

# Rezistentna hipertenzija i centralni krvni tlak

---

Marketin, Tina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:778087>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-02**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tina Marketin**

# **Rezistentna hipertenzija i centralni krvni tlak**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Kliničke bolnice Merkur u Kliničkoj jedinici za hitnu i opću internu medicinu pod vodstvom prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## POPIS I OBJAŠNENJE KORIŠTENIH KRATICA

mmHg	milimetara žive
ITM	indeks tjelesne mase
ACEi	inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima
GFR	procjenjena glomerularna filtracija
RAAS sustav	renin-angiotenzin-aldosteron sustav
NSAIL	nesteroidni protuupalni lijekovi
ARB	angiotensin II receptor blokatori
cfPWV	brzina pulsog vala na udaljenosti između karotidne i femoralne arterije
baPWV	brzina pulsog vala na udaljenosti između brahijalne i stražnje tibijalne arterije
CPAP	uređaj koji stvara kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima
MR	magnetska rezonanca
VEGF	faktor rasta vaskularnog endotela

## SAŽETAK

### Rezistentna hipertenzija i centralni krvni tlak

Tina Marketin

Hipertenzija je najčešća kronična bolest suvremenog doba. Kada unatoč istovremenoj primjeni pune doze tri antihipertenzivna lijeka od kojih je jedan diuretik ne uspije postizanje ciljnih vrijednosti krvnog tlaka tada govorimo o rezistentnoj hipertenziji. Za dijagnozu rezistentne hipertenzije važno je isključiti sekundarne uzroke hipertenzije te pseudorezistentnu hipertenziju. Od velikog značaja je i kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka kroz 24 sata kako bi se utvrdile promjene krvnog tlaka tijekom noći. Uočeno je da su promjene krvnog tlaka noću od velike važnosti za procjenu kardiovaskularnog rizika. Česti komorbiditeti pacijenata s rezistentnom hipertenzijom su šećerna bolest, hiperlipidemija i pretilost. Zbog navedenih komorbiditeta nužna je procjena oštećenja ciljnih organa. Terapiju antihipertenzivima potrebno je primjeniti prema najnovijim saznanjima i u optimalnim dozama. Centralni krvni tlak je tlak mjeren na području centralnih arterija što uključuje aortu i zajedničku karotidnu arteriju. Mjeri se invazivnim i neinvazivnim metodama. Važan je indikator budućih kardiovaskularnih događaja i oštećenja ciljnih organa kod pacijenata s rezistentnom hipertenzijom. Sam porast centralnog tlaka pulsa značajan je uzročnik oštećenja arterija mozga time i nastanka cerebrovaskularnog incidenta. Antihipertenzivni lijekovi mogu imati različiti učinak na sniženje centralnog krvnog tlaka u odnosu na sniženje perifernog krvnog tlaka.

**Ključne riječi:** rezistentna hipertenzija, centralni krvni tlak

## **SUMMARY**

### Resistant hypertension and central blood pressure

Tina Marketin

Hypertension is the most common chronic disease of the modern age. If we fail to achieve the target blood pressure despite the simultaneous full dosage of three antihypertensive drugs, one of which is diuretic, then resistant hypertension is diagnosed. For the diagnosis of resistant hypertension it is important to exclude secondary causes of hypertension and pseudo-resistant hypertension. Continuous measurement of arterial pressure over 24 hours to determine changes in blood pressure during the night is of great importance. It has been determined that changes in blood pressure that occur at night can be used to evaluate cardiovascular risk. Frequent comorbidities of patients with resistant hypertension include diabetes mellitus, hyperlipidemia, obesity. Due to the above mentioned comorbidities, it is necessary to estimate the damage of the target organs. Antihypertensive therapy should be given according to the latest findings and at optimal doses. Central blood pressure is the pressure measured in the area of central arteries including the aorta and common carotid artery. It is measured by invasive and non-invasive methods. It is also an important indicator of future cardiovascular events and damage to target organs in patients with resistant hypertension. The increase in central pulse pressure is a major cause of damage to the cerebral arteries that can lead to cerebrovascular incident. Antihypertensive drugs may have a different effect on lowering central blood pressure compared to decreasing peripheral blood pressure.

**Key words:** resistant hypertension, central blood pressure

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. REZISTENTNA HIPERTENZIJA.....</b>	<b>2</b>
2.1. Definicija rezistentne hipertenzije.....	2
2.2. Epidemiologija rezistentne hipertenzije.....	2
2.3. Kliničke osobine pacijenta s rezistentnom hipertenzijom.....	2
2.4. Pseudorezistentna hipertenzija.....	3
2.5. Sekundarni uzroci rezistentne hipertenzije.....	4
2.5.1. Primarni hiperaldosteronizam.....	4
2.5.2. Kronična bubrežna bolest.....	5
2.5.3. Renovaskularna bolest.....	5
2.5.4. Sindrom opstuktivne apneje.....	6
2.5.5. Pretilost.....	6
2.5.6. Lijekovi.....	7
2.5.7. Šećerna bolest i hipertenzija.....	8
2.6. Dijagnostička obrada pacijenta s rezistentnom hipertenzijom.....	9
2.6.1. Biokemijske pretrage.....	9
2.6.2. Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka.....	10
2.7. Liječenje rezistentne hipertenzije.....	11
2.7.1. Nefarmakološko liječenje.....	11
2.7.2. Farmakološko liječenje.....	11
2.7.3. Denervacija bubrežne arterije.....	12
<b>3. CENTRALNI KRVNI TLAK.....</b>	<b>13</b>
3.1. Mjerenje centralnog krvnog tlaka.....	13
3.2. Krutost arterijske stijenke.....	14

3.3. Mjerenje krutosti arterijske stijenke.....	14
3.4. Patofiziologija promjene krutosti arterijske stijenke.....	15
3.5. Visoki centralni krvni tlak kao uzrok kardiovaskularnih događaja.....	16
3.6. Farmakodinamika centralnog krvnog tlaka.....	17
<b>4. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>18</b>
<b>5. ZAHVALE.....</b>	<b>19</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>20</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>29</b>



## 1. UVOD

Prema podacima iz 2000. smatra se da čak milijarda odraslog svjetskog stanovništva boluje od hipertenzije te je jednako učestala u razvijenom i nerazvijenom dijelu svijeta (1). Definirana je vrijednostima krvnog tlaka iznad 140/90 mmHg a kod djece se za postavljanje dijagnoze koriste percentili. Hipertenzija je glavni čimbenik rizika za moždani udar, infarkt miokarda, zatajenje srca, aneurizmu aorte te kroničnu bubrežnu bolest. Razlikujemo primarnu hipertenziju koja uzrokuje 80-85% slučajeva i koja je nepoznatog uzroka te sekundarnu hipertenziju poznatog uzroka. U posljednje vrijeme uočava se važnost centralnog krvnog tlaka kao rizičnog čimbenika kardiovaskularnih događaja. Pacijenti s primarnom hipertenzijom često boluju i od šećerne bolesti tipa 2, hiperlipidemije te pretilosti koji su također rizični čimbenici za razvoj kardiovaskularnih događaja.

## **2. REZISTENTNA HIPERTENZIJA**

### **2.1. Definicija rezistentne hipertenzije**

Rezistentna hipertenzija označava visoki krvni tlak koji je iznad ciljne vrijednosti od 140/90 mmHg unatoč istovremenoj primjeni pune doze tri antihipertenzivna lijeka od kojih je jedan diuretik. Za pacijente sa šećernom bolesti i kroničnom bubrežnom bolesti granična vrijednost je 130/80mmHg (1). Dijagnoza rezistentne hipertenzije postavlja se i kod pacijenata koji imaju reguliran krvni tlak, niži od 140/90 mmHg ali koriste četiri ili više antihipertenzivnih lijekova (1).

### **2.2. Epidemiologija rezistentne hipertenzije**

Većina dosadašnjih istraživanja nije uspjela jednoznačno odrediti prevalenciju rezistentne hipertenzije te se ona kreće između 20 i 30%. U jednom od većih interkontinentalnih istraživanja dobiveni su rezultati pokazali značajniji porast prevalencije koja je u Sjevernoameričkim zemljama bila 28% a u Europskim zemljama 44% (2). Podjednaka je prevalencija kod muškaraca i žena.

### **2.3. Kliničke osobine pacijenata s rezistentnom hipertenzijom**

Gotovo svi pacijenti koji boluju od rezistentne hipertenzije imaju i brojne druge komorbiditete. To su većinom stariji pacijenti, pušači, dijabetičari, s prisutnim oštećenjem ciljnih organa koje uključuje hipertrofiju lijeve klijetke, oslabljenu bubrežnu funkciju te mikroalbuminuriju (povišena razina albumina u mokraći > 30mg/L, koja je pokazatelj vaskularnih/ bubrežnih komplikacija). Mnogi od njih imaju i pozitivnu anamnezu prethodnih kardiovaskularnih događaja (3).

#### **2.4. Pseudorezistentna hipertenzija**

Potrebno je u što ranijoj fazi dijagnostičkog postupka razlučiti radi li se o pravoj ili pseudorezistentnoj hipertenziji jer postoji veliki rizik od nastanka kardiocerebrovaskularnih događaja kod pacijenata s rezistentnom hipertenzijom. Istovremeno i pseudorezistentna hipertenzija, ovisno o uzroku, zahtjeva provođenje odgovarajućih postupaka. Najčešći uzroci pseudorezistentne hipertenzije su neuzimanje propisane terapije, neodgovarajuća doza lijekova, fenomen bijele kute, neadekvatno mjerenje krvnog tlaka te uzimanje lijekova koji povećavaju krvni tlak. Neki od lijekova koji mogu imati učinak na porast krvnog tlaka su oralni kontraceptivi, kortikosteroidi, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, triciklički antidepresivi, i inhibitori monoaminoksidaze (4). Na fenomen bijele kute treba pomišljati u slučaju kada pacijent u ordinaciji ima visok tlak, a u samodnevniku krvnog tlaka nalazimo normalne vrijednosti tlaka što se potvrdi i 24-satnim mjerenjem tlaka. U skupini ovih bolesnika se ne nalaze patološke promjene na ciljnim organima (5). Prema istraživanjima najvažniji uzrok pseudorezistentne hipertenzije je neadekvatno uzimanje lijekova koje je prisutno kod 45 % pacijenata oboljelih od hipertenzije, među njima je nešto više žena nego muškaraca (6).

## **2.5. Sekundarni uzroci rezistentne hipertenzije**

Sekundarni uzroci hipertenzije puno se češće javljaju kod rezistentne hipertenzije nego kod one regulirane promjenama životnih navika i antihipertenzivima (7). Sekundarni uzroci po učestalosti su debljina, sindrom opstruktivne apneje (OSA sindrom, eng. obstructive sleep apnea syndrome), kronična bubrežna bolest, primarni aldosteronizam, renovaskularna bolest, bolesti štitnjače, renoparenhimne bolesti, Cushingov sindrom, feokromocitom, intrakranijalni tumori te upotreba nekih lijekova (4). Važno je uočiti simptome (anamnezom i kliničkim pregledom) koji bi upućivali na sekundarni uzrok hipertenzije kako bi se isti što prije otkrio odgovarajućim biokemijskim i slikovnim pretragama i liječio prije nastanka komplikacija.

### **2.5.1. Primarni hiperaldosteronizam**

Autonomno stvaranje aldosterona u nadbubražnim žlijezdama dovodi do primarnog aldosteronizma. Uzroci tome mogu biti adenom nadbubrežne žlijezde, bilateralna hiperplazija nadbubrežnih žlijezda, te rijetko nasljedni sindromi. Povećanim lučenjem aldosterona negativnom povratnom spregom dolazi do pada koncentracije renina a time raste omjer aldosterona i renina koji je jedan od dijagnostičkih kriterija primarnog aldosteronizma. Prema nekim studijama primarni aldosteronizam uzrokuje 14-23% od ukupno dijagnosticiranih rezistentnih hipertenzija (8). Zbog visoke koncentracije aldosterona, osim hipertenzije, javlja se još i hipokalemija, hipernatrijemija, metabolička alkalozna (9). Prisutnost tih simptoma ukazuje na primarni aldosteronizam kao vjerojatan uzrok rezistentne hipertenzije.

### **2.5.2. Kronična bubrežna bolest**

Odnos kronične bubrežne bolesti i rezistentne hipertenzije jest dvosmjernan. Retencija natrija i vode je važna za razvoj rezistencije na terapiju kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću (8). Pokazalo se da je za nastanak rezistentne hipertenzije u ovom slučaju važna i neadekvatna primjena diuretika. Pod tim se podrazumijeva preniska doza diuretika ili primjena krive vrste diuretika. Primjerice tiazidni diuretici nisu učinkoviti kod pacijenata s GFR manjim od 40% pa se kod njih preporučuje uvesti diuretike Henleove petlje (10). Pacijenti s makroalbuminurijom (albumini u mokraći >300mg/L) imaju povećan rizik od nastanka rezistentne hipertenzije stoga je kod njih važna primjena ACE inhibitora za koje je dokazano da smanjuju albuminuriju te sprječavaju razvoj završne faze kronične bubrežne bolesti (11).

### **2.5.3. Renovaskularna bolest**

U 90% slučajeva renovaskularna bolest uzrokovana je aterosklerotskim promjenama bubrežnih (renalnih) arterija, a u samo 10 % fibromuskularnom displazijom. Aterosklerotske promjene većinom se javljaju kod starijih pacijenata koji su pušači i oboljeli od šećerne bolesti. Kod čak 25% pacijenata koji su podvrgnuti kateterizaciji srca zbog koronarne bolesti (stenoze koronarnih arterija) pronađena je i stenoza bubrežnih arterija visokog stupnja, odnosno 70% stenoza (12, 13). Fibromuskularna displazija većinom se identificira kao uzrok renovaskularne bolesti kod žena mlađe dobi.

#### **2.5.4. Sindrom opstuktivne apneje**

Simpatički sustav ima važnu ulogu u patogenezi sindroma opstuktivne apneje (OSA). Povećani otpor u gornjim dišnim putevima i intermitentna hipoksija stimuliraju simpatički sustav a on uzrokuje povećanje krvnog tlaka vazokonstiktornim djelovanjem. U jednoj je studiji 71% pacijenata s rezistentnom hipertenzijom imalo dijagnosticiran OSA sindrom, a u skupini s kontroliranom hipertenzijom OSA sindrom imalo je 38% pacijenata (14). Liječenje OSA sindroma CPAP-om nije pokazalo značajniji rezultat na smanjenje hipertenzije (15,16). Zanimljivo je pak da je uvođenje spirinolaktona u terapiju pacijenata oboljelih od OSA sindromoma i rezistentne hipertenzije dovelo i do snižavanja krvnog tlaka i slabljenja simptoma apneje (17).

#### **2.5.5. Pretilost**

Značajno je teže postići kontrolu krvnog tlaka kod pacijenta koji su pretili (  $ITM > 30 \text{ kg}/(\text{cm})^2$ ), u odnosu na pacijente s normalnom tjelesnom težinom, stoga se kod njih češće i razvija rezistentna hipertenzija (18). Koliko je važan utjecaj tjelesne težine na krvni tlak govori i podatak dobiven u jednom istraživanju u kojem se ustanovilo da za svakih 10 kilograma dobivene tjelesne težine dolazi do porasta sistoličkog krvnog tlaka za oko 4,5 mmHg (19). Pretilost dovodi do pojačane simpatičke aktivnosti koja izravno i neizravno uzrokuje porast krvnog tlaka. Izravno stimulacijom adrenergičkih receptora a neizravno preko RAAS sustava. Povećane koncentracije leptina i slobodnih masnih kiselina uslijed pretilosti neki su od dokazanih patofizioloških mehanizama koji povećavaju aktivnost simpatikusa. Posebno je značajna prisutnost visceralne masnoće koja najviše doprinosi porastu slobodnih masnih kiselina (20). Novija istraživanja su pokazala da i sami adipociti

proizvode angiotenzinogen koji dijelom djeluje lokalno a dijelom odlazi u krvotok i pridonosi aktivnosti RAAS sustava (21). Osim navedenog hipertenziji pridonosi i sam porast perivaskularnog masnog tkiva koje ograničava sposobnost vazodilatacije (22). Pretilost uzrokuje i promjene na samom bubregu. Pojačana aktivnost RAAS sustava povećava apsorpciju natrija u bubrežnim tubulima a leptin, osim posredno, može na bubrege djelovati i izravno uzrokujući oksidativni stres (23).

#### **2.5.6. Lijekovi**

Lijekovi poput NSAID, oralnih kontraceptiva te anti-VEGF preparata mogu pridonijeti razvoju rezistentne hipertenzije. Istraživanja o djelovanju NSAID-a na krvni tlak nisu jednoznačna. Jedna meta-analiza je pokazala da NSAID dovode do porasta arterijskog krvnog tlaka za 5 mmHg kod pacijenata koji su imali kontroliranu hipertenziju dok kod pacijenata koji ne boluju od hipertenzije ne dolazi do promjena krvnog tlaka (24). Dva presječna istraživanja naprotiv nisu pronašla vezu između primjene NSAID-a i porasta krvnog tlaka (25,26). Ovakvi rezultati proizlaze i iz činjenice da postoje varijabilnosti među lijekovima koji pripadaju NSAID skupini. Važna saznanja o utjecaju oralnih kontraceptiva na krvni tlak dobivena su tijekom Nurses Health Study u kojoj je 60000 normotenzivnih žena praćeno tijekom 4 godine. Na kraju istraživanja žene koje su uzimale oralne kontraceptive imale su 80%-tni rizik razvoja hipertenzije (27). Dokazano je i da kod žena koje boluju od hipertenzije, oralni kontraceptivi dovode do slabljenja kontrole krvnog tlaka te mogućeg razvoja rezistentne hipertenzije (28). Kombinirana oralna kontracepcija (prostaglandin i estradiol) ima najveći utjecaj na porast krvnog tlaka dok kontraceptivi koji sadrže

samo prostaglandin imaju slabiji učinak (29). Anti-VEGF lijekovi, poput bvacizumaba, koriste se u liječenju nekih malignih bolesti. Kod 20-30% pacijenata liječenih bevacizumabom pojavila se hipertenzija (30). Potrebna su daljna istraživanja o načinu na koji ovi lijekovi uzrokuju hipertenziju kako bi se omogućila odgovarajuća kontrola krvnog tlaka promjenjivog anti VEGF lijekovima.

### **2.5.7. Šećerna bolest i hipertenzija**

Prevalencija rezistentne hipertenzije kod osoba oboljelih od šećerne bolesti tip 2 kreće se između 10-15% što je jednako prevalenciji rezistentne hipertenzije u općoj populaciji (31). Ipak pacijenti sa šećernom bolesti tipa 2 koji imaju rezistentu hipertenziju razvijaju teže komplikacije od onih pacijenta sa šećernom bolesti koji imaju kontroliranu hipertenziju (32,33). To se odnosi na mikrovaskularne komplikacije koje uključuju retinopatiju, neuropatiju i kroničnu bubrežnu bolest ali i na češću pojavu kardiovaskularnih događaja (34,35). Promjene koje se javljaju u bubregu su uzrok i posljedica hipertenzije kod šećerne bolesti. Inzulinska rezistencija ima najznačajniju patofiziološku ulogu u pojavi mikrovaskularne disfunkcije, promjena u bubregu te posljedične hipertenzije.



## **2.6. Dijagnostička obrada pacijenta s rezistentnom hipertenzijom**

Kada sumnjamo na rezistentnu hipertenziju kod pacijenta, važno je isključiti pseudorezistentnu hipertenziju. Prvo je potrebno pravilno izmjeriti krvni tlak a potom utvrditi da li pacijent uopće uzima propisanu antihipertenzivnu terapiju i da li je ona propisana u odgovarajućoj dozi. Pravilno mjerenje tlaka uključuje mjerenje 5 minuta nakon što je pacijent mirno sjedio, mjeri se na razini srca, orukavnica na nadlaktici (tkz.manžeta) mora obuhvaćati 80% nadlaktice te se mjeri tlak na obje ruke. Tlak se mora izmjeriti najmanje dva puta a kao konačna vrijednost krvnog tlaka uzima se srednja vrijednost mjerenja (36). Detaljna anamneza i fizikalni pregled od ključne su važnosti kod dijagnostike rezistentne hipertenzije jer se njima mogu otkriti simptomi koji upućuju na sekundarne uzroke. U tom slučaju potrebna je odgovarajuća daljna obrada.

### **2.6.1. Biokemijske pretrage**

Kako je već spomenuto kronična bubrežna bolest može biti uzrok ali i posljedica rezistentne hipertenzije stoga je važno odrediti koncentraciju serumskog kreatinina, procjenu glomerularne filtracije, razinu proteina u mokraći, razinu albumina u mokraći (normalna vrijednost <30mg/L) tj. mikroalbuminuriju (albumini u mokraći >30mg/L) (4). U slučaju patoloških nalaza potreban je pregled bubrega ultrazvukom (4). Potrebno je odrediti koncentraciju elektrolita tj. serumskog natrija, kalija, kalcija, razine glikemije, urate, lipidogram (4). Kod sumnje na sekundarnu hipertenziju uzrokovane primarnim hiperadosteronizma potrebno je odrediti koncentraciju aldosterona i omjer aldosterona i renina te dodatne pretrage (8).

### **2.6.2. Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka**

Za dijagozu rezistentne hipertenzije, isključenje hipertenzije bijele kute, evaluaciju i daljnje praćenje pacijenata s rezistentnom hipertenzijom, kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT) kroz 24-sata je od neizmjernog značaja (37). Ukoliko je izmjereni tlak u ordinaciji iznad 140/90 mmHg, a KMAT-om izmjereni tlak ispod ovih vrijednosti, zaključujemo kako se radi o učinku bijele kute odnosno hipertenziji bijele kute. Prevalencija hipertenzije bijele kute je oko 15%, iako nju možemo isključiti KMAT-om, taj podatak je važan jer takvi pacijenti ipak imaju povećan rizik od razvoja hipertenzije kasnije tijekom života (38). Važnost KMAT-a je u tome što omogućuje mjerenje krvnog tlaka noću, ako krvni tlak noću padne za više od 10% u odnosu na srednju vrijednost tlaka tijekom dana pacijente svrstavamo u skupinu dipper-a, a ako je sniženje manje od 10% pripadaju u skupinu non-dipper-a (39). Non-dipper pacijenti u odnosu na dipper pacijente češće imaju hipertrofiju lijeve klijetke, veći rizik od infarkta miokarda te povećanu krutost arterijskih stijenki, odnosno viši kardiovaskularni rizik i time nepovoljniji ishod (39,40).

## **2.7. Liječenje rezistentne hipertenzije**

Liječenje hipertenzije uključuje promjenu životnog stila i farmakološku terapiju. Ciljne vrijednosti krvnog tlaka trebaju biti ispod 140/90 mmHg a za pacijente starije od 60 godina ciljne vrijednosti se preporučuju ukoliko su fragilni i gracilni ispod 150/90mmHg (41).

### **2.7.1. Nefarmakološko liječenje**

Pacijenti koji boluju od hipertenzije neovisno o njenom stupnju trebaju se pridržavati nefarmakoloških mjera liječenja. One uključuju smanjenje ili prestanak pušenja, smanjenje konzumacije alkohola, hranu s manjim udjelom soli, zdravi način prehrane, povećanje fizičke aktivnosti i gubitak tjelesne težine (4).

### **2.7.2. Farmakološko liječenje**

Temeljna terapija pacijenata s rezistentnom hipertenzijom uključuje blokadu reninsko-angiotenzisko-aldosteronskog sustava, kalcijski antagonist i diuretik. Lijekovi trebaju biti propisani u adekvatnoj dozi i odgovarajućim intervalima (42). Preporučuje se i uvođenje antagonista aldosterona u terapiju kao četvrti lijek (43). Beta blokatori se uvode kao peta linija osim ako prije nisu uvedeni u terapiju kao što je slučaj kod pacijenata s kongestivnim zatajenjem srca i/ili preboljelim infarktom miokarda (42). Najučinkovitijim aldosteronskim antagonistom pokazao se spirinolakton (44). Kod pacijenata koji uzimaju spirinolakton treba pratiti serumsku koncentraciju kalija, pogotovo kod onih koji u terapiji uzimaju ACEi/ARB i onih koji imaju kroničnu bubražnu bolest jer postoji opasnost od povišene razine kalija u krvi odnosno hiperkalemije. Eplerenon je antagonist aldosteronskih receptora koji se koristi kako

alternativa spironolaktonu kod pacijenata kojima spironolakton uzrokuje nuspojave poput ginekomastije i spolne disfunkcije (45). Kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti preporuča se korištenje tiazidnih diuretika među kojima je najučinkovitiji klortalidon (45,46). Kod pacijenata kod kojih je  $GFR < 30\text{mL/min}$  preporučaju se diuretici Henleove petlje.

### **2.7.3. Denervacija bubrežnih arterija**

Kateterska denervacija bubrežnih arterija minimalno je invazivna dodatna metoda liječenja rezistentne hipertenzije koja se izvodi selektivnom ablacijom aferentnih i eferentnih simpatičkih živčanih vlakana obiju bubrežnih arterija i na taj način modulira tonus simpatičkog živčanog sustava u selektivnih bolesnika s rezistentnom hipertenzijom(42). Prije postupka denervacije potrebno je potvrditi rezistentnu hipertenziju kontinuiranim mjerenjem tlaka tijekom 24 sata, isključiti prekomjerno uzimanje soli kao uzrok rezistencije (određivanjem razine natrija u 24 h mokraći) kao i potvrditi anatomske pogodnosti za postupak i te potvrditi suradljivost mjerenjem razine lijekova u krvi/mokraći (47). Odnosno prije postupka potrebno je isključiti sekundarnu hipertenziju i pseudorezistenciju i utvrditi suradljivost pacijenta. Danas se u odabiru pacijenta za postupak denervacije preporučuje odrediti krutost žila mjerenjem PWV jer je povišen PWV povezan sa slabijim odgovorom na postupak denervacije bubrežnih arterija (48). Aktivnost simpatikusa ima utjecaj na povećanje inzulinske rezistencije, pogoršanjem bubrežne funkcije i OSA sindromom, stoga postupak denervacije ima dodatni pozitivan učinak na pridružene bolesti poput šećerne bolesti, kronične bubrežne bolesti i OSA sindroma (49,50,51,52).

### **3. CENTRALNI KRVNI TLAK**

Centralni krvni tlak je tlak mjereno na području centralnih arterija što to uključuje aortu i zajedničku karotidnu arteriju. Njegov porast može dovesti do patoloških promjena na brojnim organima (53). Centralni krvni tlak važan je indikator budućih kardiovaskularnih događaja i oštećenja ciljnih organa kod pacijenata s rezistentnom hipertenzijom koji su pod velikim rizikom od kardijalnog i bubrežnog morbiditeta (54). Promjene u cerebralnom krvotoku koje urokuje povišeni centralni krvni tlak dovode do remodeliranja velikih i malih arterija mozga čime raste rizik od cerebrovaskularnih incidenata. Dovodi i do povećanja mase lijevog ventrikula što smanjuje koronarni protok krvi i povećava rizik od nastanka infarkta miokarda. Povećanje centralnog pulsno­g tlaka povezano je i s nastankom bubrežne disfunkcije (53).

#### **3.1. Mjerenje centralnog krvnog tlaka**

Razlikujemo invazivno i neinvazivno mjerenje centralnog krvnog tlaka. Invazivna metoda mjerenja izvodi se direktnim mjerenjem na vrhu katetera postavljenog unutar uzlaznog dijela aorte, te se izvodi tijekom otvorene operacije srca ili srčane kateterizacije. Zbog nemogućnosti korištenja invazivne metode u svakodnevnoj upotrebi bilo je potrebno osmisliti nove, neinvazivne postupke mjerenja centralnog krvnog tlaka. Najvažnije neinvazivne metode su metoda temeljena na transfernoj funkciji i kalibracijska metoda. Na tržištu postoji nekoliko uređaja, kao što je SphygmoCor, koji koriste transfernu funkciju i radijalni ili karotidni puls za procjenu centralnog krvnog tlaka (55,56). Transferna funkcija jest funkcija kojom se pulsni val, koji je periodični signal, rastavi na seriju sinus valova čije su frekvencije umnošci frekvencije srca. Njihovim zbrojem dobije se originalni signal (53). Kalibracijska

metoda temelji se na opažanju da je srednja vrijednost krvnog tlaka ista u centralnim i perifernim arterijama. Srednja vrijednost krvnog tlaka procijenjena aplanacijskom tonometrijom zajedničke karotidne arterije kalibrira se korištenjem srednje vrijednosti krvnog tlaka dobivenog na razini brahijalne arterije. Potom se izračuna vrijednost karotidnog odnosno centralnog tlaka (57).

### **3.2. Krutost arterijske stijenke**

Krutost stijenki centralnih arterija razlikuje se od onih smještenih periferno. Najvažniji čimbenici koji utječu na krutost stijenki su starenje, krvni tlak te određene genetske predispozicije (53). Povećanje krutosti stijenke većinom je uzrokovano promjenama u srednjem sloju arterijske stijenke koji se još naziva i media. Media se sastoji od glatkih mišićnih stanica i ekstracelularnog matriksa u kojem se nalaze kolagenska i elastična vlakna. Te glavne komponente medije su i u međusobnoj mehaničkoj interakciji koja također pridonosi cjelovitosti stijenke (59). Dugotrajna hipertenzija i starenje dovode do fragmentacije i promjene elastičnih vlakana te do reorganizacije same medije utjecajem na interakciju komponenti (58).

### **3.3. Mjerenje krutosti arterijske stijenke**

Zlatni standard mjerenja krutosti arterijske stijenke je brzina pulsog vala PWV. Mjeri se kao omjer vremene i udaljenosti koju pulsni val prođe u tom vremenu. Najčešće se koristi udaljenost između zajedničke karotidne i zajedničke femoralne arterije simultano na obe strane tijela. Rijeđe se koristi udaljenost između brahijalne i stražnje tibijalne arterije. Uređaji za mjerenje PWV svrstavaju se u četiri skupine prema osnovnom principu rada. U prvu skupinu spadaju oni koji djeluju na principu

tonometrije tu spada i SphygmoCor koji se koristi za mjerenje centralnog krvnog tlaka. Osim njih koriste se i uređaji koji oscilometrijski mjere PWV pomoću manžeta postavljenih na vrat ili na gležanj ili na nadlakticu (60,61). Koristi se i Doppler ultrazvuk i MR ali nisu praktični u svakodnevnoj upotrebi za izračun krutosti arterijske stijenke.

### **3.4. Patofiziologija promjene krutosti arterijske stijenke**

Na krutost arterijske stijenke bilo koje žile primarno utječe starenje i porast perifernog krvnog tlaka, dok porast centralnog krvnog tlaka primarno utječe na promjene na aorti i karotidnim arterijama. Osim navedenih važni patofiziološki čimbenici promjena, u smislu povećanja krutosti stijenke, su i porast koncentracije kolesterola, pušenje, hiperglikemija te povišena aktivnost simpatikusa (tipično kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, bolesnika sa šećernom bolesti) koji može utjecati izravno ili neizravno. Izravan utjecaj simpatikusa odnosi se na njegov učinak na tonus preko glatkih mišićnih stanica. Simpatikus pak neizravno utječe na krutost žila putem kontrole srčane frekvencije (62). Dva su načina kojima se opisuje krutost žila a to su rastezljivost i popustljivost. Rastezljivost se odnosi na relativnu promjenu poprečnog presjeka žile pod utjecajem promjene tlaka unutar žile. Popustljivost označava apsolutnu promjenu poprečnog presjeka žile pod utjecajem promjene tlaka (63).

### **3.5. Visoki centralni krvni tlak kao uzrok kardiovaskularnih događaja**

Centralni tlak pulsa bolji je prediktor kardiovaskularnih incidenata od krvnog tlaka izmjenjenog na razini brahijalne arterije. Porastom centralnog tlaka pulsa za 10mmHg povećava se rizik od kardiovaskularnih događaja za 15% dok se porastom brahijalnog tlaka pulsa za 10mmHg taj rizik povećava za 10% (64). Povećanje krutosti arterijske stijenke dovodi do porasta centralnog sistoličkog krvnog tlaka a on dovodi do razgradnje elastičnih vlakana medie i utječe na porast krutosti arterijske stijenke. Takav začarani krug dovodi do brojnih negativnih posljedica. Porast centralnog sistoličkog krvnog tlaka dovodi do porasta tlaka u lijevom ventrikulu i zbog toga dolazi do hipertrofije srčanog mišića (miokarda). Istovremeno dolazi do pada centralnog dijastoličkog krvnog tlaka odnosno do porasta centralnog tlaka pulsa. To uzrokuje smanjenje koronarne perfuzije koja dodatno opada hipertrofijom miokarda te zbog subendokardijalne ishemije raste rizik od nastanka akutnog koronarnog sindroma. Osim toga razvija se dijastolička disfunkcija, koja je nedovoljno prepoznata kao čimbenik hipertenzivnog remodeliranja srca (65). Sam porast centralnog tlaka pulsa značajan je uzročnik oštećenja arterija mozga time i nastanka cerebrovaskularnog incidenta (66).



### 3.6. Farmakodinamika centralnog krvnog tlaka

Antihipertenzivni lijekovi mogu imati različiti učinak na sniženje centralnog krvnog tlaka u odnosu na sniženje perifernog krvnog tlaka. Nekoliko je randomiziranih kliničkih ispitivanja pokazalo značajnu razliku u utjecaju beta blokatora (generalno) i ACEi na centralni krvni tlak. Iako su obje skupine antihipertenzivnih lijekova jednako snizila periferni krvni tlak skupina ACEi uzrokovala je i značajan pad centralnog krvnog tlaka dok su beta blokatori imali nikakav ili vrlo slabi učinak na centralni krvni tlak (67,68). Ovakav učinak na smanjenje centralnog krvnog tlak objašnjava se time što beta blokatori dovode do porasta refleksije pulsog vala u arterijskom stablu odnosno porasta „afterloada“ lijevog ventrikula (69). Mjerenje centralnog krvnog tlaka u skupini bolesnika s rezistentnom hipertenzijom preporuča se kao metoda izbora visoko rizične skupine bolesnika (70).

#### 4. ZAKLJUČAK

Tijekom obrade rezistentne hipertenzije potrebno je isključiti sekundarne uzroke te pseudorezistentnu hipertenziju. Prema istraživanjima najvažniji uzrok pseudorezistentne hipertenzije je neadekvatno uzimanje terapije. Gotovo svi pacijenti koji boluju od rezistentne hipertenzije imaju i brojne druge komorbiditete stoga je u obradi nužna procjena oštećenja organa. Za liječenje rezistentne hipertenzije uz nefarmakološko i farmakološko liječenje obećavajuća je primjena dodatne metode kontrole rezistentne hipertenzije odnosno renalne denervacije no u skupini selekcioniranih bolesnika. Centralni krvni tlak važan je pokazatelj budućih kardiovaskularnih događaja i oštećenja ciljnih organa u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom.

## **5. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici, prof.dr.sc. Ingrid Prkačin, na savjetima, dostupnosti u svakom trenutku i velikoj pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima, Antoneli i Jadranku, na njihovoj bezgraničnoj podršci strpljenju i ljubavi.

## 6. LITERATURA

1. Calhoun D, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. 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(25):510-526.
2. Wolf-Maier K1, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289(18):2363-2369.
3. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, De la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical Features of 8295 Patients With Resistant Hypertension Classified on the Basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension*. 2011;57:898–902.
4. Yaxley JP, Thambar SV. Resistant hypertension: an approach to management in primary care. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(2):193–199.
5. Kleinert HD, Harshfield GA, Pickering TG, Devereux RB, Sullivan PA, Marion RM, Mallory WK, Laragh JH. What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension? *Hypertension*. 1984;6:574–578.
6. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(4):e5641. doi: 10.1097/MD.0000000000005641
7. Setaro J, Black H. Refractory hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:543–7.
8. Faselis C, Doumas M, Papademetriou V. Common Secondary Causes of Resistant Hypertension and Rational for Treatment. *Int J Hypertens*. 2011;17

9. Czarina Acelajado M, Calhoun DA. Aldosteronism and Resistant Hypertension. *Int J Hypertens*. 2011; 2011: 817-837.
10. Singer GM, Izhar M, Black HR. Goal-oriented hypertension management: translating clinical trials to practice. *Hypertension*. 2002;40:464-469.
11. Zeier M. ACE Inhibitors and ARB in Chronic Kidney Disease: What Has to Be Considered. *Dtsch Med Wochenschr*. 2018;143(12):880-885  
doi:10.1055/a-0549-9662
12. Aqel RA, Zoghbi GJ, Baldwin SA. Prevalence of renal artery stenosis in high-risk veterans referred to cardiac catheterization. *J Hypertens*. 2003;21(6):1157–1162.
13. Tumelero RT, Duda NT, Tognon AP, Thiesen M. Prevalence of renal artery stenosis in 1,656 patients who have undergone cardiac catheterization. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2006;87(3):213-253.
14. Goncalves SC, Martinez D, Gus M. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-1862.
15. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50(2):417-423.
16. Alajmi M, Mulgrew AT, Foxet J. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2007;185(2):67-72.
17. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *Journal of Human Hypertension*. 2010;24(8):532-537.

18. Moser M, Cushman W, Handler J. Resistant or difficult-to-treat hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*. 2006;8(6):434-440.
19. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham offspring study. *Prev Med (Baltim)*. 1987;16(2):235-51.
20. Rahmouni K, Correia M, Haynes WG, Mark AL. Obesity-Associated Hypertension. 2004;45:9-14.
21. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM i sur. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J*. 2001;15: 2727-2729.
22. Verlohren S, Dubrovskaja G, Tsang SY, Essin K, Luft FC, Huang Y, i sur. Visceral periadventitial adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries. *Hypertension*. 2004;44: 271-276.
23. Beltowski J, Wojcicka G, Marciniak A, Jamroz A. Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension. *Life Sci*. 2004;74: 2987-3000.
24. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A metaanalysis. *Annals of Internal Medicine*. 1994;121:289-300.
25. Chrischilles EA, Wallace RB. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and blood pressure in an elderly population. *Journals of Gerontology*. 1993;48:91-96.
26. Johnson AG, Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1993;35:455-459.

27. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE i sur. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996;94:483-489.
28. Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception*. 2003;67:19-24.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions: clinical management guidelines for obstetrician –gynecologists. *Obstetrics&Gynecology*. 2006;107:1453-1472.
30. Verheul HMW, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nature Reviews Cancer*. 2007;7:475-485.
31. Ciobanu DM, Kilfiger H, Apan B, Roman G, Veresiu IA. Resistant hypertension in type 2 diabetes: prevalence and patients characteristics. *Clujul Med*. 2015;88(3):327–332 doi: 10.15386/cjmed-441.
32. Solini A, Zoppini G, Orsi E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, i sur. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. *J Hypertens*. 2014;32(12):2401-2410.
33. Struijs JN, Baan CA, Schellevis FG, Westert GP, van den Bos GA. Comorbidity in patients with diabetes mellitus: impact on medical health care utilization. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:84.
34. Alonso-Morán E, Orueta JF, Fraile Esteban JI, Arteagoitia Axpe JM, Marqués González ML, Toro Polanco N, i sur. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health*. 2014;14:1059.

35. Liu Z, Fu C, Wang W, Xu B. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients - a cross-sectional hospital based survey in urban China. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:62.
36. Pickering T.G., Hall J.E., Appel, L.J., Falck B.E., Graves J., Hill M.N. American Heart Association Council on High Blood Pressure Research Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association. Part 2: Blood Pressure Measurement in Experimental Animals: A Statement for Recommendations for Blood Pressure Measurement in Experimental Animals. *Circulation*. 2005;111:697–716.
37. Moser M, Setaro J. Resistant or Difficult-to-Control Hypertension. *N Engl J Med*. 2006;355:354.
38. Martin CA, McGrath BP. White-coat hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(1):22-29.
39. Chen Y, Liu JH, Zhen Z, Zuo Y, Lin Q, Mingya L, et al. Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension. *J Investig Med*. 2018; 66(2): 319–324.
40. Cicek Y, Durakoglugil ME, Kocaman SA, et al. Non-dipping pattern in untreated hypertensive patients is related to increased pulse wave velocity independent of raised nocturnal blood pressure. *Blood Press* 2013;22:34–38.
41. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5; 311(5):507-20.
42. Jakopović MM, Ivošević A, Stanković M, Prkačin I. Cardiovascular Outcomes and Potential Long-term Benefits of Renal Denervation in Patients with



Resistant Hypertension. *Cardiol Croat.* 2018;13(9-10):277-282.

doi:10.15836/ccar2018.277

43. Ghofrani H, Weaver FA, Nadim MK. Resistant hypertension: medical management and alternative therapies. *Cardiol Clin.* 2015;33(1):75-87.
44. Engbaek M, Hjerrild M, Hallas J, Jacobsen IA. The effect of low-dose spironolactone on resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:290-294.
45. Kovačević I. Rezistentna hipertenzija i hipertenzivna kriza. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet;2017.
46. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD: Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension.* 2012;59:1104–1109.
47. Roush GC, Holford TR, Guddati AK: Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: Systematic review and network meta-analyses. *Hypertension.* 2012;59:1110–1117.
48. de Jager RL, van Maarseveen EM, Bots ML, Blankestijn PJ; SYMPATHY investigators. Medication adherence in patients with apparent resistant hypertension: finding from the SYMPATHY trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(1):18-24.
49. Okon T, Röhnert K, Stiermaier T, Rommel KP, Müller U, Fengler K i sur. Invasive aortic pulse wave velocity as a marker for arterial stiffness predicts outcome of renal sympathetic denervation. *EuroIntervention.* 2016;12(5):e684-92.

50. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt Mc, i sur. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2011;123(18):1940-1946.
51. Ruilope LM, Bakris GL. Renal function and target organ damage in hypertension. *Eu Heart J*. 2011;32(13):1599-1604.
52. Kario K, Bhatt DL, Kandzari DE, Brar S, Flack JM, Gilbert C, i sur. Impact of Renal Denervation on Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension – Insights From the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Circ J*. 2016;80(6):1404-1412.
53. Laurent S, Cockcroft J, Boutouyrie P, De Backer T, Mahieu D, Filipovsky J i sur., ur. *Central aortic blood pressure*. 1. izd. Paris: Elsevier; 2008.
54. Varahabhatla V, Prkačin I, Fekete P, Fidri P. The importance of Pulse wave velocity and Central blood pressure measurement in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct; 36:e237.  
doi:10.1097/01.hjh.0000548970.43868.27
55. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, Wang JG, Wilkinson IB, Williams B, Vlachopoulos C. Central Blood Pressure Measurements and Antihypertensive Therapy. *Hypertension*. 2007;50:154-160
56. Kelly R, Hayward C, Ganis J, Daley J, Avolio A, O'Rourke M. Non-invasive registration of the arterial pressure pulse waveform using high-fidelity applanation tonometry. *J Vasc Med Biol*. 1989;3:142-149.
57. Bos WJ, Verrij E, Vincent HH, Westerhof BE, Parati G, van Montfrans GA. How to assess mean blood pressure properly at the brachial artery level. *J Hypertens*. 2007;25:751-755.

58. Safar ME, Lacolley P. Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H1-7
59. Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension.* 2000;36:312-8.
60. Townsend R, Wilkinson IB, Schiffrin E, Avolio AP, Chirinos A, Cockcroft J. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. *Hypertension.* 2015; 66(3): 698–722.
61. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012; 30 (3): 445–448.
62. Giannattasio C, Failla M, Lucchina S, Zazzeron C, Scotti V, Capra A, et al. Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans. *Hypertension.* 2005;45:608-611
63. Hall JE, Guyton AC. *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
64. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease, and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension.* 2007;50:197-203
65. Mottram PM, Haluska BA, Leano R, Carlier S, Case C, Marwick TH. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. *Heart.* 2005;91:1551-1556.

66. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*. 2005;46:200-204.
67. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113(9):1213-1225.
68. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001;38(4):922-926.
69. Deary AJ, Schumann AL, Murfet H, Haydock S, Foo RS, Brown MJ. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and neuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin Sci*. 2002;103(5):493-9.
70. Varahabhatla V, Golub A, Pezic M, Fekete P, Fidri P, Prkacin I. Central Blood pressure and pulse wave velocity in patients with resistant hypertension. *Signa Vitae* 2018;14:28-30.

## 7. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Tina Marketin

Datum rođenja: 22.06.1994.

Mjesto rođenja: Zagreb

### OBRAZOVANJE

2013.-2019. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2009.-2013. Klasična gimnazija Ivana Pavla II. Zadar

2001.-2009. Osnovna škola Pakoštane

### CERTIFIKATI I PRIZNANJA

2014. Dekanova nagrada

2016. BLS/AED certifikat

