

Utjecaj oralne suplementacije kanabidiolom na varijabilnost srčanog ritma i promjenu upalnog odgovora u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: randomizirano, dvostruko slijepo, križno ispitivanje

Urlić, Hrvoje

Doctoral thesis / Disertacija

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:025499>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-22**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

HRVOJE URLIĆ, dr. med.

**UTJECAJ ORALNE SUPLEMENTACIJE KANABIDILOM NA
VARIJABILNOST SRČANOG RITMA I PROMJENU UPALNOG
ODGOVORA U BOLESNIKA S ESENCIJALNOM
HIPERTENZIJOM: RANDOMIZIRANO, DVOSTRUKO
SLIJEPO, KRIŽNO ISPITIVANJE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, 2024.

Doktorska disertacija izrađena je na Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Zavodu za integrativnu fiziologiju.

Mentor: izv. prof. dr. sc. Joško Božić

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija i klasifikacija hipertenzije	2
1.1.1. Hipertenzija bijelog ogrtača i maskirana hipertenzija.....	3
1.1.2. Sekundarne hipertenzije.....	4
1.1.3. Hipertenzija u različitim dobnim skupinama.....	11
1.1.5. Tehnike mjerenja arterijskog tlaka.....	13
1.2. Epidemiologija esencijalne hipertenzije	15
1.3. Etiologija esencijalne hipertenzije, komorbiditeti i precipitirajući čimbenici	15
1.4. Patofiziologija esencijalne hipertenzije	17
1.5. Hemodinamski podtipovi esencijalne hipertenzije	21
1.6. Dijagnostički postupci pri obradi esencijalne hipertenzije	22
1.6.1. Povijest bolesti i rizični čimbenici.....	22
1.6.2. Fizikalni pregled.....	23
1.6.3. Laboratorijska obrada.....	23
1.7. Terapijski pristup bolesniku s esencijalnom hipertenzijom	24
1.7.1. Primarna prevencija i nefarmakološko liječenje esencijalne hipertenzije.....	24
1.7.2. Sekundarna prevencija i farmakološko liječenje bolesnika s arterijskom hipertenzijom.....	26
1.8. Utjecaj esencijalne hipertenzije na ciljne organe i prognoza	29
1.9. Varijabilnost srčanog ritma	31
1.10. Kanabidiol (CBD)	35
1.10.1. Farmakokinetika kanabidiola.....	35
1.10.2. Farmakodinamika kanabidiola.....	36
1.10.3. Kardiovaskularni učinci kanabidiola.....	39
1.11. Antiinflamatorni učinci CBD-a na esencijalnu hipertenziju	40
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	44
3. ISPITANICI I POSTUPCI	46
3.1. Ispitanici	47
3.2. Postupci	48
3.2.1. Klinički pregled i antropometrijska mjerenja.....	48
3.2.2. Uzorkovanje krvi i laboratorijska analiza.....	48
3.2.3. Analiza arterijskog tlaka i HRV-a.....	49
3.2.4. Proces randomizacije, formulacija i protokol studije.....	50
3.3. Statistička analiza podataka	52
3.3.1. Izračun veličine uzorka.....	53
4. REZULTATI	54
4.1. Rezultati prvog dijela istraživanja	55
4.2. Rezultati drugog dijela istraživanja	66
5. RASPRAVA	71
7. SAŽETAK	80
8. SUMMARY	83
9. LITERATURA	86
10. ŽIVOTOPIS	111

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACC – Američki kolegij kardiologije (engl. *American College of Cardiology*)

AHA – Američko društvo za srce (engl. *American Heart Association*)

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

AŽS – autonomni živčani sustav

AF – fibrilacija atrijska

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *Body mass index*)

CB1 – kanabionidni receptor tipa 1 (engl. *cannabinoid receptor type 1*)

CB2 – kanabionidni receptor tipa 2 (engl. *cannabinoid receptor type 2*)

CBD – kanabidiol (engl. *cannabidiol*)

CCB – blokator kalcijevih kanala (eng. *calcium channel blockers*)

DALY – godina života prilagođenih nesposobnosti/invalidnosti (engl. *disability-adjusted life years*)

DASH – Dijetetski pristupi zaustavljanju hipertenzije (engl. *The Dietary Approaches to Stop Hypertension*)

DD – dijastolička disfunkcija

EKS – endokanabionidni sustav

ESC – Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)

ESH – Europsko društvo za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension*)

GGT – gama-glutamil transferaza

GWAS – cjelogenomske asocijacijske studije (engl. *Genome-Wide Association Studies*)

HDL – lipoprotein visoke gustoće

HF – visoko frekventni (engl. *high frequency*)

HMOD – hipertenzijom posredovano oštećenje organa (engl. *hypertension-mediated organ damage*)

HRV – varijabilnost srčanog ritma (engl. *heart rate variability*)

KBZ – kronično bubrežno zatajenje

KBB – kronična bolest bubrega

KMAT – kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka

KMKT – kućno mjerenje krvnog tlaka

LDL – lipoprotein niske gustoće

LF – nisko frekventni (engl. *low frequency*)

LOX-1 – receptora za oksidirani LDL lektinskog tipa (engl. *lectin-type oxidized LDL receptor 1*)

MACE – neželjeni kardiovaskularni incident (engl. *major adverse cardiovascular event*)

OSA – opstruktivna apneja tijekom spavanja

PAI-1 – inhibitor aktivatora plazminogena-1 (engl. *serine protease inhibitor 1*)

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

RMSSD – srednja vrijednost kvadrata uzastopnih otkucaja srca

RVH – renovaskularna hipertenzija

SDANN – standardna devijacija prosječnih NN intervala

SDNN – standardna devijacija NN intervala

SVO – sistemski vaskularni otpor

THC – tetrahidrokanabinol (engl. *tetrahydrocannabinol*)

TNF- α – faktor tumorske nekroze alfa

ULF – ultra-nisko frekventni (engl. *ultra low frequency*)

VLF – vrlo-nisko frekventni (engl. *very low frequency*)

1. UVOD

1.1. Definicija i klasifikacija hipertenzije

Arterijska hipertenzija predstavlja značajan javnozdravstveni problem a ujedno izazov i teret, što potiče sve veći broj istraživanja s ciljem boljeg razumijevanja patofiziologije bolesti te unaprjeđenja dijagnostike i terapije (1). Tijekom godina, definicija bolesti se mijenjala kako bi odražavala nove spoznaje. Različita kardiološka društva pristupaju bolesti na različite načine, što se odražava varijacijama u dijagnostičkim kriterijima ili fokusiranju na hemodinamske i patofiziološke aspekte bolesti. Trenutačne smjernice za liječenje arterijske hipertenzije definiraju istu kao prisutnost određenih vrijednosti arterijskog tlaka, pri kojima je korist od liječenja ili promjena u načinu života veća od rizika (3.-5). Nadalje, smjernice dvaju nautjecajnijih svjetskih stručnih udruženja nisu u potpunosti usklađene po tom pitanju (2,6). Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) i Europsko društvo za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension*, ESH) hipertenziju definiraju sistoličkim arterijskim tlakom većim od 140 mmHg i/ili dijastoličkim tlakom većim od 90 mmHg dok Američki koledž kardiologije (engl. *American College of Cardiology*, ACC) i Američko udruženje za srce (engl. *American Heart Association*, AHA) hipertenziju definiraju vrijednostima sistoličkog arterijskog tlaka većima od 130 mmHg i/ili dijastoličkog većima od 80 mmHg (2,6). U Tablici 1. nalaze se detaljni kriteriji za definiranje hipertenzije prema smjernicama ESC/ESH.

Tablica 1. Kriteriji za definiranje hipertenzije (ESC/ESH) (2,6)

	Sistolički i dijastolički tlak (mmHg)	Kategorija
Arterijski tlakovi prilikom mjerjenja u ordinaciji	≤120 i/ili ≤80	Optimalan
	120-129 i/ili ≥80*	Normalan
	130-139 i/ili 80-89†	Viši normalan
	140-160 i/ili 90-99	Stupanj 1
	160-179 i/ili 100-109	Stupanj 2
	≥180 i/ili ≥110	Stupanj 3
Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka	≥130/80 mmHg	Prosječni 24-satni tlak
	≥135/85 mmHg	Prosječni dnevni tlak
	≥120/70 mmHg	Prosječni noćni tlak

*80-85 mmHg u ESC/ESH † 85-89 mmHg u ESC/ESH. Kratice: ESC: Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*); ESH: Europsko društvo za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension*).

Razlike u željenim vrijednostima tlaka između američkih i europskih krovnih organizacija proizlaze iz različitih tumačenja recentnih znanstvenih dokaza o povezanosti tlaka i kardiovaskularnih incidenata. Ključni podaci koji su utjecali na smjernice rezultati su dobiveni SPRINT studijom. Ova studija obuhvatila je 9361 bolesnika s hipertenzijom i povišenim kardiovaskularnim rizikom (isključeni su bili bolesnici sa šećernom bolesti) te je usporedila kardiovaskularne ishode između intenzivirane terapije i ciljnog sistoličkog tlaka 120 mmHg i standardne terapije odnosno ciljnog sistoličkog tlaka 140 mmHg. Rezultati su pokazali da intenzivno snižavanje tlaka smanjuje učestalost velikih neželjenih kardiovaskularnih incidenata (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) za 25% i smanjuje smrtnost od svih uzroka za 27% (7). Iako se glavnina vodećih stručnjaka slaže da zaključci SPRINT studije ukazuju na prednosti dodatnog smanjenja krvnog tlaka i dalje postoji neslaganje oko optimalne ciljne vrijednosti arterijskog tlaka. Metoda mjerenja tlaka korištena u SPRINT studiji bila je automatsko mjerenje tlaka izvan ordinacije te se razlikovala od većine drugih randomiziranih kliničkih ispitivanja, što je moglo rezultirati podcjenjivanjem stvarnih vrijednosti tlaka zbog izbjegavanja utjecaja fenomena bijelog ogrtača (8). Shodno tome, europske krovne organizacije smatraju da bi vrijednosti tlaka mjerene u ovoj studiji mogle bolje odgovarati sistoličkim tlakovima od 130-140 mmHg i 140-150 mmHg (2,8). Važno je istaknuti da obje smjernice naglašavaju značaj mjerenja tlaka izvan ordinacije pomoću validiranih tlakomjera. S druge strane, nekoliko recentnih meta-analiza pokazuje da unatoč određenim benefitima dodatnog snižavanja tlaka na kardiovaskularno zdravlje, isti postaju manje izražene s nižim ciljnim vrijednostima tlaka. Osim toga, dobivene niže razine krvnog tlaka koleriraju s povećanom incidencijom nuspojava lijekova te većom stopom odustajanja od antihipertenzivne terapije, koja već ionako ima zabrinjavajuće nisku adherenciju. Zbog navedenog recentne europske smjernice su izbacili ranije korišteni pojam – „sigurnosni prag” (engl. *safety thresholds*) (8-10).

1.1.1. Hipertenzija bijelog ogrtača i maskirana hipertenzija

Hipertenzija bijelog ogrtača odnosi se na stanje povišenih vrijednosti arterijskog tlaka mjerenih u medicinskim ustanovama te urednih vrijednosti arterijskog tlaka u drugim okolnostima odnosno izvan spomenutih ustanova (11). Navedeni fenomen može prouzročiti lažno povišene vrijednosti arterijskog tlaka te tako dovesti do netočne dijagnoze arterijske hipertenzije te daljnjeg nepotrebnog liječenja iste (12). Prevalencija ovog fenomena varira ovisno o ispitivanim

bolesnicima i kriterijima od 10 do 60% (13). Mancia i suradnici su prikazali kako je prosječna prevalencija hipertenzije bijelog ogrtača između 10 i 30% kod ispitanika kojima je početno dijagnosticirana arterijska hipertenzija (11). Također je provedena studija od strane Pickeringa i suradnika kojom je ustanovljeno da osobe s hipertenzijom bijelog ogrtača imaju niži rizik od kardiovaskularnih incidenata usporedno s onima koji imaju trajno povišene vrijednosti arterijskog tlaka (14). Nadalje, utvrđen je i povećan rizik u usporedbi s normotenzivnim ispitanicima (15). Automatsko mjerenje arterijskog tlaka izvan medicinske ustanove savjetuje se kao svrsishodna metoda za razlikovanje hipertenzije bijelog ogrtača od stvarne hipertenzije (16). Uz dnevno mjerenja tlaka koje smjernice i dalje podupiru, kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT) zlatni je standard za dijagnosticiranje maskirane hipertenzije, stanja u kojem bolesnik ima uredne vrijednosti krvnog tlaka tijekom posjeta medicinskoj ustanovi ali povišene vrijednosti tlaka u svakodnevici (2,17). Prevalencija maskirane hipertenzije slična je prevalenciji hipertenzije bijelog ogrtača, oko 17% (18). Štoviše, povezana je s povećanim rizikom razvoja hipertenzije i ostalih kardiovaskularnih incidenata poput srčanog udara, cerebrovaskularne ishemije te kronične bolesti bubrega (19).

1.1.2. Sekundarne hipertenzije

Primarna, odnosno esencijalna hipertenzija uzrok je 90-95% slučajeva povišenog arterijskog tlaka te unatoč iscrpnim istraživanjima i pokušavanju razumijevanja patofizioloških mehanizama, uzrok esencijalne hipertenzije nije do kraja poznat (20). S druge strane, sekundarna hipertenzija, uzrokovana prepoznatljivim uzrocima čini 5-10% slučajeva (21). Za razliku od esencijalne, sekundarna hipertenzija se po dijagnosticiranju i uklanjanju uzorka lakše liječi (uz iznimku kasne dijagnoze ili uzroka koji nije moguće liječiti) (22). Navedena podjela po etiopatogenetskim mehanizmima ne omogućava potpunu distinkciju u dvije skupine a svojevrsan primjer je opstruktivna apneja tijekom spavanja (OSA) s pratećom hipertenzijom (2). Prije postavljanja definitivne dijagnoze esencijalne hipertenzije i daljnje pripadajuće obrade iste, potrebno je temeljito analizirati osobnu i obiteljsku anamnezu kako bi se isključili čimbenici koji upućuju na sekundarnu hipertenziju. Godine bolesnika važan su čimbenik u ispitivanju etiologije, zbog činjenice da različite dobne skupine imaju različite uzroke sekundarne hipertenzije (23). U djece mlađe od 18 godina, a posebice kod onih mlađih od 12 godina, najčešći uzroci sekundarne hipertenzije uključuju monogenske oblike hipertenzije, abnormalnosti bubrežnog parenhima te

suženje torakalne aorte neposredno iza polazišta lijeve subklavijalne arterije (24). Kod bolesnika u dobi između 18 i 40 godina, sekundarna hipertenzija često je uzrokovana bolestima bubrežnog parenhima te renovaskularnom hipertenzijom zbog fibromuskularne displazije renalne arterije (23-25). U populaciji između 40 i 65 godina, najčešći uzroci uključuju endokrinološke poremećaje kao što su Connov sindrom, Cushingov sindrom i feokromocitom. Nadalje, u česte uzroke sekundarne hipertenzije u toj populaciji spadaju renovaskularna hipertenzija uzrokovana aterosklerozom, bolesti bubrežnog parenhima i OSA (2,26). U osoba starijih od 65 godina, najčešći uzroci sekundarne hipertenzije iste su kao i u prethodnoj populaciji uz disfunkciju štitne žlijezde te posljedično narušene homeostaze njenih hormona (2,27). Unutar ranije spominjanog iscrpnog uzimanja anamneze posebnu pozornost treba obratiti na farmaceutska i nutraceutska sredstva koja mogu biti potencijalni uzročnici (2,28). Različiti dodaci prehrani poput ginsenga ili slatkog korijena poznati su po svojstvima povišenja arterijskog tlaka. Također, mnoge skupine lijekova, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova, oralnih kontraceptiva, dekongestiva, anaboličkih steroida, antidepresiva poznati su po svom učinku povišenja vrijednosti arterijskog tlaka (29). Također je za napomenuti kako do hipertenzije može dovesti uživanje opojnih droga poput kokaina i amfetamina (30).

Genetski posredovane sekundarne hipertenzije najčešće su povezane s monogenским poremećajima s ciljnim djelovanjem na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS). Ovi poremećaji obuhvaćaju mutacije u genima koji kodiraju proteine komponenti RAAS-a što dovodi do suprimirane reninske aktivnosti plazme te pojave hipertenzije u djece i adolescenata (31,32). Liddleov sindrom uzrokovan je mutacijama gena proteina za epitel natrijevog kanala, što posljedično dovodi do povećane reapsorpcije natrija u bubrežima te daljnje hipervolemije i hipertenziju (33). Mutacije u genu za 11β -hidroksisteroid dehidrogenazu tip 2 rezultiraju insuficijentnom međukonverzijom kortizola u kortizon, što kortizolu omogućava aktivaciju mineralokortikoidnih receptora, dovodeći do hipertenzije uslijed pozitivne bilance natrija (34,35). Glukokortikoidno-remediabilni aldosteronizam uzrokovan je fuzijom gena za aldosteron sintetazu i 11β -hidroksilazu. Navedeni mehanizam dovodi do ektopične ekspresije aldosterona pod kontrolom adenokortikotropnog hormona, uzrokujući tako hipertenziju (36,37). Identifikacija navedenih genetskih mutacija esencijalna je za shvaćanje patofiziologije hipertenzije i omogućava razvoj ciljanih terapijskih intervencija (38).

1.1.2.1. Opstruktivska apneja tijekom spavanja

OSA je poremećaj karakteriziran ponavljajućim epizodama djelomične ili potpune opstrukcije gornjih dišnih putova za vrijeme spavanja koja dalje uzrokuje hipoksiju i fragmentaciju spavanja (39). Postoji značajna korelacija između OSA i hipertenzije, pri čemu OSA može biti uzrok sekundarne hipertenzije, te je kao takva i klasificirana prema recentnim smjernicama (2,40). Pojačana simpatetička aktivnost, upala niskog stupnja, oksidativni stres te stres endoplazmatskog retikuluma inducirani ponavljanom hipoksijom i reoksigenacijom, ključni su mehanizmi kojima OSA doprinosi hipertenziji (39,41). Hipoksija aktivira periferne kemoreceptore koji povećavaju simpatički tonus, što rezultira vazokonstrikcijom i povišenjem krvnog tlaka (42). Ponavljana aktivacija kemoreceptora zbog učestale desaturacije arterijske krvi može dovesti do resetiranja takvog mehanizma te samim time do njihove preosjetljivosti na normoksiju (interpretiraju ju jekao hipoksiju) (42,43). Takvim se mehanizmom dodatno pojačava simpatička aktivnost i dalje održava hipertenzija (44). Liječenje OSA-e, posebice kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima, značajno snižava vrijednosti krvnog tlaka, što dodatno potvrđuje povezanost između ova dva stanja (41,45). Prepoznavanje i liječenje OSA stoga je ključno u zbrinjavanju hipertenzije odnosno za usporavanje njenih komplikacija poput atrijske fibrilacije (AF), srčanog zatajenja te moždanog udara (39,46). Inzulinska rezistencija i pretilost također su u korelaciji sa OSA-om (39). Konačno je važno napomenuti integraciju dijagnostike (polisomnografija) te terapije OSA-e u sklopu liječenja hipertenzije i time daljnje poboljšanje kliničkih ishoda i kvalitete života bolesnika (47).

1.1.2.2. Renovaskularna hipertenzija

Renovaskularna hipertenzija (RVH) najčešći je uzrok sekundarne hipertenzije. Uzrokovana je hipoperfuzijom bubrega a neovisno o uzročniku (ateroskleroza, fibromuskularna displazija te aneurizma ili ekstrinzična kompresija renalne arterije) rezultira sličnim patofiziološkim odgovorom s krajnim ishodom u vidu RVH (48). Aterosklerotska stenoza renalne arterije prisutna je u 90% slučajeva RVH i često korelira s drugim ishodima difuzne vaskularne bolesti, poput koronarne bolesti srca, periferna arterijske bolesti te promjena na abdominalnoj aorti (49). Tijek bolesti obično je progresivan, što se manifestira pogoršanjem stenoze i smanjenjem bubrežne funkcije. Veličina stenoze izravno utječe na preživljenje bolesnika, a glavni uzrok smrtnosti su kardiovaskularne bolesti (50). Patofiziološki, hipoperfuzija bubrega aktivira RAAS,

što rezultira zadržavanjem soli i vode te povećanjem totalnog perifernog otpora (48). U modelu s dva bubrega, onaj oštećen stenozom renalne arterije povećava lučenje renina, dok zdravi bubreg pokušava kompenzirati zadržavanje soli i vode tlačnom natriurezom (51). U slučaju bilateralne stenozе ili bolesnika s jednim afunkcionalnim bubregom, RVH se razvija zbog volumnog opterećenja dok tlačna natriureza izostaje (52). Iako uklanjanje uzroka RVH može rezultirati normalizacijom krvnog tlaka, dugotrajna RVH dovodi do oštećenja oba bubrega čak i u prvom navedenom modelu. Jedan bubreg ima smanjen dotok metabolita, što posljedično inicira upalnu kaskadu, dok drugi bubreg oštećuju povišen krvni tlak i kontinuirana aktivacija RAAS-a (47,48). Dijagnostička obrada RVH uključuje procjenu funkcionalnog stanja bubrega i anatomske promjene na krvnim žilama pomoću color doppler ultrazvuka, CT angiografije i MR angiografije (53). Terapijski pristup RVH može uključivati endovaskularne intervencije, kirurške zahvate ili medikamentoznu terapiju s željenim ishodima regulacije krvnog tlaka, očuvanja bubrežne funkcije i prevencije kardiovaskularnih incidenata (54). Nažalost, učinci liječenja na navedene često su ispod očekivanja, što postavlja kliničko pitanje kako prepoznati bolesnike koji će imati povoljan ishod od revaskularizacijskih postupaka te kada započeti liječenje (55).

1.1.2.3. Hipertenzija u sklopu kroničnog bubrežnog zatajenja

Kronična bubrežna bolest (KBB) i arterijska hipertenzija podudaraju se na složen i specifičan način, gdje KBB može biti uzrok i posljedica hipertenzije (56). Ova uzajamna povezanost značajno povećava rizik od koronarnih i cerebrovaskularnih događaja, posebice u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom koja je česta u bolesnika s KBB-om. Naime, hipertenzija u sklopu KBZ-a drugi je najčešći uzrok terminalnog zatajenja bubrega (57). Patofiziološki mehanizmi koji povezuju arterijsku hipertenziju i KBB uključuju defekt u kontroli izlučivanja natrija, povećan rad simpatikusa i pomake u aktivnosti RAAS-a (58). Naime, KBB uzrokuje smanjenje broja funkcionalnih nefrona i promjene u tubularnoj funkciji, što otežava ekskreciju natrija i pridonosi razvoju hipertenzije osjetljive o soli. Također u bolesnika s KBB dolazi do izlučivanja aldosterona i aktivacije intrarenalnog RAAS-a te s time dodatne egzacerbacije hipertenzije (59). Noćna hipertenzija, koja se učestalo pojavljuje u sklopu KBB, snažan je prediktor kardiovaskularnih incidenata i egzacerbacije daljnjeg bubrežnog oštećenja (60). KMAT pomaže u boljoj procjeni i zbrinjavanju hipertenzije u ovih bolesnika, a posebice u ljetnim mjesecima kada su vrijednosti tlaka niže te dodatno smanjivanje istih dovodi do smanjenje renalne

perfuzije i daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije, u ovom slučaju najčešće praćene putem laboratorijskih vrijednosti ureje i kreatinina (61). Praćenje i liječenje hipertenzije u bolesnika s KBB-om često je složeno i ne postiže željene uspjehe. U takvim slučajevima potrebno je isključiti smanjenu adherenciju na antihipertenzivnu terapiju te sekundarne, lječive uzroke arterijske hipertenzije (62). Liječenje s više različitih skupina antihipertenziva, vezano uz adekvatan izbor diuretske terapije na temelju procijenjene funkcije bubrega, esencijalan je dio uspjeha tretiranja ove bolesti (63). Osim farmakološkog pristupa, nefarmakološke mjere, poput smanjenja unosa soli, ribljeg ulja i masnoća također su ključne u kontroli hipertenzije u ovoj populaciji (64, 65). Neke studije, poput one od Hermide i sur. su pokazale da uzimanje antihipertenzivne terapije netom prije spavanja može poboljšati kontrolu noćnog krvnog tlaka i smanjiti rizik od srčanožilnih incidenata u bolesnika s KBB (66). Ovo u središte stavlja presonalizirani pristup u liječenju hipertenzije u navedenoj populaciji, uvažavajući njihove kompleksne patofiziološke mehanizme i kliničke karakteristike (58,64).

1.1.2.4. Cushingov sindrom

Hipertenzija je jedna od najčešćih komplikacija Cushingova sindroma, prisutna u čak 80% odrasle populacije koja boluje od navedene bolesti (67). Spomenute povišene vrijednosti arterijskog tlaka ishod su interakcije više patofizioloških mehanizama koji reguliraju volumen plazme, perifernu vaskularnu rezistenciju i minutni volumen srca (68). Glukokortikoidi uzrokuju hipertenziju intrinzičnom mineralokortikoidnom aktivnošću, aktivacijom RAAS-a, povećanjem serumske koncentracije brojnih vazoaktivnih tvari te supresijom vazodilatacijskih sustava (69). Nadalje, glukokortikoidi mogu imati hipertenzivne učinke putem središnjeg živčanog sustava posredstvom glukokortikoidnih i mineralokortikoidnih receptora (70,71). Klinički znakovi i simptomi koji upućuju na Cushingovu bolest kod bolesnika s hipertenzijom uključuju karakterističnu distribuciju masnog tkiva odnosno centralni tip pretilosti, miopatije, imunosupresiju, osteoporozu, izbočenje masnog tkiva između ramena zvanu “bivolja grba”, okruglo lice opisivano i kao “lice poput mjeseca”, purpurne strije, akne, te tanku i krhku kožu (72). Dijagnoza Cushingovog sindroma obično se postavlja putem kliničke slike i laboratorijskih testova poput mjerenja kortizola u 24-satnom urinu te u salivi i deksametazonskim testom supresije (73). Hipertenzija u Cushingovu sindromu obično se povlači (kod polovice bolesnika dolazi do normalizacije vrijednosti) nakon neurokirurškog uklanjanja tumora, ali neki bolesnici zahtijevaju

farmakološko antihipertenzivno liječenje prije i nakon operacije (74). Tiazidni diuretici i furosemid nisu lijekovi izbora zbog učinka na kalij, dok su adrenergički blokatori i blokatori kalcijevih kanala obično nedjelotvorni (6). Antagonisti mineralokortikoidnih receptora, blokatori angiotenzinskih receptora i ACE inhibitori dobri su antihipertenzivni izbori dok agonisti PPAR- γ mogu pomoći u popratnom tretiranju inzulinske rezistencije (75). Bolesnici koji ne postignu normotenziju ili zahtijevaju produženo razdoblje za korekciju hiperkortizolizma obično trebaju istodobnu ili sekvencijalnu primjenu više antihipertenzivnih modaliteta liječenja kako bi snizili vrijednosti krvnog tlaka (76).

1.1.2.5. Primarni aldosteronizam

Primarni aldosteronizam ili Connov sindrom je endokrini poremećaj karakteriziran autonomnom prekomjernom proizvodnjom aldosterona. Najčešće je uzrokovan adenomom jedne nadbubrežne žlijezde dok je drugi najčešći uzrok bilateralna idiopatska hiperplazija (77). Ovakav oblik sekundarne hipertenzije najčešće se javlja u bolesnika srednje životne dobi (78). Prekomjerna proizvodnja aldosterona u primarnom aldosteronizmu dovodi do retencije natrija i vode, supresije renina i posljedičnog porasta vrijednosti krvnog tlaka. Fundamentalni patofiziološki mehanizam je aktivacija mineralokortikoidnih receptora u distalnim bubrežnim kanalčićima, uzrokovana saturacijom enzima 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaze (77,78). Aldosteron također potiče aktivnost angiotenzin konvertirajućeg enzima i ekspresiju angiotenzinskih receptora, što dodatno doprinosi hipertenziji (79). Klinička slika uključuje arterijsku hipertenziju, metaboličku alkalozu i hipokalijemiju, uz izražene simptome u vidu mišićne slabosti, paralize, poliurije i polidipsije (77,79). Važno je istaknuti da svega 20% bolesnika ima hipokalijemiju zbog čega se sumnja na primarni aldosteronizam postavlja i u normokaliemičnih bolesnika s rezistentnom hipertenzijom (80). Za razliku od slikovnih dijagnostičkih tehnika koje se nisu pokazale pouzdanima, dijagnoza se potvrđuje mjerenjem plazmatskih razina aldosterona i reninske aktivnosti te se potvrđuje provođenjem testa opterećenja soli ili fludrokortizon-supresijskim testom (77). Nadalje, uzorkovanje venske krvi iz nadbubrežnih vena pomaže u diferencijaciji adenoma od bilateralne hiperplazije te je ključna pretraga u odabiru načina liječenja (81). Naime, terapijski modaliteti ovise o uzroku primarnog aldosteronizma. Solitarnim adenomi liječe se kirurškim putem, laparoskopskom adrenalektomijom, dok se bilateralna hiperplazija tretira antagonistima

aldosterona (77). Antagonisti mineralokortikoidnih receptora osiguravaju zamjensku soluciju za bolesnike s adenomom koji ne pristaju ili ne mogu biti podvrgnuti operativnom liječenju (78).

1.1.2.6. Feokromocitom

Feokromocitomi su rijetki tumori kromafinih stanica koji se odlikuju prekomjernom proizvodnjom kateholamina te se nalaze u srži nadbubrežne žlijezde ili diljem simpatičkog lanca. S druge strane važno je izdvojiti paragangliome, još rjeđe neuroendokrine neoplazme paraganglija autonomnog živčanog sustava koji su locirani izvan nadbubrežne žlijezde (82). Premda se u kliničkoj praksi često koristi opći termin "feokromocitom", važno je razlikovati ova dva entiteta zbog razlika u kliničkoj slici i liječenju. Karakteristična klinička slika feokromocitoma uključuje nagle i izražene poraste krvnog tlaka koji nastaju uslijed naglog otpuštanja kateholamina (82). Međutim, treba imati na umu da čak polovina bolesnika ima stalno povišen krvni tlak. Uz hipertenziju, paroksizmi su popraćeni glavoboljom, zujenjem u ušima, iznenadnim znojenjem bolovima u prsima, mučninom, palpitacijama, bljedilom i anksioznošću (83,84). Klinička slika paraganglioma ovisi o lokalizaciji tumora i može uključivati vrtoglavicu, sinkope te bolove u trbuhu (84). Povišene razine kateholamina u serumu i/ili metanefrina u 24-satnom urinu temelj su točne dijagnoze. Kompjuterizirana tomografija se predlaže kao početna slikovna dijagnostika, za lociranje primarnog tumora i isključenje multifokalnosti dok se magnetska rezonanca i I-metajodbenzilguanidin scintigrafija koriste u bolesnika s presadnicama (82). Definitivno liječenje feokromocitoma je kirurško uz naglasak na važnost primjerene preoperativne pripreme bolesnika. Nužan je dijetetski režim bogat soli i tekućinom uz premedikaciju alfa i beta blokatorima kako bi se spriječile potencijalno fatalne komplikacije uslijed mogućeg promptnog oslobađanja kateholamina po uklanjanju tumora (85). Kod konzervativnog pristupa (kontraindikacije ili nesuradljivost bolesnika u odabiru kirurškog modaliteta) primjenjuje se metirozin, inhibitor tirozin-hidroksilaze. Pravodobna dijagnostika i liječenje feokromocitoma od iznimne su važnosti za sprječavanje ozbiljnih kardiovaskularnih komplikacija. Nužno je posumnjati na ovu bolest u svakog hipertenzivnog bolesnika s paroksizmalnom simptomatologijom (86).

1.1.3. Hipertenzija u različitim dobnim skupinama

Hipertenzija u pedijatrijskoj populaciji u posljednje vrijeme ima sve veću incidenciju tako povećavajući javnozdravstveni teret uzrokovan arterijskom hipertenzijom. Razlog tome je povezanost s epidemijom dječje pretilosti, sjedilačkim načinom života, povišenim unosom soli te perinatalnim čimbenicima (87,88). Dosadašnje studije su ustanovile da su povišene vrijednosti arterijskog tlaka u mlađoj životnoj dobi najvažniji predskazatelj hipertenzije u odraslih. Nadalje rizik od razvitka hipertenzije u kasnijoj životnoj dobi najveći je u adolescenata s početno povišenim vrijednostima arterijskog tlaka, odnosno kod onih čije su vrijednosti u gornjim centilama (89). Ukoliko se ustanovi hipertenzija u ovoj dobi, nužno je isključiti sekundarne uzroke premda se u posljednje vrijeme povećava broj djece s esencijalnom hipertenzijom. Sama definicija hipertenzije u ovoj dobi je prisutstvo vrijednosti arterijskog tlaka iznad 95. percentile za spol, dob i visinu zabilježenog u više od 2 različita mjerenja (90). Za razliku od esencijalne hipertenzije u starijoj dobi, definicija hipertenzije u djece je proizvoljna i temelji se na raspodjeli arterijskog tlaka u specifičnoj dobnj populaciji (krvni tlak raste s godinama i specifičnom dobi), a ne na kardiovaskularnom riziku kojeg uzrokuju određene vrijednosti arterijskog tlaka (91). Unatoč ranije spomenutim rizicima i teretu kojeg hipertenzija u pedijatrijskoj populaciji stvara, stope probira, otkrivanja, liječenja i kontrole hipertenzije u djece te adolescenata i dalje su poražavajuće (92). Uzrok tome se nalazi u ograničenom pristupu validiranoj opremi, kompleksnosti interpretacije pedijatrijskog krvnog tlaka te u neusklađenosti smjernica (89,91,92). Cilj liječenja je sniziti vrijednosti ispod 95. percentile (još niže vrijednosti potrebne su u djece sa šećernom bolesti ili KBZ-om). Savjetuje se započinjanje monoterapijom, a ukoliko ista nije adekvatna preporučuje se i kombinacija antihipertenziva (90).

Na drugu stranu, kod hipertenzije u starijoj populaciji nepobitna je činjenica povećanja učestalosti s godinama. Uzrok tome se pronalazi u povećanju krutosti arterija što dovodi do povišenja vrijednosti arterijskog tlaka, poglavito sistoličkih vrijednosti (iza 60 godina) (93,94). Ranije je medicinski općeprihvaćena bila teza da hipertenzija spada u fiziološki proces starenja te da istu u određenim slučajevima nije potrebno tretirati (95). No brojnim istraživanjima i višegodišnjim prikupljanjem dokaza ta tvrdnja je opovrgnuta te se dokazalo kako smanjenje vrijednosti arterijskog tlaka, pa čak i u dobnj skupini starijoj od 85 godina, smanjuje neželjene kardiovaskularne incidente, produljuje život i poboljšava kvalitetu života (96). Međutim, opservacijske studije na osobama starije dobi liječenih antihipertenzivnom terapijom pokazale su

više stope morbiditeta i mortaliteta u usporedbi s onima s nižim vrijednostima krvnog tlaka (97). Stoga je nužno, zbog izražene heterogenosti, u gerijatrijskoj populaciji primjenjivati individualizirani pristup (97). Dogovorene željene vrijednosti sistoličkog tlaka su između 129 i 141 mmHg a postižu se najčešće monoterapijom ili kombinacijom manjih doza antihipertenziva. S oprezom se postupa zbog učestalosti pridruženih višestrukih komorbiditeta (s naglaskom na KBZ), većom pojavnosti ortostatske hipertenzije, podudaranjem s ostatkom kronične terapije te izraženijim nuspojavama u ovoj populaciji (2).

1.1.4. Rezistentna hipertenzija

Rezistentna hipertenzija definira se kao arterijski tlak koji je viši od ciljnih vrijednosti unatoč primjeni optimalne antihipertenzivne terapije odnosno potvrđenoj adekvatnoj adherenciji tri antihipertenziva uključujući jedan diuretik, u najvećoj podnošljivoj dozi (2). Prevalencija rezistentne hipertenzije u hipertenzivnoj populaciji se procjenjuje na oko 10% dok u bolesnika s KBZ-om može doseći i do 40% (98). Ova populacija ima povećan rizik od kardiovaskularnih incidenata, progresivnijeg tijeka KBZ-a te oštećenja ciljnih organa posredovanih povišenim vrijednostima arterijskog tlaka(99). Glavni dijagnostički kriterij je isključivanje pseudorezistencije uzrokovane primjerice nezadovoljavajućom adherencijom, hipertenzijom bijelog ogrtača, kalcifikacijom brahijalnih arterija, pogrešnom u tehnikom mjerenja krvnog tlaka ili nedovoljne edukacije bolesnika te želje kliničara da titrira antihipertenzivnu terapiju (100). Također je nužno isključiti i sekundarne uzroke hipertenzije (24,100). Liječenje se temelji na uklanjanju čimbenika koji pridonose istoj, odnosno pretilosti i pozitivnoj bilanci soli, optimizaciji medikamentozne terapije (kombinacija lijekova u jednoj tableti u svrhu povećanja adherencije) te primjeni naprednih terapija poput renalne denervacije (101-103). Medikamentozni terapijski pristup temelji se na diureticima. Može se započeti s indapamidom (tiazidu sličan diuretik) ili s diuretikom Henleove petlje u bolesnika s procijenjenom glomerularnom filtracijom <30 mL/min (2). Nadalje, u liječenju se koriste i antagonisti mineralokortikoidnih receptora uz mjere opreza poradi hiperkalemije koju izazivaju te zbog nedovoljne ispitivanosti sigurnosnog profila istih (104). Ranije spomenuti invazivni postupci za za sniženje vrijednosti tlaka ponovno se vraćaju u središte pozornosti te su zasad, u manjim i vremenski ograničenijim istraživanjima poput SYMPPLICITY HTN-3, dali povoljne dijagnostičke rezultate i sigurnosne profile (103,105). No iste ipak treba poduprijeti jačim dokazima čemu znanstvena zajednica i dalje stremi.

1.1.5. Tehnike mjerenja arterijskog tlaka

Mjerenje vrijednosti krvnog tlaka ključno je u postavljanju dijagnoze, daljnjem praćenju te liječenju arterijske hipertenzije. Prema najnovijim ESH smjernicama, preporučuje se korištenje validiranih, bilo auskultatornih, oscilometrijskih poluautomatiziranih ili automatiziranih uređaja za mjerenje krvnog tlaka u ordinaciji (2). Ovi uređaji trebaju biti validirani u skladu sa standardiziranim protokolima te redovito pregledavani i kalibrirani kako bi osigurali točnost mjerenja. Za vrijeme mjerenja arterijskog tlaka u ordinaciji, potrebno je slijediti standardizirani protokol. Bolesnik treba biti u sjedećem položaju (prekriženih nogu), minimalno 5 minuta s opuštenom rukom na koju je postavljena manšeta, ispravne veličine, u razini srca (2). Potrebno je provođenje minimalno 3 mjerenja vrijednosti arterijskog tlaka uz izračun aritmetičke sredine istih, U slučaju AF i razlici mjerenja većoj od 10 mmHg (ovisno o kliničkoj slici nužno je posumnjati na vaskularnu patologiju – ateroskleroza, koarktacija ili disekcija aorte) po potrebi se vrijednosti mjere i više puta. Štoviše, tlak je potrebno mjeriti na gornjim ekstremitetima, a veći od dva se uzima kao kredibilan (2). Također je potrebno isključiti aritmije palpacijom pulsa (2). Ukoliko se posumnja u ortostatsku hipotenziju, mjerenja se preporučaju i stojećem položaju (2).

Kućno mjerenje krvnog tlaka (KMKT) omogućava višestruka mjerenja u svakodnevici bolesnika i savjetuje se za praćenje djelotvornosti terapije te eventualno dijagnosticiranje rezistentne hipertenzije (2). Prema recentnim ESH smjernicama, KMKT se smatra vrijednim alatom pri dijagnosticiranju arterijske hipertenzije, uz jasno definirane granične vrijednosti. Savjetuje se da bolesnici provode KMKT najmanje 3 do 4 dana u tjednu, uz jutarnja i večernja mjerenja, te da se rezultati bilježe u dnevnik, zajedno s aktivnostima i obrocima koji su mjerenjima prethodili/slijedili (2). KMKT omogućuje otkrivanje fenomena bijelog ogrtača i maskirane hipertenzije što uvelike pomaže pri odabiru pravilnog terapijskog modaliteta (2,12).

KMAT pruža dodatne informacije o dnevnim fluktuacijama krvnog tlaka odnosno omogućuje procjenu 24-satne kontrole krvnog tlaka, uključujući i noćne vrijednosti, te kao i KMKT identificira fenomene poput hipertenzije bijelog ogrtača i maskirane hipertenzije. Nadalje omogućuje distinkciju između rezistentne hipertenzije i pseudorezistencije (2,13,17). Uređaji se postavljaju tako da bilježe vrijednosti, najčešće, svako 30 minuta. Da bi se isti mogli pravilno analizirati potrebno je barem 20 ispravnih mjerenja za vrijeme budnosti te 7 za vrijeme spavanja. Bolesnici su dužni voditi dnevnik aktivnosti, simptoma, jela, spavanja ili nekih izdvojenih

dogadaja primjerice stenokardijama ili palpitacijama. Za napomenuti je da su prosječne izmjerene vrijednosti većinom niže nego li one mjerene u medicinskim ustanovama. Uz ranije spomenute fenomene, glavni uzrok tome je fenomen “dippinga”, odnosno fiziološko sniženje krvnog tlaka u noćnim satima. Poremećaji u cirkadijanom ritmu krvnog tlaka, poput nedovoljnog noćnog pada vrijednosti ("non-dipping") ili noćnog porasta ("reverse dipping") najčešće su uzrokovani deprivacijom sna, OSA-om, debljinom te starijom dobi a povezani su s povećanom pojavnosti MACE-a (2,39,40). Kliničke indikacije za korištenje KMAT-a sažete su u **Tablici 1**.

Tablica 1. Kliničke indikacije za KMAT

Uvjeti u kojima je češća hipertenzija bijele kute, npr.:
Hipertenzija I stupnja na temelju mjerenja tlaka u ordinaciji Značajno povišen tlak u ordinaciji bez HMOD-a
Uvjeti u kojima je češća maskirana hipertenzija, npr.:
Visoko-normalni tlak u ordinaciji Normalni tlak u ordinaciji kod osoba s HMOD-om ili visokim KV rizikom
U liječenih bolesnika:
Potvrda nekontrolirane i stvarno rezistentne hipertenzije Procjena 24-satne kontrole tlaka (posebno u visokorizičnih bolesnika) Evaluacija simptoma koji ukazuju na hipotenziju (posebno u starijih bolesnika) Sumnja na posturalnu ili postprandijalnu hipotenziju u liječenih bolesnika Pretjerani odgovor tlaka na vježbanje Značajna varijabilnost mjerenja tlaka u ordinaciji
Specifične indikacije za KMAT u odnosu na kućno mjerenje tlaka:
Procjena noćnog tlaka i statusa "dipper" (npr. apneja u snu, KBB, dijabetes, endokrina hipertenzija ili autonomna disfunkcija) Bolesnici nesposobni ili nevoljni za pouzdano provođenje KMT-a, ili anksiozni kod samomjerenja Trudnoća

Kratice: BP: krvni tlak; KBB: kronična bubrežna bolest; KV: kardiovaskularni; HMOD: Oštećenje organa posredovano hipertenzijom. Izvor: Mancia G, Kreutz R, Brunström M 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) [published correction appears in J Hypertens. 2024;42:194]. J Hypertens. 2023;41:1874-2071.

Invazivno mjerenje krvnog tlaka intraarterijalnim kateterom smatra se zlatnim standardom, no zbog svoje invazivnosti ograničeno je na rijetke i specifične kliničke situacije. Prema posljednjim smjernicama ESH-a navedena metoda preporučuje se samo u slučajevima kada je potrebno egzaktno praćenje hemodinamike, primjerice kod bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja. Glavna prednosti ove metode uključuje kontinuitet praćenja vrijednosti krvnog tlaka. Zbog invazivnosti prisutni su i brojni rizici poput krvarenja, infekcije i oštećenja krvne žile (2).

1.2. Epidemiologija esencijalne hipertenzije

Prema statističkom izvješću Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, bolesti cirkulacijskog sustava predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti u Hrvatskoj. U 2022. godini, ove bolesti bile su uzrok smrti u 39,0% slučajeva, što znači da je ukupno umrlo 22 303 osoba (12 738 žena i 9565 muškaraca) (106). Analiza mortaliteta pokazuje da su dijagnostičke podskupine ishemijska bolest srca s udjelom 12,5 % i cerebrovaskularne bolesti s udjelom od 7,53% vodeći uzroci smrti u ovoj skupini (106,107). Hipertenzija se vodi kao glavni rizični čimbenik za razvoj oboljenja cirkulacijskog sustava kao što su ishemijske bolesti srca i ishemijski moždani udar. Prevalencija hipertenzije u odrasloj populaciji na svjetskoj razini kreće se 31,1% (svakim danom raste), što odgovara broju od oko 1,39 milijardi oboljelih. Nadalje, prema procjenama, oko 18% svih uzroka smrtnosti u svijetu može se posredno pripisati hipertenziji (9,4 milijuna smrtnih slučajeva) (108). Frustrirajuća je činjenica čak između 570 i 580 milijuna ljudi ne zna da boluje od hipertenzije dok ih se 720 milijuna medikamentozno ne tretira. Te su brojke izraženije u zemljama s nižim dohotkom, uzrokovane slabijom edukacijom, osviještenosti o bolesti te naposljetku manjkom terapijskih opcija (109). U Hrvatskoj je također zabilježen visok udio ljudi koji boluju od hipertenzije. Prema rezultatima projekta EUROSTAT "Morbidity Statistics", 2017. godine od hipertenzivnih bolesti je bolovala 1 283 437 stanovnika, odnosno 31,1% ukupnog broja stanovništva (110).

1.3. Etiologija esencijalne hipertenzije, komorbiditeti i precipitirajući čimbenici

Mehanizmi u pozadini esencijalne hipertenzije i dalje nisu u potpunosti razjašnjeni unatoč širokoj rasprostranjenosti bolesti. Postoji više teorija o etiologiji no stajalište znanstvene zajednice da je samoj srži podrijetla bolesti najbliža mozaična teorija profesora Pagea iz 1940tih, koju su najprije on a kasnije i medicinska zajednica modificirali i adaptirali u skladu s novijim saznanjima.

Mozaična teorija tvrdi da je hipertenzija multifaktorijalna bolest čija etiologija uključuje interakciju više procesa poput oksidativnog stresa, upale, disbalansa homeostaze natrija, patologije mikrobioma odnosno utjecaja genetskih i okolišnih čimbenika. Također važnosti pridaje adaptivnim, neuralnim, mehaničkim te hormonalnim preturbacijama (111). Najnovije ESH smjernice u ključne rizične čimbenike za razvoj esencijalne hipertenzije ubrajaju prekomjernu tjelesnu težinu, šećernu bolest, dislipidemiju, OSA-u, prekomjeren unos soli, sjedilački način života, alkoholizam i nikotinizam. Navedeni rizični čimbenici također i amplificiraju rizik od kardiovaskularnih incidenata (2). Poražavajući epidemiološki podaci trostrukog porasta prevalencije pretilosti u odraslih te porasta s 4% na 18% kod djece i adolescenata uz podatak da je 50% populacije s hipertenzijom pretilo upućuje na usku povezanost tih dvaju entiteta. Nadalje, posebice se to odnosi na viscelarnu pretilost koja je povezana s višestrukim rizikom od razvitka esencijalne hipertenzije, a prevalencija raste usporedno s indeksom tjelesne mase (BMI engl. *Body mass index*) (BMI između 25 i 30 kg/m² ima najnižu smrtnost) opsegom struka i omjerom opsega struka i visine. (112). Šećerna bolest tip 2 i esencijalna hipertenzija često supostojе zbog zajedničkih patofizioloških faktora poput ranije navedene pretilosti i hiperinzulinizma (113). Dislipidemija, obilježena povišenim plazmatskim razinama kolesterola i/ili triglicerida i sniženim razinama lipoproteina visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein*, HDL), također je čest prateći komorbiditet hipertenzije i neovisno doprinosi aterosklerozi (114). Od bihevioralnih čimbenika najvažniju ulogu uz ranije spomenut prekomjeren unos kalorija i manjak fizičke aktivnosti ima unos soli. Naime na disbalansu unosa i potrošnje soli bazira se jedna od najuvjerljivijih teorija patofiziologije esencijalne hipertenzije (115). Uloga stresa i psihosocijalnih faktora u etiologiji esencijalne hipertenzije zasad nije jasno definirana premda je znano da navedeni čimbenici mogu precipitirati hipertenzivne atake (116). Nikotinizam dovodi do kratkoročnog povećanja vrijednosti arterijskog tlaka za oko 15 mmHg te je također i autonoman čimbenik za razvitak aterosklerotske bolesti (117). Vrijedno je i spomenuti kako osobe koje umjereno uživaju alkoholna pića (manje od 30g dnevno odnosno 2 jedinice za muškarce te 1 jedinica za žene) imaju manje vrijednosti od populacije koje uopće ne piju alkohol dok oni koji alkohol neumjereno troše imaju veće prosječne vrijednosti (118). Proces starenja predstavlja najsnažniji neovisni rizični čimbenik razvoja hipertenzije (93,94). Što se tiče genetskih čimbenika, dosadašnja istraživanja upućuju na veću korelaciju esencijalne hipertenzije u jednojajčanih blizanaca nego li u dvojajčanih. Također je

takva korelacija uočena i u odnosu biološke braće i sestara naspram posvojene a krvno nepovezane braće i sestara (119).

1.4. Patofiziologija esencijalne hipertenzije

Kao što je ranije rečeno esencijalna hipertenzija je multifaktorijalna bolest čija patofiziologija uključuje kompleksnu integraciju geneskih i okolišnih čimbenika posredno kroz integraciju adaptivnih, neuralnih, mehaničkih te hormonalnih preturbacija (111). Najnovije smjernice ESH ključnu ulogu o teoriji razvoja esencijalne hipertenzije pridaju promjenama kardiovaskularnih regulatornih sustava kojima dolazi do povišenog sistemskog vaskularnog otpora (SVO) koji se vodi kao ključna hemodinamska abnormalnost rezultirajući povišenjem vrijednosti arterijskog tlaka (2).

Posljednjih godina ustanovljeni su važni dokazi o genetskoj podlozi hipertenzije, s identificiranih više od 1000 genetskih čimbenika dok su GWAS (engl. *genome-wide association studies*) studije utvrdile osam gena kompatibilnih s hipertenzijom ali s maksimalnim kvantitetom uzorka svega oko 1% (120,121). Na ranije spomenute okolišne čimbenike znanstveno su potkrepljeni i nadodani neki novi, poput buke i zagađenja zraka (122,123).

Nadalje, novija eksperimentalna i klinička istraživanja potvrdila su da esencijalna hipertenzija može biti popraćena promjenama u RAAS-u (na razini bubrega), centralnoj i perifernoj autonomnoj srčanoj te vaskularnoj regulaciji odnosno u endotelinskom sustavu i drugim sustavima koji kontroliraju vaskularnu funkciju, uključujući sustav dušikovog oksida i natriuretske peptide. Uloga u razvoju hipertenzije također se i gleda kroz prizmu poremećaja na razini endokrinog sustava (2).

Bubrezi igraju primarnu ulogu u dugotrajnoj regulaciji krvnog tlaka putem mehanizma tlačne natriureze čiji poremećaji, poput povećane reapsorpcije natrija, dovode do volumnog opterećenja i posljedične hipertenzije. Takav primjer se može vidjeti u hipertenziji ovisnoj o soli gdje dolazi do podešavanja krivulje tlačne natriureze na veće razine krvnog tlaka (124). Iz toga se da zaključiti da do problema dolazi zbog nemogućnosti nefrona da izluči dodatne količine natrija koje su u današnjoj prehrani obilno zastupljene. Isto proizlazi iz činjenice da su pretci sadašnjeg čovjeka evolucijski obitavali u habitusu s više kalija nego li natrija zastupljenog u prehrani (125). Već početkom 1990.-ih godina suplementacija kalijem pokazala je smanjenu potrebu za korištenjem antihipertenzivne terapije, sniženje vrijednosti arterijskog tlaka u hipertenzivnoj

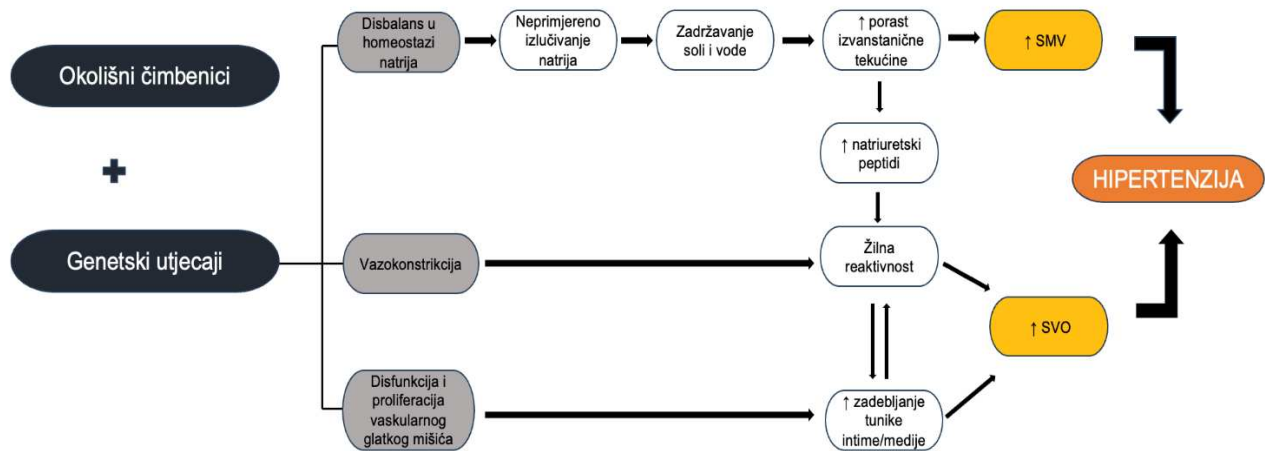
populaciji, posebice kod onih bolesnika s prisutnom diureticima izazvanom hipokalijemijom (126). Nadalje razvoju hipertenzije doprinosi i aktivacija RAAS-a uslijed smanjene renalne perfuzije, odnosno hipovolemije/hipotenzije ili pojačanog simpatičkog tonusa. Slično kao i nedostatnosti bubrega da izluči dodatno unesene količine natrija, RAAS nije suprimiran kod hipertoničara te kod populacije čija je prehrana obiluje sa soli (124). Točni mehanizmi navedenog i dalje nisu utvrđeni, no djelovanje aldosterona može pomoći u nekim odgovorima. Naime, aldosteron potiče ekspresiju epitelnog natrijevog kanala čime doprinosi hipervolemiji i reapsorpciji natrija te sudjeluje u vaskularnom remodeliranju i u remodeliranju kardiomiocita odnosno daljnjem hipertenzivnom srčanom popuštanju (120,127). Na staničnoj i molekularnoj razini djelovanje RAAS-a je proinflamatorno, proapoptotično te profibrotično. Benefiti blokiranja RAAS sustava uzrokovani su smanjenjem vaskularne upale, oksidativnog stresa, endotelne disfunkcije te pozitivnog učinka na regeneracijufaktori endotelnih progenitornih stanica. Također negativna modulacija upalnih čimbenika poput ICAM-1, VCAM-1, faktora tumorske nekroze- α , interleukina-6 i C-reaktivnog proteina koji imaju ključnu ulogu u posredovanju vaskularne upale jedna je od ključnih terapijskih ciljeva blokiranja RAAS osnove (127). Na patofiziologiju esencijalne hipertenzije utječu i drugi hormonalni čimbenici, poput inzulinske rezistencije, pretjerane aktivnosti osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda te dizbalansa u metabolizmu kateholamina. Primjerice, povišene razine kortizola, mogu dovesti do retencije natrija i hipervolemije, pojačanog djelovanja simpatikusa i poremećaja u funkcije endotelnog sustava (128).

Endotelna disfunkcija, oksidativni stres i vaskularno remodeliranje, kao vaskularni čimbenici, imaju ključnu ulogu u mozaiku patofiziologije esencijalne hipertenzije te se njihova djelovanja međusobno isprepleću i nadopunjavaju. Smanjena bioraspodjelivost dušikova oksida, kao potetnog vazodilatatora, dovodi do predvladavanja vazokonstriktornih čimbenika poput endotelina-1 i angiotenzina II (129). Nadalje oksidativni stres oštećuje endotelne stanice, inicira medijatore upalne kaskade i pospješuje vaskularno remodeliranje. Takvi učinci na endotel zapravo prebacuje endotel iz protektivnog djelovanja u jednog od predvodećih uzročnika progresije kardiovaskularnih patoloških stanja i tako čine "začarani krug" (130). Ranije spomenuti proinflamatorni, protrombotski te profibrotski učinci sudjeluju u remodelaciji vaskulature i doprinose razvoju oštećenja organa posredovanog hipertenzijom. Štoviše, oni prate endotelnu disfunkciju u procesu zadebljanja intime (manje krvne žile) odnosno smanjenja promjera lumena

(suženja) krvne žile i hipertrofije medije (veće krvne žile) odnosno povećanja rigidnosti te time uzrokovanog daljnjeg povećanja perifernog otpora (129).

Autonomni živčani sustav (AŽS), posebice simpatikus, uključen je u kratkoročnu i dugoročnu regulaciju arterijskog tlaka. Pojačan rad simpatikusa, kod hipertoničara često je uzrokovan pretilošću (češće onom viscelarnog tipa) uslijed promjene u metabolizmu glukoze i lipida odnosno simpatikostimulirajućeg djelovanja inzulina te obratnog poticajnog djelovanja simpatikostimulacije na inzulinsku rezistenciju. Također, pojačanom radu simpatikusa doprinose apneja u spavanju i psihički stres (131). Simpatikus potiče oslobađanje katekolamina, koji izravno djeluju na srce i krvne žile, povećavajući srčani minutni volumen i periferni otpor. Takvu kliničku sliku osim u ranije navedenih skupina nalazimo i kod mlađih hipertoničara. Osim toga, simpatička aktivacija potiče RAAS osnovu i tako dalje pospješuje hipertenziju (132). Na temelju pretpostavljene važnosti načina djelovanja i uloge simpatičkog sustava u patofiziologiji esencijalne hipertenzije za liječenje iste pokušale su se uvesti invazivne metode poput renalne simpatičke denervacije i elektrostimulacije karotidnih receptora. Renalna simpatička denervacija temelji se na smanjenju simpatičke aktivnosti na razini bubrega a vrši se uz pomoć kateterske ablacije simpatičkih vlakana oko bubrežne arterije. Randomizirane kliničke studije su pokazale da ova metoda može statistički značajno spustiti vrijednosti tlaka ali ne kod svih bolesnika (133). Donedavno je ova metoda bila u potpunosti napuštena zbog svog varijabilnog učinka, invazivnosti postupka te rizika od komplikacija no neka novija, zasad brojem ispitanika manja i trajanjem kraća istraživanja dala su povoljne kliničke rezultate i sigurnosne profile, pogotovo u liječenju rezistentne hipertenzije (103,105). Elektrostimulacija karotidnih receptora recentniji je modalitet liječenja koji stimulira baroreceptore karotidnog sinusa i time pokušava postići sniženje vrijednosti arterijskog tlaka. Naime moždano deblo primljene signale tumači kao porast tlaka te kompenzacijskim mehanizmima poput smanjenog otpuštanja renina, periferne vazodilatacije i refleksne bradikardije postiže hipotenzivni učinak. Kao i kod renalne simpatičke denervacije, dokazani su klinički značajni (kratkotrajni) učinci elektrostimulacije karotidnih receptora no potrebna su daljnja klinička istraživanja za dugoročne učinke. Uz ograničenja invazivnosti postupka i mogućih komplikacija zahvata kao što je disfunkcija baroreceptora s posljedičnom postprandijalnom i ortostatskom hipertenzijom činjenica je da učinak zahvata može oslabiti s vremenom zbog prilagodbe barorefleksnog luka (134). Iz navedenog se može zaključiti da je uloga simpatikusa u patofiziološkim procesima esencijalne hipertenzije dosta složenija nego li se smatralo te da unatoč

tome što je važan čimbenik nema ključnu ulogu (135). Recentno su opisani učinci povećane osjetljivosti na natrij disbioze crijevnog mikrobioma (135,136). Nadalje opisuju se i činci imunološkog sustava koji su prvenstveno posredovani upalom, i uključuju ne samo regulaciju krvnog tlaka nego i inicijaciju i progresiju HMOD-a (137). Opsežni eksperimentalni i klinički dokazi pokazuju da je hipertenzija povezana s upalom i aktivacijom imunoloških stanica, procesima koje većinom inicira ranije spomenuti oksidativni stres. Aktivacija imunoloških stanica karakterizira se prekomjernom proizvodnjom slobodnih kisikovih radikala i promijenjenim oksidacijsko-redukcijskim stanjem, a postoje dokazi da je stvaranje slobodnih kisikovih radikala pod utjecajem faktora uključenih u regulaciju krvnog tlaka, kao što su angiotenzin-2, endotelin-1, aldosteron te natrij (138). Nadalje, studije su dokazale da promjene u imunoinflamaciji promoviraju ranije spomenuti promotori hipertenzije poput genetske predispozicije, neurohumoralne aktivacije i crijevni mikrobiom. Neki od proučavanih inflamatornih citokina koji su poduprti snažnim dokazima o sudjelovanju u progresiji esencijalne hipertenzije i ateroskleroze, kao izravne posljedice, su interleukini 1 β (IL-1 β), IL-8, IL-6, IL-10, IL-18, faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α), LOX-1 (glavni receptor za oksidirani LDL na endotelnim stanicama, makrofagima, stanicama glatkih mišića) te PAI – SERPINE 18 (protein koji inhibira aktivatore plazminogena) (135,139). Iako ova multimehancistička interakcija otežava utvrđivanje uzročno-posljedične povezanosti upale s hipertenzijom (kao uzroka iste ili sekundarnog učinka kroničnog povišenja vrijednosti krvnog tlaka), znano je da su upala i disfunkcija imunološkog sustava usko povezani te da je imunoinflamacija ključan patofiziološki čimbenik esencijalne hipertenzije (138,140). Naime, predlaže se teorija da oksidativni stres i povećana proizvodnja slobodnih kisikovih radikala predstavljaju združenu molekularnu osnovu koja isprepliće imunoinflamaciju i hipertenziju (138).



Slika 1. Patofiziologija esencijalne hipertenzije. Kratice: SMV: srčani minutni volumen; SVO: sistemski vaskularni otpor (originalna ilustracija autora)

1.5. Hemodinamski podtipovi esencijalne hipertenzije

Arterijska hipertenzija se može klasificirati u više hemodinamskih podtipova, ovisno o predominantnim patofiziološkim obrascima. Izolirani dijastolički oblik hipertenzije obilježen je povišenim srčanim minutnim volumenom, dok je izolirani sistolički oblik najčešće obilježen smanjenom popustljivošću arterija (141).

Izolirani sistolički oblik tipično se javlja u populaciji između 17 i 25 godina (pretežito muški spol) te u starijoj dobi (češće ženski spol). Uz smanjenu popustljivost aorte, izoliranu sistoličku hipertenziju u mlađoj dobi karakterizira i povišenje srčanog minutnog volumena uz pojačanu prateću aktivnost simpatikusa (142). Kao što je ranije objašnjeno s godinama dolazi do ulaganja te nakupljanja kolagena i kalcija u stijenkama krvnih žila a time i do daljnje smanjene popustljivosti žila, odnosno razvoja hipertenzije. Upravo takav mehanizam viđa se kod izolirane sistoličke hipertenzije starije populacije (143).

Istraživanjima je utvrđeno da dijastolički tlak u većini slučajeva raste do 55. godine života dok iza toga raste izolirano sistolički tlak. Izolirani dijastolički oblik uobičajeno se opaža u populaciji odrasle dobi (tipično između 30. i 55. godine) te klinički slovi kao “klasična arterijska hipertenzija”. Hemodinamske promjene temelje se na povišenom ukupnom perifernom otporu koji je povećan zbog vazokonstrikcije na razini rezistivnih arteriola. Naime glatki mišići žila

autoregulacijski se kontrahiraju zbog hipervolemije, odnosno nedostatnosti bubrežnog izlučivanja natrija, i pojačanog rada simpatikusa (144).

Ovakvi hemodinamski podtipovi imaju implikacije na izbor optimalnog modaliteta liječenja. Primjerice, populacija s izoliranom sistoličkom hipertenzijom, kod kojih dominira smanjena popustljivost krvnih žila, može imati bolji odgovor na terapiju dihidropiridinskim blokatorima kalcijjskih kanala, dok će bolesnici s predominantno povećanim minutnim volumenom srca povremeno bolje reagirati na diuretike (145). Osim toga, napredak u razumijevanju uloge imunološkog sustava i upalne kaskade u hemodinamici arterijske hipertenzije govori o mogućnosti imunomodulacijske terapije kao modaliteta liječenja. Naime, kronična upala i aktivacija imunološkog sustava, potaknuta ranije spomenutim faktorima poput pretilosti i oksidativnog stresa, može doprinositi razvoju i održavanju hipertenzije (140).

1.6. Dijagnostički postupci pri obradi esencijalne hipertenzije

Pravovremeno i točno uspostavljanje dijagnoze esencijalne hipertenzije ključno je za pravilan pristup liječenju i prepoznavanju, odnosno prevenciji komplikacija (ovisno o fazi bolesti) (146). Preporučuje se višekratno mjerenje vrijednosti arterijskog tlaka u različitim uvjetima kako bi se omogućila preciznost dijagnoze. Osim mjerenja krvnog tlaka, važno je prikupiti detaljnu anamnezu, proučiti sve rizične čimbenike, provesti kvalitetan fizikalni pregled te omogućiti potrebnu laboratorijsku obradu (2). Ovi koraci pomažu u isključivanju sekundarnih uzroka hipertenzije i omogućuju stratifikaciju rizika kod bolesnika. Smjernice također naglašavaju važnost uključivanja bolesnika u proces odlučivanja o terapiji i praćenju.

1.6.1. Povijest bolesti i rizični čimbenici

Prikupljanje anamnestičkih podataka uključuje detaljno ispitivanje o osobnoj i obiteljskoj povijesti hipertenzije te prisutnosti pridruženih komorbiditeta u vidu kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, pretilosti, OSA-e te drugih klinički relevantnih zbivanja poput menopauze ili prijašnjih trudnoća (2). Nadalje, rizični čimbenici poput karcinoma u remisiji, erektilne disfunkcije, sjedilačkog načina života, odnosno tjelesne neaktivnosti, pušenja, uživanja alkohola i droge te prekomjernog unosa soli također su od velike važnosti. Poželjno je proučiti i dnevnik tlaka ukoliko

ga je bolesnik vodio (112). Štoviše, u ovoj fazi nužno je napraviti distinkciju, odnosno identificirati simptome koji mogu ukazivati na sekundarnu hipertenziju, poput glavobolje, zamagljenog vida ili angine pectoris (23). Shodno tome potrebno je identificirati oštećenja ciljnih organa i njihove simptome kao što su hipertrofija lijeve klijetke, ateroskleroza (klaudikacije, angina pectoris), proteinurija (periferni edemi), mikroalbuminurija, poliurija, AF te tranzitorne ishemijske atake (2). Konačno, nužno je obratiti pažnju na lijekove koje bolesnik troši te adherenciju istih, ponajprije zbog daljnjeg odabira terapije ali i nuspojava pojedinih lijekova u vidu hipertenzije (antidepresivi, oralni kontraceptivi).

1.6.2. Fizikalni pregled

Fizikalni pregled je ključan korak u postavljanju dijagnoze esencijalne hipertenzije. Osim mjerenja vrijednosti krvnog tlaka, potrebno je procijeniti tjelesnu težinu, visinu i opseg struka bolesnika (2). Auskultacija srca i pluća, palpacija abdomena te ispitivanje perifernih arterija (procjena suženja palpacijom i fonendoskopom) također su od važnosti. Nadalje, potrebno je opaziti znakove koji ukazuju na sekundarnu hipertenziju, poput različitih vrijednosti arterijskog tlaka na lijevoj i desnoj ruci, odnosno gornjih i donjih ekstremiteta u slučaju koarktacije ili karakterističnih fizikalnih znakova u endokrinološkim hipertenzijama (egzoftalmus kod hipertireoze ili “bivolja grba” kod Cushingovog sindroma). Uz ranije navedene komponente kliničkog predmeta za uočavanje oštećenja ciljnih organa prouzročenih hipertenzijom potrebno je napraviti neurološki pregled, fundoskopiju, brahijalni indeks gležnja te snimanje 12-kanalnog elektrokardiografskog zapisa. Ukoliko spomenuti nalazi samostalno ne postavljaju dijagnozu, oni uvelike pomažu u usmjeravanju daljnjih dijagnostičkih pretraga.

1.6.3. Laboratorijska obrada

Laboratorijska obrada uključuje niz pretraga koje pomažu u procjeni općeg zdravstvenog stanja bolesnika i isključivanju sekundarnih uzroka hipertenzije. Preporučuje se određivanje razine elektrolita (Na i K), ureje, kreatinina, urata, jetrenih proba (AST, ALT, GGT) i glukoze u serumu, kao i lipidnog profila. U određenim slučajevima potrebne su dodatne pretrage poput hormonalnih testova. Nadalje, analiza urina može otkriti prisutnost proteina ili glukoze te utvrditi omjer albumina i kreatinina (2,146).

1.7. Terapijski pristup bolesniku s esencijalnom hipertenzijom

Terapijski pristup bolesniku s esencijalnom hipertenzijom uključuje procjenu ukupnog kardiovaskularnog rizika, promjenu životnog stila te ako je potrebno, medikamentozno liječenje. Liječenje se temelji na rasponu vrijednosti krvnoga tlaka, prisutnosti oštećenja organa posredovanog hipertenzijom (engl. *hypertension mediated organ damage, HMOD*) i pripadajućih komorbiditeta. Željeni ciljevi su snižavanje arterijskog tlaka na vrijednosti koje smanjuju rizik od kardiovaskularnih incidenata (prema ESC/ESH 140/90, odnosno 130/80, u izostanku nuspojava) uz uredno toleriranje antihipertenziva. Smjernice naglašavaju važnost personalizirane obrade te uključivanje bolesnika u donošenje odluka o liječenju i redovitog praćenja, čime se dodatno smanjuje adherencija (2). U određenoj populaciji u obzir dolaze ranije spomenute invazivne metode poput stimulacije karotidnih receptora i simpatičke renalne denervacije (105).

1.7.1. Primarna prevencija i nefarmakološko liječenje esencijalne hipertenzije

Primarna prevencija esencijalne hipertenzije uključuje edukaciju opće populacije te modifikaciju životnog stila i ranije navedenih rizičnih čimbenika, poput smanjenja unosa soli, redovite tjelesne aktivnosti, smanjenja tjelesne mase i prestanka pušenja. Praćenje ovakvih naputaka može odgoditi ili spriječiti razvoj hipertenzije, posebice u populaciji s visokim normalnim vrijednostima krvnoga tlaka (prema ESC/ESH klasifikaciji) (2,147).

Kao što je ranije rečeno, prekomjeren unos soli, odnosno negativna bilanca natrija u organizmu jedan je od važnijih uzroka hipertenzije. Globalni prosječni unos natrija procjenjuje se na oko 6 g dnevno čemu se pripisuje 1,89 milijuna smrtnih slučajeva i 44,87 milijuna - godina života prilagođenih nesposobnosti/invalidnosti (engl. *disability-adjusted life years*). Natrij se uglavnom u organizam unosi u obliku soli, bilo iz obrađivane hrane ili natrija u ulozu začina (2,147). Dijetetski pristupi zaustavljanju hipertenzije (engl. *The Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH*) i mediteranski način prehrane preporučuju se od strane svih krovnih organizacija (WHO, ACC/AHA i ESC/ESH i drugih) zbog niskih količina zasićenih masti i soli te visokog unosa vlakana (pretežito iz cjelovitih žitarica, agruma i povrća) uz primjerenu količinu nemasnih proteina. No zbog cijene hrane, nemogućnosti opskrbe te neusklađenosti s kulturološko-etničkim raznolikim društvom ili alergijama na određene sastojke ovakav tip prehrane nije uvijek moguć (2,147). Meta-analiza randomiziranih kontroliranih ispitivanja pokazala je kako smanjenje unosa natrija na čak 800 mg dnevno pokazuje relativno linearan pad vrijednosti arterijskog tlaka

(148). Nadalje, prosječno smanjenje unosa natrija u prehrani s 3646 mg na 2690 mg dnevno povezano je s približno 26% smanjenjem incidencije kardiovaskularnih bolesti (149). Također se, zbog ranije opisivanih mehanizama, pridaje sve veća važnost obogaćivanju prehrane kalijem. Naime, DASH dijeta savjetuje unos od oko 4,7 g kalija dnevno, čemu se može pripisati učinak snižavanja krvnog tlaka koji je zabilježen kod takve suplementacije. Ključni izvori kalija su voće, povrće, orašasti plodovi i mahunarke. Snižavanje vrijednosti tlaka suplementacijom bogatom kalijem dolazi s neznatnim rizikom hiperkalemije u zdravoj populaciji (150,151). Nedavno je veliko randomizirano kontrolirano istraživanje o zamjeni soli i moždanom udaru (engl. *salt substitution and stroke study*, SSaSS) pokazalo je da povećanje unosa kalija kao zamjene za natrij, odnosno zamjenom 25% natrijevog klorida s kalijevim kloridom u soli, značajno smanjuje rizik od MACE-a kod bolesnika s početnim višim količinama natrija te nižim količinama kalija zastupljenih u prehrani (152).

Redovna fizička aktivnost ima višestruke kardiovaskularne i metaboličke benefite. Prema najnovijim smjernicama ESC/ESH, odrasla populacija bi trebala provoditi najmanje 150-300 minuta tjedno umjereno intenzivne aerobne tjelesne aktivnosti ili 75-150 minuta tjedno visoko intenzivne aerobne aktivnosti. Naime, zbog užurbanog načina života, istraživane su i dinamičke vježbe snage (kraćeg trajanja) te se pokazalo kako one daju rezultate slične umjereno intenzivnoj aerobnoj aktivnosti. Svakako, važno je napomenuti kako će i najslabija aktivnost, poput laganog šetanja dovesti do snižavanja vrijednosti tlaka (153). Kombiniranje fizičke aktivnosti i farmakoterapije pokazalo je veće smanjenje razina vrijednosti krvnog tlaka nego li kod samog trošenja antihipertenzivne terapije. Nadalje, prospektivne kohortne studije pokazale su da je redovna fizička aktivnost povezana s oko 25% nižim rizikom obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti i stopom mortaliteta od istih (147).

Prekomjerna tjelesna težina odnosno pretilost i debljina snažno koreliraju s hipertenzijom i kardiovaskularnim oboljenjima. Smjernice savjetuju održavanje BMI-a u rasponu 20-25 kg/m². Meta-analizom randomiziranih kontroliranih studija opisano je da se redukcijom tjelesne mase od 5,1 kg snižava sistolički krvni tlak za 4,4 mmHg i dijastolički za 3,6 mmHg (154).

Pušenje je vodeći uzrok preveniranih smrti na globalnoj razini. Samo pušenje nije direktno uključeno u patogenezu esencijalne hipertenzije ali može prouzrokovati trenutno povećanje vrijednosti tlaka i neovisni je faktor u patogenezi kardiovaskularnih bolesti (posebice ateroskleroze) (155). Također, kod pušača su češći fenomeni poput maskirane hipertenzije i

hipertenzije bijelog ogrtača. Nadalje, istraživanja su pokazala da prestanak pušenja može smanjiti rizik od kardiovaskularnih oboljenja za 50% u prvoj godini, a rizik se dalje smanjuje s trajanjem apstinencije. Iste preporuke prestanka pušenja nikotinskih proizvode vrijede i za elektroničke cigarete (147).

Primarna prevencija esencijalne hipertenzije promjenom načina života učinkovit je pristup ka smanjenju globalnog opterećenja kardiovaskularnim bolestima. Navedeni postupnici trebaju biti sastavnica sveobuhvatnog pristupa prevenciji arterijske hipertenzije, uz redovito kontroliranje vrijednosti krvnog tlaka i daljnju farmakoterapiju po potrebi.

1.7.2. Sekundarna prevencija i farmakološko liječenje bolesnika s arterijskom hipertenzijom

Sekundarna prevencija usmjerena je na bolesnike s već razvijenom hipertenzijom, s ciljem sprječavanja daljnjih kardiovaskularnih komplikacija. Ona uključuje agresivnije snižavanje krvnog tlaka, liječenje pratećih stanja poput kroničnog zatajenja srca, šećerne bolesti, kroničnog bubrežnog zatajenja, OSA-e i dislipidemije te prevenciju oštećenja ciljnih organa uzrokovanu navedenima (147). Randomizirana kontrolirana ispitivanja pokazala su da intenzivno snižavanje vrijednosti arterijskog tlaka, uz ciljne vrijednosti sistoličkog tlaka <130 mmHg, značajno smanjuje rizik od MACE-a (2).

Farmakološka terapija usmjerena je na populaciju s umjerenim do visokim kardiovaskularnim rizikom, bolesnike kojima promjene životnog stila nisu dovoljne za kontrolu te za postizanje željenih vrijednosti arterijskog tlaka. Naime, krovne organizacije savjetuju uvođenje antihipertenzivne terapije kod bolesnika s hipertenzijom prvog stupnja uz priležeci visoki kardiovaskularni rizik te kod svih bolesnika s hipertenzijom 2. i 3. stupnja (2,147). Mišljenja se djelomično razilaze kod niskorizičnih bolesnika s hipertenzijom 1. stupnja, pretežito zbog manjka znanstvenih dokaza za tu skupinu (takvi se bolesnici rijetko uključuju u randomizirana klinička ispitivanja). Najnovije smjernice ESC/ESH toj populaciji savjetuju početak terapije ukoliko dijetetski režim i fizička aktivnost nisu polučile uspjeh. Naposljetku, starijoj i fragilnoj populaciji, savjetuje se početak terapije ukoliko vrijednosti prelaze 160/90 mmHg (2,154).

Smjernice također savjetuju pet glavnih skupina antihipertenziva kao prvu liniju liječenja: inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), blokatore angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin receptor blockers*, ARB), blokatore kalcijских kanala (eng. *calcium channel blockers*, CCB), tiazide i tiazidima slične diuretike te beta-blokatore (2). Naime, ni za

jednu od skupina zasad nema čvrstog dokaza o smanjenju stope morbiditeta i mortaliteta vezanog uz kardiovaskularna oboljenja, a svaka skupina zbog svojih benefita, bili oni kardioprotektivni ili renoprotektivni ali i zbog nuspojava ima svoju ciljanu populaciju bolesnika (156). Lijekovi poput alfa-blokatora, centralnih antihipertenziva i antagonista mineralokortikoidnih receptora zbog svoje slabije ispitivanosti u randomiziranim kontroliranim kliničkim istraživanjima te češćih i ozbiljnijih nuspojava dijele podređen položaj u odnosu na ranije spomenute lijekove iz prve linije liječenja. Neke novije klase lijekova poput inhibitora natrij-glukoza kotransportera 2 i nesteroidnih antagonista mineralokortikoidnih receptora također pokazuju učinke snižavanja vrijednosti krvnog tlaka (157). Štoviše, u slučaju inhibitora natrij-glukoza kotransportera 2 navedeni učinci mogu biti slabije izraženi nego li kod "klasičnih" antihipertenziva no zbog snažnih dokaza smanjenja incidencije MACE-a i renoprotektivnih učinaka kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 razmatraju se u kao izbor liječenja u određenim populacijama koje ne moraju nužno imati šećernu bolest (primjerice bolesnicima s srčanim zatajenjem ili arterijskom hipertenzijom) (158).

ACE inhibitori i ARB-ovi kao blokatori RAAS sustava danas su najčešće prepisivani antihipertenzivi te su jedna od prvih linija preporučenih antihipertenzivnih lijekova. Ove dvije skupine lijekova uz već poznat sigurnosni profil imaju i dokazanu učinkovitost u snižavanju krvnog tlaka i prevenciji MACE-a (159). Usporedba učinkovitosti početne terapije ACE inhibitorima i ARB-ovima u novootkrivenih bolesnika pokazala je da su obje skupine podjednako učinkovite u snižavanju krvnog tlaka (2). Uz smanjenje incidencije AF, kao posljedice pozitivnog učinka na popustljivost srca te time i na remodeliranje atrijske, treba izdvojiti i dokazano smanjenje rizika progresije KBZ-a (160). Najčešće nuspojave RAAS inhibitora uključuju kašalj i angioedem (ACE inhibitori), hiperkalijemiju i pogoršanje bubrežne funkcije kod bolesnika sa uznapredovalom bubrežnom bolesti. Kontraindikacije za njihovu primjenu su bilateralna stenoza bubrežnih arterija, trudnoća, hiperkalemija te izolirano kod ACE inhibitora angioedem i ranije opisivani kašalj kao reakcija na lijek (2). Poseban oprez potreban je kod hipotenzivnih i hipovolemičnih bolesnika te kod bolesnika s hiperkalemijom. Također, kombinacija navedena dva lijeka je kontraindicirana zbog veće stope nuspojava a bez dokazanih dodatnih benefita (161).

Kao i blokatori RAAS sustava, CCB su prva linija antihipertenzivne terapije. Djele se na dihidropiridinske te na nedihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala. Uz poznat sigurnosni profil i dokazanu učinkovitost u snižavanju krvnog tlaka za izdvojiti je stopa prevencije cerebrovaskularnih inzulata, čiji učinak nadilazi onaj vezan uz hipertenziju. Najčešće se se

prepisuju zajedno s ACE inhibitorima od kojih imaju slabiji kardioprotektivni i renoprotektivni učinak. Najčešće nuspojave CCB-ova uključuju prolaznu glavobolju, crvenilo lica, periferni edemi i opstipaciju (162). Kontraindikacije su opstrukcija lijevog izlaznog trakta, hemodinamički nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda te šok zbog svog negativnog inotropnog djelovanja (izraženije kod dihidropiridinskih skupine CCB) (2). Poseban oprez pri uporabi nedihidropiridinskih CCB-a potreban je kod bolesnika s poremećajima provođenja srca, poput atrioventrikulskih blokova i teške bradikardije, zbog usporavanja provodljivosti u atrioventrikularnom čvoru te sniženja frekvencije u bolesnika sa sinusnim ritmom pri uporabi istih (163).

Iz skupine diuretika kao prvu liniju liječenja hipertenzije smjernice izdvajaju tiazide i tiazidima slične diuretike. To su lijekovi etabliranog sigurnosnog profila te klinički značajnih benefita kao što je antihipertenzivni i antiedematozni učinak te efikasnost u prevenciji MACE-a. Meta-analize RCT-ova naglašavaju veći učinak navedenih diuretika u prevenciji zatajenja srca nego li preostalih skupina prve linije liječenja hipertenzije. Potrebno je napomenuti da su bolesnici u ALLHAT studiji uglavnom bili pod osnovnom terapijom diureticima prije nego li su prebačeni na usporedne lijekove (164). Klortalidon i indapamid, tiazidima slični diuretici, potentniji su uz duže djelovanje ali i s većom incidencijom nuspojava usporedno s hidroklortiazidom koji spada u skupinu tiazida (165). Ipak, nije primjećena statistički značajna razlika ovih dviju skupina u prevenciji kardiovaskularnih obolijevanja dok je povezanost s bubrežnim i elektrolitnim abnormalnostima bila veća u skupini tiazidima sličnih diuretika (166). Od nuspojava vrijedno je izdvojiti elektrolitne disbalanse u vidu hipokalijemije, hiponatrijemije, hiperkalcemije te hiperuricemije uz posljedničku metaboličku alkalozu. Važan uzrok smanjene adherencije u muškoj populaciji je i erektilna disfunkcija kao moguća nuspojava. U kontraindikacije ovih lijekova spadaju simptomatska hiperuricemija, hiperkalcemija, glomerulonefritis, KBZ s glomerularnom filtracijom ispod 30 ml/min te hepatička koma (167).

Zbog inferiornosti beta-blokatora u sprečavanju MACE-a, posebice cerebrovaskularnih inzulata (vjerojatni uzrok tomu se nalazi u činjeici da beta-blokatori nešto slabije snižuju sistolički tlak a koji je usko povezan s cerebrovaskularnim zbivanjima), najnovije američke smjernice ne stavljaju ih u prvu liniju liječenja hipertenzije (2,6). No, beta blokatori svoju upotrebu u liječenju hipertenzije pronalaze u karakterističnim kliničkim stanjima poput hipertenzivne urgencije, graviditeta, AF (pri odabiru liječenja kontrolom frekvencije), post-infarktnom periodu te

kroničnom koronarnom sindromu (168). Randomizirana kontrolirana istraživanja s karvedilolom, bisoprololom, metoprololom i nebivololom pokazala su poboljšane ishode kod bolesnika sa zatajenjem srca s reduciranom ejakcijskom frakcijom (169). Nadalje, istraživanja s beta-blokatorima više selektivnosti za beta-1 receptore, odnosno s nebivololom i bisoprololom, pokazala su dodatni vazodilatacijski učinak putem povećanog oslobađanja dušikovog oksida, koji doprinosi povoljnijem profilu nuspojava usporedno s drugim beta-blokatorima, uključujući manje štetnih učinaka na seksualnu funkciju (170). Međutim, istraživanja ishoda s vazodilatacijskim učinkom beta-blokatora kod populacije s hipertenzijom napravljena u Sjedinjenim Američkim Državama su i dalje inkonkluzivna (171). Nuspojave uključuju iscrpljenost, bronhospazam, smanjenje frekvencije srca, dobijanje na tjelesnoj težini, poremećaj sna, bradikardiju te ranije spomenutu erektilnu disfunkciju. Kontraindikacije su teški poremećaji provođenja, bradikardija, dekompenzirano zatajenje srca i astma. Potreban je oprez kod bolesnika s metaboličkim sindromom, perifernom arterijskom bolesti i kroničnom opstruktivnom bolesti (2,172).

Kombinacija dva lijeka često je potrebna za postizanje priželjkivanih vrijednosti, a smjernice savjetuju fiksne kombinacije kako bi se poboljšala suradljivost bolesnika, odnosno povećala adherencija prema uzimanju antihipertenziva (2,6). Iznimka tome su bolesnici s granično normalnim vrijednostima tlaka, češće adolescenti te starija, fragilna populacija zbog mogućih nuspojava dvojne terapije. Istraživanja su pokazala da kombinirana terapija značajno učinkovitije snižava vrijednosti arterijskog tlaka u usporedbi s monoterapijom. Preporuča se početak liječenja ACE inhibitorima/sartanima i CCB/diuretik, ovisno o komorbiditetima i ranije prijavljenim nuspojavama (164). U nemogućnosti postizanja željenih vrijednosti arterijskog tlaka uvodi se i treća komponenta antihipertenzivne terapije. Naposljetku, ukoliko sve navedeno nije dostatno za kontrolu, savjetuje se daljnja obrada rezistentne hipertenzije te uvođenje antagonista mineralokortikoidnih receptora (50).

1.8. Utjecaj esencijalne hipertenzije na ciljne organe i prognoza

Esencijalna hipertenzija predstavlja značajan rizik za ciljne organe, uključujući srce, bubrege i krvne žile, te može prouzročiti teške komplikacije uz pogoršanje kvalitete života i prognoze zahvaćene populacije (6).

Jedna od najznačajnijih posljedica hipertenzije na srce je razvoj dijastoličke disfunkcije (DD) koja nastaje kao rezultat promjena u arhitekturi kardiomiocita uzrokovanih kronično

povećanim perifernim vaskularnim otporom (2). Ovaj proces uključuje povećanu sintezu proteina i paralelnu sarkomerogenezu, što rezultira koncentričnom hipertrofijom miokarda odnosno manjim obujmom kavuma. Nadalje, pokazalo se da hipertrofija nije popraćena adekvatnom vaskulogenezom te da zbog hipertrofije dolazi do poremećaja u ravnoteži kalcija što također doprinosi DD. Osim hipertrofije miokarda dolazi i do fibroze što dalje dodatno aktivira RAAS (vazokonstrikcija posredstvom angiotenzina II), potičući ponovno oštećenje kardiomiocita i tako stvaranje začaranog kruga (173). Osim preko RAAS-a, upala, kao središnji patofiziološki mehanizam u hipertenziji, djeluje i preko profibrotskih te proupalnih kaskada koje dalje rezultiraju fibrozom i daljnim narušenjem mikrovaskularne funkcije i dodatnom egzacerbacijom DD. Na temelju ranije navedenog teksta vidljiva je uloga esencijalne hipertenzije kao glavnog čimbenika u multimehanističkoj patofiziologiji zatajenja srca s održanom ejekcijskom frakcijom (174). Također, važno je istaknuti da je hipertenzija također neovisni rizični faktor za razvoj FA (175).

Osim mikrožilja, hipertenzija ima djelovanje i na velike krvne žile. U njima hipertenzija izaziva povećano nakupljanje kolagena (posljedica pojačane ekspresije TGF- β) i hipertrofiju tunike medije, što rezultira povećanjem krutosti arterija i smanjenom popustljivošću, povećavajući tako rizik od periferne ishemije, disekcija i aneurizmi. Kao i u posredovanju progresije DD do ovakvih promjena često dolazi zbog inicijacije upalne kaskade i oksidativnog stresa, čime se još jednom ističe važnost upale u patofiziologiji hipertenzije (176).

Uz utjecaj na kardiovaskularni sustav, potrebno je izdvojiti i utjecaj esencijalne hipertenzije na bubrege. Povišeni krvni tlak oštećuje bubrežne krvne žile, smanjuje sposobnost filtracije glomerula i povećava morbiditet bolesnika s KBB (što pogoršava, što sam dugoročno izaziva KBZ) (177). U ovom kontekstu, aktivacija RAAS-a u bubrežima dodatno pogoršava stanje hipertenzije, izazivajući povećanu reapsorpciju natrija i vode, što dalje produbljuje oštećenje izazvano visokim vrijednostima krvnog tlaka. Do spomenute smanjene sposobnosti filtracije glomerula dolazi zbog glomeruloskleroze (uzrokovane hipertenzijom), intersticijske fibroze i tubularne atrofije (178).

Dugotrajna nekontrolirana arterijska hipertenzija značajno utječe na prognozu bolesnika, povećavajući rizik od MACE-a, uključujući infarkt miokarda, disekciju aorte, AF i moždani udar. Aktivacija RAAS-a i konkomitatnih upalnih kaskada igra esencijalnu ulogu u patogenezi ovih oštećenja. Dosad su se inhibitori RAAS-a su pokazali značajnu zaštitu od oštećenja ciljnih organa a dalje je potrebno istraživati ciljanu terapiju koja bi negativno modulirala razine pojedinih

komponenti upalne kaskade (179). U konačnici, pravilan i individualiziran pristup liječenju uz redovitu kontrolu krvnog tlaka može značajno poboljšati ishode i prognozu populacije s esencijalnom hipertenzijom.

1.9. Varijabilnost srčanog ritma

Posljednjih 20 godina pridaje se veća važnost povezanosti autonomnog živčanog sustava i kardiovaskularne bolesti. Mnogobrojni istraživački dokazi koji povezuju proaritmogenost i pojačan rad simpatikusa odnosno smanjen rad parasimpatikusa potaknuli su pokušaj razvoja kvantitativnih markera autonomne aktivnosti (180).

Varijabilnost srčanog ritma (engl. *heart rate variability*, HRV) predstavlja važan pokazatelj autonomne regulacije srca i ima značajnu ulogu u procjeni kardiovaskularnog rizika. Jednostavno izračunavanje doprinjelo je njenoj popularnosti. HRV se očituje u promjenama vremenskih intervala između uzastopnih otkucaja srca, odnosno definira kao vremenska oscilacija između između istih. Ona je intrinzična karakteristika srčanog djelovanja a njena analiza omogućuje uvid u ravnotežu između simpatikusa i parasimpatikusa. Analiza HRV-a se temelji na elektrokardiografskoj procjeni električne aktivnosti srca, najčešće 5-minutnog ili 24-satnog trajanja snimanja (181). Detaljna HRV analiza uključuje tri glavne komponente; vremensku i frekvencijsku domenu te nelinearne analize. SDNN (standardna devijacija NN intervala), SDANN (standardna devijacija prosječnih NN intervala) te RMSSD (srednja vrijednost kvadrata uzastopnih otkucaja srca) ključne su vremenske domene u analizi HRV-a. SDNN je jedna od najjednostavnijih mjera HRV-a u vremenskoj domeni. Izračunava se kao kvadratni korijen svih RR intervala i odražava sve cikličke komponente odgovorne za varijabilnost za vrijeme snimanja. SDNN se često mjeri tijekom 24-satnog razdoblja i obuhvaća kratkoročne visokofrekventne i niskofrekventne varijacije te prikazuje sveukupnu aktivnost AŽS-a. SDNN ovisi o duljini razdoblja snimanja, zbog čega nije prikladno uspoređivati SDNN vrijednosti dobivene iz različitih trajanja snimanja. S druge strane, SDANN je statistička mjera koja se izračunava kao standardna devijacija prosječnih NN intervala tijekom kratkih razdoblja, najčešće u trajanju od 5 minuta. Naime, SDANN je manje podložan greškama u odnosu na SDNN zbog jednostavnijeg izračunavanja prosjeka više stotina NN intervala uslijed minimiziranja učinka artefakata i ektopičnih otkucaja. SDANN se često koristi za mjerenje dugoročnih komponenti HRV-a te na njega slabiji utjecaj imaju aritmije čime omogućuje stratifikaciju rizika FA (182). Nadalje, RMSSD, mjeru povezanu s aktivnošću

parasimpatikusa se izračunava kvadratnim korijenom ukupnog zbroja odnosno aritmetičke sredine svih kvadriranih uzastopnih vremenskih razlika između otkucaja srca a izražava se u milisekundama. Predloženo je snimanje istoga u razdoblju od 10,30 i 60 sekundi za razliku od konvencionalnog petominutnog trajanja snimanja (182). Mjerenje frekvencijske domene HRV-a procjenjuje redistribuciju relativne ili apsolutne snage u četiri frekvencijska obruča te se računa spektralnom analizom koja se najčešće provodi neparametarskom metodom FFT (engl. *Fast Fourier Transformation*).

Analiza frekvencijske domene razlaže oscilacije signala srčanog ritma na različite frekvencije amplitude, pružajući informacije o intenzitetima sinusnog ritma. Oscilacije srčane frekvencije podijeljene su na ranije spomenuta četiri frekvencijska pojasa; ultra-nisko frekventni (engl. *ultra low frequency* ULF) (<0.017 Hz), vrlo-nisko frekventni (engl. *very low frequency*, VLF) (0.017-0.04 Hz), nisko frekventni (LF) (0.04-0.1 Hz) i visoko frekventni (engl. *high frequency*, HF) (0.15-0.4 Hz) (181). ULF pojas je usko povezan s cirkadijanim ritmom a kolerira sa SDANN indexom, dok je VLF spektar više povezan s ukupnom smrtnosti (proaritmogenost) od ostale tri komponente te je zabilježena korelacija s porastom upalnih parametara te sa osi hipofiza-hipotalamus-nadbubrežna žlijezda odnosno modulacijom termoregulacije i RAAS-a. Sve navedeno ovu komponentu dovodi u potencijalnu povezanost s koronarnom bolesti, cerebrovaskularnim inzultima i metaboličkim sindromom. Kliničke studije pokazale su da ACE inhibitori mogu povećati VLF snagu spektra (181). Nadalje LF pojas uglavnom odražava aktivnost baroreceptora u stanju mirovanja, a HF prikazuje aktivnost parasimpatikusa te ovisi o disanju (182). LH/HF omjer odražava aktivnost parasimpatikusa (niži omjer) i simpatikusa (viši omjer).

Nelinearne metode uključuju Poincaréov graf, koji prikazuje povezanost uzastopnih RR intervala, te mjere kao što su aproksimativna i uzorkovna entropija. Poincaréov graf je dvodimenzionalni prikaz povezanosti između uzastopnih RR intervala (RR_n i RR_{n+1}), s pripadajućim indeksima SD1 (trenutna varijabilnost kao marker parasimpatičke modulacije) i SD2 (dugoročna varijabilnost kao marker simpatičke i parasimpatičke modulacije). Omjer SD1/SD2 ukazuje na pojačanu simpatičku aktivnost za vrijeme fizičke aktivnosti (181).

Smanjena HRV povezana je s muškim spolom, starijom dobi, hipertenzijom, inzulinskom rezistencijom, hiperlipidemijom, aterosklerozom, koronarnom bolesti, KBZ-om, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, nikotinizmom te tjelesnom neaktivnošću (183).

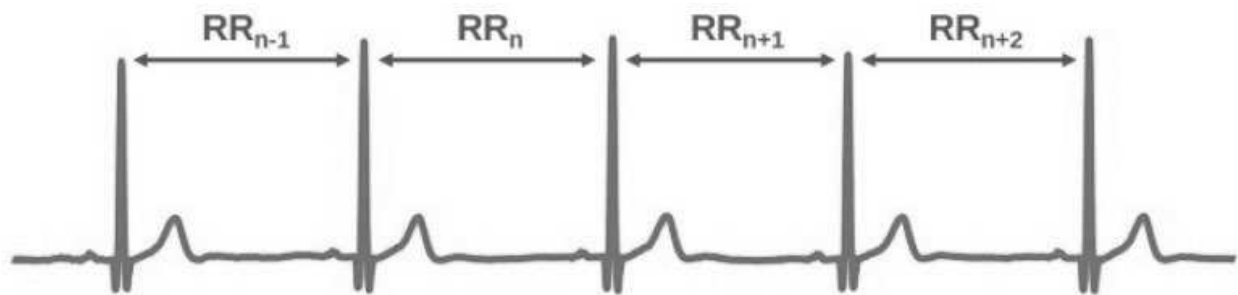
Analizirajući holter EKG-a bolesnika s netom preboljelim infarktom miokarda Kleiger i sur. su krajem 1980. uočili i opisali korelaciju smanjene HRV s rizikom od kardiovaskularnih događaja, uključujući srčano zatajenje, malignu artimogenost i iznenadnu srčanu smrt (184). Naime, relativni rizik smrtnosti bio je 5,3 puta veći u skupini s HRV-om manjom od 50 ms u usporedbi sa skupinom s HRV-om većom od 100 ms. Štoviše, prema meta-analizi pet istraživanja s ukupno 3.489 bolesnika, mortalitet kod bolesnika s preboljenim infarktom miokarda sa $SDNN < 70$ ms iznosio je 21,7%, dok je za one sa $SDNN > 70$ ms bio 8,1%. Stopa mortaliteta u naredne tri godine nakon infarkta miokarda bila je 2 do 3 puta viša u skupini s nižom HRV (185). Jedna od teorija tvrdi kako je uzrok tome pojačano odašiljanje signala simpatičkog aferentnog kraka iz nekrotiziranog miokarda, odnosno nekontrahirajućih segmenata uz posljedičnu atenuaciju aktivnosti vagalnih vlakana (186). Pretpostavlja se i da oslabljen odgovor stanica SA čvora može bit patofiziološko objašnjenje smanjene HRV kod tih bolesnika (187). Nadalje, HRV može poslužiti kao marker autonomne disfunkcije u populaciji sa esencijalnom hipertenzijom. Smanjena HRV može ukazivati na pojačanu simpatičku aktivnost i oslabljen vagalni tonus, što može doprinijeti progresiji upalne kaskade te održavanju hipertenzije a posljedično i razvoju kardiovaskularnih komplikacija. Istraživanja su pokazala da intervencije koje povećavaju HRV, kao što je fizička aktivnost, mogu pozitivno utjecati na vrijednosti tlaka i smanjiti rizik od MACE-a (188). Smjernice za hipertenziju naglašavaju važnost procjene HRV kao dijela holističkog pristupa bolesniku u procjeni kardiovaskularnog rizika (2). Smanjena HRV indikator je progresije bubrežnog oštećenja a povezuje se i s povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja i smrtnosti u bolesnika s KBB, posebice kod bolesnika na hemodijalizi. Nadalje, postoje dokazi o deficijenciji osjetljivosti baroreceptora kao još jednoj vrsti autonomne disfunkcije kod te populacije (189).

Analiza HRV pokazala se korisnim u prepoznavanju dijabetičke autonomne neuropatije u kojoj dolazi do neurodegenerativnih promjena simpatičkih i parasimpatičkih živčanih vlakana (190).

Sustavni pregled odnosa između kronične opstruktivne plućne bolesti i HRV pokazao je da smanjenje HRV korelira sa povećanjem stupnja bolesti i učestalosti egzacerbacija. Također, čini se da postoji korelacija između veće HRV i dužeg preživljavanja u kontekstu tumorskih bolesti (191).

Postoje pretpostavke kako upala i njoj pridružena hiperkoagulabilnost mogu češće pridonijeti razvitku aterotrombotskih događaja u uvjetima sa smanjenom HRV. Upalni procesi imaju važan utjecaj na HRV posredstvom proinflamatornih citokina poput IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18 i supresijom antiinflamatornog citokina IL-10 iz čega proizlazi pretpostavka da navedeni citokini moduliraju autonomnu funkciju srca. U manjim studijama opisano je da su povećane razine IL-6 i IL-1 β povezane s nižom HR, što sugerira da bi kronična upala potencijalno mogla smanjiti sposobnost autonomne modulacije srca (192).

Uključivanje HRV analize u rutinsku kliničku praksu može pomoći liječnicima u prepoznavanju bolesnika s povećanim rizikom, omogućujući pravovremene intervencije. Također, HRV se može koristiti kao biomarker za procjenu učinkovitosti terapije, posebno u kontekstu antihipertenzivnog liječenja, primjerice u bolesnika s KBZ i šećernom bolesti, koje djeluje na AŽS, poput inhibitora RAAS-a (193). Daljnje velike prospektivne longitudinalne studije HRV trebale bi unaprijediti naše razumijevanje fiziologije organizma, mehanizama pojedinih bolesti te djelovanja određenih lijekova. Osim toga, takva istraživanja bi nam pomogla i u razvoju terapijskih strategija usmjerenih na autonomnu disfunkciju i posljedično smanjenje kardiovaskularnog rizika.



Slika 2. Varijabilnost srčanog ritma (originalna ilustracija autora).

1.10. Kanabidiol (CBD)

Cannabis sativa L., poznata i kao konoplja, od davnina je integralna sastavnica euroazijske kulture s dokumentiranim navođenjem u kineskim knjigama još 2000 godina prije Krista (194). Konoplja sadrži više od 1600 različitih kemijskih sastojaka, uključujući više od 180 fitokanabinoida koji čine glavne aktivne kemijske sastojke biljke (195). Najistraživaniji i najpoznatiji među njima su tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD). CBD je strukturiran od 21 ugljikovog atoma, uključujući dickilički benzenski prsten i alifatski prekursorski lanac. U glandularnim trihomima biljke, dolazi do konverzije olivetolne kiseline u kanabigerolnu kiselinu adicijom geranil pirofosfata, uz katalizirajuće djelovanje aromatske preniltransferaze. Geranil pirofosfat se sintetizira kondenzacijom izopentenil pirofosfata i dimetilalil pirofosfata, procesom koji ubrzava geranil pirofosfat sintetaza. Kanabigerolna kiselina, kao centralni prekursorski fitokanabionidni spoj se dalje pretvara u tetrahidrokanabinolnu kiselinu, kanabidiolnu kiselinu i kanabikromensku kiselinu (196). Kanabidiolna kiselina zbog svoje toplinske i svjetlosne osjetljivosti neenzimskom dekarboksilacijom prelazi u stabilni oblik, odnosno u netoksičan i neopijajući CBD (197). Za razliku od THC-a, CBD ne izaziva negativne psihoaktivne učinke odnosno psihomotornu i kognitivnu disfunkciju praćenu osjećajem euforije i relaksacije (195). Potonje nuspojave doprinose njegovoj zloupotrebi u rekreacijske svrhe (najčešće uživana droga na svijetu) koja kasnije može uzrokovati refleksnu tahikardiju te povećati rizik od akutnih koronarnih incidenata (198). Važno je napomenuti i međusobno isprepleteno djelovanje ova dva fitokanabionida, vezivanje na različite receptore (koje i omogućava njihovo pleiotropno djelovanje) te njihov učinak na endokanabinoidni sustav (EKS).

Cannabis i njegovi sastojci pokazali su terapijski potencijal u liječenju brojnih patoloških kliničkih entiteta poput kronične boli, kaheksije, anksioznosti, epilepsije, konvulzija, mučnine i povraćanja, kao i posttraumatskog stresnog poremećaja (199). Zbog dosad dokazanih vazodilatacijskih svojstava, posljednjih nekoliko godina, znanstvena istraživanja usredotočila su se na utjecaj kanabidiola na kardiovaskularni sustav, posebice preko upalne kaskade i antioksidativnog djelovanja.

1.10.1. Farmakokinetika kanabidiola

Farmakokinetika CBD-a varira ovisno o načinu primjene a među njima su najčešći oralna primjena i inhalacija. Po oralnoj suplementaciji, najčešće u vidu ulja, kapsula ili topičkih

pripravaka, vršne koncentracije u plazmi obično se javljaju 120 minuta od konzumacije (200). Bioraspoloživost može biti niska (svega oko 20%) zbog “first pass” metabolizma u jetri, a studije su pokazale da je sublingvalna primjena može povećati (201). Inhalacija CBD-a u vidu pušenja ili nebulizacije omogućuje bržu apsorpciju (unutar 10 min od konzumacije) te po nekim studijama, veću bioraspoloživost (do 35%). Farmakokinetička svojstva inhalacijske primjene mogu se usporediti s onima od intravenske primjene CBD-a (202).

Kanabidiol se rapidno distribuira u dobro prokrvljene organe. Distribucija ovisi o veličini i sastavu tijela potrošača, kao i bolesti koje utječu na propusnost krvno-tkivnih barijera (npr. povećana permeabilnost kapilara pri neovaskulogenezi prisutnoj u malignim tumorima). Zbog svojstva lipofilnosti, pri kroničnoj upotrebi, čestice CBD-a se mogu akumulirati u masnom tkivu te postepeno otpuštati tijekom narednih tjedana (203).

Metabolizam CBD-a se primarno odvija u jetri, putem izoenzim citokroma P450 (CYP 450) uključujući CYP2C19 i CYP3A4, te dodatno putem CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 i CYP2D6 (reakcije faze I) zbog čega je nužno pratiti eventualni utjecaj na druge lijekove. Primjerice pri koadministraciji s rifampicinom opisane su značajno niže vršne koncentracije CBD-a u plazmi. Na drugu stranu, istovremeno korištenje s ketokonazolom udvostručilo je vršnu koncentraciju CBD-a. Nakon hidroksilacije CBD-a u oko četrdesetak metabolita faze I od kojih je potrebno izdvojiti aktivni metabolit, 7-hidroksi kanabidiol, slijedi daljnji metabolizam u jetri gdje svi oksidirani metaboliti CBD-a podliježu glukuronidaciji (glavna reakcija II faze). Naposljetku dolazi do izlučivanja metabolita fecesom te u manjoj mjeri mokraćom (204).

CBD ima dugi terminalni poluvijek eliminacije, s prosječnim poluvremenom od 27 do 35 sati nakon inhalacije odnosno 2 do 5 dana nakon ponovljene dnevne oralne primjene (205).

1.10.2. Farmakodinamika kanabidiola

Disproporcija u fiziološkim efektima fitokanabinoida, posebno THC-a i CBD-a, može se približiti njihovom različitom afinitetu za vezivanje na kanabinoidne i nekanabinoidne receptore uz mogućnost modulacije funkcije EKS-a (206). THC ima visok afinitet za kanabinoidne receptore. Kanabinoidni receptor tipa 1 (CB1) je dominantno zastupljen u središnjem živčanom sustavu dok se kanabinoidni receptor tipa 2 (CB2) uglavnom nalazi na periferiji i u imunološkim stanicama. THC-om aktiviran CB1 receptor rezultira snažnim psihoaktivnim učincima, najčešće u

vidu promjene percepcije i smanjenja anksioznosti, dok aktivacija CB2 receptora ima ključnu ulogu u modulaciji upalnih procesa i imunološkog odgovora (207).

CBD, s druge strane, ima niži afinitet za CB1 i CB2 receptore. On djeluje kao negativni alosterični modulator CB1 receptora, odnosno može smanjiti intenzitet THC-ovih psihoaktivnih učinaka. Osim toga, CBD ima agonističko djelovanje na niz drugih, ranije spomenutih, nekanabionidnih receptora poput serotoniniskih (5-HT_{1A} i 5-HT_{2A}), vaniloidnih (TRPV1), TRPA 1 (engl. *transient receptor potential ankyrin subfamily member 1*) te nuklearnih receptora PPAR γ (208). S druge strane, CBD djeluje kao pozitivan alosterički modulator na α 1-, α 1 β - i α 3-glicinske receptore, μ - i δ -opioidne receptore, γ -aminomaslačne kiselinske receptore tipa A. Nasuprot tome, CBD je negativni alosterički modulator α 1-adrenergičkog receptora, dopaminskog D2 receptora te serotoniniskog 5-HT₃ receptora. Takva vrsta interakcije CBD-a i raznih receptora rezultira njegovim širokim spektrom djelovanja, uključujući anksiolitičke, antikonvulzivne, protuupalne i neuroprotektivne učinke (209).

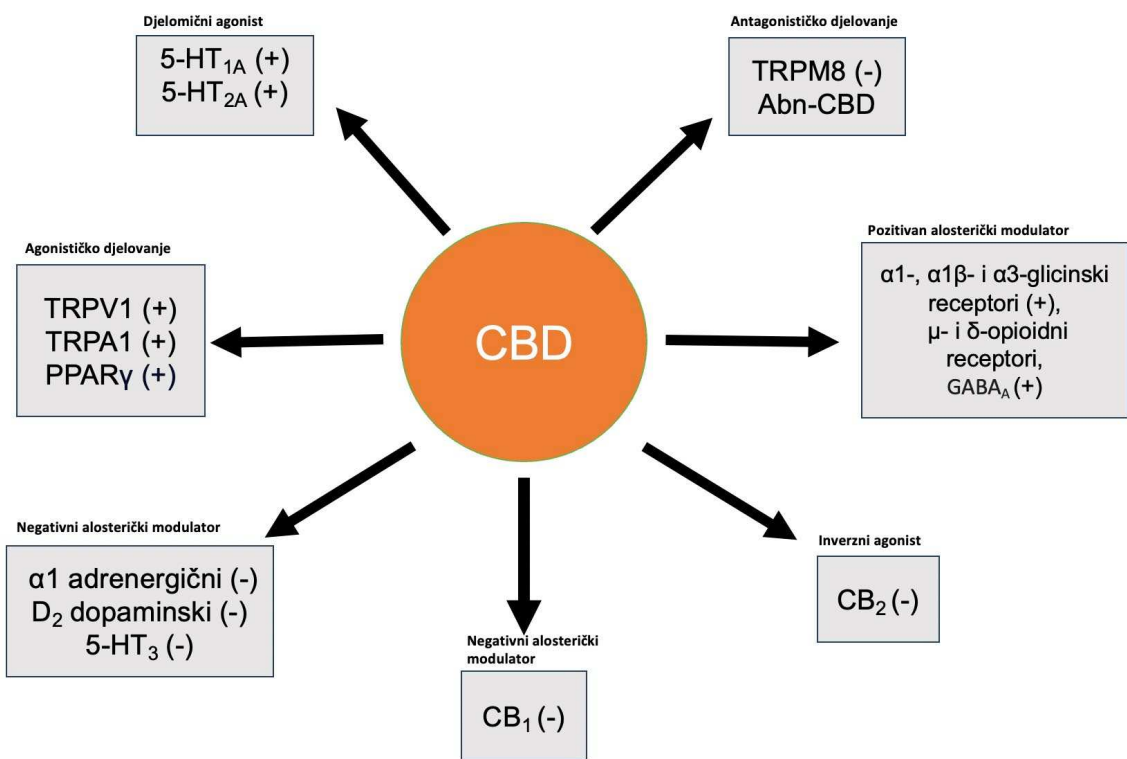
Potrebno je izdvojiti i imunosupresivno djelovanje CBD-a. Naime istraživanja su pokazala da antagoniziranje CB1, CB2 i TRPV1 receptora poništava ranije navedeno djelovanje CBD-a. Nadalje, CBD blokira Janus kinazu/signalni transduktor i aktivator transkripcije, kao i signalni put receptora sličnog nukleotidnovezujućem oligomerizacijskom receptoru zbog čega dolazi do redukcije proizvodnje medijatora upale. Štoviše, CBD također ima celulooprotektivni učinak zbog modulacije adenzinskih receptora (210,211).

Jedna od istaknutijih značajki fitokanabinoida je njihova interakcija s EKS-om. Naime, EKS je kompleksna signalizacijska mreža sastavljena od endokanabinoida, receptora te proteina odgovornih za njihovu sintezu i razgradnju. EKS igra esencijalnu ulogu u održavanju homeostaze organizma, regulirajući raznolike fiziološke procese, uključujući osjet boli, apetit, imunološki odgovor, psihološke i kardiovaskularne funkcije u čemu se pronalaze neiscrpne terapijske mogućnosti (212). Važno je napomenuti da fitokanabinoidi poput THC-a i CBD-a mogu modulirati funkciju EKS-a na različite načine. THC neposredno aktivira CB1 i CB2 receptore, dok CBD može inhibirati degradaciju endokanabinoida, povećavajući tako koncentraciju istih, primjerice anandamida i 2-arahidonoilglicerola. Ovakva modulacija može rezultirati različitim kardiovaskularnim učincima, poput periferne vazodilatacije i tahikardije (213).

Interakcija između THC-a i CBD-a može biti složena i nelogična, s obzirom na to da CBD može oslabiti ili ojačati djelovanje THC-a ovisno o doziranju i omjeru koncentracija ovih dvaju

spojeva. Na primjer, niže doze CBD-a mogu atenuirati anksioznost izazvanu THC-om, dok više doze mogu pojačati THC-ovo sedativno djelovanje. Zbog ovih dinamičnih međudjelovanja, istodobna primjena CBD-a i THC-a može dovesti do različitih terapijskih učinaka ili nuspojava, zbog čega je potrebno pažljivo prilagođavanje doza fitokanabinoida u svakodnevnoj terapijskoj primjeni (214).

Naposlijetku, usprkos svin navedenim djelovanjima i aktivaciji različitih receptora (odgovornih za ta djelovanja) CBD-a, potrebno je istaknuti da je većina navednih djelovanja dokazana isključivo in vitro, zbog čega nije jednostavno povezati suplementaciju CBD-a uz višesmjernu učinke koji su mu pripisani.



Slika 3. Pleiotropni učinak kanabidiola Kratice: CBD: kanabidiol; CB1: kanabinoidni receptor tip 1; CB2: kanabinoidni receptor tip 2; 5HT: serotoninski receptor; Abn-CBD: abnormalni kanabidiol; GABA: gamaaminobutirat; PPAR_γ: peroksisom proliferator aktivirani receptor gamma; TRPV1: vaniloidni receptor; TRPA1: ankirinski receptor tip 1 iz TRP obitelji ionskih kanala; TRPM8: melastatinski receptor tip 8 iz TRP obitelji ionskih kanala (originalna ilustracija autora)

1.10.3. Kardiovaskularni učinci kanabidiola

Kardiovaskularni učinci kanabidiola u posljednje vrijeme postaju sve više predmet studija, posebice u kontekstu djelovanja na upalnu kaskadu koja igra esencijalnu ulogu pri razvoju kardiovaskularnih bolesti (215). Složeno i višesmjerno djelovanje CBDa na organske sustave, vezivanje na različite receptore, modulacija EKSA glavni su razlozi koji su potakli istraživače na proučavanje navedenih djelovanja. Naime sve više dokaza upućuje na blagotvorne učinke CBD-a na kardiovaskularni sustav. Pretpostavlja se da su potencijalni protuupalni učinci inhibicija proizvodnje proupalnih citokina, smanjenje aktivacije makrofaga i suprimiranje oksidativnog stresa (216). Takva svojstva mogu smanjiti rizik od razvoja i progresije ateroskleroze te arterijske hipertenzije (215). Egzogeni CBD ne mora nužno imati istovjetne učinke onima endogenog CBD-a. Primjerice ravnoteža andamida, važnog regulatora kardiovaskularnog sustava, često je uvjetovana utjecajima esencijalne hipertenzije i šećerne bolesti (213). CBD može utjecati na srčanu frekvenciju i poboljšati funkciju endotela, a neka istraživanja sugeriraju da ima kardioprotektivni učinak za vrijeme izloženosti stresnim čimbenicima (moguća povezanost i s anksiolitičnim učinkom) (217). Navedeni učinci pridaju se interakciji s AŽS-om odnosno smanjenoj simpatičkoj aktivnosti. Nadalje, studije su pokazale kako CBD može imati i neuroprotektivne učinke, posebice u liječenju neuroloških poremećaja poput Parkinsonove i Alzheimerove bolesti, epilepsije te ovisnosti heroinu i nikotinu (218). Pouzdan sigurnosni profil s blagim i neučestalim nuspojavama poput pospanosti, umora, proljeva i promjene apetita čine CBD obećavajućim terapijskim agensom (215). Međutim, nužne su daljnje prospektivne randomizirane studije sa specificiranim populacijama, primjerice one s kardiovaskularnim bolestima, kako bi se potvrdile pretpostavke i rezultate animalnih te manjih humanih studija o povoljnom učinku kanabidiola na kardiovaskularni sustav posebice na arterijsku hipertenziju te o njegovoj sigurnosti primjene. U konačnici, razumijevanje mehanizama kardiovaskularnog djelovanja kanabidiola može otvoriti nove mogućnosti za razvoj terapijskih strategija i upravljanje kardiovaskularnim bolestima i drugim patološkim stanjima koja modulira upala.

1.11. Antiinflamatorni učinci CBD-a na esencijalnu hipertenziju

Kao što je ranije opisano upala se smatra ključnim modulatorom u multimehancističkoj patofiziologiji esencijalne hipertenzije koja se po nekim autorima definira kao kronično upalno stanje niskog stupnja (219).

Povećana ekspresija proinflamatornih medijatora poput IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18 i TNF- α dovodi do endotelne disfunkcije, povećanog SVR i posljedično povišenih vrijednosti arterijskog tlaka. Također, važno je napomenuti i doprinos receptora za oksidirani LDL lektinskog tipa (LOX-1) koji je uključen u sve korake razvoja ateroskleroze, primjerice u aktivaciju, adheziju i agregaciju trombocita, pokretanje nizvodnih putova koji pospješuju razvoj endotelne disfunkcije, preuzimanje oksidiranog LDL i krajnje apoptozu stanica (220). Naposljetku potrebno je izdvojiti i PAI-1, koji također pridonosi procesu ateroskleroze te ima izraženo protrombogeno djelovanje. Stoga, dalo bi se zaključiti da je esencijalna hipertenzija u uskoj korelaciji s kroničnom aktivacijom imunološkog sustava, gdje različiti čimbenici, bili oni egzogeni (pretilost, pušenje) ili endogeni (oksidativni stres) koegzistiraju kao okidači upale.

Pleiotropni citokini IL-1 β i TNF- α su primarni posrednici upale, a njihova povišena razina korelira s povećanom vaskularnom rezistencijom i remodelacijom vaskularnog zida ponajprije zbog svojih profibrotskih svojstava (221). Oni također potiču ekspresiju LOX-1 pojačavajući tako oksidativni stres i progresiju ateroskleroze. IL-6 djeluje kao medijator urođene i stečene imunosti dok IL-8 primarno aktivira neutrofile. Navedeni citokini na taj način dodatno potiču mikrookruženje upale uz endotelnu te vaskularnu disfunkciju (222). S druge strane IL-10, potetni protuupalni medijator, inducira proizvodnju dušikovog oksida a njegova su antihipertenzivna djelovanja opisana na animalnim modelima (223). Dizbalans ravnoteže ovog citokina može dovesti do maternalne vaskularne malperfuzije koja je glavni uzrok preeklampsije a ponekad posljedično i do prijevremenog rođenja (224).

Nefagocitna NADPH oksidaza kao glavni enzimski izvor reaktivnih kisikovih radikala u kardiovaskularnom sustavu ima pojačanu ekspresiju u bolesnika s arterijskom hipertenzijom. Nadalje, umjesto protektivnog djelovanja dušikovog oksida, u oksidiranom okruženju gdje dolazi do degradacije sintaze dušikovog oksida stvara se štetni superoksid progresirajući tako vaskularno oštećenje (225). Naime, dušikov oksid parakrini je faktor koji regulira vaskularni tonus, inhibira funkciju trombocita, sprečava adheziju leukocita i proliferaciju unutarnje stijenke arterijskog zida.

Konačno endotelna disfunkcija uzrokovana reaktivnim radikalima kisika može potaknuti vazospazam, trombozu, proliferaciju medije te nastaviti začarani krug vaskularne upale (226).

Antioksidativna svojstva CBD-a prvotno su istraživana u sklopu liječenja neurodegenerativnih bolesti zbog učestale prisutnosti oksidativnog stresa u istima. Naime, CBD svoje antioksidativno djelovanje ostvaruje na dva načina. Prvi je neposredni učinak, odnosno pretvaranje reaktivnih vrsta spojeva u spojeve s manjom i/ili inertnijom reaktivnošću zahvaljujući svojoj molekularnoj strukturi (aromatska jezgra i hidroksilna skupina na fenolnoj jezgri). Posredni učinak ostvaruje se utjecajem na molekularne mehanizme koji kontroliraju homeostazu reakcija redukcije i oksidacije. Primjerice CBD vezanjem na ione prijelaznih metala Fentonove reakcije smanjuje proizvodnju kisikovih radikala (227). Nadalje, CBD povećava ekspresiju gena za superoksid dismutazu i glutation peroksidazu putem kompleksa Nrf2/Keap1. Osim toga CBD sprečava depleciju selena i cinka, minerala nužnih za održavanje enzimske aktivnosti superoksid dismutaze i glutation peroksidaze. Inverzni agonistički učinak CBD-a na CB2 receptore dovodi do nižih serumskih razina TNF- α i smanjenje proizvodnje reaktivnih kisikovih radikala zbog čega je više u fokusu istraživanja u odnosu na aktivaciju CB1 receptora koja dovodi do povišenih razina TNF- α i kisikovih radikala (228). Nadalje, vezivanje na TRPV1 receptore važno je zbog regulacije homeostaze kalcija koja je važna komponenta upalne kaskade (229). Štoviše, CBD inhibira transkripciju proupalnih peptida poput ciklooksigenaze-2 te drugih čimbenika involviranih u signalizaciju upalne kaskade poput NF- κ B, vezujući se za PPAR γ receptor. Naime, PPAR γ također aktivira i gen za katalazu, Mn-SOD i hem-oksigenaze-1 pokazujući tako svoje citoprotektivno djelovanje u surdanji s Nrf2 receptorom. S druge strane CBD inhibira razgradnju andamida i 2-arahidonoil glicerola, spojeva koji stimuliraju PPAR γ (230). Aktivacija 5-HT1A receptora ograničava oksidativne promjene uzrokovane lipidnom peroksidacijom (227).

Konačno, CBD pokazuje značajne imunosupresivne karakteristike, koja uključuju modulaciju upalnih citokina. Primjerice CBD selektivno modulira proizvodnju interleukina (IL)-1 β i IL-6 u monocitima periferne ljudske krvi aktiviranim toll-sličnim receptorima (231). U svojoj studiji Zaiachuk M. i sur pokazali su kako su IL-6 te IL-10 bili najosjetljiviji na premedikaciju CBD u stanju upale posredovane humanim makrofagima (232). U Tablici 2. Opisani su eklantatni primjeri istraživanog djelovanja CBD na serumske koncentracije upalnih medijatora u in vitro te u animalnim modelima (232,233,234,235).

U kontekstu esencijalne hipertenzije, CBD-ova protuupalna djelovanja mogu se povezati s njegovim hipotenzivnim učincima. Smanjenjem ekspresije proupalnih citokina, sniženom razinom oksidativnog stresa i inhibicijom proinflamatornog djelovanja RAAS-a, CBD može dovesti do smanjenja SVR-a. Naime, kao što je ranije napisao RAAS djeluje proinflamatorno, proapoptično i profibrotično, što ga čini poželjnom terapijskom metom liječenja. Supresija RAAS sustava doprinosi atenuaciji vaskularne upale, redukciji oksidativnog stresa, pospješenju endotelne funkcije te pozitivnom djelovanju na regeneraciju endotelnih progenitornih stanica. Uz to, negativna modulacija inflamatornih citokina poput ICAM-1, VCAM-1, TNF- α , IL-6 i CRP-a koji imaju važnu ulogu u posredovanju vaskularne upalne kaskade jedan je od važnijih terapijskih ciljeva supresije RAAS osnovice (127,222,228).

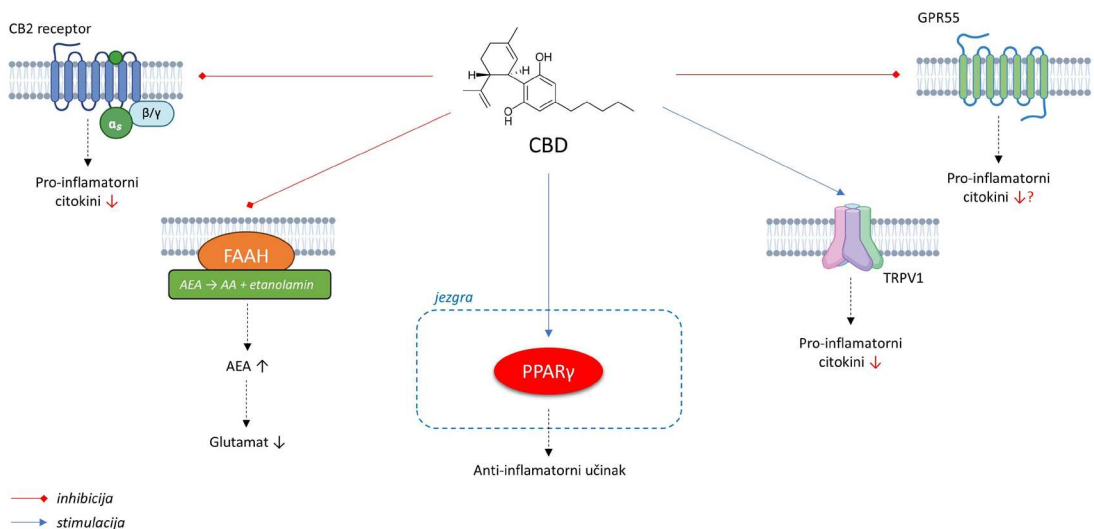
Zaključno, kronična upala niskog stupnja djeluje kao centralni mehanizam u patofiziologiji esencijalne hipertenzije, gdje modulacija upalnih odgovora, posebice putem CBD-a, predstavlja potencijalnu antihipertenzivnu terapijsku strategiju.

Tablica 2. Djelovanje CBD-a na inflamatorne citokine u različitim upalnim stanjima

Istraživanje	Populacija (N)	Mjereni citokini	Formulacija i doza	Rezultati
Petrosino i sur.	Alergijski kontaktni dermatitis, <i>in vitro</i>	IL-6, IL-8	CBD, 20 μ M	IL-6 ↓, IL-8 ↓
Zaiachuk i sur.	LPS-om inducirano lučenje citokina u hMCP, <i>in vitro</i>	IL-6, IL-8, IL-10	CBD, 5 μ M	IL-6 ↓, IL-8 ↓, IL-10 ↓
Aswad i sur.	C57BL/6 miševi s modelom sistemske upale	IL-6, TNF- α	100-150 2 μ g/ml CBD-X, intraperitonealno	IL-6 ↓, TNF- α ↓
Srivastava i sur.	HUT-78 T, SRIH-B, <i>in vitro</i>	IL-10, IL-8	CBD, 2,5 μ g/ml	IL-10 ↓, IL-8 ↓

Kratice: CBD-X: 100-150 mg/kg ekstrakta kanabisa (udjela 35% kanabidiola, 0.3% tetrahidrokanabinola, 0% kanabinola, 0.3% kanabigerola); IL: interleukin; hMCP: humani makrofagi; LPS: lipopolisaharid; HUT-78: humani T-limfotropni virus tip 1 genom pozitivne,

virus negativne T stanične linije; SRIH-B: humani T-limfotropni virus tip 1 pozitivna B stanična linija



Slika 4. Mehanizam djelovanja CBD-a; CBD inhibira hidrolazu masnih kiselina, što dovodi do povećanja razine anandamida i 2-arahidonoilglicerola, endokanabionida koji djeluju kao reverzni medijatori depolarizacijom inducirane inhibicije. Tako posredno dolazi do inhibicije otpuštanja glutamata, odnosno ne dolazi do daljnjeg vezivanja na AMPA i NMDA receptore. Simultano, CBD vezujući se na TRPV1, GPR55 i CB2 receptore sprečava nastajanje citokina s proinflamatornom svrhom (originalna ilustracija autora).

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Glavni ciljevi istraživanja:

1. Ustanoviti korelaciju dinamike serumskih koncentracija citokina i dijastoličkog tlaka tijekom pet tjedana oralne primjene CBD-a
2. Ustanoviti korelaciju varijacije srčanog ritma tijekom pet tjedana oralne primjene CBD-a

Sporedni cilj istraživanja:

1. Ustanoviti korelaciju početnih serumskih koncentracija upalnih citokina i dinamike dijastoličkog arterijskog tlaka uslijed petotjedna oralne primjene CBD-a.

Hipoteze istraživanja:

1. Pet tjedana oralne suplementacije CBD-om, ali ne i placeboom dovesti će do redukcije serumskih koncentracija pro-upalnih, ali ne i protupalnih citokina u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.
2. Početne serumske koncentracije mjerenih citokina biti će povezane s redukcijom vrijednosti dijastoličkog tlaka uslijed petotjedne oralne primjene CBD-a u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.
3. Promjena serumskih koncentracija mjerenih citokina će reflektirati promjene u dijastoličkom tlaku uslijed pet tjedana oralne suplementacije CBD-om.
4. Pet tjedana oralne suplementacije CBD-a, ali ne i placebo dovest će do promjena u parametrima HRV analize.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

Istraživanje je osmišljeno i provedeno na Katedri za patofiziologiju, Zavodu za integrativnu fiziologiju te Laboratoriju za kardiometabolička istraživanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu u skladu s CONSORT smjernicama za križne studije. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (Klasa: 003-08/21-03/0003; Urbroj: 2181-198-03-04-21-0091; Split, 15. prosinca 2021.) uz nadopunu istog 29. ožujka 2022. (Klasa: 003-08 /22-03/0003; Urbroj: 2 181-198-03-04-22-0022) te je provedeno u skladu s etičkim principima Helsinške deklaracije iz 2013. godine. Svi ispitanici su prije uključivanja u istraživanje informirani o postupcima i ciljevima istraživanja te su potpisali informirani pristanak.

Protokol istraživanja je prije uključivanja prvog ispitanika u studiju registriran u Registru za klinička istraživanja ClinicalTrials.gov pod brojem NCT05346562 (6. travnja 2022.), a studija je registrirana pod akronimom i nazivom HYPER-H21-4.

Dio istraživanja financirano je od strane Lexaria Bioscience Corp., Kanada. Svi autori imali su potpuni pristup svim podacima dobivenim u studiji te preuzimaju potpunu odgovornost za cjelovitost podataka i točnost analize podataka. Lexaria Bioscience Corp. nije imala nikakav utjecaj na rezultate ispitivanja. HYPER-H21-4 je dizajnirana kao randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano križno ispitivanje. Za potrebe ove disertacije provedene su dvije prespecificirane podstudije. U prvoj je promatran međudnos dinamike tlaka uslijed primjene CBD-a i serumskih razina upalnih citokina, a u drugoj međudnos dinamike tlaka i varijabilnosti srčanog ritma.

3.1. Ispitanici

U obje analize involvirano je 65 bolesnika dobi od 40 do 70 godina a koji boluju od esencijalne hipertenzije.

Kriteriji uključanja bili su:

- 1. ili 2. stupanj hipertenzije (ESC/AHA) koja je tretirana ili netretirana ACE inhibitorima i/ili blokatorima kalcijevih kanala i/ili diureticima (2)
- Indeks tjelesne mase 18,5 – 35 kg/m²

Kriteriji isključenja bili su (dovoljan je bio bilo koji od navedenih kriterija):

- nikotinizam

- sekundarna hipertenzija
- aktivna maligna bolest
- pozitivna osobna anamneza na bolesti srca i krvnih žila
- dijabetes melitus
- kronično bubrežno zatajenje
- urički artritis
- kronična bolest gastrointestinalnog sustava
- značajna psihijatrijska oboljenja
- anamneza epileptičkih napadaja
- jetrena bolest verificirana na početnoj biokemiji krvi ili signifikantan porast jetrenih proba
- povijest uporabe opioida
- liječenje krvnog tlaka osim ACEi i/ili CCB i/ili diuretika
- graviditet i/ili dojenje

3.2. Postupci

3.2.1. Klinički pregled i antropometrijska mjerenja

U obje su studije svim ispitanicima uzeti detaljni podaci o njihovoj povijesti bolesti, nakon čega su provedena antropometrijska mjerenja. Visina je izmjerena pomoću stadiometra (Seca, Birmingham, UK), dok je tjelesna masa utvrđena pomoću bioimpedancijske vage Tanita DC-360 S (Tanita, Tokyo, Japan). Indeks tjelesne mase (ITM) izračunat je dijeljenjem tjelesne mase u kilogramima s kvadratom visine u metrima. Opseg struka i bokova izmjeren je standardnom mjernom trakom. Opseg struka je mjereno na sredini daljine gornjeg ruba grebena ilijačne kosti tijekom izdaha i donjeg ruba posljednjeg rebra, dok je opseg bokova mjereno na najširem dijelu područja gluteusa. Omjer struka i bokova dobiven je dijeljenjem opsega struka s opsegom bokova. Također, prikupljeni su i podaci o tjelesnoj aktivnosti te svakodnevnom trošenju kofenskih proizvoda, soli i uživanja alkoholnih pića.

3.2.2. Uzorkovanje krvi i laboratorijska analiza

Krvni uzorci za analizu biomarkera uzeti su iz kubitalne vene nakon prekonoćnog posta. Uzorci za analizu inflamatornih biomarkera alikvotirani su i pohranjeni na -80 °C, dok su uzorci za osnovne analize (kompletna krvna slika, razina glukoze u krvi, kolesterol...) odmah analizirani.

Analiza inflamatornih biomarkera provedena je pomoću ProcartaPlex multiplex imunokromatografskih testova (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, SAD). ProcartaPlex multiplex imunokromatografski testovi koriste Luminex xMAP (*multi-analyte profiling*) tehnologiju za istovremeno otkrivanje i kvantifikaciju do 80 proteina u jednom uzorku tjelesnih tekućina od 25–50 µL. Luminex tehnologija koristi različito obojene čestice za svaki metu u multiplex ELISA sličnom testu. Čestice se pojedinačno očitavaju pomoću xMAP instrumenta. Krvni uzorci analizirani su od strane iskusnog stručnjaka koji nije bio upućen u raspodjelu sudionika, prema standardnim protokolima u istom laboratoriju. Promatrane su dinamike serumskih koncentracija citokina interleukin 1β (IL-1β), IL-8, IL-6, IL-10, IL-18, PAI-1, TNF-α i LOX-1 u četiri točke :na početku suplementacije CBD-om, poslije 5 tjedana suplementacije CBD-om, prije uzimanja placeba te poslije uzimanja placeba. Pleiotropni citokini IL-1β i TNF-α su primarni medijatori upalne kaskade, a njihova povišene serumske koncentracije koreliraju s povećanim perifernim otporom te remodulacijom vaskularnog stijenke prvenstveno radi vlastitih profibrotskih svojstava (236). Nadalje, IL-8 primarno inducira djelovanje neutrofila dok IL-6 te IL-18 djeluju kao citokini urođene i stečene imunosti te tako zajedno pospješuju vaskularnu i endotelnu upalu (237). PAI uz svoj protrombogeni učinak doprinosi procesu ateroskleroze kao i LOX-1 koji je uključen u većinu koraka iste (aktivacija, adhezija i agregacija crvenih krvnih stanica, preuzimanja oksidiranog LDL-a) (238). S druge strane, IL-10 je antiinflamatorni citokin koji uz svoje epigenetsko djelovanje ima ulogu u razvoju autoimunih bolesti ali ujedno i inducira ekspresiju dušikove sintetaze (239).

3.2.3. Analiza arterijskog tlaka i HRV-a

Tijekom svakog od četiri dolaska, poslije uzimanja uzoraka krvi, bolesnicima je mjerena krvni tlak pomoću Schiller BR102 plus PWA (Schiller AG, Baar, Švicarska), uređaja za kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka. Uređaj je bio kalibriran na mjerenje svako 30 minuta u razdoblju od 8 do 23 sata, a svako sat vremena u razdoblju od 23 do 8 sati. Ispitanici su instruirani da drže ekstremitete mirno i u razini srca u trenutku početka mjerenja. Uz to, svim bolesnicima savjetovano je da vode dnevnik tjelesne aktivnosti. Prema važećim smjernicama, kako bi se kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka smatralo valjanim, potrebno je imati najmanje 70 % valjanih očitavanja arterijskog tlaka. Očitavanja arterijskog tlaka s uređaja analizirana su prema

modificiranoj Casadeijevoj metodi, dok su procjenu vršila dva nezavisna istraživača, neupućena u raspored bolesnika (240).

Nadalje, ispitanicima je prilikom svakog posjeta postavljen Schiller medilog®AR Holter monitor (Schiller AG, Baar, Švicarska) na temelju čijih podataka je provedena HRV analiza. R-R intervali su zabilježeni tijekom 24 sata pomoću navedenog uređaja, a podaci su pohranjeni na računalo zbog daljnje analize varijabilnosti srčanog ritma korištenjem Hearts softvera (Heart Signal, Kempele, Finska). Svi R-R intervali su uređeni vizualnom inspekcijom na temelju dijelova EKG-a kako bi se isključili svi neželjeni otkucaji (241, 242). Ambulatorno 24-satno snimanje EKG-a izvedeno je tijekom uobičajenih svakodnevnih aktivnosti. Svi ispitanici imali su ≥ 20 sati EKG podataka, uključujući $\geq 90\%$ normalnih sinusnih otkucaja. Mjere dinamike R-R intervala izračunate su iz cjelokupnog 24-satnog snimanja. Prosjek i standardna devijacija svih R-R intervala (SDNN) korišteni su kao mjere varijabilnosti srčanog ritma u vremenskoj domeni. Gustoće spektra snage procijenjene su brzim Fourierovim postupkom. Snaga spektra na ultra niskim frekvencijama (ULF: $< 0,0033$ Hz) i snaga spektra na vrlo niskim frekvencijama (VLF: $0,0033$ do $0,04$ Hz) izračunate su iz cjelokupnog 24-satnog segmenta. Snaga spektra na niskim frekvencijama (LF: $0,04$ do $0,15$ Hz), snaga spektra na visokim frekvencijama (HF: $0,15$ do $0,4$ Hz) i omjer LF/HF izračunati su iz segmenata od 512 R-R intervala tijekom 24-satnog snimanja uz napomenu da je korištena prosječna vrijednost ovih segmenata (243).

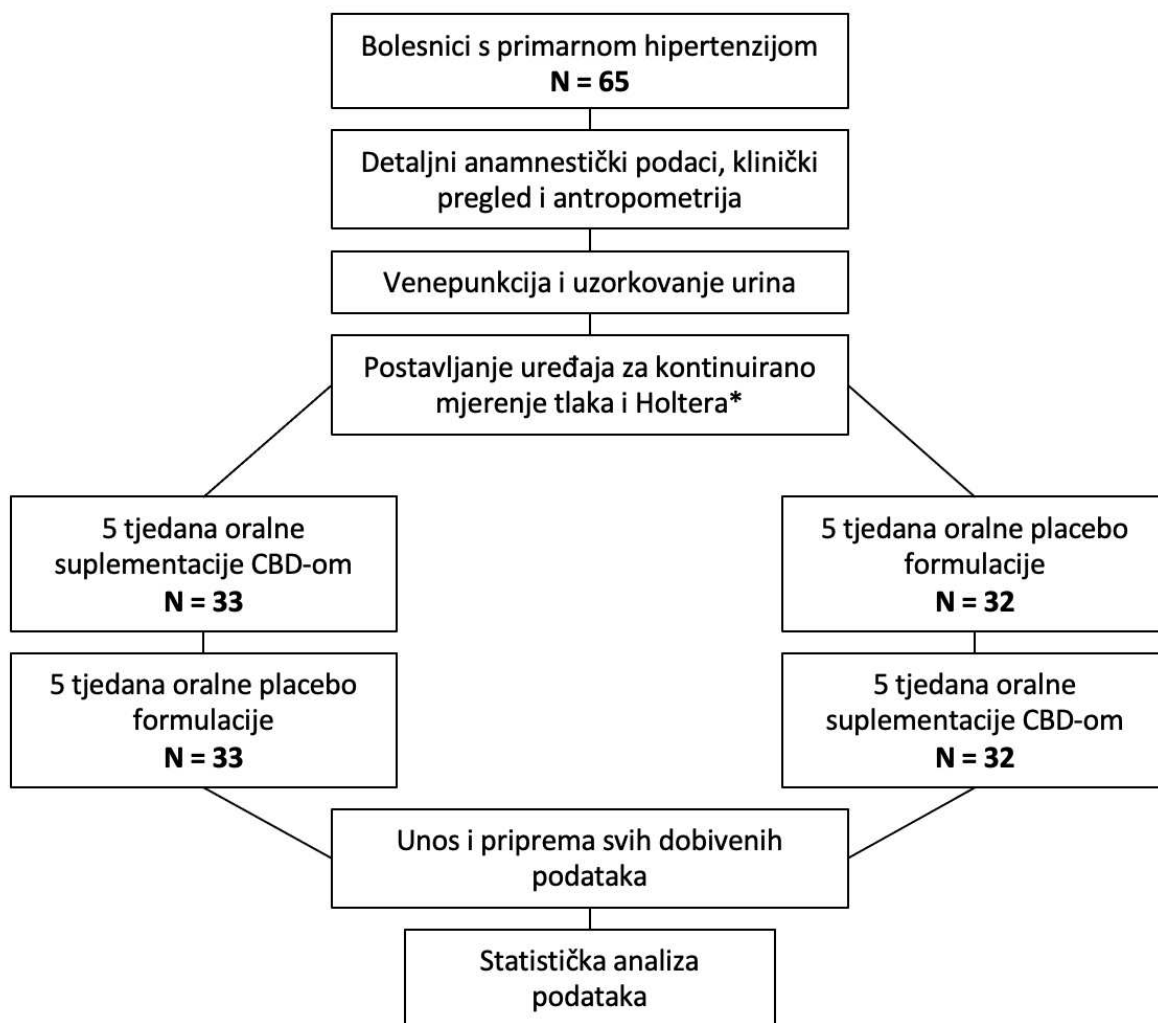
Istraživači su prilikom svakog posjeta zapisivali prikupljene podatke od interesa te ih zapisivali u dokumentaciju ispitanika. Nakon toga, podaci bi se pohranili i zaštitili originalnom lozinkom. Za pohranu podataka korišten je digitalni sustav koji uključuje internu memoriju računala i vanjski tvrdi disk.

3.2.4. Proces randomizacije, formulacija i protokol studije

Ispitanici su pri uključanju u studiju uz pomoć web-aplikacije istraživačkog randomizatora (<https://www.randomizer.org>) raspodijeljeni u jedan od dva navedena režima doziranja u omjeru 1:1 – Placebo/DehydraTECH™2.0 CBD (AB sekvenca) ili DehydraTECH™2.0 CBD/Placebo (BA sekvenca) tijekom pet tjedana.

Ispitanici raspodijeljeni u prvoj sekvenci (Sekvenca BA: CBD (Intervencija B), zatim Placebo (Intervencija A)) dobijali su CBD u sljedećim dozama: 225 do 300 mg (ovisno o spolu i tjelesnoj masi sudionika), razdijeljeno u tri doze tijekom dana prvih 2,5 tjedana; te 375 do 450 mg,

također razdijeljeno u tri doze tijekom dana narednih 2,5 tjedana. Poslije ispiranja u trajanju od dva tjedna, ispitanici su dobijali placebo tijekom 5 tjedana. Ispitanici raspoređeni u drugu sekvencu (Sekvenca AB: Placebo (Intervencija A), zatim CBD (Intervencija B)) dobijali su placebo prvih 5 tjedana, po čemu je nastupila 5-tjedna suplementacija CBD-om istovjetna ispitanicima iz prve sekvence. Proizvodni postupak realiziran je u suradnji s ugovornim proizvođačem i proveden u skladu s načelima dobre proizvodne prakse (engl. *Good Manufacturing Practices*, GMP) u Sjedinjenim Američkim Državama. Formulacija DehydraTECH™ 2.0 CBD sastoji se od patentirane mješavine dugolančanih triglicerida obogaćenog masnim kiselinama i pročišćenog destilatnog ulja CBD-a bez THC-a. Formulacija također sadrži i praškaste sastojke organskog podrijetla te druge organske sastavnice koje poboljšavaju apsorpciju u crijevima. Formulacija je pripravljena u obliku praha i pakirana u veganske gel kapsule veličine 00 s ciljnom jačinom od 75 mg CBD-a po kapsuli, što je neovisno ustanovljeno tekućinskom kromatografijom visoke učinkovitosti (engl. *High-performance liquid chromatography*, HPLC) nakon ispitivanja kontrole kvalitete. Uz to, formulacija je prošla patentiranu metodologiju obrade putem procesa dehidracije tvrtke Lexaria Bioscience Corp., s namjerom povećanja bioraspoloživosti i učinkovitosti CBD-a. Placebo kapsule bile su istovjetno pakirane te je njihovo punjenje činila je praškasta tvar bez aktivne sastavnice CBD-a, također potvrđene HPLC testiranjem. Kako bi se potvrdila adherencija na CBD formulaciju, osim vođenja dnevnika doziranja, mjerene su koncentracije CBD-a i njegovih metabolita (7-OH-CBD-a i 7-COOH-CBD-a) u krvi i mokraći.



Slika 5. Protokol istraživanja. * Holteri i uređaji za kontinuirano mjerenje tlaka postavljani su na početku i na kraju svakog perioda doziranja.

3.3. Statistička analiza podataka

Podaci su analizirani pomoću softvera SPSS statistics (verzija 29.0, IBM, Chicago, IL, USA) i Prism 6 for Windows® (verzija 9.4.1., GraphPad, La Jolla, CA, USA). Normalnost distribucije procijenjena je Kolmogorov–Smirnovljevim testom. Srednja vrijednost i standardna devijacija, srednja vrijednost i standardna pogreška srednje vrijednosti (uz odgovarajući 95 % interval pouzdanosti), te medijan s interkvartilnim rasponom korišteni su za analizu kvantitativne podatke, ovisno o potrebi. Kvalitativni podaci izraženi su kao cijeli broj i postotak te su analizirani korištenjem hi-kvadrat testa, dok su kvantitativne varijable uspoređene Studentovim t-testom ili

Mann-Whitney U testom, ovisno o distribuciji podataka. Friedmanov test s *post hoc* Conover testom korišten je za procjenu dinamike upalnih biomarkera tijekom svakog odgovarajućeg perioda. Uvedena je varijabla pod nazivom Δ_{CBDDBP} , koja predstavlja razliku između dijastoličkog krvnog tlaka na kraju perioda suplementacije CBD-om i dijastoličkog krvnog tlaka na početku perioda suplementacije CBD-om. Sukladno tome, definirane su i varijable $\Delta_{\text{CBDIL-8}}$, $\Delta_{\text{CBDIL-10}}$ i $\Delta_{\text{CBDIL-18}}$ na isti način. Korelacije između spomenutih varijabli istražene su korištenjem Spearmanove korelacijske analize po rangovima. Koeficijent korelacije r (ρ) i dvosmjerne vrijednosti značajnosti (P) prijavljene su u ovoj analizi. Razlike u parametrima HRV analize uspoređene su koristeći analizu varijance ponovljenih mjerenja (engl. *two-way repeated measure ANOVA*) s Bonferroni korekcijom, u kojoj su vrijeme (početak vs. nakon doziranja) i intervencija (CBD vs. Placebo) postavljeni kao „*within-subject*“ čimbenici. Statistička značajnost postavljena je na $P < 0,05$ za sve usporedbe.

3.3.1. Izračun veličine uzorka

Potrebnu veličinu uzorka dobili smo služeći se statističkim programom MedCalc (MedCalc Software, Ostend, Belgija, verzija 20.113) bazirano na pilot istraživanju s 10 bolesnika koji su bolovali od esencijalne hipertenzije. Za procjenu potrebne veličine uzorka služili smo se dinamikom serumskih koncentracija IL-18. Temeljem razlike u prosječnim koncentracijama IL-18 u krvi na početku i na kraju doziranja, uz zadanu pogrešku tipa I od 0,05, i statističku snagu od 90%, izračunato je kako je u studiju nužno uključiti 44 ispitanika.

4. REZULTATI

4.1. Rezultati prvog dijela istraživanja

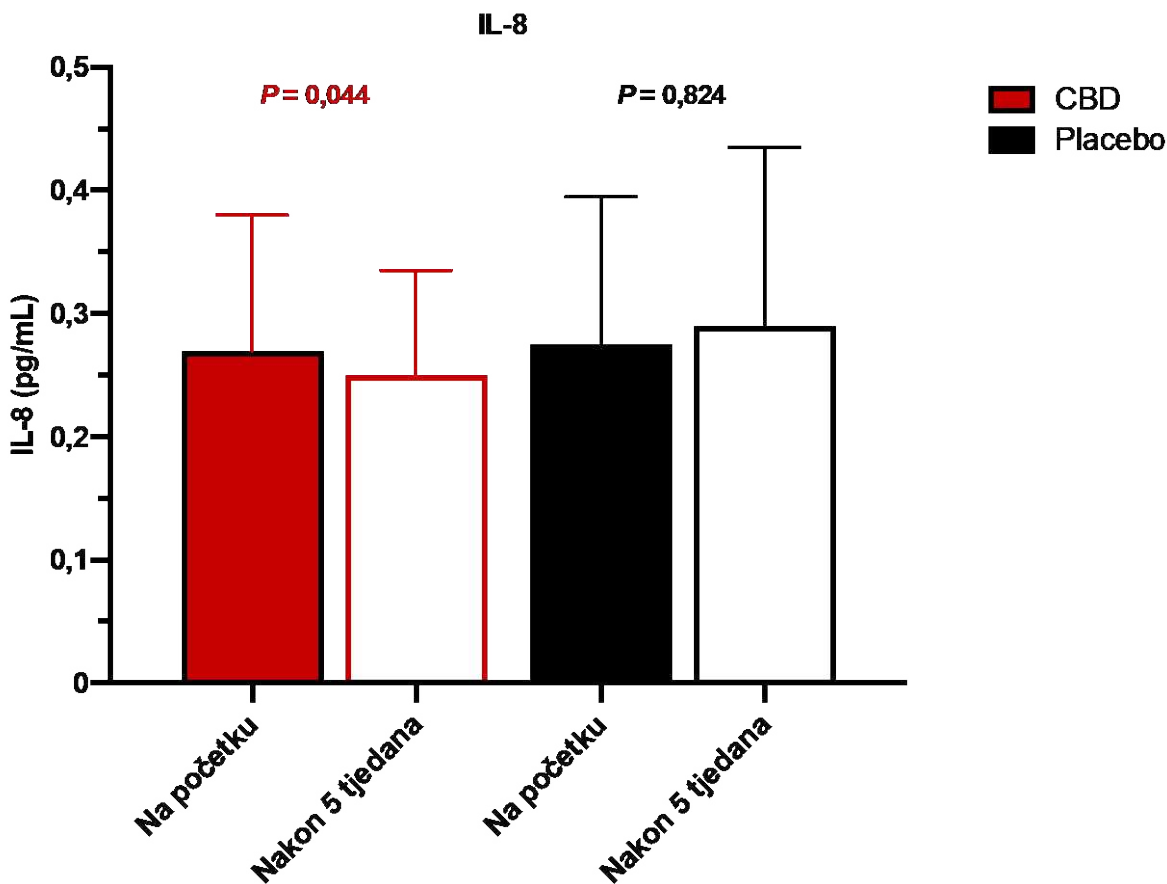
U studiji je sudjelovalo 65 ispitanika s dijagnosticiranom hipertenzijom 1. ili 2. stupnja. Većinu populacije činili su muškarci (65 %), s prosječnom dobi od 54,9 godina i prosječnim arterijskim tlakom od $104,3 \pm 11,0$ mmHg. Osnovne karakteristike bolesnika prikazane su u Tablici 3 i primjenjive su za obje podanalize.

Tablica 3. Osnovne karakteristike ispitivane populacije.

Parametri	Ukupno (n = 65)
Dob (godine)	54,9 ± 7,3
Ženski spol, n (%)	28 (43,1)
Vrijeme od AH dijagnoze (godine)	4 (2-6)
Terapija, n (%)	
ACEi	15 (48,4)
ACEi + CCB	12 (38,7)
ACEi + tiazidni diuretik	4 (12,9)
Bez terapije	34 (52,3)
Početne vrijednosti krvnog tlaka	
Sistolički tlak (mmHg)	134,4 ± 13,3
Dijastolički tlak (mmHg)	84,1 ± 10,4
Srednji arterijski tlak (mmHg)	104,3 ± 11,0
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	28,3 ± 3,3
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,6 ± 1,0
Lipoprotein niske gustoće C (mmol/L)	3,4 ± 0,9
Lipoprotein velike gustoće C (mmol/L)	1,4 (1,2-1,7)
Trigliceridi (mmol/L)	1,3 (0,9-1,8)
Aspartat transaminaza (U/L)	23 (19-28)
Alanin transaminaza (U/L)	23 (18-31)
Gama-glutamil transferaza (U/L)	18 (13-25)
Kreatinin (μmol/L)	74,5 ± 15,7
Šećer u krvi (mmol/L)	5,1 (4,8-5,5)

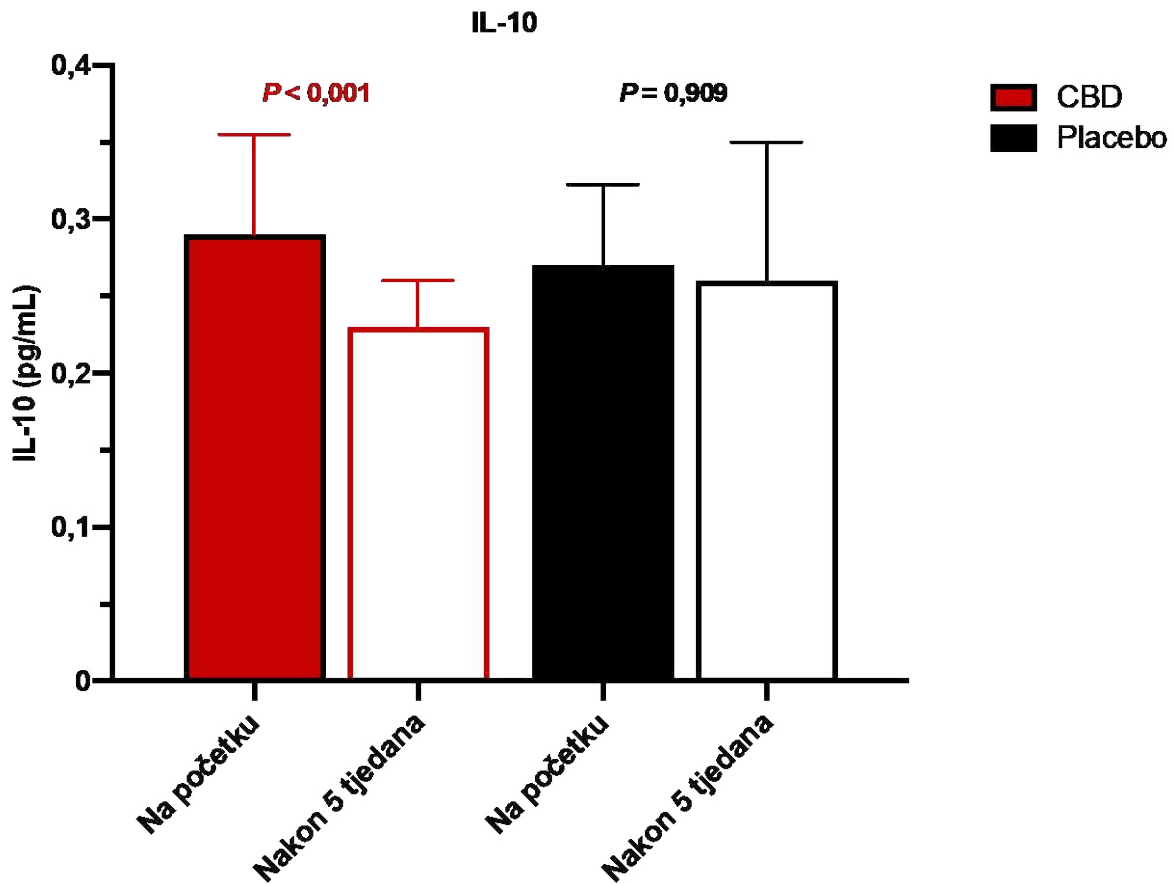
Podaci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD, n (%) ili medijan (IQR). Kratice: AH: arterijska hipertenzija (engl. *arterial hypertension*); ACEi: inhibitori angiotensin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin converting inhibitors*); LDL-C: lipoprotein niske gustoće (engl. *low density lipoprotein c*); HDL-C: lipoprotein visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein c*); CCB: blokatori kalcijevih kanala (engl. *calcium channel blockers*); CV: kardiovaskularni (engl. *cardiovascular*); BP: krvni tlak (engl. *blood pressure*)

Nakon pet tjedana primjene CBD-a, serumske koncentracije IL-8 bile su značajno niže u usporedbi s početnim vrijednostima (0,29 [10,85–19,05] vs. 0,26 [0,21–0,38] pg/mL, $P = 0,044$). Takva dinamika nije uočena nakon pet tjedana primjene placeba (0,29 [0,19–0,41] vs. 0,29 [0,19–0,44] pg/mL, $P=0,824$) (Slika 6).



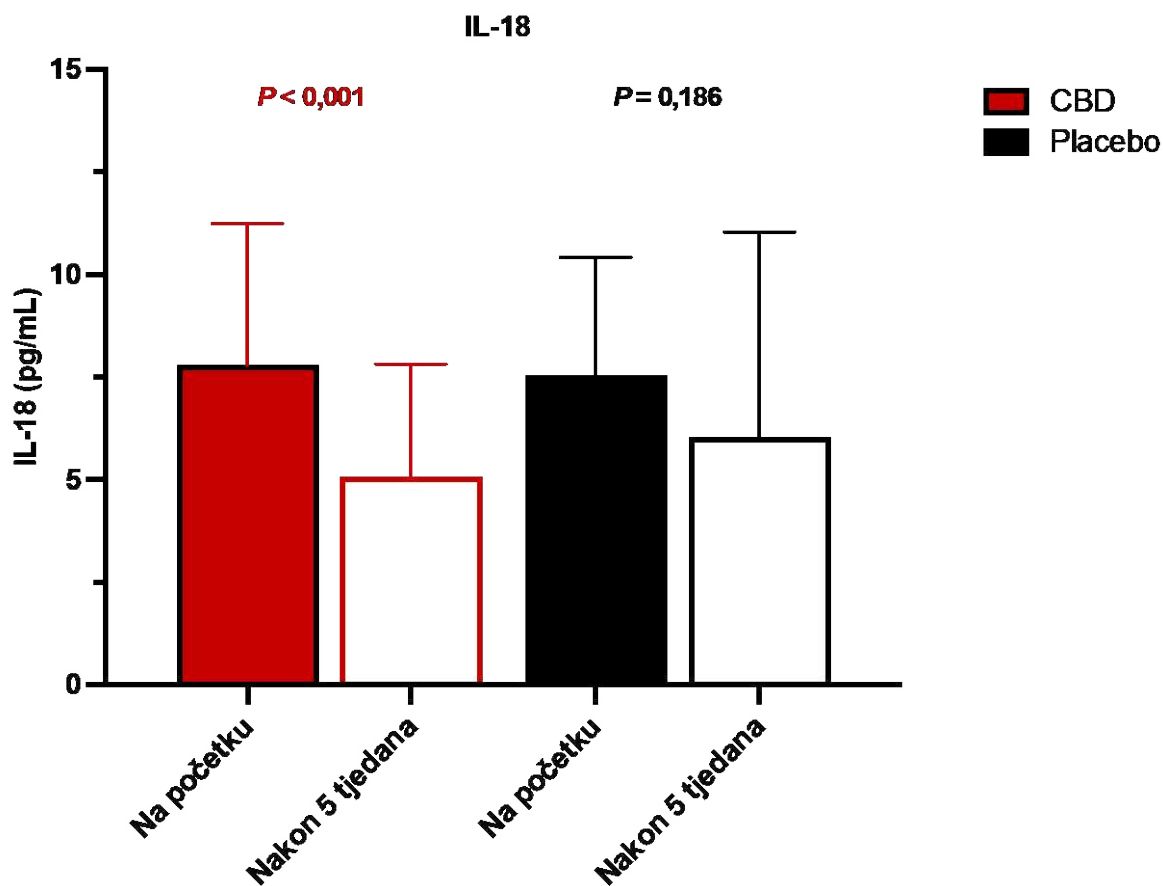
Slika 6. Usporedba između promjena u serumskim koncentracijama IL-8 tijekom CBD razdoblja i tijekom placebo razdoblja. Kratice: CBD: kanabidiol, IL: interleukin. Podaci su prikazani kao medijan i IQR. Analiza je napravljena Friedmanovim testom s *post hoc* Wilcoxonovim testom.

Nadalje, nakon petotjedne primjene CBD-a, serumske koncentracije IL-10 također su bile značajno niže u usporedbi s početnim vrijednostima (0,29 [0,23–0,37] vs. 0,23 [0,19–0,26] ng/mL, $P < 0,001$). S druge strane nakon pet tjedana primjene placeba, takva dinamika nije uočena (0,28 [0,20–0,33] vs. 0,26 [0,23–0,35] pg/mL, $P = 0,909$) (Slika 7).



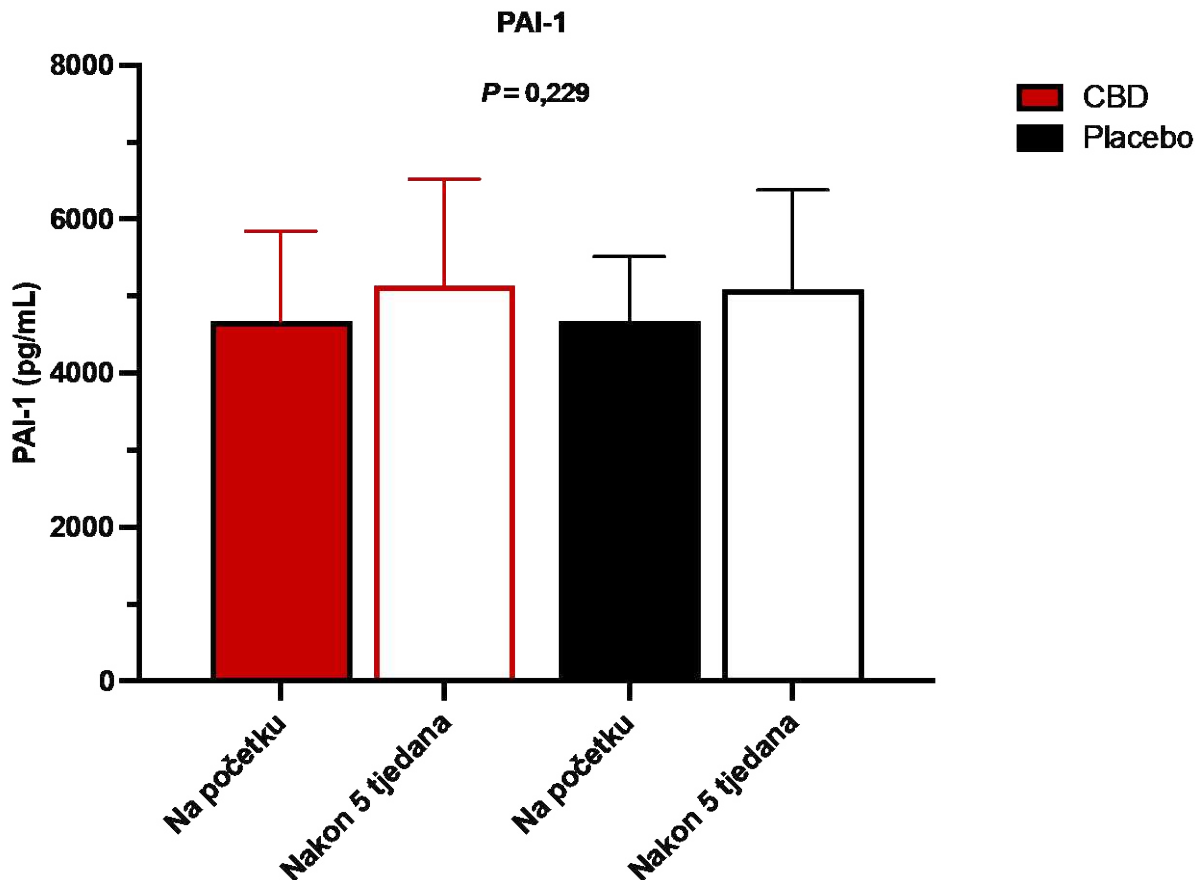
Slika 7. Usporedba između promjena u serumskim koncentracijama IL-10 tijekom CBD razdoblja i tijekom placebo razdoblja. Kratice: CBD: kanabidiol, IL: interleukin. Podaci su prikazani kao medijan i IQR. Analiza je napravljena Friedmanovim testom s *post hoc* Wilcoxonovim testom.

Štoviše, nakon petotjedne suplementacije CBD-om, serumske koncentracije IL-18 bile su značajno niže u usporedbi s početnim vrijednostima (8,00 [5,47–11,24] vs. 5,09 [3,40–7,23] pg/mL, $P < 0,001$). Nakon primjene placebo u istom vremenskom periodu, takva dinamika nije uočena (7,56 [10,82–19,78] vs. 5,95 [3,80–10,61] pg/mL, $P = 0,186$) (Slika 8).

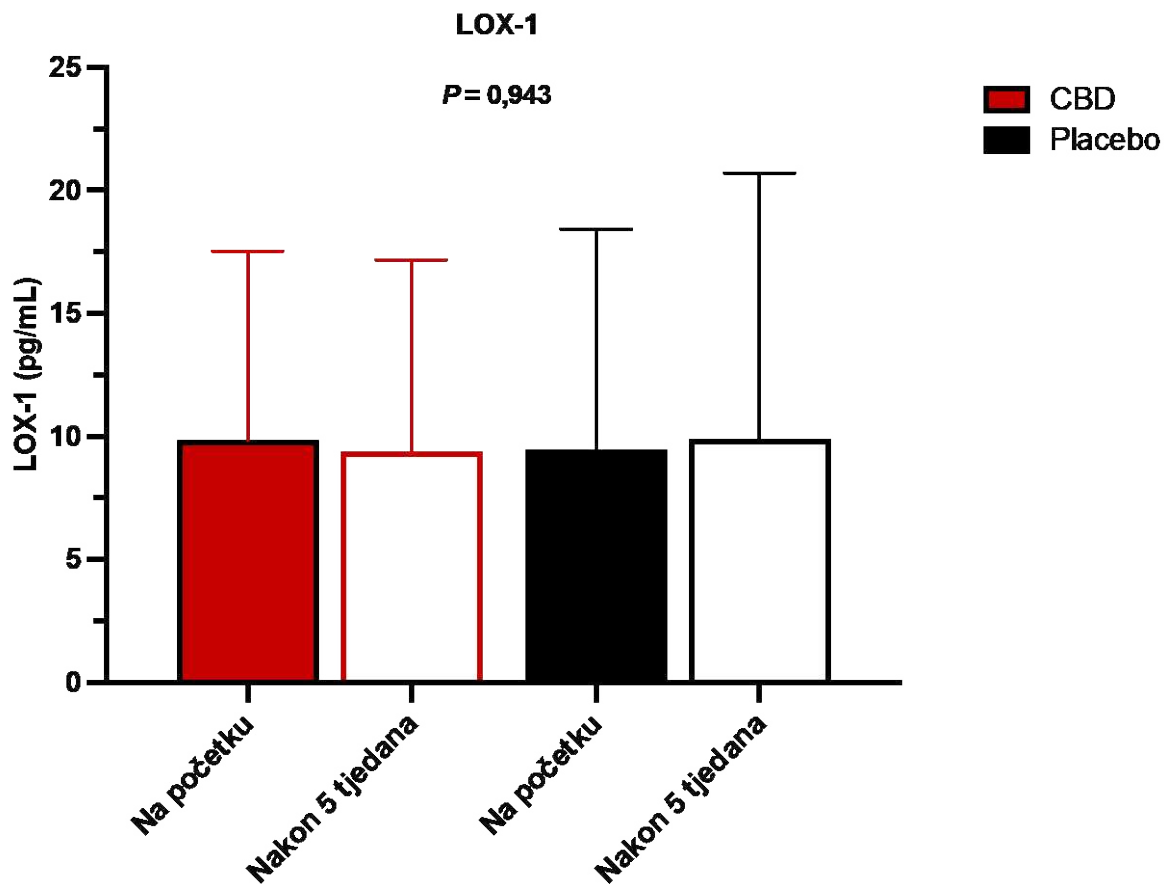


Slika 8. Usporedba između promjena u serumskim koncentracijama IL-18 tijekom CBD razdoblja i tijekom placebo razdoblja. Kratice: CBD: kanabidiol, IL: interleukin. Podaci su prikazani kao medijan i IQR. Analiza je napravljena Friedmanovim testom s *post hoc* Wilcoxonovim testom.

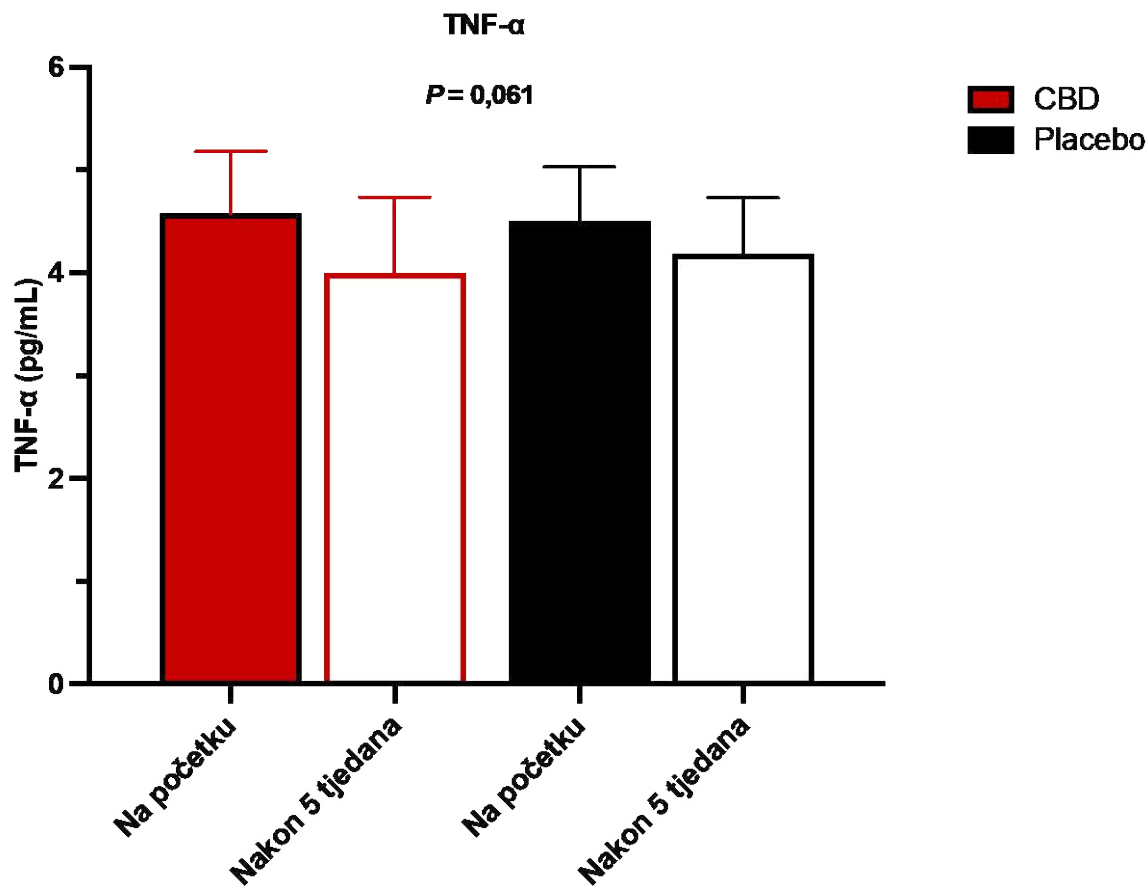
S druge strane, serumske koncentracije PAI-1, LOX-1 i TNF- α nisu pokazale značajnu promjenu tijekom razdoblja primjene CBD-a ili placeba ($P = 0,229$, $P = 0,943$ i $P = 0,061$, redom) (Slike 9,10,11).



Slika 9. Usporedba između promjena u serumskim koncentracijama PAI-1 tijekom CBD razdoblja i tijekom placebo razdoblja. Kratice: CBD: kanabidiol, IL: interleukin, PAI-1: inhibitor aktivatora plazminogena-1. Podaci su prikazani kao medijan i IQR. Analiza je napravljena Friedmanovim testom s *post hoc* Wilcoxonovim testom.

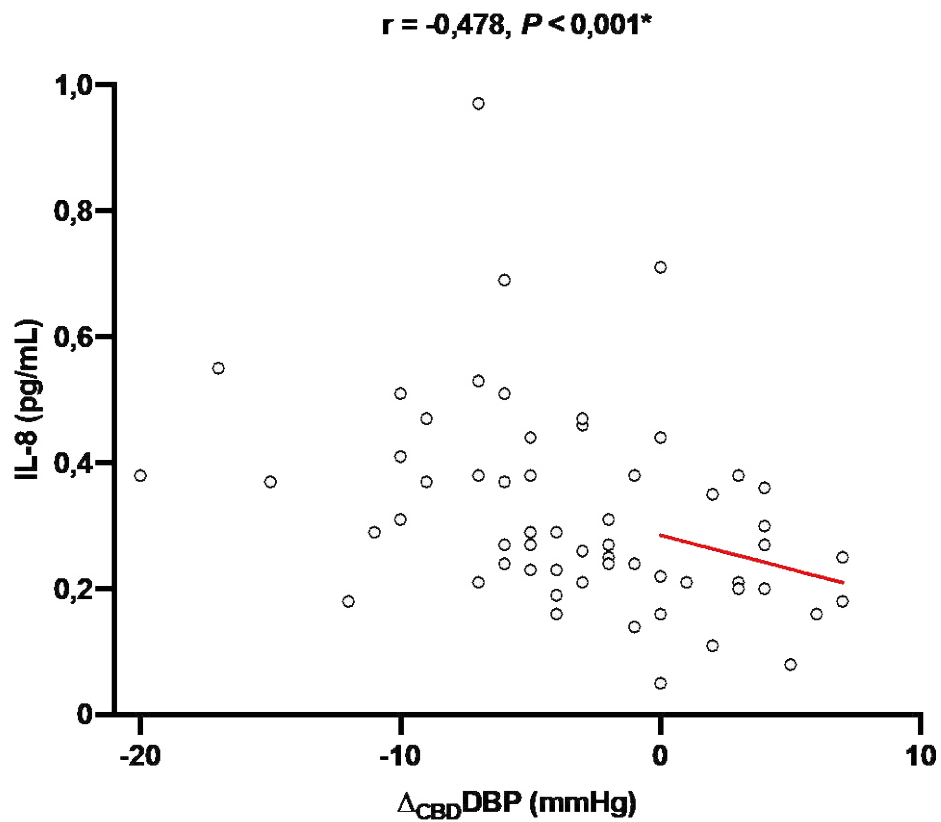


Slika 10. Usporedba između promjena u serumskim koncentracijama LOX-1 tijekom CBD razdoblja i tijekom placebo razdoblja. Kratice: CBD: kanabidiol, IL: interleukin, LOX-1: oksidirani LDL receptor 1 lektinskog tipa. Podaci su prikazani kao medijan i IQR. Analiza je napravljena Friedmanovim testom s *post hoc* Wilcoxonovim testom.

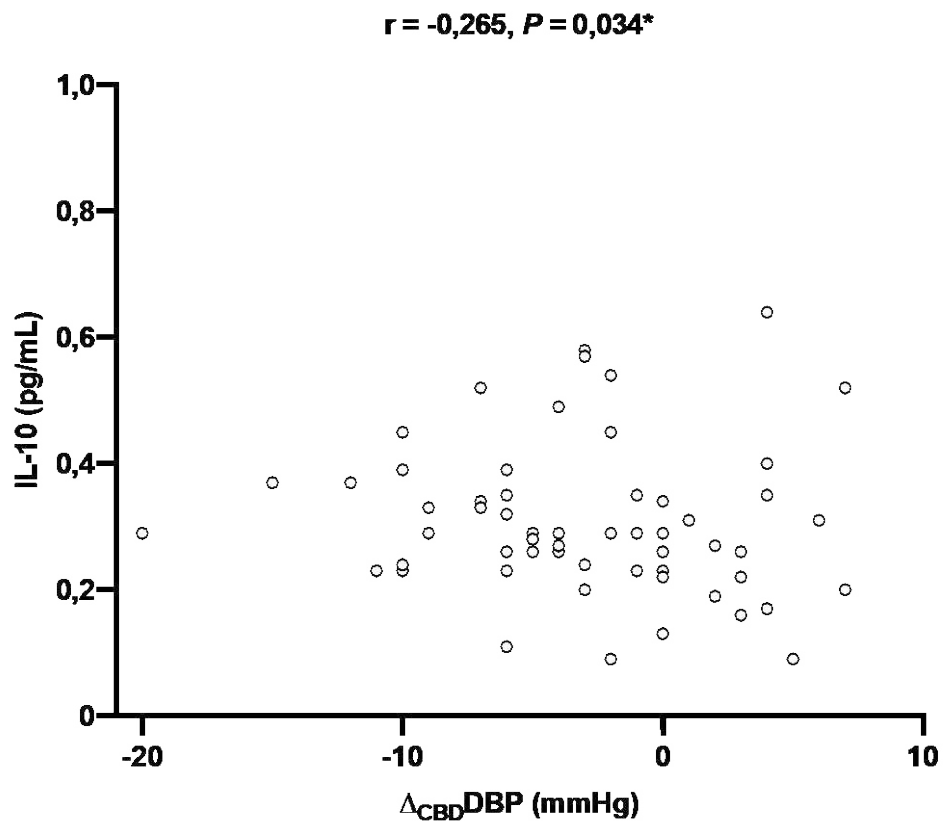


Slika 11. Usporedba između promjena u serumskim koncentracijama TNF- α tijekom CBD razdoblja i tijekom placebo razdoblja. Kratice: CBD: kanabidiol, IL: interleukin, TNF- α : faktor nekroze tumora alfa. Podaci su prikazani kao medijan i IQR. Analiza je napravljena Friedmanovim testom s *post hoc* Wilcoxonovim testom.

Serumske koncentracije IL-8 na početku razdoblja primjene CBD-a pokazale su umjerenu podudarnost s Δ_{CBDDBP} ($r = -0,478$, $P < 0,001$) (Slika 12), dok su serumske koncentracije IL-10 pokazale slabu podudarnost s Δ_{CBDDBP} ($r = -0,265$, $P = 0,034$) (Slika 13).

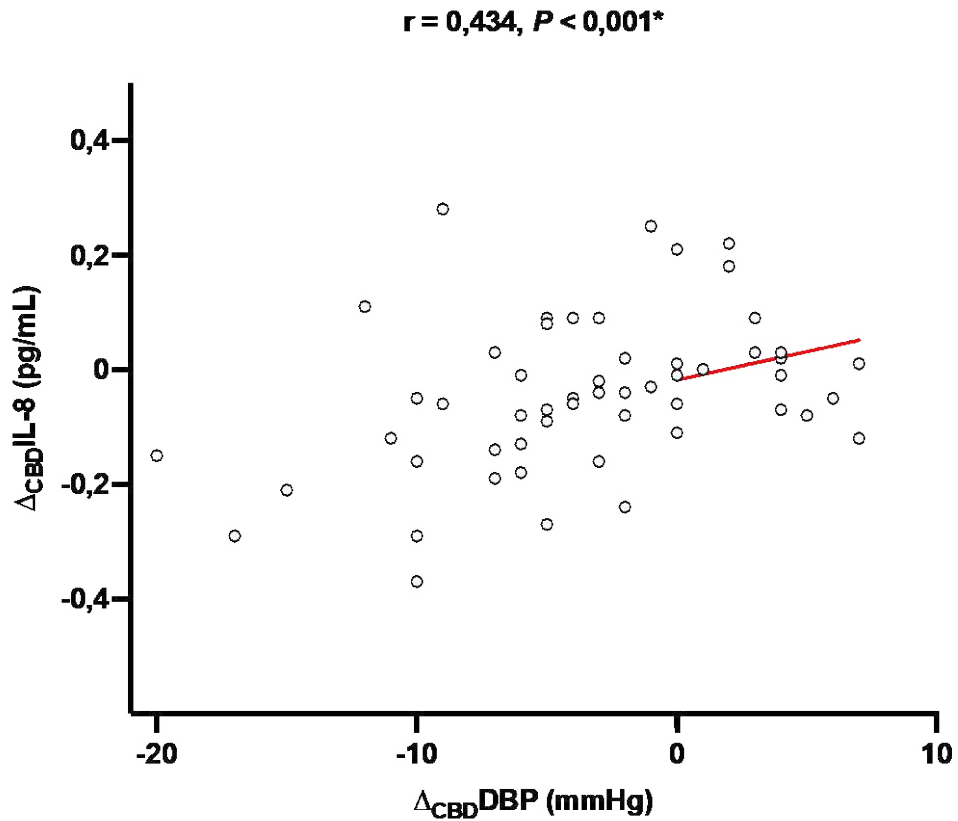


Slika 12. Korelacija između $\Delta_{\text{CBD}}\text{DBP}$ i koncentracija IL-8 u serumu ($N = 65$). CBD: kanabidiol; DBP: dijastolički krvni tlak; IL: interleukin. *Spearmanov koeficijent korelacije ranga.



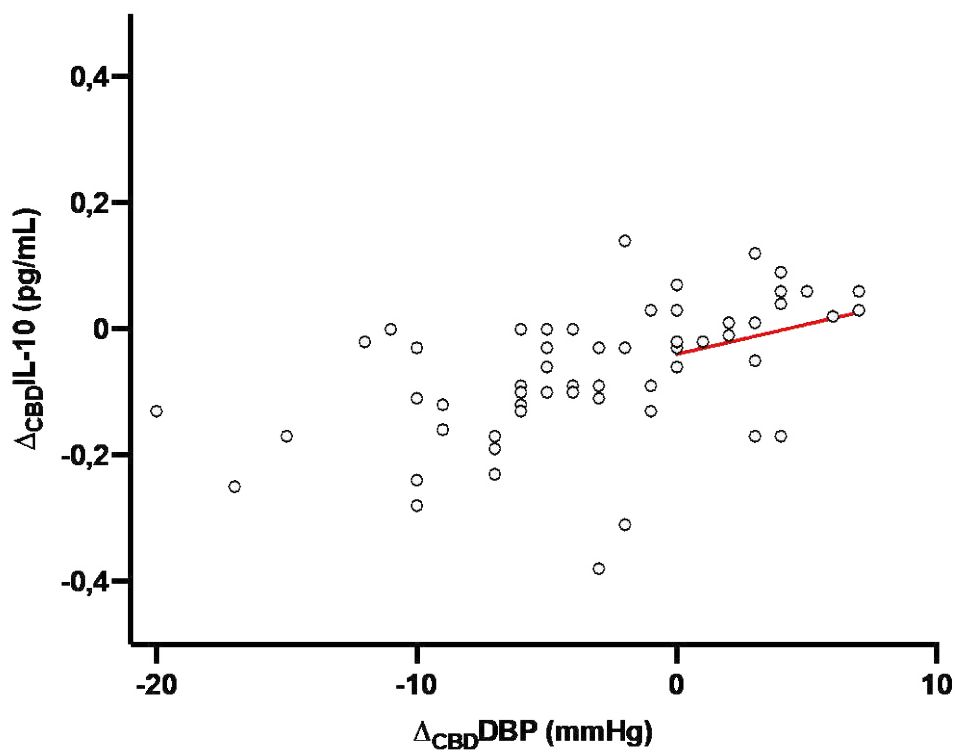
Slika 13. Korelacija između $\Delta_{\text{CBD}}\text{DBP}$ i koncentracija IL-10 u serumu (N = 65). Kratice: CBD: kanabidiol; DBP: dijastolički krvni tlak; IL: interleukin. *Spearmanov koeficijent korelacije ranga.

$\Delta_{\text{CBDIL-8}}$ i $\Delta_{\text{CBDIL-10}}$ pozitivno su korelirale s Δ_{CBDDBP} ($r = 0,434$, $P < 0,001$ i $r = 0,594$, $P < 0,001$, redom) (Slike 14 i 15). U međuvremenu, takva korelacija nije uočena za $\Delta_{\text{CBDIL-18}}$ ($r = -0,138$, $P = 0,293$).



Slika 14. Korelacija između Δ_{CBDDBP} i koncentracija $\Delta_{\text{CBDIL-8}}$ u serumu ($N = 65$). Kratice: CBD: kanabidiol; DBP: dijastolički krvni tlak; IL: interleukin. *Spearmanov koeficijent korelacije ranga.

$r = 0,594, P < 0.001^*$



Slika 15. Korelacija između $\Delta_{\text{CBD}}\text{DBP}$ i koncentracija $\Delta_{\text{CBD}}\text{IL-10}$ u serumu ($N = 65$). Kratice: r: koeficijent korelacije; CBD: kanabidiol; DBP: dijastolički krvni tlak; IL: interleukin.
*Spearmanov koeficijent korelacije ranga.

4.2. Rezultati drugog dijela istraživanja

U niti jednoj od navedenih varijabli nije pronađeno značajnih promjena ovisnih o petotjednoj oralnoj suplementaciji CBD-om.

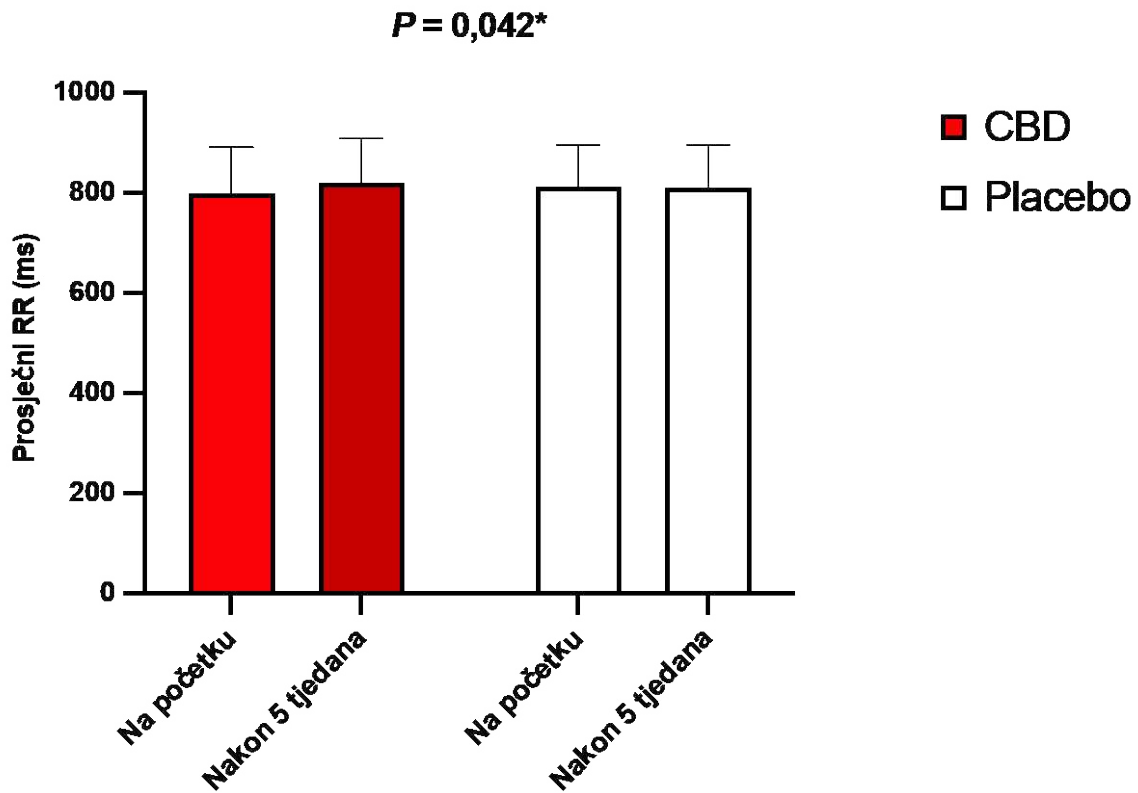
Tablica 4. Usporedba pojedinih varijabli HRV analize uslijed petotjedne primjene kanabidiola

Varijabla	Vrijeme	Placebo	CBD	Posjet	Stanje	Interakcija
Ukupni otkucaji	Početno	103260±10722	103168±10548	0,072	0,163	0,578
	5 tjedana	101804±10537	100743±11806			
% od ukupnih otkucaja	Početno	98,1±3,7	97,8±3,4	0,068	0,594	0,901
	5 tjedana	97,6±3,4	97,5±4,8			
HR	Početno	75,1±8	75,4±7,8	0,040	0,081	0,215
	5 tjedana	76,6±7,6	75,4±8,2			
APENT	Početno	0,8±0,1	0,8±0,2	<0,001	0,170	0,675
	5 tjedana	0,8±0,2	0,8±0,2			
SD1	Početno	16,3±6,4	17,1±6,5	0,282	0,094	0,775
	5 tjedana	16±6,5	16,2±7,1			
SD2	Početno	111,9±27,2	111,6±26,7	0,083	0,650	0,495
	5 tjedana	114,3±28,9	117,5±32,5			
SD1/SD2	Početno	0,15±0,04	0,16±0,05	<0,001	0,057	0,529
	5 tjedana	0,14±0,04	0,14±0,04			
DFA1	Početno	1,39±0,17	1,35±0,17	0,569	0,034	0,679
	5 tjedana	1,39±0,19	1,37±0,17			
DFA2	Početno	1,09±0,07	1,09±0,08	0,125	0,725	0,677
	5 tjedana	1,09±0,08	1,09±0,08			
RMSSD	Početno	27,4±9,3	26,6±9,3	0,057	0,662	0,725
	5 tjedana	25,6±10,2	25,5±10,8			
LF	Početno	626,2±386,1	643,1±397,8	0,885	0,512	0,564
	5 tjedana	643,9±356,8	618,3±395,4			
HF	Početno	224,9±223,9	236,4±193,3	0,624	0,273	0,744
	5 tjedana	222,2±186	228,5±236,7			
lnLF	Početno	6,3±0,5	6,3±0,6	0,529	0,822	0,391
	5 tjedana	6,3±0,6	6,2±0,6			
lnHF	Početno	5,1±0,8	5,1±0,9	0,199	0,957	0,217
	5 tjedana	5,1±0,8	5±1			
lnLF-HF	Početno	1,2±0,6	1,2±0,6	0,218	0,280	0,712
	5 tjedana	1,2±0,6	1,2±0,6			
ULF	Početno	10289,9±6295,3	10885,2±6222,8	0,238	0,715	0,333
	5 tjedana	10595,8±6085,6	11171±7466,4			

VLF	Početno	1099,1±542,9	1137,2±808,8	0,789	0,415	0,490
	5 tjedana	1142,1±578,6	1113,2±607,1			

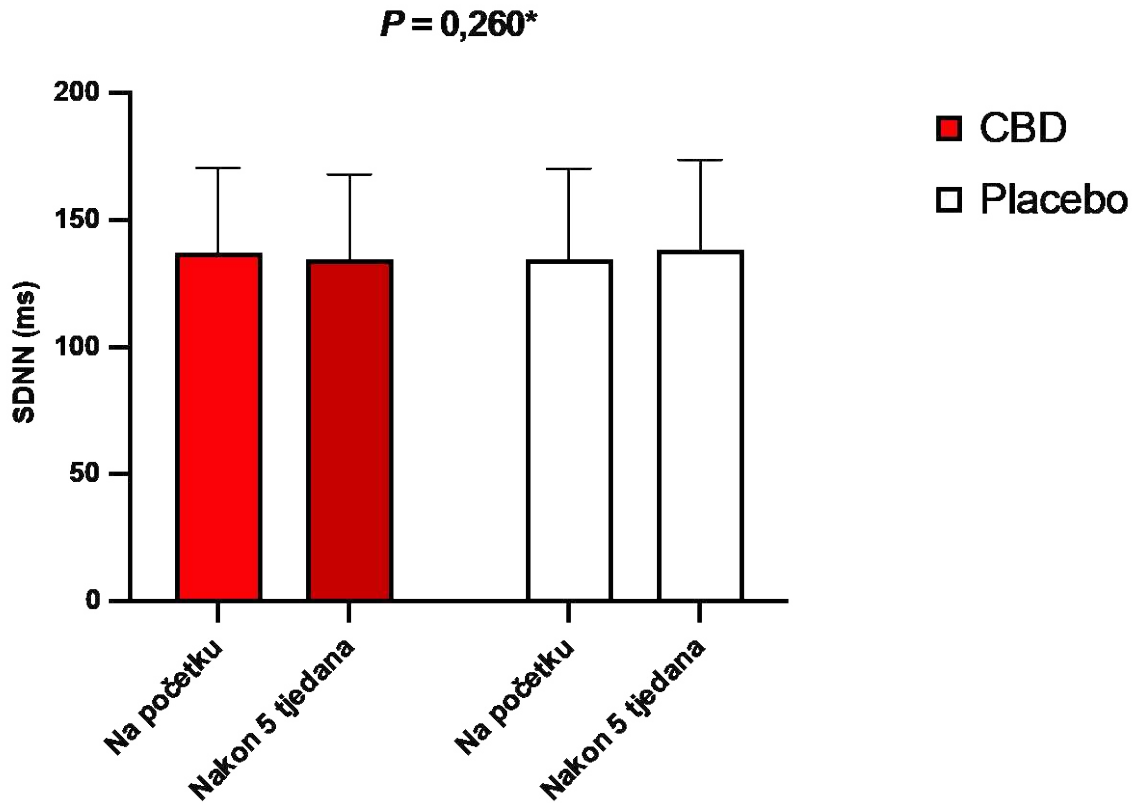
Podaci su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija i uspoređivani koristeći dvosmjernu analizu varijance ponovljenih mjerenja (engl. *two-way RM ANOVA*) s Bonferroni korekcijom. Kratice: HR: otkucaji srca (engl. *heart rate*); APENT: približna entropija (engl. *approximate entropy*); SD1: standardna devijacija 1; SD2: standardna devijacija 2; SD1/SD2: omjer standardne devijacije 1 i 2; DFA1: Analiza fluktuacija s uklonjenim trendom α_1 , kratkoročno od 4 do 11 otkucaja eksponent skaliranja (engl. *detrended fluctuation analysis α_1 , short-term from 4 to 11 beats scaling exponent*); DFA2: Analiza fluktuacija s uklonjenim trendom α_2 , srednjoročno > 11 otkucaja eksponent skaliranja (engl. *detrended fluctuation analysis α_2 , intermediate-term > 11 beats scaling exponent*); RMSSD: Kvadratni korijen srednje vrijednosti razlike između uzastopnih R-R intervala (engl. *root mean square of the difference between successive R-R intervals*); LF: niska frekvencija (engl. *low frequency*); HF: visoka frekvencija (engl. *high frequency*); lnLF: prirodni logaritam snage niske frekvencije (0,004-0,15 Hz) (engl. *natural logarithm of low frequency power*); lnHF: Prirodni logaritam snage visoke frekvencije (0,15-0,4 Hz) (engl. *natural logarithm of high frequency power*); lnLF-HF: Prirodni logaritam snage niske i visoke frekvencije; ULF: snaga spektra na ultra niskim frekvencijama; VLF: snaga spektra na vrlo niskim frekvencijama

Nakon pet tjedana primjene CBD-a, prosječno trajanje RR intervala bilo je produljeno u usporedbi s početnim vrijednostima, dok petotjedna primjena placeba nije dovela do promjene RR intervala (CBD: $800,2 \pm 91,3$ ms vs. $820,8 \pm 89,1$ ms, Placebo: $813,5 \pm 82,6$ ms vs. $811,7 \pm 83,6$ ms, $P = 0,042$) (Slika 16).

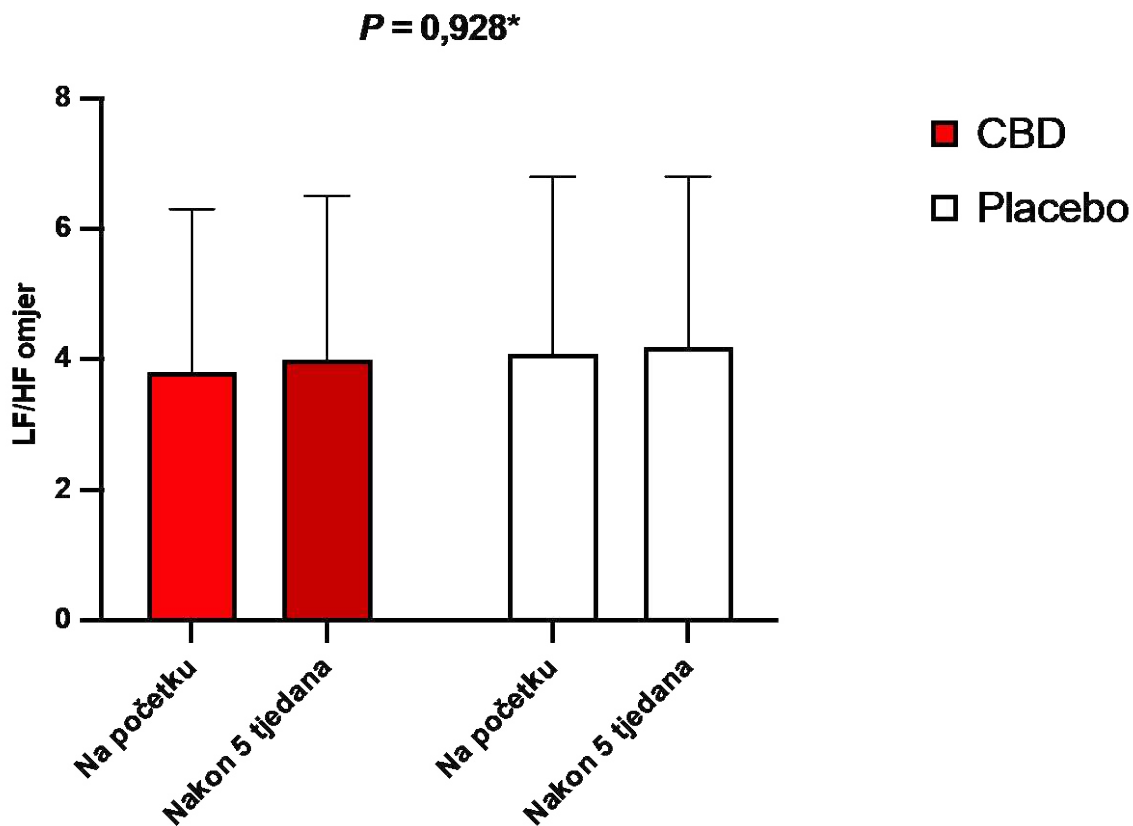


Slika 16. Djelovanje petotjedne suplementacije CBD-om na prosječno trajanje RR intervala. Kratice: CBD: kanabidiol; * dvosmjerna analiza varijance ponovljenih mjerena s Bonferroni korekcijom

S druge strane, prosječni SDNN i LH/HF omjer nisu se značajno mijenjali tijekom razdoblja primjene CBD-a i placeba ($P = 0,260$ i $P = 0,928$) (Slike 17,18).



Slika 17. Djelovanje petotjedne suplementacije CBD-om na prosječni SDNN. Kratice: SDNN: Standardna devijacija normalnih R-R intervala; * dvosmjerna analiza varijance ponovljenih mjerena s Bonferroni korekcijom



Slika 18. Djelovanje petotjedne suplementacije CBD-om na prosječni LF/HF omjer. Kratice: LF/HF: omjer prirodnog logaritma snage niske frekvencije (0,004-0,15 Hz) i prirodnog logaritma snage visoke frekvencije (0,15-0,4 Hz). * dvosmjerna analiza varijance ponovljenih mjerenja s Bonferroni korekcijom

5. RASPRAVA

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da petotjedna (kronična) oralna suplementacija CBD-om dovodi do smanjenja koncentracije IL-8, IL-10 i IL-18 u serumu. Štoviše, smanjenje dijastoličkog krvnog tlaka tijekom 24 sata umjereno je koreliralo sa smanjenjem serumskih razina IL-8 i IL-10, dok su više početne serumske razine IL-8 i IL-10 u predviđale veće smanjenje vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka tijekom 24 sata. S druge strane, nije primjećena signifikatna promjena u serumskim razinama PAI-1, LOX-1 i TNF- α , dok su se razine IL-1 β i IL-6 smanjile podjednako nakon primjene CBD-a i placeba.

S druge strane kronična suplementacija CBD-om jednakog trajanja nije rezultirala pretpostavljenim promjenama u HRV-u odnosno u korelaciji istih s promjenama upalnih parametara i posljedičnom sniženju tlaka. Nakon pet tjedana primjene CBD-a, LF/HF omjer bio nesignifikatno povećan u usporedbi s početnim vrijednostima. Nadalje, nakon petotjedane primjene CBD-a, SDNN je bio nesignifikatno snižen u usporedbi s početnim vrijednostima. S druge strane, nakon pet tjedana primjene CBD-a, prosječno trajanje RR intervala bilo je nesignifikatno produženo u usporedbi s početnim vrijednostima.

S obzirom da liječenje hipertenzije nije zadovoljavajuće u velikog broja bolesnika, korištenje prehrambenih suplemenata moglo bi pozitivno utjecati na zbrinjavanje ovog javnozdravstvenog problema (2). CBD, primjer neopijajućeg kanabinoida, je u ranije spomenutim studijama pokazao brojne zaštitne učinke na kardiovaskularni sustav kao što su smanjenje razina arterijskog tlaka i poboljšanje endotelne funkcije (213,216,217). Mehanizmi kojima CBD posreduje redukciju tlaka nedovoljno su jasni te je stoga jedan od doprinosa našeg istraživanja razumijevanje pozadine istih. Nadalje, ključno je i rasvijetljavanje uloge vaskularne upale, odnosno upalnih markera u patofiziologiji arterijske hipertenzije i benefit CBD-a u tretiranju iste.

CBD zbog svojih složenih i višesmjernih djelovanja ima multifazičan utjecaj na kardiovaskularni sustav (244). Unatoč tome, kardiovaskularni učinci ovog neopijajućeg kemijskog sastojka konoplje i dalje su nedovoljno jasni. Pretklinički podaci dobiveni na štakorima te u *in vitro* modelima pokazali su vazodilatacijske učinke i poboljšanje endotelne funkcije, no vrijednosti tlaka u mirovanju nisu se značajno promijenile nakon suplementacije CBD-om u većini modela sa štakorima (217). Štoviše, Remiszewski i suradnici nedavno su pokazali da kronična uporaba CBD-a kod štakora nije dovela do značajnog smanjenja vrijednosti krvnog tlaka u bolesnika s primarnom i sekundarnom hipertenzijom, unatoč tome što je CBD pokazao učinke na metabolizam lipida, oksidativni stres te interakciju s endokanabinoidnim sustavom (245). S druge strane, u uvjetima

stresa (bilo egzogenog ili endogenog), CBD je pokazao svoj negativni kronotropni i antihipertenzivni učinak, što je prikazano u meta-analizi provedenoj od strane Sultana i suradnika (246).

Studije na ljudima koje su dosada proučavale učinke CBD-a na kardiovaskularni sustav većinom su bile manjkave i usmjerene na akutnu, a ne kroničnu uporabu CBD-a. Rezultati tih studija su dvosmisleni, ali opisuju da CBD smanjuje porast krvnog tlaka za vrijeme testa hladnog pritiska (posebice u hipertoničara u kojih je taj općenito porast značajno veći nego li u običnoj populaciji) (247). Naime do toga dolazi zbog snižene arterijske krutosti pri repetitivnom doziranju i pospješene vazodilatacije posredovane protokom. S druge strane hipotenzivno djelovanje CBD opadalo je ponavljanim doziranjem (247, 248).

Nadalje, naša skupina ispitala je efekte na kardiovaskularni sustav dvaju sličnih patentiranih oblika primjene CBD-a koji su oba dizajnirana radi povećanja bioraspoloživosti. U jednoj manjoj (12 zdravih muškaraca), placebo kontroliranom križnom studijom TurboCBDTM oblik smanjio je srednji arterijski tlak i pospješio moždanu perfuziju u usporedbi s bazičnim vrijednostima i klasično primijenjivanom CBD obliku u istoj dozi (90 mg) (249). Štoviše, prethodno HYPER-H21-4 studiji, provedena su dva manja istraživanja služeći se DehydraTECHTM2.0 CBD oblikom. U prvoj studiji provedenoj na 24 hipertenzivna bolesnika, pokazali smo da DehydraTECHTM2.0 CBD snižava vrijednosti dijastoličkog tlaka više nego standardni CBD oblik nakon akutne primjene (250). Drugo istraživanje je bilo usmjereno na djelovanje DehydraTECHTM2.0 CBD-a na ambulantne vrijednosti arterijskog tlaka, vaskularnu krutost i HRV. Pokazalo se da CBD (150 mg svakih 8 sati) smanjuje vaskularnu krutost ($\approx 0,7$ m/s), sistolički arterijski tlak (≈ 5 mmHg) i srednji arterijski tlak (≈ 3 mmHg) u usporedbi s placebom u bolesnika s novodijagnosticiranom arterijskom hipertenzijom (251). Međutim nisu uočeni vidljivi učinci CBD-a na poboljšanje fizičkih kapaciteta, obrasce spavanja i HRV. Na poslijetku, HYPER-H21-4 istraživanje bilo je randomizirano, placebo kontrolirano, te je u njemu sudjelovalo 70 ispitanika ($n = 70$). Njime se pokazalo da kronična uporaba CBD-a smanjuje vrijednosti ambulantnog arterijskog tlaka ne utječući na indeks arterijske krutosti (252). U pratećim analizama HYPER-H21-4 studije pokušali smo bolje spoznati i ispitati mehanizme koji bi nam rasvijetlili učinak smanjenja ambulantnog krvnog tlaka uzrokovanog kroničnom terapijom CBD-om. Primjerice, pokazali smo da su razine katestatina (inhibitor lučenja katekolamina) i

urotenzina-II (snažan vazoaktivni peptid) u serumu obje snižene nakon petotjedne oralne suplementacije CBD-om (253).

Protuupalna i antioksidativna svojstva CBD-a iscrpno su istraživana posljednja dva desetljeća. Mehanizmi zaslužni za ta svojstva su raznoliki zbog brojnih posrednih i neposrednih učinaka CBD-a (254). Kao što je ranije opisano, glavna neposrednih učinaka CBD-a nije uzrokovana vezivanjem na CB1 i CB2 receptore. Naime, CBD na njih još djeluje kao negativni alosterički modulator (CB1) te inverzni agonist (CB2). Uz vezivanje na CB1 i CB2 receptore, važno je izdvojiti neposredno djelovanje CBD-a preko PPAR γ , TRPA1, TRPV1–4 te 5-HT1A i 5-HT2A receptora (208, 209, 229, 230). Posredno djelovanje, posebice djelovanje na modulaciju EKS-a, čini se ključno u kontekstu antiinflamatornih učinaka CBD-a (194). Primjerice, studija Petrosina i suradnika je na modelu alergijskog kontaktnog dermatitisa prikazala da se ovisno o dozi CBD-a inhibira oslobađanje IL-6, IL-8 i TNF- α uz napomenu da se taj učinak se može anulirati antagonistima CB2 i TRPV1 receptora (233). Zbog niskog afiniteta vezivanja CBD-a za CB2 receptore a povećanja razina andamida uslijed djelovanja CBD-a istraživači su zaključili kako andamid posreduje antiinflamatornom djelovanju CBD-a preko CB2 receptora. Štoviše, ranije opisanom djelovanju CBD-a preko TRPV1 receptora pridodaje se i djelovanje endokanabinoida na te receptore uzimajući u obzir da je anandamid potpuni agonist TRPV1 receptora (211). Djelovanje na PPAR γ modulira inflamatornu kaskadu inhibirajući ekspresiju proinflamatornih gena i lučenje proinflamatornih posrednika poput IL-1 β , IL-6 i TNF- α . CBD stoga, neposredno kao agonist PPAR γ , te posredno povećanjem razine anandamida odnosno inhibirajući NF κ B-posredovanu transkripciju gena ima antiinflamatorno djelovanje (230). Nadalje, Jean- Gilles i suradnici su pokazali kako proupalni citokini IL-1 β , IL-6 i TNF- α povećavaju izražaj CB1 i CB2 receptora, iz čega se zaključuje da "manipulacija" CB receptorima ima velik terapijski potencijal u patološkim stanjima posredovanim upalom (255). Nedavni sustavni pregled literature *in vivo* studija pokazao je da CBD sam ili zajedno s THC-om pokazuje antiinflamatorno djelovanje *in vivo*. S druge strane, izolirani THC ne dovodi do smanjenja proinflamatornih ili povećanja antiinflamatornih medijatora (201).

Postignuto smanjenje razine IL-8 i IL-18 u skladu je s dostupnom literaturom. Naime, oba citokina kao proupalni agensi imaju ulogu u patofiziologiji arterijske hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti (235). Dosadašnja istraživanja predlažu model u kojem IL-8 ima ulogu u nastanku i progresiji upale u mikrookruženju inzultiranog zida krvnih žila, dok IL-18 može

izmijeniti endotelnu funkciju te poticati migraciju i proliferaciju glatkog mišićja, vaskularnih promjena patognomoničnih za arterijsku hipertenziju. Ranije provedene studije su opisivale kako se TNF- α -inducirano oslobađanje IL-8 može inhibirati CBD-om, vezivanjem na CB2 receptore. Novija su istraživanja pokazala da CBD također može smanjiti serumsku razinu IL-8, najvjerojatnije neposrednim učinkom te preko vezivanja anandamida na CB2 receptor (256). Simultano smanjenje serumskih razina IL-8 s vrijednostima dijastoličkog krvnog tlaka, kao i činjenica da su ispitanici s višim početnim razinama IL-8 imali veći pad vrijednosti krvnog tlaka, nužno ne potvrđuje niti opovrgava da je slabljenje upale odgovorno za hipotenzivni učinak. Izgledno je da su ispitanici sa značajnim padom vrijednosti krvnog tlaka imali izraženiju ekspresiju IL-8, te samim time veće smanjenje razine IL-8 u serumu po suplementaciji CBD-om (232).

Glavnina pretkliničkih studija pokazuje da CBD potiče proizvodnju IL-10 što ne korelira s rezultatima naše studije u kojoj je došlo do značajnog pada serumske koncentracije IL-10 uslijed petotjedne suplementacije CBD-om (223,224). No ipak, važno je istaknuti da su jedna *in vitro* te dvije *in vivo* animalne studije prikazale smanjenje serumskih koncentracija IL-10 nakon suplementacije CBD-om. Primjerice, do spomenutog smanjenja došlo je u štakora s perzistirajućom boli i ovalbuminom induciranom astmom te u konja s prisutnom kroničnom sistemskom upalom. Naime, proporcionalno padu razina IL-10 došlo je do smanjenja ubrizganim adjuvansom izazvane alodinije i hiperalgezije u ispitivanih štakora (257-259).

Smanjenje IL-18 uslijed suplementacije CBD-om može se protumačiti u kontekstu ranije opisivanog antiinflamatornog djelovanja CBD-a, mada dosad ta korelacija nije bila predmet istraživanja. Naposljetku, nedostatak studija o djelovanju CBD-a na profil humanih citokina dodatno otežava tumačenje naših rezultata (235).

Implikacija CBD-a u homeostazu i funkciju gotovo svakog organskog sustava dovela je do istraživačkog pitanja o mogućim toksičnim učincima i nuspojavama. Na sreću, mnoštvo prikupljenih dokaza sugerira da, za razliku od THC-a, CBD nema kao posljedicu nepovoljne kardiovaskularne učinke, poput refleksne tahikardije ili akutnih koronarnih događaja (198,215). Nadalje, meta-analiza koja je proučavala toksičnost CBD-a pokazala je da kronično doziranje CBD-om može dovesti do blagih do umjerenih nuspojava dok akutno doziranje ne rezultira klinički nepovoljnim događajima (260). Rezultati naše studije idu u prilog toj tezi zbog toga što niti jedan ispitanik nije prijavio ozbiljan ili umjeren nepovoljan događaj. Blaže nuspojave u vidu diareje, mučnine, hipersomnije i glavobolje, prijavilo je svega 8 sudionika (252). Pri izlaganju

izrazito visokim dozama CBD-a, najčešće u pretkliničkim istraživanjima, zamijećeni su kardiotskični i hepatotskični učinci praćeni hormonalnim disbalansima i smanjenim fertilitetom (261). Međutim, istraživanja o nepovoljnim djelovanjima kronične suplementacije CBD-om su rijetka te su potrebni ćvršći dokazi za utvrđivanje sigurnosti iste. Nadalje, potrebno je razmotriti međuosnos drugih lijekova i CBD-a. Naime zabilježene su interakcije s bupropionom, propofolom i lorazepamom (262).

HRV se nameće kao koristan biomarker autonomne regulacije kardiovaskularnog sustava zbog svoje ekonomske pristupaćnosti, jednostavnosti izraćunavanja te neinvazivne prirode mjerenja, ćime omogućuje široku rasprostranjenost u klinićkoj praksi. Dosad u literaturi nije opisivan utjecaj kanbidiola na varijable mjerenja HRV-a odnosno LF/HF omjer, SDNN i prosjećno trajanje RR intervala te njihovu korelaciju s promjenama razina upalnih parametara u bolesnika s hipertenzijom. Naime, sami mehanizmi koji dovode do neadekvatne supresije simpatićke aktivnosti u navedenoj populaciji nisu do kraja razjašnjeni. Postoje pretpostavke kako smanjena HRV doprinosi progresiji upalne kaskade te posljedićnom razvitku i/ili odrćzavanju hipertenzije (188). Štoviše, u uvjetima sa smanjenom HRV hiperkoagulabilnost uz podležeću upalu ćešće pridonosi razvoju komplikacija arterijske hipertenzije. Von Kānel R i suradnici u svojoj su studiji opisali korelaciju viših serumskih razina IL-6 te IL-1 β s smanjenom HRV. Takav zakljućak sugerira znaćajnu povezanost kronićne upale s autonomnom modulacijom kardiovaskularnog sustava (192). U svojoj su studiji Singh J i suradnici opisali pozitivan utjecaj CBD-a na varijaciju krvnog tlaka u pacijenata s netom preboljenim potresom mozga. Promjene u HRV-u kod tih bolesnika nisu bile konzistetne (263). Nadalje, u bolesnika s metabolićkim sindromom optimalno antihipertenzivno lijećenje u trajanju od godinu dana dovelo je do znaćajnog poboljšanja varijabli mjerenja HRV-a (SDNN, RMSSD, pNN50) u odnosu na kontrolnu skupinu koja nije bolovala od metabolićkog sindroma. Iz toga se da zakljućiti da je istodobna pojava hipertenzije i drugih komponenti metabolićkog sindroma povezana s autonomnom disfunkcijom te da kontrola arterijske hipertenzije ima povoljan učinak na HRV (264). Salo TM i suradnici opisali su povoljniji učinak ACE-inhibitora u odnosu na beta blokator u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom, šećernom bolesti i autonomnom neuropatijom (265).

Nužno je izdvojiti nekoliko ogranićenja našeg istraživanja. Naime, istraživanje je provedeno u jednom centru te je ukljućivalo ispitanike samo europskog podrijetla što ogranićava

generalizaciju rezultata na druge etničke skupine. Nadalje, s obzirom na to da je u ovom istraživanju korišten samo jedan oblik suplementacije CBD-om, ostaje nerazjašnjeno jesu li promatrani učinci primjenjivi na druge oblike suplementacije CBD-om. Također, u studiju smo uključili samo ispitanike s 1. i 2. stadijom hipertenzije, što nam onemogućuje primjenu rezultata na populaciju s težim oblicima hipertenzije. Zaključno, konačan sud o djelovanju CBD-a na HRV i upalne parametre kod populacije s esencijalnom hipertenzijom trebao bi se temeljiti na dužem vremenskom trajanju suplementacije većeg broja ispitanika.

6. ZAKLJUČCI

1. Petotjedna oralna suplementacija CBD-om, ali ne i placeboom dovodi do redukcije serumskih koncentracija interleukina IL-8, IL-10, IL-18 u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom.
2. Serumske koncentracije PAI-1, LOX-1 i TNF- α nisu pokazale značajnu promjenu tijekom razdoblja primjene CBD-a ili placeba.
3. Serumske koncentracije IL-1 β i IL-6 značajno su se smanjile nakon primjene i CBD-a i placeba, ali nije utvrđena razlika između promjena uočenih nakon primjene CBD-a i placeba
4. Serumske koncentracije IL-8 na početku perioda suplementacije CBD-om pokazale su umjerenu korelaciju s razlikom između dijastoličkog krvnog tlaka na kraju perioda suplementacije CBD-om u odnosu dijastolički krvni tlak na početku razdoblja doziranja CBD-om
5. Serumske koncentracije IL-10 pokazale slabu korelaciju s razlikom između dijastoličkog krvnog tlaka na kraju perioda suplementacije CBD-om u odnosu dijastolički krvni tlak na početku razdoblja doziranja CBD-om
6. Nije uočena pozitivna korelacija serumskih koncentracija IL -18 s razlikom između dijastoličkog krvnog tlaka na kraju perioda suplementacije CBD-om u odnosu dijastolički krvni tlak na početku razdoblja doziranja CBD-om
7. Petotjedna suplementacija CBD-om nije dovela do značajnih promjena u parametrima analize HRV-a.

7. SAŽETAK

Uvod i ciljevi istraživanja: Upala se smatra ključnim modulatorom u multimehancističkoj patofiziologiji esencijalne hipertenzije te se stoga sve više stavlja u centar istraživačkih pitanja. S obzirom da liječenje hipertenzije nije zadovoljavajuće u velikog broja bolesnika, korištenje prehrambenih suplemenata poput CBD-a, neopijajućeg sastojka konoplje, bi moglo pozitivno utjecati na zbrinjavanje ovog velikog javnozdravstvenog problema. Također zbog širokog spektra djelovanja CBD-a od značaja bi bilo istražiti povezanost s HRV-om koji je već duže vrijeme etablirani, ekonomski dostupan, biomarker autonomne disfunkcije. Shodno tome, cilj ovog istraživanja bio je ustanoviti podudarnost dinamike serumskih koncentracija citokina i dijastoličkog tlaka uslijed petotjedne oralne suplementacije CBD-om te ustanoviti korelaciju HRV-a s primjenom CBD-om, također u trajanju od 5 tjedana.

Ispitanici i postupci: U naše randomizirano križno istraživanje bilo je uključeno je 65 ispitanika s 1. i 2. stupnjom arterijske hipertenzije koji su prvih 5 tjedana primali CBD s posljedičnim dvotjednim ispiranjem kojem je slijedilo petotjedno primanje placeba. Korištene su standardizirane metode za prikupljanje podataka, uključujući detaljne medicinske anamneze, laboratorijske analize, kontinuirano mjerenje krvnog tlaka, snimanje elektrokardiograma i fizikalne preglede.

Rezultati: Rezultati istraživanja pokazali su da je petotjedna oralna suplementacija CBD-om, ali ne i placebo, dovela do sniženja serumske koncentracije IL-8 (0,29 [10,85–19,05] vs. 0,26 [0,21–0,38] pg/mL, $P = 0,044$), IL-10 (0,29 [0,23–0,37] vs. 0,23 [0,19–0,26] ng/mL, $P < 0,001$) i IL-18 (8,00 [5,47–11,24] vs. 5,09 [3,40–7,23] pg/mL, $P < 0,001$). S druge strane, serumske koncentracije PAI-1, LOX-1 i TNF- α nisu pokazale značajnu promjenu tijekom razdoblja primjene CBD-a ili placeba ($P = 0,229$, $P = 0,943$ i $P = 0,061$, redom). Konačno, nisu uočene značajne promjene varijabli mjerenja HRV-a odnosno LF/HF omjera, SDNN-a intervala te njihova korelacija s razinama upalnih parametara kod hipertenzivne populacije uslijed petotjedne suplementacije CBD-om.

Zaključak: Istraživanje je pokazalo da suplementacija CBD-om može modulirati upalni odgovor koji je važan u složenoj patofiziologiji esencijalne hipertenzije te služi temelj za daljnja

istraživanja o korištenju CBD-a kao dodatka standardnim terapijskim modalitetima u zbrinjavanju hipertenzije.

8. SUMMARY

TITLE:

Effects of oral cannabidiol supplementation on heart rate variability and changes in the inflammatory response in patients with essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover trial

Background and aim: Inflammation is considered a crucial modulator in the multimechanistic pathophysiology of essential hypertension and is therefore becoming a focal point when it comes to research questions. Given that the treatment of hypertension is not satisfactory in many patients, the use of dietary supplements such as CBD, a non-intoxicating component of marijuana, could have a positive effect on the management of this major public health issue. Also, due to the wide range of effects of CBD, it would be extremely important to find a correlation with HRV, which has been an established, economically available, biomarker of autonomic dysfunction last few decades. Accordingly, the aim of this study was to determine the connection between the dynamics of serum cytokine concentrations and diastolic pressure following a five-week oral administration of CBD, and to establish the correlation between HRV and CBD supplementation, for a duration of 5 weeks.

Subject and methods: In our randomized crossover study, 65 subjects with 1st and 2nd degree arterial hypertension were included. They received CBD for 5 weeks, followed by 2 weeks washout period and placebo for another 5 weeks. Standardized data collection methods were used, including detailed medical histories, laboratory tests, ambulatory blood pressure measurement, electrocardiogram recordings and physical examinations.

Results: The results of the study showed that a five-week oral supplementation with CBD, but not with placebo, had a significant impact on the change in the inflammatory response in patients with essential hypertension. In the experimental group, there was a decrease in the serum concentration of IL-8 (0.29 [10.85–19.05] vs. 0.26 [0.21–0.38] pg/mL, $P = 0.044$), IL-10 (0.29 [0.23–0.37] vs. 0.23 [0.19–0.26] ng/mL, $P < 0.001$) and IL-18 (8.00 [5.47–11.24] vs. 5.09 [3.40–7.23] pg/mL, $P < 0.001$) compared to the control group. Furthermore, serum concentrations of PAI-1, LOX-1, and TNF- α showed no significant change during the CBD or placebo administration period ($P = 0.229$, $P = 0.943$, and $P = 0.061$, respectively). On the other hand, no significant changes were observed

in the measurement variables of HRV, i.e. LF/HF ratio, SDNN or the correlation with the blood levels of inflammatory parameters in the hypertensive population following a five-week supplementation with CBD.

Conclusion: The research has shown that CBD supplementation may modulate the inflammatory response which plays a pivotal role in the complex pathophysiology of essential hypertension. This provides a foundation for further studies on the use of CBD as an additional treatment to standard therapeutic methods in managing hypertension.

9. LITERATURA

1. Mansouri A, Khosravi A, Mehrabani-Zeinabad K, Kopec JA, Adawi KII, Lui M i sur. Trends in the burden and determinants of hypertensive heart disease in the Eastern Mediterranean region, 1990-2019: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine*. 2023;60:102034.
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) [published correction appears in *J Hypertens*. 2024 Jan 1;42(1):194]. *J Hypertens*. 2023;41:1874-2071.
3. Mancia G, Kjeldsen SE, Zappe DH, Holzhhauer B, Hua TA, Zanchetti A i sur. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J*. 2016;37:955-64.
4. Li C, Chen K, Shi G, Shi R, Wu Z, Yuan X i sur. Clinical benefit of systolic blood pressure within the target range among patients with or without diabetes mellitus: a propensity score-matched analysis of two randomized clinical trials. *BMC Med*. 2022; 20:208.
5. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J i sur. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Dennison Hummelfarb C i sur. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Hypertension*. 2018;71: e140e144].
7. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, i sur. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood- Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16.
8. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G i sur. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring [published correction appears in *J Hypertens*. 2013;31(12):2467]. *J Hypertens*. 2013;31:1731-68.

9. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennet A, Neal B, Ninomiya T i sur. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435-43.
10. Hamrahian SM, Maarouf OH, Fülöp T. A Critical Review of Medication Adherence in Hypertension: Barriers and Facilitators Clinicians Should Consider. *Patient Prefer Adherence*. 2022;16: 2749-2757.
11. Mancia G, Bombelli M, Brambilla G, Facchetti R, Sega R, Toso E i sur. Long-term prognostic value of white coat hypertension: an insight from diagnostic use of both ambulatory and home blood pressure measurements. *Hypertension*. 2013;62(1):168-174.
12. Nuredini G, Saunders A, Rajkumar C, Okorie M. Current status of white coat hypertension: where are we? *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2020;14:1753944720931637.
13. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, Denker MG, Cohen DL, Townsend RR. Cardiovascular Events and Mortality in White Coat Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;170: 853-62.
14. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension*. 2002;40(6):795-6.
15. Cohen JB, Cohen DL. Integrating Out-of-Office Blood Pressure in the Diagnosis and Management of Hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(11):112.
16. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:1133-37.
17. Franklin SS, O'Brien E, Thijs L, Asayama K, Staessen JA. Masked hypertension: a phenomenon of measurement. *Hypertension*. 2015;65:16-20.
18. Wang YC, Shimbo D, Muntner P, Moran AE, Krakoff LR, Schwartz JE. Prevalence of Masked Hypertension Among US Adults With Nonelevated Clinic Blood Pressure. *Am J Epidemiol*. 2017;185:194-202.
19. Balta S, Demir M, Kucuk U, Arslan Z, Demirkol S, Unlu M. Masked hypertension as an unrecognized destructive condition. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(2):155.
20. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101:329-35.
21. Kim GH. Primary Role of the Kidney in Pathogenesis of Hypertension. *Life (Basel)*. 2024;14:119.

22. Betsikos A, Paschou E, Geladari V, Magaliou S, Sabanis N. Abiraterone-Induced Secondary Hypertension: Two Wrongs Don't Make a Right. *Cureus*. 2024;16:e60299.
23. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD i sur. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117: e510-e26.
24. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR i sur. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents [published correction appears in *Pediatrics*. 2017]: e20171904.
25. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001;104(4):545-56.
26. Vongpatanasin W. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management [published correction appears in *JAMA*. 2014 Sep 17;312(11):1157. Dosage error in article text]. *JAMA*. 2014;311:2216-24.
27. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG i sur. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16:14-26.
28. Rasmussen CB, Glisson JK, Minor DS. Dietary supplements and hypertension: potential benefits and precautions. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(7):467-71.
29. Foy MC, Vaishnav J, Sperati CJ. Drug-Induced Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019; 48:859-73.
30. Ferdinand KC. Substance Abuse and Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2000; 2:37-40.
31. Mattson DL, Liang M. Hypertension: From GWAS to functional genomics-based precision medicine. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):195-196.21.
32. Dadoo SN, Benjamin IJ. Genomic Approaches to Hypertension. *Cardiol Clin*. 2017; 35:185-96.
33. Geller DS, Zhang J, Zennaro MC, Vallo-Boado A, Rodriguez-Soriano J, Furu L i sur. Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1: mechanisms, evidence for neonatal lethality, and phenotypic expression in adults. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1429-36.

34. Rossi GP. Primary Aldosteronism: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2799-811.
35. Rossi GP, Cesari M, Lenzini L, Seccia TM. Disease monitoring of Primary Aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(2):101417.
36. Halperin F, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40:333-viii.
37. Ahn SY, Gupta C. Genetic Programming of Hypertension. *Front Pediatr.* 2018; 5:285.
38. Kang SH, Lee DH, Han KD, Jung JH, Park SH, Dai AM i sur. Hypertension, renin-angiotensin-aldosterone-system-blocking agents, and COVID-19. *Clin Hypertens.* 2021;27:11.
39. Heffernan A, Duplancic D, Kumric M, Ticinovic Kurir T, Bozic J. Metabolic Crossroads: Unveiling the Complex Interactions between Obstructive Sleep Apnoea and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024 13;25:3243.
40. Beaudin AE, Hanly PJ, Raneri JK, Sajobi TT, Anderson TJ, Poulin MJ. Vascular responses to hypoxia are not impaired in obstructive sleep apnoea patients free of overt cardiovascular disease. *Exp Physiol.* 2019; 104:580-600.
41. Phyu SL, Ercan S, Harriss E, Turnbull C. Nocturnal oxygen therapy in obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2024; 33:230173.
42. Beaudin AE, Waltz X, Hanly PJ, Poulin MJ. Impact of obstructive sleep apnoea and intermittent hypoxia on cardiovascular and cerebrovascular regulation. *Exp Physiol.* 2017;102(7):743-63.
43. Foster GE, Brugniaux JV, Pialoux V, Duggan CTC, Hanly PJ, Ahmed SB i sur. Cardiovascular and cerebrovascular responses to acute hypoxia following exposure to intermittent hypoxia in healthy humans. *J Physiol.* 2009;587(Pt 13):3287-99.
44. Beaudin AE, Hanly PJ, Raneri JK, Younes M, Pun M, Anderson TJ i sur. Impact of intermittent hypoxia on human vascular responses during sleep. *Exp Neurol.* 2022;347:113897.
45. Picard F, Panagiotidou P, Weinig L, Steffen M, Tammen AB, Klein RM. Effect of CPAP therapy on nocturnal blood pressure fluctuations, nocturnal blood pressure, and arterial stiffness in patients with coexisting cardiovascular diseases and obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2021; 25:151-61.

46. Berger HA, Somers VK, Phillips BG. Sleep disordered breathing and hypertension. *Curr Opin Pulm Med.* 2001; 7:386-90.
47. Borovac JA, Dogas Z, Supe-Domic D, Galic T, Bozic J. Catestatin serum levels are increased in male patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2019;23:473-81.
48. Boutari C, Georgiou E, Sachinidis A, Katsimardou A, Christou K, Piperidou A i sur. Renovascular Hypertension: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020;16:24-29.
49. Herrmann SM, Textor SC. Current Concepts in the Treatment of Renovascular Hypertension. *Am J Hypertens.* 2018;31:139-49.
50. Zhao L, Xue J, Zhou Y, Dong X, Luo F, Jiang X i sur. Concurrent Primary Aldosteronism and Renal Artery Stenosis: An Overlooked Condition Inducing Resistant Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:818872.
51. Navar LG. Counterpoint: Activation of the intrarenal renin-angiotensin system is the dominant contributor to systemic hypertension. *J Appl Physiol (1985).* 2010; 109:1998-2015.
52. Borrelli S, Provenzano M, Gagliardi I, Michael A, Liberti ME, De Nicola L i sur. Sodium Intake and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21:4744.
53. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R i sur. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27:547-60.
54. Viertel A, Breese N, Krist L, Groenefeld G. A Renal Artery Stenting Case: Support for Increased Use of Drug-Eluting Stents. *Int J Angiol.* 2022;32:284-7.
55. Hicks CW, Clark TWI, Cooper CJ, de Bhailis AM, De Carlo M, Green D i sur. Atherosclerotic Renovascular Disease: A KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Controversies Conference. *Am J Kidney Dis.* 2022;79:289-301.
56. Ezzatzadegan Jahromi S, Haghghi G, Roozbeh J, Ebrahimi V. Comparisons between different blood pressure measurement techniques in patients with chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract.* 2019;38:212-9.
57. Lee JY, Han SH. Blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med.* 2021;36(4):780-94.
58. Hebert SA, Ibrahim HN. Hypertension Management in Patients with Chronic Kidney Disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2022;18:41-9.

59. Upadhyay A. SGLT2 Inhibitors and Kidney Protection: Mechanisms Beyond Tubuloglomerular Feedback. *Kidney360*. 2024;5:771-82.
60. Zhao Y, Yang L, Yu S, Salerno S, Li Y, Cui T i sur. Blood Pressure Variability and Prognosis in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Dis (Basel)*. 2021;7(5):411-24.
61. Liu Q, Wang W, Wu X, Lv J, Cai S, Li Y. Intra-dialytic blood pressure variability is a greater predictor of cardiovascular events in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2023;24:113.
62. Staruschenko A. Beneficial Effects of High Potassium: Contribution of Renal Basolateral K⁺Channels. *Hypertension*. 2018;71:1015-22.
63. Teles F, Peçanha de Miranda Coelho JA, Albino RM, Vercosa Pacheco FC, Rodirgues de Oliviera E, Pacheco FCV i sur. Effectiveness of thiazide and thiazide-like diuretics in advanced chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2023;45:2163903.
64. Nestel PJ, Mori TA. Diet to Stop Hypertension: Should Fats be Included? *Curr Hypertens Rep*.
65. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D i sur. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10.
66. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moya A, Rios MT i sur. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. 2020;41:4565-76.
67. Pivonello, R., Isidori, A. M., De Martino, M. C., Newell-Price, J., Biller, B. M., & Colao, A. (2016). Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4, 611-29.
68. Fallo F, Di Dalmazi G, Beuschlein F, Biermasz NR, Castinetti F, Elenkova A i sur. Diagnosis and management of hypertension in patients with Cushing's syndrome: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2022;40:2085-101.

69. Szychlińska M, Rzeczowska M, Gontarz-Nowak K, Matuszewski W, Bandurska-Stankiewicz E. Do Non-Functional Adrenal Adenomas Affect Metabolic Profile and Carotid Intima-Media Thickness? A Single Centre Study from Poland. *J Clin Med*. 2023;12:4612.
70. Ferguson D, Hutson I, Tycksen E, Pietka TA, Bauerle K, Harris CA. Role of Mineralocorticoid Receptor in Adipogenesis and Obesity in Male Mice. *Endocrinology*. 2020;161:bqz010.
71. Barbot M, Ceccato F, Scaroni C. The Pathophysiology and Treatment of Hypertension in Patients With Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 0:321.
72. Webb SM, Valassi E. Morbidity of Cushing's Syndrome and Impact of Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47:299-311.
73. Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016; 23:209-15.
74. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr Rev*. 2015;36:385-486.
75. Ferriere A, Tabarin A. Cushing's syndrome: Treatment and new therapeutic approaches. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020; 34:101381.
76. Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34:101380.
77. Funder J. 30 years of the mineralocorticoid: Mineralocorticoid receptor activation and specificity-conferring mechanisms: a brief history. *J Endocrinol*. 2017;234: T17-T21.
78. Reincke M, Bancos I, Mulatero P, Scholl UI, Stowasser M, Williams TA. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:876-92.
79. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3121-31.
80. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism--careful investigation is essential and rewarding. *Mol Cell Endocrinol*. 2004; 217:33-9.
81. Ladurner R, Sommerey S, Buechner S, Dietz A, Degenhart C, Hallfeldt K i sur. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in diagnosing unilateral primary aldosteronism. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(5):372-7.

82. Schreiner F, Beuschlein F. Disease monitoring of patients with pheochromocytoma or paraganglioma by biomarkers and imaging studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34:101347.
83. Parisien-La Salle S, Chbat J, Lacroix A, Perrotte P, Karakiewicz P, Saliba I i sur. Postoperative Recurrences in Patients Operated for Pheochromocytomas and Paragangliomas: New Data Supporting Lifelong Surveillance. *Cancers (Basel).* 2022; 14:2942.
84. Jhavar S, Arakawa Y, Kumar S, Varghese D, Kim YS, Roper N i sur. New Insights on the Genetics of Pheochromocytoma and Paraganglioma and Its Clinical Implications. *Cancers (Basel).* 2022;14:594.
85. Martins R, Bugalho MJ. Paragangliomas/Pheochromocytomas: clinically oriented genetic testing. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:794187.
86. Sharma S, Fishbein L. Diagnosis and Management of Pheochromocytomas and Paragangliomas: A Guide for the Clinician. *Endocr Pract.* 2023;29:999-1006.
87. Simunovic M, Jukic A, Paradzik M, Supe-Domic D, Stanisic L, Degoricija M i sur. The Role of Urotensin-II in Obesity and Metabolic Syndrome in Pediatric Population. *Children (Basel).* 2022;4;9:204.
88. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1219-24.
89. Nsanya MK, Abramson R, Kisigo GA, Hickner A, Nyanza EC, Peck RNI. Hypertension among adolescents in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1251817.
90. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A i sur. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34:1887-920
91. Rutigliano I, De Filippo G, Pastore L, Messina G, Agostoni C, Campanozzi A. Obesity-Related Hypertension in Pediatrics, the Impact of American Academy of Pediatrics Guidelines. *Nutrients.* 2021;13:2586.
92. Bonito PD, Licenziati MR, Baroni MG, Maffei C, Morandi A, Manco M i sur. The American Academy of Pediatrics hypertension guidelines identify obese youth at high

- cardiovascular risk among individuals non-hypertensive by the European Society of Hypertension guidelines. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:8-15.
93. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107(22):2864-69.
 94. Bruno RM, Masi S, Taddei M, Taddei S, Virdis A. Essential Hypertension and Functional Microvascular Ageing. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25:35-40.
 95. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart.* 2014; 100:317-23.
 96. Corrao G, Rea F, Monzio Compagnoni M, Merlino L, Mancia G. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged 85 years or older. *J Hypertens.* 2017;35:1432-41.
 97. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res.* 2019; 124:1045-60.
 98. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart.* 2019;105:98-105.
 99. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens.* 2015;28:355-61.
 100. Błaszczuk R, Petniak A, Bogucki J, Kocki J, Wysokiński A, Główniak A. Association between Resistant Arterial Hypertension, Type 2 Diabetes, and Selected microRNAs. *J Clin Med.* 2024;13:542.
 101. Shalaeva EV, Messerli FH. What is resistant arterial hypertension? *Blood Press.* 2023; 32:2185457.
 102. Weber MA, Mahfoud F, Schmieder RE, Kandzari DE, Tsioufis KP, Townsend RR i sur. Renal Denervation for Treating Hypertension: Current Scientific and Clinical Evidence. *JACC CardiovascInterv.* 2019;12(12):1095-105.

103. Leahy N, Wagener M, Shahzad S, Murphy D, McMorrow A, Coen E i sur. Exploring Potential Referral Pathways for Renal Artery Denervation and Developing a Centre of Excellence in Ireland. *SN Compr Clin Med.* 2024;6:32.
104. Dybiec J, Krzemińska J, Radzioch E, Szlagor M, Wronka M, Mlynarska E i sur. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Resistant Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2023;24:12911.
105. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, Leon MB, Rocha-Singh K, Townsend RR i sur. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet.* 2022;400:1405-16.
106. Erceg M, Knezevic AM. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2022., Zagreb, 2024.
107. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Svjetski dan hipertenzije 2023 [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023 [citirano 15.8. 2023.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-hipertenzije-17-svibnja-2023/>
108. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16:223-37.
109. World Health Organisation. More than 700 million people with untreated hypertension [Internet]. Geneva: World Health Organisation; 2021 [citirano 25. ožujka 2023.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>
110. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Svjetski dan hipertenzije – 17. svibnja 2022. [Internet]. Zagreb: – „Mjeri svoj krvni tlak kontroliraj ga i zivi dulje“. [citirano 15.8. 2023.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/svjetski-dan-hipertenzije-17-svibnja-2022-mjeri-svoj-krvni-tlak-kontroliraj-ga-i-zivi-dulje/>
111. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circ Res.* 2021;128(7):847-63.
112. Nowak MM, Niemczyk M, Gołębiwski S, Pączek L. Impact of Body Mass Index on All-Cause Mortality in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2024; 13:2305.

113. Zhang C, Shi Y, Liu C, Sudesh SM, Hu Z, Li P i sur. Therapeutic strategies targeting mechanisms of macrophages in diabetic heart disease [published correction appears in *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):229.]. *Cardiovasc Diabetol*. 2024; 23:169.
114. Miao CY, Ye XF, Zhang W, Ji LN, Wang JG; ATTEND investigators. Association between dyslipidemia and antihypertensive and antidiabetic treatments in a China multicenter study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(7):1399-404.
115. Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 956:61-84.
116. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017;39(6):573-80.
117. Rhee MY, Na SH, Kim YK, Lee MM, Kim HY. Acute effects of cigarette smoking on arterial stiffness and blood pressure in male smokers with hypertension. *Am J Hypertens*. 2007; 20:637-41.
118. Vacca A, Bulfone L, Cicco S, Brosolo G, Da Porto A, Soardo G i sur. Alcohol Intake and Arterial Hypertension: Retelling of a Multifaceted Story. *Nutrients*. 2023; 15:958.
119. Currie G, Delles C. The Future of "Omics" in Hypertension. *Can J Cardiol*. 2017; 33:601-10.
120. Wang Y, Wang JG. Genome-Wide Association Studies of Hypertension and Several Other Cardiovascular Diseases. *Pulse (Basel)*. 2019;6:169-86.
121. Kelly TN, Sun X, He KY, Brown MR, Gagliano Taliun SA, 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.
122. Shin S, Bai L, Oiamo TH, Burnett RT, Weichenthal S, Jerret M i sur. Association Between Road Traffic Noise and Incidence of Diabetes Mellitus and Hypertension in Toronto, Canada: A Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9: e013021.
123. Yang BY, Qian Z, Howard SW, Vaughn MG, Fan SJ, Liu KK i sur. Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2018; 235:576-88.
124. Rodriguez-Iturbe B, Romero F, Johnson RJ. Pathophysiological mechanisms of salt-dependent hypertension. *Am J Kidney Dis*. 2007; 50:655-72.

125. Mancilha-Carvalho JJ, Carvalho JV, Lima JA, Sousa e Silva NA. Ausência de fatores de risco de doença coronária em índios Yanomami e influência da aculturação na pressão arterial [The absence of risk factors for coronary disease in Yanomami Indians and the influence of acculturation on arterial pressure]. *Arq Bras Cardiol.* 1992; 59:275-283.
126. Siani A, Strazzullo P, Giacco A, Pacioni D, Celentano E, Mancini M. Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann Intern Med.* 1991; 115:753-9.
127. Pacurari M, Tchounwou PB. Role of MicroRNAs in Renin-Angiotensin-Aldosterone System-Mediated Cardiovascular Inflammation and Remodeling. *Int J Inflamm.* 2015; 2015:101527.
128. Sowers JR, Frohlich ED. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am.* 2004;88:63-82.
129. Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, Camargo LL, Anagnostopoulou A, Arner A i sur. Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2018; 114:529-39.
130. Watson T, Goon PK, Lip GY. Endothelial progenitor cells, endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in hypertension. *Antioxid Redox Signal.* 2008; 10:1079-88.
131. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015; 116:991-1006.
132. Carnagarin R, Matthews V, Zaldivia MTK, Peter K, Schlaich MP. The bidirectional interaction between the sympathetic nervous system and immune mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *Br J Pharmacol.* 2019; 176:1839-52.
133. Vinayak M, Olin JW, Stone GW. The Ongoing Odyssey of Renal Denervation. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 82:1824-27.
134. Zhang J, Zhou S, Xu G. Carotid baroreceptor stimulation: a potential solution for resistant hypertension. *Interv Neurol.* 2014; 2:118-22.
135. Brier TJ, Jain AK, Lobo MD. Central arteriovenous anastomosis for hypertension: it is not all about sympathomodulation. *Future Cardiol.* 2015;11:503-6.
136. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H i sur. Salt-responsive gut commensal modulates T_H17 axis and disease. *Nature.* 2017;551:585-9.

137. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the Immune System in Hypertension. *Physiol Rev.* 2017;97:1127-64.
138. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative Stress and Hypertension. *Circ Res.* 2021;128:9931020.
139. Avery EG, Bartolomeaus H, Maifeld A, Marko L, Wiig H, Wilck N i sur. The Gut Microbiome in Hypertension: Recent Advances and Future Perspectives. *Circ Res.* 2021;128(7):934-50.
140. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension [published correction appears in *J Exp Med.* 2018; 215:719. *J Exp Med.* 2018;215(1):21-33.
141. McEvoy JW, Daya N, Rahman F, Hoogeveen RC, Blumenthal RS, Shah AM i sur. Association of Isolated Diastolic Hypertension as Defined by the 2017 ACC/AHA Blood Pressure Guideline With Incident Cardiovascular Outcomes. *JAMA.* 2020; 323:329-38.
142. Scott H, Barton MJ, Johnston ANB. Isolated systolic hypertension in young males: a scoping review. *Clin Hypertens.* 2021; 27:12.
143. Angeli F, Verdecchia P, Masnaghetti S, Vaudo G, Reboldi G. Treatment strategies for isolated systolic hypertension in elderly patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21:1713-23.
144. Chrysant SG. The clinical significance of isolated diastolic hypertension. *Postgrad Med.* 2020; 132:624-8.
145. Shorr RI, Somes GW. Can Diastolic Blood Pressure be Excessively Lowered in the Treatment of Isolated Systolic Hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2000;2:134-7.
146. Clarke SL. Hypertension in Adults: Initial Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2023;108:352-9.
147. Verdecchia P, Grossmann E, Whelton P. 2023 ESH Guidelines. What are the main recommendations? *Eur J Intern Med.* 2023; 116:1-7.
148. 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(16):1542-67.
149. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee to Review the Dietary Reference Intakes

- for Sodium and Potassium, Oria M, Harrison M, Stallings VA, eds. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. Washington (DC): National Academies Press (US); 2019.
150. Olde Engberink RHG, van den Hoek TC, van Noordenne ND, van den Born BH, Peters-Sengers H, Vogt L. Use of a Single Baseline Versus Multiyear 24-Hour Urine Collection for Estimation of Long-Term Sodium Intake and Associated Cardiovascular and Renal Risk. *Circulation*. 2017;136:917-26.
 151. Jones ESW, Lee HY, Khan N, Charchar FJ, Williams B, Chia YC i sur. Reduction of salt intake: time for more action. *J Hypertens*. 2022;40:2130-32.
 152. 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.
 153. Costa EC, Hay JL, Kehler DS, Boreskie KF, Arora RC i sur. Effects of High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training On Blood Pressure in Adults with Pre- to Established Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Sports Med*. 2018;48:2127-42.
 154. Wang Y, Liu Y, Liu L, Hong L, Chen H. Comparative Analysis of Hypertension Guidelines: Unveiling Consensus and Discrepancies in Lifestyle Modifications for Blood Pressure Control. *Cardiol Res Pract*. 2023; 023:5586403.
 155. Zhang DY, Huang JF, Kang YY, Dou Y, Su YL, Zhang LJ i sur. The prevalence of masked hypertension in relation to cigarette smoking in a Chinese male population. *J Hypertens*. 2020;38:1056-63.
 156. Iqbal AM, Jamal SF. Essential Hypertension. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023.
 157. Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, Bucheit JD, Parod ED, Brown R i sur. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6: e005686.
 158. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J i sur. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;137(:119-29.
 159. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension. 11. Effects of total cardiovascular risk and achieved

- blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35:2138-49.
160. Pethő ÁG, Tapolyai M, Csongrádi É, Orosz P. Management of chronic kidney disease: The current novel and forgotten therapies. *J Clin Transl Endocrinol.* 2024; 36:100354.
 161. Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, Magee MJ, Haw JS, Venkat Narayan KM i sur. Comparison of Cardiovascular Events Among Users of Different Classes of Antihypertension Medications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e1921618.
 162. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K i sur. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2011; 29:1649-59.
 163. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update [published correction appears in *JACC Heart Fail.* 2017 Dec;5(12):948.]. *JACC Heart Fail.* 2017;5:543-51.
 164. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [published correction appears in *JAMA.* 2004;291:2196]. *JAMA.*2002; 88:2981-97.
 165. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension.* 2015;65:1041-46.
 166. Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, Chen RJ, You SC, Pratt N i sur. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA Intern Med.* 2020;180(4):542-51.
 167. Ernst ME, Fravel MA. Thiazide and the Thiazide-Like Diuretics: Review of Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Indapamide. *Am J Hypertens.* 2022;35:573-86.
 168. do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, Simplicio JA, Padovan JC. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev.* 2019; 15:22-31.

169. Rashid AM, Khan MS, Fudim M, DeWald TA, DeVore A, Butler J. Management of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48:101596.
170. Viigimaa M, Vlachopoulos C, Doumas M, Wolf J, Imprialos K, Terentes-Printzios D i sur. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J Hypertens.* 2020; 38:1220-34.
171. Chan You S, Krumholz HM, Suchard MA, Krumholz HM, Suchard MA, Schuemie MJ i sur. Comprehensive Comparative Effectiveness and Safety of First-Line β -Blocker Monotherapy in Hypertensive Patients: A Large-Scale Multicenter Observational Study. *Hypertension.* 2021;77:1528-38.
172. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH i sur. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD002003.
173. Pugliese NR, Masi S, Taddei S. The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020; 25:31-42.
174. Huang X, Hu L, Long Z, Wang X, Wu J, Cai J. Hypertensive Heart Disease: Mechanisms, Diagnosis and Treatment. *Rev Cardiovasc Med.*2024;25:93.
175. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacol Res.* 2018;128:322-26.
176. Brown IAM, Diederich L, Good ME, DeLalio LJ, Muprhy SA, Cortese-Krott MM i sur. Vascular Smooth Muscle Remodeling in Conductive and Resistance Arteries in Hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38:1969-85.
177. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease [published correction appears in *Drugs.* 2020; 80:1381.]. *Drugs.* 2019;79(4):365-79.
178. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:307-25.
179. Buonacera A, Stancanelli B, Malatino L. Stroke and Hypertension: An Appraisal from Pathophysiology to Clinical Practice. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(1):72-84.
180. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res.* 2014; 114:1004-21.
181. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17:354-81.

182. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long-term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Comput Cardiol.* 1988; 14:419-22.
183. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol.* 2007;74(2):224-42.
184. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59:256-62.
185. Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13:299-307.
186. Malliani A, Pagani M, Pizzinelli P, Furlan R, Guzzetti S. Cardiovascular reflexes mediated by sympathetic afferent fibers. *J Auton Nerv Syst.* 1983;7:295-301.
187. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J.* 1994; 71:1-2.
188. Plews DJ, Laursen PB, Kilding AE, Buchheit M. Heart-rate variability and training-intensity distribution in elite rowers. *Int J Sports Physiol Perform.* 2014;9(6):1026-1032.
189. Ranpuria R, Hall M, Chan CT, Unruh M. Heart rate variability (HRV) in kidney failure: measurement and consequences of reduced HRV. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:444-9.
190. Malpas SC, Maling TJ. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes.* 1990;39(10):1177-81.
191. Zhou X, Ma Z, Zhang L, Zhou S, Wang J, Wang B i sur. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2016;89:20-5.
192. von Känel R, Nelesen RA, Mills PJ, Ziegler MG, Dimsdale JE. Relationship between heart rate variability, interleukin-6, and soluble tissue factor in healthy subjects. *Brain Behav Immun.* 2008; 22:461-8.
193. Maciorowska M, Krzesiński P, Wierzbowski R, Uziębło-Życzkowska B, Gielerak G. Associations between Heart Rate Variability Parameters and Hemodynamic Profiles in Patients with Primary Arterial Hypertension, Including Antihypertensive Treatment Effects. *J Clin Med.* 2022;11:3767.

194. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22:223-8.
195. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Tagliatela-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep*. 2016;33(12):1357-92.
196. Tahir MN, Shahbazi F, Rondeau-Gagné S, Trant JF. The biosynthesis of the cannabinoids. *J Cannabis Res*. 2021;3:7.
197. Appendino G, Gibbons S, Giana A, Pagani A, Grassi G, Stavri M i sur. Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure-activity study. *J Nat Prod*. 2008;71:1427-30.
198. Landa E, Vigandt E, Andreev A, Malyshev Y, Sahni S. Cannabis-induced Acute Coronary Syndrome: A Coincidence or Not? *Cureus*. 2019;11: e5696.
199. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G i sur. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*. 2017; 175:133-50.
200. Ujváry I, Hanuš L. Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):90-101. Published 2016.
201. Withey SL, Bergman J, Huestis MA, George SR, Madras BK. THC and CBD blood and brain concentrations following daily administration to adolescent primates. *Drug Alcohol Depend*. 2020;213:108129.
202. Lacroix C, Guilhaumou R, Micallef J, Blin O. Cannabidiol and pharmacokinetics drug-drug interactions: Pharmacological toolbox. *Thérapie*. 2024;79:351-63.
203. Lucas CJ, Galettis P, Song S, Solowij N, Reuter SE, Schneider J i sur. Cannabinoid Disposition After Human Intraperitoneal Use: An Insight Into Intraperitoneal Pharmacokinetic Properties in Metastatic Cancer. *Clin Ther*. 2018; 40:1442-7.
204. Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt B):313-8.
205. Ohlsson A, Lindgren JE, Andersson S, Agurell S, Gillespie H, Hollister LE. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomed Environ Mass Spectrom*. 1986;13:77-83.

206. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:2477-82.
207. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 2008;153:199-215.
208. Shrader SH, Tong YG, Duff MB, Freedman JH, Song ZH. Involvement of dopamine receptor in the actions of non-psychoactive phytocannabinoids. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;533:1366-70.
209. de Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect.* 2020;8: e00682.
210. Villarino AV, Kanno Y, Ferdinand JR, O'Shea JJ. Mechanisms of Jak/STAT signaling in immunity and disease. *J Immunol.* 2015;194(1):21–7.
211. Fonseca BM, Correia-da-Silva G, Teixeira NA. Cannabinoid-induced cell death in endometrial cancer cells: involvement of TRPV1 receptors in apoptosis. *J Physiol Biochem.* 2018;74(2):261–72.
212. McPartland JM, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee RG. Are cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol.* 2015;172(3):737-53.
213. Sarzani R. Endocannabinoids, blood pressure and the human heart. *J Neuroendocrinol.* 2008;20 Suppl 1:58-62.
214. Boggs DL, Nguyen JD, Morgenson D, Taffe MA, Ranganathan M. Clinical and Preclinical Evidence for Functional Interactions of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43:142-54.
215. Iffland K, Grotenhermen F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2(1):139-54.
216. Weiss L, Zeira M, Reich S, Slavin S, Raz I, Mechoulam R *in vitro*. Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice. *Neuropharmacology.* 2008;54:244-9.
217. Stanley CP, Hind WH, O'Sullivan SE. Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:313-22.

218. Li H, Liu Y, Tian D, Tian L, Ju X, Qi L i sur. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: Structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem.* 2020;192:112163.
219. Grundy SM. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA.* 2003;290(22):3000-2.
220. Barreto J, Karathanasis SK, Remaley A, Sposito AC. Role of LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1) as a Cardiovascular Risk Predictor: Mechanistic Insight and Potential Clinical Use. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;41(1):153-66.
221. Saperstein S, Chen L, Oakes D, Pryhuber G, Finkelstein J. IL-1beta augments TNF-alpha-mediated inflammatory responses from lung epithelial cells. *J Interferon Cytokine Res.* 2009;29(5):273-84.
222. Vilotić A, Nacka-Aleksić M, Pirković A, Bojić-Trbojević Ž, Dekanski D, Jovanović Krivokuća M. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14574.
223. Gillis EE, Musall JB, Baban B, Sullivan JC. IL-10 treatment decreases blood pressure in male, but not female, spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;319(3):F359-F365.
224. Kalkunte S, Nevers T, Norris WE, Sharma S. Vascular IL-10: a protective role in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2011;88(2):165-169.
225. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative Stress and Hypertension. *Circ Res.* 2021;128(7):993-1020.
226. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch.* 2010;459:923-39.
227. Borges RS, Batista J Jr, Viana RB, Baetas AC, Orestes E, Andrade MA i sur. Understanding the molecular aspects of tetrahydrocannabinol and cannabidiol as antioxidants. *Molecules.* 2013;18:12663-74.
228. Vomund S, Schäfer A, Parnham MJ, Brüne B, von Knethen A. Nrf2, the Master Regulator of Anti-Oxidative Responses. *Int J Mol Sci.* 2017;18:2772.
229. Minke B. TRP channels and Ca²⁺ signaling. *Cell Calcium.* 2006;40:261-75.

230. O'Sullivan SE. An update on PPAR activation by cannabinoids. *Br J Pharmacol*. 2016;173:1899-910.
231. Sermet S, Li J, Bach A, Crawford RB, Kaminski NE. Cannabidiol selectively modulates interleukin (IL)-1 β and IL-6 production in toll-like receptor activated human peripheral blood monocytes. *Toxicology*. 2021; 464:153016.
232. Zaiachuk M, Suryavanshi SV, Pryimak N, Kovalchuk I, Kovalchuk O. The Anti-Inflammatory Effects of Cannabis sativa Extracts on LPS-Induced Cytokines Release in Human Macrophages. *Molecules*. 2023; 28:4991.
233. Petrosino S, Verde R, Vaia M, Allarà M, Iuvone T, Di Marzo V. Anti-inflammatory Properties of Cannabidiol, a Nonpsychotropic Cannabinoid, in Experimental Allergic Contact Dermatitis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;365:652-63.
234. Aswad M, Hamza H, Pechkovsky A, i sur. High-CBD Extract (CBD-X) Downregulates Cytokine Storm Systemically and Locally in Inflamed Lungs. *Front Immunol*. 2022; 13:875546.
235. Srivastava MD, Srivastava BI, Brouhard B. Delta9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol alter cytokine production by human immune cells. *Immunopharmacology*. 1998;40:179-85.
236. Zhang Z, Zhao L, Zhou X, Meng X, Zhou X. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. *Front Immunol*. 2023;13:1098725.
237. Ihim SA, Abubakar SD, Zian Z, Sasaki T, Saffarioun M, Maleknia S i sur. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. *Front Immunol*. 2022; 13:919973.
238. Barreto J, Karathanasis SK, Remaley A, Sposito AC. Role of LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1) as a Cardiovascular Risk Predictor: Mechanistic Insight and Potential Clinical Use. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021; 41:153-66.
239. Cattaruzza M, Słodowski W, Stojakovic M, Krzesz R, Hecker M. Interleukin-10 induction of nitric-oxide synthase expression attenuates CD40-mediated interleukin-12 synthesis in human endothelial cells. *J Biol Chem*. 2003;278(39):37874-80.

240. Winnicki M, Canali C, Mormino P, Palatini P. Ambulatory blood pressure monitoring editing criteria: is standardization needed? Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST) Group, Italy. *Am J Hypertens.* 1997;10(4 Pt 1):419-27.
241. Tulppo MP, Hautala AJ, Mäkikallio TH, Laukkanen RT, Nissilä S, Hughson RL, Huikuri HV. Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects. *J Appl Physiol* (1985).2003;95:364-72.
242. Huikuri HV, Pikkujäämsä SM, Airaksinen KEJ, Ikäheimo MJ, Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Kesäniemi YA. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation.*1996; 94:122–5.
243. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93:1043-65.
244. Walsh SK, Hepburn CY, Kane KA, Wainwright CL. Acute administration of cannabidiol in vivo suppresses ischaemia-induced cardiac arrhythmias and reduces infarct size when given at reperfusion. *Br J Pharmacol.* 2010; 160:1234-42.
245. Remiszewski P, Jarocka-Karpowicz I, Biernacki M, Jastrzab A, Schlicker E, Toczek M, i sur. Chronic Cannabidiol Administration Fails to Diminish Blood Pressure in Rats with Primary and Secondary Hypertension Despite Its Effects on Cardiac and Plasma Endocannabinoid System, Oxidative Stress and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020; 21:1295.
246. Sultan SR, O'Sullivan SE, England TJ. The effects of acute and sustained cannabidiol dosing for seven days on the haemodynamics in healthy men: A randomised controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86: 1125-38.
247. Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, Allen P, Seal M, Langohr K, Farre M, Zuardi AW, McGuire PK. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des.* 2012;18: 4966-79.
248. Bomfim AJL, Zuze SMF, Fabrício DM, Pessoa RMP, Crippa JAS, Chagas MHN. Effects of the Acute and Chronic Administration of Cannabidiol on Cognition in Humans and Animals: A Systematic Review. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2023;8:955-73.

249. Patrician A, Versic-Bratincevic M, Mijacika T, Banic I, Marendic M, Sutlovic D, Dujic Ž, Ainslie PN. Examination of a New Delivery Approach for Oral Cannabidiol in Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Pharmacokinetics Study. *Adv Ther.* 2019;36: 3196-210.
250. Batinic A, Sutlović D, Kuret S, Matana A, Kumrić M, Božić J, Dujic Z. Trial of a Novel Oral Cannabinoid Formulation in Patients with Hypertension: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pharmacogenetic Study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16:645.
251. Dragun T, Brown CV, Tulppo MP, Obad A, Dujic Ž. The Influence of Oral Cannabidiol on 24-h Ambulatory Blood Pressure and Arterial Stiffness in Untreated Hypertension: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Pilot Study. *Adv Ther.* 2023;40:3495-511.
252. 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.* 2024;9:979-89.
253. 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.
254. Sunda F, Arowolo A. A molecular basis for the anti-inflammatory and anti-fibrosis properties of cannabidiol. *FASEB J.* 2020;34:14083-92.
255. Jean-Gilles L, Braitch M, Latif ML, Aram J, Fahey AJ, Edwards LJ, Robins RA, Tanasescu R, Tughe PJ, Gran B, Showe LC, Alexander SP, Chapman V, Kendall DA, Constantinenscu CS. Effects of pro-inflammatory cytokines on cannabinoid CB1 and CB2 receptors in immune cells. *Acta Physiol (Oxf).* 2015; 214:63-74.
256. Ihenetu K, Molleman A, Parsons ME, Whelan CJ. Inhibition of interleukin-8 release in the human colonic epithelial cell line HT-29 by cannabinoids. *Eur J Pharmacol.* 2003;458:207-15.
257. Britch SC, Goodman AG, Wiley JL, Pondelick AM, Craft RM. Antinociceptive and Immune Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol or Cannabidiol in Male Versus Female Rats with Persistent Inflammatory Pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2020;373:416-28.

258. Vuolo F, Petronilho F, Sonai B, Ritter C, Hallak JEC, Waldo Zuardi A, Crippa JA, Dal-Pizzol F. Evaluation of Serum Cytokines Levels and the Role of Cannabidiol Treatment in Animal Model of Asthma. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:538670.
259. Turner S, Barker VD, Adams AA. Effects of Cannabidiol on the In Vitro Lymphocyte Pro-Inflammatory Cytokine Production of Senior Horses. *J Equine Vet Sci.* 2021; 103: 103668.
260. Larsen C, Shahinas J. Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials. *J Clin Med Res.* 2020;12:129-41.
261. Madeo G, Kapoor A, Giorgetti R, Busardò FP, Carlier J. Update on Cannabidiol Clinical Toxicity and Adverse Effects: A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol.* 2023; 21:2323-42.
262. Doohan PT, Oldfield LD, Arnold JC, Anderson LL. Cannabinoid Interactions with Cytochrome P450 Drug Metabolism: a Full-Spectrum Characterization. *AAPS J.* 2021; 23:91.
263. Singh J, Bhagaloo L, Piskorski J, Neary JP. Effects of phytocannabinoids on heart rate variability and blood pressure variability in female post-concussion syndrome patients: case series. *Can J Physiol Pharmacol.* 2022; 100:192-6.
264. Maciorowska M, Krzesiński P, Wierzbowski R, Gielerak G. Heart Rate Variability in Patients with Hypertension: The Effect of Metabolic Syndrome and Antihypertensive Treatment. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:8563135.
265. Salo TM, Viikari JS, Antila KJ, Voipio-Pulkki LM, Jalonen JO, Välimäki IA. Antihypertensive treatment and heart rate variability in diabetic patients: role of cardiac autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst.* 1996; 60: 61-70.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Hrvoje Urlić

Datum rođenja: 9. listopada 1995.

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE:

2021. doktor medicine, Medicinski fakultet u Splitu

2023. Echocardiography MasterClass, 123 Sonography

2021.-2024. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, doktorski studij – Klinička medicina utemeljena na dokazima

RADNO ISKUSTVO

20.09.2021 – 31.10.2021. - Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije - liječnik tima 1 te rukovoditelj tima 2 te dva sanitetna vozila u ispostavi hitne medicinske pomoći Makarska.

11.2021 - 11.2022. - Sekundarijat u klinici za kardiovaskularne bolesti "Magdalena" u Krapinskim toplicama na odjelu kardiologije.

11.2022. - 03.2023. - Dom zdravlja SDŽ - liječnik opće prakse u ambulanti Supetar.

03.2023 - 11.2023. - Dom zdravlja SDŽ – liječnik opće prakse u ambulanti Milna.

11.2023. - 06.2024. - Zavod za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije - liječnik tima 1 te rukovoditelj tima 2 te dva sanitetna vozila u ispostavi hitne medicinske pomoći Makarska.

STRANI JEZICI

engleski jezik (napredno), talijanski jezik (osnovno), njemački jezik (osnovno)

POPIS PUBLIKACIJA

Urlić M, Urlić I, Urlić H, Mašek T, Benzon B, Vitlov Uljević M, i sur. Effects of Different n6/n3, PUFAs Dietary Ratio on Cardiac Diabetic Neuropathy. *Nutrients*. 2020; 10; 2:2761. nui12092761

Komic L, Kumric M, Urlic H, Rizikalo A, Grahovac M, Kelam J, Tomicic M i sur. Obesity and Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential: Allies in Cardiovascular Diseases and Malignancies. *Life (Basel)*. 2023; 13:1365.

Kumric M, Urlic H, Bozic J, Vilovic M, Ticinovic Kurir T, Glavas D i sur. Emerging Therapies for the Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci*. 2023; 24:8062.

Urlic H, Kumric M, Vrdoljak J, Martinovic D, Dujic G, Vilovic M i sur. Role of Echocardiography in Diabetic Cardiomyopathy: From Mechanisms to Clinical Practice. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023; 10:46.

Kumric M, Urlic H, Bilalic A, Rezic-Muzinic N, Mastelic A, Markotic A, Rusic D i sur. Dynamic of Circulating DNAM-1+ Monocytes and NK Cells in Patients with STEMI Following Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022; 9:395.

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 25; 9:1757.

Puljiz Z, Kumric M, Vrdoljak J, Martinovic D, Ticinovic Kurir T, Krnic MO i sur. Obesity, Gut Microbiota, and Metabolome: From Pathophysiology to Nutritional Interventions. *Nutrients*. 2023;15:2236.

Urlic, H., Kumric, M., Dujic, G., Vrdoljak, J., Supe-Domic, D., Dujic, Z i sur (2023) Antihypertensive effects of CBD are mediated by altered inflammatory response: A sub-study of the HYPER-H21-4 trial. *Journal of Functional Foods*, Volume 110, 105873.

Mornar M, Novak A, Bozic J, Vrdoljak J, Kumric M, Vilovic T i sur. Quality of life in postmenopausal women with osteoporosis and osteopenia: associations with bone microarchitecture and nutritional status. *Qual Life Res.* 2024;33(2):561-72.