

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija M. Marjanović

INDIVIDUALNI PRISTUP TERAPIJI ARTERIJSKE
HIPERTENZIJE PUTEM IMPEDANSNE KARDIOGRAFIJE

doktorska disertacija

Beograd, 2022.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Marija M. Marjanović

INDIVIDUAL APPROACH TO HYPERTENSION TREATMENT
WITH USE OF IMPEDANCE CARDIOGRAPHY

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022.

Mentor:

Prof. dr Vesna Stojanov, internista - kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Siniša Pavlović, internista – kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Predrag Mitrović, internista – kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Anđelka Ristić Anđelkov, internista – kardiolog, redovni profesor, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane u Beogradu

Veliku zahvalnost za izradu ove disertacije dugujem svom mentoru Prof. dr Vesni Stojanov, koja je idejni tvorac istraživanja iz koga je proistekla ova disertacija i koja mi je svojim vrsnim medicinskim znanjem i istraživačkim iskustvom pružala nesebičnu pomoć i podršku tokom čitavog perioda izrade disertacije.

Iskreno se zahvaljujem celokupnom kolektivu Multidisciplinarnog centra za polikliničku dijagnostiku, ispitivanje i lečenje poremećaja krvnog pritiska, kolegama lekarima i medicinskim sestrama, na pruženoj podršci, saradnji i razumevanju.

Naslov doktorske disertacije: Individualni pristup terapiji arterijske hipertenzije putem impedansne kardiografije

Sažetak

Uvod: Mnoštvo opservacionih studija je pokazalo nezavisu i kontinuiranu povezanost visine krvnog pritiska sa nastankom brojnih kardiovaskularnih događaja. Uprkos značajnom doprinosu brojnih klasa antihipertenzivnih lekova, hipertenzija je nedovoljno kontrolisana u kliničkoj praksi, kako u Evropi tako i širom sveta. Lekari obično nemaju mogućnost da ispitaju hemodinamske osnove hipertenzije (hipervolemija, hiperinotropija ili vazokonstrikcija - ili kombinacija ovih poremećaja). Stoga se izbor antihipertenzivne terapije često vrši nezavisno od hemodinamskog statusa pacijenta. Precizna hemodinamska procena ranije je bila moguća jedino pomoću invazivnih metoda, a u poslednje vreme ova procena se vrši putem neinvazivne impedansne kardiografije.

Cilj: Glavni cilj ove studije je da se uporede efekti antihipertenzivne terapije bazirane na hemodinamskim parametrima u odnosu na terapiju ordiniranu na osnovu kliničkih karakteristika odnosno važećih preporuka.

Metode: Studija je obuhvatila 181 pacijenta sa stepenom 1 (140-159 mmHg) i stepenom 2 (160-179 mmHg) esencijalne arterijske hipertenzije i sprovedena u Multidisciplinarnom centru za polikliničku dijagnostiku, ispitivanje i lečenje poremećaja krvnog pritiska Klinike za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od 01.04.2021 do 30.12.2021 godine. Podaci o pacijentima su sakupljeni prospektivno i uneti u jedinstvenu elektronsku bazu podataka. Pacijenti su randomizovani u odnosu 1:1 na: (1) empirijsku grupu, u kojoj je izbor lekova baziran na kliničkim karakteristikama pacijenta prema važećim evropskim preporukama i (2) hemodinamsku grupu, u kojoj je izbor lekova baziran na hemodinamskim parametrima dobijenim putem impedansne kardiografije, pored kliničkih karakteristika. Posle 12 sedmica od početka terapije vršeno je kontrolno merenje krvnog pritiska u ordinaciji, 24-ambulatorni monitoring krvnog pritiska i impedansna kardiografija. Efekti primenjene terapije u obe terapijske grupe su analizirani i statistički upoređeni korišćenjem Studentovog t testa, Man-Whitney-evog U testa i χ^2 -kvadrat testa.

Rezultati istraživanja: Povećana sistemska vaskularna rezistencija (vazokonstrikcija) bila je prisutna kod 80.1% naših ispitanika. Nešto češće je bila zastupljena kod muškog nego kod ženskog pola, ali bez statističke značajnosti. Zastupljenost je rasla sa rastom životnog doba pacijenata, od 40% u trećoj deceniji do 91.3% u osmoj deceniji života. Iako je većina pacijenata imala vazokonstrikciju, značajan procenat mlađih pacijenata (40% u trećoj i 33% u četvrtoj deceniji) imao je vazodilataciju.

Povećano predopterećenje (hipervolemija/hiperinetropija) utvrđena je kod 62.4% naših ispitanika, češće kod muškog nego kod ženskog pola ($p=0.007$). Iako je većina pacijenata imala hipervolemiju, preko $\frac{1}{4}$ pacijenata starijih od 50 godina, više od 30% ženskog pola i više od 40% onih sa dijabetesom imalo je hipovolemiju.

Efekti antihipertenzivne terapije bili su vrlo dobri u obe terapijske grupe, empirijskoj i hemodinamskoj; skoro sve srednje vrednosti krvnog pritiska bile su ispod graničnih vrednosti za hipertenziju. U hemodinamskoj grupi postignute su značajno niže srednje vrednosti krvnog pritiska merenog u ordinaciji u odnosu na empirijsku grupu (132.6/82.3 mmHg prema 138.5/85.9 mmHg; $p<0.001$). Srednje vrednosti 24-časovnog sistolnog i dijastolnog pritiska, kao i dnevnog i noćnog sistolnog i dijastolnog pritiska bile su niže u hemodinamskoj u odnosu na empirijsku grupu. Pacijenti u hemodinamskoj grupi postigli su ciljnu vrednost krvnog pritiska u ordinaciji od 140/90 mmHg u značajno većem procentu nego pacijenti u empirijskoj grupi (85.6% prema 49.5%; $p<0.001$).

Zaključak: Rezultati naše studije pokazuju da iako postoje određene korelacije između hemodinamskih poremećaja i životnog doba i pola, hemodinamski status svakog pojedinog pacijenta sa hipertenzijom ne može sa sigurnošću da se predvidi na osnovu životnog doba i pola. Terapija hipertenzije zasnovana na hemodinamskim parametrima dobijenim impedansnom kardiografijom efikasnije smanjuje krvni pritisak u odnosu na terapiju baziranu na kliničkim podacima pacijenta odnosno važećim preporukama za lečenje hipertenzije.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, hemodinamski parametri, impedansna kardiografija, lečenje hipertenzije

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiologija

UDK broj: _____

Title of doctoral dissertation: Individual approach to hypertension treatment with use of impedance cardiography

Abstract

Background: Numerous observational studies have shown an independent and continuous link between high blood pressure and a number of cardiovascular events. Despite the clear benefit of numerous classes of antihypertensive therapy, hypertension remains poorly controlled in clinical practice, either in Europe or worldwide. Physicians do not usually have the possibility of evaluating the hemodynamic causes of the hypertension (hypervolemia, hyperinotropy or vasoconstriction)-or whether there is a combination of these causes). Therefore, the choice of antihypertensive is often made independent of the patient's hemodynamic status. Formerly, such hemodynamic information could only be obtained reliably using invasive measurement techniques. Recently, the noninvasive technology of impedance cardiography as emerged as a valuable new diagnostic tool.

Objective: The main objective was to compare treatment effects of antihypertensive therapy based on hemodynamic parameters and therapy according to the clinical characteristic and current guidelines.

Methods: Our study obtained 181 patients diagnosed with grade 1 (140-159/90-99mmHg) and grade 2 (160-179/100-109mmHg) essential arterial hypertension and was conducted at the Multidisciplinary Centre for Polyclinic Diagnostics, Assessment and Treatment of Blood Pressure disorders at the Clinic for Cardiology, University Clinical Center of Serbia between 01.04.2021. and 30.12.2021. Patient data were collected prospectively and entered into a dedicated electronic database. Patients were randomized in a 1:1 ratio to the: (1) empiric group in which treatment choice was based on current guidelines and (2) hemodynamic group, in which treatment choice was based on hemodynamic parameters established with impedance cardiography considering clinical data. After 12 weeks of the beginning of therapy, control of examinations including office blood pressure, 24-h ambulatory blood pressure monitoring and impedance cardiography were performed. The groups and treatment effects were statistically compared by use of Student's t test, Man-Whitney U test and χ^2 test.

Results: Increased peripheral vascular resistance (vasoconstriction) was found in 80,1% of patients, more common in males than females, but these differences were not statistically significant, the prevalence was strongly linked to increasing age, from 40% in the third decade to 90,3% in the eighth decade of life. Although the majority of patients had vasoconstriction, a significant percentage of younger patients (40% in third and 33% in fourth decade) had vasodilatation.

Increased preload (hypervolemia and/or hyperinotropy) was present in 62,4% of our patients, more common in males than in females ($p=0.007$). Although the majority of patients had hypervolemia, more than ¼ of patients older than 50, more than 30% of female gender and more than 40% those with diabetes had hypovolemia.

The effects of antihypertensive treatment were very good in both groups, empiric and hemodynamic; almost all average blood pressure values were under of threshold for hypertension. In the hemodynamic group the obtained average blood pressure values in office blood pressure were lower significantly than in the empiric group (132.6/82.3mmHg vs 138.5/85.9mmHg; $p<0.001$). All final average blood pressure values in ambulatory blood pressure monitoring (systolic, diastolic day-time and night time) were lower significantly in the hemodynamic than in the empiric group. Goal blood pressure of $<140/90$ mmHg was achieved more frequently in the hemodynamic than in the empiric group (85.6% vs 49.5%; $p<0.001$).

Conclusion: The results of our study show that although there are certain correlations between hemodynamic disorders and age and gender, specific hemodynamic status of an individual patient with hypertension cannot reliably be predicted on the basis of age and gender. Antihypertensive therapy based on hemodynamic parameters obtained by impedance cardiography is more effective in reducing blood pressure than therapy based on clinical data of patients and current guidelines.

Key words: hypertension, hemodynamics, impedance cardiography, hypertension treatment

Scientific field: Medicine

Special topic: Cardiology

UDC number: _____

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija i klasifikacija hipertenzije.....	1
1.2. Zastupljenost arterijske hipertenzije.....	3
1.3. Odnos krvnog pritiska i rizika od nastanka kardiovaskularnih i renalnih događaja.....	4
1.4. Hipertenzija i procena ukupnog kardiovaskularnog rizika.....	4
1.5. Hemodinamika primarne arterijske hipertenzije.....	7
1.6. Patogenetski činioci esencijalne arterijske hipertenzije.....	10
1.7. Merenje krvnog pritiska.....	13
1.8. Lečenje arterijske hipertenzije.....	19
1.9. Impedansna kardiografija.....	20
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	22
3. ISPITANICI I PRIMENJENE METODE.....	23
3.1. Ispitivana populacija.....	23
3.2. Dizajn studije.....	23
3.3. Terapijski pristup.....	27
3.4. Statistička analiza.....	29
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	30
4.1. Karakteristike ispitivane populacije pacijenata.....	30
4.2. Učestalost raličitih tipova hipertenzije.....	31
4.3. Hemodinamsko stanje pacijenata sa hipertenzijom.....	34
4.3.1. Periferni vaskularni otpor.....	34
4.3.2. Stanje volemije i/ili inotropno stanje.....	38
4.4. Upoređivanje empirijske i hemodinamske grupe.....	41
4.5. Efekti terapije.....	45
4.5.1. Efekat terapije na krvni pritisak.....	45
4.5.2. Efekat terapije na hemodinamske parametre.....	50
4.5.3. Terapija primenjena u empirijskoj i hemodinamskoj grupi.....	52
5. DISKUSIJA.....	54
6. ZAKLJUČCI.....	66
7. LITERATURA.....	68

1. UVOD

Mnoštvo opservacionih studija je pokazalo nezavisnu i kontinuiranu povezanost visine krvnog pritiska sa nastankom brojnih kardiovaskularnih događaja među koje spadaju hemoragični i ishemijski moždani udar, infarkt miokarda, naprasna smrt, srčana insuficijencija, periferna arterijska bolest, bubrežna insuficijencija i potreba za dijalizom.¹ Postoji sve više dokaza o tesnoj povezanosti hipertenzije sa povećanim rizikom od atrijalne fibrilacije² kao i dokazi da rano nastala hipertenzija povećava rizik od kognitivnog pada i demencije.^{3,4} Osim toga, postoje brojni dokazi da snižavanje krvnog pritiska može suštinski da smanji prerano oboljevanje i smrtnost pacijenata sa hipertenzijom.⁵⁻⁸ Studije su pokazale da već mala smanjenja sistolnog ili dijastolnog krvnog pritiska za 5-6 mmHg mogu da smanje rizik od ishemijske bolesti srca za 30%, a od fatalnog šloga za 40%.¹ Iako se snižavanje krvnog pritiska može postići promenom životnih navika i primenom efikasnih antihipertenzivnih lekova, stepen postignute kontrole krvnog pritiska nije na zadovoljavajućem nivo, kako u Evropi tako i širom sveta.⁹⁻¹¹

Sistemska arterijska hipertenzija se prema etiologiji deli na dva osnovna tipa. Prvi tip je takozvana primarna ili esencijalna hipertenzija koja čini 90-95% svih slučajeva hipertenzije. Drugi tip je sekundarna hipertenzija, tj hipertenzija poznatog porekla, koja nastaje kao posledica drugih bolesti, urođenih ili stečenih poremećaja ili uzimanja nekih lekova (nesteroidni antireumatici, kontraceptivne tablete, kortikosteroidi i dr). Naziv esencijalna hipertenzija odgovara samo delimično, jer su danas poznati mnogi mehanizmi nastanka esencijalne hipertenzije koji se kod svake osobe mogu detaljno poručiti i kvantitativno odrediti.

1.1. Definicija i klasifikacija hipertenzije

Hipertenzija je definisana kao nivo krvnog pritiska pri kome korist od lečenja (promenom životnih navika ili medikamentima) nedvosmisleno prelazi rizike lečenja, što je dokumentovano kliničkim studijama.¹² Ponovnim razmatranjem dokaza kliničkih studija, operativna grupa za lečenje arterijske hipertenzije Evropskog kardiološkog društva (European Society of Cardiology - ESC) i Evropskog udruženja za hipertenziju (European Society of Hypertension - ESH) odlučila je da

klasifikacija krvnog pritiska i definicija hipertenzije u Evropskim preporukama iz 2018 godine ostane nepromenjena u odnosu na ranije preporuke (**Tabela I**).^{12,13}

Tabela I. Klasifikacija krvnog pritiska merenog u ordinaciji i definicije stepena hipertenzije prema ESC/ESH

Kategorija	Sistolni (mm Hg)		Dijastolni (mm Hg)
Optimalan	<120	i	<80
Normalan	120-129	i/ili	80-84
Visoko normalan	130-139	i/ili	85-89
Stepen 1 hipertenzije	140-159	i/ili	90-99
Stepen 2 hipertenzije	160-179	i/ili	100-109
Stepen 3 hipertenzije	≥180	i/ili	≥110
Izolovana sistolna hipertenzija	≥140	i	<90

Klasifikujući visinu krvnog pritiska, Evropske preporuke definišu hipertenziju kao vrednosti sistolnog krvnog pritiska ≥ 140 mmHg i/ili dijastolnog krvnog pritiska ≥ 90 mmHg izmerene u lekarskoj ordinaciji. Ova klasifikacija se odnosi na sva životna doba počev od 16 godine života.

Posle kategorije „optimalan pritisak“ (<120 mmHg za sistolni i <80 mmHg za dijastolni), slede normalan (120-129 mmHg za sistolni i/ili 80-84 mmHg za dijastolni) i visoko normalan pritisak (130-139 mmHg za sistolni i/ili 85-89 mmHg za dijastolni). Epidemiološke studije, među kojima i Framingham-ska studija, su pokazale da osobe sa visoko normalnim vrednostima krvnog pritiska imaju veći kardiovaskularni rizik od onih sa normalnim vrednostima i da su bliže riziku pacijenata sa blagom hipertenzijom nego riziku onih sa normalnim vrednostima pritiska.¹⁴ U preporukama ECS/ESH hipertenzija ima tri stepena (stepen 1, 2 i 3).

Kategorizacija krvnog pritiska Američkog koledža za kardiologiju (American College of Cardiology-ACC) i Američkog kardiološkog društva (American Heart Association-AHA) iz 2017 godine razlikuje se od evropske kategorizacije. Prema ACC/AHA preporukama, krvni pritisak u odraslih osoba ima četiri kategorije prema visini: normalan, povišen i 1 i 2 stepen hipertenzije

(Tabela II).¹⁵ Normalnim se smatra pritisak <120mmHg za sistolni i <80mmHg za dijastolni. Pritisak je povišen ukoliko je sistolni pritisak 120-129mmHg uz dijastolni <80mmHg. Hipertenzija ima samo 2 stepena. Drugom, tj težem stepenu hipertenzije, pripadaju sistolni pritisak \geq 140mmHg i dijastolni \geq 90mmHg. Ova klasifikacija je bazirana na epidemiološkim studijama koje su pokazale da rizik za kardiovaskularne bolesti počinje da raste pri visini pritska koji je u okviru normalnih vrednosti (približno 115/75 mm Hg) i da se rizik duplira sa svakim povećanjem pritiska za 20/10 mm Hg.¹⁶

Tabela II. Kategorije krvnog pritiska kod odraslih osoba prema ACC/AHA

Kategorija krvnog pritiska	Sistolni		Dijastolni
Normalan	<120 mm Hg	i	<80 mm Hg
Povišen	120-129 mm Hg	i	<80 mm Hg
Hipertenzija			
Stepen 1	130-139 mm Hg	ili	80-89 mm Hg
Stepen 2	\geq 140 mm Hg	ili	\geq 90 mm Hg

1.2. Zastupljenost arterijske hipertenzije

Prema podacima iz 2015 godine prevalenca arterijske hipertenzije kod odraslih na globalnom nivou iznosi oko 30-45%.⁶ Na osnovu pritiska merenog u ordinaciji hipertenzija je utvrđena kod 1.13 biliona svetskog stanovništva u 2015 godini, a u centralnoj i istočnoj Evropi kod više od 150 miliona osoba. U Evropi od hipertenzije češće obolevaju muškarci nego žene.¹⁷ U SAD oko 32% odrasle populacije ili oko 53 miliona stanovnika ima hipertenziju i ona je glavni uzrok smrti kod više od 7 miliona bolesnika.¹⁵

Do pedesete godine života prevalenca hipertenzije je nešto niža u žena nego u muškaraca. Posle menopauze prevalenca rapidno raste u žena i prevazilazi onu kod muškaraca. U dobi preko 75 godina skoro 90% Amerikanaca ima hipertenziju.¹⁴ Hipertenzija je mnogo ređa u seoskim sredinama i praktično ne postoji u nekoliko izolovanih društvenih zajednica među kojima su

domoroci na Solomonskim ostrvima. Kod muškog seoskog stanovništva u Indiji je registrovana u 3,4%.¹⁸

Za našu zemlju nema sigurnih statističkih podataka o zastupljenosti hipertenzije među stanovništvom. Kod nas su rađena sistematska praćenja do 1980-tih, i tada je prevalenca hipertenzije u Jugoslaviji bila oko 25% kod odraslog stanovništva. Poslednjih godina ponovo se pristupilo kontinuiranoj statističkoj obradi podataka i prema Zdravstveno-statističkom godišnjaku republike Srbije 2016-te godine Instituta za javno zdravlje Republike Srbije „Dr Milan Jovanović-Batut“ prevalenca hipertenzije u Srbiji je iznosila 46.8%.¹⁹

1.3. Odnos krvnog pritiska i rizika od nastanka kardiovaskularnih i renalnih događaja

Kontinuirana povezanost između visine krvnog pritiska i rizika od neželjenih događaja nađena je u svim životnim dobima i etničkim grupama.^{20,21} Pokazalo se da je posle 50-te godine života sistolni krvni pritisak bolji prediktor neželjenih događaja od dijastolnog pritiska.²²⁻²⁴ Visok dijastolni krvni pritisak je udružen sa povećanim kardiovaskularnim rizikom i češće se sreće kod mlađih od 50 godina nego kod starijih. Dijastolni pritisak ima tendenciju opadanja počev od srednjeg životnog doba kao posledica krutosti arterija. Iako je povišen sistolni pritisak značajan faktor rizika počev od srednje životne dobi, ovaj poremećaj se sreće i kod mladih u dobi 18-25 godina, češće kod muškaraca nego kod žena, a u osnovi stoji dominacija simpatikusa. Ovi mladi ljudi su u riziku da u srednjoj životnoj dobi pored sistolne razviju i dijastolnu hipertenziju.²³

1.4. Hipertenzija i procena ukupnog kardiovaskularnog rizika

Hipertenzija se retko javlja kao izolovan faktor rizika; ona je često udružena sa drugim faktorima rizika kao što su hiperlipidemija i dijabetes,^{25,26} što višestruko povećava kardiovaskularni rizik.²⁷ Stoga je određivanje ukupnog kardiovaskularnog rizika veoma značajno za pacijente sa hipertenzijom.

Od svih sistema za procenu kardiovaskularnog rizika, najpoznatiji je SCORE sistem (Systematic COronary Risk Evaluation), objavljen 2003. godine u Preporukama za prevenciju kardiovaskularnih oboljenja Evropskog kardiološkog društva. Pomoću SCORE sistema se utvrđuje 10-godišnji rizik od prvog fatalnog aterosklerotičnog događaja u odnosu na životno doba, pol, naviku pušenja, nivo ukupnog holesterola i sistolni krvni pritisak. Tako, veoma visok rizik od kardiovaskularne smrtnosti predstavlja smrtnost veća ili jednaka 10%, a visok rizik smrtnost 5-10% u narednih 10 godina.²⁸ Umeren rizik predviđa 10-godišnju smrtnost u ≥ 1 do < 5 %, a nizak rizik smrtnost < 1 % pacijenata.

Ukupni kardiovaskularni rizik kod pacijenata sa hipertenzijom

Na kardiovaskularni rizik kod pacijenata sa hipertenzijom utiču 3 grupe faktora, a to su: 1) demografske karakteristike i laboratorijski parametri, 2) asimptomatsko oštećenje organa posredovano hipertenzijom (ranije nazivano „oštećenje ciljnih organa“) i 3) utvrđeno kardiovaskularno ili bubrežno oboljenje.

Hipertenzivni pacijenti sa dokumentovanim kardiovaskularnim oboljenjem, uključujući vizuelnim metodama dokazanu asimptomatsku ateromatoznu bolest, tip I ili tip II dijabetesa, vrlo visoke nivoe individualnih kardiovaskularnih faktora rizika (uključujući stepen 3 hipertenzije) i hronično oboljenje bubrega 3-5 stepena, automatski se svrstavaju u grupu sa vrlo visokim (mortalitet ≥ 10) ili visokim (mortalitet 5-10%) kardiovaskularnim rizikom u narednih 10 godina.¹² Kod ovih pacijenata nije potrebno formalno procenjivanje rizika da bi se utvrdila potreba za lečenjem hipertenzije i drugih faktora rizika. Za sve ostale pacijente sa hipertenzijom preporučuje se korišćenje SCORE sistema za utvđivanje 10-godišnjeg kardiovaskularnog rizika.

Pomoću SCORE sistema se procenjuje samo rizik od fatalnih kardiovaskularnih događaja. Rizik od svih kardiovaskularnih događaja (fatalnih i nefatalnih) je veći; oko 3 puta je veći kod muškaraca i četiri puta veći kod žena.¹²

Značaj oštećenja organa posredstvom hipertenzije za precizniju procenu kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa hipertenzijom

U proceni kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa hipertenzijom potrebno je uzeti u obzir uticaj oštećenja organa posredstvom hipertenzije (ranije „oštećenje ciljnih organa“). Novi naziv preciznije opisuje strukturne i/ili funkcionalne promene u značajnim organima kao što su srce, mozak, retina, bubrezi i arterijski sistem. Uključivanje procene oštećenja ovih organa kod pacijenata sa hipertenzijom je značajno jer pomaže da se identifikuju hipertenzivni pacijenti visokog i vrlo visokog rizika čiji bi rizik inače mogao da se pogrešno klasifikuje kao niži korišćenjem SCORE sistema.²⁹ Ovo se posebno odnosi na prisustvo hipertrofije leve komore (utvrđenu elektrokardiografski i ehokardiografski), oštećenje bubrega sa albuminurijom i/ili smanjenjem bubrežne funkcije, promene na krvnim sudovima utvrđene ultrazvučnom metodom (prisustvo plakova i intima-medija debljanje na karotidnoj arteriji; procena krutosti arterija merenjem brzine karotidno-femoralnog pulsno talasa; tzv. anke-brachial indeks za procenu oštećenja arterija donjih ekstremiteta), hipertenzivnu retinopatiju i oštećenje mozga koje obuhvata tranzitorni ishemijski atak, šlog, lakunarne neme mikroinfarkte, mikrokrvarenja i atrofiju mozga utvrđenu magnetnom rezonancom.³⁰ Klasifikacija stadijuma hipertenzije (od nekomplikovane preko asimptomatske do utvrđenog oboljenja povezanog sa hipertenzijom) prema visini krvnog pritiska i prisustvu kardiovaskularnih faktora rizika, oštećenju organa posredstvom hipertenzije i komorbiditetima prikazana je na **Tabeli III**.¹² Prikazan kardiovaskularni rizik se odnosi na sredovečne pacijente muškog pola.

Stadijumi hipertenzije	Drugi faktori rizika OOPH ili bolesti	Krvni pritisak (mmHg)			
		Visok normalan SBP 130-139 ili DBP 85-89	Stepen 1 SMB 140-159 ili DBP 90-99	Stepen 2 SBP 160-179 ili DBP 100-109	Stepen 3 SBP ≥180 ili DBP ≥110
Stadijum 1 (nekomplikovana)	Ni jedan drugi RF	Nizak rizik	Nizak rizik	Umeren rizik	Visok rizik
	1-2 RF	Nizak rizik	Umeren rizik	Umeren do visok rizik	Visok rizik
	≥3 RF	Nizak do umeren rizik	Umeren do visok rizik	Visok rizik	Visok rizik
Stadijum 2 (asimptomatska bolest)	OOPH, HBB stadijum 3 ili dijabetes bez OCO	Umeren do visok rizik	Visok rizik	Visok rizik	Visok do veoma visok rizik
Stadijum 3 (ustanovljena bolest)	Simptomatska KVB, HBB stadijum ≥4 ili dijabetes sa OCO	Veoma visok rizik	Veoma visok rizik	Veoma visok rizik	Veoma visok rizik

KP = krvni pritisak; HBB = hronična bubrežna bolest; CV = kardiovaskularni; SBP = sistolni krvni pritisak; DBP = dijastolni krvni pritisak; OOPH = organsko oštećenje posredovano hipertenzijom; SCORE = Sistemska KORonarna Evaluacija Rizika; OCO = oštećenje ciljnih organa. *KV rizik je ilustrovan za sredovečne muškarce. KV rizik ne korespondira obavezno stvarnom riziku u različitim godištim. Upotreba SCORE Sistema se preporučuje za formalnu procenu KV rizika i odlukama o lečenju.

Tabela III. Klasifikacija stadijuma hipertenzije prema visini krvnog pritiska, prisustvu kardiovaskularnih faktora rizika, oštećenju organa posredstvom hipertenzije i komorbiditetima

1.5. Hemodinamika primarne arterijske hipertenzije

Osnovne hemodinamske komponente krvnog pritiska

Krvni pritisak je mehanička sila koji struja krvi vrši na unutrašnju površinu zida krvnog suda i izražava se u milimetrima živinog stuba (mmHg). Razlika između najvišeg (sistolnog) i najnižeg (dijastolog) označava se kao pulsni pritisak. To je vrednost sile koja potiskuje krv kroz krvotok tokom dijastole leve komore.

Srednji arterijski pritisak je prosečna vrednost pritiska u toku srčanog ciklusa i jednak je zbiru dijastolnog pritiska i 1/3 pulsog pritiska. U aorti on iznosi oko 93 mmHg. Srednji arterijski pritisak opada u sistemu tako da u kapilarima iznosi oko 15 mmHg.

Srednji arterijski krvni pritisak (SAKP) je proizvod minutnog volumena srca (MV) i periferne vaskularne rezistencije (PVR):

$$\text{SAKP} = \text{MV} \times \text{PVR}$$

Minutni volumen jednak je proizvodu udarnog volumena (UV) i frekvencije srčanog rada (Fr):

$$\text{MV} = \text{UV} \times \text{Fr}$$

Visina krvnog pritiska zavisi od udarnog volumena, srčane frekvencije i periferne vaskularne rezistencije koji predstavljaju njegove fiziološke determinante odnosno hemodinamske komponente.

Klinički oblici i hemodinamske osnove primarne arterijske hipertenzije

Esencijalnu ili primarnu arterijsku hipertenziju karakteriše poremećaj jedne ili više hemodinamskih komponenti krvnog pritiska. Životno doba značajno utiče na to koja će od ovih hemodinamskih komponenti da pretrpi promene, što određuje klinički oblik ili tip hipertenzije.

Izolovana sistolna hipertenzija kod mladih odraslih osoba

Kod mladih osoba između 17 i 25 godina života esencijalna hipertenzija se najčešće javlja u obliku izolovane sistolne hipertenzije. Glavni hemodinamski poremećaji su porast minutnog volumena i povećanje krutosti aorte, koji su rezultat povećane aktivnosti simpatičkog nervnog sistema.³¹ Prevalenca kod mladih muškaraca u opštoj populaciji je 25%, a samo 2% kod mladih žena.³¹ Prema podacima iz literature, ova hiperdinamska cirkulacija kod mladih može da prethodi dijastolnoj hipertenziji u srednjem životnom dobu.³²

Dijastolna hipertenzija kod osoba srednjeg životnog doba

Ukoliko je hipertenzija dijagnostikovana u srednjem životnom dobu, tzv. klasična esencijalna hipertenzija (tipično između 30 i 50 godine starosti), najčešće je povišen dijastolni pritisak sa normalnim vrednostima sistolnog (izolovana dijastolna hipertenzija) ili je povišen i sistolni pritisak - **kombinovana sistolno-dijastolna hipertenzija**.³³ Izolovana dijastolna hipertenzija se obično javlja kod muškaraca i često je povezana sa dobijanjem u težini u srednjem životnom dobu i metaboličkim sindromom.^{33,34} Nelečena, izolovana dijastolna hipertenzija često progredira u kombinovanu sistolno-dijastolnu hipertenziju.

Osnovni hemodinamski poremećaj je značajno povećana sistemska vaskularna rezistencija, koju prati normalan ili čak smanjen minutni volumen. Vazokonstrikcija na nivou rezistentnih arteriola je rezultat povećane neurohumoralne aktivacije i autoregulatorne reakcije glatkih mišica arteriola na povećan volumen plazme izazvan umanjenom sposobnošću bubrega da izlučuje natrijum,³⁵ kao i njihovog strukturnog remodelovanja kao odgovor na stalnu izloženost povišenom pritisku.³⁶

Izolovana sistolna hipertenzija kod starijih osoba

Posle 55 godina života najčešći oblik hipertenzije je izolovana sistolna hipertenzija (sistolni pritisak iznad 140 mmHg i dijastolni ispod 90 mmHg).³⁴ Nastaje zbog povećane krutosti zida centralne aorte usled nagomilavanja slabo elastičnog kolagena i nepovoljnog odnosa sa elastinom u zide aorte, kao i smanjenja prečnika aorte.^{37,38} U razvijenim zemljama, sistolni pritisak neprekidno raste sa godinama života uz istovremeni porast pulsno pritisaka. U odsustvu urbanizacije ovaj porast pritiska se ne dešava. Dijastolni pritisak raste do 55 godine života, a posle progresivno opada.³⁹ Izolovana sistolna hipertenzija je češća kod žena i predstavlja glavni faktor rizika za dijastolnu srčanu insuficijenciju, koja je takođe mnogo češća kod žena.³⁴ Najveći broj slučajeva izolovane sistolne hipertenzije nastaje de novo posle 60 godine života i nije rezultat progrediranja dijastolne hipertenzije srednjeg životnog doba.³³ Osobe koje su u mlađem ili srednjem životnom dobu imale visoko normalan krvni pritisak, češće razvijaju izolovanu sistolnu hipertenziju posle 60 godina u odnosu na osobe koje su ranije imale optimalan krvni pritisak.

Hemodinamske karakteristike esencijalne hipertenzije kod svakog pojedinog pacijenta moguće je ispitati neinvazivnim metodama u cilju racionalne terapije dominantnog hemodinamskog poremećaja.

1.6. Patogenetski činioci esencijalne hipertenzije

Napred izneti različiti hemodinamski obrasci hipertenzije nastaju kao rezultat međusobne interakcije velikog broja renalnih, neurohumoralnih i vaskularnih mehanizama.

Bubrežni mehanizmi

Bubreg može da bude krivac za nastanak hipertenzije, a proizvedeći *circulus viciosus* progresivne bubrežne insuficijencije on je istovremeno i žrtva ovog oboljenja. U mnogim oblicima esencijalne hipertenzije osnovni poremećaj predstavlja stečeni ili nasledni defekt u sposobnosti bubrega da izlučuje višak natrijuma unetog putem hrane. Retencija natrijuma od strane bubrega dovodi do povećanja volumena plazme i povećanja minutnog volumena. Povećan minutni volumen pokreće autoregulatorne odgovore koji povećavaju sistemska vaskularna rezistenciju. Retencija soli takođe povećava kontrakciju glatkih mišićnih ćelija posredstvom poznatih endogenih vazokonstriktornih supstanci.

Na osnovu kliničkih studija i eksperimenata na životinjama pokazano je da nasledni faktori značajno doprinose so-senzitivnoj hipertenziji, a ljudi crne rase imaju predispoziciju za ovo oboljenje. Smatra se da je oko 60% pacijenata sa arterijskom hipertenzijom so-senzitivno.⁴⁰ Međutim, osetljivost krvnog pritiska prema natrijumu može biti stečena, bez postojanja bilo kakvog genetskog doprinosa. Ukoliko hipertenzija traje dugo, krvni pritisak postaje sve više i više so-senzitivan, prateći pogoršanje bubrežne funkcije.⁴¹

Vaskularni mehanizmi

Endotel ima presudnu ulogu u normalnoj funkciji krvnih sudova i predstavlja glavnu odbranu od hipertenzije. Endotelne ćelije proizvode mnoge relaksirajuće i konstriktorne supstance koje većinom imaju lokalni parakrini uticaj na glatke mišićne ćelije. Disfunkciju endotela karakteriše smanjeno oslobađanje relaksirajućih faktora (azot monoksid–NO, endotelni hiperpolarizacioni faktor) i povećano oslobađanje konstriktornih, proinflamatornih, protrombotskih faktora i faktora rasta (endotelin, tromboksan i transformišući faktor rasta-beta-TGF- β).⁴² Jedan od glavnih mehanizama disfunkcije endotelne ćelije u hipertenziji je produkcija anijona superoksida i drugih

reaktivnih kiseoničnih radikala, koji uništavaju NO i na taj način smanjuju njegovu bioraspoloživost.

C-reaktivni protein (CRP) predstavlja serumski biomarker za određivanje inflamacije i endotelne disfunkcije krvnog suda.⁴³ Utvrđena je povezanost između povećanja CRP-a i krutosti arterija kao i povećanja pulsog pritiska. Stoga se smatra da povećanje CRP-a predstavlja marker rizika za pogoršanje hipertenzije i ubranu progresiju oštećenja ciljnih organa.

Disfunkcija endotelnih ćelija, neurohumoralna aktivacija i povišen krvni pritisak dovode vremenom do remodelovanja krvnih sudova koje dalje doprinosi održavanju hipertenzije.⁴⁴ Remodelovanjem malih arterija smanjuje se njihov lumen što dovodi do povećanja sistemske vaskularne rezistencije koja predstavlja hemodinamsku karakteristiku dijastolne hipertenzije. Remodelovanje velikih arterija dovodi do zadebljanja medije koje izaziva krutost velikih arterija i ima za posledicu izolovanu sistolnu hipertenziju.

Nervni mehanizmi

Kod mladih ljudi sa primarnom hipertenzijom uglavnom postoji povećana aktivnost simpatičkog nervnog sistema. Ona je najčešće izazvana ponavljanim stresom ili prenaplašenim odgovorom na stres. Kod ovih pacijenata hipertenzija je udružena sa povećanjem srčane frekvence i minutnog volumena, povećanim nivoima noradrenalina u plazmi i urinu i povećanom vazokonstrikcijom perifernih krvnih sudova putem aktivacije alfa-adrenergičkih receptora.⁴⁵

Stalna povećana simpatička aktivnost je, sem u ranoj primarnoj hipertenziji, dokazana takođe i u nekoliko drugih oblika humane hipertenzije, kao što je hipertenzija udružena sa gojaznošću, slin apneom, ranim dijabetes melitusom tipa 2 i predijabetesom, hroničnim oboljenjem bubrega, srčanom insuficijencijom i imunosupresivnom terapijom ciklosporina.

Pored toga, neprekidna simpatička aktivacija putem renalnih simpatičkih nerava stimuliše beta 1 receptore u jukstaglomerulskom aparatu da otpuštaju renin, a takođe i alfa 1 adrenergičke receptore koji regulišu Na-K-ATP-azu u sabirnim kanalčićima bubrega gde se vrši reapsorpcija natrijuma. Na ovaj način simpatička aktivacija utiče na dugoročnu regulaciju krvnog pritiska.

Uz to, dejstvom noradrenalina na alfa 1 adrenergičke receptore nastaju trofički stimulusi za hipertrofiju srca i glatkih mišića krvnih sudova.⁴⁶ Izgleda da je aktivacija simpatikusa povezana sa povećanim kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim morbiditetom i mortalitetom

hipertenzivnih pacijenata za vreme ranih jutarnjih sati, kada dolazi do naglog i znatnog porasta krvnog pritiska.⁴⁷

Hormonski mehanizmi: sistem renin-angiotenzin-aldosteron

Aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) je jedan od najvažnijih mehanizama koji doprinose disfunkciji endotelnih ćelija, remodelovanju krvnih sudova i hipertenziji. Renin je proteaza koju produkuju jukstaglomerulske ćelije bubrega. On pretvara angiotenzinogen (proizveden u jetri) u angiotenzin I (AI), koji pod dejstvom angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) prelazi u angiotenzin II (AII). ACE se u najvećoj meri nalazi u plućima, potom u srcu i sistemskim krvnim sudovima (tkivni ACE). Konverzija AI u AII može da se odvija i alternativnim putem pomoću himaze (proteaze) u srcu i sistemskim arterijama. Interakcija AII sa receptorima AT1 u krvnim sudovima aktivira brojne ćelijske procese koji doprinose hipertenziji i ubrzavaju oštećenje organa posredovano hipertenzijom.⁴⁸ Ovo uključuje vazokonstrikciju, stvaranje reaktivnih kiseoničnih radikala, vaskularnu inflamaciju, remodelovanje srca i krvnih sudova i produkciju mineralokortikoida aldosterona. Postoje dokazi da aldosteron, AII, i čak renin i prorenin aktiviraju brojne signalne puteve koji mogu da oštete strukturu i funkciju krvnih sudova i prouzrokuju hipertenziju.⁴⁸

Prava etiopatogeneza primarne arterijske hipertenzije još uvek nije u potpunosti razjašnjena. Prema sadašnjim saznanjima, do poremećaja napred opisanih renalnih, neurohumoralnih i vaskularnih regulatornih mehanizama kod hronične hipertenzije dolazi zbog interakcije genskih predispozicija i delovanja većeg broja faktora sredine.⁴⁸ Dosadašnja ispitivanja su pokazala da se radi o poligenskim promenama tako da se smatra da najmanje 25 gena učestvuje u mozaičnom doprinosu etiologiji hipertenzije.⁴⁹ Geni čiji je polimorfizam potvrđen odgovorni su za sintezu vazokonstriktornih supstanci, vazodilatatornih supstanci i za jonski transport na nivou ćelijske membrane. Poremećaji u sintezi ovih aktivnih supstanci u sadejstvu sa faktorima spoljašnje sredine dovode do hronično povišenih vrednosti krvnog pritiska. Ranija istraživanja su pokazala da kod 20-40% bolesnika sa hipertenzijom postoji pozitivna porodična anamneza, a novija istraživanja na velikom broju blizanaca sa hipertenzijom su pokazala da je incidenca veća i da je oko 60% .⁴⁹

Faktori spoljašnje sredine koji učestvuju u razvoju hipertenzije dele se na nepromenljive i promenljive. U nepromenljive se ubrajaju uzrast, pol i rasa. Promenljivi faktori su: unos soli,

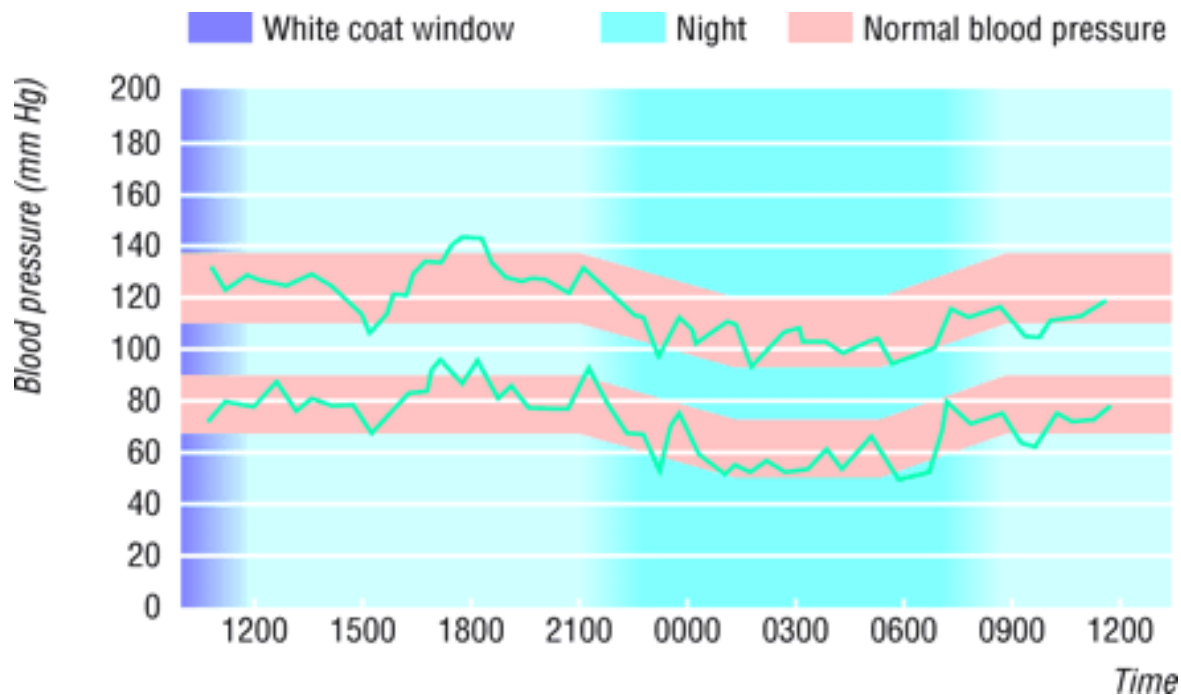
gojaznost, pušenje, alkohol, hiperlipidemije, fizička neaktivnost, stres, socioekonomski status, unos pojedinih supstanci zavisnosti ili lekova.

1.7. Merenje krvnog pritiska

Pre nego što se pristupi utvrđivanju vrednosti krvnog pritiska, potrebno je podsetiti se na jednu značajnu osobinu koja karakteriše ovaj parametar homeostaze.⁵⁰ Karakteristika krvnog pritiska je da ispoljava značajne varijacije, kako tokom dana u budnom stanju, tako i između dnevnih vrednosti (u budnom stanju) i noćnih vrednosti (tokom sna), kao i sezonske varijacije. Ove oscilacije u vrednostima krvnog pritiska potvrđene su tek uvođenjem 24h ambulatornog merenja krvnog pritiska.

Dnevne varijacije krvnog pritiska

Cirkadijalni ritam krvnog pritiska zdravih osoba, utvrđen 24h ambulatornim praćenjem, pokazuje da su najniže vrednosti u ranim jutarnjim časovima između 2.00 i 3.00h posle ponoći (**Slika 1**). Zatim dolazi do postepenog porasta pritiska, a od 5-6h nastaje brži porast koji traje sve do 14h, kada pritisak počinje polako da pada do 17h, a potom blago raste do 23h. Posle 23h krvni pritisak znatnije pada i dostiže najniže vrednosti u ranim jutarnjim časovima. Ove promene odnose se na sistolni, dijastolni i srednji pritisak. Osnova dnevnog variranja krvnog pritiska su dnevne neurohormonske varijacije.⁵¹



Slika 1. Cirkadijalni ritam krvnog pritiska zdrave osobe

Tokom noći krvni pritisak je za prosečno 10%-15% niži u odnosu na dnevni period kod osoba koje su aktivne tokom dana, a samo 5% niži kod onih koji ostaju u postelji celih 24h.⁵² Sniženje za $\geq 10\%$ vrednosti sistolnog, dijastolnog i srednjeg pritiska je odraz normalnog diurnalnog ritma. Izostanak normalnog pada krvnog pritiska tokom sna povećava rizik za nastanak infarkta miokarda, hipertrofije miokarda i cerebrovaskularne lezije.

Studija Ohasama pokazala je da se u odsustvu noćnog sniženja krvnog pritiska povećava rizik od kardiovaskularnog mortaliteta 2,56 puta, a kod inverzije u dnevno-noćnom pritisku 3,69 puta u odnosu na očuvan noćni pad pritiska.⁵³ Četiri evropske prospektivne studije pokazale su da je gubitak diurnalnog ritma sistolnog pritiska nezavisan prediktor neželjenih kardiovaskularnih događaja i smrti.⁵⁴

Kao razlozi odsustva noćnog pada pritiska navode se poremećaji spavanja, opstruktivna sleep apnea, gojaznost, visok unos soli kod so senzitivnih osoba, ortostatska hipotenzija, disfunkcija autonomnog nervog sistema, hronična bubrežna slabost, dijabetesna nefropatija, starost. Na diuralni ritam utiču dužina i kvalitet sna, fizička aktivnost tokom dana, kao i odnos natremija/volemija.⁵⁵

Kao što izostanak pada krvnog pritiska tokom sna može doprineti oštećenju kardiovaskularnog sistema, tako i suviše veliki pad noćnog pritiska može da predstavlja opasnost, izazivajući ishemiju miokarda i cerebrovaskularna oštećenja.⁵⁶⁻⁵⁹

Ustajanje posle spavanja, bilo u ranim jutarnjim časovima ili posle popodnevnog odmora, dovodi do naglog porasta krvnog pritiska i porasta srčane frekvencije. Takođe su rani jutarnji časovi, posle 6h, praćeni porastom prevalence svih fatalnih kardiovaskularnih događaja, u poređenju sa ostatkom 24h perioda.⁶⁰ Rani jutarnji časovi povezani su sa nastankom šloga, srčanim zastojem, rupturom abdominalne aorte i krvarenjem iz nosa, verovatno zbog destabilizacije aterosklerotičnog plaka u uslovima povećanog otpora u arterijama.⁶¹ Ove nagle promene pritiska su posledica pojačane simpatičke aktivnosti posle višerasovnog mirnog stanja. Monitoring pritiska tokom 24 sata ili kućno merenje krvnog pritiska su načini da se ovaj skok pritiska prepozna kako bi se ordinirala adekvatna terapija sa dugim dejstvom ili dodala večernja doza leka pred spavanje.^{62,63}

Promene u cirkadijalnom ritmu krvnog pritiska hipertoničara i starijih osoba mogle bi se objasniti oštećenjem funkcije baroreceptora, udruženim sa povećanom krutošću i smanjenom komplijansom velikih elastičnih arterija, prouzrokovanim životnim dobom i samom hipertenzijom.⁶³

Merenje pritiska u ordinaciji lekara

U svakodnevnoj kliničkoj praksi kod najvećeg broja pacijenata, vrednost krvnog pritiska se određuje u ordinaciji auskultatornom ili oscilatornom metodom pomoću aneroidnog sfigmomanometra. Pri tome se javlja značajan problem, jer merenje pritiska u lekarskoj ordinaciji pokazuje samo trenutnu vrednost, te se često neko može označiti kao normotenzivna ili hipertenzivna osoba, a da to bude pogrešan zaključak. Stoga Evropske preporuke iz 2018 godine savetuju da se pri jednoj poseti lekaru načine najmanje 3 merenja pritiska u razmaku od 1-2 minuta. Važećim krvnim pritiskom se smatra prosečna vrednost dva poslednja očitavanja pritiska. Aneroidni aparati treba da se baždare svakih 6 meseci. Pritisak se meri na obe nadlaktice, a stalna razlika u pritiscima između nadlaktica >15mmHg je udružena sa povećanim kardiovaskularnim rizikom,⁶⁴ najverovatnije u vezi sa ateromatoznom vaskularnom bolešću. Ukoliko postoji razlika

u krvnom pritisku između nadlaktica, za kasnija merenja treba koristiti nadlakticu sa višim vrednostima pritiska.

U starijih osoba, osoba sa dijabetesom, i osoba sa drugim uzrocima ortostatske hipotenzije, krvni pritisak takođe treba meriti 1 min i 3 min posle stajanja.¹² Ortostatska hipotenzija je definisana kao smanjenje sistolnog krvnog pritiska za ≥ 20 mmHg ili dijastolnog krvnog pritiska za ≥ 10 mmHg tokom 3 min u stojećem položaju i udružena je sa povećanim rizikom od mortaliteta i kardiovaskularnih događaja.⁶⁵

Zbog značajnog variranja krvnog pritiska tokom 24 časa, česte pojave skoka pritiska tokom merenja u lekarskoj ordinaciji, kao i potrebe poznavanja vrednosti pritiska tokom sna i posle buđenja, u kliničku praksu su uvedene dve metode utvrđivanja stvarnog krvnog pritiska - ambulatorni monitoring i kućni monitoring (samomerjenje) krvnog pritiska.

Kućno merenje pritiska

Iako ne pruža mnoge informacije koje daje ambulatorni monitoring, merenje krvnog pritiska kod kuće, koje obavlja sam pacijent (samomerjenje) ili osoba koja vrši kućna merenja, prihvaćena je kao korisna metoda praćenja vrednosti pritiska, jer ima značajne prednosti u odnosu na standardna merenja.⁶⁶ Kućni krvni pritisak je prosečna vrednost svih očitanih vrednosti pritiska najmanje 3 dana a bolje 6-7 uzastopnih dana pre svakog lekarskog pregled, sa merenjima ujutru i uveče, u tihoj prostoriji posle odmora od 5 min, dok pacijent sedi sa oslonjenim leđima i rukom. Pritisak treba uvek meriti 2 puta sa razmakom 1-2 minuta.⁶⁷ U poređenu sa pritiskom merenim u ordinaciji, vrednosti pritiska merenog u kući pacijenta su obično niže. Prosečne vrednosti krvnog pritiska dobijene kućnim merenjem i one koje registruje ambulatorni monitoring krvnog pritiska dok je pacijent budan, veoma su bliske. Hipertenzijom se smatra pritisak $\geq 135/85$ mmHg meren kod kuće, što odgovara pritisku $\geq 140/90$ mmHg merenom u ordinaciji (**Tabela IV**).¹² Kućnim merenjem pritiska izbegava se takozvani „efekat belog mantila“, a dobijene vrednosti krvnog pritiska pokazuju bolju korelaciju sa oštećenjem ciljnih organa, posebno hipertrofijom leve komore.⁶⁸ Postoje dokazi da pritisak izmeren u kućnim uslovim pruža bolju predikciju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta nego pritisak meren u ordinaciji.⁶⁹ Takođe je dokazano da samomerjenje krvnog pritiska doprinosi boljem pridržavanju terapije i boljoj regulaciji krvnog pritiska.^{70,71}

Tabela IV. Definicije hipertenzije prema pritisku merenom u ordinaciji, ambulatornim monitoringom i kućnim merenjem

Kategorija	SKP (mmHg)		DKP (mmHg)
KP u ordinaciji ^a	≥140	i/ili	≥90
Ambulatorni KP			
Tokom dana (period budnosti) srednja vrednost	≥135	i/ili	≥85
Tokom noći (ili sna) srednja vrednost	≥120	i/ili	≥70
24h- srednja vrednost	≥130	i/ili	≥80
KP kod kuće srednja vrednost	≥135	i/ili	≥85

KP = krvni pritisak; DKP = dijastolni krvni pritisak; SKP = sistolni krvni pritisak.

^aOdnosi se na konvencionalne vizite za KP pre nego na neobavezne vizite.

Ambulatorni 24-časovni monitoring krvnog pritiska

Automatsko neinvazivno ambulatorno celodnevno praćenje arterijskog krvnog pritiska ili ambulatorni monitoring, je metoda kojom se utvrđuju vrednosti krvnog pritiska tokom celog dana, svih 24 sata (tokom uobičajenih dnevnih aktivnosti i tokom sna), za dijagnostičke, terapijske i prognostičke svrhe.

Uređaji su najčešće programirani da očitavaju vrednosti pritiska svakih 15-30 minuta pružajući podatke o prosečnoj vrednosti pritiska tokom dana, tokom noći i tokom svih 24h. Pacijenti treba da vode dnevnik aktivnosti kao i trajanja i kvaliteta noćnog sna. Za dobijanje validnih podataka putem ambulatornog monitoringa krvnog pritiska potrebno je najmanje 70% upotrebljivih očitanih vrednosti pritiska.¹² Ambulatorni krvni pritisak je u proseku nekoliko mmHg niži u odnosu na pritisak izmeren u lekarskoj ordinaciji. Smatra se da je dijagnostički prag za arterijsku hipertenziju vrednost pritiska $\geq 130/80$ mmHg tokom 24h, $\geq 135/85$ mmHg za dnevni

prosek i $\geq 120/70$ mmHg za noćni prosek (sve ekvivalentno vrednosti pritiska u ordinaciji $\geq 140/90$ mmHg), **Tabela IV.**¹²

Više studija je proučavalo prognozni značaj 24-h ambulatornog monitoringa krvnog pritiska. Utvrđeno je da je ambulatorno meren pritisak bolji prediktor oštećenja organa posredstvom hipertenzije nego pritisak meren u ordinaciji.⁷² Pored toga, 24h ambulatorni pritisak je pokazao bolju korelaciju sa neželjenim kardiovaskularnim događajima^{73,74} i mnogo je senzitivniji prediktor rizika za nastanak fatalnih i nefatalnih koronarnih događaja i šloga od pritiska merenog u ordinaciji.⁷⁴⁻⁷⁶

Hipertenzija belog mantila

Merenje krvnog pritiska od strane lekara ili medicinske sestre u bolničkim uslovima može kod izvesnog broja bolesnika da pokaže lažno povišene vrednosti krvnog pritiska kao permanentnu pojavu koja nije prolazna, uz normalne vrednosti pritiska izmerene van ordinacije, u uslovima svakodnevnih aktivnosti. Ovaj poremećaj pritiska se naziva „izolovanom bolničkom hipertenzijom“ (engl. isolated clinic ili office hypertension), a u svakodnevnom govoru se najčešće označava kao „hipertenzija belog mantila“.⁷⁷

Dijagnoza hipertenzije belog mantila se može postaviti kada je bolnički krvni pritisak $\geq 140/90$ mmHg pri najmanje 3 posete lekaru, uz normalne prosečne vrednosti pritiska dobijene tokom dnevnog i 24-časovnog ambulatornog monitoringa. Dijagnoza može počivati i na poređenju sa pritiskom dobijenim samomerenjem, koji treba da je $< 135/85$ mmHg. Postoje dokazi da je hipertenzija belog mantila prisutna kod oko 15-30% ukupne populacije. Češća je u odmaklom životnom dobu, u žena i u nepušača.

Oštećenje organa posredstvom hipertenzije kao i rizik od kardiovaskularnih događaja su ređi kod hipertenzije belog mantila nego kod ustaljene hipertenzije.^{74,78,79} Ako se pak uporede sa normotenzivnim osobama, pacijenti sa hipertenzijom belog mantila imaju povećanu adrenergičku aktivnost,⁸⁰ veću zastupljenost metaboličkih faktora rizika, češću pojavu asimptomatskog oštećenja srca i krvnih sudova i veći dugoročni rizik od nastanka dijabetesa i progresije ka ustaljenoj hipertenziji i hipertrofiji leve komore.⁸¹ Stoga je za ove pacijente od izuzetnog značaja dugoročno praćenje sa ponavljanim 24h monitoringom i kućnim merenjem krvnog pritiska.

Pokazalo se da je kardiovaskularni rizik niži ukoliko je pritisak meren sa obe ove metode normalan.⁸¹

Pored hipertenzije belog mantila poznat je i „efekat belog mantila“, koji se odnosi na činjenicu da jedna trećine pacijenata sa hipertenzijom ima viši pritisak u lekarskoj ordinaciji nego u vanbolničkim uslovima, što je potrebno uzeti u obzir pri doziranju antihipertenzivne terapije.⁸²⁻⁸⁵

Maskirana hipertenzija

Nelečeni pacijenti kod kojih je pritisak meren u ordinaciji normalan, a pritisak meren kod kuće ili putem 24h ambulatornog monitoringa povišen, imaju tzv „maskiranu hipertenziju“.⁸⁶ Maskirana hipertenzija se sreće kod oko 15% pacijenata sa normalnim krvnim pritiskom merenim u ordinaciji.⁸⁷ Ova pojava je češća kod mlađih osoba, muškog pola, pušača i onih sa prekomernom fizičkom aktivnošću, konzumiranjem alkohola, anksioznošću i stresom na radnom mestu.⁸⁸ Češćoj pojavi maskirane hipertenzije doprinosi gojaznost, dijabetes, hronično oboljenje bubrega, porodično opterećenje hipertenzijom i visoko normalan krvni pritisak meren u ordinaciji.⁸⁷ Maskirana hipertenzija je udružena sa poremećajem metabolizma lipida i glikoze, oštećenjem organa posredstvom hipertenzije, povećanom adrenergičkom aktivnošću i povećanim rizikom od razvoja dijabetesa i stalne hipertenzije.^{83,86} Nedavne studije su pokazale da su pacijenti sa maskiranom hipertenzijom u znatno većem riziku od nastanka kardiovaskularnih događaja u odnosu na normotenzivne osobe, i u sličnom ili čak većem riziku nego pacijenti sa stalnom hipertenzijom.^{74,83,89,90}

1.8. Lečenje arterijske hipertenzije

Posle dijagnostikovanja hipertenzije u bilo kom stepenu od 1-3, ili kod visoko normalnog krvnog pritiska, pacijentu najpre treba dati uputstva o promeni životnih navika. Efikasne promene životnih navika mogu biti dovoljne da odlože ili otklone potrebu za medikamentnom terapijom u pacijenata sa stepenom 1 hipertenzije. Ove mere takođe mogu pojačati efekte lekova za snižavanje pritiska, ali one nikada ne treba da odlože započinjanje medikamentne terapije u pacijenata sa oštećenjem organa posredstvom hipertenzije ili u onih sa visokim kardiovaskularnim rizikom.¹² Preporučene

životne navike koje mogu da smanje krvni pritisak obuhvataju smanjenje unosa soli hranom, umerenost u konzumiranju alkohola, povećanje unosa voća i povrća i smanjenje unosa masnoća, smanjenje težine i održanje idealne telesne težine, redovnu fizičku aktivnost i prestanak pušenja.⁸⁷ Nažalost, pacijenti se ređe pridržavaju ovih preporučenih mera tokom dužeg vremenskog perioda.

Za korekciju hemodinamskih poremećaja koji čine osnovu hipertenzije koriste se 5 glavnih klasa lekova: inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, blokatori receptora za angiotenzin II, diuretici (tiazidni i tiazidima slični diuretici kao hlortalidon i indapamid), dihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala i beta-blokatori. Antihipertenzivni lekovi snižavaju krvni pritisak smanjenjem sistemske vaskularne rezistencije ili minutnog volumena. Na osnovu hemodinamskih efekata mogu da se klasifikuju antihipertenzivni lekovi, predvidi odgovor na antihipertenzivnu terapiju, usmerava uvođenje lekova i korekcija njihove doze. To znači da hipertenzija može biti bolje dijagnostikovana i lečena određivanjem njenih hemodinamskih komponenata, minutnog volumena i sistemske vaskularne rezistencije. Za procenu hemodinamskog stanja uspešno se koristi neinvazivna metoda impedansne kardiografije, što su potvrdile mnoge studije.⁹¹⁻⁹⁴

1.9. Impedansna kardiografija

Impedansna kardiografija je neinvazivna metoda za procenu hemodinamskih parametara, koja je našla široku primenu u kliničkoj medicini, pošto u mnogim slučajevima može da se primeni umesto komplikovanih i skupih invazivnih metoda.⁹⁵⁻⁹⁹ Ova metoda se lako izvodi, neškodljiva je kako za pacijenta tako i za medicinsko osoblje i ne zahteva posebne pripreme pacijenta. Jedna od najčešćih primena ove metode odnosi se na dijagnostiku i terapiju arterijske hipertenzije, a primenjuje se i kod plućne hipertenzije, posle kardiohirurških i drugih operacija, u jedinicama intenzivne nege, kod dijaliziranih pacijenata i pacijenata sa ugrađenim pejsmejkerom.^{91,99}

Metodom impedansne kardiografije meri se otpor koji tkivo grudnog koša pruža pri prolasku naizmjenične struje. Korišćenjem 4 para elektroda (senzora) postavljenih na vratu i grudima pacijenta omogućeno je merenje trenutnih promena električnog signala pri prolasku kroz torakalnu šupljinu. Promene torakalne impedanse za vreme srčanog ciklusa najvećim delom zavise od promena u širini i volumenu krvi torakalne aorte. Primenom struje slabe jačine (2.5 mA i 70

Hz) i određivanjem otpora koju krv u aorti pruža tom prolasku struje moguće je odrediti količinu istisnute krvi iz leve komore – udarni volumen.^{95,96,99} Uz to, promene torakalne impedanse tokom srčanog ciklusa omogućavaju da se izvedu parametri koji se odnose na brzinu krvi u aorti i ubrzanje, a koji korelišu sa merama inotropnog stanja i srčanog učinka.⁹¹ Pošto je tečnost najbolji provodnik električnog signala kroz grudni koš (u poređenju sa koštanim tkivom, vazduhom i masnim tkivom), ukupna torakalna impedansa je obrnuto srazmerna indeksu tečnosti nazvanom „sadržaj tečnosti u toraksu“ (thoracic fluid content – TFC). Simultano elektrokardiografsko snimanje omogućava da se pomoću impedansne kardiografije odredi pre-ejekcioni period i ejectionno vreme leve komore, a ovi vremenski intervali su povezani sa srčanim učinkom. Korišćenjem ovih varijabli uz srčanu frekvenciju i srednji arterijski pritisak određen oscilometrijom, izračunava se i prikazuje na aparatu sistemska vaskularna rezistencija.

U oblasti hipertenzije, impedansna kardiografija se koristi za definisanje i tumačenje hemodinamskog stanja pacijenata, kao i za ordiniranje adekvatne terapije i praćenje efekta njene primene na regulisanje hemodinamskih parametara. Pomoću aparata za impedansnu kardiografiju moguće je utvrditi koji od sledećih hemodinamskih poremećaji stoje u osnovi hipertenzije kod svakog pojedinog pacijenta: povećan udarni i minutni volumen, povećana periferna vaskularna rezistencija i/ili hipervolemija.^{91,92} Hemodinamski parametri koji se mogu odrediti metodom impedansne kardiografije su: minutni volumen, udarni volumen, ejectionna frakcija, indeks sistemske vaskularne rezistencije, indeks rada levog srca, sadržaj tečnosti u toraksu, srednji arterijski pritisak, a unapređena tehnologija savremenih aparata omogućava dobijanje i dodatih hemodinamskih parametara.⁹⁹ Mnoga istraživanja su pokazala da je primena podataka dobijenih putem impedansne kardiografije znatno unapredila terapiju arterijske hipertenzije.^{91-94,99}

Impedansna kardiografija takođe je korišćena za istraživanje rizika od neželjenih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa hipertenzijom. Tako su Galarza i sar. utvrdili niži indeks rada leve komore i viši indeks sistemske vaskularne rezistencije kod pacijenata sa hipertenzijom koji su u anamnezi imali moždani udar u odnosu na pacijente bez ove komplikacije.¹⁰⁰ Ove razlike su nastale u odsustvu razlika u krvnom pritisku i antihipertenzivnoj terapiji.

Ova disertacija je posvećena ispitivanju uticaja hemodinamskih parametara utvrđenih impedansnom kardiografijom na izbor antihipertenzivnih lekova i postizanje ciljnih vrednosti krvnog pritiska kod pacijenata sa prvim i drugim stepenom esencijalne arterijske hipertenzije.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi studije su da se kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom randomizovanih u empirijsku i hemodinamsku terapijsku grupu, posle 12-nedeljne terapije :

1. Utvrde i uporede konačne vrednosti krvnog pritiska izmerenog u ordinaciji i određenog putem 24-h ambulatornog monitoringa
2. Utvrdi smanjenje krvnog pritiska (merenog u ordinaciji i pomoću 24-h monitoringa) u odnosu na vrednost pre terapije ili posle 2-nedeljnog prekida dotadašnje terapije
3. Proceni ostvarenost ciljne vrednosti krvnog pritiska $<140/90$ mmHg merenog u ordinaciji
4. Proceni ostvarenost normalne vrednosti krvnog pritiska ($<130/85$ mmHg) prema ESC preporukama
5. Proceni ostvarenost ciljne vrednosti pritiska $<140/90$ mmHg uz normalne vrednosti hemodinamskih parametara

3. ISPITANICI I PRIMENJENE METODE

3. 1. Ispitivana populacija

Studija je obuhvatila populaciju pacijenata sa stepenom 1 (140-159/90-99mmHg) i stepenom 2 (160-179/100-109mmHg) esencijalne arterijske hipertenzije (prema aktuelnim preporukama Evropskog kardiološkog društva i Evropskog udruženja za hipertenziju-ESC/ESH).¹² Studija je sprovedena u Multidisciplinarnom centru za polikliničku dijagnostiku, ispitivanje i lečenje poremećaja krvnog pritiska Klinike za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od 1.04. 2021. do 30.12.2021. Podaci o pacijentima su sakupljeni prospektivno i uneti u jedinstvenu elektronsku bazu podataka.

Studija je uključivala pacijente muškog i ženskog pola, životnog doba preko 18 godina, koji su ispunjavali sledeće kriterijume: (1) arterijska hipertenzija pri kojoj povišen krvni pritisak traje najmanje 3 meseca i koja nije medikamentno lečena; (2) arterijska hipertenzija nedovoljno kontrolisana sa 1 ili 2 antihipertenzivna leka (vrednosti krvnog pritiska $\geq 140/90$ mmHg u ordinaciji i $\geq 130/80$ mmHg prosečno pri 24h ambulatornom monitoringu krvnog pritiska), a posle prekida terapije u trajanju od 2 sedmice (tzv „washout period“) krvni pritisak je ispunjavao kriterijume stepena 1 i stepena 2 hipertenzije. Pacijenti sa krvnim pritiskom preko 179/109mmHg posle 2-sedmičnog prekida terapije bili su isključeni iz studije. Iz studije su takođe bili isključeni pacijenti ukoliko su imali dokazanu srčanu insuficijenciju, ejekcionu frakciju leve komore $<40\%$, atrijalnu fibrilaciju, značajnu valvularnu manu, teže bubrežno oboljenje, nefrotski sindrom, cirozu, hroničnu opstruktivnu bolest pluća, polineuropatiju i perifernu vaskularnu bolest.

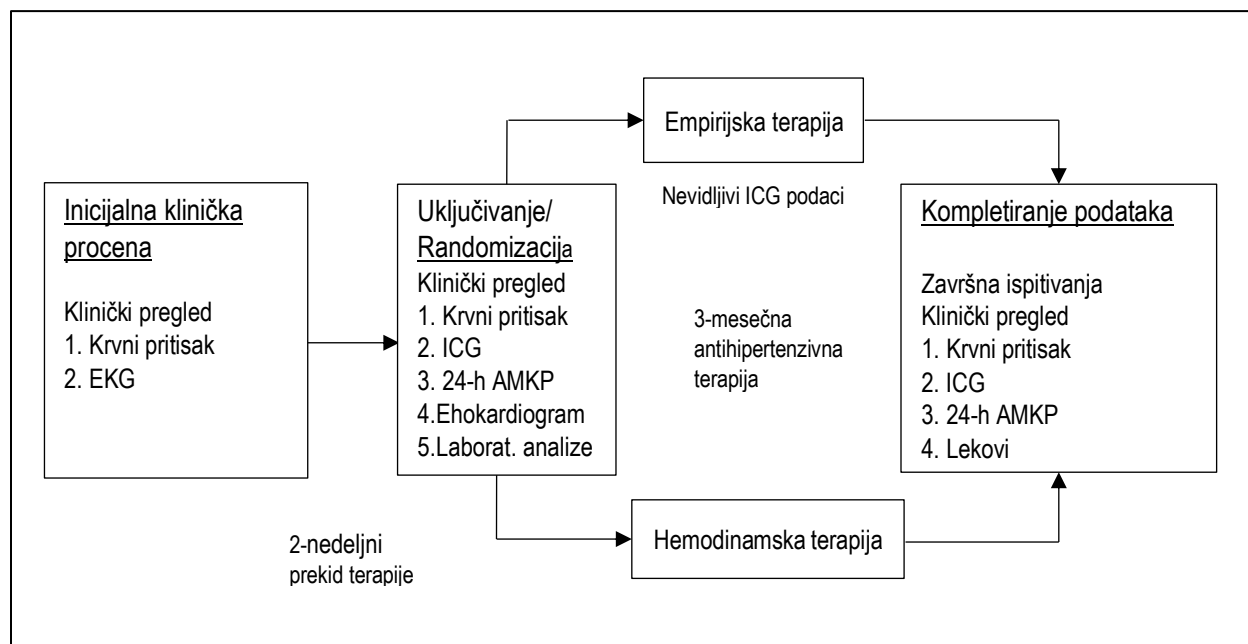
3.2. Dizajn studije

Pri prvoj poseti pacijenta vršena je inicijalna klinička procena za uključivanje u studiju (anamneza, klinički pregled, EKG). Pacijentima koju su primali antihipertenzivnu terapiju do ovog pregleda, savetovano je da je obustave, propisane su im nefarmakološke terapijske mere, a u slučaju povećanja krvnog pritiska savetovano da upotrebe kaptopril sublingvalno.

Pri drugoj poseti, posle 2 sedmice, svim pacijentima su načinjena sledeća ispitivanja:

1. Anamneza i detaljan klinički pregled sa merenjem krvnog pritiska aneroidnim manometrom i u skladu sa preporukama ESC/ESH
2. Ambulatorni 24-časovni monitoring krvnog pritiska
3. Određivanje hemodinamskog statusa putem impedansne kardiografije (impedance cardiography-ICG)
4. Elektrokardiogram (EKG)
5. Ehokardiografski pregled
6. Laboratorijske analize (glikemija natašte, lipidni status, bubrežna funkcija)

Posle ovih ispitivanja pacijenti uključeni u studiju su randomizovani u odnosu 1:1 na : (1) empirijsku grupu (EG) u kojoj je izbor lekova baziran na kliničkim karakteristikama pacijenta prema preporukama ESH i (2) hemodinamsku grupu (HG) u kojoj je izbor lekova baziran na hemodinamskim parametrima dobijenim putem ICG, pored kliničkih karakteristika (**Shema 1.**) Kod pacijenata randomizovanih za empirijski baziranu terapiju, izmereni hemodinamski parametri nisu bili dostupni ordinirajućem kliničaru.



Shema 1. Dizajn studije

Pri trećoj poseti pacijenta posle 12 sedmica vršena je procena efekta terapije od strane istraživača. Kontrolna ispitivanja su obuhvatila krvni pritisak meren u lekarskoj ordinaciji, 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska i impedansnu kardiografiju.

Klinički pregled

Klinički pregled je vršen tokom svih vizita, sa posebnim obraćanjem pažnje na podatke o kardiovaskularnim faktorima rizika i simptome koji ukazuju na sekundarni uzrok arterijske hipertenzije, kao i oštećenje organa posredovano hipertenzijom. Merenje krvnog pritiska u lekarskoj ordinaciji vršeno je u sedećem položaju pacijenta, oscilometrijskom tehnikom pomoću aneroidnog manometra, poštujući važeće preporuke ESC.¹²

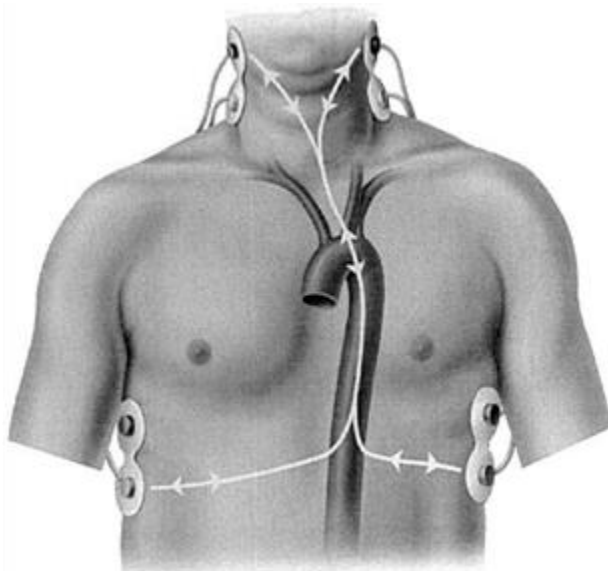
Ambulatorni 24-h monitoring krvnog pritiska

Kod svih pacijenata uključenih u studiju vršeno je automatsko ambulatorno merenje krvnog pritiska pomoću aparata Spacelabs 90207, Spacelabs, Medical Inc, Redmond, USA. Merenje je vršeno svakih 30 minuta tokom dnevnih aktivnosti (6h - 22h: devno vreme) i tokom noćnog odmora (22h - 6h: noćno vreme). Dobijene vrednosti pritiska su interpretirane prema preporukama ESC.¹²

Impedansna kardiografija

Merenje hemodinamskih parametara putem impedansne kardiografije (impedance cardiography- ICG) vršeno je pomoću aparata Biomed NCCOM3 (Unated States) u ležećem položaju pacijenta u jutarnjim časovima (7.30h - 9.00h) posle 5 minuta odmora. Korišćena su 4 para elektroda kroz koje je propupštana električna struja male amplituda i visoke frekvencije. Dva para elektroda dovode električnu struju („strujne elektrode“) a dva para elektroda registruju promene u strujnoj voltaži („voltažne elektrode“). Elektrode se postavljaju simetrično, dva para na koren vrata i dva para na grudni koš na srednjoj aksilarnoj liniji u nivou ksifoidnog nastavka (**Slika 2**). Strujne elektrode se uvek postavljaju ispod voltažnih elektroda. Promene volumena krvi u aorti, sa promenama u srčanom ciklusu, dovode do promena u električnoj provodljivosti i shodno tome

dolazi do promena u torakalnoj impedansi. Osnovna vrednost torakalne impedanse i njene promene tokom srčanog ciklusa su korišćene za izračunavanje hemodinamskih parametara.



Slika 2. Položaj elektroda na grudom košu pri primeni impedansne kardiografije

Za potrebe studije korišćena su dva parametra:

(a) Indeks sistemske vaskularne rezistencije (Systemic Vascular Resistance Index - SVRI), koji pruža uvid u stanje vazokonstriktivnosti perifernih arterija, odnosno postopterećenje. Pomoću ovog parametra utvrđuje se da li pacijent ima vazodilataciju (vrednost SVRI 305-1624 dyne x sec x m^2/cm^5), normalnu vazoaktivnost (vrednost SVRI 1657-2588 dyne x sec x m^2/cm^5) ili vazokonstrikciju (vrednost SVRI 2639-3796 dyne x sec x m^2/cm^5);

(b) Indeks rada leve komore (Left Cardiac Work Index - LCWI), koji pruža uvid u stanje volumena cirkulišuće tečnosti i/ili inotropno stanje srca, što sve ukupno govori o veličini predopterećenja. Pomoću ovog parametra utvrđuje se da li pacijent ima hipovolemiju i/ili hipoinotropiju (vrednost LCWI 0,65-3,33 kg x m/m^2), normovolemiju i/ili normoinotropiju (vrednost LCWI 3,44-5,16 kg x m/m^2) ili hipervolemiju/hiperinotropiju (vrednost LCWI 5,27-7,96 kg x m/m^2). Parametar LCWI je produkt srednjeg arterijskog krvnog pritiska (mean arterial pressure-MAP) i srčanog indeksa (cardiac index-CI), a CI zavisi od udarnog volumena i srčane frekvence. Tako, u odsustvu srčane insuficijencije (što je uslov za uključivanje u našu studiju) povećanje LCWI nastaje zbog hipervolemije i/ili tahikardije.

Ehokardiografski pregled

U cilju isključivanja bilo koje od značajnih srčanih abnormalnosti korišćen je ehokardiografski pregled koji je obavljan pomoću aparata ZONARE, Z.one SmartCart Diagnostic Ultrasound System 85000-00 (USA).

Ostale definicije korišćene u studiji

Vrednost indeksa telesne mase (body mass index-BMI) ≥ 30 smatran je za gojaznost.

Dijabetes je procenjivan na osnovu anamnestičkih podataka o uzimanju antidiabetesne terapije ili vrednosti glikemije ≥ 7 mmol/L natašte ili $\geq 11,1$ mmol/L u bilo kom slučajnom uzorku krvi.

Hiperlipidemija je utvrđena na osnovu vrednosti holesterola preko 5,2 mmol/L ili triglicerida preko 1,7 mmol/L.

Bubrežna fukcija je procenjivana na osnovu utvrđene jačine glomerularne filtracije (estimated glomerular filtration rate - eGFR). Vrednost eGFR < 60 ml/min/1.73m² smatrana je smanjenom bubrežnom funkcijom.

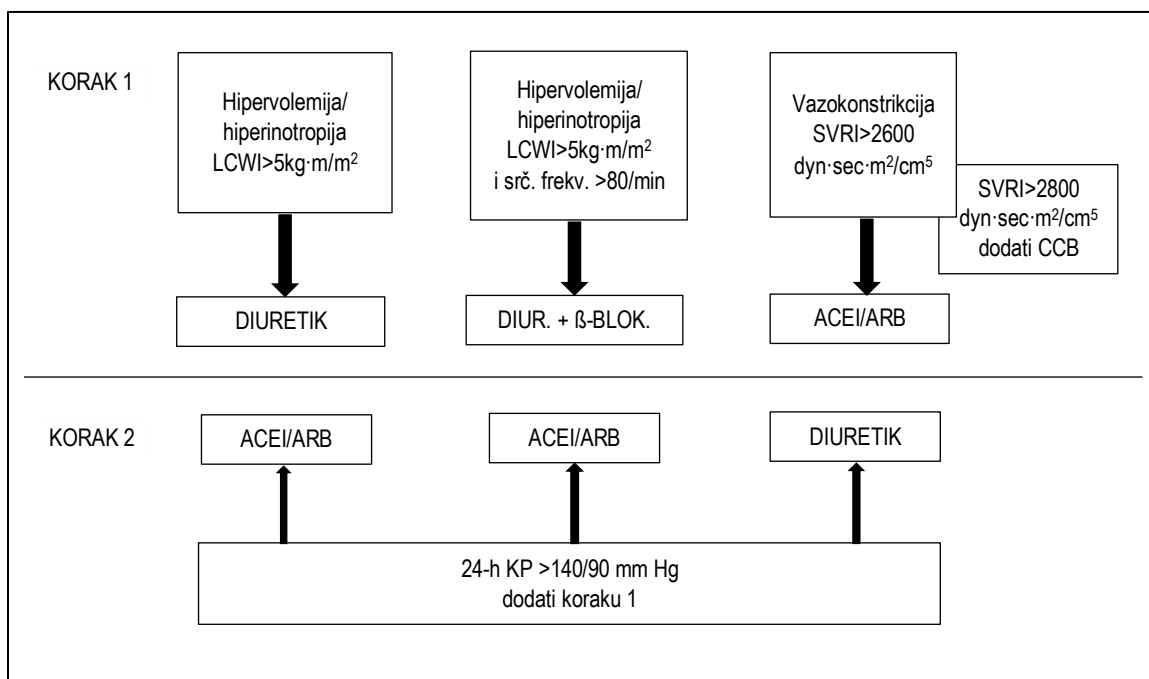
3.3. Terapijski pristup

Pacijentima je savetovano da se pridržavaju nefarmakoloških mera za kontrolu krvnog pritiska prema važećim evropskim preporukama.¹² Farmakološka terapija je uključivala medikamente čija je efikasnost u lečenju hipertenzije dokazana u mnogim kliničkim studijama: perindopril - inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (angiotensin-converting enzyme inhibitor-ACEI), losartan - blokator receptora za angiotenzin II (angiotensin receptor blocker – ARB), indapamid - tiazidu sličan diuretik (thiazide like diuretic-TLD), bisoprolol – beta-blokator (beta-blocker-BB), amlodipin – dihidropiridinski blokator kalcijumskih kanala (calcium channel blocker-CCB).

U empirijskoj grupi pacijenata (EG) terapija je bazirana na važećim Evropskim preporukama za lečenje hipertenzije. U monoterapiji prvenstvo je dato inhibitoru angiotenzin

konvertujućeg enzima ili blokatoru angiotenzinskih receptora. U politerapiji drugi lek je bio (1) tiazidu sličan diuretik kod starijih pacijenata, pacijenata sa izolovanom sistolnom hipertenzijom, ukoliko postoji zadržavanje tečnosti ili podaci o ranijoj intoleranciji blokatora kalcijumskih kanala; (2) blokator kalcijumskih kanala kod pacijenata sa metaboličkim sindromom; (3) beta blokator kod mlađih pacijenata i u slučaju postojanja povećane simpatičke aktivnosti (npr tahikardija).

U hemodinamskoj grupi (HG) terapijski algoritam je baziran na hemodinamskim parametrima dobijenim impedansnom kardiografijom.^{101,102} - **Shema 2.** Apsolutne vrednosti hemodinamskih parametara ustanovljene su na osnovu prethodnih studija.¹⁰³⁻¹⁰⁶



Shema 2. Terapijski algoritam baziran na hemodinamskim parametrima

Prema algoritmu, kod povišene sistemske vaskularne rezistencije (SVRI > 2600 dyn x sec x m²/cm⁵) preporučena je primena ACEI/ARB, a ukoliko je SVRI > 2800 dyn x sec x m²/cm⁵ treba dodati CCB. Kod povećanog indeksa rada leve komore (LCWI > 5 kg x m/m²) preporučena je primena tiazidima sličnog diuretika, a ukoliko je pridružena tahikardija treba dodati i BB. U slučaju utvrđenih kompleksnih hemodinamskih poremećaja, korišćena je kombinovana terapija. Pacijenti kod kojih je 24-h krvni pritisak > 140/90 mmHg primali su politerapiju. Kada je kod ovih

pacijenata impedansna kardiografija ukazivala na samo jedan hemodinamski poremećaj (indikacija za prvi lek), dodat je drugi lek iz grupe odabranih lekova, prema izboru istraživača.

3.4. Statistička analiza

Podaci svih ispitivanih pacijenata su sakupljeni prospektivno i uneti u jedinstvenu elektronsku bazu podataka. U okviru programskog paketa Microsoft Office for Windows, baza podataka je kreirana pomoću namenskog programa Access, a statistička obrada podataka pomoću programskog paketa Statistical Package for Social Sciences-SPSS V. 19.1 for Windows.

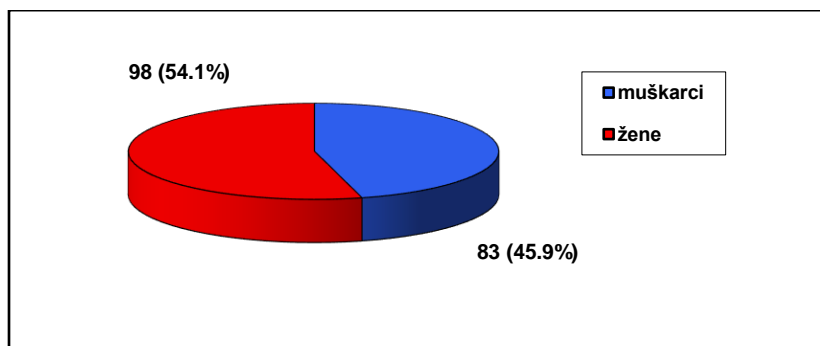
Koristeći metode deskriptivne statistike za opisivanje podataka, kontinuirana obeležija sa normalnom raspodelom su prikazana kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD), a obeležija koja nisu imala normalnu raspodelu prikazana su kao medijana i odnos između kvartila. Za ispitivanje normalnosti raspodele podataka korišćen je Kolmogorov-Smirnov test. Kategorijska obeležija prikazana su kao apsolutna učestalost i procentualne vrednosti.

Empirijska i hemodinamska grupa pacijenata i efekti primenjene terapije upoređeni su korišćenjem Studentovog t testa za normalnu raspodelu podataka. Kontinuirane varijable koje nisu imale normalnu raspodelu testirane su pomoću Man-Whitney-evog U-testa. Za testiranje kategorijskih obeležija korišćen je hi-kvadrat (χ^2)test. Vrednost $p < 0.05$ je korišćena da označi statističku značajnost.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

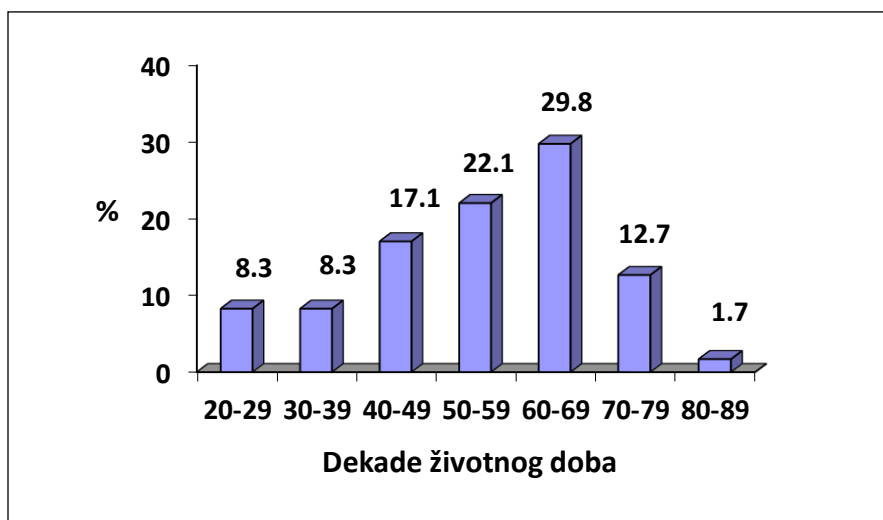
4.1. Karakteristike ispitivane populacije pacijenata

U ovu studiju je uključeno ukupno 181 pacijent sa stepenom 1 i stepenom 2 esencijalne arterijske hipertenzije koji nisu bili na antihipertenzivnoj terapiji ili hipertenzija nije bila dovoljno kontrolisana sa jednim ili dva antihipertenzivna leka. Udeo ženskog pola je iznosio 54,1% (**Grafikon 1**).



Grafikon 1. Struktura pacijenata sa hipertenzijom prema polu

Distribucija pacijenata po godinama života prikazana je na **Grafikonu 2**. Iz grafikona se vidi da je najveći broj pacijenata bio u sedmoj (29.8 %) i šestoj (22.1 %) deceniji života. Manji broj je bio u petoj (17.1 %) i osmoj deceniji (12.7 %), a najmanji broj pacijenata je bio u trećoj i četvrtoj deceniji života (po 8.3 %). U devetoj deceniji života bilo je samo 3 pacijenta (1.7%).



Grafikon 2. Raspodela pacijenata sa hipertenzijom po godinama života

Osnovne kliničke karakteristike svih pacijenata uključenih u studiju prikazane su na **Tabeli 1**. Prosečna starost pacijenata je bila 54.7 ± 14 godina. Najmlađi pacijent je imao 20, a najstariji 84 godine. Prosečno životno doba žena je bilo 59, a muškaraca 50 godina. Prosečna vrednost sistolnog pritiska merenog u ordinaciji iznosila je 158,2 mmHg, a dijastolnog 93,2 mmHg. Dijabetes je bio zastupljen u 19,3% a hiperlipoproteinemija u 71,3%. Među pacijentima 14.4 % je imalo smanjenu bubrežnu funkciju, a 53,6% su bili pušači.

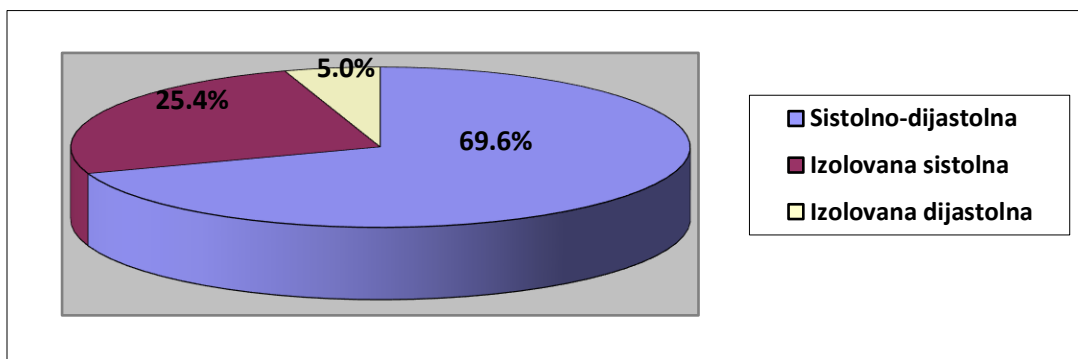
Tabela 1. Osnovne karakteristike pacijenata uključenih u studiju

Osnovne karakteristike pacijenata	Vrednost
Godine starosti, srednja vrednost \pm SD	54.7 \pm 14.8
Ženski pol, broj (%)	98 (54.1)
Telesna težina, kg, srednja vrednost \pm SD	82.2 \pm 15.7
BMI \geq 30, broj (%)	48 (26.5)
Dijabetes melitus, broj (%)	35 (19.3)
Hiperlipoproteinemija, broj (%)	129 (71.3)
Pušenje, broj (%)	97 (53.6)
eGFR < 60 ml/min/1.73 m ² , broj (%)	26 (14.4)
Sistolni pritisak, srednja vrednost \pm SD	158.2 \pm 19.9
Dijastolni pritisak, srednja vrednost \pm SD	93.2 \pm 14.2
SVRI, srednja vrednost \pm SD	2844.7 \pm 629.7
LCWI, srednja vrednost \pm SD	5.1 \pm 1.3

4.2. Učestalost različitih tipova hipertenzije

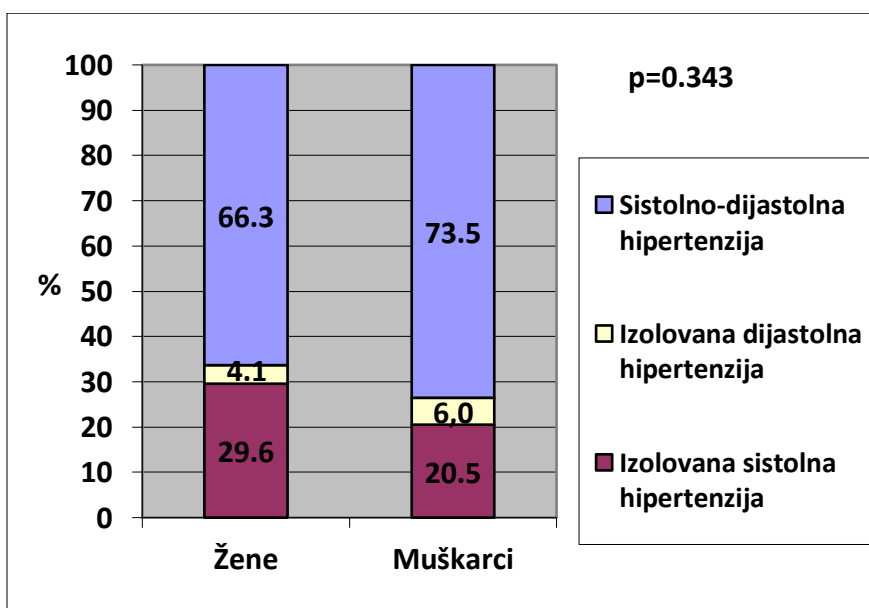
Kod svih pacijenata je određen tip esencijalne arterijske hipertenzije: izolovana sistolna, izolovana dijastolna ili sistolno/dijastolna. Najveći broj pacijenata, njih 126 (69.6 %) je imalo sistolno-dijastolnu hipertenziju. Znatno ređe je bila zastupljena izolovana sistolna hipertenzija (46

pacijenata ili 25.4 %), a najređe izolovana dijastolna hipertenzija, svega kod 9 (5.0 %) pacijenata (Grafikon 3).



Grafikon 3. Zastupljenost različitih tipova hipertenzije

Posmatrajući zastupjenost pojedinih tipova hipertenzije u odnosu na pol (Grafikon 4), može se videti da je kod oba pola bila najzastupljenija sistolno-dijastolna hipertenzija, koja je bila nešto češća kod muškaraca (73.5%) nego kod žena (66.3%). Izolovana sistolna hipertenzija je bila češće zastupljena kod žena (29.6%) nego kod muškaraca (20.5%), a muškarci su češće imali izolovanu dijastolnu hipertenziju (6.0%) u odnosu na žene (4.1%). Ova razlika u zastupljenosti različitih tipova hipertenzije između ženskog i muškog pola nije bila statistički značajna ($p=0.343$).



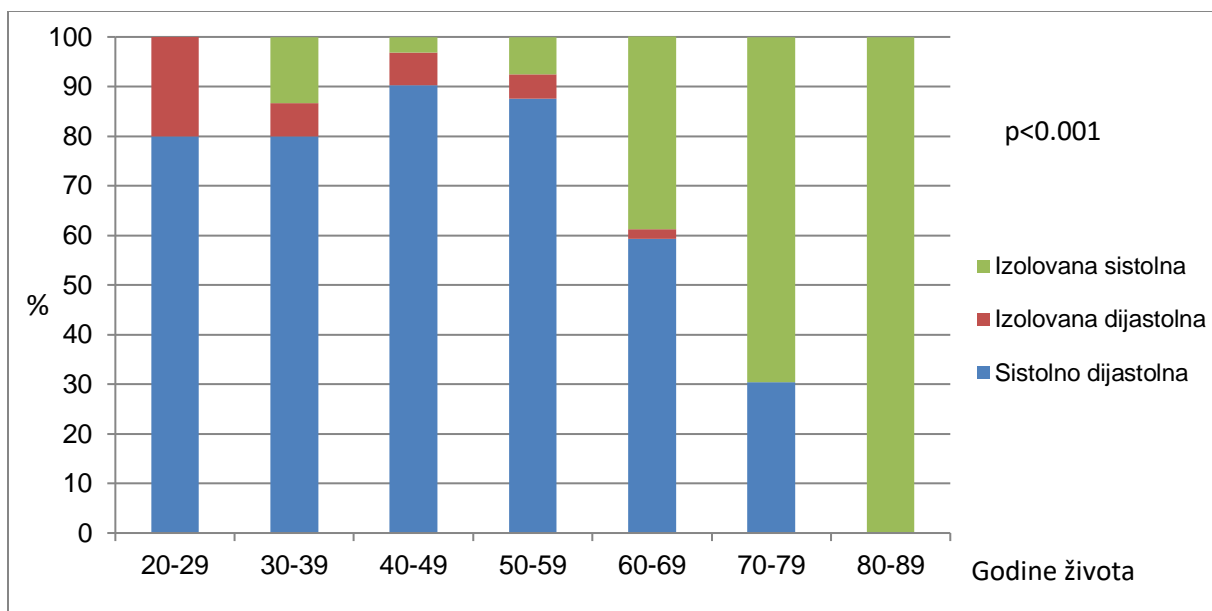
Grafikon 4. Zastupljenost pojedinih tipova hipertenzije u odnosu na pol

Analizirajući pojedine tipove hipertenzije u odnosu na životno doba prema dekadama, može se uočiti različita zastupljenost idući od mlađeg ka starijem životnom dobu (**Tabela 2 i Grafikon 5**). Među pacijentima u trećoj i četvrtoj deceniji života kod 80% je zastupljena sistolno-dijastolna hipertenzija. Učestalost ovog tipa hipertenzije je još veća u petoj i šestoj deceniji. U sedmoj deceniji se beleži pad na 59.3%, a u osmoj na 30.4%. Nasuprot ovome, izolovana sistolna hipertenzija beleži nagli porast u sedmoj deceniji, a u osmoj deceniji predstavlja dominantni tip hipertenzije sa zastupljenošću od 69.6%. Sva tri pacijenta u devetoj deceniji su imala izolovanu sistolnu hipertenziju. Izolovana dijastolna hipertenzija je u trećoj deceniji života zastupljena sa 20%, a učestalost opada idući ka starijem životnom dobu.

Tabela 2. Zastupljenost pojedinih tipova hipertenzije prema dekadama života

Godine života	Tip hipertenzije		
	Izolovana sistolna	Izolovana dijastolna	Sistolno-dijastolna
20-29	0 (0%)	3 (20.0%)	12 (80.0%)
30-39	2 (13.3%)	1 (6.7%)	12 (80.0%)
40-49	1 (3.2%)	2 (6.5%)	28 (90.3%)
50-59	3 (7.5%)	2 (5.0%)	35 (87.5%)
60-69	21 (38.9%)	1 (1.9%)	32 (59.3%)
70-79	16 (69.6%)	0 (0%)	7 (30.4%)
80-89	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
			p<0.001

Među našim pacijentima preko 70 godina nije zabeležen nijedan slučaj izolovane dijastolne hipertenzije. Prikazana promena zastupljenosti pojedinih tipova hipertenzije prema dekadama života bila je statistički visoko značajna (p<0.001).



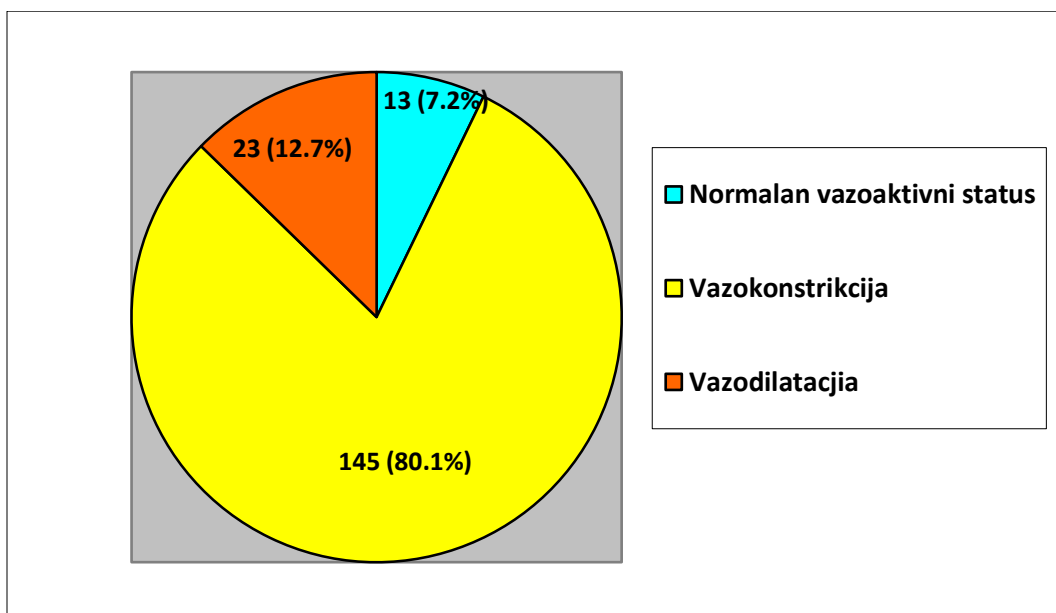
Grafikon 5. Zastupljenost pojedinih tipova hipertenzije prema dekadama životnog doba

4.3. Hemodinamsko stanje pacijenata sa hipertenzijom

Putem impedansne kardiografije procenjeno je hemodinamsko stanje pacijenata sa hipertenzijom. Na ovaj način su dobijeni podaci o stanju otpora u perifernim arterijama, odnosno postopterećenju i stanju volemije/inotropije, odnosno predopterećenju.

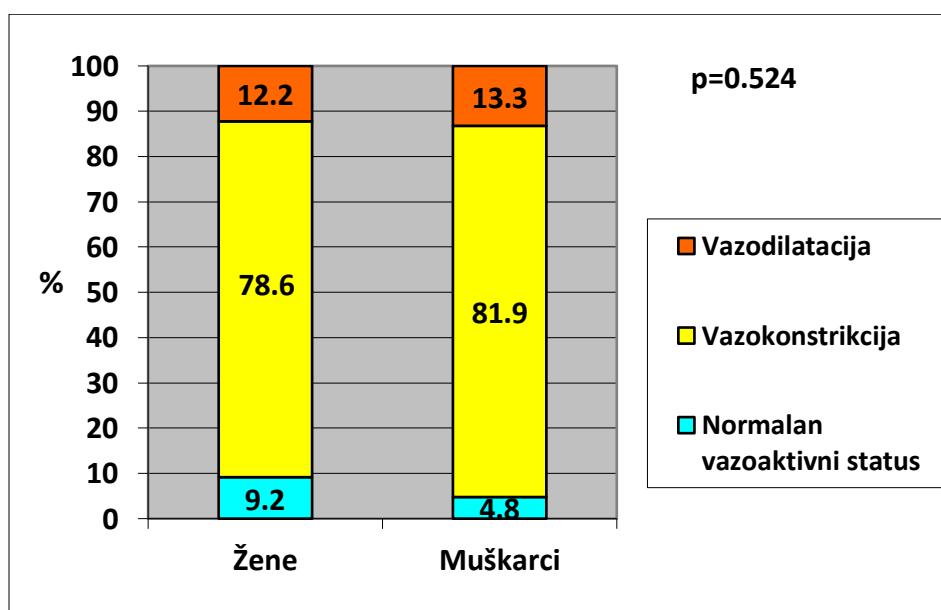
4.3.1. Periferni vaskularni otpor

Otpor u perifernim arterijama izražen je putem indeksa sistemske vaskularne rezistencije (Systemic Vascular Resistance Index-SVRI). Zastupljenost vazokonstrikcije, vazodilatacije i normalnog vazoaktivnog statusa kod svih pacijenata uključenih u studiju prikazan je na **Grafikonu 6**. Najčešće je bila zastupljena povećana vaskularna rezistencija (80,1%), u manjem stepenu vazodilatacija (12,7%) a najređe je postojao normalan vazoaktivni status, svega kod 7,2% pacijenata.



Grafikon 6. Vazoaktivni status kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom

Ispitivanjem vazoaktivnog statusa u odnosu na pol, nađeno je nešto češće prisustvo vazokonstrikcije kod muškaraca (81.9%) nego kod žena (78.6%) ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0.524$) (Grafikon 7).



Grafikon 7. Vazoaktivni status pacijenata sa hipertenzijom u odnosu na pol

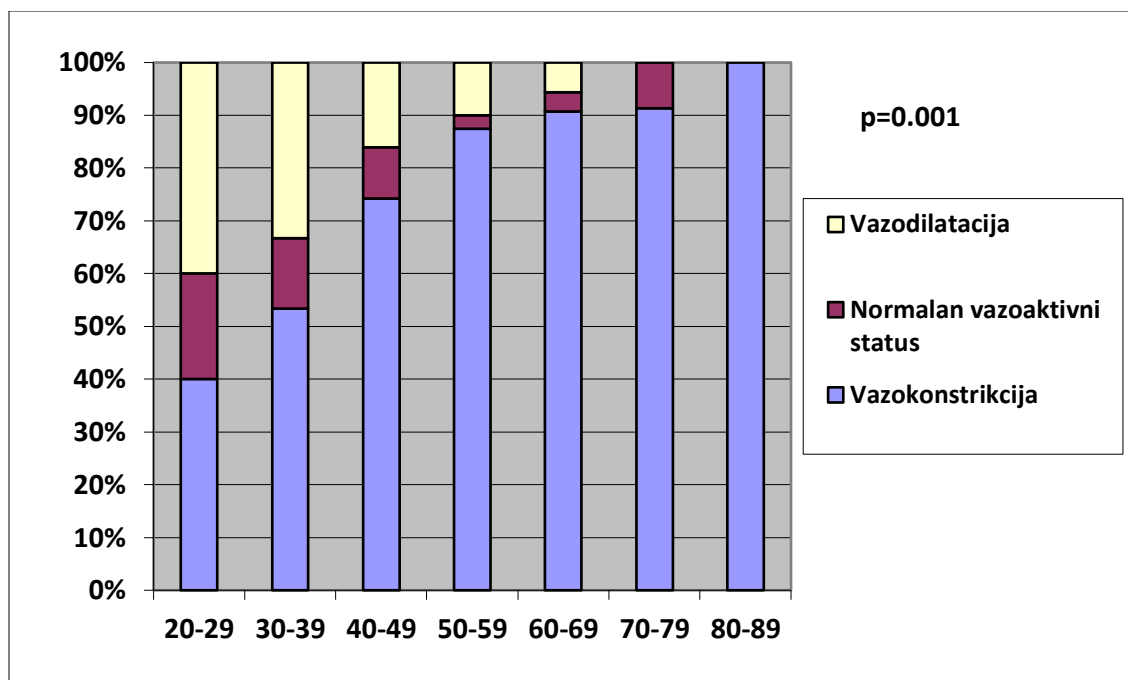
Vazoaktivni status je ispitivan u odnosu na životnu dob prema dekadama (Tabela 3 i Grafikon 8).

Tabela 3. Vazoaktivni status pacijenata prema dekadama životnog doba

Godine života	Vazoaktivni status			
	Vazokonstrikcija	Normalan vazoaktivni status	Vazodilatacija	Ukupno
20-29	6 (40.0%)	3 (20.0%)	6 (40.0%)	15 (100%)
30-39	8 (53.3%)	2 (13.3%)	5 (33.3%)	15 (100%)
40-49	23 (74.2%)	3 (9.7%)	5 (16.1%)	31 (100%)
50-59	35 (87.5%)	1 (2.5%)	4 (10.0%)	40 (100%)
60-69	49 (90.7%)	2 (3.7%)	3 (5.6%)	54 (100%)
70-79	21 (91.3%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)	23 (100%)
80-89	3 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (100%)
				p=0.001

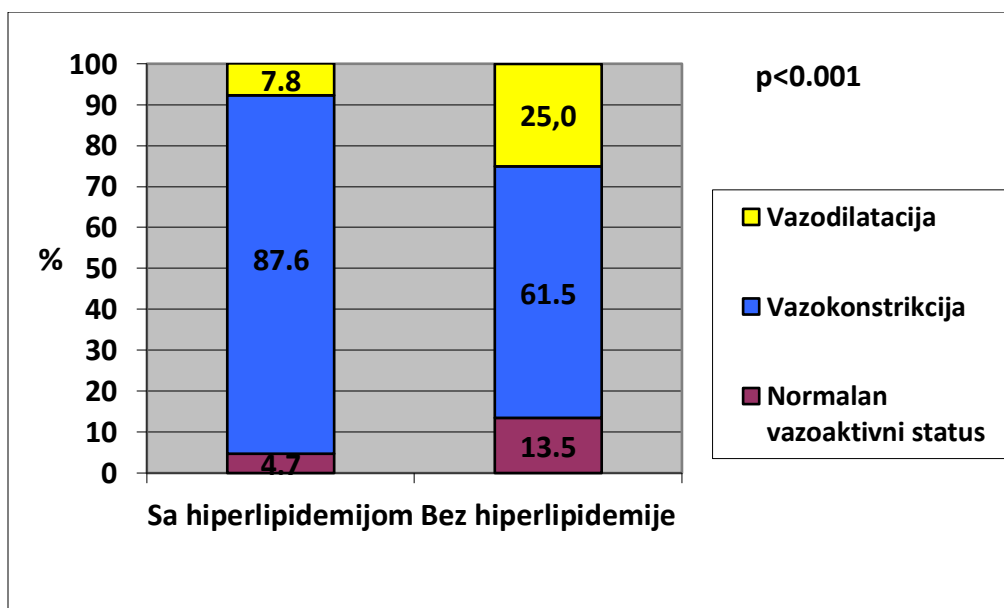
Može se zapaziti da je u trećoj deceniji života vazokonstrikcija prisutna kod 40% pacijenata. U četvrtoj deceniji raste učestalost vazokonstrikcije, a u petoj deceniji vazokonstrikcija je prisutna kod ¾ pacijenata. Sa starenjem zastupljenost vazokonstrikcije nastavlja da raste te je u sedmoj i osmoj deceniji prisutna kod 90% pacijenata. Ovaj porast zastupljenosti vazokonstrikcije sa starenjem je statistički visoko značajan (p=0.001).

Kod značajnog broja mlađih pacijenata bila je prisutna vazodilatacija. Zastupljenost je bila 40% u trećoj, a 33.3% u četvrtoj deceniji života i opadala sa porastom životnog doba. U sedmoj deceniji bila je prisutna samo kod 5.6% pacijenata.



Grafikon 8. Vazoaktivni status prema dekadama životnog doba

Analizom vazoaktivnog statusa pacijenata u odnosu na faktore rizika nije nađena statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo dijabetesa, gojaznosti i pušenja. Jedino je kod pacijenata sa hiperlipidemijom vazokonstrikcija bila češće zastupljena (87.6%) nego kod pacijenata bez hiperlipidemije (61.5%). Ova razlika u zastupljenosti vazokonstrikcije bila je statistički visoko značajna ($p < 0.001$) (**Grafikon 9**).

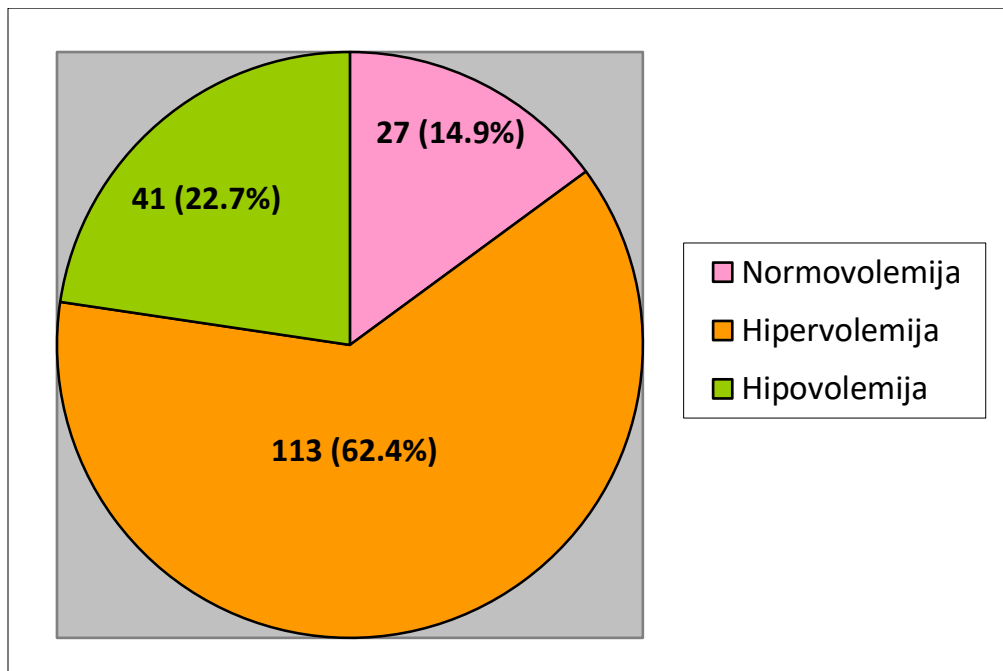


Grafikon 9. Vazoaktivni status pacijenata sa hipertenzijom u odnosu na hiperlipidemiju

4.3.2. Stanje volemije i/ili inotropno stanje

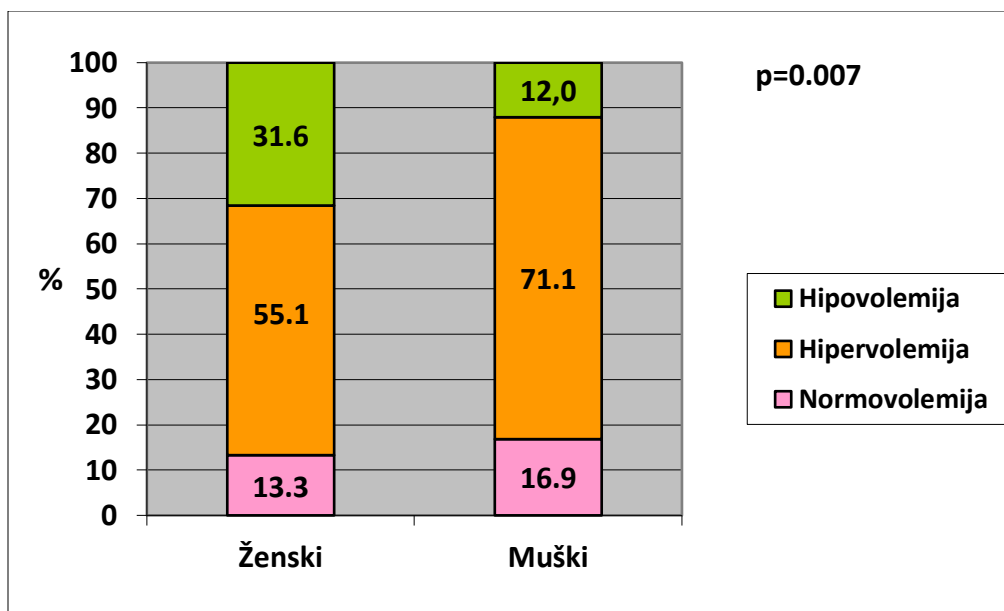
Procena stanja volumena cirkulišuće tečnosti i/ili inotropnog stanja (predopterećenje) procenjivano je putem indeksa rada leve komore (Left Cardiac Work Index-LCWI). Porast vrednosti LCWI nastaje kod hipervolemije i/ili tahikardije.

Najveći broj pacijenata sa hipertenzijom imao je hipervolemiju i/ili hiperinotropiju (62.4%). Znatno manji broj je imao hipovolemiju i/ili hipoinotropiju (22.7%), a najmanji broj pacijenata je bio u normovolemiji i/ili normoinotropiji (14.9%) - **Grafikon 10**.



Grafikon 10. Stanje volemije i/ili inotropije kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom

Ispitivanjem stanja volemije u odnosu na pol, utvrđeno je da je hipervolemija češće zastupljena kod muškog (71.1%) nego kod ženskog pola (55.1%), a nađena razlika je visoko statistički značajna ($p < 0.01$) – **Grafikon 11**.



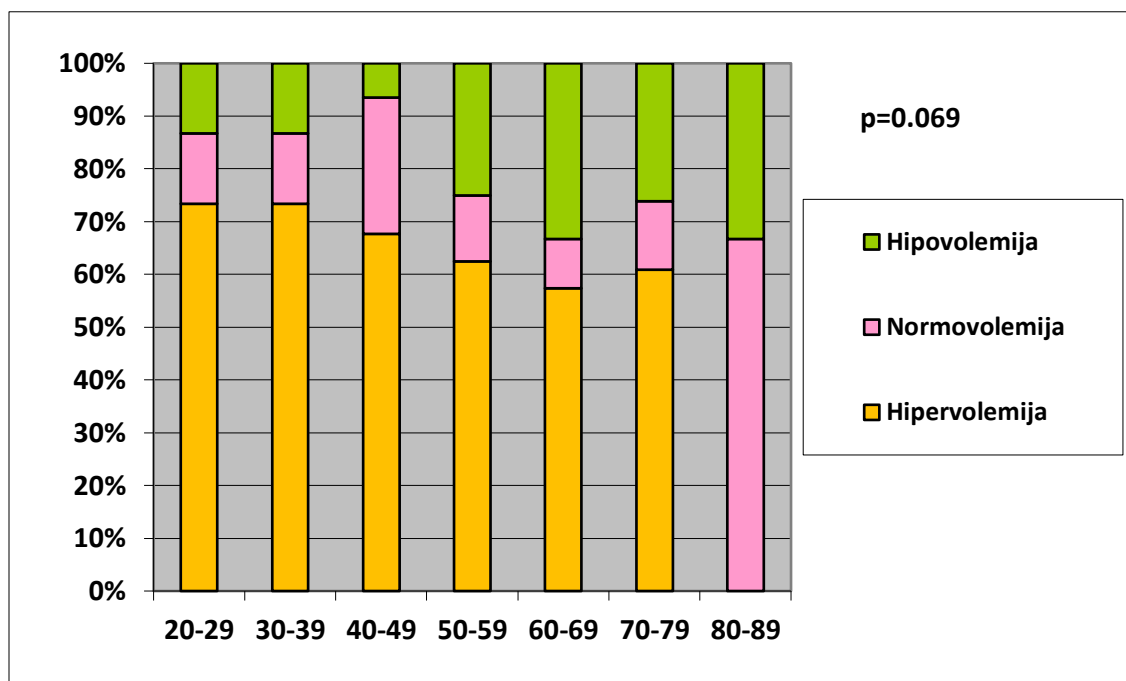
Grafikon 11. Stanje volemije kod pacijenata sa hipertenzijom u odnosu na pol

U trećoj i četvrtoj deceniji života hipervolemija i/ili hiperinotropija prisutna je kod skoro $\frac{3}{4}$ pacijenata sa hipertenzijom (Tabela 4. i Grafikon 12.). Učestalost blago opada sa starenjem,

Tabela 4. Stanje volemije i/ili inotropije prema dekadama životnog doba

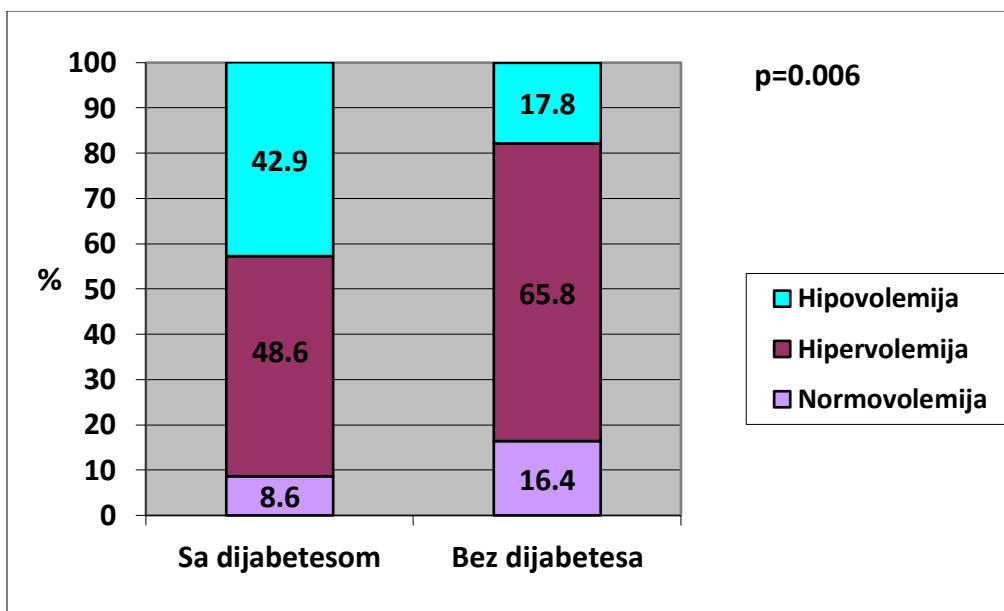
Godine života	Stanje volemije			
	Hipervolemija	Normovolemija	Hipovolemija	Ukupno
20-29	11 (73.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	15 (100%)
30-39	11 (73.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	15 (100%)
40-49	21 (67.7%)	8 (25.8%)	2 (6.5%)	31 (100%)
50-59	25 (62.5%)	5 (12.5%)	10 (25.0%)	40 (100%)
60-69	31 (57.4%)	5 (9.3%)	18 (33.3%)	54 (100%)
70-79	14 (60.9%)	3 (13.0%)	6 (26.1%)	23 (100%)
80-89	0 (0.0%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100%)
				p=0.069

no u osmoj deceniji ovaj hemodinamski poremećaj je prisutan kod 60.9% pacijenata. Značajna činjenica je da ¼ pacijenata u dobi preko 60 godina ima hipovolemiju i/ili hipoinotropiju.



Grafikon 12. Stanje volemije i/ili inotropije prema dekadama životnog doba

Analizom stanja volemije u odnosu na faktore rizika nije nađena statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo hiperlipidemije, indeksa telesne mase i pušenja. Jedino je kod pacijenata sa dijabetesom ređe zastupljena hipervolemija (48.6%) u odnosu na pacijente bez dijabetesa (65.8%) (**Grafikon 13**). Pored toga, kod pacijenata sa dijabetesom češće je prisutna hipovolemija (42.9%) u odnosu na pacijente bez dijabetesa (17.8%). Ova razlika u stanju volemije između pacijenata sa i bez dijabetesa bila je statistički visoko značajna ($p < 0.01$).



Grafikon 13. Stanje volemije kod pacijenata sa hipertenzijom u odnosu na dijabetes melitus

4.4. Upoređivanje pacijenata randomizovanih u empirijsku i hemodinamsku terapijsku grupu

Upoređeni su pacijenti randomizovani prema primenjenoj terapiji na empirijsku (EG) i hemodinamsku grupu (HG).

Tabela 5. pokazuje da nije bilo značajnih razlika u demografskim i kliničkim karakteristikama kao ni u visini pritiska između pacijenata empirijske i hemodinamske terapijske grupe.

Tabela 5. Karakteristike pacijenata empirijske i hemodinamske terapijske grupe

Varijable	Empirijska grupa n=91	Hemodinamska grupa n=90	p
Godine starosti, srednja vrednosti \pm SD	54.6 \pm 14.5	54.9 \pm 15.2	0.934
Ženski pol, broj (%)	51 (56.0)	47 (52.2)	0.606
Telesna težina, kg, srednja vrednost \pm SD	82.3 \pm 16.7	82.1 \pm 14.9	0.806
BMI \geq 30, broj (%)	23 (25.3)	25 (27.8)	0.703
Dijabetes melitus, broj (%)	18 (19.8)	17 (18.9)	0.879
Hiperlipoproteinemija, broj (%)	67 (73.6)	62 (68.9)	0.481
Pušenje, broj (%)	51 (56.0)	46 (51.1)	0.506
eGFR < 60 ml/min/1.73 m ² , broj (%)	14 (15.4)	12 (13.3)	0.694
Sistolni pritisak, srednja vrednosti \pm SD	158.5 \pm 22.5	157.9 \pm 16.9	0.466
Dijastolni pritisak, srednja vrednosti \pm SD	93.3 \pm 16.2	93.1 \pm 11.8	0.775
Srčana fr., udara/min., srednja vrednost \pm SD	78.0 \pm 9.8	75.8 \pm 9.0	0.136

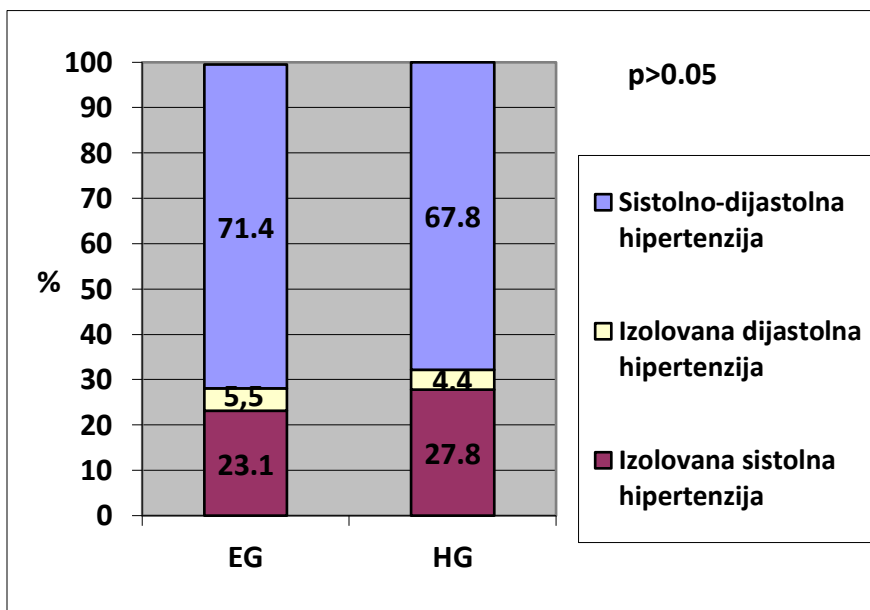
Empirijska i hemodinamska grupa pacijenata upoređene su u pogledu zastupljenosti pojedinih tipova hipertenzije (**Tabela 6 i Grafikon 14**).

Tabela 6. Zastupljenost pojedinih tipova hipertenzije u empirijskoj i hemodinamskoj grupi pacijenata

Tip hipertenzije	Terapijska grupa		p
	Empirijska n=91	Hemodinamska n=90	
Sistolno-dijastolna, broj (%)	65 (71.4)	61 (67.8)	0.593
Izolovana sistolna, broj (%)	21 (23.1)	25 (27.8)	0.468
Izolovana dijastolna, broj (%)	5 (5.5)	4 (4.4)	0.745

Sistolno-dijastolna hipertenzija je češće bila zastupljena u empirijskoj nego u hemodinamskoj terapijskoj grupi (71.4% prema 67.8%), ali ova razlika u zastupljenosti nije bila statistički značajna ($p = 0.593$). Izolovana sistolna hipertenzija češće je registrovana u

hemodinamskoj nego u empirijskoj grupi (27.8% prema 23.1%), ali ova razlika takođe nije bila statistički značajna ($p=0.468$). Veća učestalost izolovane dijastolne hipertenzije u empirijskoj u odnosu na hemodinamsku grupu (5.5% prema 4.4%) takođe nije bila statistički značajna ($p=0.745$).

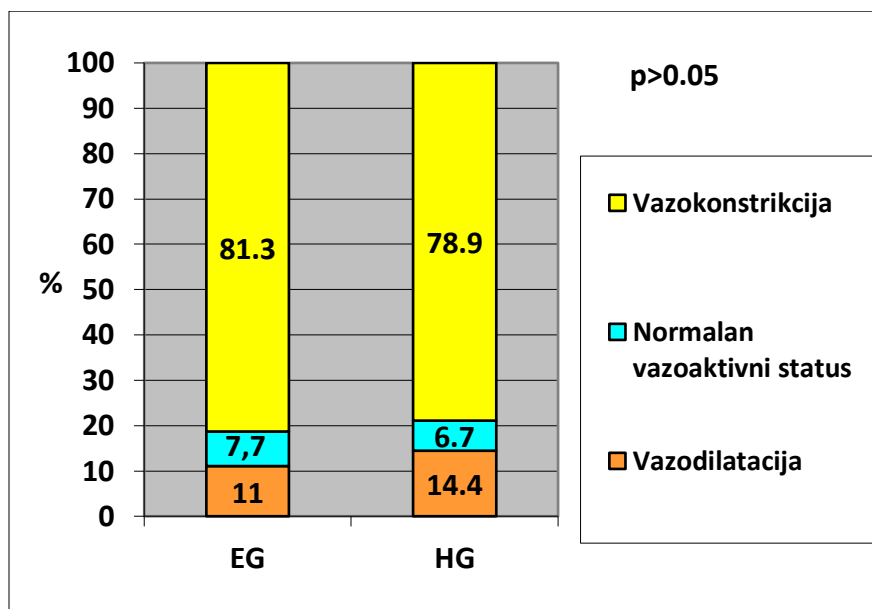


Grafikon 14. Tipovi hipertenzije u empirijskoj i hemodinamskoj grupi

Upoređivanjem vazoaktivnog statusa pacijenata empirijske i hemodinamske grupe utvrđena je slična zastupljenost vazokonstrukcije u obe grupe pacijenata (81,3% prema 78,9%; $p=0,682$) - **Tabela 7 i Grafikon 15**. Srednje vrednosti indeksa sistemske vaskularne rezistencije (SVRI) kod ove dve grupe pacijenata nisu se statistički značajno razlikovale ($p=0.205$).

Tabela 7. Vazoaktivni status pacijenata u empirijskoj i hemodinamskoj grupi

Vazoaktivni status	Terapijska grupa		P
	Empirijska n=91	Hemodinamska n=90	
Vazokonstrukcija, broj (%)	74 (81.3)	71 (78.9)	0.682
Normalan vazoaktivni status, broj (%)	7 (7.7)	6 (6.7)	0.789
Vazodilatacija, broj (%)	10 (11.0)	13 (14.4)	0.485
SVRI, srednja vrednost \pm SD	2903.8 \pm 638.2	2785.0 \pm 618.8	0.205

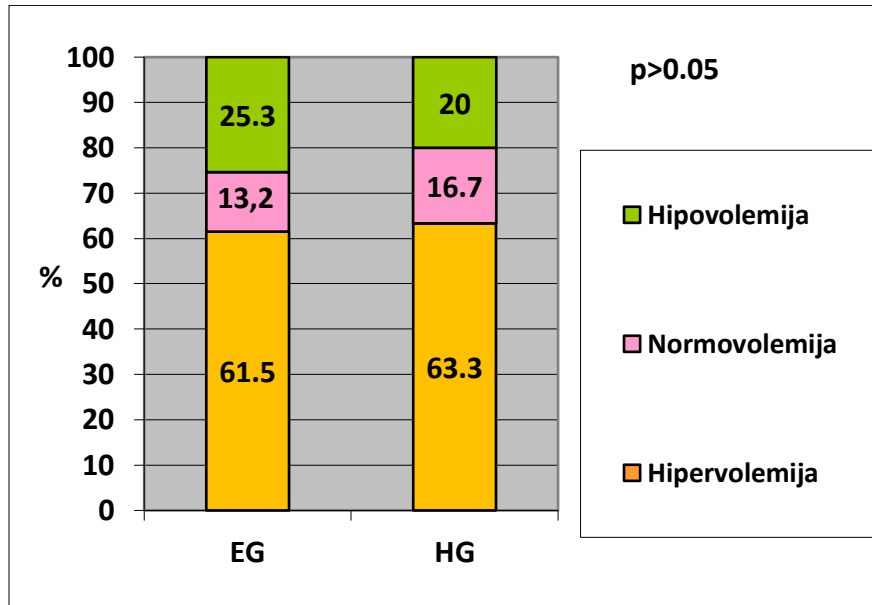


Grafikon 15. Vazoaktivni status pacijenata u empirijskoj i hemodinamskoj grupi

Pacijenti empirijske i hemodinamske grupe imali su približno istu zastupljenost hipervolemije i/ili hiperinotropije, oko 60%, kao i hipovolemije (25.3% prema 20.0%; $p=0,397$)- **Tabela 8. i Grafikon 16.** Srednje vrednosti indeksa rada leve komore (LCWI) kod ove dve grupa pacijenata nisu se statistički značajno razlikovale ($p=0.539$).

Tabela 8. Stanje volemije i/ili inotropije u empirijskoj i hemodinamskoj grupi pacijenata

Stanje volemije	Terapijska grupa		P
	Empirijska n=91	Hemodinamska n=90	
Hipervolemija, broj (%)	56 (61.5)	57 (63.3)	0.803
Normovolemija, broj (%)	12 (13.2)	15 (16.7)	0.511
Hipovolemija, broj (%)	23 (25.3)	18 (20.0)	0.397
LCWI, srednja vrednost \pm SD	5.1 \pm 1.4	5.2 \pm 1.3	0.539



Grafikon 16. Stanje volemije i/ili inotropije u empirijskoj i hemodinamskoj grupi pacijenata

4.5. Efekti terapije

Posle 12 sedmica od početka primene antihipertenzivne terapije načinjena su završna ispitivanja kod pacijenata: (a) empirijske grupe, lečene prema aktuelnim preporukama i (b) hemodinamske grupe, lečene prema nalazu hemodinamskih parametara utvrđenih impedansnom kardiografijom.

4.5.1. Efekat terapije na krvni pritisak

Konačne vrednosti krvnog pritiska merenog u ordinaciji utvrđene na završnoj viziti posle 12-nedeljne terapije prikazane su na **Tabeli 9**.

Tabela 9. Vrednosti krvnog pritiska u ordinaciji posle primenjene terapije

KP meren u ordinaciji Srednja vrednost \pm SD	Terapijska grupa		P
	Empirijska n=91	Hemodinamska n=90	
SKP (mm Hg), pre terapije	158.5 \pm 22.5	157.9 \pm 16.9	0.466
SKP (mm Hg), posle 12 sedmica	138.5 \pm 8.3	132.4 \pm 7.0	<0.001
DKP (mm Hg), pre terapije	94.3 \pm 13.3	93.1 \pm 11.8	0.658
DKP (mm Hg), posle 12 sedmica	85.9 \pm 5.4	82.3 \pm 5.5	<0.001

Terapijom je postignuto smanjenje krvnog pritiska u obe grupe, empirijskoj i hemodinamskoj, ali je testiranje pokazalo da su završne srednje vrednosti krvnog pritiska (sistolnog i dijastolnog) bile niže u hemodinamskoj nego u empirijskoj grupi pacijenata, a razlika je bila statistički visoko značajna ($p < 0,001$).

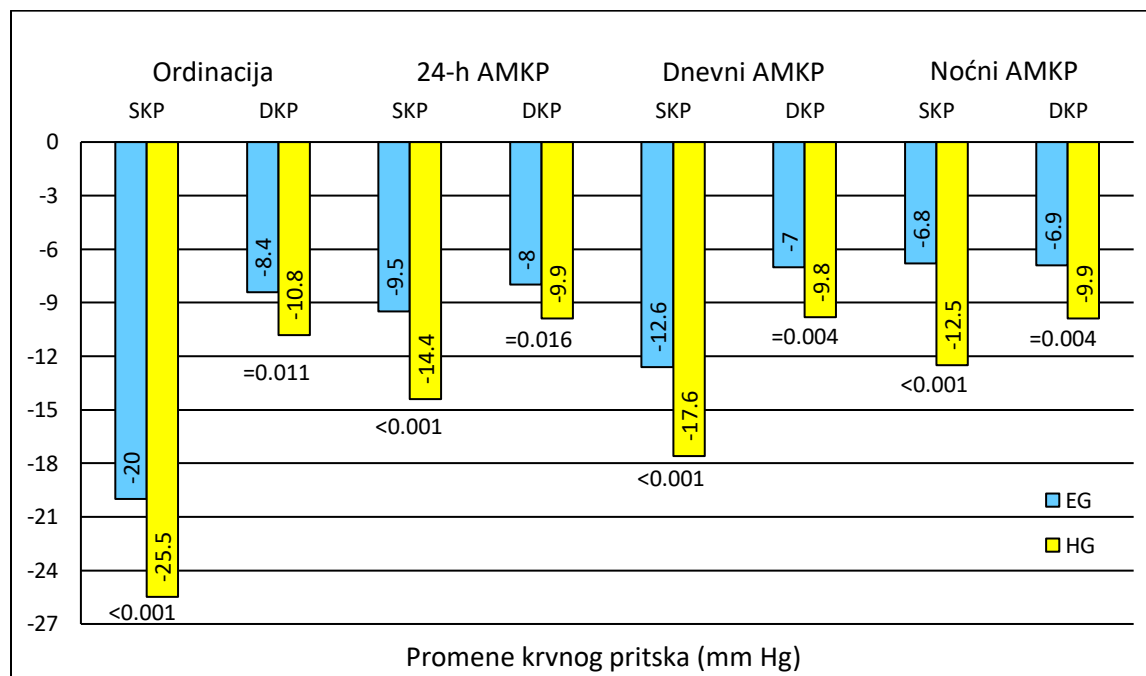
Potom je analiziran efekat terapije na krvni pritisak meren putem 24-h ambulatornog monitoringa (**Tabela 10**). Srednje vrednosti 24-časovnog sistolnog i dijastolnog pritiska, kao i dnevnog i noćnog sistolnog i dijastolnog pritiska bile su niže u hemodinamskoj u odnosu na empirijsku terapijsku grupu. Ove razike u pritiscima između empirijske i hemodinamske grupe posle 12-sedmične terapije bile su statistički visoko značajne ($p < 0.001$).

Tabela 10. Efekat terapije na visinu pritiska izmerenog 24-h ambulatornim monitoringom

AMKP, srednja vrednost \pm SD	Terapijska grupa		P
	Empirijska n=91	Hemodinamska n=90	
24-h SKP (mm Hg), pre terapije	143.4 \pm 12.2	143.8 \pm 10.2	0.466
24-h SKP (mm Hg), posle 12 sedmica	133.9 \pm 6.7	129.4 \pm 5.0	<0.001
24-h DKP (mm Hg), pre terapije	86.7 \pm 11.2	86.2 \pm 10.8	0.761
24-h DKP (mm Hg), posle 12 sedmica	78.7 \pm 6.5	76.4 \pm 5.4	0.003
Dnevni SKP (mm Hg), pre terapije	148.2 \pm 13.3	148.7 \pm 11.3	0.514

Dnevni SKP (mm Hg), posle 12 sedmica	135.7±7.2	131.2±4.7	<0.001
Dnevni DKP (mm Hg), pre terapije	89.6±11.6	89.4±11.4	0.900
Dnevni DKP (mm Hg), posle 12 sedmica	82.6±6.4	79.6±5.5	<0.001
Noćni SKP (mm Hg), pre terapije	130.6±14.7	131.0±11.7	0.493
Noćni SKP (mm Hg), posle 12 sedmica	123.8±9.9	118.5±7.6	<0.001
Noćni DKP (mm Hg), pre terapije	79.6±11.3	80.0±11.2	0.840
Noćni DKP (mm Hg), posle 12 sedmica	72.8±7.0	70.0±5.8	0.002

Analiza promena srednjih vrednosti pritiska pod dejstvom terapije pokazala je statistički značajno veće smanjenje sistolnog i dijastolnog pritiska u hemodinamskoj grupi u odnosu na empirijsku grupu ($p < 0.01$). Ova značajna razlika u smanjenju sistolnog i dijastolnog pritiska utvrđena je kako kod pritiska merenog u ordinaciji, tako i kod pritiska merenog putem ambulatornog monitoringa (24-h, dnevni, noćni) – **Grafikon 17**.



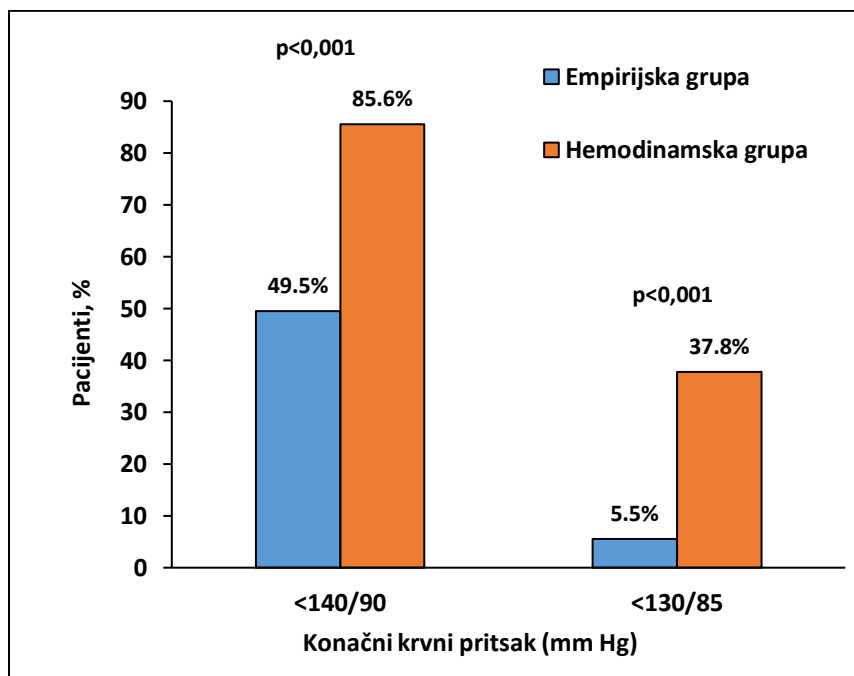
Grafikon 17. Promene krvnog pritiska nakon primenjene terapije

Analiziran je stepen ostvarene ciljne vrednosti (<140/90 mmHg) i normalne vrednosti (<130/85 mmHg) krvnog pritiska posle terapije u empirijskoj i hemodinamskog grupi - **Tabela 11** i **Grafikon 18**.

Tabela 11. Ostvarena ciljna vrednost i normalna vrednost krvnog pritiska merenog u ordinaciji

Krvni pritisak u ordinaciji	Terapijska grupa		P
	Empirijska n=91	Hemodinamska n=90	
<140/90 mm Hg, broj (%)	45 (49.5)	77 (85.6)	<0.001
<130/85 mm Hg, broj (%)	5 (5.5)	34 (37.8)	<0.001

Utvrđeno je da su pacijenti lečeni na osnovu hemodinamskih parametara u znatno većem procentu ostvarili ciljnu vrednost krvnog pritiska u odnosu na pacijente lečene bez uvida u hemodinamske parametre (85.6% prema 49.5%; $p<0.001$).



Grafikon 18. Ostvarena ciljna vrednost i normalna vrednost krvnog pritiska merenog u ordinaciji

Potom je analiziran stepen ostvarene normalne vrednosti krvnog pritiska posle terapije (vrednost pritiska <130/85 mmHg). Pacijenti u hemodinamskoj grupi u znatno većem procentu su ostvarili normalnu vrednost krvnog pritiska u odnosu na pacijente iz empirijske grupe (37.8% prema 5.5%; $p<0.001$).

Na **Tabeli 12** prikazani su rezultati analize ostvarenog ciljnog pritiska merenog 24-h ambulatornim monitoringom u obe terapijske grupe. Ciljni 24-h pritisak <130/80 mmHg postignut je u značajno većem procentu u hemodinamskoj u odnosu empirijsku grupu (44.4% prema 18.7%; $p<0.001$). Na istoj tabeli prikazana je ostvarenost normalnih vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska posle terapije, posmatranog svih 24-h, potom tokom dana i tokom noći. U svakoj kategoriji pritiska izmerenog ambulatornim monitoringom, normalna vrednost je češće ostvarena u hemodinamskoj nego u empirijskoj grupi ($p<0.01$).

Tabela 12. Ostvaren ciljni krvni pritisak u obe terapijske grupe izmeren ambulatornim monitoringom

Prosečni krvni pritisak	Terapijska grupa		P
	Empirijska n=91	Hemodinamska n=90	
24-h <130/80 mm Hg, broj (%)	17 (18.7)	40 (44.4)	<0.001
24-h sistolni <130 mm Hg, broj (%)	23 (25.3)	51 (56.7)	<0.001
24-h dijastolni <80 mm Hg, broj (%)	39 (42.9)	63 (70.0)	<0.001
Dnevni sistolni <135 mm Hg, broj (%)	43 (47.3)	69 (76.7)	<0.001
Dnevni dijastolni <85 mm Hg, broj (%)	45 (49.5)	68 (75.6)	<0.001
Noćni sistolni <120 mm Hg, broj (%)	22 (24.2)	48 (53.3)	<0.001
Noćni dijastolni <70 mm Hg, broj (%)	30 (33.0)	48 (53.3)	=0.006

4.5.2. Efekat terapije na hemodinamske parametre

Efekat terapije na hemodinamske parametre u empirijskoj i hemodinamskoj terapijskoj grupi prikazan je na **Tabeli 13**. Posle terapije, srednje vrednosti indeksa sistemske vaskularne rezistencije (SVRI) u obe grupe ušle su u okvire normalnog vazoaktivnog statusa. Međutim, srednje vrednosti ovog hemodinamskog parametra bile su niže u hemodinamskoj u odnosu na empirijsku grupu, a razlika je bila je statistički visoko značajna ($p < 0.001$). Analiza promena vrednosti SVRI pod dejstvom terapije pokazala je veće smanjenje ovog parametra u hemodinamskoj nego u terapijskoj grupi, ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p = 0.428$).

Tabela 13. Vrednosti hemodinamskih parametara posle terapije

Varijabla	Terapijska grupa		P
	Empirijska n=91	Hemodinamska n=90	
SVRI, dyn·sec·m²/cm⁵			
Završni	2267.8±358.5	2075.2±121.1	<0.001
Δ početnog i završnog	636.0±469.5	709.8±556.0	=0.428
LCWI, kg·m/m²			
Završni	4.7±1.1	4.1±0.4	<0.001
Δ početnog i završnog	0.3±0.5	1.1	<0.001
Srčana frekvencija, broj udara/min			
Završna	74.9±5.8	72.6±4	=0.007
Δ početne i završne	3.1±7.1	3.2±5.6	=0.329

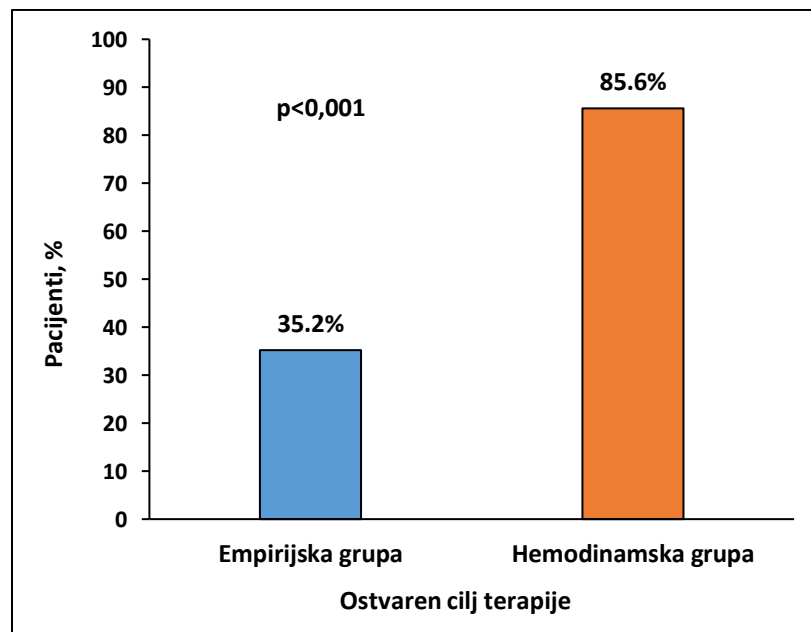
Varijable izražene kao srednja vrednost ± SD; Δ = razlika

Srednje vrednosti indeks rada leve komore (LCWI) posle terapije bile su u okviru normovolemije/normoinotropije u obe grupe, empirijskoj i hemodinamskoj. Ipak, srednje vrednosti ovog parametra bile su niže u hemodinamskoj nego u empirijskoj terapijskoj grupi, a razlika je bila statistički visoko značajna ($p < 0.001$) - **Tabela 13**. Uz to, u hemodinamskoj grupi

je postignuto veće smanjenje ovog parametra pod dejstvom terapije u odnosu na empirijsku grupu, a razlika je bila statistički visoko značajna ($p < 0.001$).

Srednja vrednost srčane frekvencije tokom dana posle terapije je bila značajno niža u hemodinamskoj nego u empirijskoj grupi ($72.6\% \pm 7.4$ prema $74.9\% \pm 5.8$; $p = 0.007$). Smanjenje frekvencije posle terapije u odnosu na početnu vrednost pre terapije bilo je slično u obe terapijske grupe ($p = 0.329$).

Ostvarenost normalnih vrednosti hemodinamskih parametara SVRI i LCWI uz istovremeno postignute ciljne vrednosti krvnog pritiska $< 140/90$ mmHg posle terapije prikazana je na **Grafikonu 19**. Pacijenti lečeni na osnovu hemodinamskih parametara u znatno većem



Grafikon 19. Ostvaren cilj terapije: krvni pritisak $< 140/90$ mm Hg uz normalne vrednosti indeksa sistemske vaskularne rezistencije (SVRI) i indeksa rada leve komore (LCWI)

procentu su postigli normalizaciju hemodinamskog statusa uz istovremeno ostvarene ciljne vrednosti krvnog pritiska merene u ordinaciji u odnosu na pacijente lečene bez uvida u hemodinamske parametre (85.6% prema 35.2% ; $p < 0.001$).

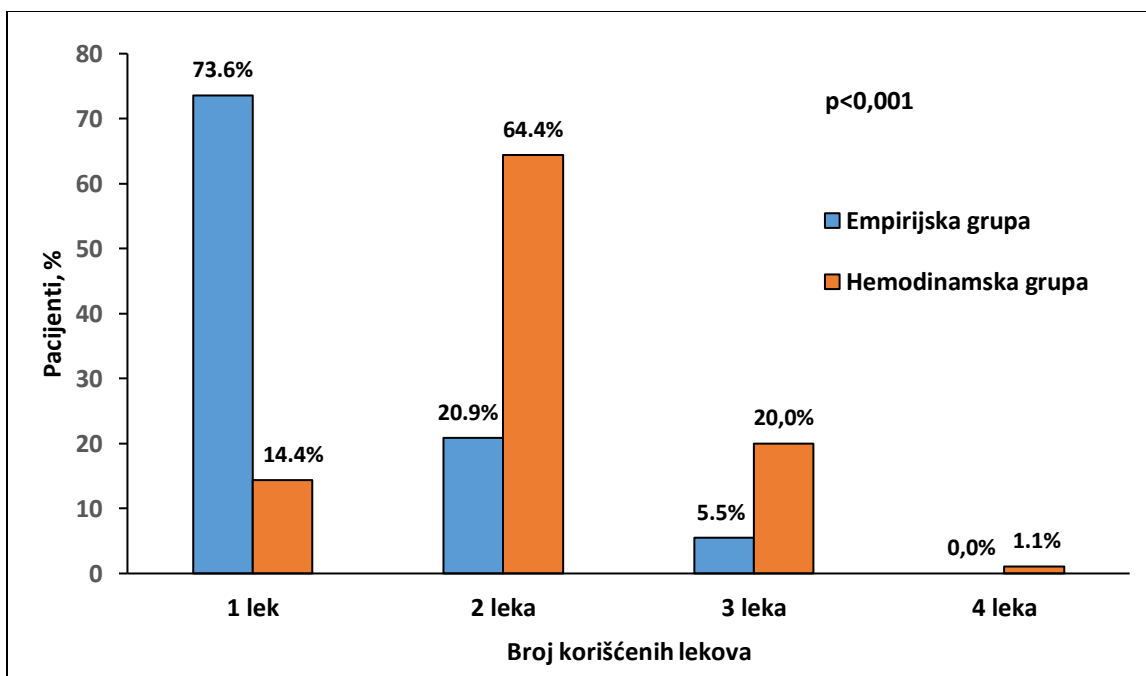
4.5.3. Terapija primenjena u empirijskoj i hemodinamskoj grupi

Primenjena antihipertenzivna terapija prikazana je na **Tabeli 14**. Pacijenti u empirijskoj grupi primali su prosečno 1.3 ± 0.6 medikamenata, a u hemodinamskoj grupi 2.1 ± 0.6 medikamenata. Razlika u broju primenjenih medikamenata bila je statistički visoko značajna ($p < 0.001$).

Tabela 14. Primenjeni antihipertenzivni lekovi

Antihipertenzivna terapija	Terapijska grupa		P
	Empirijska n=91	Hemodinamska n=90	
Brol lekova po pacijentu, sr. vredn. \pm SD	1.3 ± 0.6	2.1 ± 0.6	< 0.001
ACEI, broj (%)	69 (75.8)	65 (72.2)	$= 0.581$
ARB, broj (%)	18 (19.8)	9 (10.0)	$= 0.065$
Beta-blokator, broj (%)	12 (13.2)	14 (15.6)	$= 0.650$
Dihidropiridinski CCB, broj (%)	11 (12.1)	41 (45.6)	< 0.001
Tiazidu sličan diuretik, broj (%)	10 (11.0)	58 (64.4)	< 0.001

U obe terapijske grupe najčešće je bio primenjen lek iz grupe ACE inhibitora. Primena je bila nešto češća u empirijskoj nego u hemodinamskoj grupi (75.8% prema 72%), ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p = 0.581$). Tiazidu sličan diuretik je bio više zastupljen u hemodinamskoj nego u empirijskoj grupi (64.4% prema 11.0%), a ova razlika je bila statistički visoko značajna ($p < 0.001$). Dihidropiridinski blokator kalcijumskih kanala takođe je češće bio primenjen u hemodinamskoj u odnosu na empirijsku grupu (45.6% prema 12.1%), a razlika je bila statistički visoko značajna ($p < 0.001$). Lek iz grupe blokatora receptora za angiotenzin II imao je nešto češću primenu u empirijskoj nego u hemodinamskoj terapijskoj grupi (19.8% prema 10.0%); ova razlika je bila blizu statističke značajnosti ($p = 0.065$). Pacijenti hemodinamske grupe nešto češće su primali beta blokator u odnosu na pacijente empirijske grupe (15.6% prema 13.2%), ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p = 0.650$).



Grafikon 20. Zastupljenost mono i politerapije u empirijskoj i hemodinamskoj grupi

Na **Grafikonu 20** prikazan je odnos između monoterapije i politerapije u empirijskoj i hemodinamskoj grupi. Pacijenti empirijske grupe najčešće su tokom 12-sedmičnog perioda lečenja primali monoterapiju (73.6%), u mnogo manjem procentu primali su dva leka (20.9%), a najređe su bili na trojnoj antihipertenzivnoj terapiji (5.5%). Za razliku od empirijske, pacijenti hemodinamske grupe najčešće su primali dva antihipertenzivna leka (64.4%), ređe su bili na trojnoj antihipertenzivnoj terapiji (20.0%), a najređe su bili na monoterapiji (14.4%). Samo jedan pacijent je primao 4 antihipertenzivna leka. Češća primena politerapije u hemodinamskoj grupi imala je za rezultat veću zastupljenost diuretika i blokatora kalcijumskih kanala među pacijentima lečenim na osnovu hemodinamskih parametara.

5. DISKUSIJA

Rezultati naše studije su pokazali da terapija hipertenzije zasnovana na hemodinamskim parametrima dobijenim impedansnom kardiografijom efikasnije smanjuje krvni pritisak u odnosu na terapiju baziranu na kliničkim podacima pacijenta odnosno važećim preporukama.

Hipertenzija je prisutna kod oko 30-40% odraslog stanovništva planete i njome se može objasniti oko 5% smrtnih ishoda kod odraslih širom sveta.⁶ Prevalenca esencijalne hipertenzije dramatično raste sa godinama starosti u većini Zapadnih zemalja. U trećoj deceniji života prisutna je kod svega nekoliko procenata stanovnika, sa godinama raste zastupljenost hipertenzije, a u sedmoj deceniji prisutna je kod 65% populacije.¹⁰⁷

U našoj studiji prosečna starost ispitanika sa hipertenzijom bila je 55 godina. Slično zastupljenosti hipertenzije u opštoj populaciji, među našim pacijentima sa hipertenzijom, koji su odabrani metodom slučajnog uzorka, najmanji broj je bio u trećoj i četvrtoj deceniji života, a najveći u šestoj i sedmoj deceniji.

Među našim ispitanicima sa hipertenzijom bilo je više žena (54%) nego muškaraca. Polna struktura je bila različita zavisno od životnog doba. Žene su bile starije od muškaraca; prosečno životno doba žena je bilo 59, a muškaraca 50 godina. Ovi podaci su u skladu sa nalazima NHANES studija (National HEALTH And Nutrition Examination Survey) poznatih po detaljnom epidemiološkom ispitivanju. Prema rezultatima NHANES III studije, prevalenca hipertenzije kod žena je bila manja od opšte i od prevalencije hipertenzije kod muškaraca do 59 godine života. Posle 60-te godine učestalost hipertenzije kod žena raste, a posle 80-te godine je veća čak za 14,2% nego kod muškaraca.³⁹ Kod starijih žena dominira sistolna hipertenzija i viši pulsni pritisak. Nalazi ispitivanja prevalencije hipertenzije u Evropi potvrđuju manju prevalencu hipertenzije kod žena nego kod muškaraca.¹⁸

Još uvek nije razjašnjena uloga pola u nastanku razlike u krvnom pritisku i razvoju primarne hipertenzije. Epidemiološki, klinički i eksperimentalni podaci potvrđuju razliku u visini arterijskog krvnog pritiska u odnosu na pol.¹⁰⁸ Počev od adolescencije, u svim etničkim grupama muškarci imaju viši srednji sistolni i srednji dijastolni pritisak nego žene i to za oko 6-7 mmHg, odnosno 3-5 mmHg. Ova razlika u pritiscima objašnjava se stvaranjem veće količine sintetaze azot monoksida (NO) kod žena koja ima za posledicu niže vrednosti krvnog pritiska.⁴⁸ Pored toga, i pre

i posle menopauze kod žena postoji niža plazma reninska aktivnost nego kod muškaraca.¹⁰⁸ Oko 55 godine uočava se porast sistolnog pritiska kod žena, naročito strm posle 60-te godine, a od tada dijastolni pritisak opada kod oba pola. Posle 70-te godine sistolni pritisak je jednak ili veći kod žena nego kod muškaraca. Najodgovornijom za porast pritiska kod žena posle 55-te godine smatra se promena hormonskog statusa odnosno pad estrogena. U prilog ovome govori činjenica da je hipertenzija 2-4 puta češća, a rizik za kardiovaskularne bolesti dvostruko veći kod žena sa ranom menopauzom, bilo da je ona spontana ili jatrogena. Posle menopauze periferna vaskularna rezistencija raste zbog povećanja debljine i krutosti arterija, endotelne disfunkcije i oksidativnog stresa. Dodatni uticaj imaju gojaznost, smanjena fizička aktivnost, pušenje, prekomerni unos alkohola kao i porodična anamneza. Sve ovo doprinosi da rizik pojave hipertenzije, čak i kod do tada normotenzivnih žena, bude 90%.¹⁰⁹

Među mnogobrojnim genskim mutacijama koje se dovode u vezu sa hipertenzijom, najveći broj pripada somatskim hromozomima a samo 2 pripadaju polnim xy hromozomima. Pokazalo se da u okviru polnih hromozoma postoje 2 genske mutacije koje se javljaju samo kod muškaraca, a druge 2 samo kod žena.⁴⁸ Ovo ukazuje da bi uloga pola u nastanku hipertenzije mogla da ima veći značaj nego što se do sada smatralo.

Kod naših pacijenata sa hipertenzijom najčešći faktor rizika je bila hiperlipidemija (71.3%). Poremećaji lipida imaju fundamentalni značaj za aterogenezu pa i za pojavu hipertenzije. Ove bolesti su često udružene, deluju sinergistički i značajne su za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Ova udruženost je u značajnoj meri posledica određenih modifikacija u genotipu. Ipak, do ispoljavanja ovih poremećaja dolazi tek u sadejstvu pomenutih genetskih modifikacija sa načinom života, a pre svega sa vrstom ishrane i fizičke aktivnosti.¹¹⁰

U našoj studiji više od polovine ispitanika su bili pušači (53.6%). Uloga pušenja u nastanku i održavanju hipertenzije nije potpuno razjašnjena. Dokazano je da posle samo jedne cigarete dolazi do povećanja krvnog pritiska u trajanju od 15-30 minuta. Ovaj efekat objašnjava se stimulativnim dejstvom sastojaka duvana na adrenergički sistem sa povećanim oslobađanjem kateholamina. Međutim, druge studije koje su ispitivale hronični efekat pušenja na visinu krvnog pritiska nisu dokazale razliku između pušača i nepušača, ili su rezultati bili kontroverzni (pušači su čak imali niže vrednosti krvnog pritiska).¹¹¹ Uvođenje 24-h praćenja krvnog pritiska dovelo je do saznanja o pravom efektu pušenja na hipertenziju. Prekid pušenja se savetuje kao nezaobilazni uslov za smanjenje kardiovaskularnog rizika.

Prekomerna gojaznost (BMI ≥ 30) je postojala kod 26.5% naših pacijenata sa hipertenzijom. Epidemiološke studije ukazuju na značajnu povezanost između indeksa telesne mase i krvnog pritiska. Incidenca hipertenzije iznosi oko 50% među gojaznim osobama sa BMI >30 , a gojaznost i hipertenzija često se javljaju zajedno u metaboličkom sindromu.³⁶ Rezultati studija pokazuju da svako povećanje telesne mase, čak i u okviru normalnih vrednosti BMI, dovodi do povećanja incidence hipertenzije. Smanjenje telesne težine za 4.5-9 kg dovodi do smanjenja sistolnog krvnog pritiska za 5-8 mmHg i dijastolnog za 5-9 mmHg.¹¹¹ Smanjenje telesne mase smanjuje incidencu hipertenzije za 21-54%. Mehanizam kojim smanjenje telesne mase dovodi do sniženja vrednosti krvnog pritiska je povezan sa više faktora i nastaje zbog: smanjene adrenergičke aktivnosti, smanjene aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, poboljšanja disfunkcije endotela, poboljšanja insulinske senzitivnosti, sniženja koncentracije leptina u plazmi, smanjenog stvaranja inflamatornih citokina i povećane elastičnosti arterija.¹¹²

Dijabetes tipa 2 postojao je kod 19% naših ispitanika sa hipertenzijom. Prema podacima iz literature, oko 75% bolesnika sa dijabetesom ima hipertenziju, ili prima antihipertenzivne lekove.¹¹³ U osnovi patogeneze ova dva oboljenja je insulinska rezistencija, koja dovodi do metaboličkog sindroma i potom manifestnog dijabetesa. Dijabetes se smatra faktorom rizika sa „najvećom specifičnom težinom“, jer se njegovo postojanje prihvata kao dokazana ishemijska bolest srca u bilo kom obliku, asimptomatskom ili simptomatskom.^{82,114} Treba istaći da samo postojanje dijabetesa dvostruko povećava rizik za kardiovaskularne bolesti kod muškaraca i čak četiri puta kod žena.¹⁹

Rezultati velikog broja kliničkih studija su pokazali da je hipertenzija zajedno sa dijabetes melitusom, dislipidemijama i pušenjem svrstana u *podgrupu glavnih faktora rizika*. To znači da prisustvo jednog ili više faktora rizika sa visokom statističkom značajnošću povećava rizik od nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja, tj povećava kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. Značajna je činjenica da se na ove faktore rizika može uticati prevencijom ili terapijom (zato su označeni kao promenljivi faktori rizika), za razliku od pola i starosne dobi na koje se ne može uticati (nepromenljivi faktori rizika). Nažalost, najveći broj bolesnika nema samo jedan faktor rizika već više njih istovremeno. Zajednički efekat više faktora rizika na razvoj kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta nije aditivan tj zbiran nego sinergički, što znači da raste po eksponencijalnoj krivoj liniji. Ovakav zajednički efekat više faktora rizika istovremeno označava se kao *ukupni individualni kardiovaskularni rizik*.

Najčešći tip esencijalne arterijske hipertenzije među našim ispitanicima bila je sistolno-dijastolna hipertenzija (69.6%), znatno ređa je bila izolovana sistolna hipertenzija (25,4%), a najređa izolovana dijastolna hipertenzija (5,0%).

Izolovana sistolna hipertenzija je bila nešto češća kod naših pacijenata ženskog pola, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Međutim, značajna razlika se pokazala u odnosu na životno doba. Učestalost ovog tipa hipertenzije je bila mala u mlađem životnom dobu. Značajniji porast se beležio u sedmoj deceniji života (38.9%), a kod starijih od 70 godina dominirao je ovaj tip hipertenzije. Ovaj tip hipertenzije bio je značajno češći kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na pacijente bez dijabetesa ($p < 0.05$).

Izolovana sistolna hipertenzija je najčešći tip hipertenzije u Sjedinjenim Američkim Državama i Velikoj Britaniji. Prema Staessen-u i sar., prevalenca raste eksponencijalno sa životnim dobom, počev od 7,4% kod 40-godišnjaka, potom 30% kod 60-godišnjaka, do 65% kod onih preko 80 godina.¹¹⁵ Posle 60-te godine čini 80% svih slučajeva hipertenzije. Kod pacijenata sa dijabetesom češća je u ranijem dobu života. Isti autori ističu drugi, znatno manji porast učestalosti u dobu ispod 30 godina, gde takođe čini najčešći tip hipertenzije. Među našim pacijentima, manji skok učestalosti ovog tipa hipertenzije zapažen je u četvrtoj deceniji života.

Glavni uzrok nastanka izolovane sistolne hipertenzije je povećana krutost aorte, dok je porast periferne vaskularne rezistencije od manjeg značaja. Krutost aorte se povećava eksponencijalno sa godinama života (arterioskleroza) u skoro svim populacijama manifestujući se povećanjem učestalosti izolovane sistolne hipertenzije. Krutost aorte je više ispoljena kod ženskog pola, obolelih od dijabetesa, pušača i onih sa ranije „graničnim“ ili visoko-normalnim krvnim pritiskom. Ipak, većina ovih pacijenata nije ranije imala hipertenziju. Kod mladih ljudi izolovana sistolna hipertenzija nastaje zbog povećanog minutnog volumena ili zbog povećane krutosti aorte čiji mehanizam nije potpuno jasan. Mada je ranije smatrana benignim poremećajem, izolovana sistolna hipertenzija danas predstavlja glavni faktor rizika za nastanak moždnog udara i koronarne bolesti. Pacijenti sa sistolnim krvnim pritiskom preko 160 mmHg imaju 3 puta veći rizik od moždnog udara i 2 puta veći rizik od koronarne bolesti.¹⁰⁷

U našoj studiji, kombinovana sistolno-dijastolna hipertenzija je bila najčešći tip esencijalne hipertenzije kod pacijenata do 70 godina života, a najveća učestalost je bila u petoj deceniji. Češće

je bila zastupljena kod muškog pola, kod gojaznih i kod pušača, ali ova razlika nije bila statistički značajna.

Sistolno-dijastolna hipertenzija je klasičan oblik hipertenzije i često se smatra ustaljenom hipertenzijom. Epidemiološke studije su pokazale da je ovaj tip hipertenzije najčešći oblik hipertenzije u sredovečnih osoba, prisutna je kod 18% 40-godišnjaka i kod 30% 60-godišnjaka.¹⁰⁷ Ipak, izolovana sistolna hipertenzija je najčešći tip esencijalne hipertenzije u starijoj populaciji. Oko 20% pacijenata sa sistolno-dijastolnom hipertenzijom u kasnijem životu razvija izolovanu sistolnu hipertenziju.¹⁰⁷ Za razliku od izolovane sistolne hipertenzije, sistolno-dijastolna hipertenzija je povezana sa značajno povišenom perifernom vaskularnom rezistencijom. Smatra se da većina ovih pacijenata najpre ima tzv. „ranu“ hipertenziju zbog povećanja minutnog volumena. Tokom vremena minutni volumen se normalizuje, a zbog neprekidne izloženosti povišenom krvnom pritisku razvija se stalno povišena periferna vaskularna rezistencija.¹⁰⁷

Izolovana dijastolna hipertenzija je bila najređi tip hipertenzije među našim ispitanicima (5,0%). Petina mladih pacijenata u trećoj deceniji života imala je ovaj oblik hipertenzije, a učestalost je opadala sa starijim životnim dobom. Izolovana dijastolna hipertenzija je bila retka posle 50-te godine, a nije zabeležena ni kod jednog pacijenta sa više od 70 godina. Ovaj oblik hipertenzije češće se javljao kod muškog pola i kod pušača, ali ova razlika nije bila statistički značajna.

Prema epidemiološkim studijama, izolovana dijastolna hipertenzija je najčešći oblik hipertenzije kod osoba ispod 40 godina. Prema podacima studije NHANES III, kod osoba mlađih od 50 godina izolovana dijastolna hipertenzija čini 40% od svih oblika hipertenzije.³⁹

Smatra se da izolovana dijastolna hipertenzija nastaje kod osoba sa prethodno normalnim ili visoko-normalnim krvnim pritiskom.¹⁰⁷ Praćenjem ovih pacijenata utvrđeno je da izolovana dijastolna hipertenzija kasnije prelazi u sistolno-dijastolnu hipertenziju. Kao kod sistolno-dijastolne hipertenzije, tako i kod izolovane dijastolne hipertenzije glavni hemodinamski poremećaj predstavlja povećana periferna vaskularna rezistencija. Ovaj tip hipertenzije je u NHANES III studiji bio značajno povezan sa povećanjem indeksa telesne mase tokom vremena, ukazujući na vezu između ovog oblika hipertenzije i faktora rizika za metabolički sindrom kod mladih muškaraca i žena.³⁹ Kod naših pacijenata ova povezanost nije mogla biti potvrđena.

U našoj studiji, za dijagnostikovanje hipertenzije korišćena je metoda 24-časovnog ambulatornog monitoringa krvnog pritiska. Iako se u poslednje vreme nešto češće primenjuje, ova korisna dijagnostička metoda se u većini zemalja ne koristi šire u kliničkoj praksi, uglavnom zbog svoje visoke cene koštanja koju često ne nadoknađuju osiguravajuće kompanije. Ove kompanije priznaju jedino dijagnozu sumnjive hipertenzije belog mantila, pošto u ovih pacijenata nije potrebna medikamentna terapija hipertenzije, već jedino godišnja kontrola krvnog pritiska putem 24-h ambulatornog monitoringa. Utvrđeno je da ukoliko bi se svi pacijenti sa novo-dijagnostikovanom hipertenzijom podvrgnuli 24-h ambulatornom monitoringu, kod značajnog broja izbeglo bi se nepotrebno propisivanje antihipertenzivnih lekova čime bi se ostvarila znatna ušteda na polju lečenja hipertenzije.¹¹⁶

Pored bržeg dijagnostikovanja arterijske hipertenzije, ambulatorni monitoring se smatra zlatnim standardom za predviđanje rizika povezanih sa krvnim pritiskom, pošto su brojne studije pokazale da bolje predviđa klinički ishod, odnosno kardiovaskularne događaje, od konvencionalnog načina merenja krvnog pritiska.^{73,117-120} Uz to, vrednosti krvnog pritiska tokom sna mogu biti utvrđene jedino ambulatornim monitoringom krvnog pritiska.

Studije su našle da je pritisak tokom noći jači prediktor neželjenjih događaja nego pritisak tokom dana.⁸⁸ Odnos između noćnog i dnevnog pritiska je takođe značajan prediktor ishoda, a pacijenti sa redukovanim noćnim padom pritiska (tj $<10\%$ prosečnog dnevnog pritiska ili noćno-dnevni odnos $> 0,9$) imaju povećan kardiovaskularni rizik.⁸⁸ Štaviše, pacijenti koji nemaju noćni pad pritiska ili je noćni pritisak veći od prosečnog dnevnog pritiska, imaju značajno povećan kardiovaskularni rizik.¹²¹

Meta analiza 4 evropske prospektivne studije pokazala je da je gubitak diurnalnog ritma sistolnog pritiska kod osoba bez prethodne kardiovaskularne bolesti nezavisan prediktor kardiovaskularnih događaja i smrti, nezavisno od toga da li su pacijenti lečeni ili ne, koga su pola i životnog doba.⁵⁴

Uprkos značajnom doprinosu brojnih klasa antihipertenzivnih lekova, hipertenzija je nedovoljno kontrolisana u kliničkoj praksi. Stoga je postizanje zadovoljavajućih vrednosti pritiska kod hipertenzivnih pacijenata i dalje nerešeni problem širom Evrope.¹²²⁻¹²⁴

Prema sadašnjim preporukama, pet glavnih klasa antihipertenzivnih lekova su pogodne za započinjanje i održavanje antihipertenzivne terapije, pojedinačno ili u kombinaciji: ACEI, ARB,

dihidropiridinski CCB, tiazidni ili tiazidu slični diuretici i BB.¹² Izbor antihipertenzivnih lekova se vrši na osnovu detaljne dijagnostike i procene faktora rizika. Sve preporuke za lečenje hipertenzije ističu potrebu da se unaprede dugoročni kardiovaskularni ishodi i da se poveća udeo pacijenata koji su dostigli ciljni krvni pritisak, bez pružanja određenog algoritma.

Hipertenzija u svojoj osnovi predstavlja hemodinamski poremećaj koji može biti prouzrokovan hiperdinamizmom (povećan minutni volumen) ili vazokonstrukcijom (povećana sistemska vaskularna rezistencija). Kao što je poznato, minutni volumen je produkt srčane frekvencije i udarnog volumena. Udarni volumen je određen punjenjem leve komore (preload) i kontraktilnim (inotropnim) stanjem. Hipertenzija tako može biti rezultat povećane sistemske vaskularne rezistencije (vazokonstrikcija), srčane frekvencije (hiperhronotropija), predopterećenja (hipervolemija), ili kontraktilnosti (hiperintotropija).⁹¹

Precizna hemodinamska procena ranije je bila moguća jedino pomoću invazivnih metoda koje nisu pogodne za praćenje pacijenata sa hipertenzijom. Međutim, nedavne kliničke studije su pokazale da neinvazivno hemodinamsko ispitivanje pomoću impedansne kardiografije predstavlja preciznu metodu i da njome dobijene vrednosti hemodinamskih parametara odgovaraju vrednostima dobijenim putem invazivne kateterizacije plućne arterije.¹²⁵⁻¹²⁷

Lekari obično nemaju mogućnost da ispituju hemodinamske uzroke hipertenzije – hipervolemiju, hiperintotropiju ili vazokonstrikciju – ili prisustvo kombinacije ovih uzroka. Iz ovih razloga problem krvnog pritiska se posmatra kao simptom, bez obraćanja pažnje na hemodinamske uzroke povećanja pritiska, a izbor antihipertenzivnih lekova se često vrši nezavisno od hemodinamskog stanja pacijenta.¹²⁸ Kada farmakološka klasa antihipertenzivnog leka ne odgovara hemodinamskom stanju, snižavanje krvnog pritiska je ograničeno. Suprotno tome, kada je farmakološka klasa antihipertenzivne terapije prilagođena hemodinamskom stanju (na primer diuretici za hipervolemiju, ili blokatori kalcijumskih kanala/ACE inhibitori/blokatori angiotenzinskih receptora za povećanu perifernu rezistenciju), smanjenje krvnog pritiska može da nastane mnogo brže i u većem stepenu.^{129,130}

Starenje je povezano sa smanjenjem minutnog volumena i povećanjem periferne vaskularne rezistencije. Taler i sar. su u studiji 640 zdravih osoba ispitivanih kao donora bubrežnog transplantata utvrdili da je rastuće životno doba bilo udruženo sa porastom krvnog pritiska, porastom sistemske vaskularne rezistencije i smanjenjem minutnog volumena.¹³¹ Hemodinamske promene koje su pratile starenje bile su slične u muškaraca i žena, mada su krvni pritisak i minutni

volumen bili niži, a srčana frekvencija i sistemska vaskularna rezistencija viši kod žena. U studiji koja je poredila hemodinamske parametre kod žena pre i posle menopauze, Hinderliter i sar. su pokazali da su žene posle menopauze imale niži minutni volumen i višu sistemsku vaskularnu rezistenciju za svaku datu vrednost krvnog pritiska u odnosu na žene pre menopauze.¹³² Prema Galarza-i sar., uprkos relativno stabilnom dijastolnom krvnom pritisku, od treće do sedme decenije života dolazi do značajnog porasta sistemske vaskularne rezistencije od skoro 50% i smanjenja srčanog indeksa od 27%.¹³³

Kod naših ispitanika sa esencijalnom hipertenzijom povećana sistemska vaskularna rezistencija (vazokonstrikcija), izražena putem indeksa sistemske vaskularne rezistencije (SVRI), bila je prisutna kod 80.1%. Nešto češće je bila zastupljena kod muškog nego kod ženskog pola, ali ova razlika nije bila statistički značajna. U skladu sa napred iznetim podacima iz literature,¹³¹⁻¹³³ u našoj studiji je registrovan stalni porast zastupljenosti vazokonstrikcije sa porastom životnog doba pacijenata. Tako je u III deceniji života vazokonstrikciju imalo 40.0% ispitanika, u V deceniji 74.2%, a u VIII deceniji 91.3% ispitanika. Pacijenti sa hiperlipidemijom znatno češće su imali vazokonstrikciju u odnosu na pacijente sa normalnim lipidima u krvi ($p < 0,01$).

Analiza hemodinamskog stanja nam je omogućila da utvrdimo da je značajan procenat mlađih pacijenata (40% u trećoj i 33% u četvrtoj deceniji) imao vazodilataciju. Uzevši u obzir i pacijente sa normalnim vazoaktivnim statusom, 50% mlađih pacijenata nema vazokonstrikciju. Činjenica da postoje velike razlike u vazoaktivnom statusu kod mlađih hipertoničara ukazuje na potrebu individualnog pristupa pri propisivanju antihipertenzivnih lekova koji deluju putem smanjenja periferne vaskularne rezistencije (ACEI/ARB i CCB).

Povećano predopterećenje (hipervolemija/hiperintropija), izraženo putem indeksa rada leve komore (LCWI), postojalo je kod 62.4% naših ispitanika. Hipervolemija je znatno češće bila zastupljena kod muškog nego kod ženskog pola ($p = 0.007$). Pacijenti koji su pored hipertenzije imali pridruženi dijabetes značajno češće su bili u hipovolemiji (42.9%) u odnosu na pacijente bez pridruženog dijabetesa (17,8%). Ovo može da bude posledica loše regulisanog diabetesa sa posledičnom glikozurijom i dehidratacijom.

Iako je većina pacijenata u našoj studiji imala hipervolemiju (skoro $\frac{3}{4}$ u trećoj i četvrtoj deceniji i više od $\frac{1}{2}$ u starijem životnom dobu), preko $\frac{1}{4}$ pacijenata starijih od 50 godina bila je u hipovolemiji. Pored toga, više od 30% pacijenata ženskog pola imalo je hipovolemiju. Ova

činjenica ukazuje na potrebu individualnog pristupa pri propisivanju lekova sa diuretskim efektom i prilagođavanje doze diuretika u skladu sa stanjem volimije svakog pojedinog pacijenta.

Mada su rezultati naše studije pokazali određene korelacije između hemodinamskih poremećaja utvrđenih impedansnom kardiografijom i životnog doba i pola, hemodinamski status svakog individualnog pacijenta sa hipertenzijom ne može sa sigurnošću da se predvidi na osnovu životnog doba i pola. Do sličnog zaključka došli smo u našoj prethodnoj studiji koja je nedavno objavljena.¹³⁴

U našoj studiji polovina pacijenata sa hipertenzijom je tokom 12 sedmica primala terapiju baziranu na kliničkim podacima pacijenta u skladu sa preporukama ESC/ESH (empirijska grupa), a druga polovina terapiju baziranu na hemodinamskim parametrima dobijenim putem impedansne kardiografije (hemodinamska grupa). Pacijenti ove dve grupe nisu se značajno razlikovali, kako u pogledu demografskih karakteristika, tako ni u visini sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska merenog u lekarskoj ordinaciji. Zastupljenost pojedinih tipova hipertenzije (sistolno-dijastolna, izolovana sistolna, izolovana dijastolna) takođe je bila slična u obe grupe. Nije bilo razlike u vazoaktivnom statusu kao ni u statusu volimije/inotropije, a apsolutne vrednosti hemodinamskih parametara SVRI i LCWI takođe se nisu značajno razlikovale između ove dve terapijske grupe.

U empirijskoj grupi, bez uvida u hemodinamski status pacijenta, najčešće je ordinirana monoterapija, dvojna i trojna terapija ređe su primenjivane. To se dešavalo u slučaju prisustva više faktora rizika, većih vrednosti pritiska (stepen 2 hipertenzije) ili prisutnog subkliničkog oštećenja ciljnih organa. Prosečan broj primenjenih lekova po pacijentu u empirijskoj grupi iznosio je 1,3. Nedostatak podataka o hemodinamskom statusu bio je razlog za obazriviji pristup lečenju hipertenzije i donošenju odluke o primeni samo jednog medikamenta. Obzirom na samo jednu vizitu posle ordiniranja terapije (prema protokolu studije) izostala je tzv. „titracija leka“, odnosno korekcija doze pri monoterapiji i eventualno uvođenje drugog leka.

U hemodinamskoj grupi imali smo uvid u hemodinamski status svakog pojedinog pacijenta. Uvid u hemodinamski status omogućio je „krojenje“ terapije u skladu sa vrstom i stepenom hemodinamskog poremećaja. Pacijenti sa povećanom sistemskom vaskularnom rezistencijom primali su lek iz grupe ACEI/ARB ili dihidropiridinski CCB. Nalaz povećanih vrednosti SVRI u visokom procentu pacijenata u hemodinamskoj grupi imao je za rezultat znatno češće propisivanje leka iz grupe dihidropiridinskih CCB u odnosu na empirijsku grupu. Ukoliko

je istovremeno postojala hipervolemija/hiperintropija (povećana vrednost LCWI) ordiniran je i diuretik i/ili beta blokator. Obrnuto, u prisustvu normalnih ili niskih vrednosti parametra LCWI, primena diuretika i/ili beta-blokatora je bila manja ili je izostala. Čest nalaz povećanog LCWI imao je za rezultat češću primenu diuretika u hemodinamskoj u odnosu na empirijsku grupu. Pored toga, uvid u hemodinamski status i apsolutnu vrednost parametara SVRI i LCWI svakog pojedinog pacijenta omogućio je primenu dvojne ili politerapije, što je imalo za rezultat prosečnu primenu 2,1 leka po pacijentu u hemodinamskoj grupi.

Efekti anihipertenzivne terapije bili su vrlo dobri u obe grupe - skoro sve prosečne vrednosti krvnog pritiska bile su ispod graničnih vrednosti za hipertenziju. Istovremeno je utvrđeno da je korišćenje hemodinamskih parametara povećalo efikasnost antihipertenzivne terapije, te su u hemodinamskoj grupi postignute značajno niže kontrolne vrednosti krvnog pritiska u odnosu na empirijsku grupu. Analiza promena srednjih vrednosti pritiska potvrdila je jače ispoljen antihipertenzivni efekat u hemodinamskoj grupi, kako kod pritiska merenog u ordinaciji tako i onog utvrđenog ambulatornim monitoringom.

Kao rezultat efikasnijeg smanjenja pritiska, kod pacijenata u hemodinamskoj grupi ostvarena je u znatno većem procentu ciljna vrednost krvnog pritiska u ordinaciji od <140/90mmHg nego kod pacijenata u empirijskoj grupi (85,6% prema 49,5%; $p < 0,001$). Normalna vrednost krvnog pritiska od <130/85mmHg takođe je češće ostvarena u hemodinamskoj u odnosu na empirijsku grupu (37,8% prema 5,5%; $p < 0,001$). Svi pritisci izmereni ambulatornim monitoringom (prosečni 24-h, tokom dana, tokom noći, sistolni i dijastolni) u znatno većem procentu su dostigli normalne vrednosti u hemodinamskoj u odnosu na empirijsku grupu.

Na primenjenu terapiju, u obe grupe je došlo do normalizacije vazoaktivnog statusa i normalizacije volemije/inotropije. Ipak, u hemodinamskoj grupi efikasnijom terapijom postignute su značajno niže vrednosti hemodinamskih parametara SVRI i LCWI u odnosu na empirijsku grupu.

Najčešće primenjivan lek, kako u empirijskoj tako i u hemodinamskoj grupi, bio je ACEI. U empirijskoj grupi dominantna je bila monoterapija, a u empirijskoj dvojna terapija. Politerapija je retko bila zastupljena u hemodinamskoj, a veoma retko u empirijskoj terapijskoj grupi.

Više studija je pokazalo da terapija koja je primenjena na osnovu podataka impedansne kardiografije dovodi do znatno bolje i brže postignute kontrole arterijskog krvnog pritiska u

poređenju sa standardnim metodama podešavanja terapije kod pacijenata sa rezistentnom ili refraktornom hipertenzijom.

Taler i saradnici su ispitivali 104 pacijenta sa rezistentnom hipertenzijom. Inicijalna vrednost krvnog pritiska iznosila je prosečno 171/89 mmHg i pored uzimanja 2 ili više antihipertenzivnih lekova; prosečno životno doba je bilo 66 godina, uz prisustvo oštećenja organa izazvano hipertenzijom (47%) i dijabetesa tipa 2 (33%). Pacijenti su randomizovani u dve grupe: grupu koja je lečena u skladu sa nalazima impedansne kardiografije i grupu koja je lečena na standardni način.¹⁰³ Tokom 3 meseca lečenja, uz povremeno modifikovanje terapije, antihipertenzivni efekat bio je mnogo jasnije ispoljen u hemodinamskoj grupi u odnosu na empirijsku grupu (139/72 prema 147/79 mmHg; $p < 0.01$). Zadovoljavajuća kontrola krvnog pritiska (postignuta vrednost $< 140/90$ mmHg) je bila češća za 70% u grupi lečenoj na osnovu nalaza impedansne kardiografije (56% prema 33%; $p < 0.05$). U ovih pacijenata postignuto je veće sniženje sistemske vaskularne rezistencije i korišćena je intenzivnija diuretska terapija na osnovu utvrđene vrednosti hipervolemije.

Studija Smith-a i sar. obuhvatila je 164 pacijenta sa nekontrolisanom hipertenzijom tokom primene 1-3 antihipertenzivna leka.¹⁰⁴ Pacijenti su bili bez značajnijih pratećih oboljenja, sa prosečnim krvnim pritiskom 155/93 mmHg. Prema načinu lečenja pacijenti su randomizovani na standardnu i hemodinamsku grupu i podvrgnuti tromesečnoj antihipertenzivnoj terapiji. Terapija hemodinamske grupe je modifikovana na osnovu nalaza impedansne kardiografije rađene jedanput mesečno. Na kraju trećeg meseca, pacijenti hemodinamske grupe imali su veći procenat uspeha u postizanju ciljne vrednosti pritiska $< 140/90$ mmHg (77% prema 57%, $p < 0.01$) i niže vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska postignute nižom sistemskom vaskularnom rezistencijom, dok se minutni volumen nije menjao ni razlikovao između tretiranih grupa.

Krzesinski i sar. su u studiju uključili 128 pacijenata (dobi 18-65 godina) sa nekontrolisanom hipertenzijom koje su randomizovali u 1) empirijsku grupu i 2) hemodinamsku grupu, u kojoj je izbor terapije vršen na osnovu rezultata impedansne kardiografije.¹⁰² Posle tromesečne terapije, sistolni i dijastolni pritisak mereni u ordinaciji i noćni ambulatorni dijastolni pritisak bili su niži u hemodinamskoj grupi pacijenata sa većom upotrebom beta-blokatora i kalcijumskih antagonista; u hemodinamskoj grupi češće je korišćeno više od jednog leka.

Sramek i saradnici su selekcijom lekova na osnovu nalaza impedansne kardiografije postigli zadovoljavajuću kontrolu krvnog pritiska kod 203 pacijenta (63%) posle jednog ponovljenog pregleda.¹⁰⁵

Antihipertenzivni lekovi snižavaju krvni pritisak smanjenjem sistemske vaskularne rezistencije i/ili smanjenjem minutnog volumena. Da bi se primenili lekovi koji će imati najpovoljniji efekat u normalizaciji povišenog krvnog pritiska potrebno je utvrditi postojeće hemodinamske poremećaje kod svakog individualnog pacijenta, koji se ne mogu pouzdano predvideti na osnovu visine krvnog pritiska, životnog doba ili pola. Impedansna kardiografija je neinvazivna i lako izvodljiva metoda za određivanje hemodinamskog statusa pacijenta u ambulantnim uslovima.

Naša studija nije imala nameru da proceni da li je određeni antihipertenzivni lek efikasniji u smanjenju krvnog pritiska u odnosu na drugi lek. Ona je, pre svega, osmišljena da utvrdi da li dostupnost hemodinamskih podataka omogućava lekaru da efikasnije smanji krvni pritisak kod pacijenta. Prema rezultatima naše studije, koji su u skladu sa nalazima drugih autora, poznavanje hemodinamskog statusa pacijenta treba da bude putokaz za kliničara da odabere lek ili kombinaciju lekova od kojih se očekuje da imaju najbolji terapijski efekat u kontroli krvnog pritiska. Tokom terapije ova metoda je korisna za praćenje efekta leka na hemodinamske parametre i prilagođavanje vrste i doze leka svakom pojedinom pacijentu.

Na osnovu celokupnih rezultata dobijenih u našoj studiji mogu da se izvedu sledeći

6. ZAKLJUČCI

1. Kod pacijenata u našoj studiji najzastupljeniji tip hipertenzije je sistolno–dijastolna hipertenzija (70%), znatno ređa je izolovana sistolna hipertenzija, a najređi tip je izolovana dijastolna hipertenzija. Do 70-te godine života dominantan tip je sistolno-dijastolna hipertenzija, a u kasnijem životnom dobu prevladava izolovana sistolna hipertenzija.

2. Povećana sistemska vaskularna rezistencija bila je prisutna kod 80% naših pacijenata sa hipertenzijom. Zastupljenost vazokonstrikcije raste sa godinama života i češća je kod pacijenata sa udruženom hiperlipidemijom.

3. Polovina pacijenata u četvrtoj deceniji života i jedna četvrtina u petoj deceniji imala je vazodilataciju ili normalan vazoaktivni status.

4. Povećano predopterećenje (hipervolemija/hiperinetropija) utvrđeno je kod više od polovine naših pacijenata sa hipertenzijom. Učestalost je bila veća kod pacijenata muškog pola i mlađih od 50 godina.

5. Više od jedne četvrtine pacijenata starijih od 50 godina, više od 30% ženskog pola i više od 40% sa udruženim dijabetesom imalo je hipovolemiju/hipoinotropiju.

6. Iako su rezultati naše studije pokazali određene korelacije između hemodinamskih poremećaja utvđenih impedansnom kardiografijom i životnog doba i pola, hemodinamski status svakog pojedinog pacijenta sa hipertenzijom ne može sa sigurnošću da se predvidi na osnovu životnog doba i pola.

7. U empirijskoj terapijskoj grupi, bez uvida u hemodinamski status pacijenta, najčešće je ordinirana monoterapija; dvojna i trojna terapija primenjene su značajno ređe. U hemodinamskoj grupi, uvid u hemodinamski status i apsolutnu vrednost hemodinamskih parametara svakog pojedinog pacijenta omogućio je primenu dvojne i politerapije, što je imalo za rezultat prosečnu primenu 2.1 leka po pacijentu.

8. U obe terapijske grupe, hemodinamskoj i empirijskoj, najpropisivaniji lek je bio iz grupe inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima. U hemodinamskoj grupi kao drugi lek najčešće je propisivan diuretik ili dihidropiridinski blokator kalcijumskih kanala.

9. U grupi pacijenata lečenih na osnovu hemodinamskog statusa postignute su značajno niže vrednosti krvnog pritiska u odnosu na pacijente koji su primali terapiju baziranu na kliničkim podacima u skladu sa evropskim preporukama – empirijska grupa.

10. Kao rezultat efikasnijeg smanjenja pritiska, pacijenti u hemodinamskoj grupi ostvarili su u značajno većem procentu ciljnu vrednost krvnog pritiska u ordinaciji $<140/90$ mmHg, kao i normalnu vrednost krvnog pritiska $<130/85$ mmHg u odnosu na pacijente empirijske grupe.

11. Normalne vrednosti pritiska izmerenog 24-časovnim ambulatornim monitoringom značajno češće su ostvarene u hemodinamskoj nego u empirijskoj grupi.

12. U obe terapijske grupe postignuta je normalizacija vazoaktivnog statusa i normalizacija volemije/inotropije. Ipak, u hemodinamskoj grupi efikasnijom terapijom ostvarene su značajno niže apsolutne vrednosti hemodinamskih parametara u odnosu na empirijsku grupu.

13. Normalizacija hemodinamskog statusa uz istovremeno ostvarene ciljne vrednosti krvnog pritiska bila je značajno češća u hemodinamskoj nego u empirijskoj terapijskoj grupi.

7. LITERATURA

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903-13.
2. Lip GYH, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3: 235-250.
3. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1246-1254.
4. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2279-2289.
5. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-967.
6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017; 389: 37-55.
7. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014; 32: 2285-95.

8. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Association of Intensive Blood Pressure Control and Kidney Disease Progression in Nondiabetic Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(6): 792-799.
9. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 2013; 310: 959-68.
10. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, et al. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet.* 2014; 383: 1912-9.
11. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens.* 2012; 30: 1065-74.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39: 3021-3104.
13. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21: 1011-53.
14. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al: Residual lifetime risk developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018; 71: e13-e115.

16. Izzo, J.L., Sica, D.A. and Black, H.R. Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure, Basic Science, Population Science, and Clinical Management. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2008.
17. Risk factor data for hypertension. WHO collaborating Centre on Surveillance of Cardiovascular Disease Web site. www.cvdinfobase.ca. Accessed on January 5, 2004.
18. Kearney PM, et al. Worldwide prevalence of hypertension. A systematic review. *J Hypertens*. 2004; 22: 11-19.
19. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2015. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Beograd 2016. ISSN 2217-3714 (Online).
20. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens* 2007; 20: 388-341.
21. Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003; 21: 707-716.
22. Vishram JK, Borglykke A, Andreasen AH, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension* 2012; 60: 1117-1123.
23. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999; 100: 354-60.
24. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet*. 2008; 371: 2219-21.

25. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006; 295: 180-189.
26. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension*. 2005; 45: 1072-7.
27. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012; 366: 321-9.
28. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, et al. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA*. 2004; 292: 1462-8.
29. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010; 31: 883-91.
30. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017; 35: 1727-1741.
31. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, et al: Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension* 2005; 46: 221-226.
32. Julius S, Krause L, Schork NJ, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991;9:77-84.

33. Franklin SS. Arterial stiffness and hypertension: A two-way street? *Hypertension* 2005; 45:349-351.
34. Franklin SS, Barboza MG, Pio JR, et al. Blood pressure categories, hypertensive subtypes, and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2006;24:2009-2016.
35. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, et al. Essential hypertension. *Lancet* 2003;361:1629-1641.
36. Cheriyan J, McEniery CM, Wilkinson IB: *Hypertension: Aetiology and pathophysiology*, Oxford university Press, 2010: 1-47.
37. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: A consensus document. *Hypertension* 2007;50:154-160.
38. Mitchell GF, Conlin PR, Dunlap ME, et al. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. *Hypertension* 2008a;51:105-111.
39. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25:305-313.
40. Pratt RE, Dzau VJ: *Genomics and hypertension: Concepts, potentials and opportunities*. *Hypertension* 1999; 33: 238-47.
41. Morimoto A, Uzu T, Fuji T, et al: Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 350: 1734-37.
42. August P, Suthanthiran M: Transforming growth factor beta signaling, vascular remodeling, and hypertension. *N Engl J Med* 2006; 354: 2721-23.

43. Savoia C, Schiffrin EL: Inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 152-8.
44. Duprez DA: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: A clinical review. *J Hypertens* 2006; 24: 983-91.
45. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, et al: Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 217-222.
46. Victor RG, Kaplan NM: Systemic hypertension: Mechanisms and diagnosis, in Libby P: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th edition. WB Saunders com, Philadelphia, 2007: 1027-1048.
47. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al: Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. *Circulation* 2003; 107: 1401-06.
48. Kaplan NM. Kaplan's Clinical Hypertension 9th Edition. In Kaplan NM (ed), Primary hypertension: Pathogenesis, Lippincot Williams & Wilkins, Austin 2006: 84-146.
49. Page GP, George V, Go RC et al: Are we there yet? Deciding when one has demonstrated specific genetic causation in complex diseases and quantitative trait. *Am J Genet* 2003; 73: 711-9.
50. Kaplan NM. Primary hypertension: Natural history and evaluation, In Kaplan NM (ed), Kaplan's Clinical Hypertension 9th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Austin 2006: 146-69.
51. Portaluppi F, Bagni B, de Uberti E, et al. Circadian rhythms of atrial natriuretic peptide, renin, aldosterone, cortisol, blood pressure, and heart rate in normal and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1990; 8 (1): 85-95.

52. Kaplan NM, Victor RG, Flynn JT: Measurement of blood pressure, in Kaplan NM, Victor RG: Kaplan's Clinical Hypertension 10th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Austin 2010: 20-41.
53. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. The Ohasama Study. Relation between nocturnal decline in blood pressure et mortality. *Am J Hypertens* 1997; 10 (11): 1201-7.
54. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *Journal of human hypertension* 2009; 23: 645-653.
55. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl Journal* 2006; 354: 2368-74
56. Floras JS. Antihypertensive treatment, myocardial infarction, and nocturnal myocardial ischaemia. *Lancet* 1988;2:994-996.
57. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1996;27: 130-135.
58. Kario K, Shimada K, Schwartz JE, et al. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:238-245.
59. Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F, et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1627-1634.
60. Muller JE. Circadian variation in cardiovascular events. *Am J Hypertens* 1999;12: 35S-42S.

61. Rizzoni D, Porteri E, Platto C, et al. Morning rise of blood pressure and subcutaneous small resistance artery structure. *J Hypertens* 2007;25:1698-1703.
62. Kario K, Matsui Y, Shibasaki S, et al. An α -adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: the Japan morning surge-1 study. *J Hypertens* 2008;26:1257-1265.
63. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure pattern and heart rate variabilities. The Ohasama Study. *Hypertension* 2000; 36: 901.
64. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379: 905-914.
65. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension*. 2010; 56: 56-61.
66. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013; 31: 1731-68.
67. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008; 26: 1505-26.
68. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012; 30: 1289-99.
69. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, et al. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012; 30: 449-56.

70. McManus RJ, Mant J, Bray EP, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 163-72.
71. McManus RJ, Mant J, Haque MS, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312: 799-808.
72. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*. 2008; 26: 1919-27.
73. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2407-15.
74. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1509-1520.
75. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and nighttime systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014; 32: 2332-40.
76. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008; 51: 55-61.
77. Pickering T, James GD, Boddie C, Hrashfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225-228.

78. Huang Y, Huang W, Mai W, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens*. 2017; 35: 677-688.
79. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, et al. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2016; 34: 593-9.
80. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension*. 2007; 50: 537-42.
81. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, et al. Cardiovascular Risk Associated With White-Coat Hypertension: Pro Side of the Argument. *Hypertension*. 2017; 70: 668-675.
82. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1105-87.
83. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006; 47: 846-53.
84. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J hypertension* 2006; 19: 243-250.
85. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 508-515.
86. Bobrie G, Clerson P, Ménard J, et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008; 26: 1715-25.

87. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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*. 2013; 34: 2159-219.
88. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014; 32: 1359-66.
89. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004; 291: 1342-9.
90. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007; 25: 2193-8.
91. Ventura HO, Taler SJ, Strobeck JE. Hypertension as a Hemodynamic disease: the role of impedance cardiography in diagnostic, prognostic and therapeutic decision making. *Am J Hypertens* 2005; 18: 26S-43S.
92. Abdelhammed AI, Smith RD, Levy PV, Smits GJ, Ferrario CM. Noninvasive hemodynamic profiles in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2005; 18: 51S-59S.
93. Ferrario CM. New approaches to hypertension management: always reasonable but now necessary. *Am J Hypertens* 2005; 18: 23S-25S.
94. Sanford T, Treister N, Peters C. Use of noninvasive hemodynamics in hypertension management. *Am J Hypertens* 2005; 18: 87S-91S.
95. Sramek BB. Thoracic electrical bioimpedance: Basic principles and physiologic relationship. *Noninvasiv Cardiol* 1994; 3(2)83-8.

96. Stojanov V. Arterijska hipertenzija – dvadesetogodišnje praćenje. Monografija. Medicinski fakultet, Beograd, 1999.
97. Stojanov V, Jakovljević B, Paunović K. Primena torakalne električne bioimpedanse u proceni hemodinamskih parametara kardiovaskularnog sistema. Vojnosanitetski preglad 2005; 62 (4): 311-315.
98. Strobeck J, Silver M. Beyond the four quadrants: the critical and emerging role of impedance cardiography in heart failure. Congest Heart Fail 2004; 10 (2): 1-6.
99. Sodolski T, Kutarski A. Impedance cardiography: A valuable method of evaluating haemodynamic parameters. Cardiol J 2007; 14: 115-126.
100. Galarza C, Alfie J, Waisman G et al. Severe systemic hemodynamic impairment in patients with stroke (Abstract). Am J Hypertens 1996; 9(Suppl 1): 172A.
101. Ferrario CM, Flack JM, Strobeck JE et al. Individualizing hypertension treatment with impedance cardiography: a meta-analysis of published trials. Ther Adv Cardiovasc Dis 2010; 4: 5-16.
102. Krzesiński P, Gielerak GG, Kowal JJ. A "patient-tailored" treatment of hypertension with use of impedance cardiography: a randomized, prospective and controlled trial. Med Sci Monit. 2013; 19: 242-50.
103. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. Hypertension 2002; 39: 982-988.
104. Smith RD, Levy P, Ferrario CM. Value of noninvasive hemodynamics to achieve blood pressure control in hypertensive subjects. Hypertension. 2006; 47: 771-7.

105. Sramek BB, Tichy JA, Hojerova M et al. Normohemodynamic goal-oriented antihypertensive therapy improves the outcome. *Am J Hypertens* 1996; 9: 141A (abstract).
106. Flack JM. Noninvasive hemodynamic measurements: an important advance in individualizing drug therapies for hypertensive patients. *Hypertension* 2006; 47: 646-7.
107. Cheriyan J, McEniery CM, Wilkinson IB: *Hypertension: Essential hypertension*, Oxford university Press, 2010: 49-110.
108. Simulyan H, Asmar RG, Radnicki A, et al. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1374-80.
109. Kalimanovska-Oštrić DV, Ivanović BA, Simić DV i dr. Specifičnosti arterijske hipertenzije kod žena, u knjizi Avramović DM: *Arterijska hipertenzija, odbrane teme 2*. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, 2006.
110. Cifkova R, Nilsson PM. Statins and hypertension. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter* 2011; 12: 69-70.
111. Blumenthal JA, Sherwood A, Gullette EC et al. Exercise and weight loss reduce blood pressure in men and women with hypertension: effects on cardiovascular, metabolic and hemodynamic functioning. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1947-58.
112. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the trials of hypertension prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1-11.
113. Bakris GL. Evaluating patients for hypertension and diabetes. In Bakris GL (ed). *Contemporary Diagnosis and management of Hypertension and Diabetes. Handbook in Healthcare*. Newton, Pensilvania 2009: 18-35.

114. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh report of the Joint National Committee on the prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 report. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
115. Staessen J. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8: 393-405.
116. Krakoff LR. Cost-effectiveness of ambulatory blood pressure: a reanalysis. *Hypertension* 2006; 47: 29-34.
117. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens* 2004; 22: 1691-97.
118. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111: 1777-83.
119. Staessen JA, Thijs L, Fogard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539-46.
120. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46: 156-61.
121. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res.* 2015; 116: 1034-45.
122. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European

- Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007; 28: 2375-414.
123. Grassi G, Cifkova R, Laurent S, et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study. *Eur Heart J*. 2011; 32: 218-25.
 124. Almgren T, Persson B, Wilhelmsen L, et al. Stroke and coronary heart disease in treated hypertension - a prospective cohort study over three decades. *J Intern Med*. 2005; 257: 496-502.
 125. Sageman W, Riffenburgh H, Spiess BD. Equivalence of bioimpedance and thermodilution in measuring cardiac index after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16 (1): 8-14.
 126. De Maria AN, Raisinghani A. Comparative overview of cardiac output measurement methods: has impedance cardiography come of age? *Congest Heart Fail* 2000; 6(2): 60-73.
 127. Van De Water JM, Miller TW. Impedance cardiography: the next vital sign technology? *Chest* 2003; 123(6): 2028-2033.
 128. Viigimaa M, Talvik A, Wojciechowska W, et al. Identification of the hemodynamic modulators and hemodynamic status in uncontrolled hypertensive patients. *Blood Press*. 2013; 22: 362-70.
 129. Smith R, Levy P, Ferrario C. Efficacy of noninvasive hemodynamic monitoring to target reduction of blood pressure levels (the control trial). *Am J Hypertens*. 2005; 18: 94A.

130. Sharman DL, Gomes CP, Rutherford JP. Improvement in blood pressure control with impedance cardiography-guided pharmacologic decision making. *Congest Heart Fail.* 2004; 10: 54-8.
131. Taler S, Driscoll N, Tibor M et al. Changes in hemodynamic patterns with age in normotensive subjects (Abstract). *Am J Hypertens* 2004; 17: 373.
132. Hinderliter AL, Sherwood A, Blumenthal JA et al. Changes in hemodynamics and left ventricular structure after menopause. *Am J Cardiol* 2002; 89: 830-833.
133. Galarza CR, Alfie J, Waisman GD et al. Diastolic pressure underestimates age-related hemodynamic impairment. *Hypertension* 1997; 30: 809-816.
134. Marjanović M, Stojanov V, Marjanović I et al. Age- and Gender-Related Differences in the Hemodynamic Status of Patients with Mild or Moderate Hypertension. *International Journal of General Medicine* 2022; 15: 6045-6053.

LISTA SKRAĆENICA

ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima

AMKP – ambulatorni monitoring krvnog pritiska

ARB – blokator receptora za angiotenzin II

BB – beta blokator

BMI – indeks telesne mase

CCB – blokator kalcijumskih kanala

DKP – dijastolni krvni pritisak

EG – empirijska grupa

ESC – Evropsko udruženje kardiologa

ESH – Evropsko udruženje za hipertenziju

HG – hemodinamska grupa

ICG – impedansna kardiografija

KP – krvni pritisak

LCWI – indeks rada leve komore

SKP – sistolni krvni pritisak

TLD – tiazidu sličan diuretik

BIOGRAFIJA AUTORA

Marija Marjanović je rođena 25.12.1981. Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 2000. godine, a diplomirala februara 2007. godine sa prosečnom ocenom 9.46.

Specijalističke akademske studije iz kardiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 2009. godine, a završni akademski specijalistički rad pod nazivom „Analiza hemodinamskih poremećaja kod pacijenata sa esencijalnom arterijskom hipertenzijom“ odbranila je marta 2012. godine. Rad je urađen pod mentorstvom Doc. dr Vesne Stojanov. Godine 2012. upisala je doktorske studije iz kardiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Zaposlena je u Multidisciplinarnom centru za polikliničku dijagnostiku, ispitivanje i lečenje poremećaja krvnog pritiska Klinike za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije od 2009. godine. Jula 2017. godine položila je specijalistički ispit iz interne medicine sa najvišom ocenom. Usmeni ispit uže specijalizacije iz kardiologije položila je jula 2019. godine sa odličnim uspehom, a završni rad iz uže specijalizacije pod nazivom „Karakteristike hemodinamskih parametara kod esencijalne arterijske hipertenzije u odnosu na pol i životnu dob” odbranila je jula 2020. godine. Autor je i koautor većeg broja naučnih i stručnih radova. Član je nacionalnih i međunarodnih strukovnih udruženja.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Марија Марјановић

Број индекса КА – 08, 12

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Индивидуални приступ терапији артеријске хипертензије путем импедансне кардиографије

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 15.12.2022.

Марија Марјановић

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Марија Марјановић

Број индекса КА – 08, 12

Студијски програм Кардиологија

Наслов рада Индивидуални приступ терапији артеријске хипертензије путем
импедансне кардиографије

Ментор Проф. Др Весна Стојанов

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 15.12.2022.

Марија Марјановић

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Индивидуални приступ терапији артеријске хипертензије путем импедансне кардиографије

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 15.12.2022.

