

# Antihipertenzivna terapija u kroničnih bubrežnih bolesnika

---

**Jaković, Veronika**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*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:105:785552>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Veronika Jaković**

**Antihipertenzivna terapija u kroničnih  
bubrežnih bolesnika**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Veronika Jaković**

**Antihipertenzivna terapija u kroničnih  
bubrežnih bolesnika**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2016.**

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 dr.sc. Živke Dika, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## **POPIS SKRAĆENICA**

ACE inhibitori - inhibitori angiotenzin - konvertirajućeg enzima

ACR - omjer albumina i kreatinina (engl. albumin - to - creatinine rate)

AH - arterijska hipertenzija

ARBs - blokatori angiotenzinskog receptora = sartani (engl. angiotensin II receptor blockers)

AT - arterijski tlak

CNI - kalcineurinski inhibitori (engl. calcineurin inhibitors)

CT - kompjuterizirana tomografija (engl. computed tomography)

CYP- citokrom P450 enzim (engl. cytochrome P450)

GF - glomerularna filtracija

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

KBB - kronična bubrežna bolest

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

PD - peritonejska dijaliza

RAS - renin - angiotenzinski sustav

RAAS - renin - angiotenzin - aldosteronski sustav

TGF beta - transformirajući čimbenik rasta beta (engl. transforming growth factor beta)

## **SADRŽAJ**

## **SAŽETAK**

## **SUMMARY**

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. TEMELJNE KARAKTERISTIKE KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI.....</b>	<b>3</b>
2.1. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti.....	3
2.2. Epidemiologija kronične bubrežne bolesti.....	6
2.3. Patofiziologija kronične bubrežne bolesti.....	6
<b>3. HIPERTENZIJA I KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST .....</b>	<b>7</b>
3.1. Epidemiologija hipertenzije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. 8	
3.2. Patofiziologija hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti.....	8
3.3. Mjerenje arterijskog tlaka.....	11
<b>4. ANTIHIPERTENZIVNA TERAPIJA U KRONIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI ....</b>	<b>12</b>
4.1. Osobitosti antihipertenzivne terapije u KBB.....	13
4.2. Izbor antihipertenzivne terapije u bolesnika s KBB i proteinurijom.....	14
4.3. Izbor antihipertenzivne terapije u bolesnika s KBB bez proteinurije .....	15
4.4. Izbor antihipertenzivne terapije u bolesnika na dijalizi .....	16
4.5. Izbor antihipertenzivne terapije nakon transplantacije bubrega .....	17
4.6. Nuspojave antihipertenzivne terapije u KBB .....	19
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>21</b>
<b>6. ZAHVALE.....</b>	<b>22</b>
<b>7. POPIS LITERATURE .....</b>	<b>23</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>34</b>

## **SAŽETAK**

### **Antihipertenzivna terapija u kroničnih bubrežnih bolesnika**

**Autor: Veronika Jaković**

Kronična bubrežna bolest (KBB) je bolest u kojoj dolazi do progresivnog i trajnog oštećenja funkcije bubrega. Najčešće bolesti koje u razvijenim zemljama uzrokuju KBB su šećerna bolest, arterijska hipertenzija (AH) i glomerulonefritisi.

Budući da su šećerna bolest i AH najčešći uzorci KBB, posljedično povećanju njihove učestalosti, povećava se i učestalost KBB.

Trajno povišenje sistoličke ( $\geq 140$  mmHg), dijastoličke ( $\geq 90$  mmHg) ili obiju vrijednosti arterijskog tlaka (AT) u mirovanju definira se kao AH. U 90-95% slučajeva se radi o primarnoj AH čiji uzrok je nepoznat. Sekundarnom AH naziva se AH poznata uzroka, a jedan od najčešćih uzroka je KBB. Važno je istaknuti da AH može biti uzrok i posljedica KBB. Stoga je vrlo važno pravovremeno dijagnosticirati i liječiti kako KBB, tako i AH. Poznato je da sniženje AT ima zaštitni učinak na bubrege i usporavanje progresije KBB. Uz medikamentozno liječenje AH u KBB, ne smije se zaboraviti i važna uloga nefarmakoloških mjera koje uključuju smanjen unos soli, smanjenje tjelesne mase te prestanak pušenja.

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

## **SUMMARY**

### **Antihypertensive therapy in chronic kidney disease patients**

**Author: Veronika Jaković**

Chronic kidney disease (CKD) is a disease characterized by progressive and permanent decrease in functioning of the kidneys. The most common diseases which in more developed countries cause CKD are diabetes, arterial hypertension (AH) and glomerulonephritis. Considering the fact that diabetes and AH are the most common causes of CKD, with the increase of their frequency, there is consequently the increase in the incidence of CKD as well.

Sustained increase in systolic ( $\geq 140$  mmHg), diastolic ( $\geq 90$  mmHg) or both blood pressures (BP) at rest is defined as AH. In 90-95% of the cases we are dealing with primary AH, the cause of which is unknown. Secondary AH is known as AH of a known cause, and one of the most common causes is CKD. It is important to emphasize that AH can be the cause, but also the consequence of CKD. Therefore, it is very important to promptly diagnose and treat CKD as well as AH. Recent studies have shown that BP decrease has a protective effect on the kidney and slows down the progression of CKD. In addition to the antihypertensive therapy, we should not forget the important role of non-pharmacological measures such as weight loss, reduced salt intake and smoking cessation.

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



## 1.UVOD

Vodeći čimbenik rizika za sveukupnu smrtnost u svijetu i najveći javnozdravstveni problem današnjice, kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim zemljama svijeta je AH. Istraživanja su pokazala da je 2000. godine 1/4 svjetske odrasle populacije, odnosno oko milijardu ljudi imalo AH (Kearney i sur., 2005). Prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2015. godine povišen sistolički arterijski tlak bio uzrokom 10,4 milijuna smrti (Murray, 2015). U Hrvatskoj je 2003.godine zabilježeno da 44,2% stanovništva ima AH, što znači da imaju AT  $\geq 140/90$  mmHg ili uzimaju antihipertenzivnu terapiju (Hrabak-Žerjavić i sur., 2010:102). Prema rezultatima studije "Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj (EH-UH)" učestalost AH u Hrvatskoj je iznosila 37,5% (Jelaković i sur., 1999; Jelaković i sur., 2001). KBB, uz već navedenu AH, predstavlja široko rasprostranjen javnozdravstveni problem koji bilježi porast pojavnosti i učestalosti (Gansevoort i sur., 2013; Lopez i sur., 2014). Procjenjuje se da 8-16% svjetske populacije ima KBB (Jha i sur., 2013). Porast učestalosti KBB može se objasniti epidemijom šećerne bolesti, AH i pretilosti u svijetu kao najvažnijih čimbenika rizika za razvoj KBB (Gansevoort i sur., 2013). Iako AH je jedan od najvažnijih čimbenika rizika za razvoj KBB, nema jasnih dokaza koji pokazuju da sniženjem AT se smanjuje rizik za nastanak KBB (Turner i sur., 2012). Bez obzira na trenutno ograničene podatke većina stručnjaka preporuča obavezan probira svih hipertoničara na postojanje bubrežne bolesti bez obzira na dob, uz strogu kontrolu i liječenje AH (Levey i sur., 2009; Lopez-Vargas i sur., 2013). U kroničnih bubrežnih bolesnika liječenje i kontrola AH su ključni jer se time usporava progresija KBB i smanjuje srčanožilni rizik (KDIGO, 2013). U slučaju terminalnog zatajenja bolesnici se liječe nadomještanjem bubrežne funkcije dijalizom ili transplantacijom, što predstavlja težak gubitak kvalitete i dužine života za oboljele, ali i financijsko opterećenje za zajednicu (Čala, 2007). Kako bi se smanjio broj bolesnika na dijalizi i transplantaciji, potrebno je poduzeti mjere prevencije s naglaskom namjere ranog otkrivanja i pravovremenog specifičnog liječenja KBB. Redovitom pretragom urina, odnosno određivanjem albuminurije ili proteinurije te procjenom glomerularne filtracije (GF), moguće je na vrijeme otkriti KBB. Lijekovi poput blokatora renin-angiotenzin-

aldosteronskog sustava (RAAS), inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) i blokatora angiotenzinskih receptora, odnosno sartana (ARBs), statina i blokatora kalcijevih kanala, neophodni su u zaustavljanju progresije KBB i sprječavanju kardiovaskularnih događaja (Pavlović i Josipović, 2012). Upravo navedeni načini liječenja AH u bolesnika s KBB su tema ovoga rada. U ovome radu će se najprije prikazati osnovna znanja i spoznaje o KBB i AH, a zatim liječenje AH u kroničnih bubrežnih bolesnika.

## 2. TEMELJNE KARAKTERISTIKE KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Abnormalnost bubrežne strukture ili funkcije te smanjenje GF < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> koje je prisutno tri ili više mjeseca i ima posljedice na zdravlje osobe definira se kao KBB (KDIGO, 2013). Potrebno je naglasiti da je vremensko ograničenje od tri mjeseca dogovoreno kako bi se definirala kronična bolest koja se razlikuje od akutnog oštećenja bubrega jer zahtjeva drugačije intervencije i ima drugačije ishode. Granična vrijednost GF od 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> je odabrana jer je to vrijednost koja iznosi 50% normalne vrijednosti u mladim muškaraca i žena, a koja je otprilike 125 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (KDIGO, 2013).

Tablica 1. Kriteriji za kroničnu bubrežnu bolest

<b>Znakovi oštećenja bubrega</b>	Albuminurija > 30 mg/dan
	Patološki sediment urina (npr. hematurija, eritrociti...)
	Abnormalnosti elektrolita uslijed tubularnog oštećenja
	Histološke abnormalnosti bubrega
	Strukturne abnormalnosti bubrega
	Transplantacija bubrega u anamnezi
<b>Smanjena GF</b>	GF < 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>
*Svaki od navedenih kriterija mora biti prisutan tri ili više mjeseca;	
*GF = glomerularna filtracija	

Izvor: Prilagođeno prema KDIGO, 2013

### 2.1. Klasifikacija kronične bubrežne bolesti

Prema smjernicama KDIGO 2012, preporuča se klasifikacija na temelju uzroka, stupnja GF i albuminurije. Moguća je i klasifikacija prema uzroku bubrežne bolesti, s obzirom na prisutnost ili odsutnost sistemske bolesti te temeljem patohistološkog nalaza tkiva bubrega. Prema stupnju GF, KBB se može klasificirati kako je navedeno u tablici 2 (KDIGO, 2013). Veličina GF je glavni kriterij za

određivanje stadija KBB. GF je komponenta ekskrecijske funkcije bubrega, ali je zapravo koristan pokazatelj cjelokupne funkcije bubrega jer se većom promjenom strukture i funkcije bubrega, mijenja i sama GF (Kumar i Clark, 2005).

Tablica 2. Klasifikacija prema GF

Kategorija GF	GF (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	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

Nalaz bubrežnog oštećenja u smislu proteinurije, patološkog sedimenta urina ili vezikoureteralnog refluksa, ali uz normalnu ili povišenu GF klasificira se 1. stadijem KBB (G1). U 1. i 2. stadiju (G1 i G2) bolesnici obično nemaju simptome ili imaju simptome koji su vezani uz osnovnu bolest. U tom slučaju, KBB se otkriva nalazom smanjene funkcije bubrega, odnosno nalazom klirensa kreatinina i pokusima koncentracije. Ako se GF dalje smanjuje, KBB može progredirati u 3. i 4. stadij te se očitovati i kliničkom slikom i 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. To je terminalno zatajenje bubrega, odnosno 5. stadij KBB, u kojem je život održiv jedino uz nadomjesno liječenje poput dijalize ili transplantacije bubrega (Levey i sur., 2003). Mjerenjem koncentracije albumina u mokraći, KBB se može klasificirati prema stupnju albuminurije (Tablica 3).

Tablica 3. Klasifikacija prema stupnju albuminurije

Kategorija	AER ( mg/24h)	ACR (mg/mmol)	ACR (mg/g)	Stadij
A1	< 30	< 3	< 30	Normalno do blago povišena
A2	30 – 300	3 – 30	30 - 300	Umjereno povišena
A3	> 300	> 30	> 300	Značajno povišena
*AER = albumin excretion rate, * ACR = albumin - to - creatinine rate				

Izvor: Prilagođeno prema KDIGO, 2013

Budući da je KBB definirana pomoću albuminurije i GF, stupanj progresije se određuje prema ta dva parametra. Prema tome, snižena GF i povišena albuminurija ukazuju na povećan rizik progresije i djeluju sinergistički (KDIGO, 2013). Važno je prepoznati da su male oscilacije GF uobičajene i nisu nužno pokazatelj progresije. O progresiji KBB se govori kada postoji pad u GF kategoriji (G1-G5). Određeni pad procijenjene GF se definira kao pad u GF kategoriji udružen s padom GF za 25% ili više u odnosu na početnu vrijednost. Važno je utvrditi je li pad u GF kategoriji udružen s određenim postotkom pada GF kako se male promjene koje uzrokuju pad u GF kategoriji ne bi krivo definirale kao pogoršanje (KDIGO, 2013). Smanjenje GF se može kretati u rasponu od 1 do 12 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/godišnje, ovisno o kontroli AT, proteinuriji i prisutnim komorbiditetima (Weir, 2002; Yu, 2003; Levey i sur., 2011). Brza progresija se definira kao konstantan pad GF minimalno za 5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/godišnje. Praćenje progresije je pouzdanije što je veći broj mjerenja serumskog kreatinina i što je duže razdoblje praćenja (KDIGO, 2013). Iako se u ovim definicijama ne spominje stupanj albuminurije, mnoga istraživanja su pokazala da je redukcija proteinurije uz pomoć antihipertenzivne terapije povezana sa sporijom progresijom bubrežne bolesti (Jafar i sur., 2003).

## 2.2. Epidemiologija kronične bubrežne bolesti

Vodeći uzrok terminalnog zatajenja KBB ( $GF < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) u većini razvijenih zemalja je dijabetička nefropatija, s učestalosti do 50% (Reutens i Atkins, 2011). Visoka učestalost dijabetičke nefropatije posljedica je kontinuiranog povećanja učestalosti šećerne bolesti u općoj populaciji kako u svijetu tako i u Hrvatskoj (Gansevoort i sur., 2013; Kos i Prkačin, 2015). U razvijenim zemljama incidencija hipertenzivne i dijabetičke nefropatije iznosi više od 100 novih slučajeva na milijun stanovnika (Levey i sur., 2003). Za Hrvatsku još nemamo točnih podataka, ali na temelju podataka iz registra nadomještanja bubrežne funkcije Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, procjenjuje se da kroničnu bubrežnu bolest ima oko 150 000 osoba (Jurčić, 2012).

## 2.3. Patofiziologija kronične bubrežne bolesti

Osim uzročnih bolesti, (šećerna bolest, AH, glomeronefritis itd.) oštećenju bubrega pridonose različiti patogeni čimbenici kao što su sustavna i intraglomerularna hipertenzija, proteinurija, imunokompleksi, opstrukcija i intravaskularna koagulacija (Skorecki i sur., 2005). U većine bolesnika može biti prisutno više patogenetskih čimbenika. Gotovo u svim bubrežnim bolestima, sekundarno su zahvaćene bubrežne krvne žile. Navedene promjene na krvnim žilama se mogu objasniti i kao uzrok i kao posljedica AH (Damjanov i sur., 2008). U KBB kompenzacijski mehanizmi održavaju ekskrecijsku i homeostatsku funkciju bubrega do smanjenja GF na  $15 \text{ mL/min/1,73m}^2$ . Takvo održavanje funkcije bubrega je moguće jer preostali, relativno normalni nefroni, funkcionalno i anatomski hipertrofiraju i preuzimaju funkciju propalih nefrona. Metabolička acidoza se pojavljuje kada je GF smanjena na  $20 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , dok se sposobnost dilucije i koncentracije urina gubi ranije. Važno je naglasiti da se zbog spomenute hipertrofije preostali nefroni oštećuju i posljedično tome, njihov broj se postupno smanjuje (Skorecki i sur., 2005). Nakon što neka bolest ošteti funkciju bubrega, sekundarni čimbenik može uzrokovati progresiju bubrežne funkcije. Sekundarni čimbenici mogu biti sustavna i intraglomerularna hipertenzija, glomerularna hipoperfuzija, hiperlipidemija, retencija fosfata, metabolička acidoza i drugi (Skorecki i sur., 2005).

Prekomjerna tjelesna masa (BMI 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>) i pretilost (BMI>30,0 kg/m<sup>2</sup>) koje su čest nalaz u bolesnika s šećernom bolešću, povećavaju incidenciju i progresiju KBB (Kramer i sur., 2010). Iako je mehanizam još nepoznat, poznato je da se smanjenjem tjelesne mase smanjuje proteinurija i poboljšava bubrežna funkcija (Josipović i sur., 2013). Mehanizam kojim glomerularna hipertenzija dovodi do oštećenja glomerula je poticanje tubularnih i mezangijskih stanica na lučenje citokina (TGF-β) i endotelina, koji povećavaju sintezu mezangijskog matriksa, glomerulosklerozu i intersticijsku fibrozu (Skorecki i sur., 2005). Proteinurija ima toksičan učinak na mezangij i tubularne stanice uslijed reapsorpcije proteina te stimulacije upalnih stanica i citokina (Kumar i Clark, 2005).

Patofiziološke spoznaje su otvorile nove mogućnosti liječenja kojima se usporava napredovanje KBB. Tako se primjenom lijekova koji blokiraju djelovanje renin-angiotenzinskog-aldosteronskog sustava (RAAS) te smanjuju sustavnu i intraglomerularnu hipertenziju može usporiti napredovanje KBB.

### **3. HIPERTENZIJA I KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST**

Davno se uočila dvostruka uzročna povezanost KBB i AH (Brenner i sur.,1988). Poznato je da je bubrežna bolest najčešći uzrok sekundarne AH. Što je viši stadij KBB, to je veća učestalost AH (Jones, 2003). Isto tako, poznato je da dugotrajna AH uzrokuje funkcionalne, ali i strukturne promjene bubrega. Neovisno o primarnom bubrežnom poremećaju, AH je važan čimbenik u progresiji bubrežne bolesti, u nekih i do njenog terminalnog zatajenja. AH dovodi do promjene endotela i povećane propusnosti glomerularne membrane. Promjene se u početku manifestiraju nakupljanjem različitih makromolekula u aferentnim arterijama koje povećavaju intraluminalni tlak. Posljedično povećanom intraluminalnom tlaku, dolazi do hipertrofije medije - hijalinoze i do smanjenja lumena arterija. U tom su reverzibilnom procesu prisutni stenoza lumena uz zadebljanje intime i edem, što kasnije može voditi ireverzibilnoj koncentričnoj fibrozi (Skorecki i sur., 2005). Ukoliko bubrežno oštećenje pravovremeno ne prepoznamo i neliječimo nastupiti će ireverzibilne promjena koje će rezultirati terminalnim zatajenjem bubrega.

### **3.1. Epidemiologija hipertenzije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću**

U otprilike 80 do 85% bolesnika s KBB prisutna je AH (Whaley-Connell i sur., 2008). Učestalost AH je veća u osoba s bubrežnim oštećenjem i normalnom GF u usporedbi s osobama bez bubrežnog oštećenja, i raste smanjenjem odnosno padom GF (Mann, 2014). Podaci NHANES III studije su pokazali da učestalost AH značajno raste s 45% na više 75% pri padu GF s 75 ml/min/1.73m<sup>2</sup> na < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (Jones, 2003). Prema zadnjim KDIGO smjernicama, KBB je čimbenik rizika ne samo za razvoj terminalnog stadija KBB, za akutnu ozljedu bubrega nego i za ukupno i srčanožilnu smrtnost (KDIGO, 2013). Prema ESH/ECS smjernicama za dijagnosticiranje i liječenje AH stadij 3. KBB nosi jednak rizik kao šećerna bolest, a 4. i 5. KBB stadij je ekvivalent koronarnoj bolesti za srčanožilne događaje i smrt (Mancia i sur., 2013).

Mnogi čimbenici koji mogu utjecati na povećanje učestalost AH u kroničnih bubrežnih bolesnika poput pretilosti, crne rase, sekundarnog hiperparatiroidizma, terapije eritropoetinom, imunosupresivima itd (Mann, 2014). Važno je za spomenuti da je u nekim obiteljima hipertoničara zabilježena značajno veća učestalost hipertenzivne bolesti bubrega i zatajenja bubrega (Doris, 2012).

Prema Hrvatskom registru za nadomještanje bubrežne funkcije, vaskularne bolesti čine 21% uzroka terminalnih zatajenja bubrega. Na hipertenzivnu nefrosklerozu otpada 80% vaskularnih bolesti, a ostatak čine ishemijska nefropatija zbog stenoze renalnih arterija, mikroateroembolijska bolest bubrega i vaskulitisi bubrega. Rizik od terminalnog zatajenja bubrega zbog hipertenzivne nefropatije je češća u muškaraca (muškarci vs. žene = 1,6:1) (Čala, 2007).

### **3.2. Patofiziologija hipertenzije u kroničnoj bubrežnoj bolesti**

Pojava AH u KBB rezultat je povećane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava i RAAS-a te posljedičnog zadržavanja natrija i vode, što onda dovodi do hipervolemije (Neumann i sur., 2004). Mnogi čimbenici mogu doprinijeti povećanoj učestalosti AH u bolesnika s KBB, a od primarne važnosti je svakako zadržavanje natrija. Povećana aktivnost RAAS-a je često odgovorna za barem dio AH koje zaostaju nakon obnove normovolemije. To je posebno vidljivo u bolesnika s



vaskularnim oštećenjima jer bubrežna ishemija može stimulirati sekreciju renina. Uslijed povećanog odašiljanja aferentnog signala iz oštećenog bubrega, AH može biti i rezultat povećane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava (Neumann i sur., 2004). Sekundarni hiperparatiroidizam je česta komplikacija KBB u predijalitičkoj i dijalitičkoj fazi, i pridonosi nastanku AH i pogorašnju postojeće AH vazokonstrukcijom arterija u bubregu povećanjem unutarstanične koncentracije kalcija (Raine i sur., 1993). Također i terapija analogima eritropoetina u predijalitičkoj fazi može povisiti AT, a učinak se povećava s porastom hematokrita (Lundby i sur., 2007).

Prema rezultatima studija oko 80% bolesnika s KBB u predijalitičkoj fazi ima AH (Whaley-Connell i sur., 2008). Ta učestalost je niža kod dijaliziranih bolesnika tako da 50 do 60% bolesnika na hemodijalizi (HD) i približno 30% bolesnika na peritonejskoj dijalizi (PD) su hipertoničari (Rocco i sur., 1997; Rahman i sur., 1999; Agarwal i sur., 2003). Izbor metode nadomještanja bubrežne funkcije, odnosno izbor između HD i PD, ovisi kojoj metodi bolesnik i centar za dijalizu daju prednost uzimajući u obzir komorbiditete bolesnika čime bi se dijelom mogla i objasniti niža učestalost AH u bolesnika na PD (Kes i sur., 2012).

Etiologija AH u dijaliziranih bolesnika je multifaktorska, ali kao najvažniji čimbenik je volumno opterećenje, odnosno hipervolemija (Argilés i sur., 2004; Nongnuch i sur., 2015). Nakupljanje natrija uz povećanje intravaskularnog volumena se događa zbog smanjenog kapaciteta ekskrecije natrija i vode bubregom. AH nastaje zbog hipervolemije, povećanog udarnog volumena i neadekvatno visoke sustavne vaskularne rezistencije (Zucchelli i sur., 1988; Salem, 1995). Pojačana aktivnost RAAS-a, kao i drugih mehanizama, može dovesti do povećanog zadržavanja natrija i kalcija u glatkomišićnim stanicama krvnih žila koji onda može inducirati vazokonstrukciju istih i posljedično AH (Raine i sur., 1993). Zbirno, čimbenici rizika za razvoj AH u dijaliziranih bolesnika su isti kao i u nedijaliziranih bolesnika, a uključuju pojačanu aktivnost simpatičkog živčanog sustava te renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava zbog primarne vaskularne bolesti ili zbog regionalne ishemije uzrokovane ožiljkom (Converse i sur., 1992). Porast koncentracije vazokonstriktora poput endotelina i smanjenje koncentracije vazodilatatora poput dušičnog oksida te primjena analoga eritropoetina radi liječanja anemije KBB mogu potencirati nastanak AH (Koyama i sur., 1989; Shichiri i sur., 1990; Vallance i sur., 1992).

Dugotrajnu kontrolu AT obično je lakše postići nakon transplantacije, sve dok osoba ima očuvanu GF. Usprkos tome, mnogi bolesnici s bubrežnim presatkom imaju loše kontrolirani AT (Kasiske i sur., 2004; Mangray i Vella, 2011; Rossi i Vella, 2015). Povišeni AT može rezultirati smanjenim preživljenjem presatka i hipertrofijom lijevog ventrikula, što kasnije može biti nezavisni čimbenik rizika za razvoj srčanog zatajenja (Rigatto i sur., 2003; Mange i sur., 2004).

Rizični čimbenici za razvoj AH u transplantiranih bolesnika su odgođena i/ili kronična disfunkcija presatka, presadak davatelja s pozitivnom obiteljskom anamnezom, prisutnost nativnih bubrega, povećana tjelesna masa, stenoza bubrežne arterije presatka ili nativnog/ih bubrega te terapija kalcineurinskim inhibitorima (ciklosporinom, takrolimusom) i /ili glukokortikoidima (First i sur., 1994; Textor i sur., 1994; Pérez Fontán i sur., 1999; Audard i sur., 2006). Ovisno o vremenu koje je prošlo od transplantacije, važnost pojedinih rizičnih čimbenika za razvoj AH se može promijeniti. Neposredno nakon transplantacije, akutni porast AT je obično posljedica volumnog preopterećenja, ishemije, disfunkcije presatka uslijed odbacivanja ili toksičnosti kalcineurinskih inhibitora (CNI). U mnogim slučajevima, uklanjanje viška volumena diureticima ili dijalizom može sniziti AT (Sayegh i sur., 1992). Iako glukokortikoidi nemaju veliku ulogu u nastanku kronične AH u transplantiranih bolesnika jer se doza brzo reducira, oni su jedan od čimbenika rizika za nastanak povišenog AT. To potvrđuju rezultati studija u kojima je prekid glukokortikoidne terapije u stabilnih bolesnika rezultirao snižavanjem AT (Hricik i sur., 1992). Uloga CNI u nastanu AH se očituje u djelovanju prvenstveno ciklosporina koji uzrokuje povišenje i sustavnog i renovaskularnog otpora vazokonstrikcijom aferentnih arteriola (Perico i sur., 1992).

U transplantiranih bolesnika je iznimno važno prepoznati AH uzrokovanu stenozom bubrežne arterije jer je to stanje moguće izliječiti. Iako se može pojaviti u bilo kojem posttransplantacijskom razdoblju, stenoza obično postaje klinički manifestna obično tri mjeseca do dvije godine nakon transplantacije (Bruno i sur., 2004). Rizični čimbenici za nastanak stenozu bubrežne arterije nakon transplantacije su komplikacije zbog operativnog zahvata, ateroskleroza, infekcija citomegalovirusom (CMV) i odgođena funkcija presatka (Pouria i sur., 1998; Humar i Matas, 2005; Audard i sur., 2006). Primjena ACE inhibitora i sartana u bolesnika sa

stenozom bubrežne arterije presatka može biti uzrok reverzibilnog smanjenja GF. Uz porast koncentracije kreatinina u plazmi, koji može biti jedini znak renovaskularne bolesti presatka, od preostalih pokazatelja mogu biti prisutni prezistentna nekontrolirana AH, edem pluća i akutno povišenje AT (Hricik i sur., 1983; Voiculescu i sur., 2005). Zlatni standard za postavljanje dijagnoze hemodinamski značajne stenoze bubrežne arterije (> 70% suženje lumena) je renalna angiografija, a za probir bolesnika u svakodnevnoj kliničkoj praksi se radi Color doppler te ovisno o CD nalazu i kliničkoj sumnji radi se angiografija.

### **3.3. Mjerenje arterijskog tlaka**

Kako bi se moglo započeti liječenje AH, liječnik mora biti siguran da radi o AH te je potrebno ispravnim metodama potvrditi dijagnozu. Najvažnije je pravilno izmjeriti AT. Danas uz ordinacijsko mjerenje, veliku važnost ima i kućno te kontinuirano mjerenje AT (KMAT). U slučaju da bolesnik ima dokazanu AH i uzima antihipertenzivnu terapiju, mjerenje AT je važno provoditi kako bismo vidjeli je li bolesnik postigao ciljnu vrijednost AT. Ordinacijsko mjerenje AT baždarenim živinim tlakomjerom i dalje je glavna metoda mjerenja u svakodnevnom kliničkom radu, iako ograničenja ove metode postaju sve očitija (Vrdoljak i sur., 2014). Neke studije su pokazale da 24-satno mjerenje AT može biti snažniji pretkazatelj razvoja terminalnog zatajenja KBB, kardiovaskularnih bolesti i smrtnog ishoda (Minutolo i sur., 2011). Pomoću 24-satnog kontinuiranog mjerenja se može dobiti potpunija slika o kretanjima AT, a i srednje vrijednosti izmjerene ovom metodom najviše odgovaraju stvarnim vrijednostima (Vrdoljak i sur., 2014). Kao što je već spomenuto, postoji i kućno mjerenje AT. Iako je ono često manje precizno, ima važnu ulogu u praćenju bolesnika. Dakle, kućno mjerenje samomjeračima ne može potpuno zamijeniti KMAT, ali služi kao dodatni izvor informacija u dijagnosticiranju i odlučivanju o terapiji. Prema svemu navedenom, može se zaključiti da je pravilno kombiniranje više načina mjerenja jedini ispravni put prema točnoj dijagnozi, odabiru potrebne terapije te procjeni rizika od razvoja kardiovaskularnih i kroničnih bubrežnih bolesti (Vrdoljak i sur., 2014).

#### 4. ANTIHIPERTENZIVNA TERAPIJA U KORNIČNOJ BUBREŽNOJ BOLESTI

U bolesnika s KBB važno je liječiti čak i blago povišeni AT da bi se spriječile dvije komplikacije: progresija KBB i kardiovaskularne bolesti. Prema KDIGO (2013) smjernicama za liječenje AH u KBB ciljne vrijednosti AT su određene prema stupnju proteinurije. Bolesnicima s KBB kod kojih je prisutna proteinurija  $\geq 500$  mg/dan, preporuča se AT niži od 130/80 mmHg. Kod bolesnika koji nemaju proteinuriju, odnosno proteinurija je  $< 500$  mg/dan, vrijednosti AT trebaju biti niže od 140/90 mmHg. Opažajne studije su pokazale da bolesnici s KBB i normalnim AT imaju bolje očuvanu GF nego hipertenzivni bolesnici (Anderson i sur., 2015). Intervencijske studije su pokazale da su vrijednosti AT niže od 130/80 mmHg u bolesnika s proteinurijom povezane s boljim ishodom (Jafar i sur., 2003). Učinak antihipertenzivne terapije na proteinuriju varira ovisno o skupini lijekova. Tako inhibitori RAS-a poput ACE inhibitora i sartana imaju veći utjecaj na smanjenje proteinurije i usporavanje progresije KBB nego drugi antihipertenzivni lijekovi. Prednost ove skupine lijekova je vidljiva i u bolesnika koji nemaju AH te kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom (Sarafidis i sur., 2007). Veći utjecaj ACE inhibitora i sartana na smanjenje proteinurije povezan je s većim smanjenjem intraglomerularnog tlaka, a posredovan je dilatacijom aferentne i eferentne glomerularne arteriole, dok se djelovanjem lijekova iz drugih skupina antihipertenziva dilatira samo aferentna arteriola (Anderson i sur., 1989; Rosenberg i sur., 1994). Dakle, studije o antihipertenzivnoj terapiji u nedijabetičkoj KBB s prisutnošću proteinurije usmjerile su se na dva učinka: kratkoročno smanjenje proteinurije i dugoročnu zaštitu od progresije KBB. Podaci o antihipertenzivnoj terapiji u KBB s odsustvom proteinurije su ograničeni (Ruggenenti i sur., 1999; Jafar i sur., 2003). Uz antihipertenzivnu terapiju, važno je naglasiti i važnost načina života i prehrane. Tako je poznato da smanjeni unos soli pojačava učinak mnogih antihipertenziva. U usporedbi s prehranom u kojoj je regularan unos soli (srednja urinarna ekskrecija natrija 184 mmol/dan), istraživanje je pokazalo kako prehrana s niskim unosom soli (srednja urinarna ekskrecija natrija 106 mmol/dan) ima veći učinak na smanjenje AT nego uzimanje valsartana (11 mmHg u odnosu na 3 mmHg). Dodatak valsartana ima

minimalan dodatni učinak od 2 mmHg na već postignuti učinak prehrane sa smanjenim unosom soli (Slagman i sur., 2011).

#### **4.1. Osobitosti antihipertenzivne terapije u KBB**

Kako bi se postigle ciljne vrijednosti AT, odnosno kontrola AH, u bolesnika s KBB obično je kombinacija više antihipertenziva. Veliku ulogu u odabiru antihipertenzivne terapije ima prisutnost, odnosno odsutnost proteinurije (Mann, 2014). Mnoga istraživanja su pokazala prednost inhibitora RAS-a u smanjenju proteinurije pred drugim antihipertenzivima (Sarafidis i sur., 2007). Učinak postižu smanjenjem intraglomerularnog tlaka i povećavanjem ekspresije nefrina koji ima važnu ulogu u stvaranju filtracijske barijere u glomerulu te time direktno poboljšavaju svojstva selektivne propusnosti glomerularne membrane, neovisno o glomerularnoj hemodinamici (Remuzzi i sur., 1991). U bolesnika s dijabetičkom i nedijabetičkom KBB, ACE inhibitori mogu smanjiti izlučivanje proteina za 30 do 35%, a posebice ako se kombiniraju s diureticima ili uz smanjen unos soli (Kunz i sur., 2008). ACE inhibitori usporavaju napredak bubrežne bolesti tako što smanjuju razinu lipida u serumu te imaju antifibrotski učinak (Remuzzi i sur., 1999). Blokatori angiotenzin II receptora su jednako učinkoviti u smanjenju proteinurije kao i ACE inhibitori (Kunz i sur., 2008). Učinak ostalih antihipertenziva na proteinuriju je varijabilan. Nedihipiridinski blokatori kalcijevih kanala su pokazali značajnu ulogu u smanjenju proteinurije, za razliku od dihidropiridina čiji je učinak bio promjenjiv. Tako su neki lijekovi iz skupine dihidropiridina uzrokovali porast, neki smanjenje proteinurije, a neki pak nisu imali učinka na proteinuriju. Ovaj promjenjivi učinak dihidropiridina na proteinuriju se može objasniti time da dihidropiridini primarno djeluju na dilataciju aferentnih arteriola čime se povećava intraglomerularni tlak (Bakris i sur., 2004). Neka istraživanja su pokazala da su bolesnici koji su uz inhibitore RAS-a uzimali i antagoniste mineralokortikoidnih receptora imali značajno sniženje proteinurije i bolju regulaciju AT, ali nažalost i veći rizik od hiperkalemije. Potrebna su daljnja istraživanja kojima bi se dokazao stvaran učinak antagonista mineralokortikoidnih receptora (Navaneethan i sur., 2009). Ostali antihipertenzivni lijekovi poput beta blokatora, diuretika i alfa-1-blokatora imaju manji učinak na proteinuriju od inhibitora

RAS-a. Blokatori simpatičkog živčanog sustava, kao što je metildopa, gotovo da nemaju učinka na ekskreciju proteina (Mann i Bakris, 2015).

#### **4.2. Izbor antihipertenzivne terapije u bolesnika s KBB i proteinurijom**

Kroničnim bubrežnim bolesnicima koji imaju proteinuriju (ekskrecija proteina  $\geq 500$  mg/dan) preporuča se uzimanje inhibitora RAS-a, odnosno ACE inhibitora i sartana, kao lijek izbora. Lijekovi druge i treće linije su diuretici i ne-dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (diltiazem, verapamil). Diuretici Henleove petlje s inhibitorima RAS-a predstavljaju terapiju prve linije za bolesnike koji imaju edeme. Kada se inhibitori RAS-a uzimaju u kombinaciji s diureticima Henleove petlje, doza drugoga lijeka se mora polako titrirati kako bi se izbjegla hipotenzija, jer diuretici pojačavaju antihipertenzivno djelovanje inhibitora RAS-a (Mann, 2014). Dakle, prvu liniju antihipertenzivne terapije predstavljaju ACE inhibitori i sartani jer osim što snižavaju AT, oni i usporavaju progresiju KBB. Izbor druge i treće linije antihipertenzivne terapije ovisi o tome postoji li volumno preopterećenje (Mann, 2014). U slučaju kada je prisutna proteinurija i edem početna terapija se obično sastoji od inhibitora RAS-a radi zaštite bubrežne funkcije i diuretika Henleove petlje zbog edema. Diuretici Henleove petlje mogu pojačati antihipertenzivni učinak inhibitora RAS-a, ali također mogu i vratiti antiproteinurički učinak ACE inhibitora u bolesnika s edemima koji više nemaju adekvatan odgovor na terapiju ACE inhibitorima. Naime, povećanjem volumena smanjuje se oslobađanje angiotenzina II i time se umanjuje ovisnost AT o angiotenzinu II (Buter i sur., 1998). U slučaju perzistirajućih edema, diureticima Henleove petlje se može dodati tiazidski diuretik. Obrazloženje za kombiniranu terapiju je mehanizam djelovanja diuretika Henleove petlje. Naime, gotovo sav volumen koji napusti Henleovu petlju nakon primjene diuretika petlje može se uz primjenu tiazidskih diuretika reapsorbirati u distalnom tubulu (Reubi i Cottier, 1961). Ukoliko je i dalje potrebna antihipertenzivna terapija, preporuča se dodati ne-dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala (diltiazem, verapamil) jer ovi lijekovi također smanjuju proteinuriju. Za razliku od njih, dihidropiridini (amlodipin) nemaju učinak ili je učinak na proteinuriju minimalan (Bakris i sur., 2004).

Bolesnicima koji imaju proteinuriju bez edema, kao druga i treća linija se preporuča terapija diureticima ili ne-dihidropiridinskim blokatorima kalcijevih kanala. Budući da je u bolesnika s KBB bubrežna funkcija smanjena i volumen povećan čak i u odsutnosti edema, potrebne su više doze diuretika. Tiazidski diuretici imaju smanjenu učinkovitost ukoliko je  $GF < 30 \text{ mL/min}$ . U tome slučaju kao početna terapija se preporučuju diuretici Henleove petlje (Reubi i Cottier, 1961).

U edematoznih bolesnika s KBB cilj terapije je ukloniti edeme. Ukoliko je AH prisutna i nakon nestanka edema, vjerojatno je riječ o perzistirajućem porastu volumena plazme koji na taj način uzrokuje AH. Kada se diuretici koriste u terapiji AH kod bolesnika bez edema, doza i učestalost uzimanja diuretika se trebaju povećavati dok se ne postigne zadovoljavajući klinički odgovor. Dakle, doza se može povećavati dok se ne postigne ciljna vrijednost AT ili dok se daljnjim smanjenjem volumena u bolesnika s perzistirajućom AH ne počnu javljati simptomi (ortostatska hipotenzija, grčevi u želudcu, umor) ili smanjena tkivna perfuzija vidljiva po neobjašnjivom porastu serumske koncentracije kreatinina (Mann, 2014).

#### **4.3. Izbor antihipertenzivne terapije u bolesnika s KBB bez proteinurije**

Za razliku od protektivnog učinka u bolesnika s proteinurijom, inhibitori RAS-a nemaju većih prednosti pred drugim antihipertenzivima u bolesnika bez proteinurije (Kent i sur., 2007). Bolesnicima koji nemaju proteinuriju terapija se određuje prema prisutnosti odnosno odsutnosti edema. Ukoliko bolesnik ima edeme kao početna terapija se preporučuju diuretici Henleove petlje. Ako se uspostavi kontrola nad edemima, a povišeni AT i dalje postoji, diureticima se mogu dodati inhibitori RAS-a ili dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala. U bolesnika s KBB bez edema liječenje se započinje inhibitorima RAS-a, a zatim se dodaju dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala kao lijekovi drugog izbora. Ukoliko je to nije dovoljno za kontrolu AT mogu se dodati i diuretici kao lijekovi treće linije. Kod bolesnika s KBB koji imaju rezistentnu AH mogu se koristiti i ostali antihipertenzivni lijekovi. Antagonisti mineralokortikoidnih receptora, poput spironolaktona i eplerenona, učinkoviti su lijekovi za liječenje rezistentne AH kako u općoj populaciji tako i u bolesnika s KBB. Osim što snižavaju AT, oni imaju i antiproteinurička svojstva kojima usporavaju progresiju bubrežne bolesti (Khosla i sur., 2009). Bolesnicima s KBB koji zahtijevaju

antihipertenzivnu terapiju preporuča se da uzimaju bar jedan lijek navečer, s tim da taj lijek ne bude iz skupine diuretika. Uzimanje terapije na ovaj način je pokazalo bolje rezultate, nego uzimanje svih lijekova ujutro (Mann, 2014).

#### **4.4. Izbor antihipertenzivne terapije u bolesnika na dijalizi**

Antihipertenzivna terapija je primarno indicirana u 25 do 30% dijaliziranih bolesnika u kojih AH perzistira unatoč odgovarajućoj kontroli volumena. Postoje neki dokazi kako uzimanje tih lijekova omogućuje značajne kliničke prednosti, uključujući i smanjenu smrtnost (Henrich i Mailloux, 2015). Blokatori kalcijevih kanala su učinkoviti i bolesnici na dijalizi ih dobro podnose, čak i oni koji imaju povećani cirkulirajući volumen. Lijekovi iz ove skupine su posebno korisni za bolesnike s dijastoličkom disfunkcijom i hipertrofijom lijevog ventrikula (London i sur., 1990). ACE inhibitori se dobro podnose, a uz to su i vrlo učinkoviti u liječenju dijaliziranih bolesnika sa sistoličkim srčanim zatajenjem te u mnogih bolesnika s preboljelim infarktom miokarda. Prema KDIGO smjernicama iz 2006 preporučeni su kao terapija izbora u bolesnika sa značajnom ostatnom bubrežnom funkcijom jer mogu pomoći u očuvanju preostale bubrežne funkcije (Hemodialysis Adequacy Work Group, 2006). ACE inhibitori su udruženi sa smanjenjem mase lijevog ventrikula u dijaliziranih bolesnika, no s obzirom na njihov utjecaj na smrtnost bolesnika postoje proturječni podaci. Tako neke studije ne nalaze učinak fosinopriila na smanjenje smrtnosti u bolesnika s hipertrofijom lijevog ventrikula (Zannad i sur., 2006). Retrospektivna kohortna studija na 1950 bolesnika pokazala je da terapija ACE inhibitorima ili sartanima nije smanjila učestalost loših ishoda u odnosu na terapiju blokatorima kalcijevih kanala i statinima (Bajaj i sur., 2012). Sartani, kao i ACE inhibitori, u dijaliziranih bolesnika smanjuju masu lijevog ventrikula te pomažu očuvanju preostale bubrežne funkcije. Iako su saznanja o djelovanju sartana ograničena, neka istraživanja pokazuju da se djelovanjem lijekova iz ove skupine smanjuje incidencija kardiovaskularnih incidenata (Tai i sur., 2010). Beta blokatori su posebno indicirani u bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda kao i u onih koji imaju sistoličko zatajenje srca. Važno je da se terapija beta blokatorima započne niskim dozama i postupno povećava kako bi se izbjegao rizik hemodinamskog pogoršanja (Henrich i Mailloux, 2015). Budući da ključnu ulogu u nastanku AH bolesnika na HD/PD ima



hipervolemija, u bolesnika s značajnom ostatnom bubrežnom funkcijom odnosno u onih koji mokre 500 mL ili više indicirana je primjena diuretika Henleove petlje s ciljem smanjenja volumena, a time i potrebe za učestalim i dužim dijalizama (Mann, 2014).

#### **4.5. Izbor antihipertenzivne terapije nakon transplantacije bubrega**

Posttransplantacijsku AH potrebno je liječiti kako bi se spriječila hipertenzivna ozljeda presatka i time razvoj kardiovaskularnih događaja. Postoje klinički dokazi koji su pokazali važnost i prednosti kontrole AT. Randomizirana studija u bolesnika s bubrežnim presatkom i stabilnom bubrežnom funkcijom je pokazala da su oni u kojih je prekinuta terapija CNI-ima ili mikofenolat mofetilom (MMF) imali smanjen AT u odnosu na bolesnike koji su nastavili uzimati CNI, ali ne i MMF (Mourer i sur., 2013). S obzirom na navedeno, važno je najprije smanjiti dozu CNI u hipertenzivnih transplantiranih bolesnika (Mangray i Vella, 2011; Hoorn i sur., 2012). Ukoliko bi bolesnici i dalje imali povišeni AT, trebalo bi započeti terapiju diureticima ili blokatorima kalcijevih kanala. Pri tome uz diuretike je potrebno i smanjiti unos soli, a uz blokatore kalcijevih kanala treba biti oprezan s obzirom na interakcije s CNI-ima. Mnogi liječnici radije preporučuju blokatore kalcijevih kanala. Osim što imaju dokazanu antihipertenzivnu učinkovitost, oni mogu umanjiti bubrežnu vazokonstrikciju uzrokovanu ciklosporinom (First i sur., 1994).

Istraživanja su pokazala da skupina bolesnika koja je uzimala blokatore kalcijevih kanala ima značajno manji gubitak funkcije presatka i poboljšanu GF u odnosu na skupinu bolesnika koja nije uzimala niti jedan lijek ili je uzimala placebo. Usporedba ACE inhibitora i blokatora kalcijevih kanala u transplantiranih bolesnika pokazala je kako su ACE inhibitori povezani sa smanjenjem GF i povećanom incidencijom hiperkalemije (Cross i sur., 2009). Ne-dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala poput diltiazema i verapamila su inhibitori citokroma CYP3A/4. Stoga, ukoliko se uzimaju istovremeno s CNI-ma (ciklosporin, takrolimus) ili mTOR inhibitorima (sirolimus, everolimus) mogu dovesti do povišenja koncentracije imunosupresivnih lijekova. Ovo je transkripcijski događaj te je potrebno 48 do 72 sata da bi došlo do utjecaja na koncentraciju lijekova. Budući da postoji takozvani "on-effect" kada se započne terapija blokatorima kalcijevih kanala i "off-effect" kada se

terapija prekine, potrebno je mjeriti koncentraciju imunosupresiva prije i poslije uvođenja ovakve terapije (Vella i Brennan, 2015). Dok neki kliničari koriste blokatore kalcijevih kanala kako bi smanjili preporučenu dozu skupih imunosupresiva, drugi ih izbjegavaju kako bi minimalizirali poremećaj u farmakokinetici koja može uzrokovati promjenjive koncentracije lijekova i povećati rizik od toksičnosti (First i sur., 1994). Ukoliko se AT ne može kontrolirati blokatorima kalcijevih kanala, u terapiju se mogu dodati i ostali antihipertenzivi. Uloga ACE inhibitora i sartana u transplantiranih bolesnika nije potpuno definirana, ali je poznato da učinkovito snižavaju AT. Međutim, bolesnici koji uz CNI koriste ACE inhibitore ili sartane, imaju nekoliko potencijalnih rizika (Vella i Brennan, 2015). Kombinacija ACE inhibitora i vaskularne bolesti inducirane ciklosporinom može uzrokovati značajan pad u GF. Treba naglasiti da ubrzo nakon transplantacije, točnije unutar tri do šest mjeseci, porast serumske koncentracije kreatinina može biti uobičajeni nalaz te kao takav može biti čimbenik zabune pri otkrivanju akutnog odbacivanja (Curtis i sur., 1993). Ciklosporin i takrolimus povećavaju koncentraciju kalija u plazmi tako što smanjuju ekskreciju kalija urinom. Ovaj učinak može biti pojačan djelovanjem ACE inhibitora koji smanjuju sintezu angiotenzina II i posljedičnu sekreciju aldosterona. Zbog toga, ACE inhibitore treba izbjegavati u bolesnika kojima je koncentracija kalija veća od 5,0 mmol/L. Osim toga, ACE inhibitori mogu uzrokovati anemiju u bolesnika s transplantiranim bubregom, smanjujući hematokrit za 5-10%, pri čemu učinak može biti pojačan istodobnom primjenom ciklosporina (Gaston i sur., 1994). Zbog navedenih problema preporuča se ACE inhibitore i sartane uvesti u terapiju tri do šest mjeseci nakon transplantacije, ukoliko je to indicirano. Nakon ovog perioda, pojavnost anemije i rizik odbacivanja su minimalni.

Hipertoničari koji ne uzimaju lijekove poput ciklosporina ili takrolimusa trebaju započeti s antihipertenzivnom terapijom. U ovome slučaju mogu biti korisni blokatori kalcijevih kanala, beta-blokatori i ACE inhibitori. Diuretici mogu biti potrebni u bolesnika s disfunkcijom presatka jer kod njih povećanje volumena često vodi porastu AT (Vella i Brennan, 2015).

U transplantiranih bolesnika s rezistentnom AH potrebno je najprije Color Dopplerom, kao metodom probira, isključiti stenozu bubrežne arterije presatka, a u slučaju patološkog nalaza ili kliničke sumnje uz uredan nalaz Color Dopplera učiniti

angiografiju te ovisno o nalazu angioplastiku. Liječenje hemodinamski značajne stenoze bubrežne arterije presatka obuhvaća angioplastiku i operativni zahvat. Perkutana balon-angioplastika je uspješna u više od 80% slučajeva, a u 20% slučajeva se razvija rekurentna stenoza (Sankari i sur., 1996). Uz već navedenu angioplastiku, moguće je postaviti i metalni stent koji je osobito koristan u slučajevima rekurentne stenoze. Operativni zahvat se preporuča u slučajevima rezistentne AH i u bolesnika s proksimalnom aterosklerozom. Uspješnost operativnog zahvata se kreće u rasponu od 60 do 90%, a otprilike u 10% slučajeva se javlja rekurentna stenoza (Fervenza i sur., 1998). U odsustvu renovaskularne bolesti, rekurentne bolesti ili odbacivanja bubrega, potrebno je nefrektomija nativnih bubrega, ako ne postoji drugi način kontrole AT (Vella i Brennan, 2015).

#### **4.6. Nuspojave antihipertenzivne terapije u KBB**

Nuspojave inhibicije angiotenzina djelovanjem ACE inhibitora i sartana uključuju akutno smanjenje GF i hiperkalemiju. Osim toga, ACE inhibitori i sartani su kontraindicirani u trudnoći (Mann, 2014). U terminalnom stadiju bubrežne bolesti u bolesnika dijaliziranih na AN69 dijalizatoru, ACE inhibitori mogu interferirati s djelovanjem eritropoetina te djelovati kao okidač za anafilaktoidnu reakciju koja je vjerojatno posredovana kininima (Krieter i Canaud, 2002). Djelovanje ACE inhibitora na eritropoezu je najbolje opisano u bolesnika s eritrocitozom nakon transplantacije bubrega. U tim slučajevima ACE inhibitori su kod svih bolesnika snizili vrijednosti hematokrita prema normalnim vrijednostima (Dhondt i sur., 1995). Sartani mogu isto uzrokovati anafilaktoidnu reakciju u bolesnika koji su na dijalizi AN69 membranom, iako ne mijenjaju razinu bradikinina (Henrich i Mailloux, 2015).

Što se tiče antagonista mineralokortikoidnih receptora, među kojima su spironolakton i eplerenon, njihove glavne nuspojave u bolesnika s KBB su smanjenje bubrežne funkcije i hiperkalemija (Khosla i sur., 2009). Rizični čimbenici za razvoj hiperkalemije su početna procijenjena GF  $\leq 45$  mL/min u bolesnika kojima je kalij u serumu iznad 4.5 mmol/L te pad procijenjene GF veći od 30% nakon uzimanja terapije (Mann, 2014).

Moguće nuspojave beta blokatora uključuju bradikardiju, hiperkalemiju (koja je izraženija kod primjene neselektivnih beta blokatora), depresiju SŽS (koja je

izraženija u lijekova koji su liposolubilni i prelaze krvno - moždanu barijeru) te moguće pogoršanje srčanog zatajenja (Hörl MP i Hörl WH, 2004). Poseban je oprez ključan kod bolesnika koji uz beta blokatore uzimaju blokatore kalcijevih kanala jer i oni imaju negativno kronotropno i inotropno djelovanje (Henrich i Mailloux, 2015).

## 5. ZAKLJUČAK

Kontrola AT u kroničnih bubrežnih bolesnika je ključna u liječenju ovih bolesnika, a time i u sprječavanju progresije same bolesti. S obzirom na snažnu povezanost AH i KBB, povišeni AT je potrebno na vrijeme dijagnosticirati te pravovremeno liječiti. Izbor antihipertenzivne terapije ovisi o stadiju KBB te ovisno o tome jesu li prisutni proteinurija i edemi. Bolesnicima s KBB koji imaju proteinuriju, ACE inhibitori i sartani su lijekovi izbora. Lijekovi druge i treće linije su diuretici i nedihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (diltiazem, verapamil). Diuretici Henleove petlje s inhibitorima RAS-a predstavljaju terapiju prve linije za bolesnike koji imaju proteinuriju i edeme. Bolesnicima koji nemaju proteinuriju, a imaju edeme, kao početna terapija se preporučuju diuretici Henleove petlje. Ako se uspostavi kontrola nad edemima, a ne postigne kontrola AT, diureticima se mogu dodati inhibitori RAS-a ili dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala. U bolesnika bez edema, liječenje se započinje inhibitorima RAS-a, a zatim se dodaju dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala kao lijekovi drugog izbora. Ukoliko je to potrebno, mogu se dodati i diuretici kao lijekovi trećeg izbora. Blokatori kalcijevih kanala su učinkoviti i bolesnici na dijalizi ih dobro podnose. Ovi lijekovi su posebno korisni za bolesnike s dijastoličkom disfunkcijom i hipertrofijom lijevog ventrikula. ACE inhibitori i sartani se dobro podnose, a uz to su i vrlo učinkoviti u liječenju dijaliziranih bolesnika sa sistoličkim srčanim zatajenjem i preboljelim infarktom miokarda. Beta blokatori su također indicirani kod bolesnika s preboljelim infarktom miokarda. Ukoliko je AH prisutna nakon transplantacije bubrega, važno je najprije smanjiti dozu CNI, ako ih bolesnici uzimaju, te paziti na njihovu koncentraciju zbog rizika od mogućeg odbacivanja presatka. Ako bi ti bolesnici i dalje imali povišeni AT, trebalo bi započeti terapiju diureticima ili blokatorima kalcijevih kanala. Uz navedene farmakološke mjere, potrebno je naglasiti važnu ulogu nefarmakoloških mjera u liječenju AH u KBB poput smanjeg unosa kuhinjske soli, smanjenja tjelesne mase u pretilih, redovite tjelesne aktivnosti i prestanka pušenja (Brück i sur., 2015).

## **6. ZAHVALE**

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

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj ljubavi, pomoći i podršci kroz sve ove godine studiranja.

U Zagrebu, lipanj 2016.

Veronika Jaković

## 7. POPIS LITERATURE:

1. Agarwal, R., Nissenson, A. R., Batlle, D., Coyne, D. W., Trout, J. R., Warnock, D. G. (2003). Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *The American Journal of Medicine*, Vol. 115, No. 4, str. 291-297.
2. Anderson, A. H., Yang, W., Townsend, R. R. i sur. (2015). Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 162, No. 4, str. 258-265.
3. Anderson, S., Rennke, H. G., Garcia, D. L., Brenner, B. M., Riley, S. L., Sandstrom, D. J. (1989). Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney International*, Vol. 36, No. 4, str. 526-536.
4. Argilés, À., Lorho, R., Serval, M. F., Chong, G., Kerr, P. G., Mourad, G. (2004). Seasonal modifications in blood pressure are mainly related to interdialytic body weight gain in dialysis patients. *Kidney International*, Vol. 65, No. 5, str. 1795-1801.
5. Audard, V., Matignon, M., Hemery, F. i sur. (2006). Risk Factors and Long-Term Outcome of Transplant Renal Artery Stenosis in Adult Recipients After Treatment by Percutaneous Transluminal Angioplasty. *American Journal of Transplantation*, Vol. 6, No. 1, str. 95-99.
6. Bajaj, R. R., Wald, R., Hackam, D. G. i sur. (2012). Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and cardiovascular outcomes in chronic dialysis patients: a population-based cohort study. *Archives of Internal Medicine*, Vol. 172, No. 7, str. 591-593.
7. Bakris, G. L., Weir, M. R., Secic, M. i sur. (2004). Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney International*, Vol. 65, No. 6, str. 1991-2002.
8. Brenner, B. M., Garcia, D. L., Anderson, S. (1988). Glomeruli and blood pressure Less of one, more the other?. *American Journal of Hypertension*, Vol. 1, No. 4, str. 335-347.
9. Brück, K., Stel, V. S., Fraser, S., De Goeij, M. C., Caskey, F., Abu-Hanna, A., Jager, K. J. (2015). Translational research in nephrology: chronic kidney

- disease prevention and public health. *Clinical Kidney Journal*, Vol. 8, No. 6, str. 647-655.
10. Bruno, S., Remuzzi, G., Ruggenenti, P. (2004). Transplant renal artery stenosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 15, No. 1, str. 134-141.
  11. Buter, H., Hemmelder, M. H., Navis, G., de Jong, P. E., De Zeeuw, D. (1998). The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Vol. 13, No. 7, str. 1682-1685.
  12. Converse, R. L., Jacobsen, T. N., Toto, R. D. i sur. (1992). Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *New England Journal of Medicine*, Vol. 327, No. 27, str. 1912-1918.
  13. Cross, N. B., Webster, A. C., Masson, P. i sur. (2009). Antihypertensive treatment for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 3.
  14. Curtis, J. J., Laskow, D. A., Jones, P. A. i sur. (1993). Captopril-induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporinetreated hypertensive patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 3, No. 9, str. 1570-1574.
  15. Čala, S. (2007). Kronična bubrežna bolest i arterijska hipertenzija. *Medicus*, Vol. 16, No. 2, str. 219-225.
  16. Damjanov, I., Jukić, S., Nola, M. (2008). Bolesti bubrega i mokraćnog sustava. U: Šćukanec-Špoljar, M., Krušlin, B., Damjanov I, (Ur.) *Patologija*, drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, str. 495-535.
  17. Dhondt, A. W., Vanholder, R. C., Ringoir, S. M. (1995). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and higher erythropoietin requirement in chronic haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Vol. 10, No. 11, str. 2107-2109.
  18. Doris, P. A. (2012). Genetic susceptibility to hypertensive renal disease. *Cell Mol Life Sci*, Vol. 69, No. 22, str. 3751-3763.
  19. Fervenza, F. C., Lafayette, R. A., Alfrey, E. J., Petersen, J. (1998). Renal artery stenosis in kidney transplants. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 31, No. 1, str. 142-148.



20. First, M. R., Neylan, J. F., Rocher, L. L., Tejani, A. (1994). Hypertension after renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 4, No. 8, str. S30-S36.
21. Fontán, M. P., Rodríguez-Carmona, A., Falcón, T. G., Rivera, C. F., Valdés, F. (1999). Early immunologic and nonimmunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. *American journal of kidney diseases*, Vol. 33, No. 1, str. 21-28.
22. Gansevoort, R. T., Correa-Rotter, R., Hemmelgarn, B. R. i sur. (2013). Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*, Vol. 382, No. 9889, str. 339-352.
23. Gaston, R. S., Julian, B. A., Curtis, J. J. (1994). Posttransplant erythrocytosis: an enigma revisited. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 24, No. 1, str. 1-11.
24. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group (2006). Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 48, No. 1, str. S2-90.
25. Henrich, W. L., Mailloux, L. U. (2015). Hypertension in dialysis patients. Dostupno na: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). (15.1.2016.)
26. Hoorn, E. J., Walsh, S. B., Unwin, R. J., Ellison, D. H. (2012). Hypertension after kidney transplantation: calcineurin inhibitors increase salt-sensitivity. *Journal of Hypertension*, Vol. 30, No. 4, str. 832-833.
27. Hörl, M. P., Hörl, W. H. (2004). Drug therapy for hypertension in hemodialysis patients. In *Seminars in Dialysis*, Vol. 17, No. 4, str. 288-294.
28. Hrabak-Žejavić, V., Kralj, V., Dika, Ž., Jelaković, B. (2010). Epidemiologija hipertenzije, moždanog udara i infarkta miokarda u Hrvatskoj. *MEDIX*, Vol. 16, No. 87/88, str. 102-107.
29. Hricik, D. E., Browning, P. J., Kopelman, R., Goorno, W. E., Madias, N. E., Dzau, V. J. (1983). Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *New England Journal of Medicine*, Vol. 308, No. 7, str. 373-376.

30. Hricik, D. E., Lautman, J., Bartucci, M. R. i sur. (1992). Variable effects of steroid withdrawal on blood pressure reduction in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation*, Vol. 53, No. 6, str. 1232-1235.
31. Humar, A., Matas, A. J. (2005). Surgical complications after kidney transplantation. In *Seminars in Dialysis*, Vol. 18, No. 6, str. 505-510.
32. Jafar, T. H. Stark, P. C., Schmid, C. H. i sur. (2003). Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 139, No. 4, str. 244-252.
33. Jelaković, B., Kuzmanić, D., Laganović, M. (2001). Epidemiology of arterial hypertension in Croatia EH-UH 2000. *Liječnički Vjesnik*, Vol. 123, No. 11/12, str. 334-346.
34. Jelaković, B., Kuzmanić, D., Roncević, T., Borso, G., Laganović, M., Vdović, M. (1999). Epidemiology of arterial hypertension in Croatia in 2000. *Liječnički Vjesnik*, Vol. 122, No. 7/8, str. 192-194.
35. Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K. i sur. (2013). Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*, Vol. 382, No. 9888, str. 260-272.
36. Jones, C. A. (2003). Hypertension and renal dysfunction: NHANES III. *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 14, No. 2, str. S71-S75.
37. Josipović, J., Katičić, D., Pavlović, D. (2013). Dijabetička nefropatija: dijagnostika, prevencija, liječenje. *Medix*, Vol. 19, No. 107/108, str. 200-206.
38. Jurčić, P. (2012). Značaj mjerenja glomerularne filtracije u nefrologiji i kardiologiji. *Medicina fluminensis*, Vol. 48, No. 2, str. 151-163.
39. Kasiske, B. L., Anjum, S., Shah, R. i sur. (2004). Hypertension after kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 43, No. 6, str. 1071-1081.
40. Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K. i sur. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*, Vol. 365, No. 9455, str. 217-223.
41. Kent, D. M., Jafar, T. H., Hayward, R. A. i sur. (2007). Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme

- inhibitors in nondiabetic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 18, No. 6, str. 1959-1965.
42. Kes, P., Bašić Jukić, N., Jurić, I., Brunetta Gavranić, B. (2012). Završni stadij zatajenja bubrega u starijih osoba. *Acta Medica Croatica*, Vol. 68, No. 2, str. 22-36.
43. Khosla, N., Kalaitzidis, R., Bakris, G. L. (2009). Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *American Journal of Nephrology*, Vol. 30, No. 5, str. 418-424.
44. KIDGO 2012 (2013). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, Vol. 3, No. 1.
45. Kos, I., Prkačin, I. (2014). Dijabetička nefropatija kao uzrok kronične bubrežne bolesti. *Acta Medica Croatica*, Vol. 68, No. 4/5, str. 375-381.
46. Koyama, H., Nishzawa, Y., Morii, H., Tabata, T., Inoue, T., Yamaji, T. (1989). Plasma endothelin levels in patients with uraemia. *The Lancet*, Vol. 333, No. 8645, str. 991-992.
47. Kramer, H., Cao, G., Dugas, L., Luke, A., Cooper, R., Durazo-Arvizu, R. (2010). Increasing BMI and waist circumference and prevalence of obesity among adults with type 2 diabetes: the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Journal of Diabetes and its Complications*, Vol. 24, No. 6, str. 368-374.
48. Krieter, D. H., Canaud, B. (2002). Anaphylactic reaction during haemodialysis on AN69 membrane in a patient receiving angiotensin II receptor antagonist. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Vol. 16, No. 9, str. 1955-1956.
49. Kumar, P., Clark, M. (2005). *Clinical Medicine*, šesto izdanje. Edinburgh: Elsevier-Saunders.
50. Kunz, R., Friedrich, C., Wolbers, M., Mann, J. F. (2008). Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 148, No. 1, str. 30-48.

51. Leone, A., Moncada, S., Vallance, P., Calver, A., Collier, J. (1992). Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *The Lancet*, Vol. 339, No. 8793, str. 572-575.
52. Levey, A. S. i sur. (2003). National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Clasiffication and Stratification. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 139, No. 2, str. 137-147.
53. Levey, A. S., De Jong, P. E., Coresh, J. i sur. (2011). The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney International*, Vol. 80,. No. 1, str. 17-28.
54. Levey, A. S., Schoolwerth, A. C., Burrows, N. R., Williams, D. E., Stith, K. R., McClellan, W. (2009). Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 53, No. 3, str. 522-535.
55. London, G. M., Marchais, S. J., Guerin, A. P. i sur. (1990). Salt and water retention and calcium blockade in uremia. *Circulation*, Vol. 82, No. 1, str. 105-113..
56. Lopez, A. D., Williams, T. N., Levin, A. i sur. (2014). Remembering the forgotten non-communicable diseases. *BMC Medicine*, Vol. 12, No. 1, str. 200.
57. Lopez-Vargas, P. A., Tong, A., Sureshkumar, P., Johnson, D. W., Craig, J. C. (2013). Prevention, detection and management of early chronic kidney disease: a systematic review of clinical practice guidelines. *Nephrology*, Vol. 18. No. 9, str. 592-604.
58. Lundby, C., Thomsen, J. J., Boushel, R., Koskolou, M., Warberg, J., Calbet, J. A., Robach, P. (2007). Erythropoietin treatment elevates haemoglobin concentration by increasing red cell volume and depressing plasma volume. *The Journal of Physiology*, Vol. 578, No. 1, str. 309-314.
59. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K. i sur. (2013). 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). Blood Pressure, Vol. 22. No. 4, str. 193-278.
60. Mange, K. C., Feldman, H. I., Joffe, M. M., Fa, K., Bloom, R. D. (2004). Blood pressure and the survival of renal allografts from living donors. Journal of the American Society of Nephrology, Vol. 15, No. 1, str. 187-193.
  61. Mangray, M., Vella, J. P. (2011). Hypertension after kidney transplant. American journal of kidney diseases, Vol. 57, No. 2, str. 331-341.
  62. Mann, J. F. E. (2014). Overview of hypertension in acute and chronic kidney disease. Dostupno na: [s www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). (15.1.2016.)
  63. Mann, J. F. E., Bakris, L. G. (2015). Antihypertensive therapy and progression of nondiabetic chronic kidney disease in adults. Dostupno na: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). (15.1.2016.)
  64. Minutolo, R., Agarwal, R., Borrelli, S. i sur. (2011). Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. Archives of Internal Medicine, Vol. 171, No. 12, str. 1090-1098.
  65. Mourer, J. S., De Koning, E. J., Van Zwet, E. W. i sur. (2013). Impact of late calcineurin inhibitor withdrawal on ambulatory blood pressure and carotid intima media thickness in renal transplant recipients. Transplantation, Vol. 96, No. 1, str. 49-57.
  66. Murray, J.L.C., GBD 2013 Risk Factors Collaborators. (2015). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet, Vol. 386, No. 10010, str. 2287-2323.
  67. Navaneethan, S. D., Nigwekar, S. U., Sehgal, A. R., Strippoli, G. F. (2009). Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol, Vol. 4, No. 3, str. 542-551.
  68. Neumann, J., Ligtenberg, G., Klein, I. I. i sur. (2004). Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. Kidney International, Vol. 65, No. 5, str. 1568-1576.

69. Nongnuch, A., Campbell, N., Stern, E., El-Kateb, S., Fuentes, L., Davenport, A. (2015). Increased postdialysis systolic blood pressure is associated with extracellular overhydration in hemodialysis outpatients. *Kidney Int*, Vol. 87, No. 2, str. 452-457.
70. Pavlović, D., Josipović, J. (2012). Kronična bubrežna bolest. *Medix*, Vol. 18, No. 98/99, str. 134-137.
71. Perico, N., Ruggenti, P., Gaspari, F. i sur. (1992). Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplantation. *Transplantation*, Vol. 54, No. 1, str. 56-60.
72. Pouria, S., Wong, W., Hendry, B. M. (1998). CMV infection is associated with transplant renal artery stenosis. *QJM*, Vol. 91, No. 3, str. 185-189.
73. Rahman, M., Dixit, A., Donley, V. i sur. (1999). Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*, Vol. 33, No.3, str. 498-506.
74. Raine, A. E., Bedford, L., Simpson, A. W. i sur. (1993). Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney International*, Vol. 43, No. 3, str. 700-705.
75. Remuzzi, A., Perico, N., Sangalli, F. i sur. (1999). ACE inhibition and ANG II receptor blockade improve glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, Vol. 276, No. 3, str. F457-F466.
76. Remuzzi, A., Peticucci, E., Ruggenti, P. i sur. (1991). Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney International*, Vol. 39, No. 6, str. 1267-1273.
77. Reubi, F. C., Cottier, P. T. (1961). Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation*, Vol. 23, No. 2, str. 200-210.
78. Reutens, A. T., Atkins, R. C. (2011). Epidemiology of diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol*, Vol. 170, str. 1-7.
79. Rigatto, C., Foley, R., Jeffery, J. i sur. (2003). Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and

- impact of blood pressure and anemia. *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 14, No. 2, str. 462-468.
80. Rocco, M. V., Flanigan, M. J., Beaver, S. i sur. (1997). Report from the 1995 core indicators for peritoneal dialysis study group. *American journal of kidney diseases*, Vol. 30, No. 2, str. 165-173.
  81. Rosenberg, M. E., Smith, L. J., Correa-Rotter, R., Hostetter, T. H. (1994). The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease. *Kidney international*, Vol. 45, No. 2, str. 403-410.
  82. Rossi, A. P., Vella, J. P. (2015). Hypertension, living kidney donors, and transplantation: where are we today?. *Advances in chronic kidney disease*, Vol. 22, No. 2, str. 154-164.
  83. Ruggenenti, P., Perna, A., Gherardi, G. i sur. (1999). Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *The Lancet*, Vol. 354, No. 9176, str. 359-364.
  84. Salem, M. M. (1995). Hypertension in the hemodialysis population: a survey of 649 patients. *American journal of kidney diseases*, Vol. 26, No. 3, str. 461-468.
  85. Sankari, BR., Geisinger, M., Zelch, M. et al. (1996). Post-transplant renal artery stenosis: impact of therapy on longterm kidney function and blood pressure control. *The Journal of Urology*, Vol. 155, No. 6, str. 1860-1864.
  86. Sarafidis, P. A., Khosla, N., Bakris, G. L. (2007). Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 49, No. 1, str. 12-26.
  87. Sayegh, M. H., Lazarus, J. M. (1992). Renal parenchymal disease and hypertension. U: Frohlich, E. D. (ur) *Current Management of Hypertension and Vascular Disease*, Philadelphia: Decker.
  88. Shichiri, M., Hirata, Y., Ando, K. i sur. (1990). Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension*, Vol. 15, No. 5, str. 493-496.
  89. Skorecki, K. i sur. (2005). Chronic renal failure. U: Kaspar, D. L. i sur. (ur.) *Harrison's principles of internal medicine*, šesnaesto izdanje. New York: McGraw-Hill.

90. Slagman, M. C., Waanders, F., Hemmelder, M. H. i sur. (2011). Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ*, 343:d4366.
91. Tai, D. J., Lim, T. W., James, M. T. i sur. (2010). Cardiovascular effects of angiotensin converting enzyme inhibition or angiotensin receptor blockade in hemodialysis: a meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 5, No. 4, str. 623-630.
92. Textor, S. C., Canzanello, V. J., Taler, S. J. i sur. (1994). Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. In *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, Vol. 69, No. 12, str. 1182-1193.
93. Turner, G., Wiggins, K., Johnson, D. (2012). *Cari Guidelines: Primary prevention of chronic kidney disease: blood pressure targets*. Westmead: Kidney Health Australia
94. Vella, J., Brennan, D. C. (2015). Hypertension after renal transplantation. Dostupno na: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). (15.1.2016.)
95. Voiculescu, A., Schmitz, M., Hollenbeck, M. i sur. (2005). Management of Arterial Stenosis Affecting Kidney Graft Perfusion: A Single-Centre Study in 53 Patients. *American journal of transplantation*, Vol. 5, No. 7, str. 1731-1738.
96. Vrdoljak, A., Željковић Vrkić, T., Kos, J., Vitale, K., Premužić, V., Laganović, M., Jelaković, B. (2014). Mjerenje arterijskoga tlaka--ne mari za male stvari i ostat će male stvari?! Preporuke Hrvatskoga referalnog centra za hipertenziju centra izvrsnosti Europskog društva za hipertenziju. *Liječnički vjesnik*, Vol. 136, No. 1-2, str. 33-43.
97. Weir, M. R. (2002). Progressive renal and cardiovascular disease: optimal treatment strategies. *Kidney international*, Vol. 62, No. 4, str. 1482-1492.
98. Whaley-Connell, A. T., Sowers, J. R., Stevens, L. A. i sur. (2008). CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol. 51, No. 4, str. S13-S20.
99. Yu, H. T. (2003). Progression of chronic renal failure. *Archives of Internal Medicine*, Vol. 163, No. 12, str. 1417-1429.



100. Zannad, F., Kessler, M., Lehert, P. i sur. (2006). Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney International*, Vol. 70, No. 7, str. 1318-1324.
101. Zucchelli, P., Santoro, A., Zuccala, A. (1988). Genesis and control of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Nephrol*, Vol. 8, No. 2, str. 163-168.

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24.1.1991. g. u Smederevu. Od 1998.-2006. g. pohađala sam Osnovnu školu „Eugen Kumičić“ u Slatini, a u lipnju 2006. g. proglašena sam „Učenicom generacije Virovitičko-podravske županije“. Od 2006.-2010. g. pohađala sam Opću gimnaziju u Srednjoj školi Marka Marulića u Slatini. Za vrijeme srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na brojnim natjecanjima u znanju i sportu te sam nastupala za juniorsku atletsku reprezentaciju Republike Hrvatske. Završivši sve razrede srednje škole s odličnim uspjehom te postigavši odličan uspjeh na državnoj maturi, 2010. g. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam članica Studentske pedijatrijske sekcije, SportMEF-a i Studentske atletske sekcije. U akademskoj godini 2011./2012. bila sam demonstratorica na katedri za Fiziku i biofiziku. Na brojnim krosevima i atletskim natjecanjima osvojila sam medalje kao predstavica Medicinskog fakulteta. Aktivno govorim engleski i njemački te poznajem osnove talijanskog jezika.