

**UNIVERZA V MARIBORU**  
**MEDICINSKA FAKULTETA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

**POMEN NEINVAZIVNEGA 48-URNEGA  
MERJENJA KRVNEGA TLAKA PRI  
HEMODIALIZNIH BOLNIKI**

**MAREC 2008**

**ROBERT EKART**

**MENTOR: Prof.dr.Radovan Hojs,dr.med.,svetnik**

## KAZALO

<b>IZVLEČEK</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>6</b>
<b>OZNAKA IN SEZNAM KRATIC</b>	<b>9</b>
<b>1. UVOD</b>	<b>10</b>
<b>1.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI</b>	<b>12</b>
<b>1.1.1. OPREDELITEV IN POMEN ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI</b>	<b>12</b>
<b>1.1.2. MERITVE KRVNEGA TLAKA PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI</b>	<b>15</b>
<b>1.1.3. PATOGENEZA IN PATOFIZIOLOGIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI</b>	<b>19</b>
<b>1.2. SRČNOŽILNE BOLEZNI PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI</b>	<b>22</b>
<b>1.2.1. ATEROSKLEROZA IN ARTERIOSKLEROZA PRI KRONIČNI LEDVIČNI BOLEZNI</b>	<b>25</b>
<b>1.2.2. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA IN HIPERTROFIJA LEVEGA PREKATA KOT DEJAVNIKA TVEGANJA ZA NASTANEK SRČNOŽILNIH BOLEZNI PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI</b>	<b>27</b>
<b>1.3. NAMEN DELA</b>	<b>30</b>
<b>1.4. HIPOTEZE</b>	<b>31</b>
<b>2. BOLNIKI IN METODE</b>	<b>32</b>
<b>3. REZULTATI</b>	<b>38</b>
<b>4. RAZPRAVA</b>	<b>63</b>
<b>4.1. ZAKLJUČEK</b>	<b>85</b>
<b>4.2. ODGOVORI NA ZASTAVLJENE HIPOTEZE</b>	<b>87</b>
<b>5. LITERATURA</b>	<b>89</b>
<b>ZAHVALA</b>	<b>102</b>
<b>ČLANKI KOT DEL DOKTORSKE DISERTACIJE</b>	<b>103</b>
<b>ŽIVLJENJEPIS</b>	<b>105</b>

## **IZVLEČEK**

### **Uvod**

Arterijska hipertenzija (AH) je pomemben dejavnik tveganja za srčnožilno bolewnost in umrljivost v splošni in hemodializni (HD) populaciji. Še vedno ni enotnega stališča o najboljši metodi in času merjenja krvnega tlaka pri HD bolnikih. Dodaten problem pri teh bolnikih predstavlja tudi pomanjkanje standardiziranih meritev krvnega tlaka. Debelina intime-medije (IMT) karotidnih arterij je pomemben pokazatelj asimptomatske ateroskleroze. Hipertrofija levega prekata (HLP) je najpogostejša srčna okvara pri HD bolnikih, povezana je s srčnožilnimi boleznimi in je pomemben dejavnik tveganja za umrljivost pri HD bolnikih. Namen naše raziskave je bil analizirati morebitno povezavo med različnimi meritvami krvnega tlaka in srčnožilno umrljivostjo ter analizirati morebitno povezavo med različnimi meritvami krvnega tlaka in posameznimi dejavniki, zlasti s HLP in IMT karotidnih arterij.

### **Bolniki in metode**

V našo prospektivno raziskavo je bilo vključenih 85 kroničnih, stabilnih HD bolnikov (53 moških, 32 žensk), katerih povprečna starost je bila 55,11 let (19-78 let;  $SD \pm 13,21$ ). Vključeni bolniki so bili v rednem programu nadomestnega zdravljenja s HD 42,73 mesecev (1-205 mesecev;  $SD \pm 42,11$ ). Krvni tlak je bil merjen pred in po HD z ročnim živosrebrnim sfigmomanometrom na roki, kjer bolnik ni imel arteriovenske fistule. Analizirali smo tudi 1-mesečno povprečje meritev krvnega tlaka pred in po HD. AH smo opredelili kot izmerjene vrednosti sistoličnega krvnega tlaka  $\geq 140$  mmHg, vrednosti diastoličnega krvnega tlaka  $\geq 90$  mmHg bodisi pred bodisi po HD in tudi nižje vrednosti, če je bolnik jemal antihipertenzivna zdravila. 48-urno neinvazivno ambulantno merjenje krvnega tlaka (NAMKT) smo izvedli po končani HD z monitorjem Spacelabs 90207, ZDA. V analizi smo uporabili povprečje meritev sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka posebej za prvi in drugi dan ter za oba dneva skupaj. AH smo opredelili kot povprečje izmerjenih vrednosti sistoličnega krvnega tlaka  $\geq 135$  mmHg,

diastoličnega krvnega tlaka  $\geq 85$  mmHg prvi ali drugi dan NAMKT, povprečje izmerjenih vrednosti krvnega tlaka v 48 urah in tudi nižje vrednosti, če je bolnik jemal antihipertenzivna zdravila. Kot »diperje« smo opredelili tiste bolnike, pri katerih je prišlo do nočnega padca sistoličnega krvnega tlaka za  $\geq 10\%$ , kot »nediperje« pa tiste, pri katerih je bil nočni padec sistoličnega krvnega tlaka  $< 10\%$ . Ultrazvočne (UZ) preiskave so bile opravljene z aparatom ATL HDI 3000, s katerim je bila izmerjena masa levega prekata ter izračunan indeks mase levega prekata (IMLP). V B-mode je bila izmerjena IMT karotidnih arterij ter ocenjena prisotnost morebitnih plakov. Premer spodnje vene kave (SVK) je bil merjen na meddializni dan in izražen glede na površino telesa v  $\text{mm/m}^2$ . Pri bolnikih smo analizirali še sledeče spremenljivke: vrsto predpisanih antihipertenzivnih zdravil, hemoglobin, odmerki eritropoetina, Kt/V, serumske albumine, senzitivni CRP, intaktni parathormon, serumski kalcij, serumski fosfor, lipoprotein(a), homocistein, troponin T, holesterol (celokupni, LDL, HDL) ter trigliceride. Bolnike smo vključevali v raziskavo od novembra 1999 do junija 2005, spremljali pa smo jih do aprila 2007. Vzrok morebitne smrti smo registrirali kot srčnožilna smrt ter smrt iz drugih razlogov.

## **Rezultati**

Povprečna sistolični in diastolični krvni tlak pred HD sta bila 149 mmHg in 85 mmHg, po HD 141 mmHg in 82 mmHg. Povprečna 1-mesečni sistolični in diastolični krvni tlak pred HD sta bila 151 mmHg in 84 mmHg, po HD 138 mmHg in 80 mmHg. Povprečna sistolični in diastolični krvni tlak prvi dan 48-urnega NAMKT sta bila 134 mmHg in 79 mmHg, drugi dan 138 mmHg in 81 mmHg. Povprečna 48-urni sistolični in diastolični krvni tlak sta bila 136 mmHg in 80 mmHg. Našli smo statistično značilno povezavo med IMT karotidnih arterij in 1-mesečnim povprečjem diastoličnih krvnih tlakov pred HD ( $P < 0,05$ ) ter diastoličnim krvnim tlakom 1.dan NAMKT, 2.dan NAMKT in vrednostmi 48-urnih meritev diastoličnega krvnega tlaka ( $P < 0,05$ ). Z multiplo regresijo smo našli statistično značilno povezavo med IMLP in 1-mesečnim povprečjem sistoličnih krvnih tlakov po HD ( $P < 0,05$ ) ter vrednostmi 48-urnih meritev diastoličnega krvnega tlaka ( $P < 0,05$ ). Z multiplo regresijo smo tudi ugotovili statistično pomembne povezave

med IMT karotidnih arterij in vrednostmi diastoličnega krvnega tlaka 1.dan 48-urnega NAMKT ( $P<0,05$ ), vrednostmi diastoličnega krvnega tlaka 2.dan 48-urnega NAMKT ( $P<0,05$ ) ter vrednostmi 48-urnih meritev diastoličnega krvnega tlaka ( $P<0,05$ ). V opazovanem obdobju (1-86 mesecev; povprečje 43,75 mesecev) je umrlo 25 bolnikov, med njimi 13 (52%) zaradi srčnožilnih vzrokov. V Cox regresijski model smo vključili starost, spol, kajenje, senzitivni CRP, albumine, holesterol (celokupni, LDL, HDL), trigliceride, troponin T, hemoglobin, serumski Ca, serumski P, IMT karotidnih arterij in IMLP. Po vključitvi različnih vrednosti krvnega tlaka so se kot statistično značilni neodvisni napovedniki za srčnožilno smrt pokazali le diastolični krvni tlaki 1. in 2. dan 48-urnega NAMKT ( $P<0,05$ ) ter 48-urni sistolični krvni tlaki ( $P<0,05$ ), ostale meritve krvnega tlaka pa niso bile statistično pomembne.

### **Zaključek**

V skladu z rezultati naše raziskave so samo daljše metode meritev krvnega tlaka (24- ali 48-urno NAMKT) povezane z IMLP in IMT karotidnih arterij. Prav tako so samo 24- in 48-urne vrednosti meritev NAMKT povezane s srčnožilno umrljivostjo HD bolnikov.

**Ključne besede:** arterijska hipertenzija, neinvazivno ambulantno merjenje krvnega tlaka, kronična ledvična bolezen, hemodializa, srčnožilna umrljivost

**ABSTRACT**

**Background**

Arterial hypertension (AH) is an important risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in general and hemodialysis (HD) population. The best method and timing for measuring blood pressure in HD patients is still uncertain. An additional problem is also the lack of standardized blood pressure measurements in these patients. Carotid intima-media thickness (IMT) is an important indicator of asymptomatic atherosclerosis. Left ventricular hypertrophy (LVH) is the most frequent cardiac abnormality in HD patients; it is related with cardiovascular diseases and is an important risk factor for mortality HD patients. The aim of our study was to analyze possible association between different blood pressure measurements and cardiovascular mortality in HD patients as well as evaluate possible association between different blood pressure measurements and individual factors, especially with LVH and carotid IMT in HD patients.

**Methods**

In our prospective study 85 HD patients (53 males and 32 females; mean age 55.1 years; 19-78 years;  $SD \pm 13.21$ ) were included. Mean duration of HD treatment was 42.7 months (1-205 months;  $SD \pm 42.11$ ). Blood pressure was measured with a standard mercury sphygmomanometer before and after the HD session; the average monthly values of the routine blood pressure measurements were also analyzed. AH was defined as the systolic blood pressure value  $\geq 140$  mmHg, the diastolic blood pressure value  $\geq 90$  mmHg either before and after HD, and even lower blood pressure values in the case of treatment with antihypertensive medication. 24- and 48-hours ambulatory blood pressure measurements (ABPM) were performed after the end of HD session using a non-invasive ABPM monitor (Spacelabs 90207, USA). Average daily values of systolic and diastolic blood pressure were analyzed separately for the first and second day and for both days together. AH using ABPM was defined as the systolic blood pressure value  $\geq 135$  mmHg, the diastolic blood pressure value  $\geq 85$  mmHg, and even lower blood pressure in the case of treatment

with antihypertensive medication. Patients were defined as dippers when nighttime systolic blood pressure fall was  $\geq 10\%$  and non-dippers when nighttime systolic blood pressure fall was  $< 10\%$ . Using echocardiography (ATL HDI 3000) left ventricular mass was measured and left ventricular mass index (LVMI) was calculated. Using B-mode ultrasonography (ATL HDI 3000), carotid IMT was measured and plaque occurrence investigated. The diameter of the inferior vena cava was also measured with ATL HDI 3000 on the interdialytic day. It was expressed in  $\text{mm/m}^2$  with regard to the surface of the body. In patients we also analyzed: antihypertensive agents, hemoglobin, erythropoietin dose, Kt/V, serum albumin, sensitive CRP, intact parathormon, serum calcium, serum phosphorous, lipoprotein(a), homocystein, troponin T, cholesterol (total, LDL and HDL) and triglycerides. Patients were recruited in the study between November 1999 and June 2005 and were monitored until April 2007. The studied outcome events were cardiovascular mortality and all-cause mortality.

## **Results**

Mean predialysis systolic and diastolic blood pressure were 149 mmHg and 85 mmHg, mean postdialysis systolic and diastolic blood pressure were 141 mmHg and 82 mmHg. Mean monthly predialysis systolic and diastolic blood pressure were 151 mmHg and 84 mmHg, mean monthly postdialysis systolic and diastolic blood pressure were 138 mm Hg and 80 mmHg. Mean systolic and diastolic blood pressure on the first day of the 48-hour ABPM were 134 mmHg and 79 mmHg and on the second day 138 mmHg and 81 mmHg. Mean 48-hour systolic blood pressure was 136 and mean diastolic blood pressure 80 mmHg. We found statistically significant correlation between carotid IMT and average monthly predialysis diastolic blood pressure levels ( $P < 0.05$ ) and between IMT and diastolic blood pressure on the first and second day of the 48-hour ABPM and diastolic blood pressure values of the 48-hour ABPM ( $P < 0.05$ ). Using multiple regression analysis we found statistically significant correlation between LVMI and mean monthly postdialysis systolic blood pressure ( $P < 0.05$ ) and mean 48-hour diastolic blood pressure ( $P < 0.05$ ). Using multiple regression analysis we found statistically significant correlation between carotid IMT and diastolic blood pressure values on

the first and second day of the 48-hour ABPM and diastolic blood pressure values of the 48-hour ABPM ( $P<0.05$ ). During the follow-up period (mean 43.75 months; 1-86 months) 25 patients died, 13 (52%) due to cardiovascular causes. In the Cox regression model, we included age, gender, smoking, sensitive CRP, albumin, cholesterol (total, LDL and HDL), triglycerides, troponin T, hemoglobin, serum calcium, serum phosphorous, carotid IMT and LVMI. After inclusion of different blood pressure measurements only diastolic blood pressure on the first and second day of the 48-hour ABPM and 48-hour systolic blood pressure turned out to be statistically characteristic independent predictors of cardiovascular mortality ( $P<0.05$ ). Other blood pressure measurements were not statistically significant.

### **Conclusion**

According to our results, only longer blood pressure measurements (24- or 48-hour ABPM) were associated with LVMI and carotid IMT in HD patients. Only 24- and 48-hour ABPM were related to cardiovascular mortality in HD patients.

**Key words:** arterial hypertension, ambulatory blood pressure measurement, chronic kidney disease, hemodialysis, cardiovascular mortality



## OZNAKA IN SEZNAM KRATIC

V tekstu najpogosteje uporabljene kratice in označbe:

<b>AH</b>	arterijska hipertenzija
<b>AVF</b>	arteriovenska fistula
<b>Ca</b>	serumski kalcij
<b>CRP</b>	C-reaktivni protein
<b>HD</b>	hemodializa
<b>HDL</b>	holesterol visoke gostote
<b>HLP</b>	hiperterofija levega prekata
<b>IMLP</b>	indeks mase levega prekata
<b>IMT</b>	debelina intime medije (»intima media thickness«)
<b>IVS</b>	medprekatni pretin (»interventricular septum«)
<b>KLB</b>	kronična ledvična bolezen
<b>KLO</b>	končna ledvična odpoved
<b>Kt/V</b>	Kt = efektiven očistek sečnine dializatorja v času zdravljenja; V = razporeditveni volumen sečnine;
<b>LDL</b>	holesterol nizke gosote
<b>Lp(a)</b>	lipoprotein a
<b>NAMKT</b>	neinvazivno ambulantno merjenje krvnega tlaka
<b>P</b>	serumski fosfor
<b>PTH</b>	parathormon
<b>SD</b>	standardni odklon
<b>SVK</b>	spodnja vena kava
<b>SŽB</b>	srčnožilne bolezni
<b>TG</b>	serumski trigliceridi
<b>UZ</b>	ultrazvok

## 1. UVOD

Srčnožilne bolezni (SŽB) so najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti bolnikov s končno ledvično odpovedjo (KLO) na nadomestnem zdravljenju z dializo. V primerjavi s splošno populacijo je tveganje bolnikov s KLO za nastanek SŽB približno 10 - 20 krat večje, v skupini dializnih bolnikov med 25. in 34. letom starosti pa je umrljivost vse do 1000-krat večja kot v primerjalni skupini zdrave populacije.

Ateroskleroza je osnovni vzrok večine SŽB, njena etiologija je večplastna. Tradicionalni srčnožilni dejavniki tveganja v splošni populaciji ter pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (KLB) so starost, sladkorna bolezen, moški spol, družinska obremenitev s koronarno boleznijo, arterijska hipertenzija (AH), visoka koncentracija lipoproteinov nizke gostote (»low-density lipoprotein«-LDL), nizka koncentracija lipoproteinov visoke gostote (»high density lipoprotein«-HDL), kajenje, menopauza, fizična neaktivnost, psihosocialni stres. Sočasno pa so pri bolnikih s KLB prisotni tudi dejavniki tveganja, povezani s samo KLB, kamor sodijo proteinurija, preobremenitev z izvencelično tekočino, elektrolitsko neravnovesje, protrombotični dejavniki, hiperhomocisteinemija, zvišan lipoprotein(a) (Lp(a)), mikrovnetje ter dejavniki tveganja, povezani s kronično uremijo, med katere sodijo ob znani hemodinamski preobremenitvi še anemija, hipoalbuminemija, sekundarni hiperparatiroidizem, metabolna acidoza ter zvišan oksidacijski stres.

AH je povezana z zvišanim tveganjem za nastanek SŽB (hipertrofija levega prekata (HLP), dilatacija levega prekata, srčno popuščanje, ishemična bolezen srca), zvišano umrljivostjo in napredovanjem KLB. Med bolniki s KLB in KLO je AH zelo pogosta in prisotna pri vse do 80% teh bolnikov. Kljub številnim raziskavam v literaturi še vedno ni soglasja glede opredelitve vrednosti normalnega (željenega) krvnega tlaka preko dneva in preko noči pri hemodializnih (HD) bolnikih. Pri teh bolnikih se stanje volemije ter intravaskularnega volumna stalno spreminja, še posebej med HD, ko z ultrafiltracijo odstranjujemo tekočino. Zato ni enotnega kriterija, katere vrednosti krvnega tlaka pri HD bolnikih najbolje odražajo resnično stanje, prav tako pa tudi ni enotnega soglasja, katere meritve so časovno (glede na čas HD) najbolj

reprezentativne. Vprašanje ostaja tudi, na podlagi katerih vrednosti krvnega tlaka naj temelji odločitev o medikamentoznem antihipertenzivnem zdravljenju in ocena uspešnosti tega zdravljenja. Malo je podatkov o vlogi 24- in 48-urnega (na dan HD in na nedializni dan) merjenja krvnega tlaka pri HD bolnikih.

## **1.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI**

### **1.1.1. Opredelitev in pomen arterijske hipertenzije pri hemodializnih bolnikih**

AH je pogost problem pri bolnikih s KLO na HD. Pri teh bolnikih opazujemo spremembe krvnega tlaka med vsako HD in nihanje oz. nestalnost vrednosti krvnega tlaka v meddializnem obdobju. Tako je problem AH zaradi specifičnosti profila krvnega tlaka pri posameznem HD bolniku zelo kompleksen. Dodaten problem predstavlja pomanjkanje soglasja o optimalni oz. tarčni vrednosti krvnega tlaka pri HD bolnikih. Med glavne dejavnike, ki vplivajo na specifičnost in variabilnost krvnega tlaka pri HD bolnikih sodijo: stanje volemije v srčnožilnem sistemu, okvara avtonomnega živčevja, zlasti simpatikusa, pogoste hipotenzije med HD, koncentracija antihipertonicov v serumu glede na dializabilnost posamezne substance, eritropoetin, aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, sekundarni hiperparatiroidizem in drugi dejavniki. Prevalenca AH med HD bolniki je zelo visoka: v času progresije KLB do KLO ima AH od 70 do 90% bolnikov (1-3). Za opredelitev in zdravljenje AH so pri vsakem bolniku zelo pomembne natančne meritve krvnega tlaka. Opredelitev AH je pri HD bolnikih zaradi velikih nihanj krvnega tlaka med samo HD in po njej še posebej težavna. Natančna opredelitev in stopnja AH sta zelo pomembni tudi z epidemiološkega stališča. Obstajajo nasprotujoča si stališča o škodljivem učinku AH pri HD populaciji (4-7). Kohortne raziskave so pogosto nejasno in neuspešno prikazale škodljiv učinek AH pri HD populaciji, verjetno zaradi pomanjkljive natančne opredelitve AH (4). Canella s sodelavci je izpostavil »napačno normotenzivno« klasifikacijo bolnikov, ki so bili glede na neinvazivno ambulantno izmerjene vrednosti krvnega tlaka z avtomatskim merilcem dejansko hipertenzivni, čeprav so bili glede na ročno izmerjene vrednosti krvnega tlaka v dializnem centru opredeljeni kot normotenzivni (8). V prihodnjih raziskavah lahko natančna opredelitev AH pri HD bolnikih omogoči boljšo analizo pomena tega pomembnega dejavnika tveganja za SŽB.

Povprečna pričakovana življenjska doba bolnikov s KLO v ZDA je približno 5 let (9), ne glede na vrsto nadomestnega zdravljenja (10,11). AH pomembno vpliva na srčnožilno umrljivost HD bolnikov (12) in je slabo kontrolirana (2,11,13), nenazadnje deloma tudi zaradi pomanjkanja jasnih smernic njenega zdravljenja (1,14).

Večina raziskav o vplivu AH na preživetje HD bolnikov temelji na enkratnih merjenjih krvnega tlaka, večinoma pred HD (15). Takšen pristop je lahko pristranski. Pri HD bolnikih je prisotno stalno spreminjanje volumna tekočin v ekstra- in intravaskularnem prostoru. V meddializnem obdobju se zaradi nezmožnosti izločanja soli in tekočin oba prostora povečujeta, med HD se tekočina odstrani, po njej pa se intravaskularni prostor ponovno polni s tekočino iz ekstravaskularnega prostora. Takšna nihanja zagotovo vplivajo na vrednosti posamičnih meritev krvnega tlaka. Huisman s sodelavci je opisal kot najboljšo, čeprav ne povsem zanesljivo oceno vrednosti krvnih tlakov med dvema HD povprečno vrednost meritev krvnega tlaka pred in po HD (16).

Znan je učinek bele halje, ki je opredeljen kot prehodni porast krvnega tlaka v bolnišničnem okolju (17). Mitra s sodelavci je ta pojav opisal pri 41% bolnikov pred HD, pri katerih je bil krvni tlak značilno zvišan že 6 ur pred pričetkom HD in sicer sistolični v povprečju za več kot 20 mmHg ter diastolični v povprečju za več kot 10 mmHg (17). Ta učinek se je pojavljal tudi pri bolnikih na antihipertenzivni terapiji. Učinek bele halje bi lahko bil zaradi uremično pogojenega zvišanega odgovora simpatičnega živčevja pri ledvičnih bolnikih bolj izražen kot v splošni populaciji (17). Mitra s sodelavci je tudi ugotovil, da so predializne meritve krvnega tlaka statistično značilno precenjene, meritve takoj po končani HD pa značilno podcenjene in meni, da je najbolj reprezentativna meritev krvnega tlaka 20 minut po končani HD (17).

Druga možnost pristranske opredelitve vrednosti krvnega tlaka obstaja pri HD bolnikih, ki imajo zaradi kongestivnega srčnega popuščanja normalen ali nizek krvni tlak in jih opredelimo kot normotenzivne (15). Ti bolniki imajo običajno nizek krvni tlak pred HD ter med HD ponavljajoče se hipotenzije, ki so posledica disfunkcije levega prekata (18). Foley s sodelavci je v skupini 433 dializnih bolnikov ugotovil, da je AH statistično značilno povezana z nastankom koncentrične HLP, dilatacije levega prekata, ishemične bolezni srca in srčnega

popuščanja (19). V isti raziskavi pa je ugotovil, da je hipotenzija statistično značilno povezana z zgodnjo umrljivostjo in to neodvisno od starosti, sladkorne bolezni, ishemične bolezni srca, anemije in hipoalbuminemije (19). Port s sodelavci je v raziskavi 4499 dializnih bolnikov prav tako ugotovil statistično značilno povezavo med nizkim sistoličnim krvnim tlakom pred HD (<110 mmHg) in zvišano umrljivostjo (4).

Dodaten dokaj pogost problem pri bolnikih s KLB in KLO bolnikih je izguba dnevno-nočne variabilnosti krvnega tlaka. Na to npr. posumimo pri bolnikih, ki imajo ultrazvočno (UZ) zvišan indeks mase levega prekata (IMLP) kljub zadostni urejenosti krvnega tlaka in anemije.

Zaradi variabilnosti krvnega tlaka pred, med in po HD so torej zaključki raziskav različni - nekatere raziskave zaključujejo, da so najpomembnejše in najbolj reprezentativne vrednosti krvnega tlaka pred HD (20,21), druge zaključujejo, da so najpomembnejše vrednosti krvnega tlaka po HD (17,22), tretje pa, da so najpomembnejše kombinacije vrednosti krvnega tlaka pred in po HD (23). Dejstvo je, da najprimernejši krvni tlak za klinično uporabo pri HD bolniku doslej ni bil enotno in natančno opredeljen. Obstoječa literatura zato postavi kliničnega nefrologa pred težko nalogo: kateri krvni tlak naj upošteva pri zdravljenju AH pri HD bolniku? Tistega pred HD, med HD, po HD ali kombinacijo vseh ?

Neredne in priložnostne meritve krvnega tlaka pri HD bolnikih odražajo le del profila vrednosti krvnega tlaka, zato lahko prilagajanje antihipertenzivnih zdravil na priložnostne meritve krvnega tlaka povzroči neustrezno kontrolo krvnega tlaka.

### **1.1.2. Meritve krvnega tlaka pri hemodializnih bolnikih**

Pri HD bolnikih se krvni tlak meri dokaj pogosto predvsem med HD procedurami, vmesna obdobja so večinoma neznanka. Meritve krvnega tlaka pri teh bolnikih običajno tudi ne potekajo v standardnih pogojih, kar je lahko vir različnih napak v merjenju in oceni krvnega tlaka (3). Pri večini HD bolnikov krvni tlak ni optimalno urejen, kar pri teh bolnikih povečuje tveganje za razvoj in progresijo SŽB. Dejavnik, ki močno otežuje ustrezno zdravljenje AH pri HD bolnikih, je pomembna razlika v vrednostih krvnega tlaka v obdobjih pred, med in po HD. Še vedno ni povsem jasno, katera meritev krvnega tlaka pri HD bolniku najbolje odraža obremenitev srčnožilnega sistema zaradi AH in hkrati najbolje korelira s srčnožilnimi zapleti. Prav tako je še vedno nejasno, ali je AH neodvisen dejavnik tveganja umrljivosti pri HD bolnikih (4,24,25), čeprav Charra s sodelavci potrjuje prav to, ko z dolgimi, počasnimi HD dosegajo odlično preživetje, krvni tlak pa je odlično kontroliran (26).

Med glavnimi vzroki napačne ocene krvnega tlaka pri HD bolniku so: pridobljena teža med dvema HD, nezmožnost merjenja krvnega tlaka na obeh rokah (običajno ima bolnik na eni roki arteriovensko fistulo - AVF), učinek bele halje ter pojav nočne apneje s posledično nočno hipertenzijo (3). Običajno merimo krvni tlak neinvazivno, posredno, z živosrebrnim manometrom-Korotkovova avskultacijska metoda ali z avtomatskim merilnikom krvnega tlaka. Na ta način pridobimo številne podatke o vrednostih krvnega tlaka pri posameznem HD bolniku v obdobjih pred, med in po HD. Vendar pa tako zajamemo le časovno obdobje neposredno vezano na posamezno HD proceduro, kar pri večini bolnikov predstavlja le štiri do šest ur, pa še to le vsakih 48 ur, ko je bolnik na HD. Pogosto pa med kliničnim delom zelo pogrešamo podatke o vrednostih oz. gibanju krvnega tlaka med dvema HD, ki so pri teh bolnikih enako zelo pomembni, saj se med HD zdravljenjem zaradi odvzema tekočin iz krvnega obtoka neposredno vpletamo v mehanizme regulacije krvnega tlaka. Te ugotovitve spodbujajo, da so za pridobitev verodostojnega profila krvnega tlaka potrebne pogostejše meddializne meritve krvnega tlaka, zato bi lahko bilo pri tej skupini bolnikov neinvazivno ambulantno merjenje krvnega tlaka (NAMKT) najboljša metoda za oceno profila krvnega tlaka (20,27,28).

NAMKT je preiskava, s katero dobimo na neinvaziven način številne meritve krvnega tlaka v 24 ali več urah, ne da bi pri tem bistveno motili preiskovančeve vsakdanje dejavnosti (29). 24-urno NAMKT se v klinični praksi široko uporablja in je formalno vključeno v nedavno sprejete smernice za diagnostično, prognostično in terapevtsko oceno AH (30). NAMKT ne zagotavlja samo povprečne ocene 24-urnega profila krvnega tlaka, temveč omogoča tudi oceno bremena krvnega tlaka podnevi in ponoči ter oceno variabilnosti krvnega tlaka (30). 24-urno NAMKT je še posebej zanimivo in priporočljivo za bolnike s KLO, ki imajo pogosto spremenjen cirkadiani profil krvnega tlaka z značilno zmanjšanim ali odsotnim nočnim padcem krvnega tlaka (30,31). NAMKT daje boljši vpogled v oceno krvnega tlaka kot priložnostne meritve krvnega tlaka, ker zajame številne meritve krvnega tlaka v ambulantnem položaju, pri bolnikih z esencialno AH pa se je v primerjavi z občasnimi meritvami krvnega tlaka izkazal tudi kot boljši napovednik okvare tarčnih organov in srčnožilne obolenosti (28). NAMKT ima prednosti pred drugimi načini meritev, saj nam omogoča številne meritve krvnega tlaka, v različnih časovnih obdobjih in številnih okoliščinah. Poleg zagotavljanja velikega števila meritev krvnega tlaka in podatkov skozi vso meddializno obdobje, ima NAMKT tudi edinstveno svojskost oz. posebnost, da lahko ocenjujemo krvni tlak med spanjem, kar nam daje koristne in ustrezne podatke za oceno profila srčnožilnega tveganja pri posameznem bolniku (27,32). Iz teh razlogov je preiskava nedvomno zanimiva, dragocena in uporabna v celostnem pristopu obravnave krvnega tlaka pri HD bolniku. Podatki, ki jih dobimo med NAMKT pri HD bolniku v 24 urah, nam omogočijo vpogled v vrednosti krvnega tlaka po končani HD, ponoči ter podnevi na dan, ko bolnik ni na HD. V kolikor pa traja preiskava 48 ur, dobimo poleg omenjenih vrednosti v prvih 24 urah po končani HD dodaten vpogled v vrednosti krvnega tlaka za ves dan in noč pred naslednjo HD. To nam omogoči še boljšo analizo in oceno pomena vrednosti krvnega tlaka pri posameznem HD bolniku. Značilnosti in pomen NAMKT pri HD in bolnikih s KLB so bile opisane v predhodnih raziskavah (1,27,33-38). Večina raziskav zajema relativno majhno število bolnikov, njihova značilnost pa je tudi omejena skladnost v zbiranju in analizi podatkov. Zato sta prisotni pomembni vrzeli v razumevanju vpliva kliničnih dejavnikov na spremembe krvnega tlaka v meddializnem obdobju in ocena prevalence nadzora krvnega tlaka glede na pridobljene meddializne meritve



krvnega tlaka (27). V nekaterih raziskavah so ugotavljali povezavo med NAMKT in HLP (13,21,39,40), nedavne raziskave pa nakazujejo, da so nočne vrednosti krvnega tlaka pri HD bolnikih lahko neodvisni napovedni dejavnik za srčnožilne zaplete (32,41). Pri zdravem človeku pride v nočnem času do znižanja krvnega tlaka, ki je normalno najmanj 10% nižji kot podnevi - govorimo o t.i. »diperjih«. Kadar je ta nočni padec krvnega tlaka odsoten, govorimo o t.i. »nediperjih«. Neustrezen nočni padec krvnega tlaka je pri HD bolnikih povezan z zmanjšano raztegljivostjo arterij, kar je povezano s 24-urnim pulznim tlakom in celokupno umrljivostjo (32). Glede na manjše število preiskovancev v omenjenih raziskavah sta vpliv posameznih kliničnih dejavnikov na vrednosti krvnega tlaka v obdobju med posameznimi HD in prizadetost posameznih tarčnih organov pri HD bolnikih še vedno nejasna. V različnih raziskavah so tudi analizirali razmerje med krvnim tlakom, izmerjenim v dializnem centru in vrednostmi 44-48-urnega NAMKT. V raziskavah, v katerih so uporabili ustrezne statistične metode (Bland-Altmanova analiza, konkordantni korelacijski koeficient) so enotno ugotavljali, da so vrednosti krvnega tlaka, izmerjene v dializnem centru, neprimeren nadomestek za napoved vrednosti krvnega tlaka v meddializnem obdobju (1,16,17). V drugih raziskavah pa so našli statistično značilno povezavo med izmerjenim krvnim tlakom v dializnem centru in NAMKT (22,23), vendar pa analiza podatkov ne podpira njihove klinične uporabnosti pri posameznem bolniku.

Agarwal ocenjuje, da ima 2-tedensko povprečje vrednosti krvnega tlaka pred HD  $>150/85$  mmHg ali po HD  $>130/75$  mmHg 80% občutljivost za opredelitev AH (3), vrednosti krvnega tlaka pred HD  $>160/90$  mmHg ali po HD  $>140/80$  mmHg pa 80% specifičnost za opredelitev AH pri HD bolniku (42). Za zdravljenje AH lahko uporabimo različne izhodiščne vrednosti krvnega tlaka, individualno prilagojene posameznemu bolniku. Npr. pri mladem nediabetiku lahko uporabimo kot prag zdravljenja vrednosti krvnega tlaka pred HD  $>150/85$  mmHg, pri starejšem HD bolniku s koronarno in sladkorno boleznijo pa lahko prag za diagnozo AH in posledično zdravljenje zvišamo za 10/5 mmHg. Če kot prag AH uporabimo vrednosti krvnega tlaka pred HD  $>160/90$  mmHg (ali po HD  $>140/80$  mmHg), je specifičnost teh vrednosti najmanj 80% (3). Ob tem je potrebno poudariti, da te vrednosti krvnega tlaka z nobeno natančnostjo ne napovedujejo vrednosti meritev NAMKT. Za natančno diagnozo AH je Agarwal mnenja, da je priporočljivo opraviti 44-urno meddializno NAMKT (3). V številnih ozirih je

krvni tlak izmerjen v dializnem centru v primerjavi z NAMKT kot koncentracija serumskega kreatinina v primerjavi s hitrostjo glomerulne filtracije (1). Zvišan serumski kreatinin označuje poslabšanje glomerulne filtracije, ne more pa natančno napovedati njene vrednosti. Na podoben način povišan krvni tlak bolnika, izmerjen v dializnem centru, označuje prisotnost AH, ne more pa natančno napovedati ambulantnih vrednosti krvnega tlaka (3). Če potrebujemo natančen profil vrednosti krvnega tlaka, nam izmerjene vrednosti v dializnem centru ne morejo nadomestiti NAMKT v meddializnem obdobju. Z uporabo NAMKT lahko korektno opredelimo morebitno AH in se pri nekaterih HD bolnikih izognemo nepotrebemu zdravljenju AH, pri drugih pa uvedemo antihipertenzivna zdravila. S tem vplivamo na srčnožilno obolevnost in umrljivost teh bolnikov.

Variabilnost krvnega tlaka in velike spremembe v stanju volemije otežujejo resnične reprezentativne vrednosti krvnega tlaka pri HD bolnikih, če le-te temeljijo le na posameznih ambulantnih vrednostih. Iz tega razloga je za pridobitev teh podatkov NAMKT zanesljivejša metoda (43). O pomenu NAMKT pri bolnikih s KLO veliko pove podatek, da je bilo 80% bolnikov, predhodno opredeljenih kot normotenzivnih, glede na izmerjene vrednosti krvnega tlaka med NAMKT dejansko hipertenzivnih (44).

### **1.1.3. Patogeneza in patofiziologija arterijske hipertenzije pri hemodializnih bolnikih**

Opisani so številni dejavniki, ki morebiti sodelujejo v procesu patogeneze AH pri HD bolnikih. Najpogosteje so vpleteni hipervolemija, povečana aktivnost avtonomnega simpatičnega živčevja, sekundarni hiperparatiroidizem, nadomeščanje eritropoetina, poslabšanje predhodne AH, aktivacija osi renin-angiotenzin-aldosteron, ledvična žilna bolezen, spremenjena funkcija endotelnih celic (povečano izločanje endotelina-1, zmanjšano izločanje dušikovega oksida), zmanjšana proizvodnja prostaglandinov in kininov. Potencialno pa prispevajo k neurejenosti krvnega tlaka tudi nekateri drugi dejavniki, kot so nesposobnost doseganja »suhe teže« zaradi kratkih HD, nesodelovanje bolnikov pri dializnem režimu ter jemanju zdravil in opuščanje antihipertenzivnih zdravil, večinoma pred HD (45).

Verjetno pa se omenjeni dejavniki v patogenezi AH pri HD bolnikih medsebojno prepletajo. Najpomembnejši patogenetski dejavnik AH pri HD bolnikih je hipervolemija (45-49) in je posledica zmanjšane ledvičnega izločanja natrija in vode (46,49). Hipervolemija povzroči AH preko kombinacije povišanja minutnega volumna srca in neprimerno visokega sistemskega žilnega upora (2).

Številni avtorji so opisali vzročno povezavo med AH in hipervolemijo pri dializnih bolnikih, saj naj bi bila hipervolemija vzrok AH pri vsaj 90% dializnih bolnikov (46-51). Podobno smo ugotavljali tudi v eni od naših predhodnih raziskav pri 86 HD bolnikih (52). Ocena hipervolemije je odvisna od ocene takoimenovane »suhe teže«. Le-ta je opredeljena kot teža ob koncu HD, pod katero bolnik pogosteje postane simptomatsko hipotenziven oz. teža, pri kateri ostane bolnik normotenziven vse do naslednje HD (navzlic meddializnemu zadrževanju soli in vode) (53-55). Če bolnik po HD ostane hipertenziven ali postane hipertenziven v obdobju pred naslednjo HD, je po definiciji nad svojo »suho težo« (54,55). Nepravilna ocena »suhe teže« lahko vodi v kronično hipervolemijo ali kronično dehidracijo. Ocena »suhe teže« pogosto temelji na kliničnih opazovanjih in neinvazivnih dejavnikih kot so jugularni venski tlak, profil krvnega tlaka med ultrafiltracijo, ocena prsnega rentgenograma, kongestija

nad pljuči, prisotnost edemov (50,53). Te ocene niso zelo zanesljive, zato je potrebna bolj natančna, objektivna in neinvazivna ocena optimalne »suhe teže«.

Primerna metoda za oceno volumskega stanja in vodilo za oceno »suhe teže« je UZ meritev premera spodnje votle vene (spodnja vena kava - SVK) (50,53). Premer SVK izražamo glede na površino telesa v  $\text{mm/m}^2$ . Meritve niso objektivne pri bolnikih s hudo trikuspidalno insuficienco, desnostranskim srčnim popuščanjem, pljučno boleznijo ter pri bolnikih s povečanimi intratorakalnimi in intraabdominalnimi tlaki (53). Ker so vrednosti meritev premera SVK značilno povezane z invazivno merjenimi tlaki v desnem atriju, jih lahko uporabljamo kot parameter za visok in nizek polnitveni tlak.

Vrednosti premera SVK med 8,0 in 11,5  $\text{mm/m}^2$  govorijo za normovolemijo. Pri hipervolemiji (srednji tlak v desnem atriju  $> 7$  mm Hg) so vrednosti premera SVK nad 11,5  $\text{mm/m}^2$ , pri hipovolemiji (srednji tlak v desnem atriju  $< 3$  mm Hg) pa so te vrednosti pod 8  $\text{mm/m}^2$  (53).

Na meritve premera SVK vplivajo premiki tekočine med intra- in ekstravaskularnim prostorom, zlasti po HD, zato je pomembno opraviti te meritve šele po vzpostavitvi ravnovesja (50). Najnižja vrednost premera SVK je takoj po HD, v naslednjih 2 urah sledi postopen porast zaradi ponovnega polnjenja intravaskularnega prostora iz intersticijskega prostora (50). Zato so rezultati meritev premera SVK v obdobju do 2 ur po HD dvomljivi ter zavajajoči in ne odražajo zanesljivega stanja hidracije. To še posebej velja za kratkotrajne HD procedure, med katerimi je hitrost ultrafiltracije velika. Podcenjevanje »suhe teže« ima lahko v tem primeru za posledico razvoj kronične hipervolemije in AH (50). Z ultrafiltracijo in doseganjem »suhe teže« (normalen ekstracelularni volumen) lahko hipervolemijo in s tem AH v veliki meri uravnamo, kar so potrdili v številnih raziskavah (5,47,48,56-58).

Katzarski s sodelavci je dokazal statistično značilno povezavo med AH in premerom SVK pred in po HD (50). Hipertenzivni bolniki so imeli v primerjavi z normotenzivnimi statistično značilno višji premer SVK pred in po HD (50). Luik s sodelavci pa je ugotovil, da povečanje telesne teže za 2-3 kg med dvema HD nima značilnega vpliva na krvni tlak med obema HD (59). Vzrok tej ugotovitvi je morda kratkotrajno spremljanje vrednosti krvnega tlaka, kajti Charra s sodelavci

je opisal večtedenski časovni zamik med normalizacijo ekstravaskularnega prostora («suha teža») in zmanjšanjem krvnega tlaka (57).

## **1.2. SRČNOŽILNE BOLEZNI PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI**

Med SŽB prištevamo ishemično bolezen srca (kronični koronarni sindrom - stabilna angina pektoris in akutni koronarni sindrom - nestabilna angina pektoris, akutni srčni infarkt z elevacijo ST spojnice ali brez nje ter nenadna srčna smrt), cerebrovaskularne bolezni (tranzitorna ishemična ataka in možganska kap), periferno arterijsko žilno bolezen (intermitentne klavdikacije, kritična ishemija, gangrena) in kongestivno srčno popuščanje, ki je posledica ishemične, valvularne ter hipertenzivne bolezni srca.

Že leta 1974 je Lindner s sodelavci opisal pri bolnikih s KLB znatno obremenjenost s SŽB (60). Le-te so danes vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti tudi pri HD bolnikih, saj povzročijo med temi bolniki več kot 50% smrti in to ne glede na spol, raso in prisotnost sladkorne bolezni (61-64). Tako je npr. v ZDA, kjer je letna umrljivost dializnih bolnikov 2-krat višja kot v Evropi, 5-letno preživetje moškega, starejšega od 65 let, ki zaradi KLO prične z dializnim zdravljenjem, slabše kot enako starega moškega s kolorektalnim karcinomom ali karcinomom prostate (65). 5-letno preživetje ženske, starejše od 65 let, ki prične z dializnim zdravljenjem v ZDA, je slabše od enako stare ženske s karcinomom dojke ali kolorektalnim karcinomom (65). Pri dializnih bolnikih je pogosto potrebno bolnišnično zdravljenje, tretjina hospitalizacij je posledica zapletov SŽB (65).

Ker imajo bolniki s KLB ob pričetku HD zdravljenja zelo visoko prevalenco ateroskleroze, se progresija le-te in razvoj SŽB zelo verjetno pričneta že med različnimi stopnjami KLB. To potrjujejo tudi raziskave, kjer smo pri bolnikih s KLB v primerjavi s prostovoljci z normalnim delovanjem ledvic ugotovili pospešeno aterosklerozo karotidnih arterij, nismo pa ugotovili razlike v aterosklerozi pri bolnikih s KLB tik pred začetkom dializnega zdravljenja in HD bolnikih (66-68).

Ob pričetku dializnega zdravljenja ima 40-75% bolnikov klinično izražene SŽB (64,69,70). Znano je, da je srčnožilna umrljivost (opredeljena kot smrt zaradi srčne aritmije, kardiomiopatije, zastoja srca, srčnega infarkta, aterosklerotične bolezni srca in pljučnega edema) pri mladih dializnih bolnikih (med 25. in 34.

letom starosti) od 500 do 1000 krat višja kot pri enako stari splošni populaciji (70).

Zanimiva je tudi raziskava Herzoga in sodelavcev, ki so spremljali 34189 dializnih bolnikov in ugotovili, da je umrljivost med temi bolniki 1 leto po prebolelem srčnem infarktu 59%, po 5 letih pa 90%, kar je bistveno višja umrljivost kot v splošni populaciji (71). Visoka stopnja umrljivosti je značilna tudi za dializne bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem (70). V kanadski raziskavi je bilo mediano preživetje dializnih bolnikov po razvoju novo nastalega kongestivnega srčnega popuščenja samo 18 mesecev (72). Koronarna bolezen in kongestivno srčno popuščenje sta ob pričetku dializnega zdravljenja prisotni pri 40% bolnikov (69,70), vendar se zdi ta ocena podcenjena, kar dokazujejo koronarografske preiskave pri asimptomatskih diabetikih s KLO (73) in raziskava Foleya s sodelavci, ki je ob pričetku dializnega zdravljenja z ehokardiografijo prikazal HLP pri 75% bolnikov (74).

Prevalenca ishemične bolezni srca je ob pričetku dializnega zdravljenja (glede na podatke nacionalnih registrov) v ZDA 41%, v Avstraliji in Novi Zelandiji 36% ter v Kanadi 28% (65,75). Visoka prevalenca SŽB ob pričetku dializnega zdravljenja potrjuje domnevo, da je predializno obdobje KLB stanje visokega tveganja za nastanek SŽB (65). To potrjujejo nekatere že prej omenjene in ostale raziskave o aterosklerozi pri bolnikih s KLB tik pred pričetkom dialize in pri bolnikih s KLO na dializi (66-68,76,77). Del tega tveganja lahko pripišemo sladkorni bolezni in AH, ki sta pogosta vzroka KLB in KLO. London in Fabiani sta ugotovila 75% prevalenco HLP in 12% prevalenco nizkega iztisnega deleža levega prekata po 10 letih HD zdravljenja (78). Dilatacija levega prekata s kompenzatorno hipertrofijo se nadaljuje tudi po pričetku dializnega zdravljenja (65). V kanadski raziskavi so ugotovili 3,6% letno incidenco ishemične bolezni srca, 8% letno verjetnost, da bo dializni bolnik hospitaliziran zaradi srčnega infarkta ali angine pektoris ter 10% letno verjetnost za hospitalizacijo kot posledica pljučnega edema (79,80). V ZDA so opisali, da ima med dializnimi bolniki 42% bolnikov v anamnezi srčni infarkt ali revaskularizacijski poseg, 40% bolnikov pa predhodno epizodo srčnega popuščenja (69). V ZDA je letna umrljivost zaradi SŽB v splošni populaciji 0,27%, pri HD bolnikih pa 35-krat višja in znaša 9,5% (81). Visoka umrljivost je značilna za moške, ženske, belce, črnce in diabetike. Zanimivo je, da je opisana

pospešena ateroskleroza tudi pri skupini bolnic s KLB kot posledica analgetične nefropatije, zdravljenih s HD (82). Incidenca smrti zaradi ishemične bolezni srca v splošni populaciji se med državami razlikuje in je v južnoevropskih državah nižja kot v severnoevropskih državah, to razmerje pa velja tudi za dializno populacijo (83).

Znano je, da aterosklerotične spremembe karotidnega ožilja odsevajo splošno prisotnost ateroskleroze, UZ meritve debeline intime-medije (IMT) karotid in prisotnost plakov karotid so bile doslej prikazane tudi kot pokazatelj koronarne ateroskleroze (84). Meritve IMT karotid so avtorji uporabili v predhodnih raziskavah pri splošni populaciji ter tudi v raziskavah, v katerih so bili vključeni bolniki s KLB in KLO (68,76,77,85-95). V primerjanju bolnikov s KLO zdravljenih s HD in zdravih so ugotovili statistično značilno večjo IMT karotidnih arterij pri HD bolnikih (68,76,77,87). Pogosteje so bili pri HD bolnikih prisotni tudi plaki v karotidnih arterijah (77,86).



### **1.2.1. Ateroskleroza in arterioskleroza pri kronični ledvični bolezni**

SŽB so pri bolnikih s KLB posledica kombinacije ateroskleroze (zlasti koronarna arterijska bolezen in cerebrovaskularna bolezen), arterioskleroze in uremične kardiomiopatije.

Arterijski sistem ima dve različni in ločeni funkciji: dovajanje krvi tkivom in organom s čim manjšo izgubo srednjega tlaka in ublažitev pulzacij, ki nastanejo ob intermitentnem iztisu srca, tako da je pretok krvi skozi organe skoraj ves čas stalen (96). Ti nalogi opravijo arterije kot prevodne in elastične cevi. Srčnožilne zaplete lahko pri bolnikih s KLB pripišemo dvema glavnima mehanizmoma: aterosklerozi in arteriosklerozi.

Za aterosklerozo je značilna prisotnost plakov in je najpogostejša bolezen, ki prizadene prevodno funkcijo arterij. Spremembe v prevodni funkciji so posledica zožitve ali zaprtja arterij s posledičnim zmanjšanjem dotoka krvi ter s tem nastalo ishemijo ali infarktom tkiva. Ateroskleroza je primarno bolezen intime, v svoji razporeditvi je fokalna ter se pojavi pretežno na razcepišču karotidnih, koronarnih, renalnih arterij, infrarenalne aorte in femoralnih arterij. Dejavniki tveganja in mehanizmi aterogenosti so kompleksni ter vključujejo kajenje, lipidne nenormalnosti, trombogenezno, tvorbo vazoaktivnih snovi in rastnih dejavnikov ter mediatorje vnetja. Poleg teh humoralnih dejavnikov vplivajo na aterogenezno tudi mehanski dejavniki kot so strižne sile in tenzijski stres. Vlogo mehanskih dejavnikov potrjuje visoka prevalenca ateroskleroze pri bolnikih z AH (96).

Arterioskleroza je poglavitna posledica spremembe elastičnih lastnosti arterij. Primarno gre za degenerativne spremembe medije, ki so razporejene v torakalni aorti ter centralnih arterijah in povzročijo dilatacijo, difuzno hipertrofijo in otrdelost arterij. Posledica arterioskleroze je difuzna zadebelitev fibroelastične intime, kopičenje kolagena, osnovne substance medije ter fragmentacija elastičnih lamel medije s sekundarno fibrozo in kalcifikacijami. Te spremembe so bolj izražene v aorti in centralnih arterijah kot pa v arterijah okončin (96).

Najpomembnejša posledica arterioskleroze je otrdelost arterij, zmanjšana elastičnost oz. zvečan »stiffness«, ki se kaže v povečani sistolični napetosti levega prekata in nenormalnem razmerju med sistoličnim in diastoličnim časom

napetosti (97-99). Posledice tega so HLP in spremenjena koronarna perfuzija z zmanjšanjem subendokardnega pretoka (98,99). Premer levega prekata in premer arterij sta v medsebojni povezavi, obstaja značilna povezava med IMT skupne karotide ter med debelino stene levega prekata in/ali maso levega prekata. Ta povezava je neodvisna od drugih dejavnikov, kot so starost, površina telesa in spol (87). IMT glavnih centralnih arterij je pri bolnikih s KLO večja kot pri neuremičnih bolnikih (76,77,85-87).

Ateroskleroza torej tipično skoraj izključno prizadene prevodno funkcijo arterij, medtem ko za arteriosklerozo tega ne moremo trditi. V zahodni populaciji oba procesa pogosto potekata sočasno, oba napredujeta s staranjem, imata podobne patogenetske mehanizme, kar včasih otežuje ločevanje med njima.

### **1.2.2. Arterijska hipertenzija in hipertrofija levega prekata kot dejavnika tveganja za nastanek srčnožilnih bolezni pri hemodializnih bolnikih**

AH in HLP sta pri HD bolnikih pomembna dejavnika tveganja obolevnosti in umrljivosti zaradi srčnožilnih zapletov. HLP je tudi v splošni populaciji zelo močan samostojen napovednik srčnožilne obolevnosti ter eden od najpomembnejših dejavnikov tveganja za smrt (100). Visoka stopnja umrljivosti je pri bolnikih s HLP posledica povečane incidence srčnega popuščanja, ventrikularnih aritmij, miokardnega infarkta, nenadne srčne smrti, zmanjšanega iztisnega deleža levega prekata, dilatacije ascendentne aorte in srčnožilnih dogodkov. AH je poleg starosti in indeksa telesne mase v najtesnejši klinični korelaciji s HLP (101). Ni presentljivo, da povečana poraba antihipertenzivnih zdravil odseva v zmanjšanju prevalenca AH, zmanjšanju HLP in srčnožilne umrljivosti v splošni populaciji (102). V nasprotju s tem dejstvom pa ostajata prevalenci AH in HLP v uremični populaciji stalno zvišani, kar nakazuje, da bi lahko bila neustrezna opredelitev in zdravljenje AH pri teh bolnikih ključna dejavnika, odgovorna za visoko umrljivost zaradi SŽB (103,104).

Številni dejavniki tveganja lahko napovedujejo umrljivost bolnikov s KLO, večina od teh dejavnikov je vezana na srčnožilni status posameznega bolnika (105). Bolniki s HLP, dilatacijo levega prekata in sistolno disfunkcijo imajo večje tveganje za srčnožilne zaplete in smrt. V prospektivni raziskavi Londona s sodelavci je bilo zmanjšanje HLP pri HD bolnikih povezano z boljšim preživetjem (105), kar poudarja pomen tega dejavnika tudi kot pomembnega prognostičnega označevalca umrljivosti (9).

Levin s sodelavci je ugotovil, da je prevalenca HLP pri bolnikih s KLB v obratnem sorazmerju s stopnjo okvare ledvične funkcije (106). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom večjim kot 50, med 25 in 49 ter manj kot 25 ml/min je bila prevalenca HLP 26,7%, 30,8% in 45,2% (106). Greaves s sodelavci je ugotovil statistično značilno razliko v masi levega prekata, IMLP je bil pri zdravih prostovoljcih 78,8 g/m<sup>2</sup>, pri bolnikih s KLB 120,5 g/m<sup>2</sup>, pri dializnih bolnikih pa 136 g/m<sup>2</sup> (107). UZ srca je bil normalen le pri 37% bolnikov s KLB in

pri 29% dializnih bolnikov (107). Dejavnik tveganja za razvoj HLP je ob AH še anemija. Delna korekcija AH in anemije lahko vodi v regresijo HLP.

AH je med bolniki s KLO eden od glavnih faktorjev patogeneze HLP, kar so že prikazali v dosedanjih raziskavah (8,108). Na splošno je stopnja HLP pri bolnikih s KLO višja kot pri bolnikih z esencierno AH (109). Med HD bolniki je HLP bolj izražena pri bolnikih s hudo AH ali izrazito prekomernim pridobivanjem teže med HD, kar nakazuje, da je tudi hipervolemija vpletena v nastanek HLP. Zmanjšanju krvnega tlaka je sledila regresija HLP, če je bolnik podaljšal čas posamezne HD in povečal pogostnost HD procedur na šest-krat tedensko (110). Drugi možen vzrok HLP je povečan minutni volumen srca zaradi AVF ali anemije, možen pa je tudi neposreden učinek sekundarnega hiperparatiroidizma (109). Pri uremičnih bolnikih vodi povečana trdota velikih arterij do zmanjšane popustljivosti in raztegljivosti arterij, kar lahko povzroči, da odbiti valovi, povzročeni s sistoličnim impulzom na arterijski steni, hitreje potujejo nazaj do levega prekata. Ti valovi posledično dosežejo levi prekat v fazi pozne sistole namesto v fazi zgodnje diastole, posledica je nadaljnje povečanje končnega sistoličnega stresa levega prekata, ki je tudi glavni odgovorni faktor za remodeliranje levega prekata (111,112). Ta mehanizem predstavlja tesno povezavo med maso levega prekata in pulznim tlakom, ki odraža povečano trdoto arterij (112). Vzorec HLP je določen s tipom preobremenitve: tlačna obremenitev, ki jo opazujemo pri AH, inducira vzporedno dodajanje sarkomer kot tudi proliferacijo fibroblastov, kar ima za posledico povečanje debeline miokarda (koncentrična hipertrofija). Volumska preobremenitev povzroči podaljšanje miocitov z zaporednim dodajanjem sarkomer in posledično intrakavitarno povečanje volumna levega prekata (ekscentrična hipertrofija). Poenostavljena patofiziološka razlaga: npr. hipertenzivni bolniki z normalno ledvično funkcijo in navidezno normalnim intravaskularnim volumnom plazme imajo najpogosteje koncentrično HLP. Ultrazvočne preiskave kroničnih uremičnih bolnikov pa kažejo hkrati koncentrično in ekscentrično HLP (112), imenovano tudi mešano ali »hibridno« obliko HLP, ki jo ima približno 80% dializnih bolnikov (19,41,113,114). Pri kroničnih HD bolnikih je koncentrična HLP predvsem posledica povečane sistolične tlačne obremenitve (»afterload«), ki je povezana s predhodno in obstoječo AH, aortno stenozo ter zmanjšano popustljivostjo arterij, ekscentrična

HLP pa posledica anemije, AVF in intermitentne volumske preobremenitve (115). HLP je tipično povezana s diastolično disfunkcijo levega prekata. V kolikor je HLP nezadostna, ostaja napetost v steni levega prekata visoka, kar ima za posledico sistolično disfunkcijo levega prekata. Približno 10% dializnih bolnikov ima hipertrofičen, hiperkinetičen levi prekat, 10% pa dilatativno kardiomiopatijo s hudo disfunkcijo levega prekata, katere vzrok še vedno ni povsem pojasnjen (41,113,116).

### **1.3. NAMEN DELA**

V naši raziskavi smo analizirali vrednosti meritev krvnega tlaka pred in po HD, 1-mesečno povprečje meritev pred in po HD, neinvazivno 24- in 48-urno merjenje krvnega tlaka ter morebitno povezavo teh meritev s posameznimi dejavniki, zlasti z IMLP in IMT karotidnih arterij ter z umrljivostjo HD bolnikov. V raziskavi smo upoštevali ter analizirali tudi pomen in vlogo anemije, dislipidemije, homocisteina, Lp(a), mikrovnetja in sekundarnega hiperparatiroidizma.

Želeli smo ugotoviti, katere meritve krvnega tlaka so pri HD bolniku najbolj reprezentativne za ustrezno in utemeljeno opredelitev AH, na podlagi katere se nato odločamo o zdravljenju le-te. O tem namreč tudi v strokovni literaturi ni jasnega stališča. Poleg tega smo pričakovali, da nam bodo pridobljeni rezultati preiskav osvetlili vlogo AH in nekaterih drugih dejavnikov ateroskleroze na sam proces ateroskleroze pri HD bolnikih, ki se asimptomatsko odraža z IMT karotidnih arterij ter klinično s srčnožilno umrljivostjo.

## 1.4. HIPOTEZE

Naše hipoteze so bile:

1. Naključne meritve krvnega tlaka pri HD bolniku bodisi pred bodisi po HD ne odražajo dejanskega stanja krvnega tlaka in na podlagi teh meritev ni mogoče sklepati o bremenu AH pri posameznem HD bolniku.
2. Vrednotenje vpliva krvnega tlaka na asimptomatsko aterosklerozo (IMT karotidnih arterij) in IMLP ter srčnožilno umrljivost ni mogoče na podlagi posamičnih, enkratnih meritev krvnega tlaka, bodisi pred bodisi po HD.
3. 1-mesečno povprečje meritev krvnega tlaka pri HD bolniku daje bolj natančen vpogled v dejansko stanje in povezanost s srčnožilno umrljivostjo ter dobro povezavo z IMLP in IMT karotidnih arterij.
4. Neinvazivno 24- ali 48-urno merjenje krvnega tlaka zajame pri posameznem HD bolniku največ meritev, ki odražajo dejansko stanje krvnega tlaka pri HD bolniku in najbolj prikazujejo povezavo s srčnožilno umrljivostjo, IMLP in IMT karotidnih arterij.

## **2. BOLNIKI IN METODE**

### **Protokol**

Protokol je bil v skladu z etičnimi smernicami naše zdravstvene ustanove, vsak bolnik je dal pisni pristanek na raziskavo. Soglasje k raziskavi pod naslovom »Vloga dejavnikov tveganja za srčnožilne bolezni pri dializnih bolnikih« je izdala Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko dne 09.12.2003, številka sklepa:130/12/03.

### **Bolniki**

V prospektivno raziskavo smo vključili kronične klinično stabilne HD bolnike, ki so bili v našem dializnem centru v rednem programu nadomestnega zdravljenja s HD več kot 1 mesec. Med vključitveni kriteriji so bili odsotnost srčnožilnih dogodkov in znakov srčnega popuščanja v času vključitve v raziskavo. Srčno popuščanje smo opredelili klinično kot dispneja, povišan tlak v jugularnih venah, obojestranski zastojni pokci nad pljuči, pljučna venska hipertenzija ali kot intersticijski edem na rentgenogramu pljuč ter potreba po hospitalizaciji ali dodatni ultrafiltraciji. V raziskavo nismo vključili bolnikov, ki so vključitev odklonili. Izključitveni kriteriji so bili tudi maligna AH, klinična slika akutnega koronarnega sindroma, alkoholizem, maligna bolezen, kronična vnetna bolezen. Diagnoza osnovne ledvične bolezni je bila potrjena na osnovi anamnestičnih podatkov, laboratorijskih in morfoloških preiskav ali histološko z ledvično biopsijo. Diagnozo osnovne ledvične bolezni smo razvrstili po kriterijih Evropskega združenja za dializo in transplantacijo – Evropskega ledvičnega združenja (European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association (EDTA – ERA)) (117). V kolikor diagnoze ni bilo mogoče potrditi z omenjenimi postopki, smo ledvično bolezen opredelili kot KLO neznane etiologije.



Pri bolnikih smo poleg meritev krvnega tlaka, UZ srca, premera SVK, IMT in plakov karotidnih arterij analizirali še sledeče spremenljivke: vrsto predpisanih antihipertenzivnih zdravil, hemoglobin, odmerek eritropoetina, Kt/V (efektiven očistek sečnine dializatorja; podaja učinkovitost in zadostnost HD), serumske albumine, senzitivni CRP, intaktni parathormon (iPTH), serumski kalcij (Ca), serumski fosfor (P), Lp(a), homocistein, troponin T, celokupni holesterol, LDL holesterol, HDL holesterol ter trigliceride (TG). Vse laboratorijske preiskave seruma so bile odvzete v sklopu rutinskih preiskav, ki jih na našem oddelku opravljamo periodično na 1-2 meseca.

### **Meritve krvnega tlaka v dializnem centru**

Vsak bolnik je imel 10 do 20 minut pred in po HD izmerjen sistolični in diastolični krvni tlak z ročnim živosrebrnim sfigmomanometrom na roki, kjer ni imel AVF. Krvni tlak je bil merjen tudi med samo HD, vendar teh vrednosti nismo vključili v analizo in raziskavo. Med merjenjem so bili bolniki v ležečem položaju. Korotkovi toni 1 faze so opredelili sistolični, toni 5 faze pa diastolični krvni tlak. Meritve so izvajale medicinske sestre.

Arterijsko hipertenzijo smo opredelili kot izmerjene vrednosti sistoličnega krvnega tlaka  $\geq 140$  mmHg, vrednosti diastoličnega krvnega tlaka  $\geq 90$  mmHg bodisi pred bodisi po HD in tudi nižje vrednosti, če je bolnik jemal antihipertenzivna zdravila.

## **1-mesečno povprečje meritev krvnega tlaka**

Izračunali smo povprečje meritev krvnega tlaka pred in po HD v obdobju 1 meseca (običajno obdobje 12-13 HD procedur pri posameznem bolniku). Obdobje smo zajeli tako, da je bila polovica vključenih meritev (npr. 5-6 meritev) opravljena pred, ena meritev na dan HD, druga polovica (npr. 5-6 meritev) pa po 48-urnem NAMKT.

Arterijsko hipertenzijo smo opredelili kot 1-mesečno povprečje izmerjenih vrednosti sistoličnega krvnega tlaka  $\geq 140$  mmHg, vrednosti diastoličnega krvnega tlaka  $\geq 90$  mmHg in tudi nižje vrednosti, če je bolnik jemal antihipertenzivna zdravila.

## **48-urno neinvazivno ambulantno merjenje krvnega tlaka**

48-urno NAMKT smo izvajali z monitorjem Spacelabs 90207, Washington, ZDA, ki je bil programiran tako, da je 24-urno obdobje razdelil na dnevni ciklus od 6. do 22. ure in nočni ciklus od 22. do 6. ure. Bolnikom smo med preiskavo priporočili redno jemanje predpisane antihipertenzivne terapije in vodenje dnevnika o času zbujanja in spanja.

Preiskavo smo pri bolnikih pričeli izvajati 15-30 minut po končani HD sredi tedna. Manšeta za merjenje krvnega tlaka je bila nameščena na tisto roko, kjer bolnik ni imel AVF. Meritve krvnega tlaka so potekale med dnevnim ciklusom v intervalih po 20 minut, med nočnim ciklusom pa v intervalih po eno uro. Kot zadostne meritve 48-urnega merjenja krvnega tlaka smo smatrali, če je bilo preko dneva vsaj 14 meritev, preko noči pa vsaj sedem meritev (po priporočilu »British Hypertension Society guidelines for ABP monitoring«) (118) ali najmanj 36 ur merjenja tlaka z vsaj eno uspešno meritvijo na uro (27,28). Kriteriji za uspešne meritve krvnega tlaka so bile sistolične vrednosti med 70 in 280 mmHg, diastolične vrednosti med 40 in 150 mmHg. V analizi smo uporabili povprečje meritev sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka posebej za prvi in drugi dan ter za oba dneva skupaj.

Kot »diperje« smo opredelili tiste bolnike, pri katerih je prišlo do ustreznega nočnega padca sistoličnega krvnega tlaka za  $\geq 10\%$ , kot »nediperje« pa tiste, pri katerih je bil nočni padec sistoličnega krvnega tlaka  $< 10\%$ .

Arterijsko hipertenzijo smo opredelili kot povprečje izmerjenih vrednosti sistoličnega krvnega tlaka  $\geq 135$  mmHg, diastoličnega krvnega tlaka  $\geq 85$  mmHg prvi ali drugi dan merjenja NAMKT, povprečje izmerjenih vrednosti krvnega tlaka v 48 urah in tudi nižje vrednosti, če je bolnik jemal antihipertenzivna zdravila (27,119).

## **Ultrazvok srca**

Bolniki so imeli opravljeno standardno 2-dimenzionalno in M »mode« UZ preiskavo srca (aparati ATL HDI 3000 (Advanced Technology Laboratories, High Definition Imaging; Bothel, Washington, USA); 2,5 MHz sonda), ki je bila opravljena na levem boku na meddializni dan ali najkasneje v roku 1 tedna po opravljenem 48-urnem NAMKT, prav tako na meddializni dan. Za izboljšanje vidljivosti smo uporabljali gel, ki smo ga nanесли na kožo. Vse preiskave je opravil isti preiskovalec. Le-ta ni imel podatkov o vrednostih krvnega tlaka pri posameznem bolniku. Vse meritve so bile opravljene v skladu s smernicami ameriškega združenja za kardiologijo (120). Meritve so zajemale notranji premer levega prekata ob koncu diastole (LVDD), notranji premer levega prekata ob koncu sistole (LVSD), debelino medprekatnega pretina (IVS), debelino zadnje stene levega prekata ob koncu diastole (PWT), izračunan iztisni delež levega prekata (EF) ter maso levega prekata. Le-ta je bila izračunana s pomočjo enačbe po Devereux in Reichek-u (121), IMLP pa z delitvijo mase levega prekata glede na površino telesa v  $m^2$ . Tako smo HLP po definiciji opredelili glede na spol po priporočilih Savage s sodelavci (122) kot IMLP  $> 131 g/m^2$  za moške in  $> 100 g/m^2$  za ženske. V statistični analizi podatkov smo uporabili vrednosti IMLP in delež bolnikov s HLP.

## **Ultrazvok karotidnih arterij**

UZ pregled karotidnih arterij je bil izveden z visoko resolucijsko barvno doplersko UZ metodo na aparatu ATL HDI 3000 (Advanced Technology Laboratories, High Definition Imaging; Bothel, Washington, USA; 5-10 MHz linearna sonda). Za izboljšanje vidljivosti smo uporabljali gel, ki smo ga nanegli na kožo. Bolniki so ležali v vodoravnem položaju na hrbtu z rahlo iztegnjenim vratom, ki je bil nekoliko zarotiran v nasprotni smeri UZ sonde. V »realnem času« je bilo zajetih več slik, za meritve pa so bile uporabljene tri najbolj vidne slike. Slike so bile prikazane s štirikratno povečavo. Pregledani sta bili obe karotidni arteriji, na katerih je bila izmerjena IMT. Tako kot v drugih raziskavah, je bila IMT opredeljena kot razdalja med robom notranje površine lumna arterije in robom medije-adventicije na oddaljeni steni karotidne arterije (76,85,86,123). Meritve IMT so bile opravljene na delu karotidne arterije, kjer ni bilo plakov. Opravljene so bile tri meritve in izračunana povprečna vrednost IMT. Povprečna vrednost debeline IMT je bila izračunana na levi in desni karotidni arteriji. Prisotnost morebitnih plakov smo ugotavljali v skupni karotidni arteriji, področju bifurkacije in v proksimalnem delu notranje karotidne arterije na levi in desni strani. Vse UZ preglede in meritve je opravil isti preiskovalec.

## **Premer spodnje vene kave (SVK)**

Premer SVK smo merili pri bolnikih v ležečem položaju na hrbtu na medialni strani. Meritve so bile časovno usklajene z analiziranim obdobjem meritev krvnega tlaka in UZ preiskavo srca. Preiskavo smo opravili z »real time« UZ aparatom ATL HDI 3000 (Advanced Technology Laboratories, High Definition Imaging; Bothel, Washington, USA; 2-4 MHz konveksna sonda). Za izboljšanje vidljivosti smo uporabljali gel, ki smo ga nanegli na kožo. Premer SVK je bil merjen v izdihu tik pod diafragmo in izražen glede na površino telesa v  $\text{mm/m}^2$ .

## **Spremljanje bolnikov**

Bolnike smo vključevali v raziskavo v časovnem obdobju med novembrom 1999 in junijem 2005, spremljali pa smo jih do aprila 2007. Čas vključitve je bil opredeljen kot dan, ko je bolnik pričel z 48-urnim NAMKT. Vzrok morebitne smrti smo registrirali kot srčnožilna smrt (smrt zaradi srčne aritmije, kardiomiopatije, zastoja srca, srčnega infarkta, aterosklerotične bolezni srca in pljučnega edema) ter smrt iz drugih razlogov. Čas opazovanja smo zaključili tudi, ko je imel bolnik presajeno ledvico ali je morebiti odšel v drug dializni center.

## **Statistična analiza**

Vrednosti numeričnih statističnih spremenljivk smo prikazali kot srednjo vrednost z aritmetično sredino, varianco pa s standardno deviacijo (SD).

Za statistično analizo povezanosti dveh spremenljivk smo uporabili metodo korelacije (koeficient korelacije po Pearsonu ali Spearmanu).

Za ugotavljanje vzročne povezanosti med različnimi kliničnimi ter laboratorijskimi dejavniki smo uporabili multiplo regresijsko analizo.

Pri primerjanju posameznih skupin bolnikov smo uporabili Studentov t test ali Mann-Whitneyev test.

Vpliv posameznih dejavnikov tveganja na umrljivost smo ugotavljali s Cox-ovim regresijskim modelom.

V vseh analizah smo kot statistično značilne sprejemali sklepe pri manj kot 5 % tveganju ( $p < 0,05$ ).

Za statistične analize smo uporabili računalniški program SPSS for Windows verzija 12.0.

### 3. REZULTATI

Vključitvene kriterije je izpolnjevalo 93 bolnikov (58 moških, 35 žensk). 8 bolnikov smo izključili iz raziskave, ker meritve 48-urnega NAMKT niso zadostovale vključitvenemu kriteriju (6 bolnikov je opravilo le 24-urno merjenje krvnega tlaka, 1 bolnica ni želela sodelovati drugi dan merjenja, pri 1 bolniku pa aparat ni registriral rezultatov meritev krvnega tlaka). Tako je v raziskavi ostalo vključenih 85 bolnikov (53 moških, 32 žensk), katerih povprečna starost je bila 55,11 let (19-78 let;  $SD \pm 13,21$ ). Vključeni bolniki so bili v rednem programu nadomestnega zdravljenja s HD 42,73 mesecev (1-205 mesecev;  $SD \pm 42,11$ ). V tabeli 1 so prikazani vzroki KLO pri HD bolnikih, vključenih v raziskavo.

<b>Vzrok končne odpovedi ledvic</b>	<b>Število bolnikov (%)</b>
Diabetična nefropatija	12 (14,11 %)
Kronični glomerulonefritis	12 (14,11 %)
Policistična degeneracija ledvic	11 (12,94 %)
Hipertenzivna nefropatija	10 (11,76 %)
Kronični pielonefritis	10 (11,76 %)
Analgetična nefropatija	9 (10,59 %)
IgA glomerulonefritis	4 (4,7 %)
p-ANCA vaskulitis	2 (2,35 %)
Primarna oksaloza	1 (1,18 %)
Alportov sindrom	1 (1,18 %)
Cisplatinska nefropatija	1 (1,18 %)
Kongenitalna renalna displazija	1 (1,18 %)
Ishemična bolezen ledvic	1 (1,18 %)
Neznan vzrok	10 (11,76 %)

**Tabela 1. Vzroki končne ledvične odpovedi pri HD bolnikih (N=85)**

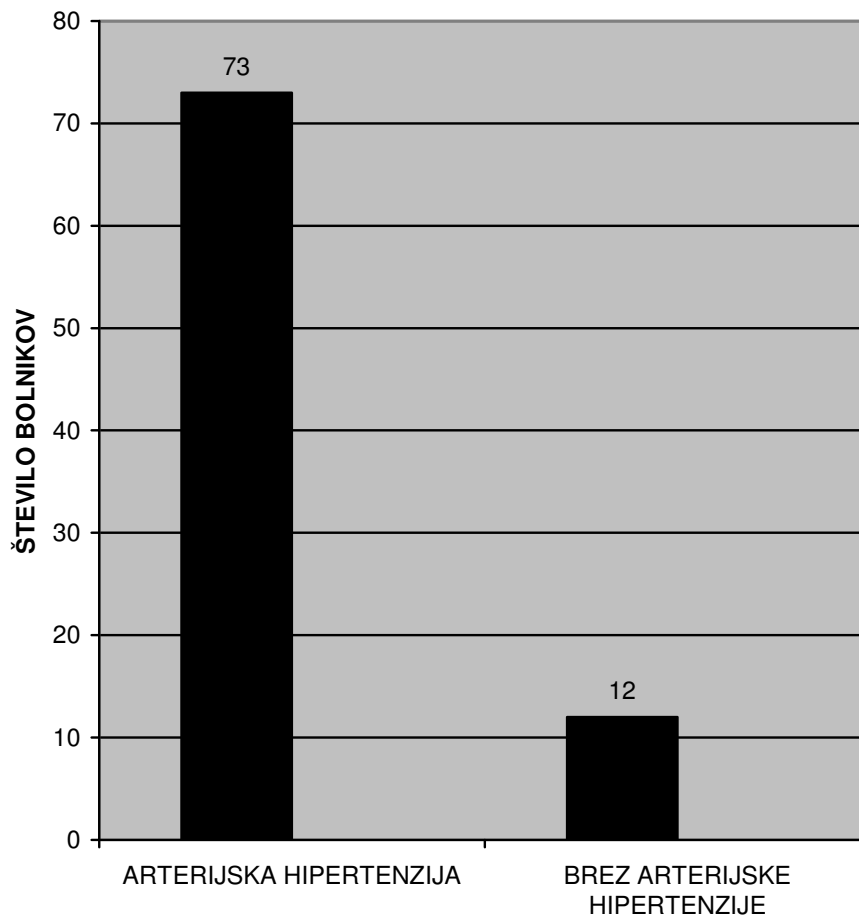
Bolniki so bili dializirani 3-krat tedensko po 3-5 ur, povprečno 4,23 ur s poliamidnimi, triacetatnimi ali polisulfonskimi dializatorji, ki so imeli površino 1,4-2,2 m<sup>2</sup>. Pretok krvi je bil 200-300 ml/min, pretok dializata 500 ml/min. Meddializna ultrafiltracija je bila določena individualno glede na doprinos teže med dvema HD. Povprečen doprinos teže med dvema HD je bil 2 kg. Povprečni Kt/V pri bolnikih je bil 1,37 (razpon 0,9-1,8). Bolniki so bili v povprečju na zgornji meji debelosti, njihov povprečni BMI je bil 24,61 kg/m<sup>2</sup> (razpon 17,2-43,4). Med bolniki, vključenimi v raziskavo, je bilo 12 diabetikov (14,1%). 35 bolnikov (41,2%) je bilo kadilcev, 65 bolnikov (76,5%) je bilo zdravljenih z eritropoetinom. Glavne demografske in klinične značilnosti bolnikov, vključenih v raziskavo, so navedene v tabeli 2.

<b>Spremenljivka (enota)</b>	<b>Povprečje ± SD</b>
Starost (leta)	55,11 ± 13,21
Spol (moški /ženske; %)	53/32; 62,4/37,6
Čas zdravljenja s HD (mesece)	42,73 ± 42,11
Trajanje HD (ure)	4,23 ± 0,42
Kadilci (število; %)	35; 41,2
Diabetiki (število; %)	12; 14,1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,61 ± 5,4
Doprinos teže med dvema HD (kg)	2 ± 1,06
Kt/V	1,37 ± 0,2
PTH (µg/L)	355,44 ± 313,98
Ca (mmol/L)	2,30 ± 0,21
P (mmol/L)	1,69 ± 0,47
Lp(a) (g/L)	0,26 ± 0,35
Homocistein (mmol/L)	38,4 ± 18,98
Celokupni holesterol (mmol/L)	4,46 ± 1,01
LDL holesterol (mmol/L)	2,54 ± 0,85
HDL holesterol (mmol/L)	1,18 ± 0,33
TG (mmol/L)	1,78 ± 1,03
Senzitivni CRP (mg/L)	10,73 ± 16,48
Albumini (g/L)	39,66 ± 3,72
Hemoglobin (g/L)	115,04 ± 14,79
Eritrociti (10 <sup>9</sup> /ml)	3,58 ± 0,51
Zdravljenje z eritropoetinom (N; % bolnikov)	65; 76,5

**Tabela 2. Glavne demografske, klinične, somatometrične in biokemične značilnosti bolnikov, vključenih v raziskavo (N=85)**

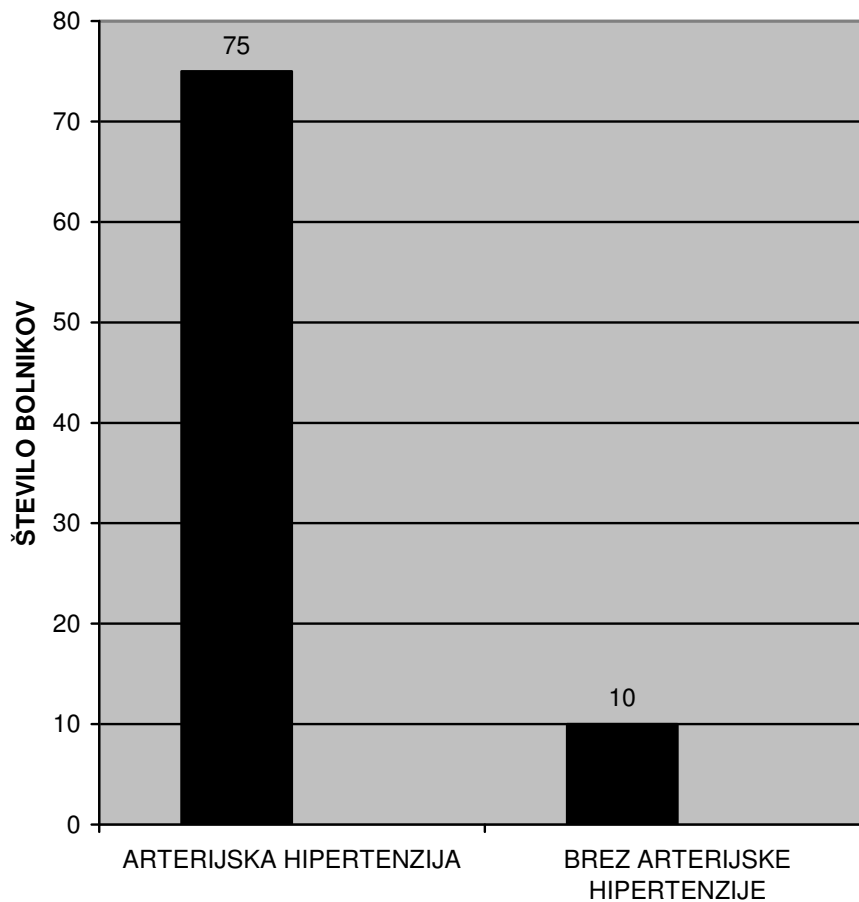


Glede na rezultate meritev krvnega tlaka v dializnem centru je upoštevaje zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili pred in po HD na dan HD imelo AH 73 bolnikov (85,9%) (slika 1).



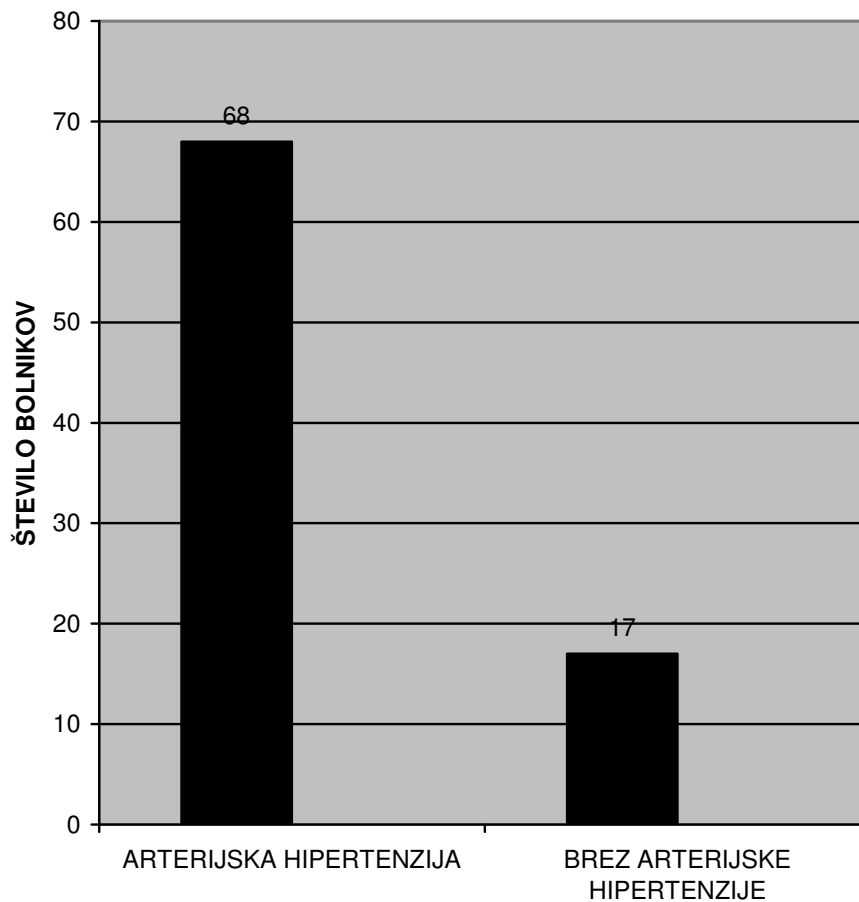
**Slika 1. Prisotnost arterijske hipertenzije pri hemodializnih bolnikih pred ali po hemodializi na hemodializni dan (N=85)**

Glede na rezultate 1-mesečnega povprečja meritev krvnega tlaka v dializnem centru je upoštevaje zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili pred in po HD imelo AH 75 bolnikov (88,2%) (slika 2).

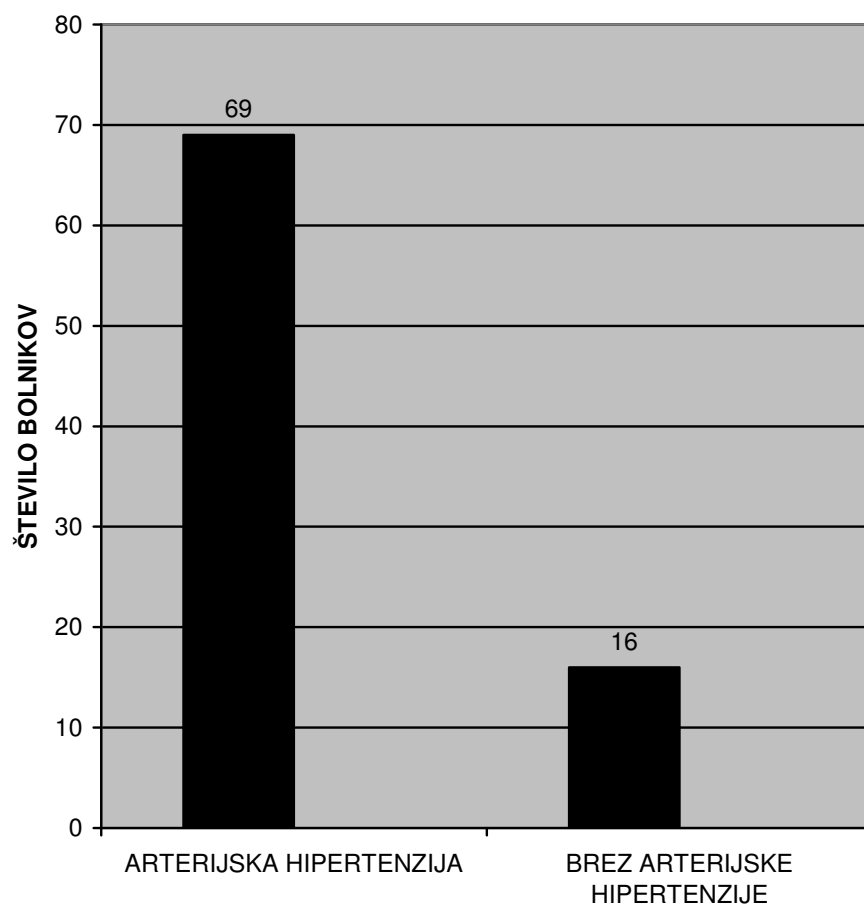


**Slika 2. Prisotnost arterijske hipertenzije pri hemodializnih bolnikih glede na 1-mesečno povprečje meritev krvnega tlaka pred ali po hemodializi (N=85)**

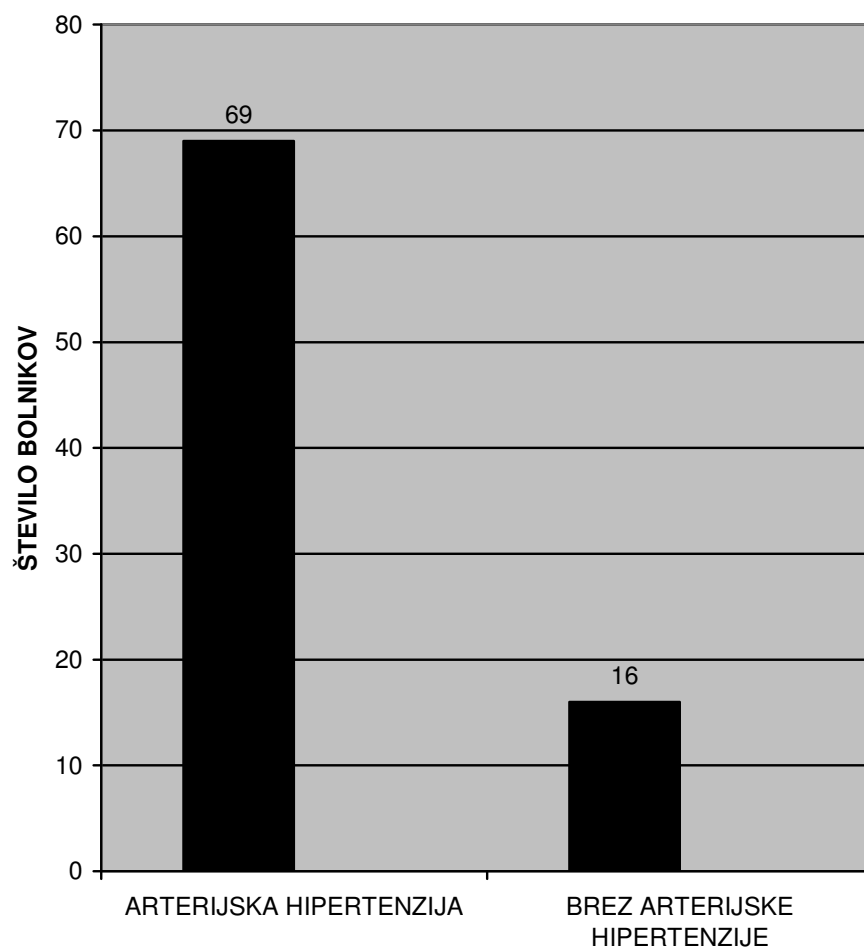
Glede na povprečje meritev neinvazivno merjenega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka (NAMKT) smo prvi dan merjenja ugotavljali AH pri 68 bolnikih (80%), drugi dan merjenja pri 69 bolnikih (81,2%), glede na povprečje meritev 48-urnega krvnega tlaka pa je imelo AH 69 bolnikov (81,2%) (slike 3, 4 in 5).



**Slika 3. Prisotnost arterijske hipertenzije pri hemodializnih bolnikih prvi dan neinvazivnega ambulantnega merjenja krvnega tlaka (N=85)**

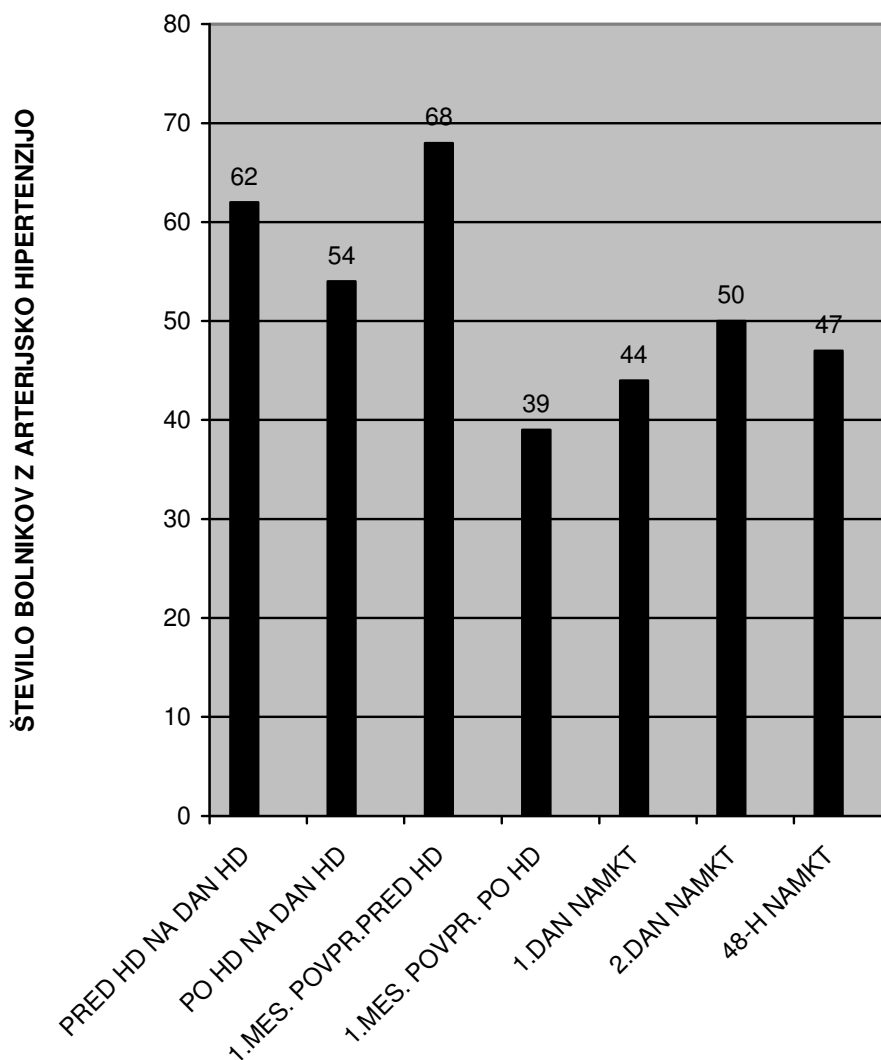


**Slika 4. Prisotnost arterijske hipertenzije pri hemodializnih bolnikih drugi dan neinvazivnega ambulantnega merjenja krvnega tlaka (N=85)**



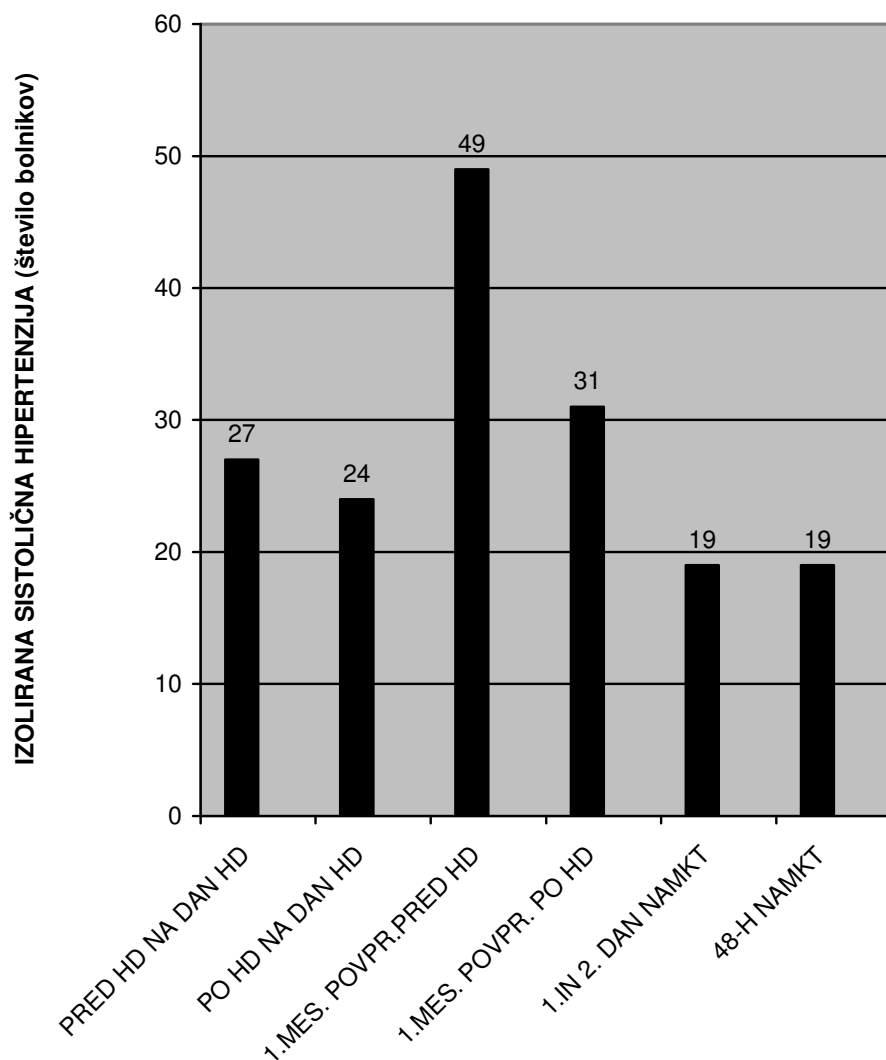
**Slika 5. Prisotnost arterijske hipertenzije pri hemodializnih bolnikih glede na povprečje 48-urnega neinvazivnega ambulantnega merjenja krvnega tlaka (N=85)**

Glede na rezultate meritev krvnega tlaka je imelo ne glede na zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili AH na dan HD pred HD 62 bolnikov (72,94%), po HD 54 bolnikov (63,53%), glede na 1-mesečno povprečje meritev pred HD 68 bolnikov (80%), po HD 39 bolnikov (45,88%), glede na povprečje meritev NAMKT prvi dan 44 bolnikov (51,76%), drugi dan 50 bolnikov (58,82%), glede na povprečje 48-urnih meritev NAMKT pa 47 bolnikov (55,29%) (slika 6).



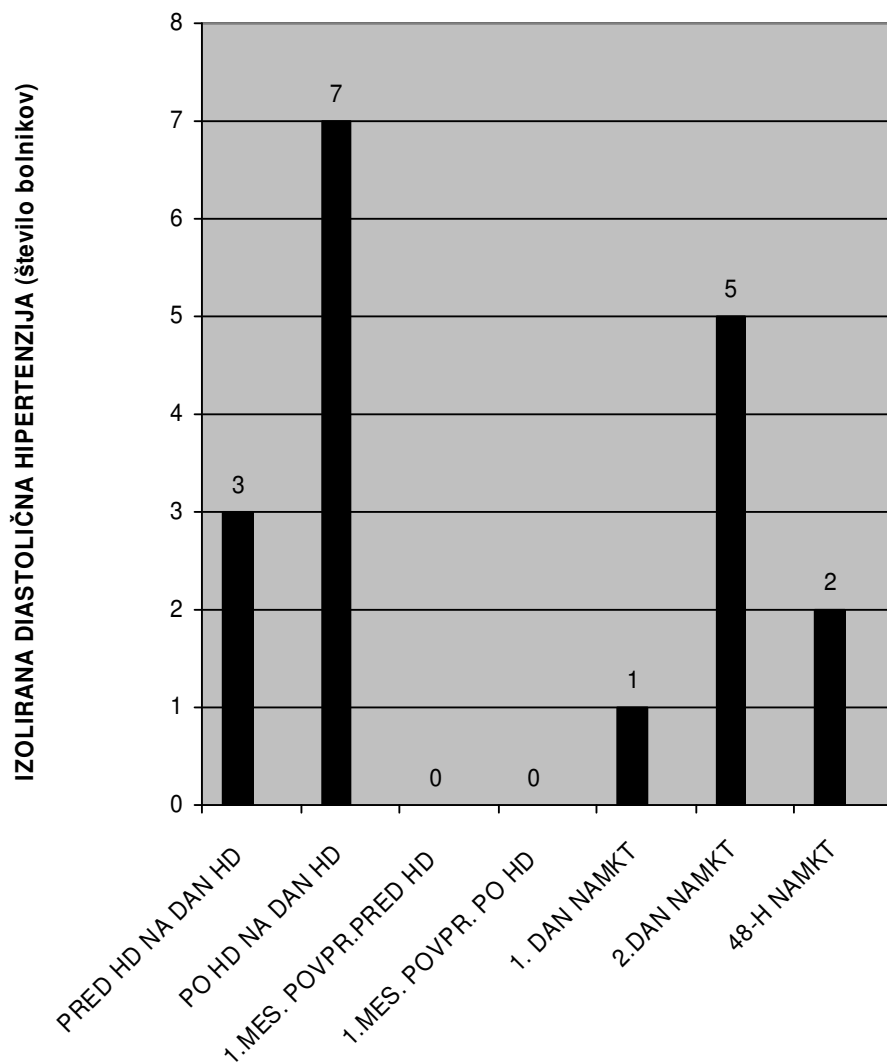
**Slika 6. Prisotnost arterijske hipertenzije pri hemodializnih bolnikih glede na različne meritve in ne glede na zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili (N=85)**

Izolirano sistolično hipertenzijo ob normalnem diastoličnem krvnem tlaku je imelo na dan HD pred HD 27 bolnikov (31,8%), po HD 24 bolnikov (28,2%), glede na 1-mesečno povprečje pred HD 49 bolnikov (57,6%), po HD 31 bolnikov (36,5%), prvi in drugi dan NAMKT ter glede na povprečje 48-urnih meritev NAMKT pa 19 bolnikov (22,3%) (slika 7).



**Slika 7. Prisotnost izolirane sistolične hipertenzije pri hemodializnih bolnikih glede na meritve krvnega tlaka (N=85)**

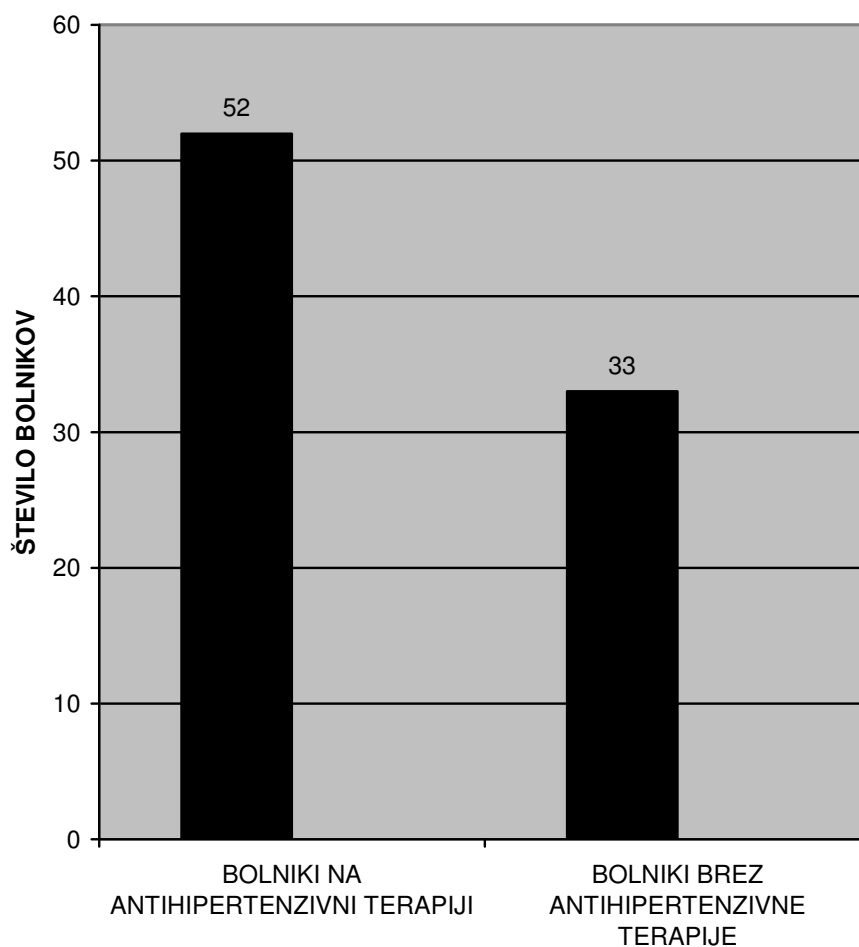
Izolirano diastolično hipertenzijo ob normalnem sistoličnem krvnem tlaku je imel zelo majhen delež bolnikov in sicer na dan HD pred HD 3 bolniki (3,5%), po HD 7 bolnikov (8,2%), glede na 1-mesečno povprečje meritev krvnega tlaka ni imel noben bolnik le izolirane diastolične hipertenzije, prvi dan NAMKT 1 bolnik (1,2%), drugi dan NAMKT 5 bolnikov (5,9%), glede na povprečje 48-urnih meritev NAMKT pa 2 bolnika (2,3%) (slika 8).



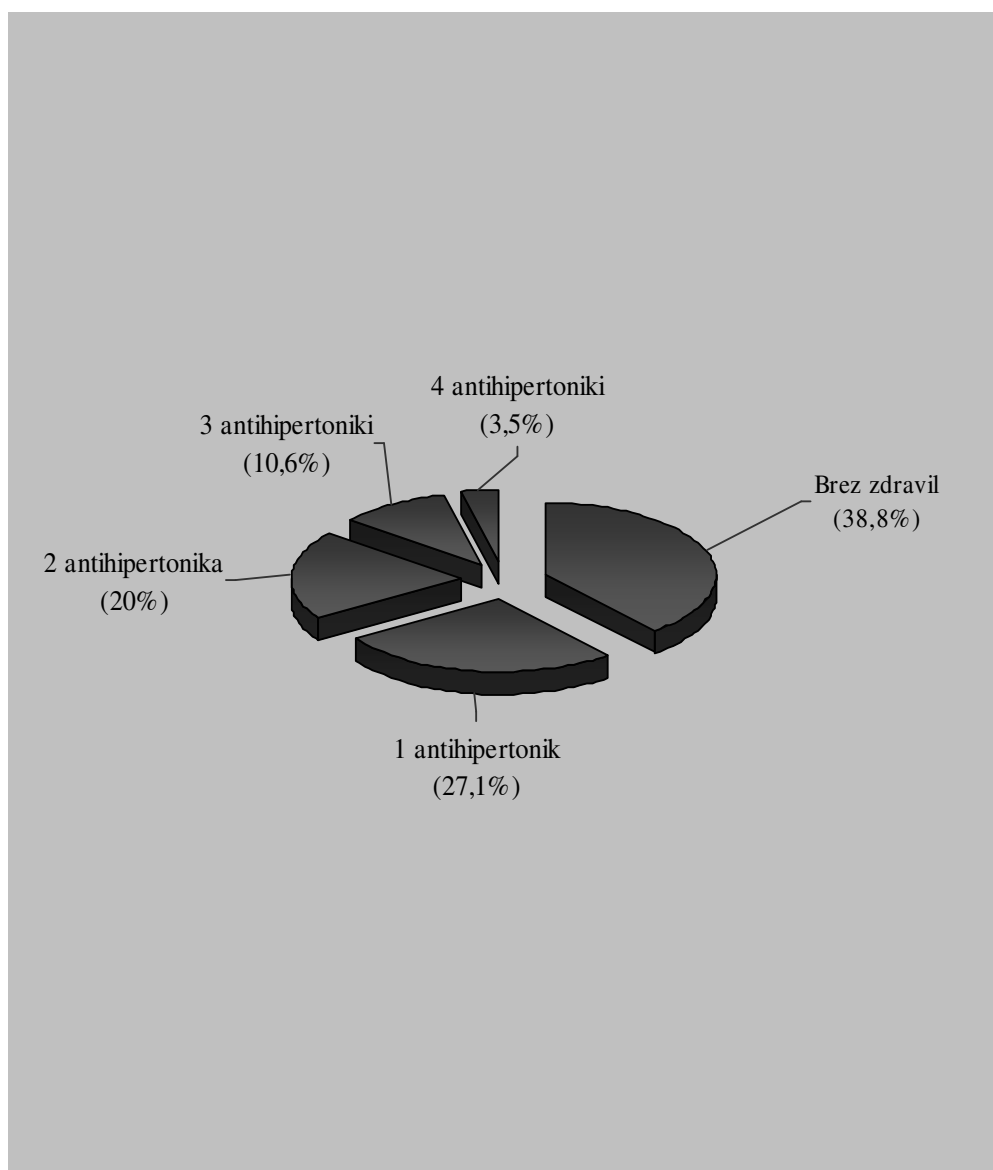
**Slika 8. Prisotnost izolirane diastolične hipertenzije pri hemodializnih bolnikih glede na meritve krvnega tlaka (N=85)**



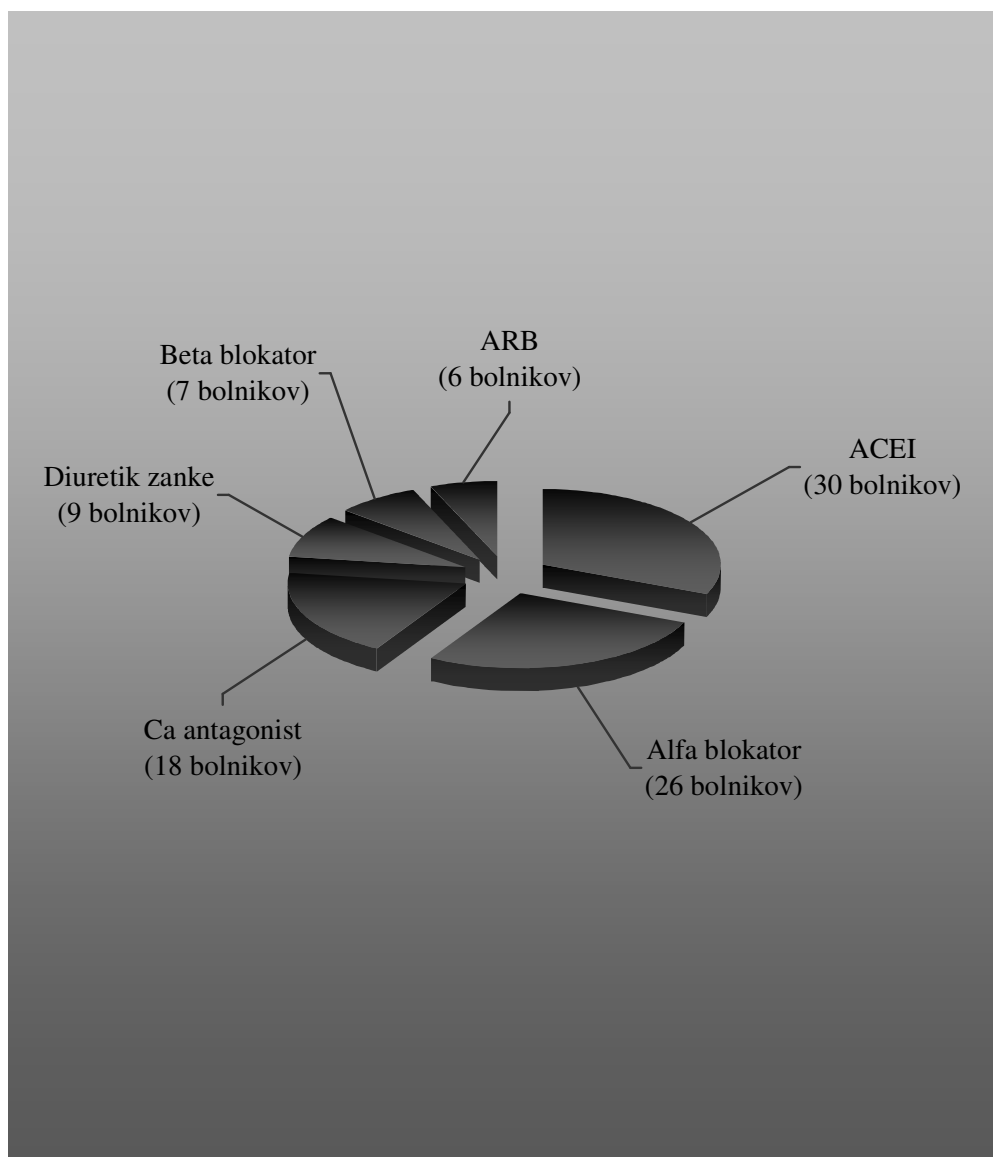
52 bolnikov (61,2%) je bilo na antihipertenzivni terapiji (slika 9). 23 bolnikov (27,1%) je bilo na monoterapiji z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (ACEI), kalcijevim antagonistom, antagonistom angiotenzin II receptorjev (ARB), zaviralcem beta receptorjev, zaviralcem alfa receptorjev ali diuretikom zanke; 17 bolnikov (20%) je bilo na dvotirni, 9 bolnikov (10,6%) na tritirni in 3 bolniki (3,5%) na štirirni antihipertenzivni terapiji z različno kombinacijo teh zdravil (sliki 10 in 11).



**Slika 9. Razporeditev deleža hemodializnih bolnikov glede na jemanje antihipertenzivnih zdravil (N=85)**



**Slika 10. Razporeditev deleža hemodializnih bolnikov glede na število različnih antihipertonikov (N=85)**



**Slika 11. Pregled števila hemodializnih bolnikov glede na jemanje različnih antihipertenzivnih zdravil (N=52)**

Med 48 urnim NAMKT je bilo pri bolnikih 1.dan NAMKT opravljenih v povprečju 49,5 meritev (29-58 meritev), njihova uspešnost je bila 91,4% (60-100%), 2.dan NAMKT pa 48,8 meritev (14-61 meritev), njihova uspešnost je bila 89,5% (25-100%).

UZ preiskava srca je bila opravljena pri 81 bolnikih, štirje bolniki je niso opravili, vendar smo jih kljub temu vključili v raziskavo, saj so imeli opravljene ostale preiskave, zlasti 48-urno NAMKT. Iz istega razloga smo vključili v raziskavo tudi vse bolnike, pri katerih ni bil opravljen UZ karotidnih arterij - 8 bolnikov ni opravilo te preiskave.

Glede na IMLP je imelo HLP 59 (72,84%) bolnikov (33 moških in 26 žensk).

V tabeli 3 so prikazane vrednosti IMLP, SVK, različnih meritev krvnega tlaka in delež »diperjev«.

<b>Spremenljivka (enota)</b>	<b>Povprečje ± SD</b>
Indeks mase levega prekata (g/m <sup>2</sup> )	150,35 ± 47,98
»Diperji« N (%)	23 (27,1)
Premer spodnje vene kave (mm/m <sup>2</sup> )	8,31 ± 2,99
RR sistolični pred HD (mmHg)	148,6 ± 21,79
RR diastolični pred HD (mmHg)	84,98 ± 11,58
RR sistolični po HD (mmHg)	140,72 ± 21,80
RR diastolični po HD (mmHg)	82 ± 9,73
RR sistolični pred HD (1-mesečno povprečje) (mmHg)	150,72 ± 15,78
RR diastolični pred HD (1-mesečno povprečje) (mmHg)	84,21 ± 7,44
RR sistolični po HD (1-mesečno povprečje) (mmHg)	137,95 ± 18,46
RR diastolični po HD (1-mesečno povprečje) (mmHg)	79,86 ± 7,86
24-urni NAMKT 1.dan	
sistolični (mmHg)	134,22 ± 21,83
diastolični (mmHg)	79,13 ± 12,30
24-urni NAKMT 2.dan	
sistolični (mmHg)	138,24 ± 21,25
diastolični (mmHg)	80,85 ± 12,38
48-urni NAMKT	
sistolični (mmHg)	136,51 ± 21,24
diastolični (mmHg)	79,99 ± 12,83

**Tabela 3. Vrednosti različnih meritev krvnega tlaka (N=85), indeksa mase levega prekata (N=81) ter premera spodnje vene kave (N=85)**

Ugotovili smo statistično značilno korelacijo med IMLP in vrednostmi sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka pred HD, sistoličnega krvnega tlaka po HD, 1-mesečnim povprečjem vrednosti sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka pred in po HD, vrednostmi sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka 1. in 2. dan NAMKT, vrednostmi 48-urnih meritev sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka in med IMLP, »diperji«, kajenjem ter vrednostmi serumskega Ca (tabela 4).

<b>Spremenljivka</b>	<b>Povezave z IMLP (koeficient korelacije r)</b>	<b>P</b>
Spol	0,027	SN
Starost	0,028	SN
Čas dialize	0,208	SN
Prisotnost plakov karotid *	0,093	SN
Število plakov karotid *	0,152	SN
IMT karotid *	0,047	SN
RRsist pred HD	0,394	0,0001
RRdiast pred HD	0,238	0,03
RRsist po HD	0,275	0,01
RRdiast po HD	0,145	SN
RRsist pred HD (1-mesec)	0,424	0,0001
RRdiast pred HD(1-mesec)	0,428	0,0001
RRsist po HD (1-mesec)	0,323	0,003
RRdiast po HD (1-mesec)	0,329	0,003
NAMKTSist 1.dan	0,590	0,0001
NAMKTdiast 1.dan	0,492	0,0001
NAMKTSist 2.dan	0,560	0,0001
NAMKTdiast 2.dan	0,437	0,0001

<b>Spremenljivka</b>	<b>Povezave z IMLP (koeficient korelacije r)</b>	<b>P</b>
NAMKTSist 48 ur	0,586	0,0001
NAMKTdiast 48 ur	0,405	0,0001
»Diperji«	0,327	0,003
Premer SVK	0,029	SN
Kajenje	0,232	0,037
Homocistein	0,134	SN
Lp(a)	-0,068	SN
Holesterol (celokupni)	0,009	SN
LDL holesterol	0,039	SN
HDL holesterol	-0,002	SN
TG	-0,015	SN
Hemoglobin	-0,210	SN
Senzitivni CRP	0,106	SN
Albumini	-0,147	SN
Fosfor	-0,013	SN
Kalcij	0,233	0,036
iPTH	0,044	SN
Kt/V	-0,117	SN

**Tabela 4. Korelacija med indeksom mase levega prekata in različnimi spremenljivkami (N=81); \*N=73; SN= statistično neznačilno;**

Ugotovili smo statistično pomembno korelacijo med IMT karotidnih arterij in starostjo, časom dialize, prisotnostjo in številom plakov karotidnih arterij. Ugotovili smo statistično značilno negativno korelacijo med IMT karotidnih arterij in 1-mesečnim povprečjem diastoličnega krvnega tlaka pred HD, vrednostmi diastoličnega krvnega tlaka 1. ter 2. dan NAMKT in vrednostmi 48-urnih meritev diastoličnega krvnega tlaka. Povezav med IMT karotidnih arterij in ostalimi spremenljivkami nismo ugotovili (tabela 5).

<b>Povezave z IMT karotid</b>		
<b>Spremenljivka</b>	<b>(koeficient korelacije r)</b>	<b>P</b>
Spol	-0,111	SN
Starost	0,593	0,0001
Čas dialize	-0,230	0,045
Prisotnost plakov karotid	0,526	0,0001
Število plakov karotid	0,466	0,0001
RRsist pred HD	-0,033	SN
RRdiast pred HD	-0,214	SN
RRsist po HD	0,076	SN
RRdiast po HD	-0,147	SN
RRsist pred HD (1-mesec)	0,003	SN
RRdiast pred HD (1-mesec)	-0,241	0,035
RRsist po HD (1-mesec)	0,075	SN
RRdiast po HD (1-mesec)	-0,167	SN
NAMKTSist 1.dan	0,019	SN
NAMKTdiast 1.dan	-0,249	0,029
NAMKTSist 2.dan	0,054	SN
NAMKTdiast 2.dan	-0,229	0,045
NAMKTSist 48 ur	0,036	SN
NAMKTdiast 48 ur	-0,248	0,029
»Diperji«	0,213	SN



<b>Povezave z IMT karotid</b>		
<b>Spremenljivka</b>	<b>(koeficient korelacije r)</b>	<b>P</b>
IMLP*	0,047	SN
Premer SVK	0,193	SN
Kajenje	0,033	SN
Homocistein	-0,013	SN
Lp(a)	-0,2	SN
Holesterol (celokupni)	-0,114	SN
LDL holesterol	-0,045	SN
HDL holesterol	-0,094	SN
TG	0,008	SN
Hemoglobin	-0,045	SN
Senzitivni CRP	0,138	SN
Albumini	-0,144	SN
Fosfor	-0,094	SN
Kalcij	0,082	SN
iPTH	-0,168	SN
Kt/V	-0,069	SN

**Tabela 5. Korelacija med debelino intime medije (IMT) karotidnih arterij in različnimi spremenljivkami (N=77); \*N=73; SN= statistično neznačilno;**

Z metodo multiple regresije smo ugotavljali vzročno povezavo med različno pridobljenimi vrednosti krvnega tlaka ter IMLP in IMT karotidnih arterij.

Ugotovili smo statistično značilno povezavo med IMLP kot odvisno spremenljivko in 1-mesečnim povprečjem sistoličnih krvnih tlakov po HD ( $P < 0,05$ ) ter vrednostmi 48-urnih meritev diastoličnega krvnega tlaka ( $P < 0,05$ ). Z ostalimi spremenljivkami nismo ugotovili statistično pomembnih povezav.

Ugotovili smo statistično pomembne povezave med IMT karotidnih arterij kot odvisno spremenljivko in vrednostmi diastoličnega krvnega tlaka 1. in 2. dan NAMKT ( $P < 0,05$ ) ter vrednostmi 48-urnih meritev diastoličnega krvnega tlaka ( $P < 0,05$ ). Nismo pa ugotovili statistično pomembne povezave med IMT karotidnih arterij in »diperji« ter ostalimi meritvami krvnega tlaka.

V opazovanem obdobju (1-86 mesecev; povprečje 43,75 mesecev) je umrlo 25 bolnikov, med njimi 13 (52%) zaradi srčnožilnih vzrokov, 12 (48%) pa iz drugih razlogov (okužba, sepsa ipd.). 18 bolnikov je imelo opravljeno transplantacijo ledvice, en bolnik je odšel v drug dializni center. Med vsemi umrlimi so bili le 3 »diperji« (12%), 22 bolnikov (88%) je bilo »nediperjev«. Med umrlimi zaradi srčnožilnih vzrokov pa je bilo 76,9% »nediperjev« (10 bolnikov).

V primerjavi med živimi in umrlimi bolniki zaradi srčnožilnih vzrokov smo ugotovili pri umrlih statistično značilno večjo debelino IMT karotidnih arterij ( $P < 0,0001$ ), pogosteje prisotne plake karotidnih arterij ( $P < 0,05$ ), večje število plakov karotidnih arterij ( $P < 0,05$ ), višje vrednosti TG ( $P < 0,05$ ), višje vrednosti senzitivnega CRP ( $P < 0,05$ ). Umrli bolniki so bili tudi starejši ( $P < 0,05$ ). Med omenjenima skupinama bolnikov pa nismo opažali statistično pomembne razlike med različnimi meritvami krvnih tlakov, IMLP, deležem »diperjev«, kajenjem, vrednostmi homocisteina, Lp(a), celokupnega holesterola, LDL holesterola, HDL holesterola, albuminov, hemoglobina, iPTH, P, Ca in Kt/V.

Tabela 6 prikazuje povprečne vrednosti spremenljivk v obeh skupinah.

<b>Spremenljivka</b>	<b>Živi</b>	<b>Umrli</b>	<b>P</b>
IMT karotidnih arterij (mm)	0,70; SD ± 0,17	0,98; SD ± 0,19	<b>0,0001</b>
HDL (mmol/L)	1,22; SD ± 0,35	1,13; SD ± 0,26	0,399
TG (mmol/L)	1,59; SD ± 0,68	2,26; SD ± 1,38	<b>0,011</b>
Hemoglobin (g/L)	117,3; SD ± 13,66	111,5; SD ± 16,87	0,188
Senzitivni CRP (g/l)	6,87; SD ± 8,94	15,04; SD ± 16,34	<b>0,014</b>
Albumini (g/L)	39,90; SD ± 3,83	39,04; SD ± 3,77	0,464
P (mmol/L)	1,69; SD ± 0,52	1,73; SD ± 0,23	0,815
Ca (mmol/L)	2,27; SD ± 0,21	2,38; SD ± 0,15	0,080
iPTH (µg/L)	345,80; SD ± 312,42	323,15;SD± 262,26	0,809
Kt/V	1,38; SD ± 0,19	1,35; SD ± 0,21	0,680

**Tabela 6. Primerjava dejavnikov tveganja med skupino živih in umrlih zaradi srčnožilnih vzrokov**

V analizi preživetja smo uporabili več različnih Cox regresijskih modelov. Ugotavljali smo, katere meritve krvnega tlaka neodvisno vplivajo na srčnožilno umrljivost v opazovanem obdobju. V vse modele smo vključili naslednje spremenljivke: starost, spol, kajenje, senzitivni CRP, albumine, celokupni holesterol, LDL holesterol, HDL holesterol, TG, troponin T, hemoglobin, serumski Ca ter serumski P. V posamezen model smo nato kot spremenljivko dodali različne vrednosti krvnega tlaka. Zaradi medsebojnega vpliva smo med različnimi meritvami krvnega tlaka v posameznem modelu analizirali le vpliv posameznega krvnega tlaka. Na ta način smo imeli 14 modelov, v katerih je imel krvni tlak različen pomen in vpliv na srčnožilno umrljivost (tabela 7).

<b>Spremenljivka</b>	<b>P</b>
NAMKTSist. 1.dan	0,025
NAMKTSist. 2.dan	0,039
NAMKTSist. 48ur	0,029
RRsist. pred HD (1-mesec)	0,011
RRsist. po HD (1-mesec)	SN
RRsist. pred HD	0,023
RRsist. po HD	SN
NAMKTdiast. 1.dan	0,010
NAMKTdiast. 2.dan	0,009
NAMKTdiast. 48 ur	0,040
RRdiast. pred HD (1-mesec)	0,008
RRdiast. po HD (1-mesec)	SN
RRdiast. pred HD	0,034
RRdiast. po HD	SN

**Tabela 7. Cox regresijski modeli preživetja - vpliv posameznih meritev sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka na srčnožilno umrljivost. V vseh modelih so bile vselej vključene naslednje spremenljivke: starost, spol, kajenje, senzitivni CRP, albumini, celokupni holesterol, LDL holesterol, HDL holesterol, TG, troponin T, hemoglobin, serumski Ca ter serumski P. NAMKT=neinvazivno ambulantno merjenje krvnega tlaka; SN= statistično neznačilno;**

Nato smo v vse modele dodali kot neodvisno spremenljivko še IMT karotidnih arterij. Ugotovili smo, da na srčnožilno umrljivost vplivajo le vrednosti diastoličnega krvnega tlaka 2. dan NAMKT ( $P=0,025$ ), ostale meritve krvnega tlaka pa niso bile statistično pomembne.

Ko smo v vse modele dodali kot neodvisno spremenljivko še IMLP, smo ugotovili, da na srčnožilno umrljivost vplivajo le vrednosti diastoličnega krvnega tlaka 1. in 2. dan NAMKT ( $P<0,05$ ) ter vrednosti 48-urnih meritev sistoličnega krvnega tlaka ( $P<0,05$ ), ostale meritve krvnega tlaka pa niso imele statistično značilnega pomena.

## 4. RAZPRAVA

Naša raziskava, v kateri smo analizirali podatke različnih meritev krvnega tlaka pri HD bolnikih, njihovo klinično uporabnost in prognostičen pomen ter povezanost teh meritev z IMLP, IMT in umrljivostjo, je s svojimi rezultati prikazala:

- visoko prevalenco AH med HD bolniki ne glede na način meritve krvnega tlaka;
- visok delež bolnikov s HLP;
- majhen delež »diperjev«;
- slabo povezavo med AH in premerom SVK;
- statistično pomembno povezavo med IMT karotidnih arterij in daljšimi oblikami meritev krvnega tlaka (vsaj 1-mesečno povprečje meritev ali 24-48 urni NAMKT)
- vzročno povezavo med IMLP in mesečnim povprečjem sistoličnih krvnih tlakov po HD ter vrednostmi 48-urnih meritev diastoličnega krvnega tlaka;
- vzročno povezavo med IMT karotidnih arterij in vrednostmi diastoličnega krvnega tlaka 1. in 2. dan NAMKT ter vrednostmi 48-urnih meritev diastoličnega krvnega tlaka;
- pomen 24-48 urnega NAMKT kot neodvisno spremenljivko na preživetje HD bolnikov.

Zadnji podatki kažejo, da prevalenca AH pri HD bolnikih presega tisto v splošni populaciji in pri bolnikih s KLB (124). Glede na različne definicije AH, je ocenjena prevalenca AH pri HD bolnikih med 70 in 90% (1-3,124). V nedavni raziskavi Agarwala s sodelavci je bila pri 2535 kroničnih stabilnih HD bolnikih glede na definicijo povprečnega sistoličnega krvnega tlaka pred HD >150 mmHg ali diastoličnega krvnega tlaka pred HD >85 mmHg ali jemanje antihipertenzivnih zdravil AH prisotna pri 86% bolnikov (125). V nasprotju s splošno populacijo prevalenca AH ni naraščala linearno s starostjo, nanjo pa tudi nista vplivala spol ali rasa (125). Tudi v naši raziskavi smo ob definiciji AH  $\geq 140/90$  mmHg bodisi pred bodisi po HD, in tudi pri nižjih vrednostih, če je bil bolnik zdravljen z antihipertenzivnimi zdravili ugotavljali visoko prevalenco AH. Pred ali po HD na dan HD smo ugotavljali AH pri 85,9% bolnikov, glede na 1-mesečno povprečje meritev pred in po HD pa pri 88,2% bolnikov. Z NAMKT smo ob definiciji AH

$\geq 135/85$  mmHg in/ali zdravljenju z antihipertenzivnimi zdravili ugotavljali AH tako prvi kot drugi dan in med 48-urnim merjenjem pri 80-81,2% bolnikov, kar je v skladu z rezultati objavljenih raziskav. Ne glede na zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili pa je v naši raziskavi imelo povišane vrednosti krvnega tlaka od 46-80% (povprečje 1-mesečnih meritev), glede na NAMKT pa od 51,8-58,8% bolnikov, kar pomeni, da ima kljub zdravljenju še vedno velik delež bolnikov neurejen krvni tlak.

Agarwal in Lewis sta v svoji raziskavi pri 70 HD bolnikih na podlagi meritev NAMKT ugotavljala izolirano diastolično hipertenzijo le pri 3% bolnikov (1), podobne rezultate pa smo ugotovili tudi v naši raziskavi - prvi dan NAMKT je imel izolirano diastolično hipertenzijo ob normalnem sistoličnem krvnem tlaku le 1 bolnik (1,2%), drugi dan NAMKT 5 bolnikov (5,9%), glede na povprečje 48-urnih meritev NAMKT pa 2 bolnika (2,3%).

Ob teh rezultatih je pomembno poudariti, da je kriterij za diagnozo AH pri HD bolnikih v različnih raziskavah različen, saj doslej enotni kriterij še ni bil sprejet. Za diagnozo in zdravljenje AH pri HD bolnikih se kot referenčne vrednosti v veliki meri uporabljajo vrednosti meritev krvnega tlaka pred in po HD (126). Uporaba posamične meritve krvnega tlaka, pridobljene v nekaj sekundah v bolnišničnem okolju je lahko neobjektivna za oceno krvnega tlaka v daljšem obdobju, podobno kot bi eno vrednost krvnega sladkorja primerjali z glikiranim hemoglobinom za oceno kontrole sladkorne bolezni (127). Iz tega razloga je uporaba NAMKT bolj primerna, saj temelji na bolnikovih vrednostih krvnega tlaka v daljšem časovnem obdobju in tako omogoča številne bolj reprezentativne meritve (127).

Merjenje krvnega tlaka pri HD bolnikih skriva številne napake in pasti. Pomemben izvor napak je tehnika meritve. Tako ima npr. ameriška Joint National Commission on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) specifične smernice za merjenje krvnega tlaka, čeprav se teh smernic v klinični praksi pogosto ne upošteva (8). Ustrezno merjenje krvnega tlaka zahteva najmanj 5 minut počitka v mirni sobi brez govorjenja, aktivnega poslušanja, hranjenja, uživanja tekočin, kajenja ali telesne vadbe v predhodnih 30 minutah. Roka naj bo gola, uporabljena in primerno nameščena mora biti ustrezna širina manšete, meritve mora biti izvedena najmanj dvakrat (42). Nekatere napake



pri merjenju krvnega tlaka so za HD bolnike značilne. Priporočen postopek merjenja krvnega tlaka tako zahteva merjenje na obeh rokah in kot referenco meritev na roki z višjim sistoličnim krvnim tlakom. Številni HD bolniki imajo na roki z »boljšimi« krvnimi žilami konstruirano AVF, ki se ne sme uporabljati za merjenje krvnega tlaka. Nekateri HD bolniki imajo napredovalo arterijsko žilno bolezen, zato je potrebno krvni tlak meriti na spodnjih okončinah. Ob vsem tem je potrebno omeniti, da je v večini dializnih centrov pogosto težko natančno slediti smernicam za merjenje krvnega tlaka, saj je urnik prihajanja, sprejemanja ter odpuščanja in odhajanja bolnikov pogosto zelo natrpan. Težko je npr. izmeriti krvni tlak HD bolniku v priporočenih pogojih, kot je 5-10 minut sprostitve v mirnem prostoru pred merjenjem krvnega tlaka, bolniki pa po končani HD pogosto ne želijo v miru počakati na kontrolno merjenje krvnega tlaka in običajno želijo čimprej domov.

Pomen tehnike merjenja krvnega tlaka je dobro ponazoril Mitra s sodelavci, ki je pri 41% bolnikov ugotavljal za  $>20/10$  mmHg višji krvni tlak ob prihodu v HD center v primerjavi z meritvijo krvnega tlaka z NAMKT 6 ur pred tem (17). Ta ugotovitev nakazuje, da je lahko izmerjen krvni tlak v HD centru brez zadostnega počitka v mirni sobi znatno zvišan. Tudi po 10 minutah počitka je bil krvni tlak še vedno zvišan pri 19% bolnikov, kar govori v prid učinku bele halje (17). Ta raziskava kaže, da je učinek bele halje pri HD bolnikih pogost, zato je za natančno diagnozo AH priporočljivo opraviti NAMKT. Učinek bele halje lahko zmanjšamo z NAMKT in samomerjenjem krvnega tlaka doma, ki na ta način vključi bolnika v celoten proces zdravljenja AH (42).

Tudi apneja med spanjem je pogost spremljevalec HD bolnikov in lahko ovira oz. moti celokupno oceno meritev krvnega tlaka, ker povzroči selektiven porast nočnega krvnega tlaka, velikost katerega narašča s stopnjo apneje med spanjem (128). Pri teh bolnikih so lahko dnevne vrednosti krvnega tlaka normalne, na ta način ne odražajo pravega srčnožilnega bremena AH, zato je prav tako priporočljivo opraviti NAMKT (42).

Nekatere od naštetih težav merjenja krvnega tlaka pri HD bolnikih je mogoče odpraviti, na podlagi te analize pa je jasno, da je pri teh bolnikih v primerjavi s splošno populacijo zelo pogosto prisoten edinstven izvor napak pri merjenju krvnega tlaka. Zato natančna ocena krvnega tlaka in njegovega bremena pri HD bolnikih ni mogoča samo na podlagi meritev v dializnem centru.

Še vedno ni splošno sprejetega kriterija za diagnozo AH pri HD bolnikih, prav tako še vedno ni znan optimalen krvni tlak pri teh bolnikih. Nedavno objavljene smernice »National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative« (NKF DOQI) predlagajo, da naj bosta krvni tlak pred in po HD <140/90 in <130/80 mmHg (129). Prihodnje prospektivne, randomizirane raziskave bodo morale podobno kot pri bolnikih z esencielno AH ali diabetesom opredeliti varnost in učinkovitost ciljnega krvnega tlaka tudi pri HD bolnikih. Vendar je pri tem ciljnem krvnem tlaku potrebno še upoštevati prisotnost dokaj pogostih srčnožilnih bolezni, za katere je značilna togost žilja in srčnih prekatov. Pri teh bolnikih bo ciljni krvni tlak zato verjetno nekoliko višji, da bo lahko med HD zagotavljal zadostno perfuzijo organov (125).

Ob vseh teh dilemah je pomembno imeti v mislih, da so torej priporočene referenčne »cut-off« vrednosti za diagnozo AH pri HD bolnikih različne za vrednosti krvnih tlakov pred in po HD. Tako so vrednosti krvnega tlaka pred HD bolj občutljive in specifične v diagnosticiranju AH ter običajno višje od vrednosti krvnih tlakov po HD (1).

Mejna vrednost krvnega tlaka za diagnozo AH mora biti občutljiva in specifična. Takšna idealna vrednost naj bi bila 100% občutljiva in specifična, kar pa dosežemo zelo redko. Zato velja mejna vrednost, ki ima 80% občutljivost in 80% specifičnost kot sprejemljiva za visoko natančnost v diagnozi AH. Raziskava Agarwala s sodelavci je pri 104 HD bolnikih pokazala, da imajo rutinske meritve krvnega tlaka v domačem okolju, četudi gre za povprečje 2-tedenskih meritev, obrobni pomen pri diagnozi AH pri HD bolnikih (130). V predhodni raziskavi je Agarwal ugotavljal, da je sistolična hipertenzija bodisi z bodisi brez diastolične hipertenzije pogostejša v primerjavi z izolirano diastolično hipertenzijo (1). Zato mora biti težišče zdravljenja usmerjeno v kontrolo sistoličnega krvnega tlaka (131). Kohortne raziskave so pokazale, da so visoki sistolični krvni tlaki po HD povezani s slabšim preživetjem (4,25,130). V naši raziskavi je bilo 1-mesečno povprečje sistoličnih krvnih tlakov po HD vzročno povezano z IMLP, z analizo preživetja pa nismo ugotovili povezave vrednosti teh meritev s preživetjem.

AH po HD je v diagnostiki AH veliko bolj specifična, in to ne glede na izmerjeno vrednost sistoličnega krvnega tlaka (130). Zaradi tega AH po HD v primerjavi z AH pred HD predstavlja oz. odseva večje srčnožilno breme krvnega tlaka (130). Rutinsko, v dializnem centru izmerjen sistolični krvni tlak po HD  $\geq 130,8$  mmHg

ima najmanj 80% občutljivost v diagnostiki AH pri HD bolnikih (130). Agarwal s sodelavci zaključuje, da ima povprečni doma izmerjen 1-tedenski sistolični krvni tlak  $\geq 150$  mmHg najboljšo občutljivost in specifičnost za diagnozo AH pri HD bolnikih (131).

Doslej ni sprejetih enotnih stališč, katera je najboljša metoda za merjenje krvnega tlaka pri HD bolnikih (ročno merjenje z živosrebrnim sfigmomanometrom, avtomatski merilec, NAMKT) ter katera vrednost krvnega tlaka je patološka glede na čas meritve (pred, med, po HD ali na meddializni dan) (8,56). Bland-Altmanova analiza, ki je analiza skladnosti dveh tehnik meritev, je pokazala slabo skladnost med krvnimi tlaki, pridobljenimi z NAMKT in krvnimi tlaki, izmerjenimi z ročnim sfigmomanometrom (1).

NAMKT zajame največje število meritev krvnega tlaka in je najbolj ponovljiva metoda merjenja krvnega tlaka pri HD bolnikih. Zaradi omejitev in slabih strani merjenja z ročnim živosrebrnim sfigmomanometrom bi lahko bila zlati standard za najboljšo oceno krvnega tlaka in opredelitev AH pri teh bolnikih (28,119,126). Stališče Agarwala je, da je pri HD bolnikih priporočljivo opraviti 44-urno NAMKT (1). NAMKT daje podatke o dnevno-nočnih vrednostih krvnega tlaka, ki imajo prognostičen pomen (28,30,32). Nedvomno je poznavanje profila meddializnega krvnega tlaka pri HD bolnikih zelo pomembno za razumevanje kliničnega vpliva krvnega tlaka. Peixoto s sodelavci ugotavlja v svoji raziskavi pri 21 HD bolnikih, da ima NAMKT boljše ponovljivost kot posamične meritve in povprečje meritev krvnega tlaka pred in po HD (28). Optimalna časovna uskladitev in trajanje NAMKT pri HD bolnikih nista znani (35), bolj verjetno pa so zaradi svojstvene variabilnosti krvnega tlaka pri HD bolnikih ustrežnejše 48-urne kot pa 24-urne meritve (35).

Martin s sodelavci meni, da pri HD bolnikih 24-urno NAMKT ne zadostuje in je bolje opraviti 44-urno NAMKT, saj ima povišanje krvnega tlaka v drugi polovici tega obdobja patofiziološki in prognostični pomen ne glede na absolutne povprečne vrednosti krvnega tlaka (11). Dodaten razlog za 44-urno NAMKT je ta, da v prvih 22 urah v njihovi raziskavi niso ugotavljali statističnega pomena NAMKT, Cox regresijska analiza pa je pokazala statistično značilno povezavo le med drugo polovico NAMKT in umrljivostjo (11). Tudi v naši raziskavi so se v analizi preživetja kot statistično pomembne pokazale le daljše oblike meritev krvnega tlaka z NAMKT, posamične meritve pred ali po HD ter 1-mesečno

povprečje posamičnih meritev pred in po HD pa ne, kar podpira stališča omenjenih raziskav. Očitno daljše obdobje meritev krvnega tlaka zajame več meritev v različnih okoliščinah, ti podatki pa imajo potem v statističnih analizah večjo moč.

Conlon s sodelavci ugotavlja, da sistolični krvni tlak pred HD in diastolični krvni tlak po HD najbolj natančno odražata povprečni 24-urni sistolični in diastolični NAMKT (21). V naši raziskavi so se povprečne vrednosti sistoličnih krvnih tlakov pred HD in diastoličnih krvnih tlakov po HD razlikovale od povprečnih 24-urnih sistoličnih in diastoličnih vrednosti NAMKT prvi dan za 14,4/2,9 mmHg, drugi dan pa za 10,4/1,1 mmHg. Conlon s sodelavci tudi ugotavlja, da sta sistolični krvni tlak pred HD in sistolični NAMKT najboljše povezana z IMLP (21), kar je potrdila tudi naša raziskava, vendar smo ob tem ugotavljali statistično pomembno povezavo tudi z drugimi meritvami krvnih tlakov. Conlon s sodelavci meni, da je v izogib dolgotrajnim posledicam povečanega IMLP ključnega pomena kontrola sistoličnega krvnega tlaka pred HD (21).

Kooman s sodelavci je v svoji raziskavi pri 22 HD bolnikih primerjal sistolični in diastolični krvni tlak pred in po HD s 44-urnim meddializnim krvnim tlakom in ugotavljal, da sistolični krvni tlak po HD najboljše korelira s povprečnim sistoličnim krvnim tlakom v 44-urnem obdobju (22). V naši raziskavi je bil povprečni sistolični krvni tlak po HD za 4,2 mmHg višji od povprečnega 48-urnega sistoličnega krvnega tlaka.

Tripepi s sodelavci v svoji raziskavi ni našel statistično značilne povezave med 24-urnim sistoličnim, diastoličnim in pulznim tlakom ter srčnožilno in celokupno umrljivostjo. Nobena meritev krvnega tlaka pred HD ni bila statistično značilno povezana z bolnikovim izhodom (30).

Pri bolnikih z esencielno AH NAMKT bolje korelira z okvaro tarčnih organov kot priložnostne meritve krvnega tlaka (13). Ker je zadostna kontrola krvnega tlaka pri HD bolnikih povezana z boljšim preživetjem (5), ni nobenega dvoma, da je natančna opredelitev krvnega tlaka pri teh bolnikih eden od prvih korakov v zdravljenju AH (13). Prilaganje antihipertenzivne terapije na podlagi občasnih meritev krvnega tlaka je za kontrolo krvnega tlaka pogosto nezadostno in neustrezno (13). To lahko pojasni, zakaj so AH in njeni zapleti še vedno med glavnimi vzroki obolevnosti in umrljivosti HD bolnikov (5,13).

Z uporabo NAMKT lahko optimalno uredimo krvni tlak skozi vso meddializno obdobje (34). Glede na cirkadiane spremembe krvnega tlaka lahko glede na profil tlakov, pridobljenih z NAMKT, tudi nočni krvni tlak uravnavamo s prilagajanjem odmerkov antihipertenzivnih zdravil. Dodatna pomembna prednost uporabe NAMKT pri zdravljenju HD bolnika je ocena ortostatskih simptomov (spontanih ali posledica stranskih učinkov antihipertenzivnih zdravil). S pomočjo NAMKT lahko ocenimo tudi čas trajanja hipotenzije in ponavljajoče se dializno pogojene hipotenzije. Te ugotovitve nam lahko potem narekujejo prilagoditve v predpisovanju HD ali bolj specifično porazdelitev in odmerjanje antihipertenzivnih zdravil za preprečitev AH in hipotenzij v meddializnem obdobju.

Številne prospektivne raziskave so pokazale, da NAMKT v primerjavi z merjenji krvnega tlaka v bolnišničnem okolju bolje napove srčnožilne dogodke in je v tesnejši povezavi z okvaro tarčnih organov (130,131). Meritve krvnega tlaka v dializnem centru, ki se v številnih raziskavah uporabljajo za pojasnitev povezave med AH in srčnožilnimi dogodki, so slab pokazatelj in napovednik kontrole krvnega tlaka v meddializnem obdobju (131). V raziskavi Santosa s sodelavci je pri 71 HD bolnikih primerjava med 44-h NAMKT in meritvami krvnega tlaka s strani medicinskih sester v dializnem centru pokazala, da je bilo 43% bolnikov na podlagi vrednosti sistoličnega krvnega tlaka pred HD opredeljenih kot hipertenzivni, meritve NAMKT pa so jih opredelile kot normotenzivne (27,131). Poleg tega je bilo 25% bolnikov na podlagi meritev NAMKT hipertenzivnih, čeprav so bili glede na meritve sistoličnega krvnega tlaka pred HD opredeljeni kot normotenzivni (27,131). Cannella s sodelavci v svoji raziskavi pri 55 HD bolnikih ugotavlja, da so izmerjene vrednosti krvnega tlaka z ročnim sfingomanometrom na splošno nižje od vrednosti, izmerjenih z NAMKT. Na podlagi teh podatkov sumi, da je bilo znatno število bolnikov, ki so bili dejansko hipertenzivni, s strani medicinskih sester napačno tretiranih kot normotenzivni (8). Takšna napaka v meritvah krvnega tlaka pri HD bolnikih ni zanemarljiva, saj lahko napačna normotenzivna klasifikacija bolnikov, ki so dejansko hipertenzivni povzroči, da spregledamo povezavo med AH in HLP (8).

Tudi v naši raziskavi smo ugotavljali večji delež bolnikov z AH pri meritvah krvnega tlaka s strani medicinskih sester (85,9 % na dan HD, 88,2 % glede na 1-mesečno povprečje) kot pa z NAMKT (80-81,2 %), kar je lahko posledica vpliva

bele halje, vpliva bolnišničnega okolja ali nenatančnosti meritev z ročnim živosrebrnim manometrom (npr. zaokrožanje na 5 ali 10 mmHg).

K slabi povezavi med meritvami krvnega tlaka v dializnem centru in NAMKT lahko prispeva tudi opuščanje antihipertenzivnih zdravil na dan HD (131). Raziskav o tem pa žal zaenkrat ni.

Zdravljenje AH pri HD bolnikih je pogosto bolj zapleten proces kot v splošni populaciji, saj se soočamo z nejasno opredelitvijo vrednosti krvnega tlaka, ko se prične zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili, velikimi nihanji vrednosti krvnega tlaka med samo HD, med dvema HD, različnimi meritvami krvnega tlaka in napakami pri različnih načinih meritev. Namen zdravljenja AH v splošni in HD populaciji je prav gotovo zmanjšati srčnožilno obolevnost in umrljivost. V nasprotju z zgodovino HD zdravljenja, ko je bila AH zdravljena z antihipertenzivnimi zdravili le pri 10-15% HD bolnikov, je sedaj s temi zdravili zdravljenih od 59-83% HD bolnikov (2,64,83,124). V naši raziskavi je antihipertenzivna zdravila jemalo 61,2% bolnikov, kar je prav tako v skladu z omenjenimi raziskavami.

Agarwal s sodelavci v svoji raziskavi pri 70 HD bolnikih ugotavlja, da je izolirana sistolična hipertenzija (37%) v primerjavi z izolirano diastolično hipertenzijo (3%) zelo pogosta in je navzlic povprečni uporabi dveh antihipertenzivnih zdravil pri veliki večini bolnikov še vedno preslabo kontrolirana (1). Tudi v naši raziskavi je bila izolirana sistolična hipertenzija bistveno pogostejša (od 22,3% glede na povprečje 48-urnih meritev NAMKT do 57,6% glede na 1-mesečno povprečje pred HD) od izolirane diastolične hipertenzije (od 1,2% prvi dan NAMKT do 8,2% po HD na dan HD), kar je v skladu z rezultati raziskave Agarwala s sodelavci. Cannella s sodelavci je prav tako našel visoko prevalenco slabo zdravljenih in slabo prepoznanih HD bolnikov z AH, posledica tega pa je bila HLP pri 83,6% bolnikov (8). Tudi v naši raziskavi sta bili prevalenca AH in HLP visoki kljub temu, da je bilo 61,2% bolnikov zdravljenih z antihipertenzivnimi zdravili, kar nakazuje bodisi slabo zdravljenje bodisi nejeemanje zdravil.

Verjetnost srčnožilne smrti je pri HD bolnikih po 10 letih zdravljenja približno 50% (32,60). Čeprav je AH med glavnimi srčnožilnimi dejavniki tveganja pri bolnikih s KLO, pa njen vpliv na srčnožilno prognozo ni tako jasen kot v splošni populaciji. Prav tako ni pojasnjeno, ali je visoka incidenca srčnožilnih smrti pri dializnih bolnikih povezana s predhodno AH, HLP, aterosklerozo ali drugimi

dejavniki tveganja, ki jih vidimo pri večini dializnih bolnikov (111). Medtem ko so ene raziskave pokazale škodljiv učinek AH na srčnožilno prognozo, pa druge niso našle povezave med AH in preživetjem. Zager s sodelavci je našel povezavo med sistoličnim krvnim tlakom in umrljivostjo pri 5433 HD bolnikih v obliki krivulje »U« (25). V raziskavah, v katerih so analizirali vrednosti krvnega tlaka pred in po HD, niso našli povezave med AH in srčnožilnim izhodom, so pa bile nizke vrednosti krvnega tlaka pred HD tesno povezane z umrljivostjo HD bolnikov (4,25). V naši raziskavi je bilo v opazovanem obdobju med umrlimi bolniki 52% smrti zaradi srčnožilnih vzrokov, analiza preživetja pri teh bolnikih pa je kot pomembne spremenljivke prikazala 48-urne meritve sistoličnega krvnega tlaka in vrednosti meritev diastoličnega krvnega tlaka prvi in drugi dan NAMKT, ne pa vpliva posamičnih meritev krvnega tlaka pred ali po HD. Tudi Blacher s sodelavci je pri 79 HD bolnikih našel statistično značilno povezavo med diastoličnim krvnim tlakom in srčnožilno umrljivostjo (132). Znano je, da je najbolj očitna posledica zmanjšane elastičnosti arterij povečan pulzni tlak, povzročen z višjim sistoličnim in nižjim diastoličnim krvnim tlakom, ki na ta način povzroči povečano sistolično tlačno obremenitev levega prekata in spremembo koronarne perfuzije (132). Višja sistolični krvni tlak in pulzni tlak, znižan diastolični krvni tlak in HLP so v splošni populaciji in pri bolnikih s KLO neodvisni dejavniki tveganja za srčnožilno obolenost in umrljivost (79,132). Očitno se je tudi v naši raziskavi diastolični krvni tlak pokazal kot zelo pomemben dejavnik, saj je imel statistično značilen pomen tako v vzročni povezavi z IMLP in IMT karotidnih arterij kot v analizi preživetja.

Kljub dejstvu, da so srčnožilne bolezni najpogostejši vzrok smrti pri HD bolnikih, je pri večini le-teh AH slabo urejena. V kohorti 649 HD bolnikov jih je samo 28% imelo urejen krvni tlak (2). Rahman s sodelavci je v raziskavi pri 489 HD bolnikih ugotavljal, da ima 48% bolnikov pred HD neurejen krvni tlak (45). Tudi Cheigh s sodelavci je pri 53 hipertenzivnih HD bolnikih s pomočjo 24-urnega NAMKT ugotavljal, da ima ciljne vrednosti krvnega tlaka le 15% bolnikov (44). Amar s sodelavci je pri 57 HD bolnikih ugotavljal, da ima 33% bolnikov urejen krvni tlak, ciljne vrednosti krvnega tlaka pred HD je imelo 53% bolnikov, glede na NAMKT pa le 22% bolnikov (32). Tudi naša raziskava potrjuje, da je bila AH pri večini HD bolnikov kljub zdravljenju slabo urejena, saj je antihipertenzivna

zdravila jemalo 61,2% bolnikov, AH pa je imelo 80-88,2% bolnikov (glede na različne meritve).

Problem številnih dosedanjih raziskav o AH pri HD bolnikih je, da se med seboj razlikujejo v zasnovi, izvedbi in statistični analizi.

Agarwal s sodelavci je analiziral v literaturi objavljene raziskave, v katerih so merili krvni tlak z NAMKT in z ročnim živosrebrnim sfigmomanometrom pred in po HD (133). Kriterije za vključitev v analizo je v 11 letih (1992-2003) izpolnjevalo 18 raziskav, v katerih je bilo vključenih 692 HD bolnikov. Le v 9 raziskavah so pri bolnikih merili 48-urni NAMKT, v 3 raziskavah od teh je bila metodologija podobna kot v naši raziskavi - monitor za 48-urno NAMKT je bil nameščen po HD, krvni tlak pa je bil merjen tudi med eno HD proceduro (22,28,134). V eni raziskavi so namestili monitor za 48-urno NAMKT 1 uro pred HD (44), v treh raziskavah ob pričetku HD (17,135,136), v eni raziskavi so zajeli meritve krvnega tlaka v času prve in druge HD (16), v eni raziskavi so zajeli meritve na HD in meddializni dan, niso pa opredelili, kdaj je bil monitor za NAMKT nameščen (40). V 3 raziskavah so izvedli 44-urno NAMKT in na ta način izključili meritve krvnega tlaka med HD (1,27,137). V večini raziskav so izključili nestabilne bolnike in tiste, ki so bili na HD < 3 do 6 mesecev. V našo raziskavo so bili vključeni bolniki, ki so bili na HD > 1 mesec. Med njimi so bili le 3 bolniki na HD < 3 mesece in skupno 11 bolnikov < 6 mesecev. Povprečna starost bolnikov v omenjenih 18 raziskavah je bila 31,6-61,2 let. V naši raziskavi je bila povprečna starost bolnikov 55,1 let, kar je primerljiva starost glede na omenjene raziskave. V šestih raziskavah so izključili sladkorne bolnike, v naši raziskavi je bil delež diabetikov 14,1%. Povprečen doprinos teže med dvema HD je bil v analiziranih raziskavah 1,3-4,5 kg, v naši raziskavi pa 2 kg. Delež bolnikov na antihipertenzivni terapiji je bil v analiziranih raziskavah povprečno 65% (0 - 100%), v naši raziskavi pa 61,2%. V 11 raziskavah so za NAMKT uporabljali SpaceLabs 90207 monitor, enak monitor pa smo uporabili tudi v naši raziskavi. Na podlagi teh ugotovitev je naša raziskava povsem primerljiva z omenjenimi raziskavami. Glavna ugotovitev sistematske analize vseh omenjenih raziskav izvzemši našo je, da so meritve krvnega tlaka pred in po HD v slabi povezavi z meritvami NAMKT (133). Vrednosti meritev krvnega tlaka pred HD so v primerjavi z vrednostmi NAMKT višje, domnevno zaradi povečanega intravaskularnega volumna, prenehanja jemanja antihipertenzivnih zdravil pred



HD, učinka bele halje in pomanjkanja standardiziranih meritev. Tudi v naši raziskavi smo v primerjavi z vrednostmi meritev z NAMKT (48-urni NAMKT povprečno 136/80 mmHg) ugotavljali višje vrednosti krvnega tlaka, izmerjene z ročnim živosrebrnim sfigmomanometrom pred HD (149/85 mmHg), po HD (141/82 mmHg), 1-mesečno povprečje pred HD (151/84 mmHg) in 1-mesečno povprečje po HD (138/80 mmHg), kar je v skladu z ugotovitvami Agarwala s sodelavci (133).

Čeprav se zdi, da so meritve krvnega tlaka po HD v manjšem nesorazmerju z meritvami NAMKT, pa slabo ujemanje med meritvami krvnega tlaka pred in po HD ter NAMKT izključuje njihovo uporabo za natančno napoved NAMKT (133). Za klinične zdravnike je to pomembno sporočilo, saj tako velik razpon tlakov (pred HD od +23,7 do -18,9 mmHg, po HD od +19,3 do -23,9 mmHg) kaže na to, da meritve krvnega tlaka v dializnem centru ne morejo biti nadomestek za objektivni meddializni krvni tlak (133). Zaradi tega posamične meritve visokega krvnega tlaka ne bi smele izzvati refleksne reakcije zdravnikov v predpisovanju zdravil za zniževanje krvnega tlaka. Omenjeni podatki jasno kažejo, da so vrednosti krvnega tlaka pred in po HD drugačne kot vrednosti NAMKT, zato imajo drugačen prognostičen pomen. V vsakodnevni klinični praksi, izven sfere kliničnih raziskav, je razlika med NAMKT in vrednostmi krvnega tlaka pred in po HD običajno še bolj izrazita, kljub temu pa večina zdravniških terapevtskih odločitev še vedno temelji na vrednostih krvnega tlaka, izmerjenih med HD.

Visoka prevalenca HLP pri dializni populaciji je verjetno posledica neustrezne diagnoze in zdravljenja AH (8). Le-ta je poleg starosti v najtesnejši povezavi s HLP tako pri uremičnih bolnikih kot v splošni populaciji (8,101). HLP je potencialno reverzibilna ob dobrem dializnem režimu v kombinaciji z agresivnim antihipertenzivnim zdravljenjem (135). HLP običajno ni samo posledica dolgoletne AH, pogosto je tesno povezana s prisotnostjo koronarne, periferne arterijske in možganskožilnih bolezni (8,100). Zato so meritve levega prekata skupek meritev učinkov AH na tarčne organe in so gotovo manj sporen označevalec dolgotrajnega bremena AH kot vprašljive priložnostne meritve krvnega tlaka (8). Cannella priporoča vložiti veliko truda v izključitev AH pri HD bolnikih z navidezno normalnimi vrednostmi krvnega tlaka in HLP. V ta namen priporoča periodično UZ preiskavo srca (1-2 krat letno) (8).

HLP je na splošno večja pri hipertenzivnih bolnikih z večjo variabilnostjo krvnega tlaka, ne glede na povprečne vrednosti 24-urnega NAMKT (11). Po drugi strani pa je lahko velika variabilnost krvnega tlaka posledica in ne vzrok HLP (11). Martin s sodelavci je v raziskavi ugotavljal, da so progresivno naraščanje krvnega tlaka ali stalno povišane vrednosti krvnega tlaka v meddializnem obdobju povezane z večjo maso levega prekata in višjo umrljivostjo (11), česar v vseh raziskavah niso ugotavljali (4,25).

Uporaba NAMKT v meddializnem obdobju lahko dopolni klinične meritve krvnega tlaka pred HD za ugotavljanje bolnikov s perzistentno AH, ki imajo največje tveganje za razvoj HLP in srčnožilne zaplete (111). UZ preiskava srca, izvedena najmanj enkrat letno, je zelo uporabna za prilagoditev odmerkov in spremljanje učinkovitosti antihipertenzivnih zdravil, v dvomljivih primerih pa lahko pomaga zdravniku razlikovati bolnike z neprepoznano in nediagnosticirano AH (111). Čeprav je AH vodilni vzrok HLP pri neuremičnih hipertenzivnih bolnikih, je povezava med konvencionalnimi meritvami krvnega tlaka in maso levega prekata relativno šibka (135). V več raziskavah so raziskovali povezavo med krvnim tlakom in HLP pri HD bolnikih (138-140). Moč razmerja med meritvami krvnega tlaka in HLP je bila bistveno večja v tistih raziskavah, ki so temeljile na povprečju večjega števila meritev kot pa v tistih, ki so temeljile le na nekaj meritvah (39). Več raziskav je tako potrdilo tesnejšo povezavo med IMLP in krvnim tlakom, izmerjenim z NAMKT kot pa med posamičnimi meritvami krvnega tlaka v ambulantni (16,39,127,138). 24-urni NAMKT je bolj natančen označevalec in napovednik okvare tarčnih organov ter prihodnjih srčnožilnih dogodkov kot klinične meritve krvnega tlaka (39,141,142), ta preiskava se tudi priporoča za odkrivanje dializnih bolnikov s povečano maso levega prekata (33,35,39). Pri izvedbi kompletnega meddializnega NAMKT so imele vrednosti sistoličnega krvnega tlaka pred HD šibko povezavo, vrednosti sistoličnega krvnega tlaka po HD močnejšo povezavo, sistolične vrednosti krvnega tlaka pridobljene z NAMKT pa najmočnejšo povezavo z maso levega prekata (135,143).

Zoccali s sodelavci v svoji raziskavi pri 64 nediabetičnih HD bolnikih dopušča možnost, da 24-urni NAMKT med dvema dializama ni povsem reprezentativen in da ne odraža »resničnega« krvnega tlaka uremičnih bolnikov, ker ne zajema podatkov o krvnem tlaku na dializni dan (39). V svoji raziskavi ni našel povezave

med dnevno-nočno variabilnostjo krvnega tlaka in parametri geometrije levega prekata, kar govori proti dejstvu, da je fenomen »nediperjev« neodvisen dejavnik tveganja pri dializnih bolnikih (39). Poleg tega podatki v njihovi raziskavi ne potrjujejo domneve, da so dnevno-nočne spremembe krvnega tlaka tokom 24-urnega NAMKT uporabne za oceno srčnožilnega tveganja pri dializnih bolnikih (39).

V naši raziskavi je bila pri 85 HD bolnikih prevalenca HLP 72,8%, kar je identično prevalenci v raziskavi Foleya s sodelavci (74), ki je pri 433 dializnih bolnikih ugotavljal 74% prevalenco HLP ter Agarwala s sodelavci (143), ki je pri 140 stabilnih kroničnih HD bolnikih ugotavljal 68% prevalenco HLP. Agarwal s sodelavci je v svoji raziskavi tudi ugotavljal, da imajo rutinske meritve sistoličnega krvnega tlaka v dializnem centru slab pomen pri napovedi HLP (143). Izvenklinične meritve krvnega tlaka, izvedene kot 1-tedensko povprečje meritev krvnega tlaka doma odkrivajo bolnike s HLP bolje kot meritve krvnega tlaka v dializnem centru (143). Najugodnejši čas za UZ meritve IMLP ni znan. Nestalnost v notranjem premeru votline levega prekata lahko povzroča velike napake v UZ meritvah mase levega prekata (143). Meritve IMLP takoj po HD lahko podcenjujejo resnično prevalenco HLP, saj je volumen votline levega prekata takrat najmanjši. Iz tega razloga smo se odločili, da v naši raziskavi opravimo UZ meritve srca na meddializni dan, saj takrat ni pričakovati najmanjšega, ne pa tudi največjega volumna votline levega prekata.

Agarwal s sodelavci v svoji raziskavi ugotavlja, da nobena tehnična metoda meritev krvnega tlaka nima visoko specifičnih in občutljivih značilnosti pri odkrivanju HLP (143). Zato krvnega tlaka kot samostojne komponente, ne glede na tehniko merjenja, ne moremo uporabiti za odkrivanje prisotnosti ali odsotnosti HLP (143).

V naši raziskavi smo ugotovili vzročno povezavo med IMLP in 48-urnim diastoličnim krvnim tlakom ter 1-mesečnim povprečjem sistoličnih krvnih tlakov po HD, Nishikimi s sodelavci pa je v raziskavi pri 35 stabilnih HD bolnikih ugotavljal vzročno povezavo med IMLP in 48-urnim sistoličnim krvnim tlakom (135). Nishikimi s sodelavci meni, da je 48-urni NAMKT boljše metoda za oceno krvnega tlaka pri HD bolnikih, povprečni 48-urni sistolični krvni tlak pa neodvisen dejavnik tveganja za razvoj HLP pri HD bolnikih (135). Ker je bil korelacijski koeficient med 24-urnim NAMKT in IMLP skoraj primerljiv s tistim

za 48-urno NAMKT, je tako tudi 24-urno NAMKT dobra metoda za oceno krvnega tlaka pri HD bolnikih, pri katerih sta anemija in volumen telesnih tekočin dobro urejena (135).

Meritve diastoličnega krvnega tlaka ne glede na tehniko merjenja niso uporabne pri odkrivanju HLP (1), kar je v nasprotju z ugotovitvami naše raziskave, kjer kot statistično pomembne za vzročno povezavo med IMLP in meritvami krvnega tlaka ugotavljamo tako 1-mesečne sistolične krvne tlake po HD kot 48-urne diastolične krvne tlake. Zanimivo je, da so v naši raziskavi statistično pomembni sistolični krvni tlaki po HD, katerih vrednosti so nižje od vrednosti tlakov pred HD in 48-urni diastolični krvni tlaki, katerih povprečna vrednost je v normotenzivnem območju, kar pa je v skladu z ugotovitvami nekaterih avtorjev (8,11).

Pri normalnem, zdravem človeku sledi krvni tlak cirkadianemu ritmu, tako da pride med spanjem oz. počitkom (siesta, spanje podnevi ali ponoči) do znatnega padca krvnega tlaka, z najnižjo vrednostjo med 2. in 3. uro ponoči (40). Ta fiziološka sprememba krvnega tlaka je neodvisna od spola, ima pa tendenco zmanjševanja s staranjem. Glede na vzroke je multifaktorialna in je deloma vezana na fizično aktivnost podnevi, neaktivnost ponoči in na cirkadiane spremembe aktivnosti simpatičnega živčnega sistema ter hormone vazodilatacije in vazokonstrikcije (144).

V več dosedanjih raziskavah je bila pri bolnikih z esencielno AH odsotnost cirkadianega ritma krvnega tlaka povezana s pogostejšimi srčnožilnimi zapleti (141,145). Pri bolnikih s sekundarno AH je nočni padec krvnega tlaka običajno zabrisan (40). Doslej je bilo opravljenih tudi veliko raziskav pri bolnikih s KLB in KLO na HD ali peritonealni dializi in v večini teh raziskav so ugotavljali odsotnost cirkadianega ritma krvnega tlaka (20,23,34,35). Cirkadiani ritem krvnega tlaka je že nenormalen ob skoraj normalni in minimalno zmanjšani ledvični funkciji, z napredovanjem zmanjšanja ledvične funkcije pa je še bolj zabrisan (127). Možna razlaga je v učinku cirkulirajočih uremičnih toksinov, spremembah volumskega stanja, avtonomnih funkcij (neodvisno ali posledično), čeprav interventnih raziskav o tem doslej ni bilo (127). V dializni populaciji prevalenca nenormalnega cirkadianega ritma glede na izsledke raziskav variira od 22,2% pa vse do 80-100% (127). Tako je prevalenca »nediperjev« v povprečju 70 raziskav z okoli 2000 bolniki približno 55%. Do nočnega povišanja krvnega tlaka

v primerjavi s povprečnimi vrednostmi preko dneva pride pri manj kot 10% dializnih bolnikov (127).

V naši raziskavi je bilo 27% »diperjev«, kar je identično kot v raziskavi Liu s sodelavci, v kateri je bilo med 80 HD bolniki 30% »diperjev« (41). Ugotavljali smo statistično značilno povezavo med »diperji« in IMLP, ne pa tudi vzročne povezave. Med umrlimi v naši raziskavi je bilo 88% »nediperjev«, kar je podobno kot v raziskavi Liu s sodelavci, kjer je bilo med umrlimi 84% »nediperjev«, ki so imeli statistično značilno več srčnožilnih dogodkov in višjo srčnožilno umrljivost (HR 2,46 in 9,62) (41). Tudi v naši raziskavi je bilo več umrlih zaradi srčnožilnih vzrokov (13/25 bolnikov; 52%), med njimi je bilo 76,9% »nediperjev«. Tudi Amar s sodelavci je ugotavljal, da imajo HD bolniki, ki so »nediperji«, slabše srčnožilno preživetje (32). Fenomen »nediperjev« je pri HD bolnikih povezan z visoko prevalenco stenoz koronarnih arterij (41). Liu s sodelavci pravzaprav meni, da je fenomen »nediperjev« pri HD bolnikih bolj uporaben napovednik za srčnožilno prognozo kot ostali parametri, ki nam jih nudi NAMKT (41). Vsekakor pa je NAMKT uporabna metoda za napoved dolgoročne srčnožilne prognoze pri HD bolnikih (41).

Splošno soglasje je, da imajo »nediperji« večje srce, ni pa soglasja o tem, ali je večja okvara tarčnih organov samo odraz večjega 24-urnega bremena krvnega tlaka ali deluje odsotnost normalnega cirkadianega ritma kot nadomestek za druge škodljive srčnožilne mehanizme (127).

Pri večini HD bolnikov izginejo dnevno-nočne spremembe krvnega tlaka tako na dan HD kot na meddializni dan, podobno pa so opazovali pri bolnikih s HLP in brez HLP (135). Ti rezultati nakazujejo, da hipervolemija pri HD bolnikih ne igra pomembne vloge v izgubi dnevno-nočne variabilnosti krvnega tlaka, in s tem ne prispeva k razvoju HLP pri kroničnih HD bolnikih (135).

Santos s sodelavci ugotavlja odsotnost nočnega padca krvnega tlaka pri znatnem številu HD bolnikov, ki so bili normotenzivni (27). Takšna ugotovitev je skladna z rezultati drugih raziskav pri HD bolnikih, vzrok zanjo je nejasen in verjetno multifaktorialen (1,27,33-38). Možni mehanizmi razlage so: volumska preobremenitev (36), avtonomna disfunkcija (146), zmanjšana fizična aktivnost (147,148), motnje dihanja med spanjem (128), nepravilnosti številnih hormonskih in nevroendokrinih mediatorjev (kateholamini, renin, aldosteron, insulin, atrijski natriuretični peptid, asimetrični dimetilarginin, parathormon) (34). Santos s

sodelavci prav tako ni dokazal razlike v številu jemanja antihipertenzivnih zdravil med »diperji« in »nediperji« (27).

Ena izmed možnih razlag za oslabljen nočni padec krvnega tlaka je zmanjšanje fizične aktivnosti HD populacije (34). Kurtner s sodelavci je v svoji raziskavi ugotavljal, da so starejši bolniki s KLB manj aktivni kot enako stare kontrolne osebe (147), fizična aktivnost pa je pojmovana kot ena od pglavitnih značilnosti cirkadianih sprememb krvnega tlaka (33,34,145).

V prospektivni raziskavi Covica s sodelavci so pri 60 stabilnih HD bolnikih ugotavljali učinek nenormalnega cirkadianega ritma krvnega tlaka, neodvisno od vrednosti krvnega tlaka v okolju (149). Večina bolnikov je bila »nediperjev«, 76% teh bolnikov je obdržalo svoj normalen ali nenormalen cirkadiani profil krvnega tlaka pri treh merjenjih z NAMKT (v času 0, po 6 in po 12 mesecih). Stalni »nediperji« so imeli progresivno bolj dilatiran in slabše delujoč levi prekat kot »diperji«, če so jih med sabo primerjali glede na vrednosti krvnega tlaka podnevi, uporabo antihipertenzivnih zdravil, anemijo, hiperparatiroidizem, uporabo AVF in status hidracije (149). Na osnovi teh rezultatov Covic zaključuje, da so srčnožilne strukturne nepravilnosti vse bolj pogoste s časom dializnega zdravljenja - kažejo se s povečano prevalenco HLP, IMT karotidnih arterij, slabšo elastičnostjo (večji »stiffness«) arterij in visceralno/valvularnimi kalcifikacijami (149). Nepravilnosti v cirkadianem ritmu krvnega tlaka postanejo izrazitejše z zmanjševanjem ledvične funkcije ter časom dializnega zdravljenja, na podlagi česa lahko sumimo, da je potencialni vzročni dejavnik za nepravilni cirkadiani ritem krvnega tlaka pri bolnikih s KLB in KLO funkcionalna motnja karotidnih in aortnih barorefleksov, povzročena z uremično pogojenimi strukturnimi spremembami velikih arterij, kot so zadebelitev intime-medije arterij in progresivne kalcifikacije arterijske žilne stene (149). Za KLB in KLO je značilno tudi obilno odlaganje depozitov kalcija v srčno mišico, aorto in karotidne arterije, kar pospešuje že tako povečano odlaganje kalcija pri starejših ljudeh in diabetikih (149). Ta hipoteza povezuje pomembne arteriosklerotične-kalcifirajoče spremembe v prevodnih žilah (povečan premer in »stiffness«) z aterosklerotičnimi spremembami (zadebelitev IMT, plaki) malih in velikih arterij (96). Celotna manifestacija teh patoloških sprememb so AH ter zmanjšana cirkadiana in povečana kratkotrajna (iz minute v minuto) variabilnost krvnega tlaka (149).

V naši raziskavi smo ugotavljali statistično značilno povezavo med IMT karotidnih arterij in starostjo, časom dialize ter prisotnostjo in številom plakov, kar je v skladu z doslej objavljenimi raziskavami (76,77,85,86,92). Z multiplo regresijo je naša raziskava potrdila statistično pomembne vzročne povezave med IMT karotidnih arterij in vrednostmi diastoličnega krvnega tlaka prvi in drugi dan NAMKT ter vrednostmi 48-urnih meritev diastoličnega krvnega tlaka. Raziskav o tem v literaturi do sedaj ni. Bolniki v naši raziskavi, ki so umrli zaradi srčnožilnih vzrokov, so imeli statistično značilno večjo debelino IMT karotidnih arterij, pa tudi pogostejše prisotne in večje število plakov. Podobno smo ugotavljali v naši predhodni raziskavi pri 99 nediabetičnih HD bolnikih, kjer so imeli umrli bolniki prav tako statistično značilno debelejšo IMT karotidnih arterij (92). Aterosklerotične spremembe v karotidnih arterijah odsevajo splošno aterosklerozo pri posameznem bolniku. Benedetto s sodelavci (93) ugotavlja v raziskavi pri 138 dializnih bolnikih, London s sodelavci (87) pa pri 70 dializnih bolnikih, da je IMT karotidnih arterij močno povezana s koncentrično HLP in predstavlja neodvisni napovedni dejavnik za srčnožilno smrt. Tudi Nishizawa s sodelavci je med 30-mesečnim spremljanjem 438 HD bolnikov ugotavljal, da je večja debelina IMT karotidnih arterij neodvisni napovedni dejavnik srčnožilne umrljivosti pri HD bolnikih (94), do podobne ugotovitve je v 5-letnem spremljanju 219 HD bolnikov prišel Kato s sodelavci (95). Tako je IMT karotidnih arterij označevalec okvare tarčnih organov in asimptomatske ateroskleroze v splošni in dializni populaciji, obenem pa uporabna za napoved srčnožilnih dogodkov pri bolnikih s KLO (92). Povečana IMT karotidnih arterij je povezana s prihodnjimi možganskožilnimi in srčnožilnimi dogodki (132).

Med dejavnike, ki igrajo glavno vlogo pri nastanku nenormalnega cirkadianega profila krvnega tlaka pri bolnikih s KLB in KLO prištevajo tudi hipervolemijo (37). Glede na hemodinamski učinek HD procedure so nekateri v primerjavi s prvim dnem po HD opazovali višje povprečne vrednosti krvnega tlaka drugi dan po HD (150), drugi pa te povezave niso našli (22,151), kar je sprožilo dvome v odvisnost krvnega tlaka od vnosa soli in kopičenja vode ali kopičenje tlačnih substanc kot je endotelin (127).

Za dober nadzor in urejenost krvnega tlaka pri HD bolnikih je potrebno skrbno ravnovesje med doseganjem ustreznega stanja volemije z ultrafiltracijami,

omejenim doprinosom teže med dvema HD in preudarnim predpisovanjem antihipertenzivnih zdravil (21).

Pri bolnikih s KLB je stalen presežek tekočine med glavnimi faktorji, ki vplivajo na krvni tlak in povzročajo AH, poleg tega pa je povezan z razvojem ekscentrične HLP kot posledice dilatacije levega prekata (134). Savage s sodelavci ugotavlja, da meddializne spremembe krvnega tlaka tudi pri bolnikih z očitno volumsko odvisno AH niso le neposredna posledica doprinosa teže med obema dializama (125). Zato meni, da je uravnavanje krvnega tlaka pri številnih HD bolnikih v veliki meri neodvisno od stanja volemije (134), kar pa je v neposrednem nasprotju s pogledi Charra, ki meni, da počasne, 8 ur dolge HD, uravnavajo krvni tlak pri 95% HD bolnikov brez potrebe po antihipertenzivnih zdravilih (5). Charra tudi meni, da je sodelovanje HD bolnikov pri omejitvi soli v prehrani za uravnavanje krvnega tlaka pomembnejše od sodelovanja pri omejevanju zaužitih tekočin (5).

V naši raziskavi smo ugotavljali statistično značilno povezavo med SVK in 48-urnim diastoličnim krvnim tlakom, ne pa tudi statistično pomembne vzročne povezave med premerom SVK in IMLP ali IMT. Povprečna vrednost izmerjene SVK na meddializni dan je bila v mejah normovolemije. Conlon s sodelavci (21) v raziskavi pri 35 HD bolnikih ni našel povezave med sistoličnim ali diastoličnim NAMKT ali ročno izmerjenim krvnim tlakom pred HD in pridobivanjem teže med dvema HD, pa tudi Kooman (22) in Rodby (151) s sodelavci v svojih raziskavah niso našli povezave med pridobivanjem teže med dvema HD ter porastom krvnega tlaka v meddializnem obdobju. Tako pri znatnem deležu bolnikov s KLO igrajo pomembno vlogo v kontroli krvnega tlaka drugi faktorji in ne samo volumen tekočine (134).

Savage s sodelavci v raziskavi pri 27 kroničnih nediabetičnih HD bolnikih ni ugotavljal nobene povezave med doprinosom teže med dvema HD in spremembo krvnega tlaka, opazoval pa je šibko povezavo med vrednostmi krvnega tlaka pred HD in IMLP (134). Tudi Nishikimi s sodelavci ugotavlja, da hipervolemija ne igra pomembne vloge v vzdrževanju AH ali v razvoju HLP pri HD bolnikih, pri katerih je volumen telesnih tekočin relativno dobro uravnavan (135). V naši predhodni raziskavi smo pri 86 HD bolnikih z multiplo regresijo ugotavljali vzročno povezavo med AH in premerom SVK, ki smo jo merili 3 ure po HD, bolniki pa prav tako v povprečju niso bili hipervolemični (52).



Santos s sodelavci je v svoji raziskavi pri 71 HD bolnikih ugotavljal, da je prevladujoč vzorec profila krvnega tlaka progresivno naraščanje krvnega tlaka v meddializnem obdobju in odsotnost nočnega padca krvnega tlaka (27). Enak vzorec je najbolj prevladujoč pri HD bolnikih (33-38), čeprav so v nekaterih raziskavah opazovali nespremenljiv profil krvnega tlaka v meddializnem obdobju (150-152) in ohranitev cirkadianega ritma krvnega tlaka pri izbranih skupinah HD bolnikov (151,152). Čeprav je Santos s sodelavci drugi meddializni dan opazoval značilen porast krvnega tlaka, pa ni bilo nobene statistično značilne povezave z porastom telesne teže (27). Tudi drugi raziskovalci niso dokazali povezave med porastom telesne teže in profilom meddializnega krvnega tlaka (22,59), čeprav je dobro znano, da je zdravljenje krvnega tlaka pri HD bolnikih v veliki meri povezano z uravnavanjem ekstracelularnega volumna (27). Ena izmed možnih razlag je, da številni HD bolniki jemljejo antihipertenzivna zdravila in imajo zato znižan periferni žilni upor, kar zmanjša volumsko odvisno komponento krvnega tlaka (27). Vendar tudi bolniki, ki niso jemali antihipertenzivnih zdravil, niso imeli statistično značilne povezave med doprinosom telesne teže in meddializnim krvnim tlakom (27). To lahko odraža individualne razlike odgovora krvnega tlaka na doprinos telesne teže, ki je lahko odvisen od različnih spremenljivk dela srca in žilnega upora (59). Druga možna razlaga je, da lahko dobimo značilne povezave med meddializnim krvnim tlakom in doprinosom teže le z več meritvami telesne teže v meddializnem obdobju (153).

Vloga meddializnega doprinosa teže in volumska preobremenitev v patofizioloških značilnostih AH pri HD bolnikih sta nasprotujoči. Več raziskav, v katerih so uporabili 24-urno NAMKT ni pokazalo povezave med meddializnim doprinosom teže in krvnim tlakom (21,23,151). Raziskava Rahmana s sodelavci pa je pri 5369 HD bolnikih prikazala meddializni doprinos teže kot pomemben dejavnik vpliva na krvni tlak pri HD bolnikih, saj je bil neodvisni napovednik srednjega arterijskega tlaka (154). V isti raziskavi so tudi ugotavljali, da so moški spol, kajenje in uporabna eritropoetina povezani z višjim krvnim tlakom (154). Tudi nesodelovanje, skrajševanje ali izpuščanje HD procedur je povezano z višjim krvnim tlakom.

Na podlagi obsežne analize obstoječe literature s številnimi raziskavami je očitno, da doslej nobena posamična raziskava ni odgovorila na vprašanje, ali je AH pri

dializnih bolnikih dejavnik tveganja za srčnožilne bolezni, poleg tega pa ni dokazala velikosti tega tveganja (124).

V analizi obstoječih raziskav se pojavlja veliko problemov, ki se nanašajo na več dejavnikov (124):

1. Krvni tlak kot dejavnik tveganja ni natančno merjen in opredeljen, kar vodi v regresijo, oslabitev in pristranost raziskave;

2. Pomanjkljivo upoštevanje antihipertenzivnih zdravil v statističnih modelih; znan je protektiven učinek antihipertenzivnih zdravil, ne glede na znižanje krvnega tlaka;

3. Pomanjkljivo upoštevanje funkcije srca: visoka prevalenca disfunkcije srca in koronarne arterijske bolezni z nasprotnim učinkom na krvni tlak kompleksno vpliva na posledice učinka krvnega tlaka na umrljivost;

4. Premajhno število bolnikov ali nezadostno časovno spremljanje bolnikov, da vidimo učinek AH kot dejavnik tveganja v splošni populaciji; običajno je potrebnih več let; večina dializnih raziskav je kratkotrajnih;

5. Sistolični in diastolični krvni tlak se preučujeta posebej; če jih v modelih preživetja ne obravnavamo skupaj, prezremo učinek pulznega tlaka, za katerega je znano, da pri bolnikih z in brez KLB napoveduje izhod bolnika;

6. Večina HD raziskav je prevalentnih in ne incidentnih kohort; nekatere raziskave ne poročajo ali so prevalentne ali incidentne; incidentne kohorte kažejo pomemben učinek krvnega tlaka kot dejavnik tveganja za srčnožilno obolevnost in umrljivost; izključevanje novih HD bolnikov lahko vodi v pristranske ocene pripisljivega tveganja AH;

7. Prisotni so lahko drugi dejavniki tveganja (npr. diabetes, starost in kajenje), ki z AH "tekmujejo" v povzročanju umrljivosti; prilagoditev teh spremenljivk, ki so močnejši dejavniki tveganja za srčnožilno umrljivost, lahko oslabi učinek AH kot dejavnik tveganja;

8. Večina raziskav poroča samo o celokupni umrljivosti; srčnožilna obolevnost, kot sta možganska kap in neusodni srčni infarkt sta pomembna dogodka, ki se v analizi pogosto prezreata;

9. Uporaba krvnega tlaka kot časovno odvisno spremenljivko lahko oslabi odnos dejavnika tveganja z dogodki; npr. padec krvnega tlaka ob srčnem popuščanju naj ne bi bil pripisovan prej obstoječi AH, če se krvni tlak smatra kot časovno odvisna spremenljivka;

Tako Agarwal opisuje priporočila za oblikovanje prihodnjih raziskav, ki bi nazorno prikazale razmerje med AH in srčnožilno obolevnostjo in umrljivostjo (124):

1. Najpomembnejše so natančne meritve krvnega tlaka; večina raziskav ni uporabila standardnih metod za merjenje krvnega tlaka; meddializno NAMKT zagotavlja podatke o krvnem tlaku prav tako kot model oz. vzorec kontrolnih krvnih tlakov;

2. Daljše spremljanje in zadostno število bolnikov; biološko pomembne spremenljivke kot so diabetes in kajenje morajo biti upoštevane v oblikovanju skladnosti spremenljivk;

3. Upoštevanje farmakološkega zdravljenja krvnega tlaka, kajti zdravljenje samo po sebi zagotavlja neodvisno srčnožilno zaščito;

4. Podatki o pomembnih spremenljivkah, ki znižujejo krvni tlak, vendar zvišujejo srčnožilno umrljivost (npr. srčno popuščanje); izhodiščni UZ srca zagotovi podatke o funkciji in strukturi srca;

5. Upoštevanje sistoličnih in diastoličnih krvnih tlakov v modelu, ki lahko ponudi tudi podatke o pulznem tlaku;

6. Stopnja umrljivosti (visoka stopnja umrljivosti ne dopušča zadostne izpostavljenosti dejavniku tveganja, da bi lahko ocenili pomen dejavnika tveganja, zato se priporoča izključitev bolnikov, ki imajo pričakovano preživetje <12 mesecev); raziskovanje populacije z majhnim tveganjem lahko prikrije škodljiv učinek AH;

7. Registrirana in izračunana naj bo celokupna in srčnožilna umrljivost ter neusodni srčnožilni dogodki;

8. V raziskavah naj pretežno sodelujejo incidentne kohorte, da se izognemo pristranskim ocenam;

9. Meritve netradicionalnih dejavnikov tveganja, ki so lahko pomembni v povzročanju aterosklerotičnih srčnožilnih dogodkov in vplivanju na krvni tlak (npr. homocistein, CRP, asimetrični dimetilarginin).

Glede na navedena priporočila Agarwala smo v naši raziskavi upoštevali skoraj vsa priporočila in sicer pod točkami 1, 3, 4, 7 in 9. Morda je v našo raziskavo zajeto manjše število bolnikov, vendar je bilo doslej objavljenih veliko raziskav, v katere je bilo vključenih še manj bolnikov. Povprečen čas spremljanja bolnikov v

naši raziskavi je več kot 43 mesecev, kar je več kot 3 leta in pol, 10 bolnikov smo spremljali približno 7 let. V statistični analizi smo upoštevali tako diabetes kot kajenje. Prav tako smo upoštevali priporočilo pod točko 5, analizirali smo tudi pulzni tlak, vendar statistično pomembne moči tega podatka nismo ugotavljali in ga zato nismo navajali. Glede priporočila pod točko 6 smo upoštevali priporočila o pričakovanem kratkotrajnem preživetju, saj smo izključili bolnike z maligno AH, klinično sliko akutnega koronarnega sindroma, alkoholizmom, maligno boleznijo in kronično vnetno boleznijo.

## 4.1. ZAKLJUČEK

AH je zelo pogosta pri bolnikih s KLO na HD. V naši raziskavi je bila prisotna pri 85,9% bolnikov pred in po HD, glede na 1-mesečno povprečje meritev pred in po HD pri 88,2% bolnikov, glede na povprečje meritev 48-urnega krvnega tlaka z NAMKT pa pri 81,2% bolnikov. Razlika v pogostnosti AH med HD bolniki je glede na različne meritve lahko posledica vpliva bele halje, bolnišničnega okolja ali nenatančnosti meritev z ročnim živosrebrnim manometrom.

AH je bila pri večini HD bolnikov kljub zdravljenju slabo urejena, saj je ne glede na zdravljenje z antihipertenzivnimi zdravili imelo povišane vrednosti krvnega tlaka glede na različne meritve v povprečju okoli 60% bolnikov.

Prevalenca »diperjev« je bila relativno majhna (27%).

Izolirana sistolična hipertenzija je bistveno pogostejša (22,3-57,6%) od izolirane diastolične hipertenzije (1,2-8,2%).

Prevalenca HLP je bila visoka (72,8%).

Umrljivost zaradi srčnožilnih vzrokov je bila višja (13/25 bolnikov; 52%) od umrljivosti zaradi drugih vzrokov (12/25 bolnikov; 48%); med umrlimi zaradi srčnožilnih vzrokov je bilo 76,9% »nediperjev«. Bolniki, ki so umrli zaradi srčnožilnih vzrokov, so imeli statistično značilno večjo debelino IMT karotidnih arterij, pa tudi pogosteje prisotne in večje število plakov.

1-mesečno povprečje sistoličnih krvnih tlakov po HD je vzročno povezano z IMLP, v analizi preživetja pa vrednosti teh meritev niso bile statistično pomembne.

Ugotavljali smo statistično značilno povezavo med IMT karotidnih arterij in starostjo, časom dialize ter prisotnostjo in številom plakov.

Z multiplo regresijo smo ugotavljali vzročno povezavo med IMLP in 48-urnim diastoličnim krvnim tlakom.

Z multiplo regresijo smo ugotavljali statistično pomembno vzročno povezavo med IMT karotidnih arterij in diastoličnim krvnim tlakom prvi in drugi dan NAMKT ter vrednostmi 48-urnih meritev diastoličnega krvnega tlaka.

Diastolični krvni tlak se je pokazal kot zelo pomemben dejavnik, saj je imel statistično značilen pomen tako v vzročni povezavi z IMLP in IMT karotidnih arterij kot v analizi preživetja.

Ugotavljali smo statistično značilno povezavo med SVK in 48-urnim diastoličnim krvnim tlakom, ne pa tudi statistično pomembne vzročne povezave med premerom SVK in IMLP ali IMT. Povprečna vrednost izmerjene SVK na meddializni dan je bila v mejah normovolemije.

Zaključek naše raziskave je, da 24- ali 48-urni NAMKT bolje kot meritve krvnega tlaka pred in po HD opredeli pomen in vlogo AH pri vplivu na srčnožilni izhod HD bolnikov.

## **4.2. ODGOVORI NA ZASTAVLJENE HIPOTEZE**

**1. Naključne meritve krvnega tlaka pri HD bolniku bodisi pred bodisi po HD ne odražajo dejanskega stanja krvnega tlaka in na podlagi teh meritev ni mogoče sklepati o bremenu AH pri posameznem HD bolniku.**

Posamične, naključne meritve krvnega tlaka pred ali po HD so se kot statistično pomembne pokazale le pri enostavni povezavi z IMLP. Na podlagi tega lahko sklepamo, da posamične meritve krvnega tlaka v dializnem centru ne zrcalijo prave slike bremena AH pri posameznem HD bolniku.

**2. Vrednotenje vpliva krvnega tlaka na asimptomatsko aterosklerozo (IMT karotidnih arterij) in IMLP ter srčnožilno umrljivost ni mogoče na podlagi posamičnih, enkratnih meritev krvnega tlaka, bodisi pred bodisi po HD.**

Posamične, enkratne meritve krvnega tlaka pred ali po HD niso pokazale nobene vzročne povezave z IMLP in IMT karotidnih arterij, prav tako pa ne vpliva na preživetje oz. srčnožilno umrljivost. Iz teh ugotovitev lahko sklepamo, da na podlagi enkratnih, posamičnih meritev krvnega tlaka pri HD bolniku ne moremo vrednotiti pomena krvnega tlaka pri njegovem vplivu na razvoj asimptomatske ter simptomatske ateroskleroze (okvara tarčnega organa in srčnožilna umrljivost).

**3. 1-mesečno povprečje meritev krvnega tlaka pri HD bolniku daje bolj natančen vpogled v dejansko stanje in povezanost s srčnožilno umrljivostjo ter dobro povezavo z IMLP in IMT karotidnih arterij.**

Glede na ugotovitve, da so se 1-mesečne povprečne vrednosti sistoličnih in diastoličnih krvnih tlakov pred in po HD pokazale kot statistično pomembne v povezavi z IMLP, 1-mesečno povprečje sistoličnih krvnih tlakov po HD kot statistično pomembno v vzročni povezavi z IMLP, 1-mesečno povprečje diastoličnih krvnih tlakov pred HD pa kot statistično pomembno v povezavi z

IMT karotidnih arterij, lahko sklepamo, da omogoča povprečje meritev krvnega tlaka v obdobju 1-meseca pri HD bolniku boljše vrednotenje vpliva krvnega tlaka na okvaro tarčnega organa in razvoj asimptomatske ateroskleroze. Nismo pa dokazali statistično pomembne povezave med 1-mesečnim povprečjem krvnih tlakov pred ali po HD ter srčnožilno umrljivostjo.

**4. Neinvazivno 24- ali 48-urno merjenje krvnega tlaka zajame pri posameznem HD bolniku največ meritev, ki odražajo dejansko stanje krvnega tlaka pri HD bolniku in najbolj prikazujejo povezavo s srčnožilno umrljivostjo, IMLP in IMT karotidnih arterij.**

24- in 48-urno NAMKT je bilo statistično pomembno povezano z IMLP ter IMT karotidnih arterij, 48-urni diastolični krvni tlaki pa vzročno z IMLP in IMT karotidnih arterij. Poleg tega so vrednosti diastoličnih krvnih tlakov prvi in drugi dan NAMKT ter vrednosti 48-urnih sistoličnih krvnih tlakov statistično pomembno vplivale na srčnožilno umrljivost. Te ugotovitve potrjujejo našo hipotezo, da so pri HD bolnikih 48-urne meritve krvnih tlakov z NAMKT tiste, ki pri teh bolnikih najbolj zrcalijo pomen in vpliv krvnega tlaka kot pomembnega dejavnika tveganja za razvoj asimptomatske ter simptomatske ateroskleroze (okvara tarčnega organa in srčnožilna umrljivost).



## 5. LITERATURA

1. Agarwal R, Lewis RR. Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1982-1989.
2. Salem MM. Hypertension in the hemodialysis population: A survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 461-468.
3. Agarwal R. Assessment of blood pressure in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2002; 15: 299-304.
4. Port FK, Hulbert-Shearon T, Wolfe RA, Bloembergen WE, Golper TA, Agodoa LY, et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 507-517.
5. Charra B. Control of blood pressure in long slow hemodialysis. *Blood Purif* 1994; 12: 252-258.
6. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 2000; 58: 2147-2154.
7. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61: 717-726.
8. Canella G, Paoletti E, Ravera G, Cassotana P, Araghi P, Mulas D, et al. Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 260-268.
9. Eknoyan G. On the epidemic of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease and progressive renal failure: a first step to improve the outcomes. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): S1-S4.
10. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'amico M, Del Vecchio L, Limido A, et al. Survival and development of cardiovascular disease by modality of treatment in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2411-2417.
11. Martin LC, Franco RJS, Gavras I, Matsubara BB, Okoshi K, Zanati SG, et al. Is 44-hour better than 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis? *Kidney Blood Press Res* 2006; 29: 273-279.
12. Zager P, Nikolich J, Raj DS, Tzamaloukas A, Campbell M. Hypertension in end-stage renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 279-283.

13. Ertürk S, Ertug AE, Ates K, Duman N, Aslan SM, Nergisoglu G, et al. Relationship of ambulatory blood pressure monitoring data to echocardiographic findings in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2050-2054.
14. Mailloux LU, Levey AS. Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 ( Suppl 3): S120-S141.
15. Locatelli F, Del Vecchio L, Manzoni C. Morbidity and mortality on maintenance haemodialysis. *Nephron* 1998; 80: 380-405.
16. Huisman RM, de Bruin C, Klont D, Smit AJ. Relationship between blood pressure during hemodialysis and ambulatory blood pressure in between dialyses. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1890-1894.
17. Mitra S, Chandna SM, Farrington K. What is hypertension in chronic hemodialysis? The role of interdialytic blood pressure monitoring. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2915-2921.
18. Mailloux LU. Hypertension in the dialysis patient. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 359-361.
19. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-1385.
20. Agarwal R. Role of home blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 682-687.
21. Conion PJ, Walshe JJ, Heinle SK, Minda S, Krucoff M, Schwab SJ. Predialysis systolic blood pressure correlates strongly with mean 24-hour systolic blood pressure and left ventricular mass in stable hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2658-2663.
22. Kooman JP, Gladziwa U, Bocker G, Wijnen JAG, Bortel LV, Luik AJ, et al. Blood pressure during the interdialytic period in hemodialysis patients: Estimation of representative blood pressure values. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 917-923.
23. Coomer RW, Schulman G, Breyer JA, Shyr Y. Ambulatory blood pressure monitoring in dialysis patients and estimation of mean interdialytic blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 678-684.
24. Rahman M, Griffin V, Heyka R, Hoit B. Diurnal variation of blood pressure; reproducibility and association with left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Blood Press Monit.* 2005; 10: 25-32.

25. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 561-569.
26. Charra B, Calemard M, Laurent G. Importance of treatment time, and blood pressure control in achieving long- term survival on dialysis. *Am J Nephrol* 1996; 16: 35-44.
27. Santos SF, Mendes RB, Santos CA, Dorigo D, Peixoto AJ. Profile of interdialytic blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003; 23: 96-105.
28. Peixoto AJ, Santos SF, Mendes RB, Crowley ST, Maldonado R, Orias M, et al. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 983-990.
29. National high blood pressure education program (NHBPEP) working group report on Ambulatory blood pressure monitoring.S.I.: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health Publication No. 90-3028,1990.
30. Tripepi G, Fagugli RM, Dattolo P, Parlongo G, Mallamaci F, Buoncristiani U, et al. Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and of night/day ratio in nondiabetic, cardiovascular events-free hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68: 1294-1302.
31. Baumgart P, Walgert P, Gemen S. Blood pressure elevation during the night in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation. *Nephron* 1991; 57: 293-298.
32. Amar J, Vernier I, Rossignol E, Bongard V, Arnaud C, Conte JJ, et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 2485-2491.
33. Townsend RR, Ford V. Ambulatory blood pressure monitoring: Coming of age in nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2279-2287.
34. Peixoto AJ, Sica DA. Ambulatory blood pressure monitoring in end-stage renal disease. *Blood Press Monit* 1997; 2: 275-282.
35. Mansoor GA, White WB. Ambulatory blood pressure monitoring is a useful clinical tool in nephrology. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 591-605.
36. Redon J, Oliver V, Zaragoza MD, Galindo MJ. Ambulatory blood pressure during diseases of the kidney. *Blood Press Monit* 1999; 4: 267-274.

37. Ritz E, Schwenger V, Zeier M, Rychlik I. Ambulatory blood pressure monitoring: Fancy gadgetry or clinically useful exercise? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1550-1554.
38. Schömig M, Schwenger V, Ritz E. Circadian rhythm of blood pressure in renal disease. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 490-494.
39. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cottini E, Giaccone G, et al. Prediction of left ventricular geometry by clinic, pre-dialysis and 24-h ambulatory BP monitoring in hemodialysis patients: CREED investigators. *J Hypertens* 1999; 17: 1751-1758.
40. Fagugli RM, Quintaliani G, Pasini P, Ciao G, Cicconi B, Pasticci F, et al. Blunted nocturnal blood pressure decrease and left-ventricular mass in hypertensive hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 91: 79-85.
41. Liu M, Takahashi H, Morita Y, Maruyama S, Mizuno M, Yuzawa Y, et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 563-569.
42. Agarwal R. How to diagnose hypertension in hemodialysis patients? *Minerva Urol Nefrol* 2002; 54: 149-156.
43. Cheigh JS. How well is hypertension controlled in hemodialysis patients? *Semin Dial* 1992; 5: 99-102.
44. Cheigh JS, Milite C, Sullivan J, Rubin A, Stenzel KH. Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 453-459.
45. Rahman M, Dixit A, Donley V, Gupta S, Hanslik T, Lacson E, et al. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 498-506.
46. De Leeuw PW. Pathophysiology of hypertension in patients on renal replacement therapy. *Blood Purif* 1994;12: 245-251.
47. Luik AJ, Charra B, Katzarski K, Habets J, Cheriex EC, Menheere PP, et al. Blood pressure control and hemodynamic changes in patients on long time dialysis treatment. *Blood Purif* 1998;16: 197-209.
48. Özkahya M, Töz H, Ünsal A, Ozerkan F, Asci G, Gürkün C, et al. Treatment of hypertension in dialysis patients by ultrafiltration: role of cardiac dilatation and time factor. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 218-221.

49. Remuzzi G. Sympathetic overactivity in hypertensive patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1360-1361.
50. Katzarski KS, Nisell J, Randmaa I, Danielsson A, Freyschuss U, Bergström J. A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 459-465.
51. Kirchner KA. Hypertension in hemodialysis patients: more questions than answers. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 577-578.
52. Ekart R, Hojs R. Acquired cystic kidney disease and arterial hypertension in hemodialysis patients. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118 Suppl 2: 17-22.
53. Cheriex EC, Leunissen KML, Janssen JHA, Mooy JMV, van Hooff P. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of »dry weight« in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:563-568.
54. Charra B, Laurent G, Chazot C, Calemard E, Terrat JC, Vanel T, et al. Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 2): 16-19.
55. Katzarski KS, Charra B, Luik AJ, Nissel J, Divino Filho JC, Leyboldt JK, et al. Fluid state and blood pressure control in patients treated with long and short haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 369-375.
56. Mailloux LU, Haley WE. Hypertension in the ESRD patient: Pathophysiology, therapy, outcomes and future directions. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 705-719.
57. Charra B, Bergström J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 720-724.
58. Scribner BH. Can antihypertensive medications control BP in haemodialysis patients: yes or no ? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2599-2601.
59. Luik AJ, van Kuijk W, Spek J, de Heer F, van Bortel LM, Schiffers PM, et al. Effects of hypervolemia on interdialytic hemodynamics and blood pressure control in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 466-474.
60. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
61. Morton CC: U.S. dialysis survival strategy. *Ann Intern Med* 1998; 128: 514-516.

62. Martin LC, Franco RJS, Gavras I, Matsubara BB, Garcia S, Caramori JT et al. Association between hypervolemia and ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1163-1169.
63. Locatelli F, Bommer J, London GM, Martin-Malo A, Wanner C, Yaqoob M, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 459-468.
64. U.S. Renal Data System: USRDS 1998 Annual Data Report, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, April 1998
65. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1606-1615.
66. Hojs R, Hojs-Fabjan T, Pečovnik-Balon B. Atherosclerosis in patients with end-stage renal failure prior to initiation of hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: A104.
67. Hojs R, Ekart R, Dvoršak B. Ateroskleroza pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo tik pred začetkom hemodializnega zdravljenja. In: Buturović- Ponikvar J, Bren A. eds. 2. slovenski nefrološki kongres z mednarodno udeležbo ob 30. letnici dialize in transplantacije ledvic v Sloveniji; Zbornik. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center, 2000, str.137-42.
68. Ekart R, Hojs R, Bevc S, Balon BP. Asymptomatic Atherosclerosis and hypertension in nondiabetic patients with chronic kidney disease. *Artif Organs* 2008; 32: 220-225.
69. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16-S23.
70. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: Suppl 1: S117-S131.
71. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 799-805.
72. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884-890.

73. Bennett WM, Kloster F, Rosch J, Barry J, Porter GA. Natural history of a asymptomatic coronary arteriographic lesions in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1978; 65: 779-784.
74. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-192.
75. U.S. Renal Data System: The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality study, Wave 2. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (2 Suppl 1): S67-S85.
76. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48: 820-826.
77. Hojs R. Carotid intima-media thickness and plaques in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2000; 9: 691-695.
78. London GM, Fabiani F. Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease: Echocardiographic insights. In: *Cardiac Dysfunction in Chronic Uremia*, edited by Parfrey PS, Harnett JD, Boston, Kluwer, 1992, pp 117-138
79. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1428-1434.
80. Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, LaPlante P, Barre P, Cartier P, et al. Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 214-234.
81. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853-906.
82. Hojs R, Ekart R, Dvoršak B. Atherosclerosis in patients with analgesic nephropathy treated with hemodialysis. *Nephrology* 2002; 7: 272-276.
83. Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, Landais P, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII,1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: Suppl 2: 7-35.
84. Hojs R, Dvoršak B, Ekart R. Carotid intima-media thickness and plaques in patients with chronic renal failure at the start of hemodialysis. *J Am Soc Nephrology*, ASN program and abstracts, 1998, 72A.

85. Burdick L, Periti M, Salvaggio A, Bertoli S, Mangiarotti R, Castagnone D, et al. Relation between carotid artery atherosclerosis and time on dialysis. A noninvasive study in vivo. *Clin Nephrology* 1994; 42: 121-126.
86. Savage T, Clarke AL, Giles M, Tomson CRV, Raine AEG. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2004-2012.
87. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Pannier B, Safar ME, Day M, et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600-608.
88. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, et al. Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case control study. *Circulation* 1990; 82: 1230-1242.
89. Salonen R, Seppanen K, Rauramaa R, Salonen JT. Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 788-792.
90. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
91. Hojs R. Carotid intima-media thickness and plaques in hemodialysis patients. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: Suppl 1: S 74.
92. Ekart R, Hojs R, Hojs-Fabjan T, Balon BP. Predictive value of carotid intima media thickness in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2005; 29: 615-619.
93. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2458-2464.
94. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3 Suppl 1): S76-S79.
95. Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 64:1472-1479.
96. London GM, Drüeke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678-1695.



97. Nichols WW, O'Rourke MF. Vascular impedance. In: McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretic, Experimental and Clinical Principles edited by Arnold E, London, Great Britain 1991: pp 276-278.
98. O'Rourke MF. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26: 2-9.
99. O'Rourke MF. Vascular impedance: The relationship between pressure and flow. In: *Arterial Function in Health and Disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982: pp 94-132 and pp 185-243.
100. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
101. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108: 7-13.
102. Mosterd A, D'Agostino R, Silberhatz H, Sytowski PA, Kannel WB, Grobbee DE, et al. Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med* 1999; 340: 1221-1227.
103. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286-290.
104. US Renal Data System. Causes of death: Annual Data Report, Bethesda, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health 1995; 14: 79.
105. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais S, Darne B, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759-2767.
106. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-354.
107. Greaves SC, Gamble GD, Collins JF, Whalley GA, Sharpe DN. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 768-776.

108. Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraisingham RC, Raine AE, Baker LR. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 724-728.
109. London GM, Fabiani F, Marchais SJ, De Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME, et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1987; 31: 973-980.
110. Chan CT, Floras JS, Miller JA, Richardson RM, Pierratos A. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61: 2235-2239.
111. Paoletti E, Cannella G. Arterial hypertension and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 58: Suppl. 1: S46-S51.
112. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, deSimone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-1558.
113. Parfrey PS, Harnett JD, Barre PE. The natural history of myocardial disease in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994; 2: 2-12.
114. Alpert MA. Cardiac performance and morphology in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003; 325: 168-178.
115. Birchem JA, Fraley MA, Senkottaiyan N, Alpert MA. Influence of hypertension on cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2005; 18: 391-395.
116. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Taylor R, Hand J, King A, et al. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 1990; 55: 114-120.
117. Instruction sheet for patient questionnaire. EDTA Registry 1994
118. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British hypertension society. *BMJ* 2000; 320: 1128-1134.
119. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, Fagard R. What is normal blood pressure on ambulatory monitoring? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 241-245.
120. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations concerning quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083.

121. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-618.
122. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J 3<sup>rd</sup>, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham Study. *Circulation* 1987; 75 (Suppl 1): I26-I33.
123. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-1406.
124. Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients—Past lessons and future opportunities. *Kidney Int* 2005; 67: 1-13.
125. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115: 291-297.
126. Sankaranarayanan N, Santos SF, Peixoto AJ. Blood pressure measurement in dialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 134-142.
127. Covic A, Goldsmith DJA. Ambulatory blood pressure monitoring in nephrology: focus on BP variability. *J Nephrol* 1999; 12: 220-229.
128. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, Cambareri F, Panuccio V, Candela V, et al. Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53: 1078-1084.
129. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: S1-S153.
130. Agarwal R, Andersen MJ, Bishu K, Saha C. Home blood pressure monitoring improves the diagnosis of hypertension in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 900-906.
131. Thompson AM, Pickering TG. The role of ambulatory blood pressure monitoring in chronic and end-stage renal disease. *Kidney Int* 2006; 70: 1000-1007.
132. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London G. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all cause mortality in end stage renal disease. *Hypertension* 1998; 32: 570-574.

133. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Pre- and postdialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 389-398.
134. Savage T, Fabbian F, Giles M, Tomson CRV, Raine AEG. Interdialytic weight gain and 48-h blood pressure in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2308-2311.
135. Nishikimi T, Minami J, Tamano K, Takahashi M, Numabe A, Futoo Y, et al. Left ventricular mass relates to average systolic blood pressure, but not loss of circadian blood pressure in stable hemodialysis patients: an ambulatory 48-hour blood pressure study. *Hypertens Res* 2001; 24: 507-514.
136. Elisaf M, Pappas H, Kalaitzidis R, Katopodis K, Theodorou J, Siamopoulos KG. Ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *J Hum Hypertens* 1996; 10 (Suppl 3): S43-S47.
137. Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM, Bower JD, Wood BC. Effects of normal hematocrit on ambulatory blood pressure in epoetin-treated hemodialysis patients with cardiac disease. *Kidney Int* 1999; 56: 253-260.
138. Harnett JD, Kent GM, Barre PE, Taylor R, Parfrey PS. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1486-1490.
139. Covic A, Goldsmith DJ, Georgescu G, Venning MC, Ackrill P. Echocardiographic findings in long-term, long-hour hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1996; 45: 104-110.
140. Neves PL, Silva AP, Bernardo I. Elderly patients in chronic hemodialysis: risk factors for left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 224-228.
141. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536.
142. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M, et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1855-1860.
143. Agarwal R, Brim NJ, Mahenthiran J, Andersen MJ, Saha C. Out-of-hemodialysis unit blood pressure is a superior determinant of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2006; 47: 62-68.

144. Farmer CKT, Goldsmith DJA. Nocturnal hypertension in dialysis patients. *Seminars in Dialysis* 1998; 11: 261-263.
145. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; ii: 397.
146. Perin PC, Maule S, Quadri R. Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 45-55.
147. Kurtner NG, Cardenas DD, Bower JD. Rehabilitation, aging and chronic renal disease. *Am J Phys Med Rehabil* 1992; 71: 97-101.
148. O'Shea JC, Murphy MB. Nocturnal blood pressure dipping: A consequence of diurnal physical activity blipping? *Am J Hypertens* 2000; 13: 601-606.
149. Covic A, Goldsmith DJA, Mititiuc I, Florea L, Covic M. Abnormal circadian blood pressure (BP) profile and not BP levels are associated with left ventricular dilatation and systolic dysfunction. *Nephrology* 1997; 3(SI): S157.
150. Chazot C, Charra B, Laurent G, Didier C, Vo Van C, Terrat JC, et al. Interdialysis blood pressure control by long haemodialysis sessions. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 831-837.
151. Rodby RA, Vonesh EF, Korbet SM. Blood pressures in hemodialysis and peritoneal dialysis using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 401-411.
152. van de Borne P, Tielemans C, Collart F, Vanherweghem JL, Degaute JP. Twenty-four-hour blood pressure and heart rate patterns in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 419-425.
153. Sorof JM, Brewer ED, Portman RJ. Ambulatory blood pressure monitoring and interdialytic weight gain in children receiving chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 667-674.
154. Rahman M, Fu P, Sehgal AR, Smith MC. Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 257-265.

## ZAHVALA

Najprej se zahvaljujem svojemu mentorju in velikemu učitelju prof.dr. Radovanu Hojsu, dr.med., svetniku, predstojniku Klinike za interno medicino UKC Maribor, ki mi je s svojim strokovnim in tenkočutnim humanim, pa velikokrat zelo odločnim pristopom ves čas nastajanja tega dela dajal podporo ter mi pomagal. Hvala za njegovo potrpežljivost in dragocen čas.

Veliko zahvalo sem dolžan tudi svoji družini - ženi Vandi ter hčeram Katarini, Veroniki in Barbari, ki so mi ves čas stale ob strani, me vzpodbujale, dajale oporo, čustven naboj ter nudile izjemno razumevajoč odnos. Gotovo so bile v času pisanja tega dela prikrajšane za marsikateri skupni trenutek družinske sreče.

Iskrena hvala tudi mojima staršema, ki sta me s svojimi besedami v času nastajanja tega dela prav tako velikokrat hrabrila, vzpodbujala in mi nudila podporo.

Iskrena hvala tudi prim. prof. dr. Bredi Pečovnik-Balon, dr.med., svetnici, predstojnici Oddelka za nefrologijo, ki mi je velikokrat z lepo besedo in razumevanjem dala dodatno vzpodbudo v več fazah pričujočega dela.

Zahvaljujem se osebju Oddelka za hemodializo in Oddelka za nefrologijo UKC Maribor, kolegom zdravnikom, diplomiranim medicinskim sestram in medicinskim sestram za pomoč pri operativni izvedbi te raziskave.

Lepa hvala tudi vsem bolnikom dializnega centra UKC Maribor, ki so s svojim sodelovanjem in potrpežljivostjo omogočili rezultate te raziskave.

**Članki, ki predstavljajo izhodišče ter osnovo doktorske dizertacije in so del raziskovanja v povezavi z doktorsko disertacijo:**

EKART, Robert, DVORŠAK, Benjamin, HOJS, Radovan, GORENJAK, Maksimiljan. Lipoprotein(a) pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, zdravljenih s kronično hemodializo = Lipoprotein(a) in patients with end-stage renal failure treated with maintenance hemodialysis.

*Zdrav Vestn (Tisk. izd.)*. [Tiskana izd.], julij-avgust 1999, letn. 68, št. 7/8, str. 429-432.

[COBISS.SI-ID[10421209](#)]

HOJS, Radovan, EKART, Robert, DVORŠAK, Benjamin. Atherosclerosis in patients with analgesic nephropathy treated with haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*, Dec. 2002, vol. 7, no. 6, str. 272-276.

JCRIF:0.244,SE(44/47),urology&nephrologyx:1.661

[COBISS.SI-ID[1115967](#)]

EKART, Robert, HOJS, Radovan, HOJS-FABJAN, Tanja, PEČOVNIK-BALON, Breda, DVORŠAK, Benjamin. Srčnožilne bolezni in kronična ledvična odpoved = Cardiovascular disease and chronic renal failure.

*Zdrav Vestn (Tisk. izd.)*. [Tiskana izd.], Mar. 2003, letn. 72, št. 3, str. 145-152.

[COBISS.SI-ID[1163071](#)]

HOJS, Radovan, EKART, Robert, HOJS-FABJAN, Tanja, PEČOVNIK-BALON, Breda, GORENJAK, Maksimiljan. Cardiac troponin T (cTnT) in hemodialysis patients with asymptomatic and symptomatic atherosclerosis. *Arch. med. res.*, 2005, vol. 36, no. 4, str. 367-371.

JCR IF: 1.382, SE (48/72), medicine, research & experimental, x: 2.81

[COBISS.SI-ID[2021183](#)]

EKART, Robert, HOJS, Radovan, HOJS-FABJAN, Tanja, PEČOVNIK-BALON, Breda. Predictive value of carotid intima media thickness in hemodialysis patients. *Artif. organs*, 2005, vol. 29, no. 8, str. 615-619.

JCRIF:1.946,SE(10/41),engineering,biomedical,x:1.64,SE(13/20),

transplantation x: 2.459

[COBISS.SI-ID [2191679](#)]

EKART, Robert, HOJS, Radovan. Acquired cystic kidney disease and arterial hypertension in hemodialysis patients. *Wien. klin. Wochenschr., Suppl.*, 2006, jg. 118, suppl. 2, str. 17-22.

JCR IF: 0.804

[COBISS.SI-ID [2312767](#)]

BEVC, Sebastjan, HOJS, Radovan, EKART, Robert, HOJS-FABJAN, Tanja. Atherosclerosis in hemodialysis patients: traditional and nontraditional risk factors. *Acta dermatovenerolog. Alp. Panon. Adriat.*, 2006, vol. 15, no. 4, str. 151-157.

[COBISS.SI-ID [2558271](#)]

EKART, Robert, HOJS, Radovan, BEVC, Sebastjan, PEČOVNIK-BALON, Breda. Asymptomatic atherosclerosis and hypertension in nondiabetic patients with chronic kidney disease. *Artif. organs*, 2008, vol. 32, no. 3, str. 220-225.

JCR IF (2006):1.903, SE (14/42), engineering, biomedical, x: 1.861, SE (14/19),

transplantation, x: 2.644

[COBISS.SI-ID [2891327](#)]



# ŽIVLJENJEPIS

## OSEBNI PODATKI

Ime in priimek: Robert EKART  
Datum rojstva: 24.12.1967  
Starši: oče: mag. Janez EKART, univ.dipl.ing.  
mati: Dragica EKART, univ.dipl.iur.  
Zakonsko stanje: poročen, žena Vanda-Viktorija EKART, univ.dipl.iur.  
Otroci: Katarina EKART,  
Veronika EKART  
Barbara EKART

Rodil sem se 24.12.1967 v Mariboru, očetu Janezu in mami Dragici. Imam sestro Aleksandro. Osnovno šolo sem obiskoval v Staršah in opravil vseh osem razredov z odličnim uspehom, končal sem jo leta 1982. Srednješolsko izobraževanje sem opravljal na Srednji zdravstveni šoli Juga Polak v Mariboru, ga končal leta 1986 in vse štiri letnike zaključil z odličnim uspehom. Nato sem odšel na 1-letno služenje vojaškega roka v JLA in sicer v Novi Sad in Jastrebarsko.

Po vrnitvi s služenja vojaškega roka sem v šolskem letu 1987/88 pričel študij medicine na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani in diplomiral 6.5.1994 s povprečno oceno vseh izpitov 8,19.

01.06.1994 sem se zaposlil v Splošni bolnišnici Maribor, opravil pripravništvo in sekundarijat, 01.04.1997 pa sem dobil odobreno specializacijo iz interne medicine.

Specialistični izpit iz interne medicine sem opravil 01.06.2001 in pridobil naziv specialist internist.

V šolskem letu 1997/98 sem se na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani vpisal na podiplomski magistrski študij in ga zaključil z zagovorom magisterija 14.3.2002. Naslov teme magisterija je bil: »Pridobljena cistična bolezen ledvic in arterijska hipertenzija pri hemodializnih bolnikih«.

V šolskem letu 2005/06 sem se vpisal na podiplomski študij Biomedicinska tehnologija na Medicinski fakulteti Univerze v Mariboru in leta 2007 je bila

sprejeta tema doktorske naloge »Pomen neinvazivnega 48-urnega merjenja krvnega tlaka pri hemodializnih bolnikih«.

17.02.2003 sem bil na Katedri za interno medicino Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani izvoljen v naziv asistenta za predmet interna medicina. Od takrat dalje sem bil doslej mentor številnim študentom 6. letnika splošne medicine Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani pri opravljanju vaj iz predmeta interna medicina. Zadnja 3 leta sodelujem tudi pri študentskih vajah iz fiziologije ledvic pri predmetu Fiziologija, 2.letnik splošne medicine Medicinske fakultete Univerze v Mariboru, zadnji 2 šolski leti pa kot mentor tudi pri vajah iz Internistične propedeutike za študente 3. letnika splošne medicine Medicinske fakultete Univerze v Mariboru.

Delam na Kliniki za interno medicino UKC Maribor, na Oddelku za hemodializo, na katerem sem bil od 01.06.2006-31.05.2007 imenovan za v.d. predstojnika, od 01.06.2007 pa za predstojnika Oddelka za hemodializo.

Ves čas sem se tudi strokovno izpopolnjeval na raznih strokovnih medicinskih kongresih, seminarjih, delavnicah zlasti iz področja nefrologije, dialize in hipertenzije, tako doma kot v tujini. Na omenjenih srečanjih sem že večkrat sodeloval tudi aktivno s posterjem. Poleg tega sem skupaj s sodelavci soavtor različnih strokovnih člankov v strokovnih medicinskih revijah v Sloveniji in tujini. Od leta 2007 dalje sem tudi sodelavec v republiški raziskovalni nalogi »Kronična ledvična odpoved - nov dejavnik tveganja za možgansko kap«.

20.3.1999 sem se poročil z Vando-Viktorijo Bračič, univ.dipl.iur. Sem oče treh hčera, Katarine, ki je rojena 18.3.1998, Veronike, ki je rojena 06.05.2001 in Barbare, ki je rojena 16.10.2002.