

Procjena anksioznosti i kvalitete života u bolesnika s arterijskom hipertenzijom

Aljinović, Ante

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:418704>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ante Aljinović

**PROCJENA ANSKIOZNOSTI I KVALITETE ŽIVOTA U BOLESNIKA S
ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM**

Diplomski rad

Akademska godina:

2023./2024.

Mentor:

dr. sc. Marko Kumrić, dr. med.

Split, srpanj 2024.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija	2
1.2. Klasifikacija	2
1.3. Dijagnoza	3
1.4. Epidemiologija	4
1.5. Patofiziologija	4
1.6. Komplikacije	6
1.7. Liječenje	6
1.7.1. Promjena životnog stila	6
1.7.2. Lijekovi	10
1.8. Prognoza	11
1.9. Simpatički živčani sustav	11
1.10. Anksioznost kao osobina ličnosti i anksioznost kao stanje	19
1.10.1. Anksioznost i simpatikus	20
1.10.2. Anksioznost kao osobina ličnosti i arterijski tlak	21
2. CILJEVI I HIPOTEZE	22
3. ISPITANICI I POSTUPCI	24
3.1. Ustroj studije i etička načela	25
3.2. Ispitanici	25
3.3. Postupci	25
3.4. Statistička analiza	26
4. REZULTATI	28
5. RASPRAVA	32
6. ZAKLJUČCI	36
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	38
8. SAŽETAK	52

9. SUMMARY	54
10. ŽIVOTOPIS	56

ZAHVALA

Na završetku ovog diplomskog rada, želim izraziti svoju iskrenu zahvalnost svima koji su mi pomogli i podržali me tijekom ovog zahtjevnog, ali izuzetno vrijednog putovanja. Prije svega, želim zahvaliti svom mentoru, dr. sc. Marku Kumriću, čija je stručnost, strpljenje i nesebična podrška bila neizmjerena inspiracija. Vaši savjeti i smjernice bili su ključni za dovršetak ovog rada i usmjerili su me prema akademskom uspjehu. Vaša predanost i posvećenost poslu potaknuli su me da nastavim i u najtežim trenucima. Posebnu zahvalu dugujem svojoj obitelji, koja je bila moj oslonac kroz cijelo moje obrazovanje. Moji roditelji, vaša ljubav, podrška i žrtve omogućili su mi da ostvarim svoje ciljeve. Hvala vam što ste uvijek vjerovali u mene i pružali mi neizmjernu emocionalnu i financijsku podršku. Mojim prijateljima i bližnjima, hvala vam što ste uvijek bili tu za mene i razumjeli me tijekom dugih noći rada i učenja. Isto tako zahvaljujem Republici Hrvatskoj na podršci i mogućnostima koje su omogućile ostvarenje ovog diplomskog rada. Također želim zahvaliti Bogu na snazi i milosti koje su mi pomogle da prevladam sve prepreke na ovom putu. Vaša prisutnost u mom životu dala mi je mir i hrabrost da nastavim dalje, čak i kada je bilo najteže. Na kraju, zahvaljujem sudbini što je povezala sve ove nevjerojatne ljude i prilike u mom životu. Vjerujem da ništa nije slučajno i da je svaka osoba i svaki događaj u mom životu imao svoju svrhu i značaj. Još jednom, hvala svima od srca. Bez vaše podrške, ovaj rad ne bi bio moguć i ništa ne bi bilo isto, harmonično kao sada.

POPIS KRATICA

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sustav

SNS – simpatički živčani sustav (engl. *sympathetic nervous system*)

AT – arterijski tlak

CVI – moždani udar (engl. *cerebrovascular insult*)

DASH – dijetetski pristupi zaustavljanju hipertenzije (engl. *dietary approaches to stop hypertension*)

KV – kardiovaskularni

MET – metabolički ekvivalent zadatka (engl. *metabolic equivalent of task*)

ACEi – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin converting enzyme inhibitors*)

ARB – blokatori receptora za angiotenzin

CCB – blokatori kalcijских kanala (engl. *calcium channel blockers*)

BB – beta-blokatori

MRA – antagonisti mineralokortikoidnih receptora

SGLT2i – inhibitori natrij-glukoza kotransportera (engl. *sodium glucose transport protein 2 inhibitors*)

TPO – ukupni periferni otpor

MSNA – mišićna simpatička živčana aktivnost (engl. *muscle sympathetic nerve activity*)

KMAT – kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka

SF-36 – upitnik kratke forme-36 (engl. *short form-36*)

STAI – upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (engl. *state-trait anxiety inventory*)

KVB – kardiovaskularna bolest

SAT – sistolički arterijski tlak

GUK – glukoza u krvi

1. UVOD

1.1. Definicija

Arterijska hipertenzija karakterizirana je trajnim povišenjem sistemskog arterijskog tlaka (1). Arterijski tlak se obično izražava kao vrijednost sistoličkog tlaka (tj. pritiska koji istisnuta krv vrši na stijenke arterija kada se srce kontrahira) i dijastoličkog tlaka (tlaka kada je srce relaksirano) (1). Vrijednosti hipertenzivnog tlaka definiraju se kao one razine arterijskog tlaka pri kojoj dobiti liječenja (bilo s intervencijama u načinu života ili lijekovima) nedvosmisleno nadmašuju rizike liječenja dokazano kliničkim ispitivanjima (2). Hipertenzijom se smatraju ambulantne vrijednosti sistoličkog tlaka od najmanje 140 mmHg i/ili vrijednosti dijastoličkog tlaka od najmanje 90 mmHg (2). Hipertenzija se definira kao primarna (prethodno znana kao esencijalna) i sekundarna (2). Sekundarna hipertenzija nastaje zbog specifičnih uzroka i pronalazimo je u malog dijela hipertenzivnih bolesnika, ali je prepoznavanje isto zbog terapijskih implikacija i prognoze (2). U ostatka bolesnika nalazimo primarnu hipertenziju, a podrijetlo iste ovisi o složenoj interakciji između genetske pozadine, brojnih okolišnih čimbenika i procesa starenja (3-5).

Pozitivna obiteljska anamneza česta je pojava u bolesnika s hipertenzijom, a nasljednost je procijenjena na 35% do 50% u većini studija (1). Hipertenzija predstavlja najčešći čimbenik rizika za kardiovaskularne incidente na kojeg se može djelovati (hemoragijski/ishemijski moždani udar, infarkt miokarda, iznenadna srčana smrt, zatajivanje srca, periferna arterijska bolest, kronična bubrežna insuficijencija) (1,6-9). Akumulirani dokazi upućuju na snažnu povezanost između hipertenzije i povećanog rizika od razvoja fibrilacije atrijske, a pojavljuju se i dokazi koji povezuju rano povišenje arterijskog tlaka s povećanim rizikom od kognitivne deterioracije i demencije (10-12).

1.2. Klasifikacija

Prema važećim smjernicama krovnih europskih strukovnih udruženja, preporuka je klasificirati arterijski tlak u jednu od sljedećih kategorija: optimalan, normalan, visoko normalan ili hipertenzija (stupnja 1-3) (Tablica 1) (2).

Tablica 1. Klasifikacija arterijskog tlaka (mmHg) prema važećim europskim smjernicama.

KATEGORIJA	SISTOLIČKI ARTERIJSKI TLAK (mmHg)		DIJASTOLIČKI ARTERIJSKI TLAK (mmHg)
Optimalan	<120	i	<80
Normalan	120-129	i	80-84
Visoko-normalan	130-139	i/ili	85-89
Stupanj 1 hipertenzije	140-159	i/ili	90-99
Stupanj 2 hipertenzije	160-179	i/ili	100-109
Stupanj 3 hipertenzije	≥180	i/ili	≥110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥140	i	<90
Izolirana dijastolička hipertenzija	<140	i	≥90

(Preuzeto i prilagođeno prema: Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, i sur.; 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41:1874-2071.)

1.3. Dijagnoza

S obzirom na to da arterijski tlak pokazuje znatne intraindividualne varijacije, dijagnoza hipertenzije ne smije se temeljiti na samo jednom mjerenju arterijskog tlaka tijekom jednog posjeta ordinaciji, osim ako je arterijski tlak znatno povišen (npr. hipertenzija stupnja 3) i postoji jasan dokaz hipertenzijom induciranih organskih oštećenja (npr. hipertenzivna retinopatija s eksudatima i krvarenjima ili bubrežno oštećenje). U svih ostalih bolesnika, indicirana su mjerenja arterijskog tlaka u više navrata tijekom ponavljanih posjeta ordinaciji kao strategija za potvrđivanje trajnog povišenja arterijskog tlaka, kao i za klasifikaciju stupnja hipertenzije (2).

Broj posjeta i vremenski razmak između posjeta varira ovisno o težini hipertenzije, a odnos je obrnuto proporcionalan. Stoga, značajnije povišenje arterijskog tlaka (npr. drugi stupanj ili više) zahtijeva manje posjeta i kraće vremenske intervale između posjeta (tj. nekoliko dana ili tjedana), ovisno o stupnju povišenja arterijskog tlaka i o tome postoje li dokazi kardiovaskularne bolesti ili hipertenzijom induciranog organskog oštećenja. S druge strane, u bolesnika s hipertenzijom prvog stupnja, razdoblje ponavljanih mjerenja može se produljiti na

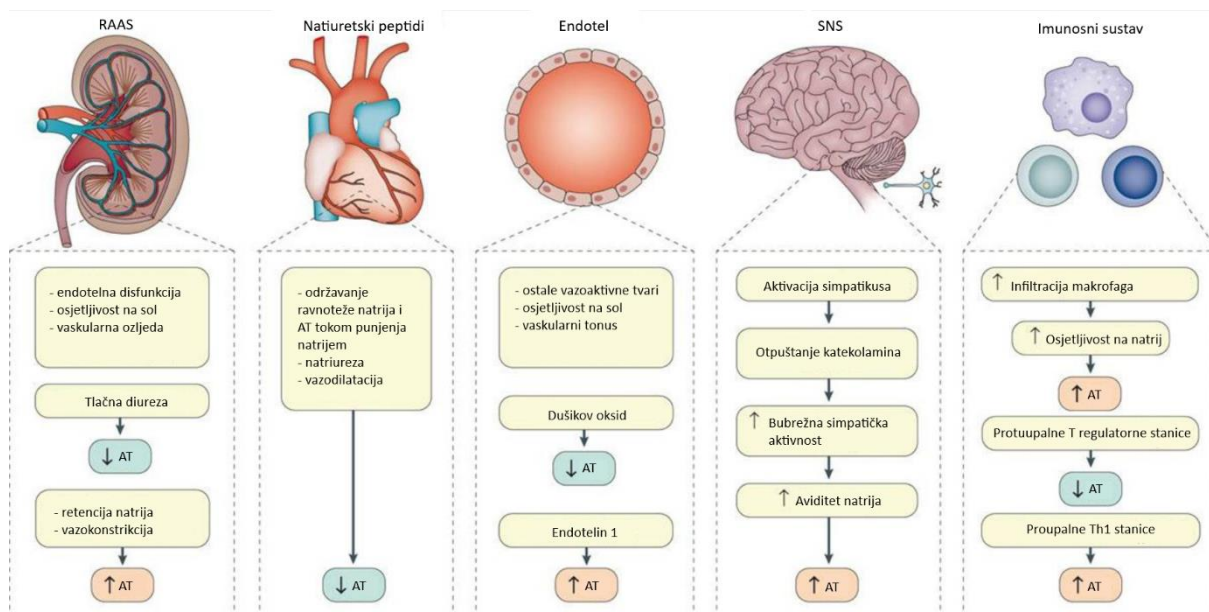
nekoliko mjeseci (2). Važeće smjernice također podupiru upotrebu kućnih mjerenja arterijskog tlaka kao alternativnu strategiju ponavljanim ambulantnim mjerenjima za potvrdu dijagnoze hipertenzije ukoliko su ta mjerenja logistički i ekonomski izvediva (13).

1.4. Epidemiologija

Procjenjuje se da 1,28 milijardi odraslih osoba u dobi od 30 do 79 godina diljem svijeta ima hipertenziju, s prevalencijom od preko 150 milijuna bolesnika u srednjoj i istočnoj Europi, a većina (dvije trećine) živi u zemljama s niskim i srednjim prihodima. Ukupna prevalencija hipertenzije u odraslih varira između 30 i 45%, uz spolnu razdiobu od 34% oboljelih muškaraca odnosno 30% oboljelih žena, slične brojke su i u Republici Hrvatskoj (14,15). Hipertenzija postaje sve učestalija s godinama, s prevalencijom višom od 60% u osoba starijih od 60 godina (14). Navedena povezanost mogla bi se objasniti činjenicom da su stariji bolesnici dulje vremena izloženi brojnim okolišnim čimbenicima koji postupno povećavaju arterijski tlak tijekom vremena, npr. prekomjerna konzumacija natrija, nedovoljan unos kalija iz hrane, prekomjerna tjelesna masa i pretilost, unos alkohola i tjelesna neaktivnost (1).

1.5. Patofiziologija

Arterijski tlak određen je nekolicinom parametara kardiovaskularnog sustava, uključujući udarni volumen srca (volumen krvi istisnut tijekom jedne sistole), krutost arterija te periferni otpor koji je ovisan o složenoj interakciji između krvi, krvnih žila i neurohumoralnog sustava (1). Održavanje fizioloških razina arterijskog tlaka uključuje složeno međudjelovanje različitih elemenata integriranog neurohumoralnog sustava koji uključuje renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS), ulogu natriuretskih peptida i endotela, simpatički živčani sustav i imunološki sustav (Slika 1) (1). Poremećaj ili ometanje čimbenika uključenih u kontrolu arterijskog tlaka u bilo kojem od ovih sustava može izravno ili neizravno dovesti do povećanja prosječnog arterijskog tlaka, varijabilnosti arterijskog tlaka ili oboje, s vremenom rezultirajući oštećenjem ciljnih organa i kardiovaskularnim incidentima (16).



Slika 1. Glavni neuroendokrini sustavi uključeni u regulaciju arterijskog tlaka. Kratice: RAAS: renin-angiotenzin-aldosteron sustav, SNS: simpatički živčani sustav, AT: arterijski tlak.

(Preuzeto i prilagođeno prema: Oparil S, Acelayado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, i sur. Hypertension. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18014).

Primarna hipertenzija uključuje više vrsta gena; aleli nekoliko gena povezani su s povećanim rizikom od razvoja primarne hipertenzije i prisutni su u gotovo svim slučajevima s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Ova genetska predispozicija, zajedno s nizom okolišnih čimbenika, kao što su visok unos Na^+ , loša kvaliteta spavanja ili opstruktivna apneja tijekom spavanja, prekomjerni unos alkohola i stres doprinose razvoju hipertenzije (16-18). Vjerojatnost razvoja hipertenzije raste starenjem, zbog progresivnog ukrućivanja arterijske stijenke uzrokovane, između ostalih čimbenika, polaganim razvojem promjena u vaskularnom kolagenu i povećanom aterosklerozom. Te promjene djelujući sinergistički dovode do povećanja sistemskog vaskularnog otpora, glavne hemodinamske abnormalnosti odgovorne za povišenje arterijskog tlaka u gotovo svih hipertenzivnih pacijenata (19-21).

1.6. Komplikacije

U bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom u više velikih populacijskih ispitivanja utvrđene su brojne komplikacije: zatajivanje srca, ishemijska bolest srca, moždani udar (engl. *cerebrovascular insult*, CVI), hipertenzivna encefalopatija, akutno i kronično zatajenje bubrega, bolest perifernih arterija, fibrilacija atrija, aneurizma aorte, smrt (obično zbog koronarne bolesti srca, vaskularne bolesti ili moždanog udara), sljepoća, zamućen pogled, demencija, anksioznost, glavobolja, vrtoglavica, epistaksa i mnoge druge (2,7). U istraživanju Rapsomanikija i sur. iz 2014. koje je uključivalo podatke 25 milijuna elektroničkih medicinskih zapisa bolesnika starijih od 30 godina sa kardiovaskularnim bolestima zabilježena su ukupno 83.098 kardiovaskularna događaja. Najčešća patologija bila je infarkt miokarda (13,27%) uz bliske vrijednosti zatajenja srca (12,56%) i stabilne angine (12,45%). Od češćih zatim su slijedile tranzitorna ishemijska ataka (10,55%), bolest perifernih arterija (10,13%), ishemijski CVI (5,21%), nestabilna angina (4,98%), smrt od koronarne bolesti (4,41%), iznenadna srčana smrt (2,83%), aneurizma abdominalne aorte (2,72%), intracerebralno krvarenje (1,97%) i subarahnoidalno krvarenje (1%) (7).

1.7. Liječenje

1.7.1. Promjena životnog stila

Usvajanje načina života koji je zdrav za srce temeljno je važan pristup za sprječavanje ili odgađanje pojave hipertenzije, smanjenje povišenih vrijednosti arterijskog tlaka i smanjenje kardiovaskularnog rizika (22). Pojedinci sa zdravim životnim navikama imaju približno 4-5 mmHg niži arterijski tlak od osoba s „nezdravim“ životnim navikama bez obzira na temeljni genetski rizik za arterijski tlak (23). Nadalje, mjere zdravog načina života mogu povećati učinak farmakoloških intervencija na snižavanje arterijskog tlaka i smanjiti broj lijekova potrebnih za kontrolu arterijskog tlaka (24-27).

Međutim, promjene načina života nikada ne bi smjele odgoditi početak terapije lijekovima u bolesnika u kojih je dokumentiran zaštitni učinak antihipertenziva, a povezane dobrobiti zahtijevaju sniženje arterijskog tlaka koje se ne može postići samo promjenama načina života (2). Iako su dokazi u velikoj mjeri ograničeni na opservacijske studije i meta-analize istih, čini se da većina intervencija vezanih uz način života imaju koristi za zdravlje srca koje nadilaze dobrobiti povezane samo s učinkom istih na arterijski tlak (2). Najvažnije i dobro

utvrđene učinkovite intervencije u životnim navikama za koje se pokazalo da smanjuju preuranjeni kardiovaskularni morbiditet i mortalitet su gubitak težine, DASH dijeta (engl. *dietary approaches to stop hypertension*), smanjenje unosa soli, povećanje unosa kalija, redovita tjelesna aktivnost i strukturirano vježbanje i umjerena konzumacija alkohola (27-40). Osim toga, prestanak pušenja i druge mjere vezane uz životni stil također su važne ne samo za vrijednosti arterijskog tlaka već i općenito za održavanje kardiovaskularnog zdravlja. Zabilježeno je da različite druge nefarmakološke intervencije (npr. prehrambene komponente poput polifenola, kave i čaja ili terapije za smanjenje stresa) snižavaju arterijski tlak, ali opseg i/ili kvaliteta podupirućeg kliničkog iskustva manje su robusni i uvjerljivi (2).

1.7.1.1. Smanjenje tjelesne mase

Meta-analiza je pokazala da niskokalorična dijeta u odraslih s prehipertenzijom dovodi do smanjenja sistoličkog tlaka za 6,5 mmHg i dijastoličkog za 4,6 mmHg nakon niskokalorične dijeta (41). U bolesnika s hipertenzijom, niskokalorična dijeta bila je najefikasnija među svim intervencijama u stilu života za snižavanje sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka (41). Analogno tome, meta-analiza randomiziranih kontroliranih ispitivanja dalje je zaključila kako svaki kilogram gubitka tjelesne mase rezultira smanjenjem sistoličkog i dijastoličkog tlaka za približno 1 mmHg (27). Nadalje, smanjenje tjelesne mase uzrokuje slabljenje stresogenih čimbenika kao što je simpatička aktivacija i 15% niži mortalitet od svih uzroka bez obzira na dob (42,43). Umjeren gubitak težine stoga je ključna preporuka i idealno bi ga trebalo postići kombinacijom niskokalorične prehrane i tjelovježbe (2).

1.7.1.2. Smanjenje unosa natrija

Postoje snažni dokazi o povezanosti između visoke konzumacije natrija i povišenog arterijskog tlaka u cjelokupnoj populaciji i hipertenzivnim pacijentima (2). Nadalje, odnos između prehrane s ograničenim unosom natrija i poboljšane kontrole arterijskog tlaka široko je prepoznat u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima i potvrđen meta-analizama (44,45). Također, zabilježeno je da ograničenje unosa natrija snižava arterijski tlak u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom i smanjuje broj lijekova potrebnih za postizanje kontrole hipertenzije (2). Jedna meta-analiza je utvrdila da intervencije koje ograničavaju unos natrija na <100 mmol (5,8 g soli dnevno) rezultiraju prosječnim smanjenjem sistoličkog i dijastoličkog tlaka od približno 5/2 mmHg u bolesnika s hipertenzijom (46). Nadalje, utvrđeno je da je ponderirano smanjenje unosa natrija hranom s oko 3,6 g/dan na oko 2,7 g/dan povezano s približno 18-26% smanjenjem incidencije kardiovaskularne bolesti (2).

1.7.1.3. Povećan unos kalija

Kalij u prehrani povezan je s arterijskim tlakom i hipertenzijom, s nedavnim podacima koji upućuju na odnos u obliku slova U, što ukazuje da je adekvatan unos kalija poželjan za postizanje niže razine arterijskog tlaka, ali da treba izbjegavati pretjerani unos kalija (30,47). Tipični učinak snižavanja arterijskog tlaka uslijed primjene kalijevog klorida od 60 mmol (1380 mg) bio je oko 2 odnosno 4-5 mmHg u odraslih s normotenzijom i hipertenzijom, iako učinak na arterijski tlak može biti i do dvostruko veći u osoba koje konzumiraju hranu bogatu natrijem (48). Velika nedavna randomizirana kontrolirana studija Salt Substitution and Stroke Study (SSaSS) izvijestila je da povećanje unosa kalija kao zamjene za natrij, tj. zamjena 25% natrijevog klorida s kalijevim kloridom u soli, smanjuje rizik od moždanog udara, bolesti i smrti u pacijenata s povećanim KV rizikom (49). Budući da su dijete bogate kalijem uglavnom zdrave za srce, daje im se prednost u odnosu na upotrebu tableta za nadoknadu kalija. Dobri izvori kalija u prehrani uključuju voće i povrće, kao i nemasne mliječne proizvode, odabranu ribu i meso, orašaste plodove i proizvode od soje. Četiri do pet porcija voća i povrća obično će osigurati 1500 do >3000 mg kalija. Isto se može postići dijetom kao što je DASH dijeta, koja je također bogata kalijem (2).

1.7.1.4. Povećanje razine dnevne tjelesne aktivnosti i redovita tjelovježba

Povećanje tjelesne aktivnosti na 10 metaboličkih ekvivalenata zadatka (engl. *metabolic equivalent of task*, MET) tjedno (što odgovara preporučenoj minimalnoj razini tjelesne aktivnosti od 150 min tjedno), smanjuje rizik od razvoja hipertenzije za 6% (50). Osim toga, povoljan učinak strukturirane tjelovježbe na snižavanje arterijskog tlaka opetovano je pokazan u randomiziranim kontroliranim studijama, posebno kada je usmjeren na dinamičku aerobnu vježbu, ali također, iako u manjoj mjeri, nakon dinamičkog treninga s otporom i statičkih izometričkih vježbi (24,34,36,37,51). Smanjenje arterijskog tlaka je dokumentirano bez obzira na dob, spol ili etničku pripadnost (52). Prosječna sniženja sistoličkog tlaka uz aerobne vježbe su približno 2-4 i 5-8 mmHg u odraslih bolesnika s normotenzijom, odnosno hipertenzijom (53). Što se tiče intenziteta vježbanja, za prevenciju i liječenje hipertenzije preporučuje se aerobna vježba umjerenog intenziteta (40-60% rezerve frekvencije srca) (35). Konačno, tjelesno aktivan stil života i redovita tjelovježba imaju pozitivne učinke na mnoge druge nepovoljne zdravstvene ishode i čimbenike kardiovaskularnog rizika u svim dobnim i rodnim te u svim kategorijama stupnjevanja arterijskog tlaka (54).

1.7.1.5. Umjerenost u unosu alkohola

Važna meta-analiza koja je uključila 36 randomiziranih kontroliranih ispitivanja s ukupno 2865 sudionika (14% žena) utvrdila je da je smanjenje alkohola blizu apstinencije povezano sa smanjenjem sistoličkog/dijastoličkog tlaka za 3,3/2,0 mmHg (38). Čini se da je korist dosljedna u ispitivanjima, ali je ograničena na osobe koje piju do 3 pića dnevno (što odgovara unosu od oko 42 g alkohola dnevno). Učinak ovisan o dozi primijećen je osobito u onih koji često piju, tj. u ljudi koji piju 6 pića dnevno i smanje unos alkohola za oko 50% (na tri pića dnevno) dovodeći do smanjenja sistoličkog/dijastoličkog tlaka od približno 5,5/4,0 mmHg (38). Umjerenost u unosu alkohola i potpuna apstinencija u osoba koje konzumiraju pića koja sadrže alkohol općenito se preporučuju za poboljšanje kontrole arterijskog tlaka i općeg zdravlja (2).

1.7.1.6. Prestanak pušenja

Pušenje je najveći pojedinačni uzrok smrti koji se može spriječiti i poznato je da značajno povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti (55). U usporedbi s nepušačima, pušači češće imaju maskiranu hipertenziju (56). Budući da je pušenje cigarete popraćeno aktivacijom simpatičkog živčanog sustava i produljenim povećanjem arterijskog tlaka (oko 30 minuta), usponi i padovi arterijskog tlaka također povećavaju varijabilnost arterijskog tlaka tijekom dana (56). Osim toga, pušenje može oslabiti učinak nekih antihipertenziva, tj. beta blokatora, na snižavanje arterijskog tlaka (57).

1.7.1.7. Bolje upravljanje stresom

Stres i anksioznost povezani su s povećanim rizikom od hipertenzije i kardiovaskularnih događaja (58). Pacijenti s mentalnim distresom mogu razviti iznenadni porast arterijskog tlaka, koji se može normalizirati kada poremećaj prestane (58). Sve više dokaza također povezuje izloženost intenzivno traumatičnim životnim događajima s povećanim rizikom od hipertenzije (58). Nedavne meta-analize ukazuju na obećavajuće mogućnosti intervencija na smanjenje stresa i to ne samo da smanje stres i promjene raspoloženja, već i sistolički/dijastolički tlak, iako je kvaliteta dokaza niska (41). Primjerice meditacija i kontrola disanja kroz npr. jogu se smatra jednom od boljih intervencija za smanjenje stresa i snižavanje arterijskog tlaka, iako su magnitude njihova učinka manje u usporedbi s glavnim intervencijama u načinu života (41,59).

1.7.2. Lijekovi

Pet glavnih klasa lijekova preporučeni su kao lijekovi prve linije za liječenje hipertenzije: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACEi), blokatori receptora za angiotenzin (ARB), blokatori kalcijevih kanala (engl. *calcium channel blockers*, CCB), tiazidi/diuretici slični tiazidima i beta-blokatori (BB). Međutim, preporuke uključuju dva posebna ponderiranja unutar ove skupine klasa lijekova. Prvo, uporaba inhibitora renin angiotenzin aldosteronskog sustava (RAAS) (ACEi ili ARB), ako nije kontraindicirana, smatra se uobičajenom komponentom opće strategije liječenja. Drugo, uporaba BB-a ograničena je na posebna klinička stanja ili situacije (2). Na temelju randomiziranih kontroliranih ispitivanja i meta-analiza istih zaključeno je da navedeni lijekovi učinkovito smanjuju sistolički/dijastolički tlak, više smanjuju glavne specifične teške komplikacije povezane s hipertenzijom u usporedbi s placebom i postižu općenito sličan ili samo malo drugačiji učinak na kombinirani rizik od glavnih kardiovaskularnih ishoda i smrtnosti kada se daju kao početni korak liječenja, iako s nekim razlikama za neke specifične ishode (slabija prevencija moždanog udara BB-ima i ACE-inhibitorima, slabija prevencija srčanog zatajivanja CCB-ima i veća prevencija srčanog zatajivanja tiazidskim diureticima) (2).

Smjernice Europskog kardiološkog društva iz 2023. također naglašavaju manje pouzdanu ulogu drugih antihipertenzivnih lijekova (alfa-blokatori, lijekovi sa središnjim djelovanjem i antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA)), jer su ti lijekovi manje proučavani u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima temeljenim na ishodu ili je poznato da su povezani s većim rizikom od nuspojava. Ovi lijekovi mogu biti korisni dodaci glavnim antihipertenzivima, u nekim specifičnim slučajevima ili kada se arterijski tlak ne može kontrolirati različitim kombinacijama glavnih klasa lijekova. Štoviše, smjernice spominju nove skupine lijekova, kao što su inhibitori SGLT2 (engl. *sodium glucose transport protein 2 inhibitors*, SGLT2i) i nesteroidni MRA, koji su postali dostupni i pokazuju učinke snižavanja arterijskog tlaka. Ovi učinci mogu biti manje izraženi od onih klasičnih antihipertenzivnih lijekova, ali sada postoje čvrsti dokazi iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja da smanjuju kardiovaskularni rizik i bubrežne događaje u bolesnika s šećerne bolesti tipa 2 i, u slučaju SGLT2i, u bolesnika bez šećerne bolesti.

1.8. Prognoza

Meta-analize velikih studija također su pokazale rastući rizik od krvožilnih bolesti s porastom sistoličkog i dijastoličkog tlaka, s udvostručenjem rizika smrti od srčanih bolesti i moždanog udara s porastom sistoličkog tlaka od 20 i dijastoličkog tlaka od 10 mmHg (60). Procjena 10-godišnjeg kardiovaskularnog rizika bolesnika vrši se pomoću SCORE2 (bolesnici <70 godina) i SCORE2-OP (bolesnici ≥70 godina) tako da se prvo odabere ispravna grupa zemalja i njezina odgovarajuća tablica stratifikacije rizika. Unutar tablice rizik se procjenjuje na temelju spola, dobi, razine sistoličkog tlaka, statusa pušenja i razine ne-HDL kolesterola (ukupni kolesterol – HDL kolesterol). Također se za procjenu kardiovaskularnog rizika koristi stupanj hipertenzijom-induciranog oštećenja organa, koji je obično visok kad je prisutno (2). Prognoza ovisi o liječenju arterijskog tlaka i povoljna je samo ako se postigne odgovarajuća kontrola. Međutim, komplikacije se mogu razviti i u liječenih bolesnika jer je hipertenzija progresivna bolest.

1.9. Simpatički živčani sustav

Iako je primarno prepoznat po svojoj ulozi u posredovanju odgovora 'bori se ili bježi', simpatički dio autonomnog živčanog sustava neophodan je za održavanje homeostaze. Simpatički aksoni inerviraju periferne organe i tkiva u cijelom tijelu kako bi kontrolirali različite fiziološke procese, uključujući minutni volumen srca, tjelesnu temperaturu, razinu glukoze u krvi, imunološku funkciju kako u bazalnim uvjetima tako i kao odgovor na vanjske stresore poput hladnoće ili opasnosti (61,62). Simpatički živčani sustav sastoji se od dvije populacije neurona, preganglijskih i postganglijskih simpatičkih neurona koji su anatomski organizirani u nizu i povezani sinaptički.

Preganglijski neuroni nalaze se u intermediolateralnoj kolumni na torakalnoj i lumbalnoj razini leđne moždine i produžuju svoje aksone preko ventralnih korijenova kako bi se povezali s postganglijskim neuronima koji leže u paravertebralnim ganglijima koji se nalaze u bilateralnim lancima duž rostro-kaudalne osi ili u prevertebralnim ganglijima koji se nalaze između lanaca i perifernih tkiva (63). Paravertebralni ganglijski neuroni šalju aksonalne projekcije za inervaciju zjenice, srca, dišnog sustava, krvnih žila i egzokrinih žlijezda lica, trupa i udova, dok prevertebralni neuroni inerviraju abdominalne, zdjelne i perinealne organe (61,64). Simpatički gangliji također sadrže satelitsku gliju, slabo poznatu glijalnu populaciju,

koja tvori čvrsti omotač oko tijela neurona, dendrita i sinapsi te ima predložene funkcije u morfogenezi i aktivnosti neurona (65). Dobro je utvrđeno da simpatički preganglijski neuroni koriste acetilkolin kao neurotransmiter dok postganglijski neuroni oslobađaju uglavnom noradrenalin, izuzev onih koji inerviraju znojne žlijezde te luče acetilkolin (63).

Postoji više razina simpatičkog živčanog sustava što uključuje: 1. centralnu regulaciju aktivnosti SNS-a (engl. *sympathetic nervous system*) u različitim regijama, 2. ganglijski prijenos, 3. presinaptičku modulaciju otpuštanja norepinefrina (i drugih pretpostavljenih neurotransmitera) na postganglijskom neuroefektorskom spoju, 4. klirens i ponovnu pohranu neurotransmitera, 5. adrenergičke receptore i 6. odgovor efektor (66,67). Kao rezultat ovih složenosti, ne postoji "ukupna" ili "generalizirana" aktivnost ili tonus SNS-a, a ne može se ukupno procijeniti aktivnost SNS-a niti jednom metodom. Svaka se metoda mora procijeniti prema njezinim snagama i ograničenjima te prema željenom uvidu (68). Ta činjenica nas dovodi do rasprave o prednostima i ograničenjima dviju metoda koje su uvelike unaprijedile razumijevanje simpatičkog živčanog sustava u ljudi u posljednjih 35 godina: a) metoda razrjeđivanja izotopa norepinefrina za mjerenje regionalnog i ukupnog prelijevanja norepinefrina i b) izravna intraneuralna mikroneurografska mjerenja postganglijske eferentne aktivnosti simpatičkog živca na skeletne mišiće. Iako svaka od ovih metoda ima svoja ograničenja, obje metode su se pokazale vrlo komplementarnim i primarno su odgovorne za ogroman napredak u razumijevanju promjena simpatičkog živčanog sustava kod hipertenzije u ljudi, često na načine koji trenutno nisu dokazani korištenjem dostupnih tehnika na pokusnim životinjama (68).

a) Regionalno i ukupno prelijevanje noradrenalin

Navedena metoda uključuje infuziju malih doza radioaktivno obilježenog noradrenalina i predstavlja pristup koji prevladava nekoliko ograničenja povezanih s mjerenjem noradrenalina u plazmi (66,69,70). Metoda omogućuje preciznu kvantifikaciju "neto" otpuštanja adrenergičkog neurotransmitera iz simpatičkih živaca i količine klirensa noradrenalina iz krvotoka (69,70). S obzirom na regionalne razlike u simpatičkoj regulaciji, prednost metode prelijevanja noradrenalina je njezina sposobnost selektivnog kvantificiranja simpatičkog djelovanja u nekoliko regionalnih cirkulacija (66,69,70). Mjerenje regionalnog prelijevanja noradrenalina u bubrege i srce posebna je prednost ove metode (68). Primjer ove prednosti je dokaz da u normotenzivnih pretilih ljudi postoji izrazito povećanje renalnog prelijevanja noradrenalina, ali je smanjeno prelijevanje noradrenalina u srcu unatoč često prisutnoj

povišenoj frekvenciji (71). Unatoč impresivnim prednostima, postoji nekoliko praktičnih ograničenja za široku upotrebu ove metode za procjenu regionalnog prelijevanja noradrenalina. Mjerenja zahtijevaju upotrebu radioaktivno obilježenog noradrenalina u ljudi i kateterizaciju bubrežnih žila i koronarnog sinusa za procjenu bubrežnog i srčanog prelijevanja noradrenalina. Ovi zahtjevi ograničavaju široku upotrebu ove metode (68).

b) Mikroneurografija

Tehnika je "minimalno" invazivna, zahtijeva perkutano umetanje i pozicioniranje volframove elektrode za snimanje od 200 mikrona u površinske živce (obično peronealni ili radijalni živac), što omogućuje izravno snimanje eferentnih postganglijskih simpatičkih živčanih impulsa (66). Prednosti metode uključuju: 1) izravno mjerenje prelijevanja simpatičkog dijela središnjeg živčanog sustava u cirkulaciju skeletnih mišića; 2) kontinuirano mjerenje aktivnosti simpatičkog živca iz trenutka u trenutak što omogućuje dinamičku procjenu simpatičkog djelovanja u određenoj eksperimentalnoj sesiji; 3) jednostavnost izvođenja ponovljenih mjerenja tijekom vremena; i 4) visoku ponovljivost izvođenja između mjerenja u dva različita živca i tijekom vremena (66). Ograničenja su dvojaka. Prvo, aktivnost postganglijskih simpatičkih živaca ne mora uvijek odražavati otpuštanje neurotransmitera na neuroefektorskom spoju. Drugo, mikroneurografska mjerenja ne daju izravne informacije o simpatičkoj aktivnosti visceralnih tkiva kao što su bubrezi i srce. U zdravih ljudi postoje dobri odnosi između mikroneurografskih podataka prikupljenih u peronealnom živcu i onih koji karakteriziraju srčanu ili bubrežnu simpatičku aktivnost, ali se ne mora odnositi na patološka stanja (66).

1.9.1. Simpatikus i arterijski tlak

Važnost simpatičkog živčanog sustava u kratkotrajnoj regulaciji arterijskog tlaka putem modulacije perifernog vaskularnog tonusa i srčanog minutnog volumena je dobro uspostavljena, dok je uloga aktivnost SNS-a u dugotrajnoj kontroli arterijskog tlaka, prikazana na Slici 2, nešto kontroverznija (72).

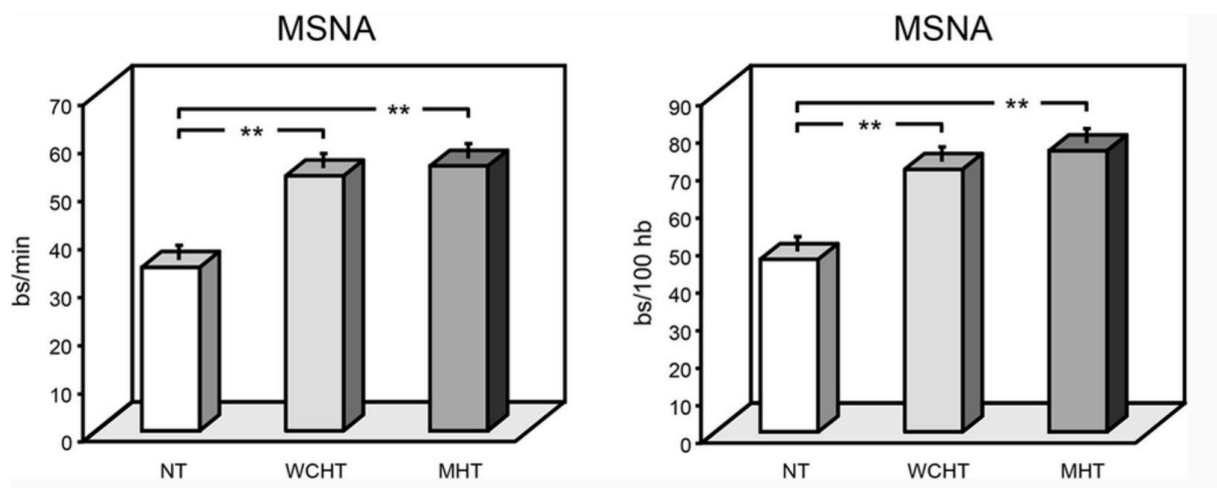


Slika 2. Štetne posljedice povećane simpatičke aktivnosti u hipertenziji. Kratice: TPO: totalni periferni otpor, RAS: renin angiotenzin sustav. (Preuzeto i prilagođeno prema: Fisher JP, Paton JF. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *J Hum Hypertens.* 2012;26(8):463-75).

Baroreceptori su mehanoreceptori koji osjećaju promjene tlaka u krvožilnom sustavu, a smješteni su na različitim mjestima u arterijskom stablu. Ključno mjesto je karotidni sinus, prošireno područje na dnu unutarnje karotidne arterije neposredno iznad bifurkacije zajedničke karotidne arterije. Kada je navedena arterija rastegnuta zbog povišenog arterijskog tlaka, živčani snopovi projicirani iz baroreceptora u karotidnom sinusu šalju pojačano inhibicijske impulse mozgu kako bi smanjili aktivnost simpatičkih živčanih vlakana tj. količinu simpatičkih živčanih impulsa, a time i arterijski tlak (73-75). SNS je općenito više aktivan u osoba s hipertenzijom nego u normotenzivnih osoba (76,77). Aktivnost SNS-a također je veća u osoba s pretilošću, u muškaraca nego u žena, u mlađih nego u starijih osoba te u onih s uznapredovalim kroničnim bubrežnim zatajanjem (78,79). Mnogi bolesnici s hipertenzijom su u stanju autonomne živčane neravnoteže s povećanom simpatičkom i smanjenom parasimpatičkom aktivnošću (77,80).

Hiperaktivnost SNS-a može doprinijeti nastanku, održavanju i progresiji hipertenzije (1,68). Ispitivanja u ljudi također su identificirala markere (kao što su povećana plazmatska koncentracija katekolamina zbog izdašnjeg lučenja simpatičkih vlakana i aktivnost suralnog živca procijenjena mikroneurografijom) simpatičke hiperaktivnosti u normotenzivnih osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom hipertenzije (68). Štoviše, te se abnormalnosti mogu dokazati kada se mjere tijekom manevara koji aktiviraju djelovanje autonomnog živčanog sustava na kardiovaskularni sustav (81-84). Među pacijentima s hipertenzijom, teži stupnjevi

hipertenzije povezani su s povećanjem razine simpatičke živčane aktivnosti mjerene mikroneurografijom (85,86). Studije koncentracije katecholamina u plazmi, mikroneurografska mjerenja i sustavno prelijevanje „spillover“ katecholamina (količina katecholamina koja difundira u krvotok izlučena iz simpatičkih živčanih završetaka koji inerviraju krvne žile) dokazuju povećanu aktivnost simpatikusa u pacijenata s hipertenzijom koji su pretili, u onih s metaboličkim sindromom, te kod onih čija je hipertenzija komplicirana zatajivanjem srca ili kroničnom bolešću bubrega (86). Konačno, u mikroneurografskim mjerenjima hipertenzivnih osoba usmjerenim na kvantificiranje postganglijske simpatičke živčane aktivnosti u skeletnim mišićima uključujući i normotenzivne kontrole (Slika 3) , pokazalo se da su i broj i amplituda simpatičkih živčanih impulsa veći ne samo u osoba s obiteljskom poviješću hipertenzije , već i u onih s hipertenzijom bijele kute („white coat“) i maskiranom hipertenzijom („masked“) , odnosno stanja u kojima pacijenti imaju znatno veći rizik od progresije u pravu hipertenziju (77,86-90).



Slika 3. Mišićna simpatička živčana aktivnost (MSNA), izražena kao broj impulsa tijekom vremena (bs/min, lijevo) i kao frekvencija impulsa korigirana prema srčanoj frekvenciji (bs/100 hb), mjereno mikroneurografijom u peronealnom živcu u normotenzivnih ispitanika (NT) i u bolesnika iste dobi s hipertenzijom bijele kute (WCHT) i maskiranom hipertenzijom (MHT). Kratice: MSNA: aktivnost mišićnog simpatičkog živca, bs/min: broj impulsa tijekom vremena, bs/100 hb: frekvencija impulsa korigirana prema srčanoj frekvenciji, NT: normotenzivni subjekti, WCHT: hipertenzija bijele kute, MHT: maskirana hipertenzija. (Preuzeto i prilagođeno prema: Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res.* 2014;114(11):1804-14).

**P<0,01 u usporedbi između skupina

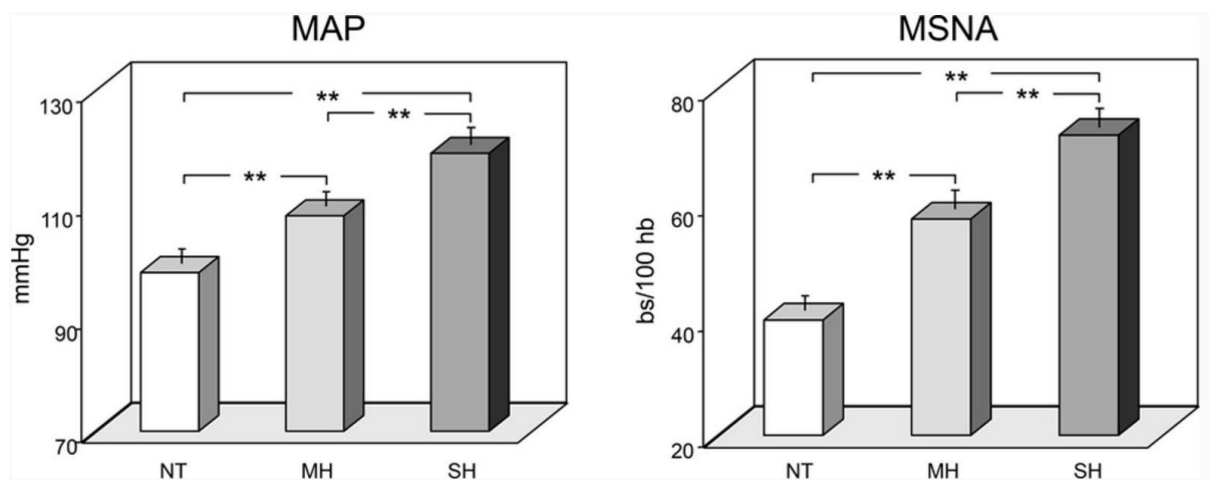
Važnost SNS-a u patogenezi hipertenzije definirana je nizom eksperimentalnih modela. Modeli hipertenzije povezane s pretilošću upućuju na to da su povećana simpatička bubrežna

aktivnost i popratno povećanje reapsorpcije natrija u bubrezima ključni čimbenici u održavanju hipertenzije (80). U drugom životinjskom modelu, štakori koji su primali dnevne infuzije fenilefrina (potentni agonist alfa1-adrenoreceptora, simpatomimetik) tijekom 8 tjedana razvili su hipertenziju. Nadalje, njihov se arterijski tlak normalizirao pod prehranom s niskim unosom soli nakon prekida infuzija fenilefrina, ali uslijed uvođenja prehrane s visokim udjelom soli, životinje su ponovno postale hipertenzivne (91). Stupanj povišenja arterijskog tlaka na dijeti s visokim udjelom soli bio je izravno povezan sa stupnjem bubrežne tubulo-intersticijske fibroze i smanjenjem glomerularne filtracije, što sugerira da kateholaminima izazvana hipertenzija uzrokuje oštećenje bubrežnog intersticija i dovodi do razvoja fenotipa hipertenzije osjetljive na sol čak i nakon prestanka simpatičke hiperaktivnosti. Nadalje, pojačana aktivnost SNS-a rezultira endotelnom disfunkcijom posredovanom alfa-1 adrenergičkim receptorima, vazokonstrikcijom, proliferacijom glatkih mišića krvnih žila i povećanom krutošću arterija, što pridonosi razvoju i održavanju hipertenzije (92). Konačno, postoje dokazi da prekomjerna simpatička aktivnost pojačava osjetljivost na sol zahvaljujući smanjenju aktivnosti WNK protein kinaze 4 s nedostatkom lizina (WNK4) gena, koji kodira serin/treonin kinazu koja inhibira Na-Cl kotransporter osjetljiv na tiazide, što rezultira povećanom distalnom tubularnom reapsorpcijom Na⁺ (93). Isti su mehanizmi nedavno ponovno utvrđeni (92).

Stoga, prisutnost centralne simpatičke hiperaktivnosti čini se nedvojbenom u pojedinaca predisponiranih za razvoj visokog arterijskog tlaka zbog genetske pozadine ili specifičnog fenotipa za visok arterijski tlak (77). Zanimljivo je da će simpatička hiperaktivnost vjerojatno biti popraćena oslabljenim vagalnim utjecajem na srce. Dokazi o tome primarno dolaze iz studija na normotenzivnom potomstvu roditelja s hipertenzijom. U ovoj skupini, spektralna analiza R-R intervala pokazala je smanjenje niskofrekventnih fluktuacija u otkucajima srca, odnosno, fluktuacija za koje se zna da su komponenta varijabilnosti otkucaja srca koja odražava vagalnu modulaciju sinus čvora (94-96). Stoga, ne samo jedna, već obje vrste autonomnog živčanog sustava mogu biti poremećene u pojedinaca koji imaju veći rizik od razvoja hipertenzije, čak i kada se očita abnormalnost arterijskog tlaka još ne može otkriti. Navedeno ukazuje na uzročnu ulogu autonomnog živčanog sustava u razvoju visokog arterijskog tlaka (77). Ranu hipertenziju karakterizira povećana simpatička aktivnost i kardiovaskularni utjecaj. U dosada provedenim istraživanjima, mladi odrasli ispitanici s hiperkinetičkom graničnom hipertenzijom imali ubrzan broj otkucaja srca koji je često bio povezan s povišenjem noradrenalina u plazmi (97). Naknadne studije koje su koristile mikroneurografiju ili mjerenja prelijevanja noradrenalina u mladim odraslim osoba s graničnom ili uspostavljenom

hipertenzijom također su pokazale izraženu simpatičku aktivaciju (70,98,99). Analogno tomu, recentna istraživanja pokazala su prisutnost korelacije između serumskih koncentracija katestatina, etabliranog inhibitora simpatičke aktivnosti, i 24-satnih vrijednosti arterijskog tlaka u populaciji bolesnika s esencijalnom hipertenzijom (100-102).

Iako postoji nekoliko iznimaka, brojni dokazi upućuju na to da u ranim stadijima hipertenzije, osobito u mladih bolesnika, postoji izrazita adrenergička hiperaktivnost, što podupire hipotezu da se simpatička prekomjerna aktivnost javlja u kliničkim fazama esencijalne hipertenzije (68,103,104). Mikroneurografske studije gotovo su univerzalno pokazale da je aktivnost simpatičkih živaca pojačana u utvrđene hipertenzije u svim dobnim skupinama (67,77). Pivotalna istraživanja su pokazala da intravenozna injekcija neselektivnog β -blokatora propranolola uzrokuje veće smanjenje broja otkucaja srca u osoba s graničnom hipertenzijom nego u kontrolnih skupina, dokumentirajući povezanost početnog hipertenzivnog statusa s jačim simpatičkim djelovanjem na sinoatrijski čvor (105). Odnos između adrenergičkog utjecaja i vrijednosti arterijskog tlaka ilustriran je na Slici 4, koja se odnosi na podatke dobivene iz mikroneurografskih mjerenja simpatičke aktivnosti peronealnog živca u normotenzivnih osoba te osoba s blagim i izraženijim povišenjima atrerijskog tlaka (67,77).



Slika 4. Srednji arterijski tlak (MAP, lijevo) i mišićna simpatička živčana aktivnost (MSNA), izraženi kao frekvencija impulsa korigirana za srčanu frekvenciju (bs/100 hb), izmjereni mikroneurografijom u peronealnom živcu, u normotenzivnih ispitanika (NT) i u bolesnika iste dobi s umjerenom esencijalnom hipertenzijom (MH) te s težom esencijalnom hipertenzijom (SH). Kratice: MAP: srednji arterijski tlak, MSNA: aktivnost mišićnog simpatičkog živca, NT: normotenzivni ispitanici, MH: umjerenom esencijalna hipertenzija, SH: teža esencijalna hipertenzija, bs/100 hb: frekvencija impulsa korigirana za srčanu frekvenciju. (Preuzeto i prilagođeno prema: Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res.* 2014;114(11):1804-14).

**P<0,01 u usporedbi između skupina

U usporedbi s normotenzivnom skupinom, broj živčanih izbijanja bio je progresivno veći u 2 hipertenzivna stanja. To je također bio slučaj kada je frekvencija impulsa živaca kvantificirana kao amplituda impulsa, a podaci su prilagođeni za razlike u otkucajima srca između grupa (67). U zdravih ljudi, ali i u onih s hipertenzijom i drugim bolestima, postoji značajna pozitivna korelacija između brzine otkucaja srca i mišićne simpatičke aktivnosti te koncentracije noradrenalina u plazmi (67).

Predloženo je nekoliko mehanizama za objašnjenje simpatičke hiperaktivnosti prisutne u osoba s esencijalnom hipertenzijom. Jedna je hipoteza kako hiperaktivnost SNS-a ovisi o pretjeranom adrenergičkom odgovoru na podražaje iz okoline (stres), što u početku dovodi do veće varijabilnosti arterijskog tlaka, a zatim do hipertenzije (106). Iako je ova hipoteza našla potporu u eksperimentalnim modelima hipertenzije, u kojima inducirani kronični stres dovodi do trajnog povišenja arterijskog tlaka, nema sličnih uvjerljivih dokaza u ljudi, kod kojih je definicija stvarnog stresa teška, a dostupnost standardiziranih i ponovljivih laboratorijski metoda kojima se proučavaju njegovi dugoročni učinci ograničeni (107,108). Međutim, napretkom medicinske tehnologije i znanja omogućeno je ispitivanje anksioznih poremećaja, kojima u osnovi vlada subjektivni osjećaj neugode i tjeskobe (stres) praćeno motornim upražnjavanjem, i vrijednosti arterijskog tlaka. Psihosocijalni stres može povećati aktivnost SNS-a induciranjem neuralnih mehanizama aktiviranih visokim unosom soli (109).

Kronični psihosocijalni stres povezan je s pojačanom simpatičkom aktivacijom i visokim arterijskim tlakom, stoga, mjere olakšanja stresa mogu smanjiti aktivnost SNS-a i arterijski tlak u hipertenziji (110). U nedavnoj meta-analizi, pokazano je da transcendentna meditacija učinkovito snižava arterijski tlak u pacijenata s hipertenzijom, dok se psihološki pristupi smanjenja stresa smatraju neučinkovitim (111). Intrigiraju rezultati nekoliko studija pokazujući da vježbanje polaganog, dubokog disanja, vođeno uređajem kod kuće, može učinkovito smanjiti arterijski tlak u pacijenata s hipertenzijom (112-114). Međutim, efikasnost ovih tehnika nije uvijek potvrđena (115). Ova su otkrića posebno zanimljiva s obzirom na nedavnu identifikaciju pojačanog stvaranja impulsa SNS-a povezanog s respiratornim ciklusom koji, čini se, doprinose napredovanju i održavanju hipertenzije u štakora te preinaka u respiratorno-simpatičkoj povezanosti nedavno prijavljeno kod hipertenzije u ljudi (116-118).

1.10. Anksioznost kao osobina ličnosti i anksioznost kao stanje

Postoje najmanje četiri aspekta anksioznosti kao osobine: socijalna procjena, fizička opasnost, dvosmislenost i dnevne rutine te dva aspekta anksioznosti kao stanja: kognitivna-briga i autonomna-emocija (119). Anksioznost kao stanje može se definirati kao prolazno emocionalno stanje koje se sastoji od osjećaja strepnje, nervoze i fizioloških posljedica kao što su ubrzani otkucaji srca ili disanje (120). Anksioznost kao osobina odnosi se na stabilnu tendenciju obraćanja pozornosti na negativne emocije kao što su strahovi, brige i tjeskoba, doživljavanje i izvještavanje o njima u mnogim situacijama, stalni je dio osobnosti čovjeka (120). Upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (engl. *state trait anxiety inventory*) često je korištena mjera anksioznosti kao osobine ličnosti i kao stanja koja se može koristiti u kliničkim okruženjima za dijagnosticiranje anksioznosti i njezino razlikovanje od depresivnih sindroma. Ovaj upitnik predstavlja sklonost pojedinca da procjenjuje situacije kao prijeteće, izbjegava situacije koje izazivaju anksioznost i pokazuje visoku bazalnu fiziološku napetost (121). Rana istraživanja identificirala su karakternu osobinu anksioznost („*trait anxiety*“) kao odvojenu od, ali vjerojatno pridonosećem faktoru stanju anksioznosti („*state anxiety*“) (120,122). Trenutna istraživanja sugeriraju da je osobina anksioznosti važan čimbenik ranjivosti za psihopatologiju povezanu s anksioznošću (123-125).

Istraživanje kognitivnih mehanizama povezanih s osobinom anksioznosti sugerira da pojedinci s visokom osobinom anksioznosti procesiraju i reagiraju na prijeteće informacije drugačije od pojedinaca s niskom osobinom anksioznosti (126). Osobina anksioznosti povezana je s pristranošću pozornosti prema prijetnjama, kao i s pojačanim pamćenjem prijetećih informacija (127,128). Pojedinci s visokom osobinom anksioznosti također pokazuju oslabljenu sposobnost inhibiranja ometajućih informacija, čak i u nestresnim uvjetima (129). Konačno, pojedinci s visokom osobinom anksioznosti pokazuju nižu kognitivnu fleksibilnost, sposobnost prilagodbe ponašanja, emocionalnog i kognitivnog odgovora na situaciju s novim informacijama (130,131). Ukratko, pojedinci s visokom osobinom anksioznosti daju prednost prijetećim informacijama nad informacijama koje nisu prijeteće i imaju poteškoća u prilagodbi novim informacijama (126). Slično tome, istraživanje kognitivne neuroznanosti otkrilo je da pojedinci s visokom osobinom anksioznosti imaju smetnje u izvršnom funkcioniranju i donošenju odluka čak i u odsutnosti izravne prijetnje, što ih može predisponirati za kognitivne sklonosti prevladavajuće u anksioznim i depresivnim poremećajima (132-134).

S obzirom na pretpostavku da je pretjerano uzbuđenje (napetost) sastavni dio osobine anksioznosti eksperimentalno bi istraživanje trebalo pokazati različite fiziološke reakcije između pojedinaca s niskom i visokom osobinom anksioznosti (135,136). Doista, osobe s visokom osobinom anksioznosti pokazuju sporiji fiziološki oporavak nakon stresora (137,138). Pojedinci s poremećajima povezanim s anksioznošću obično pokazuju oslabljeno razumijevanje straha u obliku povećanog stjecanja straha ili produljenog trajanja straha (139). Kada se pojedinci s visokom osobinom anksioznosti suoče sa situacijom koja bi mogla signalizirati prijetnju, čini se da pokazuju povećano uzbuđenje u usporedbi s ne-anksioznim pojedincima (126).

Pojedinci s visokom osobinom anksioznosti imaju i strukturne i funkcionalne razlike u važnim kortikalnim područjima, što može umanjiti njihovu sposobnost reguliranja tjeskobnog odgovora pod prijetnjom. Ovo oštećenje time može biti ranjivost za razvoj anksioznosti i srodnih poremećaja (126). Osobina anksioznosti pokreće kognitivne predrasude kao što su precjenjivanje prijetnje, povećano obraćanje pozornosti na prijetnje, povećana percepcija prijetnje i negativna tumačenja prijetnje. Ove predrasude dovode do više negativnih emocionalnih iskustava i neprilagođenih sigurnosnih ponašanja, što smanjuje neposrednu anksioznost, ali održava simptome anksioznosti tijekom dugog razdoblja (126). Među pojedincima koji su doživjeli traumatski događaj, osobina anksioznosti bila je snažno povezana s negativnim uvjerenjima o sebi, negativnim uvjerenjima o svijetu i samooptuživanjem (140,141). Osobina ličnosti anksioznost povezana je s prekomjernom zabrinutošću i smanjenom upotrebom distrakcija (142). Odnos između navedenih stilova razmišljanja i osobine anksioznosti bio je neovisan o dijagnostičkom statusu depresije, što sugerira da su ovi stilovi razmišljanja jedinstvene determinante osobine anksioznosti (126).

1.10.1. Anksioznost i simpatikus

Studije pokazuju da se u anksioznim poremećajima simpatikus može smatrati glavnim razlogom tjelesnih simptoma (143). Simulacija simpatičkog živčanog sustava može uzrokovati tahikardiju, glavobolju, proljev, tahipneju, drhtanje, znojenje koji također spadaju u periferne manifestacije anksioznosti (144). Valja naglasiti da navedeni simptomi nisu nužno u korelaciji sa subjektivnim doživljajem tjeskobe. Autonomni živčani sustav bolesnika s anksioznim poremećajima pokazuje povećani tonus simpatikusa, sporo se prilagođava ponovljenim podražajima i pretjerano reagira na umjerene podražaje. Navedene su promjene izraženije u pacijenata sa socijalnom fobijom nego u pacijenata s paničnim poremećajem (145). Smatra se

da je autonomni živčani sustav jedan od najvažnijih posrednika između uma i tijela, a njegova aktivnost odražava i središnje ekscitacijsko stanje i regionalne informacije iz visceralnih organa (146). Veza između simpatičkog živčanog sustava i psihičkog stanja najbolje se vidi u anksioznosti i to posebno u socijalnoj fobiji. Otkriće korisnosti beta-adrenergičkih antagonista u olakšanju fobije od izvedbe podržava ovu hipotezu (147).

1.10.2. Anksioznost kao osobina ličnosti i arterijski tlak

Osobina anksioznosti pokazala se povezanom s povišenim arterijskim tlakom i povećanom mišićnom simpatičkom aktivnosti u uzorku od 88 mladih zdravih ljudi, što pokazuje važan odnos između anksioznosti i autonomne regulacije arterijskog tlaka (148). Anksioznost je povezana i s razvojem kardiovaskularnih bolesti. Iako je simpatički živčani sustav vjerojatni posrednik ovog odnosa, populacije s kroničnom anksioznošću pokazale su male, ako ikakve, promjene u razinama izravno zabilježene mišićne simpatičke živčane aktivnosti (engl. *muscle sympathetic nerve activity*, MSNA) u mirovanju. Studija Bigalkea i sur. je prva koja je otkrila neovisnu vezu između osobine anksioznosti, arterijskog tlaka u mirovanju i MSNA u velikoj kohorti zdravih muškaraca i žena bez kardiometaboličkih komorbiditeta (148). Bolesnici s paničnim poremećajem imaju povećani kardiovaskularni rizik prema laboratorijski izazvanom mentalnom stresu pri kojem se prekomjerno aktivira srž nadbubrežne žlijezde i regionalna srčana SNS aktivnost (149). Također pokazuju visoku razinu simpatičke aktivacije tijekom napadaja panike, ponekad praćenog spazmom koronarne arterije (149).

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Glavni cilj istraživanja

Utvrđiti povezanost između prosječnog 24-satnog arterijskog tlaka i stanja anksioznosti te kvalitete života u bolesnika s primarnom hipertenzijom.

Sporedni ciljevi istraživanja

Utvrđiti povezanost između prosječnog 24-satnog arterijskog tlaka i anksioznosti kao osobine u bolesnika s primarnom hipertenzijom.

Utvrđiti povezanost između prosječnog 24-satnog arterijskog tlaka i različitih dimenzija kvalitete života u bolesnika s primarnom hipertenzijom.

Hipoteze

1. Osobe s naglašenijom situacijski izraženom anksioznošću imat će veće vrijednosti arterijskog tlaka u odnosu na osobe s manje naglašenom anksioznošću.
2. Osobe s naglašenijom anksioznošću kao osobinom ličnosti imat će veće vrijednosti arterijskog tlaka u odnosu na osobe s manje naglašenom anksioznošću.
3. Osobe s manjom kvalitetom života imat će više vrijednosti arterijskog tlaka u odnosu na osobe s boljom kvalitetom života.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ustroj studije i etička načela

Istraživanje je isplanirano i realizirano na Katedri za patofiziologiju i Zavodu za integrativnu fiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Prema vrsti, istraživanje je dizajnirano kao presječna studija. Odobrenje za provedbu istraživanja ishodeno je od Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Klasa: 003-08/21-03/0003; Urbroj: 2181-198-03-04-21-0091; Split, 15. prosinca 2021.) a provedba istraživanja bila je usklađena s etičkim načelima Helsinške deklaracije iz 2013. godine. Svi sudionici bili su obaviješteni o postupcima i svrhama istraživanja prije pristupanja i davanja pisane suglasnosti za sudjelovanje.

3.2. Ispitanici

Istraživanje se sastojalo od 50 ispitanika s primarnom hipertenzijom. Uključni kriteriji bili su: indeks tjelesne mase od 18,5 do 35,0 kg/m² uz dob između 40 i 70 godina. Dio bolesnika bili su neliječeni bolesnici s hipertenzijom, a preostali su liječeni ACEi, CCB ili diureticima. Uključivanje ispitanika vršeno je putem mreže obiteljskih liječnika Splitsko-dalmatinske županije. Isključni kriteriji bili su: pušenje (uključujući duhan i proizvode na bazi kanabisa), sekundarni oblici hipertenzije, aktivna maligna bolest, bilo koji oblik dokumentirane srčane bolesti, šećerna bolest, kronična bolest bubrega, giht, kronična gastrointestinalna bolest, značajni psihijatrijski poremećaji, dijagnoza ili povijest epilepsije, trudnoća i/ili dojenje, primjena beta blokatora ili drugih antihipertenziva osim ACEi, CCB i diuretika.

3.3. Postupci

U okviru istraživanja svakom ispitaniku učinjeni su klinički pregled (mjerjenje arterijskog tlaka, relevantni vitalni znakovi) i antropometrijska mjerenja (visina, težina, opseg struka i vrata) uz uzimanje povijesti bolesti. Tijekom svakog eksperimentalnog posjeta uzet je uzorak venske krvi iz kubitalne vene pomoću sterilne jednokratne igle kroz prethodno dezinficiranu površinu kože. Svi uzorci krvi bili su uzeti u ranoj jutarnjoj posjeti. Postupak je izvodio obučeni laboratorijski tehničar nesvjestan alokacije ispitanika. Uzimalo se od 3 do 22 mL krvi. Svi uzorci krvi analizirani su u istom certificiranom institucionalnom biokemijskom laboratoriju, primjenom standardnih operativnih postupaka. Nakon uzorkovanja krvi, ispitanici su procijenjeni pomoću vage bioelektrične impedancije Tanita DC-360 S (Tanita, Tokio,

Japan), a zatim su im postavljeni uređaji za kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT) koji su korišteni za procjenu arterijskog tlaka izvan laboratorija. Uređaji su bili postavljeni da vrše mjerenja svakih 30 minuta tijekom dana (08:30-23:00) i svakih jedan sat tijekom noći (23:00-8:00). Nadalje, nosili su Fitbit monitor aktivnosti i spavanja. Prije otpusta, ispitanicima su uručeni upitnici koji su se fokusirali na procjenu kvalitete života i razine anksioznosti. Procjena kvalitete života određena je upitnikom kratke forme-36 (engl. *short form-36*, SF-36), dobro uspostavljenog instrumenta za procjenu kvalitete života (150). SF-36 je višenamjenski zdravstveni upitnik od 36 pitanja koji nije specifičan za pojedinu bolest te procjenjuje 8 aspekata zdravlja pružajući procjenu kvalitete života ispitanika. Zdravstveni aspekti koji se vrednuju su: fizička aktivnost, ograničenja fizičke aktivnosti, tjelesna bol, opća percepcija zdravlja, društveno funkcioniranje, ograničenja emocionalne uloge, emocionalno blagostanje i vitalnost. Svaki se aspekt ocjenjuje na ljestvici od 0 do 100, pri čemu viši rezultat ukazuje na bolju kvalitetu života. Korištena je odobrena hrvatska verzija upitnika SF-36. Procjena anksioznosti vršena je upitnikom anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (engl. *state-trait anxiety inventory*, STAI) koji sadržava 40 pitanja osmišljenih za procjenu anksioznosti kao stanja, odražavajući trenutne osjećaje ispitanika pod utjecajem neposredne situacije, i anksioznosti kao osobine ličnosti, koja obuhvaća opću predispoziciju za razvoj tjeskobe, uz 20 pitanja posvećenih svakoj (151). Upitnik koristi Likertovu ljestvicu od 4 stupnja, u rasponu od 1 ("nimalo" za S-anksioznost ili "gotovo nikad" za O-anksioznost) do 4 ("jako puno" za S-anksioznost i "gotovo uvijek" za O-anksioznost). Da bi se uzele u obzir stavke bez anksioznosti (poput "Osjećam se smireno" ili "Sretan sam"), primjenjuje se negativno bodovanje. Posljedično, viši rezultat na ljestvici označava izraženiju anksioznost, s mogućim rezultatima u rasponu od 20 do 80. Temeljem medijana SAI-ja (31,0) ispitanike smo podijelili u skupinu s manjom i većom trenutnom anksioznošću. Sukladno tomu, temeljem medijana TAI-ja (14,0), ispitanike smo podijelili na skupine s naglašenijom i manje naglašenom anksioznosti kao osobinom.

3.4. Statistička analiza

Za sve statističke analize u okviru ovog istraživanja koristili smo statistički program SPSS za Windows (verzija 29.0, IBM, Armonk, NY, SAD). Normalnost distribucije testirali smo koristeći Kolmogorov-Smirnovljev test. S obzirom na to da su sve varijable od interesa pratile normalnu distribuciju, za usporedbu između skupina koristili smo Studentov t-test za neovisne uzorke. Nadalje, kako bismo utvrdili da je razlika između skupina neovisna o

mogućim zbunjujućim faktorima, poput dobi, spola i indeksa tjelesne mase, proveli smo analizu kovarijance (ANCOVA). Kako bismo utvrdili povezanost prosječnog tlaka i različitih dimenzija kvalitete života proveli smo Pearsonovu korelacijsku analizu. Značajnost je postavljena na 0,05 u svim analizama.

4. REZULTATI

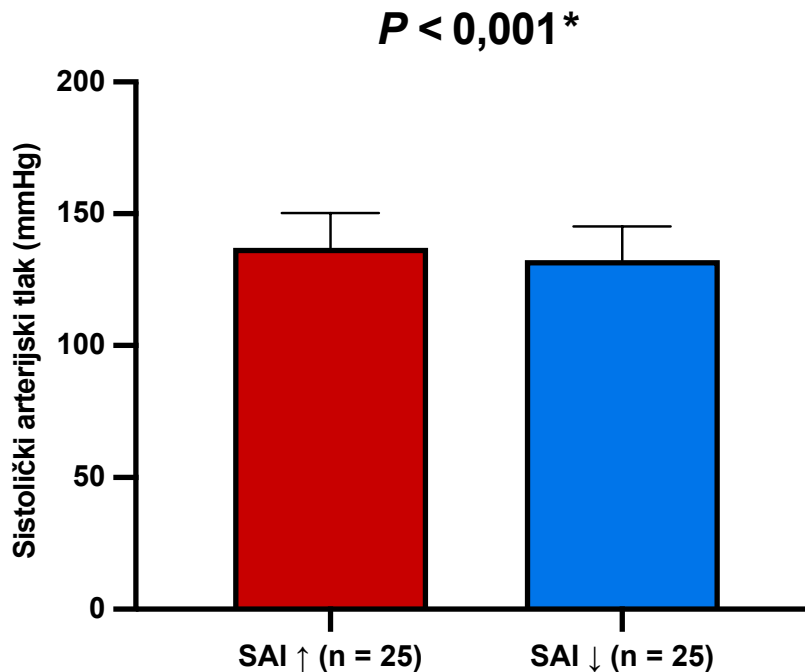
U istraživanje je uključeno ukupno 50 ispitanika s dijagnozom primarne hipertenzije. Prosječna dob ispitanika bila je $56,3 \pm 9,1$ godina, 54% ispitanika bilo je muškog spola, a prosječni 24-satni sistolički tlak iznosio je $134,8 \pm 12,4$ mmHg. Prosječna vrijednost SAI-ja (anksioznost kao stanje) bila je $33,4 \pm 6,9$, prosječna vrijednost TAI-ja (anksioznost kao osobina ličnosti) bila je $14,4 \pm 6,5$, dok je subjektivno procijenjena kvaliteta života iznosila $7,8 \pm 1,5$. Temeljne karakteristike ispitivane populacije detaljno su prikazane u Tablici 2.

Tablica 2. Temeljne karakteristike ispitivane populacije.

Parametar	Ukupna populacija (n = 50)
Godine	56,3 ± 9,1
Muški spol, <i>n</i> (%)	27 (54)
Indeks tjelesne mase, <i>kg/m²</i>	28.3 ± 2.9
Postotak tjelesne masti, %	31.4 ± 6.6
Obiteljska anamneza KVB, <i>n</i> (%)	20 (40)
Socioekonomski status, <i>n</i> (%)	
Nizak	6 (12)
Prosječan	35 (70)
Iznadprosječan	9 (18)
Radni status, <i>n</i> (%)	
Zaposleni	30 (60)
Nezaposleni	10 (20)
Umirovljeni	10 (20)
Obrazovanje, <i>n</i> (%)	
Osnovna škola	2 (4)
Srednja škola	24 (48)
Visoko obrazovani	24 (48)
Bračni status, <i>n</i> (%)	
Oženjeni	37 (74)
Udovci	3 (6)
Rastavljeni	6 (12)
Neoženjeni	4 (8)
SAI	33,4 ± 6,9
TAI	14,4 ± 6,5
Prosječan QoL	7,8 ± 1,5
Prosječan 24h SAT, <i>mmHg</i>	134,8 ± 12,4
GUK natašte, <i>mmol/L</i>	5,1 ± 0,9
Ukupni kolesterol, <i>mmol/L</i>	5,7 ± 1,1

Podatci predstavljeni kao srednja vrijednost ± SD, medijan (IQR) ili *n* (%). Kratice: KVB: kardiovaskularna bolest; SAI: trenutna anksioznost; TAI: anksioznost kao osobina ličnosti; QoL: kvaliteta života; SAT: sistolički arterijski tlak; GUK: glukoza u krvi.

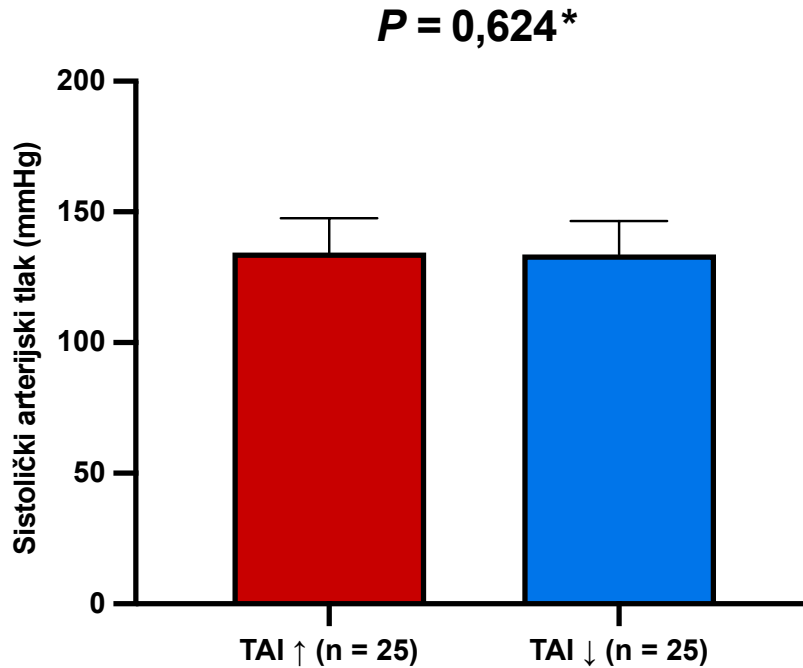
Prosječni 24-satni sistolički tlak u skupini bolesnika s manjom trenutnom anksioznošću bio je manji u odnosu na skupinu bolesnika s većom trenutnom anksioznošću ($137,2 \pm 13,1$ mmHg vs. $132,4 \pm 12,8$ mmHg, $P < 0.001$) neovisno o dobi, spolu i indeksu tjelesne mase (Slika 5).



Slika 5. Usporedba 24-satnog sistoličkog arterijskog tlaka između bolesnika s manjom trenutnom anksioznošću (SAI ↓) i bolesnika s većom trenutnom anksioznošću (SAI ↑). Kratice: SAI: trenutna anksioznost. Podaci prikazani kao aritmetička sredina \pm SD.

* Studentov t-test

S druge strane, nije bilo razlike u prosječnom 24-satnom tlaku između skupina bolesnika s naglašenijom i manje naglašenom anksioznošću kao osobinom ($134,4 \pm 13,1$ mmHg vs. $133,7 \pm 12,9$ mmHg, $P = 0,624$) (Slika 6).



Slika 6. Usporedba 24-satnog sistoličkog arterijskog tlaka između bolesnika s manje naglašenom anksioznosti kao osobinom (TAI ↓) i naglašenijom anksioznošću kao osobinom (TAI ↑). Kratice: TAI: anksioznost kao osobina ličnosti. Podaci prikazani kao aritmetička sredina ± SD. * Studentov t-test

Rezultati korelacijske analize između prosječnog 24-satnog sistoličkog tlaka i različitih dimenzija kvalitete života prikazani su u Tablici 3. U ispitivanoj populaciji nije utvrđena povezanost niti jedne od dimenzija kvalitete života i arterijskog tlaka.

Tablica 3. Korelacijska analiza između prosječnog 24-satnog sistoličkog tlaka i različitih dimenzija kvalitete života.

Parametar	r–korelacijski koeficijent	<i>P</i> *
Fizička aktivnost	0,243	0,759
Ograničenja fizičke aktivnosti	0,342	0,365
Tjelesna bol	0,543	0,147
Percepcija zdravlja	0,342	0,581
Socijalna aktivnost	0,767	0,247
Ograničenja emotivne uloge	0,241	0,553
Mentalno blagostanje	-0,041	0,521
Iscrpljenost/vitalnost	0,021	0,392
Ukupna kvaliteta života	0,414	0,671

*Pearsonov koeficijent korelacije

5. RASPRAVA

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na statistički značajnu povezanost procjene trenutne anksioznosti i 24-satnog sistoličkog arterijskog tlaka u bolesnika s primarnom hipertenzijom. Naime, ispitanici s većom SAI imali su statistički značajno viši prosječni 24-satni sistolički tlak u usporedbi s ispitanicima manje SAI. Ovaj nalaz upućuje na to da bi SAI, točnije veća trenutna anksioznost, mogla imati akutni učinak na regulaciju krvnog tlaka neovisno o dobi, spolu i indeksu tjelesne mase. Suprotno tome, naša studija nije pokazala statistički značajnu razliku u prosječnom 24-satnom sistoličkom tlaku između skupina s manjom i većom anksioznosti kao osobinom ličnosti. Potencijalno objašnjenje je da TAI nema isti neposredni fiziološki utjecaj na krvni tlak kao SAI. Ističemo kako su prethodna istraživanja o ovom problemu ponudila oprečne rezultate. Primjerice, studija na ispitanicima s paničnim poremećajem pokazuje povećani KV rizik prema laboratorijski izazvanom mentalnom stresu pri kojem se prekomjerno aktivira srž nadbubrežne žlijezde i regionalna srčana SNS aktivnost (149). Također, ti isti bolesnici pokazuju visoku razinu simpatičke aktivacije tijekom napadaja panike, ponekad praćenog spazmom koronarne arterije (149). S druge strane, studija na 88 mladih zdravih ljudi ispitivajući povezanost veće TAI i arterijskog tlaka pokazala je povišene vrijednosti arterijskog tlaka i povećanu mišićnu simpatičku aktivnost u ispitanika s većom TAI, što pokazuje važan odnos između anksioznosti i autonomne regulacije arterijskog tlaka (148). Anksioznost je povezana i s razvojem kardiovaskularnih bolesti. Iako je SNS vjerojatni posrednik ovog odnosa, populacije s kroničnom anksioznošću pokazale su male, ako ikakve, promjene u razinama izravno zabilježene mišićne simpatičke živčane aktivnosti u mirovanju. Spomenuta studija je prva koja je otkrila neovisnu vezu između TAI, arterijskog tlaka u mirovanju i MSNA u velikoj kohorti zdravih muškaraca i žena bez kardiometaboličkih komorbiditeta (148). Međutim, različite studije često dolaze do kontradiktornih rezultata, što ukazuje na potrebu za daljnjim istraživanjem i većim uzorcima kako bi se bolje razumjele ove složene interakcije. Naime, indukcija hipertenzije kroničnim stresom nema uvjerljivih dokaza u ljudi, u kojih je definicija stvarnog stresa teška, a dostupnost standardiziranih i ponovljivih laboratorijskih metoda kojima se proučavaju njegovi dugoročni učinci ograničeni (107,108). Dosadašnja istraživanja pokazuju kako autonomni živčani sustav bolesnika s anksioznim poremećajima pokazuje povećani tonus simpatikusa, sporo se prilagođava ponovljenim podražajima i pretjerano reagira na umjerene podražaje. Navedene su promjene izraženije u osoba sa socijalnom fobijom nego u osoba s paničnim poremećajem (145). Veza između simpatičkog živčanog sustava i psihičkog stanja najbolje se vidi u anksioznosti i to posebno u socijalnoj fobiji. Otkriće korisnosti beta-adrenergičkih antagonista u olakšanju fobije od izvedbe podržava ovu hipotezu (147). Smatra se da je autonomni živčani sustav jedan od

najvažnijih posrednika između uma i tijela, a njegova aktivnost odražava i središnje ekscitacijsko stanje i regionalne informacije iz visceralnih organa (146). Iako je važnost simpatičkog živčanog sustava u kratkotrajnoj regulaciji arterijskog tlaka putem modulacije perifernog vaskularnog tonusa i srčanog minutnog volumena dobro uspostavljena, uloga aktivnost SNS-a u dugotrajnoj kontroli arterijskog tlaka nešto je kontroverznija (72). SNS je općenito više aktivan u osoba s hipertenzijom nego u normotenzivnih osoba (76,77). Isto tako, pokazalo se da su i broj i amplituda simpatičkih živčanih impulsa veći ne samo u osoba s obiteljskom anamnezom hipertenzije, već i u onih s hipertenzijom bijele kute („white coat“) i maskiranom hipertenzijom („masked“), odnosno stanja u kojima bolesnici imaju znatno veći rizik od progresije u pravu hipertenziju (77,86-90). S obzirom na manjkavost literature, potrebno je dodatno istražiti mehanizme kojima trenutna anksioznost utječe na krvni tlak, uključujući moguće uloge simpatičkog živčanog sustava i hormonalnih odgovora na stres ne bi li se točno utvrdila povezanost istih.

Nadalje, analiza nije pokazala statistički značajnu povezanost između procjene kvalitete života i arterijskog tlaka u ispitivanoj populaciji. Iako se očekivalo da bi lošija kvaliteta života mogla biti povezana s višim vrijednostima arterijskog tlaka, naši rezultati nisu podržali ovu hipotezu. Navedeno može biti rezultat različitih subjektivnih interpretacija kvalitete života među ispitanicima ili činjenice da kvaliteta života nije direktno povezana s fiziološkim parametrima krvnog tlaka u ovoj specifičnoj populaciji. Važno je napomenuti da su naši nalazi u skladu s nekim prethodnim istraživanjima na ovom polju. Primjerice, studija Kantola i sur. pokazuje kako se kvaliteta života bolesnika s arterijskom hipertenzijom nije promijenila nakon šestomjesečnog uzimanja antihipertenziva iako je terapija statistički značajno smanjila arterijski tlak (152). Budući da naše istraživanje nije pronašlo povezanost između kvalitete života i arterijskog tlaka, potrebno je provesti dodatne studije koje bi uključivale različite populacije i dodatne varijable kako bi se dublje istražila ova potencijalna veza. Također bi bilo korisno istražiti utjecaj različitih intervencija, poput terapija za smanjenje anksioznosti, na krvni tlak u bolesnika s hipertenzijom. Primjerice, naša istraživačka grupa trenutno provodi istraživanje kojem je među ostalim cilj utvrditi utjecaj primjene kanabidiola na anksioznost, kvalitetu spavanja, ali također i značajke vaskularne funkcije (153-157).

Limitacije studije uz broj ispitanika uključuju izostavljanje kontrolne skupine bez hipertenzije, provođenje ispitivanja u samo jednom centru te oslanjanje na upitnike kao primarnu metodu procjene zahtijeva oprez zbog potencijalne pristranosti prisjećanja ili povećane subjektivnosti u odgovorima ispitanika. Štoviše, samostalno ispunjavanje upitnika

može uzrokovati pristranost ili nepouzdanе odgovore. Uz to, presječni dizajn studije ne ostavlja prostora za utvrđivanje kauzalnosti među mjerenim parametrima.

Zaključno, naši rezultati ističu važnost razumijevanja trenutne anksioznosti kao potencijalnog čimbenika u regulaciji krvnog tlaka u osoba s primarnom hipertenzijom. Ovo saznanje može imati kliničke implikacije za upravljanje hipertenzijom, naglašavajući potrebu za holističkim pristupom koji uključuje procjenu i upravljanje psihološkim stanjima uz standardne medicinske tretmane.

6. ZAKLJUČCI

- Ispitanici s naglašenijom trenutno izraženom anksioznošću imali su veće vrijednosti arterijskog tlaka u odnosu na osobe s manje naglašenom anksioznošću.
- Ispitanici s naglašenijom anksioznošću kao osobinom ličnosti nisu imali veće vrijednosti arterijskog tlaka u odnosu na osobe s manje naglašenom anksioznošću.
- Ispitanici s lošijom kvalitetom života nisu imali više vrijednosti arterijskog tlaka u odnosu na osobe s boljom kvalitetom života.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF i sur. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18014.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A i sur. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41:1874-2071.
3. Titze J, Luft FC. Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension. *Kidney Int*. 2017;91:1324-35.
4. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nat Rev Cardiol*. 2021;235-50.
5. Kelly TN, Sun X, He KY, Brown MR, Taliun SAG, Hellwege JN i sur. Insights from a large-scale whole-genome sequencing study of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and hypertension. *Hypertension*. 2022;79:1656-67.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
7. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S i sur. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899-911.
8. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med*. 1993;153:598-615.
9. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE i sur. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*. 1996;334:13-8.
10. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH i sur. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19:891-911.
11. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM i sur. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol*. 2017;74:1246-54.

12. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, Juonala M, Salo P, Kähönen M i sur. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: The Young Finns study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2279-89.
13. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ i sur. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 2011;342-62.
14. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A i sur. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959-68.
15. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398:957-80.
16. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinon J, George E, i sur. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol*. 2012;2:2393-442.
17. Gangwisch JE. A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27:1235-42.
18. Palagini L, Bruno RM, Gemignani A, Baglioni C, Ghiadoni L, Riemann D. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des*. 2013;19:2409-19.
19. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVO i sur. Vascular aging and arterial stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109:253-8.
20. Sindler AL, Fleenor BS, Calvert JW, Marshall KD, Zigler ML, Lefter DJ i sur. Nitrite supplementation reverses vascular endothelial dysfunction and large elastic artery stiffness with aging. *Aging Cell*. 2011;10:429-37.
21. Stepan J, Barodka V, Berkowitz DE, Nyhan D. Vascular stiffness and increased pulse pressure in the aging cardiovascular system. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:263585.
22. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL i sur. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81.

23. Pazoki R, Dehghan A, Evangelou E, Warren H, Gao H, Caulfield M i sur. Genetic predisposition to high blood pressure and lifestyle factors: associations with midlife blood pressure levels and cardiovascular events. *Circulation*. 2018;137:653-61.
24. Pescatello LS, Wu Y, Gao S, Livingston J, Sheppard BB, Chen MH. Do the combined blood pressure effects of exercise and antihypertensive medications add up to the sum of their parts? A systematic meta-review. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2021;7:895.
25. Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, Mihas CC, Dimitriadis KS, Sotiropoulou LI i sur. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr*. 2020;11:1150-60.
26. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:632-47.
27. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42:878-84.
28. Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Craighead L, Lin PH, Johnson J i sur. Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet and in combination with exercise and caloric restriction on insulin sensitivity and lipids. *Hypertension*. 2010;55:1199-205.
29. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM i sur. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*. 1997;336:1117-24.
30. Filippini T, Malavolti M, Whelton PK, Naska A, Orsini N, Vinceti M. Blood pressure effects of sodium reduction: dose-response meta-analysis of experimental studies. *Circulation*. 2021;143:1542-67.
31. Binia A, Jaeger J, Hu Y, Singh A, Zimmermann D. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015;33:1509-20.
32. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens*. 2003;17:471-80.
33. Filippini T, Naska A, Kasdagli MI, Torres D, Lopes C, Carvalho C i sur. Potassium intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:015719.
34. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31:639-48.

35. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:004473.
36. Naci H, Salcher-Konrad M, Dias S, Blum MR, Sahoo SA, Nunan D i sur. How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. *Br J Sports Med.* 2019;53:859-69.
37. Noone C, Leahy J, Morrissey EC, Newell J, Newell M, Dwyer CP i sur. Comparative efficacy of exercise and anti-hypertensive pharmacological interventions in reducing blood pressure in people with hypertension: A network meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:247-55.
38. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2017;2:e108-e120.
39. Zhong L, Chen W, Wang T, Zeng Q, Lai L, Lai J i sur. Alcohol and health outcomes: an umbrella review of meta-analyses base on prospective cohort studies. *Front Public Health.* 2022;10:859947.
40. Huang C, Zhan J, Liu YJ, Li DJ, Wang SQ, He QQ. Association between alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with hypertension: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:1201-10.
41. Fu J, Liu Y, Zhang L, Zhou L, Li D, Quan H i sur. Nonpharmacologic interventions for reducing blood pressure in adults with prehypertension to established hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(19):016804.
42. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F i sur. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation.* 1998;97(20):2037-42.
43. Kritchevsky SB, Beavers KM, Miller ME, Shea MK, Houston DK, Kitzman DW i sur. Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2015;10(3):0121993.
44. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Jürgens G, Taylor RS. Dose-response relation between dietary sodium and blood pressure: a meta-regression analysis of 133 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019;109:1273-8.

45. Huang L, Trieu K, Yoshimura S, Neal B, Woodward M, Campbell NRC i sur. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020;368:315.
46. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:643S-51S.
47. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L i sur. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371:612-23.
48. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013;346:1378.
49. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J i sur. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med*. 2021;385:1067-77.
50. Liu X, Zhang D, Liu Y, Sun X, Han C, Wang B i sur. Dose-response association between physical activity and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Hypertension*. 2017;69:813-20.
51. Cohen DD, Aroca-Martinez G, Carreño-Robayo J, Castañeda-Hernández A, Herazo-Beltran Y, Camacho PA i sur. Reductions in systolic blood pressure achieved by hypertensives with three isometric training sessions per week are maintained with a single session per week. *J Clin Hypertens*. 2023;25:380-7.
52. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136:493-503.
53. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H i sur. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the secondary prevention and rehabilitation section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:230-45.
54. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005;46:667-75.
55. Saha SP, Bhalla DK, Wayne TF, Gairola C. Cigarette smoke and adverse health effects: An overview of research trends and future needs. *Int J Angiol*. 2007;16:77-83.
56. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens*. 1992;10:495-9.
57. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press*. 1996;5:71-7.

58. Liu M-Y, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Re.* 2017;39:573-80.
59. Schneider JK, Reangsing C, Willis DG. Effects of transcendental meditation on blood pressure: a meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs.* 2022;37:11-21.
60. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13.
61. Scott-Solomon E, Boehm E, Kuruvilla R. The sympathetic nervous system in development and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2021;22:685-702.
62. Goldstein DS. Differential responses of components of the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:13-22.
63. Gilbey MP, Spyer KM. Essential organization of the sympathetic nervous system. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1993;7:259-78.
64. Espinosa-Medina I, Saha O, Boismoreau F, Chettouh Z, Rossi F, Richardson WD i sur. The sacral autonomic outflow is sympathetic. *Science.* 2016;354:893-7.
65. Hanani M, Spray DC. Emerging importance of satellite glia in nervous system function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci.* 2020;21:485-98.
66. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens.* 1999;17:719-34.
67. Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, Seravalle G, Stella ML, Dell'Oro R i sur. Heart rate as marker of sympathetic activity. *J Hypertens.* 1998;16:1635-9.
68. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res.* 2015;116:976-90.
69. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. *Physiol Rev.* 1990;70:963-85.
70. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G i sur. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension.* 1988;11:3-20.
71. Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G, Esler M. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation.* 1997;96:3423-9.
72. Fisher JP, Paton JF. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *J Hum Hypertens.* 2012;26:463-75.

73. Heymans C, Delaunois AL. Fundamental role of the tone and resistance to stretch of the carotid sinus arteries in the reflex regulation of blood pressure. *Science*. 1951;114:546-7.
74. Pijacka W, McBryde FD, Marvar PJ, Lincevicius GS, Abdala AP, Woodward L i sur. Carotid sinus denervation ameliorates renovascular hypertension in adult Wistar rats. *J Physiol*. 2016;594:6255-66.
75. de Leeuw PW, Bisognano JD, Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Kroon AA. Sustained reduction of blood pressure with baroreceptor activation therapy: results of the 6-year open follow-up. *Hypertension*. 2017;69:836-43.
76. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Dell'Oro R, Bolla G i sur. Excessive sympathetic activation in heart failure with obesity and metabolic syndrome: characteristics and mechanisms. *Hypertension*. 2007;49:535-41.
77. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114:1804-14.
78. Augustyniak RA, Picken MM, Leonard D, Zhou XJ, Zhang W, Victor RG. Sympathetic nerves and the progression of chronic kidney disease during 5/6 nephrectomy: studies in sympathectomized rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37:12-8.
79. Augustyniak RA, Tuncel M, Zhang W, Toto RD, Victor RG. Sympathetic overactivity as a cause of hypertension in chronic renal failure. *J Hypertens*. 2002;20:3-9.
80. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension*. 2013;61:556-60.
81. Horikoshi Y, Tajima I, Igarashi H, Inui M, Kasahara K, Noguchi T. The adreno-sympathetic system, the genetic predisposition to hypertension, and stress. *Am J Med Sci*. 1985;289:186-91.
82. Ferrara LA, Moscato TS, Pisanti N, Marotta T, Krogh V, Capone D i sur. Is the sympathetic nervous system altered in children with familial history of arterial hypertension?. *Cardiology*. 1988;75:200-5.
83. Perini C, Müller FB, Rauchfleisch U, Battegay R, Hobi V, Bühler FR. Psychosomatic factors in borderline hypertensive subjects and offspring of hypertensive parents. *Hypertension*. 1990;16:627-34.
84. Bianchetti MG, Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Rupp U, Boehringer K, Link L i sur. Disturbed noradrenergic blood pressure control in normotensive members of hypertensive families. *Br Heart J*. 1984;51:306-11.

85. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension*. 1998;31:68-72.
86. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17:217-22.
87. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, Matsukawa T, Shionoiri H, Ishii M i sur. Impaired baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity in adolescents who have a family history of essential hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1988;6:525-8.
88. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:126-32.
89. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C i sur. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension*. 2007;50:537-42.
90. Mancia G, Bombelli M, Sega R, Grassi G. White coat and masked hypertension. *Hypertension*. 2012;64-8.
91. Feng W, Dell'Italia LJ, Sanders PW. Novel paradigms of salt and hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1362-9.
92. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1148-55.
93. Mu S, Shimosawa T, Ogura S, Wang H, Uetake Y, Kawakami-Mori F i sur. Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension. *Nat Med*. 2011;17:573-80.
94. Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Durante M, Tarantini S, Marigliano V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J Lab Clin Med*. 2000;135:145-52.
95. Maver J, Struci M, Accetto R. Autonomic nervous system in normotensive subjects with a family history of hypertension. *Clin Auton Res*. 2004;14:369-75.
96. Hedman AE, Hartikainen JE, Tahvanainen KU, Hakumäki MO. The high frequency component of heart rate variability reflects cardiac parasympathetic modulation rather than parasympathetic tone. *Acta Physiol Scand*. 1995;155:267-73.
97. Julius S, Krause L, Schork NJ, Mejia AD, Jones KA, van de Ven C i sur. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens*. 1991;77-84.

98. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*. 1989;14:177-83.
99. Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J Hypertens*. 1993;11:647-55.
100. Kumric M, Vrdoljak J, Dujic G, Supe-Domic D, Ticinovic Kurir T, Dujic Z i sur. Serum catestatin levels correlate with ambulatory blood pressure and indices of arterial stiffness in patients with primary hypertension. *Biomolecules*. 2022;12:1204.
101. Kumric M, Dujic G, Vrdoljak J, Svagusa K, Kurir TT, Supe-Domic D i sur. CBD supplementation reduces arterial blood pressure via modulation of the sympatho-chromaffin system: a substudy from the HYPER-H21-4 trial. *Biomed Pharmacother*. 2023;160:114387.
102. Bozic J, Kumric M, Ticinovic Kurir T, Urlic H, Martinovic D, Vilovic M i sur. Catestatin as a biomarker of cardiovascular diseases: a clinical perspective. *Biomedicines*. 2021;9:1757.
103. Rea RF, Hamdan M. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in borderline hypertension. *Circulation*. 1990;82:856-62.
104. Schobel HP, Heusser K, Schmieder RE, Veelken R, Fischer T, Luft FC. Evidence against elevated sympathetic vasoconstrictor activity in borderline hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:1581-7.
105. Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation*. 1971;44:413-8.
106. Julius S, Sanchez R, Malayan S, Hamlin M, Elkins M, Brant D i sur. Sustained blood pressure elevation to lower body compression in pigs and dogs. *Hypertension*. 1982;4:782-8.
107. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev*. 1982;62:347-504.
108. Fagard R, Grassi G. Blood pressure response to acute physical and mental stress. *Informa Healthcare*. 2008;184-9.
109. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg N. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension*. 1986;8:127-34.
110. Lucini D, Di Fede G, Parati G, Pagani M. Impact of chronic psychosocial stress on autonomic cardiovascular regulation in otherwise healthy subjects. *Hypertension*. 2005;46:1201-6.

111. Rainforth MV, Schneider RH, Nidich SI, Gaylord-King C, Salerno JW, Anderson JW. Stress reduction programs in patients with elevated blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2007;9:520-8.
112. Oneda B, Ortega KC, Gusmao JL, Araujo TG, Mion Jr D. Sympathetic nerve activity is decreased during device-guided slow breathing. *Hypertens Res.* 2010;33:708-12.
113. Viskoper R, Shapira I, Priluck R, Mindlin R, Chornia L, Laszt A i sur. Nonpharmacologic treatment of resistant hypertensives by Device-Guided slow breathing exercises. *American Journal of Hypertension.* 2003;16:484-7.
114. Anderson DE, McNeely JD, Windham BG. Regular slow-breathing exercise effects on blood pressure and breathing patterns at rest. *J Hum Hypertens.* 2010;24:807-13.
115. Altena MR, Kleefstra N, Logtenberg SJ, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJ. Effect of device-guided breathing exercises on blood pressure in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *Blood Press.* 2009;18:273-9.
116. Simms AE, Paton JF, Pickering AE, Allen AM. Amplified respiratory-sympathetic coupling in the spontaneously hypertensive rat: does it contribute to hypertension?. *J Physiol.* 2009; 587: 597-610.
117. Fisher JP, McIntyre D, Farquhar WB, Pickering AE, Lip GYH, Paton JFR. Influence of respiratory phase on muscle sympathetic nerve activity in human hypertension. *FASEB J.* 2011;25:1076.2.
118. Fisher JP, Reynolds RF, Farquhar WB, Pickering AE, Lip GYH, Paton JFR. Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with hypertension. *Proc Physiol Soc.* 2010;20:28.
119. Endler NS, Kocovski NL. State and trait anxiety revisited. *J Anxiety Disord.* 2001;15:231-45.
120. Spielberger CD. *Theory and research on anxiety: anxiety and behavior.* New York: Academic Press;1966. 231 str.
121. Elwood LS, Wolitzky-Taylor K, Olatunji BO. Measurement of anxious traits: a contemporary review and synthesis. *Anxiety Stress Coping.* 2012;25:647-66.
122. Cattell RB, Scheier IH. The nature of anxiety: A review of thirteen multivariate analyses comprising 814 variables. *Psychol Rep.* 1958;4:351-88.
123. Andrews G. Anxiety, personality and anxiety disorders. *Int Rev Psychiatry.* 1991;3:293-302.
124. Eysenck MW. *Anxiety The cognitive perspective.* Hove: Erlbaum;1992. str 123.
125. Rachman SJ. *Anxiety.* Hove: Psychology Press;1998. str 278.

126. Knowles KA, Olatunji BO. Specificity of trait anxiety in anxiety and depression: Meta-analysis of the State-Trait Anxiety Inventory. *Clin Psychol Rev.* 2020;82:101928.
127. Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L, Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychol Bull.* 2007;133:1-24.
128. Mitte K. Memory bias for threatening information in anxiety and anxiety disorders: a meta-analytic review. *Psychol Bull.* 2008;134:886-911.
129. Pacheco-Unguetti AP, Acosta A, Callejas A, Lupiáñez J. Attention and anxiety: different attentional functioning under state and trait anxiety. *Psychol Sci.* 2010;21:298-304.
130. Martin MM, Rubin RB. A new measure of cognitive flexibility. *Psychol Rep.* 1995;76:623-6.
131. Wang T, Li M, Xu S, Liu B, Wu T, Lu F i sur. Relations between trait anxiety and depression: A mediated moderation model. *J Affect Disord.* 2019;244:217-22.
132. Basten U, Stelzel C, Fiebach CJ. Trait anxiety and the neural efficiency of manipulation in working memory. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2012;12:571-88.
133. Bishop SJ. Trait anxiety and impoverished prefrontal control of attention. *Nat Neurosci.* 2009;12:92-8.
134. Gawda B, Szepietowska E. Trait anxiety modulates brain activity during performance of verbal fluency tasks. *Front Behav Neurosci.* 2016;10:10.
135. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol.* 1991;100:316-36.
136. Sylvers P, Lilienfeld SO, LaPrairie JL. Differences between trait fear and trait anxiety: implications for psychopathology. *Clin Psychol Rev.* 2011;31:122-37.
137. Calvo MG, Cano-Vindel A. The nature of trait anxiety: Cognitive and biological vulnerability. *Eur Psychol.* 1997;2:301-12.
138. Willmann M, Langlet C, Hainaut JP, Bolmont B. The time course of autonomic parameters and muscle tension during recovery following a moderate cognitive stressor: dependency on trait anxiety level. *Int J Psychophysiol.* 2012;84:51-8.
139. Mineka S, Zinbarg R. A contemporary learning theory perspective on the etiology of anxiety disorders: it's not what you thought it was. *Am Psychol.* 2006;61:10-26.
140. Foa EB, Tolin DF, Ehlers A, Clark DM, Orsillo SM. The posttraumatic cognitions inventory (PTCI): development and validation. *Psychol Assess.* 1999;11:303-14.

141. Beck JG, Coffey SF, Palyo SA, Gudmundsdottir B, Miller LM, Colder CR. Psychometric properties of the posttraumatic cognitions inventory (PTCI): a replication with motor vehicle accident survivors. *Psychol Assess.* 2004;16:289-98.
142. Wells A, Carter KEP. Maladaptive thought control strategies in generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and nonpatient groups and relationships with trait anxiety. *Int J Cogn Ther.* 2009;2:224-34.
143. Kaplan HI, Sadock BJ. Anxiety disorders: overview. *Synop Psych.* 1998;581-94.
144. Pohjavaara P, Telaranta T, Väisänen E. The role of the sympathetic nervous system in anxiety: Is it possible to relieve anxiety with endoscopic sympathetic block?. *Nor J Psychiatry.* 2003;57:55-60.
145. Tancer ME, Lewis MH, Stein MB. Biological aspects of social phobia, clinical and research perspectives. *Am Psych P.* 1995;229-57.
146. Malliani A. The visceral nervous system as a mediator of psychosocial risk factors: therapeutic implications of its specific organisation. *Acta Nerv Super.* 1982;3:504-12.
147. Sutherland SM, Davidson JRT. Beta-blockers and benzodiazepins in pharmacotherapy. *Am Psych P.* 1995;323-46.
148. Bigalke JA, Durocher JJ, Greenlund IM, Keller-Ross M, Carter JR. Blood pressure and muscle sympathetic nerve activity are associated with trait anxiety in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023;324:494-503.
149. Esler M. Pivotal role of the sympathetic nerves of the human heart in mental stress responses and triggered cardiovascular catastrophes. *Auton Neurosci.* 2022;237:102925.
150. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473-83.
151. Spielberger CD, Gorsuch R, Lushene RE, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1–Y2). *Con Psychol P.* 1983;57:15-8.
152. Kantola I, Johansson J, Kantola T, Varis J. Quality of life measured by SF-36 did not change during six months after starting antihypertensive medication. *J Hypertens.* 2016;34:e194-e195.
153. Kumric M, Bozic J, Dujic G, Vrdoljak J, Dujic Z. Chronic effects of effective oral cannabidiol delivery on 24-h ambulatory blood pressure and vascular outcomes in treated and untreated hypertension (HYPER-H21-4): study protocol for a randomized, placebo-controlled, and crossover study. *J Pers Med.* 2022;12:1037.
154. Kumric M, Dujic G, Vrdoljak J, Supe-Domic D, Bilopavlovic N, Dolic K i sur. Effects of CBD supplementation on ambulatory blood pressure and serum urotensin-II

- concentrations in caucasian patients with essential hypertension: a sub-analysis of the HYPER-H21-4 trial. *Biomed Pharmacother.* 2023;164:115016.
155. Kumric M, Supe-Domic D, Vrdoljak J, Dujic G, Urlic H, Dujic Z i sur. Effects of chronic cannabidiol dosing on brain blood flow: insights from the HYPER-H21-4 trial. *J Hypertens.* 2024;42:e220.
156. Urlic H, Kumric M, Dujic G, Vrdoljak J, Supe-Domic D, Dujic Z i sur. Antihypertensive effects of CBD are mediated by altered inflammatory response: A sub-study of the HYPER-H21-4 trial. *J Funct Foods.* 2023;110:105873.
157. Dujic G, Kumric M, Vrdoljak J, Dujic Z, Bozic J. Chronic effects of oral cannabidiol delivery on 24-h ambulatory blood pressure in patients with hypertension (HYPER-H21-4): a randomized, placebo-controlled, and crossover study. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2023;320:1089.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi povezanost između prosječnog 24-satnog arterijskog tlaka i stanja anksioznosti te kvalitete života u bolesnika s primarnom hipertenzijom.

Ispitanici i postupci

Istraživanje je uključilo 50 ispitanika s primarnom hipertenzijom. U okviru istraživanja svakom ispitaniku obavljani su klinički pregled i antropometrijska mjerenja uz uzimanje povijesti bolesti. Tijekom eksperimentalnog posjeta uzet je uzorak venske krvi iz kubitalne vene. Nakon vađenja inicijalnog uzorka krvi, ispitanici su procijenjeni pomoću vage bioelektrične impedancije, a zatim su im postavljeni uređaji za kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka. Finalno, ispitanicima su uručeni upitnici koji su se fokusirali na procjenu kvalitete života (SF-36) i razine anksioznosti (STAI).

Rezultati

Prosječni 24-satni sistolički tlak u skupini bolesnika s manjom trenutnom anksioznošću bio je manji u odnosu na skupinu bolesnika s većom trenutnom anksioznošću ($137,2 \pm 13,1$ mmHg vs. $132,4 \pm 12,8$ mmHg, $P < 0,001$) neovisno o dobi, spolu i indeksu tjelesne mase. S druge strane, nije bilo razlike u prosječnom 24-satnom tlaku između skupina bolesnika s naglašenijom i manje naglašenom anksioznošću kao osobinom ($134,4 \pm 13,1$ mmHg vs. $133,7 \pm 12,9$ mmHg, $P = 0,624$). U ispitivanoj populaciji nije utvrđena povezanost niti jedne od dimenzija kvalitete života i arterijskog tlaka.

Zaključak

Važnost razumijevanja trenutne anksioznosti kao potencijalnog čimbenika u regulaciji krvnog tlaka može imati kliničke implikacije za upravljanje hipertenzijom, naglašavajući potrebu za holističkim pristupom koji uključuje procjenu i upravljanje psihološkim stanjima uz standardne medicinske tretmane.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Assessment of anxiety and quality of life in patients with arterial hypertension

Objective of the Study

The primary objective of this study was to determine the correlation between the average 24-hour arterial blood pressure and anxiety levels, as well as quality of life in patients with primary hypertension.

Participants and Procedures

The study consisted of 50 participants with primary hypertension. Each participant underwent a clinical examination and anthropometric measurements, along with a medical history intake. During experimental visit, a venous blood sample was taken from the cubital vein. Following the initial blood sample collection, participants were assessed using bioelectrical impedance scale analysis and were then equipped with devices for continuous arterial blood pressure monitoring. Finally, participants were given questionnaires focusing on the assessment of quality of life (SF-36) and anxiety levels (STAI).

Results

The average 24-hour systolic blood pressure was higher in the group of patients with higher state anxiety compared to the group with lower state anxiety (137.2 ± 13.1 mmHg vs. 132.4 ± 12.8 mmHg, $P < 0.001$) regardless of age, gender, and body mass index. Conversely, there was no difference in the average 24-hour blood pressure between the groups with higher and lower trait anxiety (134.4 ± 13.1 mmHg vs. 133.7 ± 12.9 mmHg, $P = 0.624$). In the studied population, no correlation was found between any dimension of quality of life and arterial blood pressure.

Conclusion

The importance of understanding state anxiety as a potential factor in blood pressure regulation can have clinical implications for the management of hypertension, emphasizing the need for a holistic approach that includes the assessment and management of psychological state alongside standard medical treatments.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: [REDACTED]

Datum i mjesto rođenja: [REDACTED]

Državljanstvo: [REDACTED]

Elektronska pošta: [REDACTED]

OBRAZOVANJE:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

MATERINSKI JEZIK:

[REDACTED]

STRANI JEZICI:

[REDACTED]