

# Kontrolirana i nekontrolirana rezistentna hipertenzija

---

**Kolić, Marko**

**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:105:086751>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2021-11-27**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marko Kolić**

**Kontrolirana i nekontrolirana rezistentna  
hipertenzija**

**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 na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## **POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU**

SKT – sistolički krvni tlak

DKT – dijastolički krvni tlak

KT – krvni tlak

RH – rezistentna hipertenzija

KRH – kontrolirana rezistentna hipertenzija

NKRH – nekontrolirana rezistentna hipertenzija

OSA – obstructive sleep apnea

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sustav

ANP – atrijski natriuretski peptid

BNP – moždani natriuretski peptid

KMAT – kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka

SMAT – samostalno mjerenje arterijskog tlaka

ITM – indeks tjelesne mase

ABPM – ambulatory blood pressure monitoring

HBPM – home blood pressure monitoring

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1	UVOD .....	1
2	REZISTENTNA HIPERTENZIJA - OPĆENITO .....	1
2.1	DEFINICIJA .....	1
2.2	PREVALENCIJA .....	2
2.3	PROGNOZA .....	2
2.4	PSEUDOREZISTENCIJA .....	3
2.5	ČIMBENICI KOJI PRIDONOSE REZISTENCIJI HIPERTENZIJE NA TERAPIJU .....	3
2.6	SEKUNDARNI UZROCI HIPERTENZIJE .....	5
2.6.1	OSA SINDROM .....	5
2.6.2	PRIMARNI ALDOSTERONIZAM .....	6
2.6.3	KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST .....	6
2.6.4	STENOZA BUBREŽNE ARTERIJE .....	6
2.6.5	DIJABETES .....	7
2.6.6	CUSHINGOV SINDROM .....	7
3	KONTROLIRANA I NEKONTROLIRANA REZISTENTNA HIPERTENZIJA – ISTA ILI RAZLIČITA STVAR? .	8
3.1	PATOFIZIOLOGIJA .....	8
3.2	KLINIČKE RAZLIKE .....	9
3.3	MOGUĆE RAZLIKE U TERAPIJI .....	10
4	DIJAGNOSTIKA REZISTENTNE HIPERTENZIJE .....	11
4.1	KONTINUIRANO MJERENJE KRVNOG TLAKA .....	12
4.2	LABORATORIJSKE I SLIKOVNE PRETRAGE .....	13
5	LIJEČENJE REZISTENTNE HIPERTENZIJE .....	13
5.1	NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE .....	13
5.2	FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE .....	14
5.3	RENALNA DENERVACIJA .....	15
5.4	STIMULACIJA KAROTIDNIH BARORECEPTORA .....	16
6	LITERATURA .....	17
7	ŽIVOTOPIS .....	26
8	ZAHVALE .....	27

# SAŽETAK

## Kontrolirana i nekontrolirana rezistentna hipertenzija

Marko Kolić

Arterijska hipertenzija jedna je od najčešćih kroničnih bolesti populacije te glavni prediktor povišenog kardiovaskularnog rizika. Rezistentna hipertenzija definira se kao stanje u kojem pacijenti unatoč primjeni tri različita antihipertenzivna lijeka od kojih je jedan diuretik ne postižu ciljane vrijednosti krvnog tlaka. Prevalencija rezistentne hipertenzije među hipertenzivnom populacijom iznosi čak 10-15 %. Za dijagnozu rezistentne hipertenzije potrebno je isključiti moguće sekundarne uzroke (opstruktivna „sleep apnea“, primarni hiperaldosteronizam, stenoza renalne arterije) i pseudorezistentnu hipertenziju (nepravilno mjerenje tlaka, efekt bijele kute i nesuradljivost pacijenata prilikom uzimanja antihipertenzivne terapije), te provesti 24-satno mjerenje krvnog tlaka. Rezistentna hipertenzija može se podijeliti na nekontroliranu i kontroliranu rezistentnu hipertenziju s obzirom na vrijednost krvnog tlaka i broj antihipertenziva u terapiji. Obje, i kontrolirana i nekontrolirana rezistentna hipertenzija su heterogeni i kompleksni sindromi koji se razlikuju po patofiziološkom mehanizmu nastanka i kliničkoj prezentaciji. Liječenje uključuje promjene životnih navika i farmakološku terapiju, a kod osoba kod kojih unatoč adekvatnoj terapiji krvni tlak ostaje iznad ciljnih vrijednosti treba razmotriti interventne metode liječenja poput renalne denervacije.

Ključne riječi: rezistentna hipertenzija, krvni tlak, renalna denervacija

## **SUMMARY**

### Controlled and uncontrolled resistant hypertension

Marko Kolić

Arterial hypertension is one of the most common chronic diseases and main predictor of high cardiovascular risk. Resistant hypertension is defined as a state in which blood pressure remains uncontrolled despite concurrent use of three antihypertensive drugs of which one should be diuretic. The prevalence of resistant hypertension within hypertensive population is even 10-15 %. In diagnostic procedure for resistant hypertension, possible secondary causes (obstructive sleep apnea, primary aldosteronism, renal artery stenosis) and pseudoresistant hypertension (inaccurate measurement of blood pressure, white coat effect, poor adherence to antihypertensive therapy) should be excluded, and also 24-hour ambulatory blood pressure monitoring should be conducted. Resistant hypertension is divided in two major groups according to blood pressure and number of drugs taken: controlled and uncontrolled resistant hypertension. Both controlled and uncontrolled resistant hypertension are heterogenic and complex syndromes which differentiate by pathophysiological mechanism of disease and clinical expression. Treatment strategy includes lifestyle changes and antihypertensive therapy, but if blood pressure remains uncontrolled renal denervation therapy should be considered.

Key words: resistant hypertension, blood pressure, renal denervation

## 1 UVOD

Arterijska hipertenzija danas smatra se vodećim svjetskim faktorom rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja, invalidnosti i smrti. Prema smjernicama definira se kao vrijednost sistoličkog krvnog tlaka (SKT)  $\geq 140$  mm Hg i/ili dijastoličkog krvnog tlaka (DKT)  $\geq 90$  mm Hg. Čak i uz poboljšanje svjesnosti oko arterijske hipertenzije i terapiji iste u zadnja tri desetljeća, određeni udio hipertenzivnih pacijenata, unatoč savjesnom liječenju, ne postiže ciljne vrijednosti krvnog tlaka uz primjenu 3 antihipertenzivna lijeka ili zahtijevaju primjenu  $\geq 4$  lijeka u terapiji. Za tu populaciju kažemo kako ima arterijsku hipertenziju rezistentnu na terapiju koja pridonosi oštećenju ciljnih organa i smrtnosti u tih pacijenata.(1)

Rezistentna hipertenzija (RH) može se podijeliti na kontroliranu i nekontroliranu rezistentnu hipertenziju s obzirom na broj lijekova koji se uzimaju u terapiji i regulaciju krvnog tlaka (KT). Obje, i kontrolirana i nekontrolirana RH kompleksni su sindromi, ali istovremeno se razlikuju u mehanizmu nastanka i kliničkoj prezentaciji, te ih prema tome treba razlikovati.(2)

## 2 REZIDENTNA HIPERTENZIJA - OPĆENITO

### 2.1 DEFINICIJA

Rezistentna hipertenzija definira se kao povišeni KT koji ostaje iznad ciljne razine od 140/90 mm Hg unatoč stalnoj primjeni 3 različita antihipertenziva u optimalnoj, odnosno maksimalnoj dozi, od kojih je jedan diuretik. Definicija RH uključuje i pacijente čija vrijednost krvnog tlaka postiže ciljne vrijednosti kod primjene  $\geq 4$  antihipertenziva, te se to stanje naziva kontrolirana rezistentna hipertenzija (KRH). Prema tome pojam RH uključuje hipertenziju i s kontroliranim i nekontroliranim KT što uvjetuje broj korištenih antihipertenziva u terapiji.(3)



Ciljna razina KT od 140/90 mm Hg odnosi se na pacijente bez dodatnog kardiovaskularnog rizika. Za pacijente sa dijagnosticiranom šećernom bolesti tipa 2 preporučuju se ciljne vrijednosti ispod 140/85 mm Hg, dok se vrijednost ciljnog tlaka ispod 130/80 mm Hg preporučuju u određenih pacijenata i pacijenata sa dijagnosticiranom šećernom bolesti tipa 1.(4)

## 2.2 PREVALENCIJA

Točna prevalencija RH u hipertenzivnih pacijenata ili u općoj populaciji nije jasno određena no smatra se kako nije rijedak problem. Precizna procjena njene prevalencije zahtjevnija je zbog nedostatka dobro dizajnirane velike kohortne prospektivne studije koja bi uključivala populaciju hipertenzivnih pacijenata na odgovarajućoj antihipertenzivnoj terapiji koja uključuje 3 lijeka od kojih je jedan diuretik(3,5). Unatoč tome, smatra se kako se prevalencija RH među hipertenzivnom populacijom kreće između 10-15%.(6,7)

## 2.3 PROGNOZA

Prognoza pacijenata s RH za razliku od onih koji postižu ciljne vrijednosti KT nije točno definirana. Ipak određene studije sugeriraju kako dugoročni efekti RH uvjetuju nepovoljnu prognozu u pacijenata u kojih su vrijednosti KT neadekvatno regulirane. Ta populacija povezana je s povišenim rizikom za razvoj kardiovaskularnih oboljenja koja uključuju cerebrovaskularni infarkt, infarkt miokarda, zatajenje bubrega i zatajenje srca, a isto tako povezani su sa starijom životnom dobi, pretilosti, dijabetesom, kroničnom bubrežnom bolesti i obstructive sleep apnea (OSA) sindromom.(8)

## 2.4 PSEUDOREZISTENCIJA

Rezistentna hipertenzija može biti stvarna ili prividna, te s obzirom na to ih treba i razlikovati. Glavna razlika između njih je u tome što je kod stvarne rezistencije liječenje adekvatno provedeno. Također, bitno ih je razlikovati jer pacijenti sa stvarnom RH zahtijevaju specifičan pristup u dijagnostici i liječenju, dok one s pseudorezistentnom hipertenzijom ne treba podvrgavati opsežnom dijagnostičkom i terapijskom postupku. Najčešći uzroci pseudorezistencije su neredovito uzimanje antihipertenzivne terapije, neadekvatno mjerenje krvnoga tlaka, te fenomen bijele kute.(9)

Neredovito uzimanje terapije možda je i najčešći uzrok pseudorezistencije. Istraživanja su pokazala da će 40% novodijagnosticiranih hipertoničara prestati uzimati terapiju godinu nakon postavljanja dijagnoze.(10) Tijekom desetogodišnjeg praćenja te brojke mogu doseći i do 60%.(11) Također ne treba zanemariti ni pogreške prilikom mjerenja KT. Najčešće su mjerenje tlaka bez davanja uputa pacijentu da prethodno sjedi u miru i tišini, te korištenje manžete premalih dimenzija.(12) Fenomen bijele kute odnosi se na pacijente kojima su vrijednosti KT izmjenjenog u ambulanti povišene u odnosu na vrijednosti KT mjerene kod kuće, a nemaju znakove oštećenja ciljnih organa ili mogu pokazivati znakove posturalne sinkope ili hipotenzije zbog prekomjernih doza antihipertenziva. Taj fenomen može se uočiti u 20-30% hipertenzivnih bolesnika.(3,13)

## 2.5 ČIMBENICI KOJI PRIDONOSE REZISTENCIJI HIPERTENZIJE NA TERAPIJU

Krvni tlak je većinom nereguliran na račun perzistentno povišenog SKT. U Framinghamskoj studiji među pacijentima na antihipertenzivnoj terapiji 90% njih je uspješno postići ciljnu vrijednost DKT <90 mm Hg za razliku od 49% njih koji su uspješni postići i ciljnu vrijednost SKT <140 mm Hg. Također, dokazano je kako je starija dob najznačajniji uzrok dispariteta u kontroli SKT za razliku od DKT.

Zaključeno je kako je starija dob najvažniji prediktor slabije kontrole KT tako što je dokazano kako ispitanici dobi >75 godina imaju vjerojatnost manju od 25% za postizanje ciljnih vrijednosti SKT za razliku od ispitanika dobi <60 godina.(14) Brojna istraživanja pokazala su određene karakteristike pacijenata s RH i njihovu povezanost s povećanim kardiovaskularnim rizikom i oštećenjem ciljnih organa. Tako su pacijenti s RH češće stariji, pušači i pretili.(15) Također kod tih pacijenata se češće mogu naći dislipidemija, šećerna bolest tipa 2, oštećena bubrežna funkcija, hipertrofija lijeve klijetke ili prethodni kardiovaskularni događaj.(16)

Pretilost uzrokuje teži stupanj hipertenzije, te zahtijeva uzimanje većeg broja antihipertenzivnih lijekova, a samim time povećava vjerojatnost da se neće uspostaviti ciljna vrijednost KT. Također su brojni pacijenti s RH istovremeno pretili.(17,18) Framinghamska studija je pokazala kako je u 78% muškaraca i 65% žena novodijagnosticirana hipertenzija uzrokovana pretilošću, te se za svakih 10 kg dobivene tjelesne mase SKT povisi za 4,5 mm Hg.(19) Sam patogenetski mehanizam kojim pretilost dovodi do hipertenzije nije poznat, ali postoje neke teorije. Mogući mehanizmi su pojačana reapsorpcija natrija u bubrežnim tubulima, pojačana aktivnost simpatičkog sustava i prekomjerna aktivacija RAAS.(20)

Prekomjerni unos soli, iako općenito učestao, posebno je čest u osoba sa RH, te je kod tih pacijenata izmjeren prosječan dnevni unos od 10 g.(18) Isti djeluje na način da izravno povisuje KT, a također smanjuje djelovanje većine antihipertenzivnih lijekova.(21,22)

Prekomjerni unos alkohola povezan je kako s povećanim rizikom za hipertenziju tako i s većom mogućnošću nastanka hipertenzije rezistentne na terapiju.(14) U jednoj studiji, pacijenti koji su prestali intenzivno konzumirati alkohol, uspjeli su smanjiti 24-satno ambulatorno mjeren SKT za 7.2 mm Hg, a DKT za 6.6 mm Hg.(23)

Nekoliko vrsta lijekova može utjecati na slabiju kontrolu tlaka te pridonijeti rezistenciji hipertenzije na terapiju. No, međutim učinak istih je strogo

individualan s obzirom na značajke samog pacijenta. Neki od njih su NSAID, glukokortikoidi, simpatikomimetici, oralni kontraceptivi, eritropoetin i ciklosporin.(14) No s obzirom na njihovu učestalu primjenu, NSAID vjerojatno najčešće pridonose slabijoj KT. Povezani su sa primjetnim povišenjem KT, a istovremeno smanjuju učinak nekih skupina antihipertenziva.(24)

## 2.6 SEKUNDARNI UZROCI HIPERTENZIJE

Prevalencija sekundarnih uzroka hipertenzije općenito je veća u pacijenata sa RH nego u populacije s hipertenzijom koja odgovara na terapiju i promjene životnog stila. Istraživanja pokazuju da se kod 5-10% pacijenata s RH zapravo radi o sekundarnom uzroku. Upravo iz toga podatka je bitno prepoznati određene znakove i simptome, obaviti nužne dijagnostičke postupke te uputiti pacijenta specijalistu.(25) Neki od češćih uzroka sekundarne hipertenzije su opstruktivna „sleep apnea“, primarni aldosteronizam, stenoza renalne arterije, kronična bolest bubrega i dijabetes. Od ostalih rjeđih uzroka u obzir dolaze Cushingov sindrom, hipertireoza, hipotireoza, feokromocitom, koarktacija aorte i hiperparatireoidizam.(26)

### 2.6.1 OSA SINDROM

Obstructive sleep apnea sindrom ili OSA sindrom jedan je od najčešćih uzroka sekundarne hipertenzije. Karakteriziraju je učestale opstruktivne apneje i hipopneje koje su uzrokovane kolapsom gornjih dišnih puteva tijekom spavanja.(27) Većina pacijenata sa OSA sindromom žali se na pretjeranu pospanost tokom dana, hrkanje, jutarnju glavobolju, manjak koncentracije i razdražljivost. Bolesnici često tijekom noći imaju promjene srčanog ritma u vidu tahikardije zbog pojačane aktivnosti simpatikusa i bradikardije zbog pojačanog tonusa vagusa.(28) U pacijenata koji boluju od OSA sindroma za razliku od onih koji nemaju OSA sindrom dokazane su značajno više razine angiotenzina II i aldosterona uz aktivaciju RAAS što vodi povišenoj razini

tlaka. Studije su pokazale da oko 50% hipertoničara ima OSA sindrom, te da čak 83% pacijenata s RH ima istovremeno OSA sindrom.(10,29)

### **2.6.2 PRIMARNI ALDOSTERONIZAM**

Aldosteron je mineralokortikoidni hormon kore nadbubrežne žlijezde koji preko distalnih tubula i sabirnih kanalića nefrona uzrokuje retenciju natrija i vode u organizmu te tako dovodi do hipervolemije i povišenja KT.(30) Primarni aldosteronizam ili Connov sindrom je stanje neprimjereno visoke sinteze aldosterona koja je neovisna o RAAS. Sindrom je karakteriziran arterijskom hipertenzijom, potisnutom reninskom aktivnošću i povećanom sekrecijom aldosterona.(31) Primarni aldosteronizam relativno je čest uzrok sekundarne hipertenzije s prevalencijom od 5-10%, a taj postotak je kod RH veći i iznosi i do 20%.(32–34) Praćenjem pacijenata s RH također je utvrđeno da se povišene razine aldosterona nalaze i u onih koji su pretili ili imaju OSA sindrom, iako se zapravo mehanizam kojim isti uzrokuju povišenu razinu aldosterona ne zna.(35,36)

### **2.6.3 KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST**

Kronična bubrežna bolest može istovremeno biti i uzrok i posljedica neadekvatno kontrolirane hipertenzije.(37) Rezistencija se kod tih pacijenata može pripisati povećanom intravaskularnom volumenu zbog retencije natrija i vode.(26) Jedno presječno istraživanje pokazalo je da manje od 15% pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću postigne ciljne vrijednosti tlaka od 130/80 mmHg unatoč primjeni 3 antihipertenzivna lijeka.(38)

### **2.6.4 STENOZA BUBREŽNE ARTERIJE**

Studijama je pokazano da je renovaskularna bolest jedan od najčešćih uzroka sekundarne hipertenzije, pogotovo kod starijih pacijenata s učestalošću od 35%. Sama posljedica stenoze renalne arterije je aktivacija RAAS te retencija

tekućine. (26) Najčešći oblik stenozе renalnih arterija je aterosklerotska renovaskularna bolest a pojavljuje se u 90% slučajeva.(39) Rizični faktori za razvoj renovaskularne bolesti su pušenje, starija dob i periferna arterijska bolest. Fibromuskularna bolest renalnih arterija nije tako učestala, nađe se u preostalih 10% slučajeva pretežno kod žena mlađih od 50 godina ali je istovremeno jedan od najčešćih uzroka sekundarne hipertenzije kod djece i mladih odraslih osoba.(40)

### **2.6.5 DIJABETES**

Šećerna bolest tip 2 čest je komorbiditet arterijske hipertenzije i rizični čimbenik za nastanak rezistencije na antihipertenzivnu terapiju, a isto tako utječe na povećanje kardiovaskularnog rizika. Inzulinska rezistencija ima bitnu ulogu u razvoju rezistentne hipertenzije, a dokazan je i patofiziološki mehanizam kojim ista dovodi do mikrovaskularne endotelne disfunkcije, smanjene koncentracije NO, promjena u bubregu te posljedične hipertenzije.(41,42)

### **2.6.6 CUSHINGOV SINDROM**

Cushingov sindrom rijedak je sindrom koji zahvaća 0.1% populacije. Hipertenzija je veoma učestala i može se naći kod čak 80% pacijenata s Cushingovim sindromom. Pacijenti koji boluju od ovoga sindroma imaju karakterističan izgled tijela koji uključuje pretilost, crvenilo lica, vratnu grbu, dlakavost i ljubičaste strije.(43)

### **3 KONTROLIRANA I NEKONTROLIRANA REZISTENTNA HIPERTENZIJA – ISTA ILI RAZLIČITA STVAR?**

Sama nomenklatura koja se odnosi na RH pomalo je zbunjujuća, te tako uključuje nekoliko različitih naziva od koji su neki: hipertenzija koja se teško kontrolira, rezistentna hipertenzija, refraktorna hipertenzija, prava rezistentna hipertenzija, a često se znala zamijeniti i sa sekundarnom hipertenzijom.(2,44) Prema tome, bitno je RH podijeliti na nekontroliranu i kontroliranu, te ih razlikovati s obzirom na patofiziologiju, kliničke manifestacije, kardiovaskularni rizik i konačno određene razlike u pristupu samoj terapiji. Nekontrolirana rezistentna hipertenzija (NKRH) definira se kao KT koji ostaje iznad razine od 140/90 mmHg unatoč redovnoj primjeni  $\geq 3$  antihipertenzivna lijeka od kojih bi jedan trebao biti diuretik. S druge strane, kod pacijenata koji postižu ciljne vrijednosti krvnog tlaka ali uz primjenu  $\geq 4$  antihipertenziva u terapiji, govorimo o KRH. Uz njih je bitno spomenuti i refraktornu hipertenziju koja je zapravo ekstremni oblik nekontrolirane hipertenzije koja je karakterizirana uzimanjem  $\geq 5$  antihipertenziva.(26,45)

#### **3.1 PATOFIZIOLOGIJA**

Kontrolirana rezistentna hipertenzija, za razliku od NKRH, više ovisi o volumnom statusu pacijenata s obzirom na određene karakteristike poput: stalne retencije tekućine, prekomjernog unosa soli, hiperaldosteronizma i određene razine disfunkcije bubrega. Ova povezanost između volumnog statusa i povišenja KT dokazana je u nekoliko studija, a također uključuje povišene plazmatske i urinarne koncentracije aldosterona, supresiju aktivnosti renina u plazmi, promijenjen omjer aldosterona i renina, te povišene razine ANP i BNP pogotovo u pacijenata s visokim koncentracijama aldosterona.(33,46,47) Zbog svega navedenog u vezi patofiziologije KRH može se potvrditi korisnost uporabe diuretika u terapiji tih pacijenata.(48,49) S druge strane, pacijenti s NKRH osim povezanosti s volumnim statusom imaju dodatne patofiziološke mehanizme povišenja KT. Ti pacijenti karakterizirani su

hiperaktivnošću simpatičkog živčanog sustava koja je dokazana: mjerenjem metanefrina u 24-satnom urinu, povišenom frekvencijom srca u mirovanju, povećanom krutošću krvnih žila i povišenom arterijskom rezistencijom izvedenih iz brzine pulsog vala.(50) Uz prethodno navedene markere povišene simpatičke aktivnosti također faktori poput: hiperaldosteronizma, starije dobi, pretilosti, OSA sindroma, povišenih adipocitokina, endotelne disfunkcije, promijenjene aktivnosti metaloproteinaza 2 i 9 te genetičkih polimorfizama, isto tako održavaju razine KT povišenim čak i uz primjenu 4 ili više antihipertenzivnih lijekova.(27,46,51)

Prema svemu navedenom o patofiziologiji, ne smijemo poistovjetiti KRH i NKRH, budući da je nekontrolirana očito ekstremni podtip u pacijenata s RH. Budući da je dosad provedeno samo nekoliko studija u kojima se razmatra razlika u patofiziologiji između KRH i NKRH, u budućnosti je nužno provesti molekularne studije kako bi se genetički identificirali novi metabolički putevi ili kako bi se predvidio odgovor na određeni lijek s čime bi se omogućio razvoj novih antihipertenzivnih lijekova u terapiji RH.(52)

### 3.2 KLINIČKE RAZLIKE

Općenito gledajući pacijenti s RH imaju povećani rizik negativnih ishoda poput kronične bubrežne bolesti, infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog infarkta za razliku od populacije koja nema dijagnozu RH. Također imaju 6% veći ukupni rizik od smrtnosti. Nadalje, iako ne postoji mnogo studija koje ukazuju na razlike unutar podgrupa pacijenata s RH, KRH i NKRH, one koje su provedene ipak ukazuju na određene razlike. Pacijenti s NKRH, za razliku od onih s KRH su češće dijabetičari, imaju više razine serumske glukoze, ukupnog kolesterola i triglicerida. Također pacijenti s NKRH su češće pretili te prema tome su karakterizirani s povišenim indeksom tjelesne mase (ITM). Isto tako, pacijenti s NKRH pokazuju povišene razine mikroalbuminurije, oslabljenu diastoličku funkciju i ehokardiografski dokazan veći stupanj hipertrofije lijeve klijetke. S obzirom na kardiovaskularni rizik, uz sve već navedeno, pacijenti s NKRH imaju povišeni rizika razvoja bolesti koronarnih krvnih žila, cerebrovaskularnog



inzulta, periferne arterijske bolesti, zatajenja srca, težeg stupnja oštećenja bubrega i konačno veću ukupnu smrtnost za razliku od pacijenata s KRH.(53–55)

### 3.3 MOGUĆE RAZLIKE U TERAPIJI

Što se tiče antihipertenzivne terapije, bitno je naglasiti kako je primjećena veća prevalencija korištenja blokatora kalcijevih kanala u pacijenata s KRH, što upućuje na moguću bitnu ulogu ove grupe antihipertenzivnih lijekova u postizanju ciljnih vrijednosti KT. S druge strane ispitana je prevalencija korištenja blokatora mineralokortikoidnih receptora, u ovom slučaju spironolaktona za kojeg je dokazano kako ima bitnu ulogu u postizanju ciljnih vrijednosti KT u određenom postotku pacijenata s RH, te zapravo nije nađena razlika u prevalenciji korištenja istoga. Zapravo, kako ne postoji velik broj studija koje bi ukazale na prednost korištenja određenih skupina antihipertenzivnih lijekova u terapiji pojedinih podgrupa RH, nužno je provesti veće kohortne studije.(53,56)

Uz sve prethodno navedeno moguće je zaključiti kako se u podlozi pacijenata s NKRH nalazi drugačiji biološki mehanizam u patofiziologiji nastanka zbog kojeg imaju povišeni kardiovaskularni rizik i veću vjerojatnost oštećenja ciljnih organa za razliku od pacijenata s KRH. Prema tome, veoma je bitna pažljiva evaluacija i procjena rizika u identifikaciji pacijenata s NKRH što bi trebalo dovesti do boljeg razumijevanja i adekvatne terapije ove podgrupe RH.(57,58)

## 4 DIJAGNOSTIKA REZISTENTNE HIPERTENZIJE

Evaluacija pacijenata u kojih sumnjamo na mogućnost RH trebala bi biti usmjerena prema utvrđivanju stvarne RH, identifikaciji čimbenika koji pridonose rezistenciji na terapiju, uključujući sekundarne uzroke hipertenzije. Također je veoma bitno procijeniti uzimaju li pacijenti terapiju redovito i u optimalnim dozama, te koristiti ispravnu tehniku mjerenja KT radi isključenja pseudorezistencije. U većini slučajeva RH je multifaktorska bolest s obzirom na povezanost s pretilošću, prekomjernim unosom soli, OSA sindromom i kroničnom bubrežnom bolesti. Također treba napraviti procjenu kardiovaskularnog rizika i oštećenja ciljnih organa.(59)

Anamnestički podaci trebaju uključivati trajanje, ozbiljnost i progresiju hipertenzije i njenih komplikacija. Isto tako, potrebno je utvrditi redovito uzimanje terapije postavljanjem pitanja pacijentima koliko su oni uspješni u uzimanju terapije, uzeti u obzir nuspojave, dodatne troškove i neprilagođeno doziranje koji mogu biti faktori smanjenja suradljivosti pojedinca, a isto tako korisni mogu biti i heteroanamnestički podaci. Podaci o pospanosti tokom dana, glasnom hrkanju i apnejama mogu ukazivati na OSA sindrom, a prisutnost koronarne ili periferne aterosklerotske bolesti povećavaju vjerojatnost stenoze renalne arterije. Također, bitno je napraviti detaljan fizikalni pregled i kompletnu obradu.

Kao što je već gore navedeno, pravilna tehnika mjerenja KT veoma je bitna. KT se treba mjeriti na obje ruke nakon što je pacijent u miru 5 minuta sjedio u ordinaciji, potrebno je koristiti baždareni uređaj i manžetu prikladne veličine tako da obuhvaća 80% nadlaktice. Manžeta mora biti postavljena u razini srca, a tlak se mora mjeriti na obje ruke barem dva puta u razmaku od najmanje jedne minute i kao konačna vrijednost KT se uzima srednja vrijednost. Također, bitno je isključiti i pseudorezistenciju, a najbolje metode za to su kontinuirano mjerenje KT pomoću prijenosnog uređaja i samostalno mjerenje tlaka kod kuće, a važno je napraviti i određene laboratorijske pretrage.(60,61)

## 4.1 KONTINUIRANO MJERENJE KRVNOG TLAKA

Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) ili 24-satni holter tlaka ili kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT) najbolja je metoda za potvrdu RH te isključenje fenomena bijele kute. To je veoma bitno jer se procjenjuje da čak trećina pacijenata za koje se inicijalno misli da imaju RH zapravo ima fenomen bijele kute.(62,63) Kod te metode pacijent nosi prijenosnu napravu za mjerenje KT na nedominantnoj ruci tijekom perioda od 24 sata. KT se automatski mjeri svakih 15 minuta tokom dana i svakih 30 min tijekom noći te na taj način ukazuje na varijacije vrijednosti KT tijekom dnevnih aktivnosti i spavanja. Ako mjerenja metodom KMAT daju prosječne vrijednosti KT  $\geq 130/80$  mmHg ili prosječne dnevne  $\geq 135/85$  mmHg te prosječne noćne  $\geq 120/70$  mmHg, možemo utvrditi kako se radi o povišenom KT. Prema tome ako su mjerenja u ordinaciji iznad vrijednosti 140/90 mmHg, a metodom KMAT ispod gore navedenih vrijednosti možemo reći kako se radi o fenomenu bijele kute. Suprotno tome, ako su mjerenja u ordinaciji iznad vrijednosti 140/90 mmHg, a također i mjerenja metodom KMAT, sa velikom sigurnošću možemo potvrditi dijagnozu RH, uz zadovoljene i ostale kriterije.(61,62) Zapravo bitna vrijednost KMAT-a je mogućnost određivanja vrijednosti noćnog KT, te ako se noćni KT ne snizi za 10-20% dnevnih vrijednosti kažemo kako je pacijent non-dipper kod kojih je uvrđena veća prevalencija oštećenja ciljnih organa i veći rizik kardiovaskularnih incidenata.(64)

Za razliku od KMAT-a, kod home blood pressure monitoring (HBPM) metode ili samostalnog mjerenja arterijskog tlaka (SMAT) pacijent mjeri KT 7 dana zaredom samostalno ili uz pomoć članova obitelji ili medicinskog djelatnika. Tlak se mjeri dva puta ujutro i navečer s razmakom od 1-2 minute, te ako su vrijednosti mjerenja iznad 135/85 mmHg, možemo govoriti o dijagnozi RH, naravno uz zadovoljene ostale kriterije.(61)

## 4.2 LABORATORIJSKE I SLIKOVNE PRETRAGE

Biokemijska evaluacija RH trebala bi uključivati osnovni metabolički profil (natrij, kalij, kloridi, bikarbonati, glukoza, urea i kreatinin ), proteine u 24-satnom urinu, vrijednosti aldosterona i renina u plazmi, odnosno njihov omjer radi isključenja primarnog aldosteronizma, metanefrine i normetanefrine u 24-satnom urinu kod sumnje na feokromocitom, kortizol u 24-satnom urinu i deksametazonski test.(26,65) Također, bitno je naglasiti kako su mikroalbuminurija i smanjena glomerularna filtracija, pogotovo ispod 30 ml/min, prognostički pokazatelj povišenog kardiovaskularnog rizika.(66) Slikovne pretrage za utvrđivanje stenoze renalne arterije trebale bi biti primjenjene samo kod pacijenata kod kojih postoji opravdana sumnja na istu, odnosno kod mlađih pacijenata i žena kod sumnje na fibromuskularnu displaziju, te kod starijih pacijenata s povišenim rizikom za aterosklerotsku bolest. Tako kod utvrđene sumnje na stenozu treba napraviti dopler renalnih arterija, magnetsku rezonancu ili MSCT angiografiju.(4,26)

## 5 LIJEČENJE REZISTENTNE HIPERTENZIJE

### 5.1 NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Promjena životnog stila najbolja je prevencija nastanka arterijske hipertenzije, no isto tako ne bi trebala odgoditi početak farmakološke terapije u visokorizičnih pacijenata. Najčešće nefarmakološke mjere kojima bi trebalo educirati pacijente su: ograničen unos soli, umjerena konzumacija alkohola, smanjenje tjelesne mase, redovita tjelovježba, prestanak pušenja i općenito promjena načina prehrane.

Povišen unos soli podiže razinu KT povećanjem izvanstaničnog volumena i periferne vaskularne rezistencije. Prosječan unos soli u općoj populaciji iznosi

između 9 i 12 g/dan, a smanjenje unosa na 5 g/dan u hipertenzivne populacije ima za posljedicu sniženje SKT za 4-5 mm Hg, te se prema tome i preporuča dnevni unos od 5-6 g/dan. Umjerena konzumacija alkohola ne šteti, čak je i preporučena dok je prekomjerna konzumacija povezana sa povišenjem KT i kardiovaskularnog rizika. Preporučene dnevne količine alkohola kod muškaraca iznose 20-30 g, dok su kod žena niže i iznose 10-20 g. Također pacijenti s hipertenzijom trebali bi češće konzumirati voće, povrće, mliječne proizvode s niskom razinom masnoća te žitarice sa smanjenim udjelom zasićenih masnoća i kolesterola. Isto tako preporučuje se smanjenje tjelesne mase do razine ITM od 25 kg/m<sup>2</sup> i smanjenje opsega struka na <102 cm u muškaraca i <88 cm u žena. Umjerena tjelesna aktivnost također pridonosi smanjenju KT i kardiovaskularnog rizika te se preporuča barem 30 minuta umjerene fizičke aktivnosti 5-7 dana u tjednu.(67–69)

## 5.2 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Optimiziranje farmakološke terapije kod pacijenata s dijagnostički potvrđenom RH uključuje nekoliko principa: uporabu kombinacije antihipertenzivnih lijekova koji imaju različit mehanizam djelovanja, korištenje dugodjelujućih antihipertenzivnih lijekova, propisivanje maksimalne doze pojedinih lijekova uz isključenje njihovih nuspojava, dodatak diuretika i korištenje ACE-inhibitora ukoliko nisu kontraindicirani.(70) Pošto sama definicija RH uključuje uporabu diuretika, jedan od propisanih lijekova u terapijskom režimu trebao bi biti diuretik, a preporučuje se uporaba tiazidskih diuretika uz oprez kod pacijenata sa kroničnom bubrežnom bolešću i glomerularnom filtracijom <30 ml/min. Ostali lijekovi koji se koriste u terapijskom režimu su: ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora (ARB), blokatori kalcijevih kanala i beta blokatori. Prema smjernicama optimalan terapijski režim trebao bi uključivati ACE-inhibitor/ARB, blokator kalcijevih kanala i tiazidski diuretik, no s obzirom da većina pacijenata s dijagnozom RH ne postiže ciljne vrijednosti KT, potrebno je razmotriti povišenje doze diuretika ili uvođenje dodatnog lijeka u terapijski

režim, naravno pritom misleći na individualne karakteristike pacijenata.(26,71) S obzirom da je RH učestala u pacijenata s primarnim hiperaldosteronizmom, antagonisti mineralokortikoidnih receptora dodani u već postojeći terapijski režim trebali bi donijeti poboljšanje u snižavanju KT. Najbolja potvrda ove teze proizlazi iz nedavno objavljene studije PATHWAY-2 koja je usporedila djelovanje spironolaktona sa doksazosinom, bisoprololom i placeboom dodanih već postojećoj trojnoj terapiji u pacijenata sa RH. Spironolakton je u studiji doveo do najvećeg sniženja KT, te se zapravo pokazao kao najbolji dodatni lijek u terapiji RH. Zbog svega navedenog, spironolakton je preporučen kao četvrti lijek u dnevnoj dozi od 12.5-25 mg uz praćenje serumskog kalija i kreatinina pogotovo kod starijih pacijenata. U slučaju netolerancije spironolaktona preporuka je zamijeniti ga s amiloridom ili eplerenonom. U slučaju da KT i dalje nereguliran moguće je uvesti beta blokator, alfa blokator ili centralni antihipertenziv.(61,72)

### 5.3 RENALNA DENERVACIJA

Renalna denervacija dodatni je oblik liječenja pacijenata s RH kod kojih nefarmakološkom i farmakološkom terapijom nije moguće postići ciljne vrijednosti KT uz prethodno potvrđenu suradljivost te isključenje pseudorezistencije i sekundarnih uzroka hipertenzije, uz naravno anatomsku pogodnost za izvođenje samog postupka. Renalna denervacija zapravo je minimalno invazivna endovaskularna metoda u kojoj se radi selektivna ablacija aferentnih i eferentnih simpatičkih živčanih vlakana obiju bubrežnih arterija.(73,74) U studijama SYMPPLICITY HNT-1 i HNT-2 renalna denervacija pokazala se kao sigurna i učinkovita metoda u kojoj je postignuto postproceduralno sniženje KT za 27/17 mmHg nakon 12 mjeseci i 32/12 mmHg nakon 6 mjeseci. Treća studija, SYMPPLICITY HNT-3 nije pokazala razlike u smanjenju SKT između pacijenata podvrgnutih metodi i kontrolne grupe, no potrebno je uzeti u obzir način provođenja studije u vidu izbora pacijenata i nedovoljno iskusnih liječnika koji su provodili samu metodu.(7,75–77) Studije

SPYRAL HTN OFF-MED i SPYRAL HTN ON-MED dizajnirane su kako bi procijenile učinak same renalne denervacije u odsutnosti i prisutnosti farmakoterapije kod pacijenata koji su podvrgnuti renalnoj denervaciji. Rezultati su pokazali smanjenje 24-satno mjenog SKT za 5 mmHg kod SPYRAL OFF-MED i smanjenje za 7.4 mmHg kod SPYRAL ON-MED. Daljne studije potrebne su kako bi se procijenilo koji bi pacijenti mogli imati koristi od postupka renalne denervacije, te je potrebno dokazati kako smanjenje KT metodom renalne denervacije ima protektivan učinak na ciljne organe i ukupni kardiovaskularni rizik.(78) Pojedine studije također pokazuju korist renalne denervacije u smislu bolje kontrole glukoze u krvi, smanjene proteinurije, poboljšane funkcije srca, smanjenog oštećenja ciljnih organa, a također je dokazano kako pacijenti s OSA sindromom liječeni metodom renalne denervacije imaju veći pad SKT za razliku od kontrolne grupe.(77,79) Zaključno, prema svemu navedenom, renalna denervacija predstavlja učinkovit i siguran postupak koji smanjuje uporabu antihipertenziva, omogućuje bolju kontrolu RH i smanjuje kardiovaskularni rizik, a veoma je bitno napraviti dobar probir pacijenata koji bi prema svojim individualnim karakteristikama imali koristi od terapije ovom metodom.(75,80)

#### **5.4 STIMULACIJA KAROTIDNIH BARORECEPTORA**

Stimulacija karotidnih baroreceptora također je uz renalnu denervaciju interventna metoda liječenja RH. Metoda se temelji na fiziologiji, naime kad baroreceptori zamijete povišenje KT u karotidi reagiraju tako da inhibiraju simpatičke, a aktiviraju parasimpatičke centre produljene moždine. Prema tome stimulacija karotidnih baroreceptora putem implantiranih uređaja trebala bi dovesti do sniženja SKT i DKT. No, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila učinkovitost i sigurnost metode.(81,82)

## 6 LITERATURA

1. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, i ostali. Systematic Review for the 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. *Circulation*. 2018.;138(17):e595–616.
2. Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, Boer-Martins L, Yugar-Toledo JC, Martin JFV, i ostali. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J Hum Hypertens*.2011.;25(9):532–8.
3. Carey Robert M., Calhoun David A., Bakris George L., Brook Robert D., Daugherty Stacie L., Dennison-Himmelfarb Cheryl R., i ostali. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018.;72(5):e53–90.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Brotons C, Hobbs RFD, Corra U, on behalf of the Task Force for the 2016 guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Main messages for primary care from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Gen Pract*. 2018.;24(1):51–6.
5. Sarafidis PA. Epidemiology of resistant hypertension. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2011.;13(7):523–8.
6. Egan BM, Li J, Hutchison FN, Ferdinand KC. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: Progress Toward Healthy People 2020 Goals. *Circulation*.2014.;130(19):1692–9.
7. Prkacin I, Vrdoljak P, Cavric G, Vazanic D, Pervan P, Adam V-N. Resistant Hypertension and Cardiorenovascular Risk. *BANTAO J*. 2017.;15(1):6–9.
8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 2002.;360(9349):1903–13.



9. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ*. 2012.;345:e7473.
10. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, i ostali. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001.;19(12):2271.
11. Pimenta E. Update on Diagnosis and Treatment of Resistant Hypertension. *Iran J Kidney Dis*. 2011.;5(4):215–27.
12. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, i ostali. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals - Part 1: Blood pressure measurement in humans - A statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005.;45(1):142–61.
13. Brown M. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens*. 2001.;14(12):1263–9.
14. Elliott WJ. 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. *Yearb Cardiol*. 2009.;2009:77–9.
15. de Souza F, Muxfeldt ES, Salles GF. Prognostic factors in resistant hypertension: implications for cardiovascular risk stratification and therapeutic management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012.;10(6):735–45.
16. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, i ostali. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens*. 2012.;30(6):1211–6.
17. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen H-U, Kirch W, Boehler S, Lehnert H, i ostali. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004.;17(10):904–10.
18. Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, Zaman MA, Cofield S, Calhoun DA. Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005.;18(6):805–12.

19. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med.* 1987.;16(2):235–51.
20. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertens Dallas Tex 1979.2003.*;41(3 Pt 2):625–33.
21. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013.;(4):CD004937.
22. Luft FC, Weinberger MH. Review of salt restriction and the response to antihypertensive drugs. Satellite symposium on calcium antagonists. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 1988.;11(2 Pt 2):I229-232.
23. Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 1999.;33(2):653–7.
24. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1994.;121(4):289–300.
25. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR, RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens.* 2005.;18(5 Pt 1):619–26.
26. Calhoun DA, 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. *Hypertension.* 2008.;51(6):1403–19.
27. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LKG, Amaro ACS, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2011.;58(5):811–7.
28. Alonso-Fernández A, García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Ortuño F, Martínez I, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest.* 2005.;127(1):15–22.

29. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep.* 2001.;3(3):209–15.
30. Guyton Arthur C, Hall John E. *Medicinska fiziologija.* Zagreb: Medicinska naklada;2017.
31. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, i ostali. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006.;48(11):2293–300.
32. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994.;21(4):315–8.
33. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens.* 2004.;22(11):2217–26.
34. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens.* 2003.;17(5):349–52.
35. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, i ostali. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003.;100(24):14211–6.
36. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest.* 2004.;125(1):112–7.
37. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, i ostali. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2002.;4(6):393–404.
38. Saelen MG, Prøsch LK, Gudmundsdottir H, Dyrbekk D, Helge Hunderi O, Arnesen E, i ostali. Controlling systolic blood pressure is difficult in patients with diabetic kidney disease exhibiting moderate-to-severe reductions in renal function. *Blood Press.* 2005.;14(3):170–6.

39. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001.;344(6):431–42.
40. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med*. 2004.;350(18):1862–71.
41. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest*. 1994.;94(6):2511–5.
42. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996.;97(11):2601–10.
43. Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. *Eur J Endocrinol*. 2010.;163(1):9–13.
44. Moreno H, Coca A. Resistant and refractory hypertension: reflections on pathophysiology and terminology. *Blood Press*. 2012.;21(4):209–10.
45. Modolo R, de Faria AP, Sabbatini AR, Barbaro NR, Ritter AMV, Moreno H. Refractory and resistant hypertension: characteristics and differences observed in a specialized clinic. *J Am Soc Hypertens JASH*. 2015.;9(5):397–402.
46. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008.;168(11):1159–64.
47. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2002.;39(5):982–8.
48. Judd EK, Calhoun DA, Warnock DG. Pathophysiology and treatment of resistant hypertension: the role of aldosterone and amiloride-sensitive sodium channels. *Semin Nephrol*. 2014.;34(5):532–9.
49. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2014.;63(3):451–8.

50. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, i ostali. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens*. 2011.;2011:642416.
51. Florczak E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E, Sliwiński P, Bieleń P, Klisiewicz A, i ostali. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens*. 2013.;27(11):678–85.
52. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Genomics of hypertension. *Pharmacol Res*. 2017.;121:219–29.
53. Boswell L, Pascual J, Oliveras A. Resistant hypertension: do all definitions describe the same patients? *J Hum Hypertens*. 2015.;29(9):530–4.
54. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, i ostali. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int*. 2015.;88(3):622–32.
55. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, i ostali. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2005.;18(11):1422–8.
56. Václavík J, Sedlák R, Plachy M, Navrátil K, Plásek J, Jarkovsky J, i ostali. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2011.;57(6):1069–75.
57. Calhoun DA, Booth JN, Oparil S, Irvin MR, Shimbo D, Lackland DT, i ostali. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2014.;63(3):451–8.
58. Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, Smith SM. Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2017.;19(7):56.
59. National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [Internet]. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004

60. Muxfeldt ES, de Souza F, Salles GF. Resistant hypertension: a practical clinical approach. *J Hum Hypertens.* 2013.;27(11):657–62.
61. Denolle T, Chamontin B, Doll G, Fauvel J-P, Girerd X, Herpin D, i ostali. Management of resistant hypertension: expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *J Hum Hypertens.* 2016.;30(11):657–63.
62. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit.* 2003.;8(5):181–5.
63. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, i ostali. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2011.;57(5):898–902.
64. Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U, Pai ND, Pai AU. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vasc Health Risk Manag.* 2013.;9:125–33.
65. Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem.* 2005.;51(2):386–94.
66. Salles GF, Cardoso CRL, Pereira VS, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic significance of a reduced glomerular filtration rate and interaction with microalbuminuria in resistant hypertension: a cohort study. *J Hypertens.* 2011.;29(10):2014–23.
67. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, i ostali. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2006.;24(2):215–33.
68. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension: Erratum. *J Hypertens.* 2019.;37(2):456.

69. Guild S-J, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2012.;59(3):614–20.
70. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2013.;62(2):218–25.
71. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, i ostali. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)]. *G Ital Cardiol* 2006. 2018.;19(11):3–73.
72. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, i ostali. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Lond Engl*. 2015.;386(10008):2059–68.
73. de Jager RL, van Maarseveen EM, Bots ML, Blankestijn PJ, SYMPATHY investigators. Medication adherence in patients with apparent resistant hypertension: findings from the SYMPATHY trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2018.;84(1):18–24.
74. Sapoval M, Azizi M, Bobrie G, Cholley B, Pagny J-Y, Plouin P-F. Endovascular renal artery denervation: why, when, and how? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012.;35(3):463–71.
75. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA, i ostali. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012.;126(25):2976–82.
76. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009.;361(9):932–4.
77. Flack JM, Bhatt DL, Kandzari DE, Brown D, Brar S, Choi JW, i ostali. An analysis of the blood pressure and safety outcomes to renal denervation in African Americans and Non-African Americans in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *J Am Soc Hypertens JASH*. 2015.;9(10):769–79.

78. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, Oparil S. Renal denervation achieved by endovascular delivery of ultrasound in RADIANCE-HTN SOLO or by radiofrequency energy in SPYRAL HTN-OFF and SPYRAL-ON lowers blood pressure. *Blood Press.* 2018.;27(4):185–7.
79. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, i ostali. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation.* 2011.;123(18):1940–6.
80. Prkačin I, Cavrić G, Počanić D, Leder N, Vidjak V. [Resistant hypertension and reasons for excluding patients from treatment with renal denervation]. *Acta Medica Croat Cas Hravatske Akad Med Znan.* 2014.;68(2):117–20.
81. Wallbach M, Lehnig L-Y, Schroer C, Lüders S, Böhning E, Müller GA, i ostali. Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2016.;67(4):701–9.
82. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, i ostali. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011.;58(7):765–73.



## 7 ŽIVOTOPIS

### OSOBNE INFORMACIJE

Ime i prezime: Marko Kolić

Datum rođenja: 07.03.1994

Mjesto rođenja: Nova Gradiška, Hrvatska

### OBRAZOVANJE

2013.-2019. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2009.-2013. Gimnazija Nova Gradiška, Nova Gradiška

2001.-2009. Osnovna škola „Mato Lovrak“, Nova Gradiška

### JEZICI

Engleski B2

Njemački A1

### OSOBNE VJEŠTINE

Vozačka dozvola B kategorije

Aktivno bavljenje nogometom

## 8 ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc Ingrid Prkačin na svim savjetima i velikoj pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada. Također se zahvaljujem obitelji i prijateljima na velikoj podršci tijekom cijelog studija.

U Zagrebu, svibanj 2019.

Marko Kolić