
63. Khosla N, Kalatzidis R, Bakris GL. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. Am J Nephrol 2009;30(5):418-424.
64. Edwards NC, Steeds RP, Chue CD, Stewart PM, Ferro CJ; Townend JN. The safety and tolerabilityof spironolactone in patients with mild to moderate chronic kidney disease. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(3):447-454.
65. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL i sur. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO practice guideline for management of blood pressure in CKD. Am J Kidney Dis. 2013;62(2):201-213.
66. Morishita Y, Kusano E. Direct renin inhibitor: aliskiren in chronic kidney disease. Nephrourol Mon. 2013;5(1):668-672.
67. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ i sur. Cardio – renal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012;367(23):2204-2213.
68. Riccioni G. The role of direct renin inhibitors in the treatment of the hypertensive diabetic patient. Ther Adv Endocrinol Metab. 2013;4(5):139-145.
69. Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(6):1228–34.

70. Jindal K, Chan CT, Deziel C, et al. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol. 2006;17(3 Suppl 1):S1–27.
71. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, et al. Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hyper- trophy of dialyzed uremic patients independently from hypo- tensive effects. Am J Kidney Dis. 1997;30(5):659–64.
72. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two- year survivalin dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2003; 41(9):1438–44.

7. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Virovitici 26.4.1994.g. Od 2001. do 2009.g. pohađao sam Osnovnu školu Ivane Brlić – Mažuranić u Virovitici. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja redovno sam sudjelovao na brojnim natjecanjima u znanju i sportu i bio sam nominiran za najučenika i najsportaša škole. Također sam završio Osnovnu glazbenu školu Jan Vlašimsky gdje sam svirao harmoniku. Od 2009. do 2013.g. pohađao sam opću gimnaziju u Gimnaziji Petra Preradovića u Virovitici završvši sve razrede s odličnim uspjehom. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja aktivno sam se bavio sportom, ponajviše košarkom i tenisom.

2013.g. upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu. U akademskoj godini 2014./15. bio sam demonstrator na katedri za Anatomiju. Aktivno govorim engleski jezik iz kojeg sam položio C1 razinu te poznajem osnove njemačkog i talijanskog jezika.