

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivona Kovačević

**Rezistentna hipertenzija i hipertenzivna
kriza**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Kliničke bolnice Merkur, u Kliničkoj jedinici za hitnu i internu medicinu, pod vodstvom prof.dr.sc. Ingrid Prkačin, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS I OBJAŠNENJE KORIŠTENIH KRATICA

mmHg	milimetara žive
ITM	Indeks tjelesne mase
RAAS sustav	renin-angiotenzin-aldosteron sustav
OSA sindrom	obstructive sleep apnea sindrom
KBB	kronična bubrežna bolest
NO	dušikov (II) oksid
KMAT	kontinuirano mjerrenje arterijskog tlaka
eGFR	estimated glomerular filtration rate
NYHA	New York Heart Association
BNP	brain (B-type) natriuretic peptide
DBA	denervacija bubrežnih arterija
SKT	sistolički krvni tlak
DKT	dijastolički krvni tlak
ACEi	angiotensin-converting-enzyme inhibitori
ARB	angiotensin II receptor blockers
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
HU	hipertenzivna urgencija
HE	hipertenzivna emergencija
tPA	tissue plasminogen activator

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	iv
2. SUMMARY	v
3. REZISTENTNA HIPERTENZIJA	1
3.1. Definicija rezistentne hipertenzije	1
3.2. Prevalencija rezistentne hipertenzije	1
3.3. Pseudorezistentna hipertenzija.....	1
3.4. Karakteristike pacijenata s rezistentnom hipertenzijom	2
3.5. Sekundarni uzroci rezistentne hipertenzije	2
3.5.1. Pretilost	3
3.5.2. OSA sindrom.....	3
3.5.3. Hiperaldosteronizam	4
3.5.4. Kronična bubrežna bolest.....	4
3.5.5. Stenoza bubrežnih arterija	5
3.5.6. Šećerna bolest i hipertenzija	5
3.6. Obrada pacijenata s rezistentnom hipertenzijom	5
3.6.1. Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT)	6
3.6.2. Biokemijske pretrage.....	7
3.7. Liječenje rezistentne hipertenzije	7
3.7.1. Nefarmakološka terapija	7
3.7.2. Farmakološka terapija.....	7
3.7.3. Kronoterapija.....	9
3.7.4. Denervacija bubrežnih arterija.....	11
4. HIPERTENZIVNA KRIZA	12
4.1. Definicija hipertenzivne krize	12
4.2. Epidemiologija hipertenzivne krize.....	12

4.3.	Etiologija i patofiziologija hipertenzivne krize	13
4.4.	Klinička obilježja hipertenzivne krize.....	14
4.5.	Zbrinjavanje bolesnika s hipertenzivnom krizom.....	16
4.5.1.	Lijekovi koji se koriste u hipertenzivnoj krizi	17
5.	ZAKLJUČAK.....	21
6.	ZAHVALE	22
7.	LITERATURA	23
8.	ŽIVOTOPIS	32

1. SAŽETAK

Rezistentna hipertenzija i hipertenzivna kriza

Ivona Kovačević

Hipertenzija je jedna od najčešćih kroničnih bolesti današnjice. Unatoč svim medicinskim znanjima i mogućnostima liječenja, i dalje 10 do 30% pacijenata s hipertenzijom unatoč istovremenoj primjeni tri različita antihipertenziva, od kojih je jedan diuretik, imaju krvni tlak iznad ciljnih vrijednosti. Za potvrdu rezistentne hipertenzije bitno je isključiti pseudorezistenciju i moguće sekundarne uzroke hipertenzije, a preporučuje se svim pacijentima potvrditi dijagnozu rezistentne hipertenzije kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka kroz 24 sata kako bi se procijenio i noćni arterijski tlak. Nužna je adekvatna obrada pacijenata s rezistentnom hipertenzijom i procjena oštećenja ciljnih organa zbog njihovog povećanog kardiovaskularnog rizika. Antihipertenzivna terapija se mora dati u optimalnim dozama prema najnovijim saznanjima i smjernicama, a kod osoba kod kojih je unatoč adekvatnoj terapiji krvni tlak i dalje iznad ciljnih vrijednosti, treba se razmotriti upućivanje specijalistu koji se bavi rezistentnom hipertenzijom ili razmišljati o novim interventnim metodama liječenja.

Procjenjuje se da će oko 1% pacijenata s hipertenzijom razviti hipertenzivnu krizu. Prema ESC/ESH smjernicama iz 2013. razlikuju se hipertenzivna urgencija i emergencija, ovisno o prisutnosti oštećenja ciljnih organa. Bitno je prepoznati radi li se o hipertenzivnoj urgenciji ili emergenciji zbog pristupa liječenju. Pacijenti s emergencijom se liječe u jedinici intenzivnog liječenja parenteralnom primjenom lijekova, a izbor lijeka ovisi o oštećenom ciljnom organu. Krvni se tlak u hipertenzivnoj krizi snizuje oprezno i postepeno kako ne bi došlo do hipoperfuzije i pogoršanja oštećenja. U svih je ovih pacijenata nužno daljnje praćenje, edukacija o važnosti promjene životnih navika i redovita kontrola suradljivosti kako bi se njihov rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja sveo na minimum.

Ključne riječi: rezistentna hipertenzija, hipertenzivna kriza

2. SUMMARY

Resistant hypertension and hypertensive crisis

Ivona Kovačević

Resistant hypertension is one of the most common chronic diseases today. Despite the advanced medical knowledge and therapeutic possibilities, blood pressure in 10 to 30% of hypertensive population is above target values with concurrent use of three different antihypertensive medications, one of which is a diuretic. In order to confirm the diagnosis of resistant hypertension, pseudoresistance and possible secondary causes of hypertension need to be ruled out. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring is recommended to confirm resistant hypertension, and it is especially useful for its capacity to assess nocturnal blood pressure. These patients require thorough medical evaluation and the assessment of target organ damage because of their high cardiovascular risk. Pharmacological treatment must be prescribed in optimal doses based on the current guidelines. If their blood pressure remains above target values despite adequate treatment, patients should be referred to a hypertension specialist or considered for modern endovascular methods.

Based on the estimations, around 1% of hypertensive patients will develop a hypertensive crisis. According to the 2013 ESC/ESH guidelines, hypertensive crisis is comprised of two different entities, hypertensive urgency and emergency, based on the presence of end-organ damage. It is necessary to differentiate if the patient is presenting with hypertensive urgency or emergency because of the considerable differences in their treatment. Patients with hypertensive emergency should be treated in the intensive care unit with short-acting antihypertensive drugs given parenterally. The choice of drugs depends on the nature of end-organ damage. The main goal of hypertensive crisis treatment is to carefully and gradually reduce blood pressure therefore avoiding hypoperfusion. Follow-up, lifestyle changes and compliance evaluation are important in order to minimize cardiovascular risk in all hypertensive patients.

Key words: resistant hypertension, hypertensive crisis

3. REZISTENTNA HIPERTENZIJA

3.1. Definicija rezistentne hipertenzije

Rezistentna je hipertenzija definirana kao visok krvni tlak koji unatoč istovremenoj primjeni 3 različita antihipertenziva u optimalnim dozama, od kojih je jedan diuretik, ostaje iznad ciljne razine od 140/90 mmHg (1). U definiciju rezistentne hipertenzije se ubrajaju i pacijenti koji imaju kontroliran krvni tlak uz primjenu 4 ili više antihipertenziva (1). Ova je ciljna razina krvnoga tlaka određena za pacijente koji nemaju dodatni kardiovaskularni rizik, dok se za one pacijente koji imaju dijagnosticiranu šećernu bolest tipa 2 preporučuje ciljna vrijednost od 140/85 mmHg, prema nekim smjernicama i niže od 130/80 mmHg, kao i za pacijente s kroničnom bubrežnom bolesti (1,2).

3.2. Prevalencija rezistentne hipertenzije

Točna prevalencija rezistentne hipertenzije još uvijek nije poznata, ali sve je više kliničkih studija na velikom broju pacijenata s visokim krvnim tlakom koje pokušavaju odrediti učestalost. U većini se dosadašnjih studija utvrdila učestalost od 20 do 30% (1). Nedavnom metaanalizom koja je obuhvatila 318 studija s ukupno 961,035 ispitanika utvrđena je prevalencija od 13,72% (3).

3.3. Pseudorezistentna hipertenzija

Pacijentima s rezistentnom hipertenzijom bi se zbog povećanog rizika bržeg razvoja neželjenih kardiocerebrovaskularnih događaja trebalo specifično pristupiti u dijagnostici i samome liječenju. Zbog toga je bitno razlučiti one koji imaju pseudorezistentnu hipertenziju od onih s pravom rezistentnom hipertenzijom. Najčešći uzroci pseudorezistencije su neadekvatno mjerenje krvnoga tlaka, suboptimalno doziranje antihipertenzivne terapije, neuzimanje antihipertenzivne

terapije te fenomen bijele kute (4). Najčešće pogreške kod mjerenja krvnoga tlaka su mjerenje tlaka prije nego što je pacijent sjedio mirno u ambulanti barem pet minuta te korištenje manžete neprikladne veličine (5). Neuzimanje terapije (poor adherence) je čest uzrok neadekvatno kontrolirane hipertenzije (6). Istraživanja su pokazala da oko 40% hipertoničara s novodijagnosticiranom hipertenzijom unutar godinu dana prestane uzimati terapiju (7). Na fenomen bijele kute se treba pomisliti u pacijenata koji stalno imaju visoke vrijednosti krvnoga tlaka u ordinaciji, dok su im razine tlaka u samomjerenjima normalne, nemaju znakove oštećenja ciljnih organa ili pokazuju znakove posturalne hipotenzije ili sinkope zbog nepotrebnih prekomjernih doza antihipertenziva (8).

3.4. Karakteristike pacijenata s rezistentnom hipertenzijom

Mnogobrojna su dosadašnja istraživanja pokazala karakteristike i kliničke razlike u pacijenata s rezistentnom hipertenzijom i njihovu povezanost s povećanim kardiovaskularnim rizikom te oštećenjima ciljnih organa. Pacijenti s rezistentnom hipertenzijom su češće stariji, pretili (ITM>30) te pušači (9). Kod njih se uz rezistentnu hipertenziju češće nađu i dislipidemija, šećerna bolest tip 2, mikroalbuminurija, smanjena funkcija bubrega, hipertrofija lijeve klijetke i već preboljeli kardiovaskularni događaj (10).

3.5. Sekundarni uzroci rezistentne hipertenzije

Prevalencija sekundarnih uzroka je veća kod rezistentne hipertenzije nego u hipertenziji koja odgovara na terapiju i promjene životnog stila. Studije ukazuju da se u 5 do 10% pacijenata s rezistentnom hipertenzijom u podlozi krije sekundarni uzrok (11). Zbog toga je važno prepoznati znakove i simptome koji upućuju na mogući uzrok i sukladno tome obaviti potrebne biokemijske pretrage ili slikovne metode ili uputiti pacijenta specijalistu (4). Najčešći sekundarni uzroci su debljina, OSA sindrom (obstructive sleep apnea syndrome), hiperaldosteronizam, feokromocitom, Cushingov sindrom, kronična bolest bubrega i stenoza renalnih arterija.

3.5.1. Pretilost

Jedno od najpoznatijih istraživanja u svijetu, Framingham Heart Study, je pokazalo kako je u 78% muškaraca i 65% žena novodijagnosticirana hipertenzija povezana s prekomjernom tjelesnom težinom (12). Pretilosti kao uzroku hipertenzije govori u prilog snižavanje krvnog tlaka nakon gubitka kilograma. Za svakih 10 kilograma dobivene tjelesne težine se sistolički krvni tlak povisi za oko 4,5 mmHg (12). Točan patogenetski mehanizam kojim pretilost dovodi do hipertenzije još uvijek nije potpuno objašnjen, ali postoji nekoliko teorija. Jedna od njih je hiperaktivnost simpatičkog živčanog sustava u pretilih osoba koja dovodi do hipertenzije, tahikardije i pojačane reapsorpcije natrija u bubrežnim tubulima, direktno preko stimulacije adrenergičkih receptora te indirektno preko aktivacije RAAS sustava (13). Ne zna se kako pretilost uzrokuje hiperaktivaciju simpatikusa, da li preko leptina iz adipocita kako sugeriraju neka istraživanja na životinjama, ili zbog povezanosti pretilosti i OSA sindroma (14). U drugoj teoriji povezanosti pretilosti i hipertenzije se smatra kako je normalan bubrežni mehanizam tlačne natriureze promijenjen u pretilih. Naime, normalno se povišenjem tlaka povisuje i natriureza, dok je u pretilih taj odnos pomaknut prema višim arterijskim tlakovima te se pri normalnim razinama tlaka natrij zadržava u organizmu, a za ravnotežu natrija u organizmu su potrebni viši tlakovi kako bi se natrij odstranio bubregom (15). U pretilih su osoba povišene i razine aldosterona, osobito u onih s visceralnom pretilošću (16).

3.5.2. OSA sindrom

Obstructive sleep apnea sindrom (OSA sindrom) je često udružen s debljinom te zapravo ima aditivni efekt u pretilih pacijenata s rezistentnom hipertenzijom. Otprilike 50% hipertoničara ima apneju u snu, a još je veći postotak u onih koji imaju rezistentnu hipertenziju (17). U jednoj je studiji pokazano da čak 83% pacijenata s rezistentnom hipertenzijom boluje od OSA sindroma (18). Uz to, što je apnea teža, to je hipertenzija rezistentnija na terapiju. U usporedbi s pacijentima koji ne boluju od OSA sindroma, u onih koji imaju OSA sindrom se nalaze više razine angiotenzina II i aldosterona što ukazuje na aktivaciju RAAS sustava i

posljedičnu hipertenziju (19). Intermitentna hipoksemija i pojačana rezistencija gornjih dišnih puteva uzrokuju hiperaktivnost simpatičkog živčanog sustava koja putem pojačane periferne vaskularne rezistencije i pojačane retencije tekućine putem bubrega dovodi do povišenja krvnog tlaka (20). Na OSA sindrom upućuju podaci o hrkanju, čestom buđenju tijekom noći i prekomjernom umoru tijekom dana.

3.5.3. Hiperaldosteronizam

Aldosteron je mineralokortikoidni hormon nadbubrežne žlijezde koji preko distalnih tubula i sabirnih kanalića nefrona uzrokuje retenciju natrija i vode u organizmu te posljedično tome dovodi do hipervolemije i povišenja krvnog tlaka (21). Primarni hiperaldosteronizam je relativno čest sekundarni uzrok hipertenzije s prevalencijom između 5 i 10% (22). Istraživanja diljem svijeta su pokazala da je taj postotak veći kod rezistentne hipertenzije i iznosi oko 20% (23-25). Praćenjem pacijenata s rezistentnom hipertenzijom je utvrđeno da se povišene razine aldosterona nalaze i u onih koji su pretili ili boluju od OSA sindroma. Još uvijek se ne zna koji točno mehanizam kod pretilosti i OSA sindroma dovodi do povišenja aldosterona, direktna generalizirana stimulacija RAAS sustava ili preko neke tvari koju otpuštaju adipociti i koja stimulira otpuštanje aldosterona neovisno o angiotenzinu II (26-28).

3.5.4. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) može biti i uzrok, ali i posljedica neadekvatno kontrolirane hipertenzije. Rezistencija na liječenje kod KBB se pripisuje povećanom intravaskularnom volumenu zbog retencije natrija i vode (1). Saelen je u svom presječnom istraživanju pokazao da je kod manje od 15% pacijenata s KBB unatoč prosječnoj terapiji od 3 različita antihipertenziva krvni tlak i dalje bio iznad ciljnih 130/80 mmHg (29).

3.5.5. Stenoza bubrežnih arterija

Više od 90% stenoza bubrežnih arterija je aterosklerotske etiologije (30). Rizični su faktori za razvoj renovaskularne bolesti pušenje, starija dob i periferna aterosklerotska bolest. Fibromuskularna se bolest renalnih arterija nađe u manje od 10% slučajeva, i to većinom u žena mlađih od 50 godina (1). Studijama je pokazano da je renovaskularna bolest jedan od najčešćih sekundarnih uzroka hipertenzije, posebice u starijih pacijenata s učestalošću od čak do 35% (1).

3.5.6. Šećerna bolest i hipertenzija

Pacijenti s hipertenzijom često kao komorbiditetne bolesti imaju i šećernu bolest tip 2 te debljinu te su pod visokim kardiovaskularnim rizikom. Inzulinska rezistencija izgleda ima bitnu ulogu u razvoju rezistentne hipertenzije. Naime, dokazan je patofiziološki put kojim periferna inzulinska rezistencija dovodi do mikrovaskularne disfunkcije i promjena u bubregu te posljedične hipertenzije. Normalno, inzulin preko PI3-K/Akt puta dovodi do otpuštanja endotelnog NO i vazodilatacije (31). Inzulinska rezistencija će uzrokovati mikrovaskularnu endotelnu disfunkciju, smanjene koncentracije NO i oštećen vazodilatacijski odgovor (32). Endotelna disfunkcija bubrežnih arteriola kod inzulinske rezistencije, posebice udružene s pretilošću i KBB bi mogla biti jedan od uzroka rezistentne hipertenzije (33).

3.6. Obrada pacijenata s rezistentnom hipertenzijom

Kod pacijenata koji ne odgovaraju na antihipertenzivnu terapiju i kod kojih sumnjamo na moguće postojanje rezistentne hipertenzije je kao prvi korak u obradi potrebno utvrditi postoji li rezistentna hipertenzija ili se radi o pseudorezistenciji. Potrebno je pravilno izmjeriti krvni tlak, provjeriti pridržava li se pacijent uputa o uzimanju antihipertenzivne terapije i uzima li ju uopće redovito. Krvni se tlak treba mjeriti na obje ruke, 5 minuta nakon što je pacijent mirno sjedio u ordinaciji, na razini srca, a manžeta mora obuhvatiti 80% nadlaktice. Potrebna su barem dva mjerenja u razmaku od minimalno jedne minute i kao konačna

visina krvnoga tlaka se uzima srednja vrijednost (5). Najbolja metoda za isključivanje pseudorezistencije, posebice efekta bijele kute je kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka kroz 24 sata (KMAT) (34).

Rezistentna hipertenzija je prema definiciji tlak koji ostaje iznad ciljnog unatoč istovremenoj primjeni 3 antihipertenziva u optimalnim dozama od kojih je jedan diuretik (1,2). Zbog toga ne možemo postaviti dijagnozu rezistentne hipertenzije ako pacijent do sada u terapiji nije imao diuretik ili lijekovi koje je imao nisu prepisani u optimalnim dozama, što znači u više od 50% maksimalne dnevne preporučene doze (1).

Zbog moguće multifaktorske etiologije i mnogih komorbiditeta u pacijenata s rezistentnom hipertenzijom, kao što su pretilost, pojačan unos soli prehranom i OSA sindrom, te mogućih sekundarnih uzroka rezistencije, potrebno je uzeti temeljitu anamnezu i fizikalni pregled te napraviti cjelokupnu obradu (34).

3.6.1. Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT)

Za potvrdu rezistentne hipertenzije i maskirane hipertenzije, isključenje hipertenzije bijele kute, evaluaciju i daljnje praćenje pacijenata s rezistentnom hipertenzijom, najbolja je metoda KMAT ili 24-satni holter tlaka (1,34). Procjenjuje se da čak i do trećina pacijenata za koju se incijalno sumnja na rezistentnu hipertenziju ima hipertenziju bijele kute (35,36). KMAT-om izmjerene prosječne vrijednosti krvnog tlaka $\geq 130/80$ mmHg ili prosječne dnevne $\geq 135/85$ mmHg te noćne $\geq 120/70$ mmHg označuju povišeni krvni tlak (2). Ako su mjerenja u ordinaciji iznad $140/90$ mmHg, a KMAT-om ispod ovih vrijednosti, zaključujemo kako se radi o efektu bijele kute. Naprotiv, ako su mjerenja u ordinaciji iznad $140/90$ mmHg i KMAT-om potvrdimo kako se radi o hipertenziji, možemo postaviti dijagnozu rezistentne hipertenzije, naravno uz zadovoljene ostale kriterije (35). Bitna značajka KMAT-a je mogućnost određivanja noćnog krvnog tlaka te spušta li se noću krvni tlak. Ako se krvni tlak noću ne snizi za 10-20% dnevne vrijednosti, pacijent je non-dipper (37). Kod non-dipper pacijenata je utvrđena veća prevalencija oštećenja ciljnih organa (hipertrofija lijeve klijetke, disfunkcija lijevog ventrikula, aritmije, progresija bubrežne bolesti, kognitivne disfunkcije) te veći rizik od kardiovaskularnih incidenata (37).

3.6.2. Biokemijske pretrage

Obrada pacijenata s rezistentnom hipertenzijom se treba sastojati od rutinske procjene metaboličkog profila zbog često udruženog dijabetesa i dislipidemije (1,34). Bitno je i procijeniti funkciju bubrega, jer kao što je ranije navedeno, KBB može biti i uzrok i posljedica rezistentne hipertenzije. Preporučuje se određivanje kreatinina i glomerularne filtracije te mikroalbuminurije i proteinurije (1,5). Mikroalbuminurija i smanjena glomerularna filtracija, posebice manja od 30 mL/min, su važni prognostički pokazatelji visokog kardiovaskularnog rizika (39). Uz to bi se trebao provesti skrining na primarni hiperaldosteronizam kao jedan od čestih sekundarnih uzroka hipertenzije određivanjem omjera aldosteron/renin, aktivnosti renina u plazmi te razine aldosterona u plazmi (38).

3.7. Liječenje rezistentne hipertenzije

3.7.1. Nefarmakološka terapija

Prvi je korak u liječenju hipertenzije promjena životnih navika. Pacijente bi trebalo educirati o koristi smanjenog unosa soli, smanjenja tjelesne težine i vježbanja i njihovog pozitivnog efekta na smanjenje krvnoga tlaka. Samo smanjenje unosa soli prehranom je u nedavnoj randomiziranoj studiji pokazalo sniženje SKT za 20 mmHg i DKT za 10 mmHg u pacijenata s rezistentnom hipertenzijom (40).

3.7.2. Farmakološka terapija

Kako je navedeno u definiciji rezistentne hipertenzije, jedan od antihipertenziva mora biti diuretik. Razlog tome je što u rezistentnoj hipertenziji postoji retencija soli i vode i posljedično povećanje volumena (41). Preporučuje se korištenje tiazidskih diuretika, i to klortalidona zbog duljeg vremena djelovanja (1,42). Potreban je

oprez kod pacijenata s KBB kod kojih je glomerularna filtracija <30 mL/min. Kod njih se preporučuju diuretici Henleove petlje (1,34,43).

Kao sljedeća dva lijeka preporučuju se oni antihipertenzivi koji smanjuju kardiovaskularni morbiditet (1,43). To su ACE-inhibitori (ACEi) ili blokatori angiotenzinskih receptora (ARB), blokatori kalcijevih kanala i beta blokatori. Prema nekim se smjernicama preporuča korištenje ACEi/ARB jer smanjuju mikroalbuminuriju i hipertrofiju lijevog ventrikula (39,44). Kod pretilih pacijenata ili onih s metaboličkim sindromom se ne preporučuje korištenje beta blokatora jer pogoršavaju metabolički profil (43).

Do sada ne postoji studija koja je dokazala efikasnost određene kombinacije antihipertenziva u odnosu na drugu. Sadašnje smjernice preporučuju trojnu terapiju ACEi/ARB uz blokator kalcijevih kanala i tiazidski diuretik zbog njihova sinergističkog djelovanja i dobrog podnošenja (1). Odabir terapije bi trebao biti individualan, ovisno o pacijentovim komorbiditetima (1).

3.7.2.1. Antagonisti mineralokortikoidnih receptora

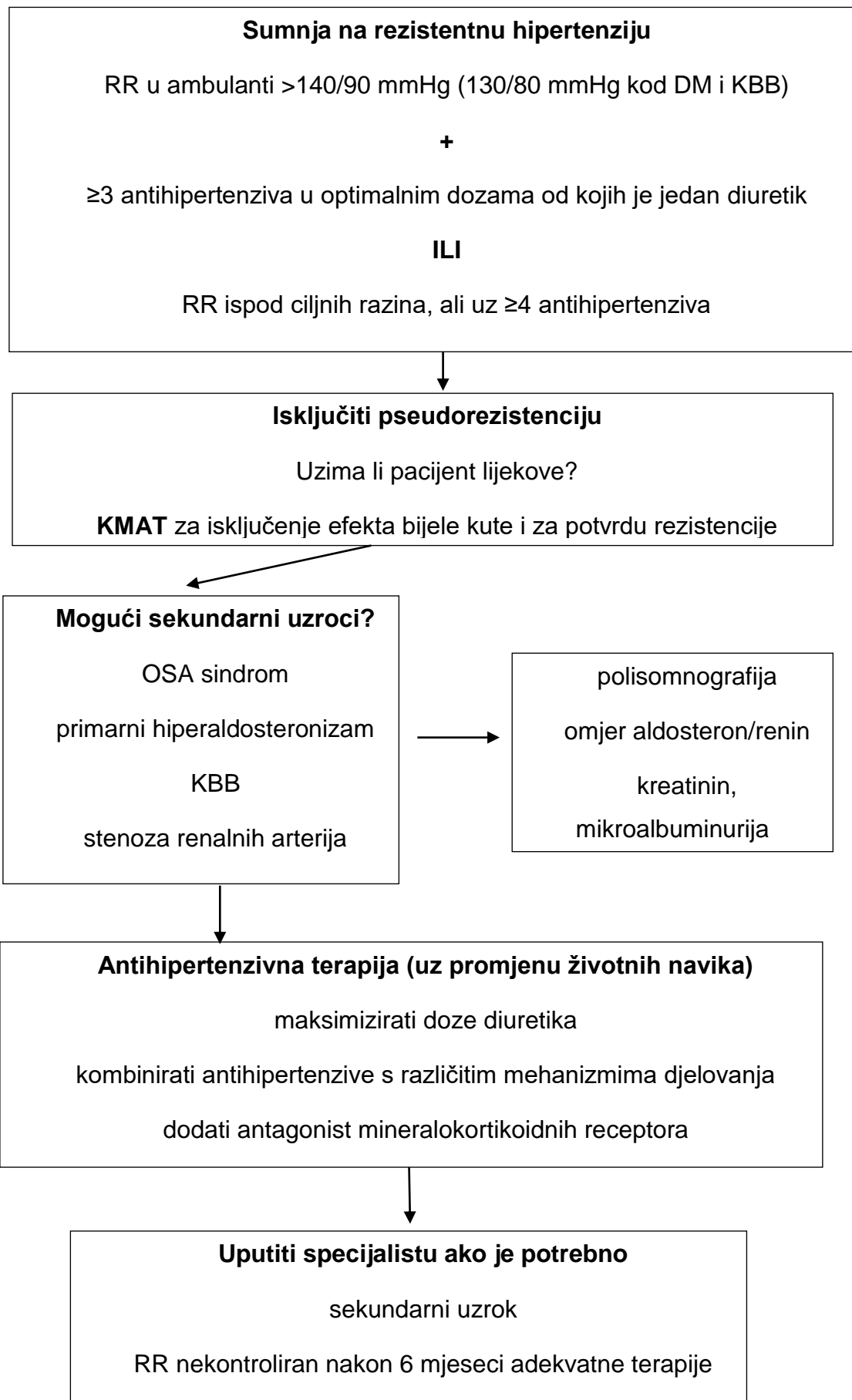
Nedavno provedeno randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje PATHWAY-2 usporedilo je korištenje spironolaktone sa placebom, bisoprololom i doksazosinom u rezistentnoj hipertenziji u pacijenata koji primaju trojnu terapiju ACEi, kalcijevski blokator i beta blokator (45). Testirali su hipotezu da je u podlozi rezistentne hipertenzije često retencija natrija te da je spironolakton najbolji dodatni (add-on) lijek za kontrolu rezistentne hipertenzije i došli do rezultata da je spironolakton u odnosu na sve ostale lijekove postigao najveće sniženje krvnoga tlaka (45). Zbog toga nove NICE smjernice preporučuju upotrebu spironolaktone kao četvrtog lijeka u početnoj dozi 25 mg jednom dnevno (može se povisiti do 50 mg dnevno) ako je razina serumskog kalija $\leq 4,5$ mmol/L (46). Kroz dva tjedna od uvođenja lijeka bi se trebale pratiti razine serumskog kalija, posebice kod pacijenata koji uzimaju ACEi/ARB ili imaju KBB zbog opasnosti razvoja hiperkalijemije (4). Prije uvođenja antagonista mineralokortikoidnih receptora treba procijeniti bubrežnu funkciju te se u slučaju $eGFR < 50$ mL/min ne preporučuje doza veća od 25 mg zbog povećanog rizika hiperkalijemije. Rizik od hiperkalijemije je povećan u starijih pacijenata,

dijabetičara, pacijenata s KBB te u pacijenata kojima se blokator mineralokortikoidnih receptora dodaje uz terapiju ACEi/ARB ili ako uzimaju nesteroidne antireumatike (47). Eplerenon je selektivniji blokator mineralokortikoidnih receptora s manjom incidencijom nuspojava kao što su ginekomastija te spolna i menstrualna disfunkcija (48). Dodatna važna indikacija za eplerenon je kronično srčano zatajenje stadija NYHA II-IV, sistoličkom funkcijom <35% ili trajno povišenom vrijednosti BNP-a unatoč terapiji beta blokatorom i ACEi/ARB (49).

Ako niti nakon uvođenja četvrtog lijeka krvni tlak nije kontroliran, mogu se uvesti direktni vazodilatatori (hidralazin, minoksidil) ili klonidin (centralni α -agonist) (1,4).

3.7.3. Kronoterapija

Potrebna je korekcija terapije na temelju kontinuiranog mjerenja krvnog tlaka kako bi se osigurala adekvatna kontrola krvnoga tlaka kroz 24 sata, posebice u pacijenata koji su non-dipper (50,51). Zbog toga je bitno barem jedan antihipertenziv uvesti prije spavanja, kako bi se mogao dobro kontrolirati noćni tlak i time smanjiti kardiovaskularni rizik i neželjene događaje (50,51).



Slika 1. Preporuke algoritma obrade RH; modificirano prema Calhoun i sur. (1)

3.7.4. Denervacija bubrežnih arterija

Denervacija bubrežnih arterija (DBA) je nova endovaskularna metoda liječenja rezistentne hipertenzije u kojoj se radiofrekventnom ablacijom prekidaju ogranci živčanih vlakana simpatičkog živčanog sustava u adventiciji renalnih arterija (52). DBA je dodatna metoda liječenja rezistentne hipertenzije na optimalnu preporučenu kombiniranu antihipertenzivnu terapiju koja uključuje i diuretik. Pacijenti se uključuju u postupak obrade za DBA nakon isključenja pseudorezistencije i mogućih sekundarnih uzroka. Obrada je opsežna i zahtjeva multidisciplinarni tim. Svim se pacijentima u sklopu obrade mora napraviti MSCT ili MR angiografija bubrežnih arterija kako bi se isključilo postojanje anatomskih zapreka (53,54,55). Symplicity HTN-2 studija je pokazala sniženje krvnoga tlaka nakon renalne denervacije 32/12 mmHg, a tlak je ostao snižen i nakon dvije godine praćenja (56). I u istraživanjima Prkačin i suradnika u Hrvatskoj pokazano je značajno sniženje krvnog tlaka kroz 12 mjeseci praćenja od postupka. Najznačajniji je pad tlaka bio u pacijenata s apnejom u snu te u pacijenata kojima je učinjena ablacija na više od 6 točaka na svakoj bubrežnoj arteriji. Kod pacijenata se nisu razvile neposredne ni kasnije komplikacije i svi su imali stabilnu bubrežnu funkciju (57). DBA se smatra učinkovitim i sigurnim postupkom koji smanjuje broj potrebnih antihipertenziva, omogućuje puno bolju kontrolu rezistentne hipertenzije i što je najznačajnije, smanjuje kardiovaskularni rizik (53-57). Ova je metoda dostupna u nekoliko specijaliziranih centara u Hrvatskoj.

4. HIPERTENZIVNA KRIZA

4.1. Definicija hipertenzivne krize

Hipertenzivna se kriza definira kao stanje povišenog krvnog tlaka u kojemu je vrijednost sistoličkog krvnog tlaka viša od 180 mmHg i/ili dijastoličkog krvnog tlaka viša od 120 mmHg(58). Razlikuju se dva entiteta u hipertenzivnoj krizi, ovisno o tome je li klinički prisutno oštećenje organa, hipertenzivna urgencija te hipertenzivna emergencija. Hipertenzivna je urgencija (HU) stanje povišenog krvnog tlaka (SKT>180 mmHg, DKT>120 mmHg) bez ili uz minimalnu prisutnost akutnih organskih oštećenja. Pritom HU može biti asimptomatska i simptomatska (59,60). Hipertenzivna je emergencija (HE) definirana izrazitim povišenjem krvnog tlaka koji klinički uzrokuje oštećenje ciljnih organa, najčešće središnjeg živčanog sustava, srca i bubrega (58-60). Kod trudnica se vrijednosti SKT>169 mmHg ili DKT>109 mmHg smatraju hipertenzivnom emergencijom (61).

4.2. Epidemiologija hipertenzivne krize

Procijenjeno je da će 1% hipertoničara tijekom svog života razviti hipertenzivnu krizu (62,63). Hipertenzivna se kriza češće javlja u starijih osoba i u muškaraca. Dosadašnje su studije pokazale da je većina pacijenata koja se prezentirala kliničkom slikom hipertenzivne krize imala neadekvatno kontroliran krvni tlak i da se nisu pridržavali uputa o uzimanju antihipertenzivne terapije (64,65). Tumlin i sur. su u svome istraživanju uočili da je samo 54% pacijenata s hipertenzivnom krizom prethodni tjedan uzelo antihipertenzivnu terapiju (66).

4.3. Etiologija i patofiziologija hipertenzivne krize

Iznenadan i visok porast arterijskog tlaka se može javiti i de novo i kao komplikacija esencijalne ili sekundarne hipertenzije. Čak u 8% hipertenzivnih emergencija i 28% urgencija kod pacijenata nije ranije bila prepoznata i dijagnosticirana hipertenzija (67). Najčešće se hipertenzivna kriza javlja kao akutna egzacerbacija kronične hipertenzije, i to češće kod neregulirane hipertenzije i kod pacijenata koji se ne pridržavaju medikamentozne terapije i preporučene promjene životnih navika (60).

Mnogobrojni sekundarni uzroci hipertenzije mogu uzrokovati i stanje hipertenzivne krize. Najčešće su to renalne parenhimne bolesti (kronični pijelonefritis, primarni glomerulonefritis, tubulointersticijski nefritis); endokrine bolesti (Cushingov sindrom, primarni hiperaldosteronizam, feokromocitom); sistemske bolesti koje zahvaćaju bubreg (sistemski lupus erythematosus, sistemska skleroza, polyarteritis nodosa, mikroangiopatska hemolitička anemija); renovaskularne bolesti; trudnoća (preeklampsija, eklampsija); lijekovi i droge (kokain, amfetamin, ciklosporin...) (59,60,68). Od svih je sekundarnih uzroka u 80% slučajeva riječ o renalnoj parenhimnoj bolesti, i to najčešće pijelonefritisu i glomerulonefritisu (69). Posebnu pažnju na sekundarne uzroke u podlozi hipertenzivne krize treba obratiti kod pacijenata mlađih od 30 godina (59).

Točni patofiziološki mehanizmi koji dovode do nastanka hipertenzivne krize još uvijek nisu poznati. U dvije osnovne teorije, tlačnoj i humoralnoj hipotezi, predložen je mehanizam u kojem nastankom kritične neravnoteže u organizmu između tlaka i humoralnih faktora (prvenstveno RAAS sustava) dolazi do niza događaja koji dovode do mionimalne proliferacije i fibrinoidne nekroze (70). Smatra se da važnu ulogu u patofiziologiji hipertenzivne emergencije imaju renin, angiotenzin, vazopresin, endotelin i kateholamini (71).

4.4. Klinička obilježja hipertenzivne krize

Ista vrijednost krvnoga tlaka u nekih ljudi može uzrokovati oštećenje organa, a u drugih ne izazvati nikakve simptome. Važnija je promjena razine krvnoga tlaka u odnosu na bazalne vrijednosti tlaka u pacijenta. U hipertoničara s dugotrajno nekontroliranom razinom krvnog tlaka zbog adaptacije na razine tlaka je manja vjerojatnost razvoja hipertenzivne krize nego u onih koji nisu hipertoničari. U takvih se pacijenata već kod akutnih nižih razina krvnoga tlaka mogu javiti oštećenja ciljnih organa. Kod nekih se pacijenata ne moraju manifestirati nikakvi simptomi (tiha hipertenzivna kriza) (60).

Najčešći znakovi i simptomi hipertenzivne urgencije su glavobolja (22%), epistaksa (17%), psihomotorna agitacija (10%), gubitak svijesti (10%), bol u prsima (9%) i dispneja (9%). Rjeđe se javljaju srčane aritmije i parestezije (72).

Kod hipertenzivne je emergencije prisutna teža klinička slika. Od simptoma su najčešće prisutni bol u prsima (27%), dispneja (22%) i neurološki deficiti (21%). Pridružena oštećenja organa u hipertenzivnoj emergenciji uključuju cerebrovaskularni infarkt, akutni edem pluća, hipertenzivnu encefalopatiju i kongestivno zatajenje srca (72). Rjeđe se hipertenzivna emergencija prezentira hemoragijskim moždanim udarom, disekcijom aorte, akutnim infarktom miokarda i eklampsijom (73). U 83% pacijenata je pogođen samo jedan ciljni organ, u 14% dva, a u 3% pacijenata je prisutno multiorgansko oštećenje (72).

Nužna je kvalitetna, iscrpna i adekvatna obrada pacijenta kako bi se prepoznala hipertenzivna kriza i odredilo radi li se o urgenciji ili emergenciji, jer o tome ovisi hitnoća davanja adekvatne terapije. Obrada pacijenta bi trebala uključivati iscrpnu anamnezu, detaljan fizikalni pregled, laboratorijske nalaze, elektrokardiogram, radiogram i ehokardiogram, a po potrebi i druge postupke, ovisno o tome koji je organski sustav zahvaćen. Kod svakog bi pacijenta s hipertenzivnom krizom trebalo potražiti i znakove mogućeg sekundarnog uzroka hipertenzije, osobito kod onih mlađih.

Organ	Anamneza	Klinički pregled	Dodatne pretrage
srce	bolovi u prsima, mandibuli ili lijevoj ruci, palpitacije, mučnina, već postojeća koronarna bolest ili zatajenje srca	tahikardija, novonastali šum na srcu	EKG, srčani enzimi, BNP, ultrazvuk srca
aorta	jaka iznenadna bol u prsima ili abdomen sa širenjem u leđa	izmjeriti krvni tlak na obje ruke	CT angiografija, RTG (proširen medijastinum)
pluća	dispneja, kašalj s iskašljavanjem pjenastog sadržaja	kreptacije u inspiriju	RTG
mozak	glavobolja, promjene u mentalnom status, epileptički napad, prijašnji CVI	neurološki status, ozljeda glave, veličina i reaktivnost zjenica	CT ili MR
oči	smetnje vida	fundoskopija (krvarenja, eksudati, papiledem), ptoza	
bubrezi	smanjeno mokrenje, već postojeća bolest bubrega	šum stenoze renalnih arterija	kreatinin, urea, elektroliti, analiza urina, UZV bubrega
ekstremiteti	slabost, trnjenje	fokalni neurološki deficit, edemi	CT

EKG-elektrokardiografija, BNP-brain natriuretic peptide, CT-computed tomography, RTG- rentgen, UZV- ultrazvuk, MR-magnetska rezonanca

Tablica 1. Preporučena obrada pacijenata, modificirano prema Suneja i Lee Sanders (90)

4.5. Zbrinjavanje bolesnika s hipertenzivnom krizom

Potrebno je pravilno i pravovremeno zbrinuti pacijente s hipertenzivnom krizom kako bi se spriječilo ili na najmanju mjeru smanjilo oštećenje ciljnih organa. Preporuke za liječenje i ciljevi smanjenja krvnoga tlaka se razlikuju ovisno o tome radi li se o hipertenzivnoj urgenciji ili emergenciji.

Hipertenzivna se urgencija zbrinjava u primarnoj zdravstvenoj zaštiti oralnom primjenom antihipertenzivnih lijekova uz postupno smanjivanje arterijskog tlaka (53). Preporuke su postupno smanjiti krvni tlak kroz 24 do 48 sati (58-60). Ne smije se naglo spustiti tlak na njihove uobičajene razine kako bi se izbjegla hipoperfuzija mozga, srca i bubrega (75,76,77). Ciljna vrijednost krvnog tlaka je 160/100 mmHg kroz nekoliko sati ili dana. To se postiže niskim dozama kratkodjelujućih oralnih antihipertenziva kao što su amlodipin, felodipin, labetalol, kaptopril i furosemid (78). Prilikom odabira terapije potrebno je procijeniti kardiovaskularni rizik pacijenta. Ako je rizik visok i vrlo visok te naglo nastala hipertenzija ili znatan porast krvnog tlaka, izbor je kombinirana antihipertenzivna terapija (79). Ako se simptomi glavobolje i smetnje vida ne smanje na danu terapiju ili se razvije prekordijalna opresija, potrebno je pacijente uputiti u hitnu službu radi daljnje obrade (53). Nakon zbrinjavanja bolesnika s hipertenzivnom urgencijom potrebno je planirati dodatnu obradu kako bi se isključili mogući sekundarni uzroci hipertenzije (53).

Pacijente s hipertenzivskom emergencijom je potrebno primiti u jedinicu intenzivnog liječenja i liječiti parenteralnom primjenom titrabilnih brzodjelujućih antihipertenziva uz invazivno mjerenje arterijskog tlaka i monitoriranje (60). Cilj je sniziti krvni tlak za 20 do 25% u prvom satu, a zatim kroz sljedećih 2 do 6 sati do 160/100-110 mmHg (58). Postoji i alternativni pristup liječenju u kojem se nastoji sniziti dijastolički krvni tlak za 10 do 15% (ili do otprilike 110 mmHg) u prvih 30 do 60 min, a zatim ga kroz 24 do 48 sati sniziti na normalne vrijednosti (79). Ne preporučuje se agresivno snižavanje krvnoga tlaka kako ne bi došlo do hipoperfuzije i posljedičnog pogoršanja oštećenja organa (59,60). Iznimke su dva stanja, akutna disekcija aorte te ishemijski moždani udar. Akutna je disekcija aorte hitno stanje s velikom smrtnošću u kojem je nužno brzo sniziti krvni tlak i puls. Cilj je sniziti sistolički krvni tlak ispod 120 mmHg, a srčanu frekvenciju na manje od 60

u minuti (80). Snižavanje krvnog tlaka kod ishemijskog moždanog udara ovisi o tome je li pacijent kandidat za terapiju tkivnim aktivatorom plazminogena (tPA). U slučaju da je kandidat, krvni se tlak mora brzo spustiti na $\leq 185/110$ mmHg prije primjene tPA i održavati na toj razini barem 24 sata. Ako pacijent nije kandidat za tPA, krvni se tlak treba polako spustiti samo ako je viši od 220/120 mmHg. Za SKT između 140 i 220 mmHg nije dokazana djelotvornost snižavanja krvnog tlaka (81).

4.5.1. Lijekovi koji se koriste u hipertenzivnoj krizi

4.5.1.1. Esmolol

Esmolol je kratkodjelujući kardioselektivni beta blokator koji dovodi do značajnog smanjenja potrebe miokarda za kisikom smanjujući srčanu frkevenciju, minutni volumen te SKT (63). Esteraza eritrocita ga brzo hidrolizira i njegova farmakokinetika ne ovisi o funkciji jetre ni bubrega i zbog toga se smatra idealnim beta blokatorom kod pacijenata u kritičnom stanju (77). Preporučuje se za primjenu kod pacijenata s akutnim infarktom miokarda (82).

4.5.1.2. Labetalol

Labetalol je neselektivni blokator β -, a selektivni blokator α_1 -receptora. Razlikuje se od ostalih beta blokatora po tome što održava srčani output, dok ga ostali smanjuju, i održava renalni, cerebralni i koronarni protok uz smanjivanje ukupnog perifernog otpora (83). Zbog toga se preporučuje u pacijenata s akutnim infarktom miokarda, disekcijom aorte i akutnim ishemijskim inzultom (60). Zbog slabog prolaska kroz placentu je siguran za korištenje kod trudnica (83).

4.5.1.3. Nikardipin

Nikardipin je izrazito vaskularno selektivan blokator kalcijevih kanala koji uzrokuje vazodilataciju koronarnih i cerebralnih krvnih žila (84). Smanjuje cerebralnu i kardijalnu ishemiju i može se koristiti u akutnom koronarnom

sindromu, cerebrovaskularnom inzultu i kod trudnica (59,63). Kontraindiciran je kod srčanog zatajenja (63).

4.5.1.4. Urapidil

Glavni učinak urapidila je α 1 antagonizam. Uz to je i slabi α 2 i 5HT1a agonist te β 1 antagonist (74). U studijama se pokazao kao siguran i učinkovit lijek u hipertenzivnoj emergenciji i može se koristiti kao alternativa natrijevom nitroprusidu jer ima manje nuspojave (85).

4.5.1.5. Nitroglicerina

Nitroglicerina uzrokuje dilataciju vena i snižava KT smanjujući preload i srčani output, što je nepoželjno u pacijenata s kompromitiranom renalnom i cerebralnom perfuzijom (74). Ne preporučuje se kao lijek prvog izbora u hipertenzivnoj krizi, nego samo kao dodatna terapija u pacijenata s akutnim plućnim edemom ili akutnim koronarnim sindromom (74).

4.5.1.6. Fenoldopam

Fenoldopam je kratkodjelujući selektivni dopaminski DA1 agonist koji uzrokuje renalnu vazodilataciju i povećava bubrežni protok (86,87). Preporučuje se kao lijek izbora za hipertenzivnu krizu u pacijenata s oštećenom bubrežnom funkcijom jer ima pozitivno djelovanje na klirens kreatinina, protok urina i renalnu funkciju (87,88).

Lijek	Indikacije	Kontraindikacije	Doza
ESMOLOL	teška postoperativna hipertenzija i HE s povišenim CO i tahikardijom; akutna ishemija miokarda (+nitroglicerina)	oprez kod anemija (produljeno djelovanje), astme i KOPB-a; bradikardija, dekompenzirano zatajenje srca	bolus 0.5-1 mg/kg ili 50-300 µg/kg/min kao kontinuirana infuzija
LABETALOL	AKS, akutna disekcija aorte, ishemijski i hemoragijski moždani udar, preeklampsija i eklampsija, hipertenzivna encefalopatija	astma, KOPB, bradikardija; ne ga koristiti kod feokromocitoma, ako nije prije dana α-blokada	0.25-0.5 mg/kg; 2-4 mg/min dok se ne dosegne ciljni krvni tlak, nakon toga 5-20 mg/h
NITROGLICERIN	akutni edem pluća, akutni koronarni sindrom	ne kod pacijenata sa smanjenom renalnom i cerebralnom perfuzijom	5-200 µg/min, povisiti za 5 µg/min svakih 5 min
NIKARDIPIN	AKS, hipertenzivna encefalopatija, ishemijski i hemoragijski moždani udar, akutno renalno zatajenje, preeklampsija, eklampsija, predoziranje kokainom, hiperaktivnost simpatikusa	zatajenje jetre	5-15 mg/h kontinuirana infuzija; početna doza 5 mg/h, povećavati svakih 15-30 min 2-5 mg do ciljnog KT, nakon toga smanjiti na 3 mg/h
URAPIDIL	hiperaktivnost simpatikusa, peri-i postoperativna HK, akutni edem pluća, akutno renalno zatajenje		12.5-25 mg bolus; 5-40 mg/h kao kontinuirana infuzija
FENTOLAMIN	hiperaktivnost simpatikusa, feokromocitom, predoziranje kokainom	angina pectoris, AKS	1-5 mg, ponoviti za 5-15 min dok se ne dosigne ciljni KT; 0.5-1 mg/h kao kontinuirana infuzija

HE-hipertenzivna emergencija, CO-cardiac output, AKS-akutni koronarni sindrom, KT- krvni tlak

Tablica 2. Pregled preporučenih lijekova u hipertenzivnoj emergenciji, modificirano prema van den Born BJH I sur. (89)

	Cilj i brzina spuštanja KT	1.izbor	alternativna terapija
AKUTNA DISEKCIJA AORTE (Stanford A)	odmah SKT<110 mmHg	nitroprusid i esmolol	labetalol
AKUTNI INFARKT MIOKARDA	odmah, MAP 60-100 mmHg	nitroglicerin	labetalol
AKUTNI PLUĆNI EDEM	odmah, MAP 60-100 mmHg	nitroprusid+ diuretik	nitroglicerin, urapidil +diuretik
ISHEMIJSKI INZULT I KT> 220/120 mmHg	kroz 1 h sniziti MAP 15%	labetalol	nikardipin, nitroprusid
ISHEMIJSKI INZULT S INDIKACIJOM ZA tPA I KT >185/110 mmHg	kroz 1 h sniziti MAP za 15%	labetalol	nikardipin, nitroprusid
HEMORAGIJSKI INZULT I SKT>185/110 ILI MAP>130 mmHg	kroz 1 h SKT<180 I MAP<130 mmHg	labetalol	nikardipin, nitroprusid
PREEKLAMPSIJA, EKLAMPSIJA	odmah, sniziti ispod 160/105 mmHg	labetalol	ketanserin, nikardipin

SKT-sistolički krvni tlak, MAP-mean arterial pressure, KT-krvni tlak

Tablica 3. Pregled preporučenih lijekova i brzine spuštanja krvnoga tlaka ovisno o prezentaciji hipertenzivne emergencije, modificirano prema van den Born BJH I sur. (89)

5. ZAKLJUČAK

Incidencija rezistentne hipertenzije je sve veća među pacijentima s povišenim krvnim tlakom te ju je zbog povećanog kardiovaskularnog rizika važno što ranije dijagnosticirati i liječiti prema najnovijim smjernicama kombiniranom antihipertenzivnom terapijom. Zbog svoje kompleksnosti i potrebe za velikim angažmanom liječnika i pacijenata u obradi i terapiji često ostaje nedijagnosticirana ili podcijenjena. Tijekom obrade rezistentne hipertenzije potrebno je evaluirati postoje li sekundarni uzroci kao što su debljina, OSA sindrom, hiperaldosteronizam, stenoza renalnih arterija ili kronična bubrežna bolest. Važno je naglasiti kako se ova stanja često nalaze i kao podležeći uzrok hipertenzivne krize, uz uzimanje nesteroidnih antireumatika, raznih simpatikomimetika i stimulansa te oralnih kontraceptiva.

Većina pacijenata s naglim povišenjem krvnoga tlaka ima nereguliranu kroničnu hipertenziju, a ne hipertenzivnu krizu i zahtijevaju samo modifikaciju antihipertenzivne terapije. U podlozi hipertenzivne krize su najvećim dijelom nekontrolirana kronična hipertenzija ili sekundarni uzrok hipertenzije, a ne rezistentna hipertenzija. Bitno je diferencirati ova stanja zbog pristupa i brzine liječenja. Hipertenzivna je kriza hitno stanje u kojem terapija mora biti individualizirana ovisno o pacijentovim komorbiditetima i kliničkoj slici, a krvni se tlak mora spustiti oprezno i postupno.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici, prof.dr.sc. Ingrid Prkačin, na savjetima, dostupnosti u svakom trenutku i velikoj pomoći u izradi ovog diplomskog rada. Hvala i Kliničkoj jedinici za hitnu i internu medicinu Kliničke bolnice Merkur.

Hvala mojim roditeljima, Vesni i Ivanu, na neizmjernoj podršci, strpljenju i vjeri u mene.

7. 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):510-26.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–81.
3. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015;28(3):355–61.
4. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *Bmj*. 2012;345:40–5.
5. Pickering, T.G., Hall, J.E., Appel, L.J., Falke, B.E., Graves, J., Hill, M.N., Jones, D.W., Kurtz, T., Sheps, S., Rocella, E.J. Kurtz TW. American Heart Association Council on High Blood Pressure Research Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the Animals: Part 2: Blood Pressure Measurement in Experimental Animals: A Statement for Recommendations for Blo. *Circulation*. 2005;111:697–716.
6. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: The importance of actual practice data. *Cmaj*. 1999;160(1):41–6.
7. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(12):2271-7.
8. Carey RM. Resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;61(4):746–50.
9. 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.
10. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients

- treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens.* 2012;30(6):1211–6.
11. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: A comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens.* 2005;18(5):619–26.
 12. 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.
 13. Reaven G, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996;334:374–381.
 14. Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(2):163–9.
 15. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension.* 2003;41(3 II):625–33.
 16. Goodfriend TL, Kelley DE, Goodpaster BH, Winters SJ, Theodore L. Visceral Obesity and Insulin Resistance Are Associated with Plasma Aldosterone Levels in Women. 1999;7(4):355–62.
 17. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep.* 2001;3:209–215.
 18. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova, Niroumand M, Leung RST, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19:2271–2277.
 19. Møller DS, Lind P, Strung B, Pederson EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens.* 2003;16:274–280.
 20. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell’Oro R, Arenare F, Tana F, et al. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension.* 2005;46(2):321–5.
 21. Guyton AC, Hall JE.(2012) *Medicinska fiziologija.* 12.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada.

22. 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; 21:315–18.
23. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37:699–705.
24. 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; 22:2217–26.
25. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J Jr. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17:349–52.
26. Goodfriend TL, Ball DL, Gardner HW. An oxidized derivative of linoleic acid affects aldosterone secretion by adrenal cells in vitro. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002;67:163-167.
27. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepte V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:14211-14216.
28. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest.* 2004;125:112-117.
29. Saelen MG, Prosch LK, Gudmundsdottir H, Dyrbekk D, Hunderi OH, Arnesen E, et al. Controlling systolic blood pressure is difficult in patients with diabetic kidney disease exhibiting moderate-to-severe reductions in renal function. *Blood Press.* 2005;14:170-176.
30. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2001;344:431-442.
31. 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):2511-2515.
32. 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):2601-2610.
33. Hall JE, Brands MW, Henegar JR. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;892:91-107.
 34. Muxfeldt ES, de Souza F, Salles GF. Resistant hypertension: a practical clinical approach. *J. Hum. Hypertens*. 2013;27:657-662.
 35. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monitor* 2003;8:181-185.
 36. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi, 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.
 37. 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.
 38. 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;51:386-394.
 39. Salles GF, Cardoso CR, 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; 29:2014-2023.
 40. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009; 54:475-481.
 41. 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;18:619-626.
 42. Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. *Annu Rev Med* 2013; 64:233-247.

43. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European Guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2013; 27:2121-2158.
44. 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; 10:735-745.
45. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet* 2015; 386:2059-2068.
46. Hypertension in adults: diagnosis and management [internet]. [pristupljeno 6.lipnja 2017.]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG127>
47. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370:1383-92.
48. Pelliccia F, Patti G, Rosano G, Greco C, Gaudio C. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptors in mild to moderate arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2014; 177:219-28.
49. Dhillon S. Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms. *Drugs* 2013; 73:1451-62.
50. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2009; 169:874-880.
51. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008; 51:69-76.
52. Sapoval M, Azizi M, Bobrie G, Cholley B, Pagny JY, Plouin PF. Endovascular Renal Artery Denervation: Why, When, and How? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012; 35(3):463-471.
53. Prkačin I. Rezistentna arterijska hipertenzija. *Medicus* 2016; 25(2):207-212.
54. Prkačin I, Corić-Martinović V, Bulum T, Cavrić G, Đermanović-Dobrota V, Vidjak V. Circadian rhythm of blood pressure restoration and nephrotic

- proteinuria alleviation in a patient with chronic kidney disease after renal sympathetic denervation. *Acta Clinica Croatica* 2015; 54(4):547-550.
55. Prkačin I, Cavrić G, Počanić D, Leder N, Vidjak V. Resistant hypertension and reasons for excluding patients from treatment with renal denervation. *Acta medica Croatica* 2014; 68(2):117-120.
56. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903-1909.
57. Prkačin I, Vrhovec B, Legović A, Đermanović Dobrota V, Bulum T, Vidjak V. Denervacija bubrežnih arterija i rezistentna hipertenzija. *Cardiol Croat.* 2017; 12(3):63.
58. Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, JNC7 (complete report). NIH Publication No. 04-5230. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute, Health Information Center, 2004.
59. Varon J, Paul ME. The management of hypertensive crises. *Critical care* 2003; 7:374-384.
60. Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M. Hypertensive crisis. *Cardiol Rev* 2010; 18: 102-7.
61. Rey E, LeLorier J, Burgess E, Lange IR, Leduc L. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference:3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders on pregnancy. *CMAJ* 1997 Nov 1; 157 (9): 1245-54.
62. Vidt DG. Current concepts in treatment of hypertensive emergencies. *Am Heart J* 1986; 111:220-225.
63. Aggarwal M, Khan IA. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin.* 2006;24:135-146.
64. Bennett NM, Shea S. Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. *Am J Public Health* 1988; 78:636-640.

65. Lip GY, Beevers M, Potter JF, Beevers DG. Malignant hypertension in the elderly. *QJM* 1995; 88:641-647.
66. Tumlin JA, Dunbar LM, Oparil S, Buckalew V, Ram CV, Mathur V, et al. Fenoldopam, a dopamine agonist, for hypertensive emergency: a multicenter randomized trial. Fenoldopam study group. *Acad Emerg Med* 2000; 7:653-662.
67. Calhoun DA, Oparil S. Hypertensive crisis since FDR- a partial victory. *N Engl J Med*. 1995; 332:1029-1030.
68. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to new Joint National Committee guidelines. *Arch Intern Med*. 2004; 164:2126-2134.
69. Yu SH, Whitworth JA, Kincaid-Smith PS. Malignant hypertension: aetiology and outcome in 83 patients. *Clin Exp Hypertens* 1986; 8:1211-1230.
70. Ault MJ, Ellrodt AG. Pathophysiological events leading to the end-organ effects of acute hypertension. *Am J Emerg Med*. 1985; 3(suppl 6):10-15.
71. Fleming S. Malignant hypertension: the role of the paracrine renin-angiotensin system. *J Pathol* 2000; 192:135-139.
72. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, Cavallo-Perin P. Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996;27:144-147.
73. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens*. 1995;13:915-924.
74. Varon J. Treatment of acute severe hypertension- current and newer agents. *Drugs* 2008; 68:283-297.
75. Zeller KR, Von Kuhnert L, Matthews C. Rapid reduction of severe asymptomatic hypertension: a prospective, controlled trial. *Arch Intern Med*. 1989; 149:2186-2189.
76. Abdelwahab W, Frishman W, Landau A. Management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Pharmacol*. 1995; 35:747-762.
77. Varon J, Marik PE. The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest* 2000; 118:214-227.
78. Prkačin I, Cavrić G, Dabo N, Kasumović D, Šantek L, Balenović D. Hitna stanja vezana uz hipertenziju. *Liječ vjesn* 2014; 136 (supp 2):100-103.

79. Varon J. The diagnosis and treatment of hypertensive crises. *Postgrad Med.* 2009; 121:5-13.
80. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/ SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease. *Circulation* 2010;122:270–410.
81. Jauch E, Saver J, Adams H, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870–947.
82. Mooss AN, Hilleman DE, Mohiuddin SM, Hunter CB. Safety of esmolol in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy who had relative contraindications to beta-blocker therapy. *Ann Pharmacother* 1994; 28:701-703.
83. Pearce CJ, Wallin JD. Labetalol and other agents that block both alpha- and beta-adrenergic receptors. *Cleve Clin J Med* 1994; 61:59-69.
84. Turlapaty P, Vary R, Kaplan JA. Nicardipine, a new intravenous calcium antagonist: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, and perioperative applications. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3:344-355.
85. Hirschl MM, Binder M, Bur A, Herkner H, Müllner M, Woisetschläger C, Laggner AN. Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. *Intensive Care Med* 1997; 8:885-8.
86. Shi Y, Zalewski A, Bravette B, Maroko AR, Maroko PR. Selective dopamine-1 receptor agonist augments regional myocardial blood flow: comparison of fenoldopam and dopamine. *Am Heart J* 1992; 124:418-423.
87. Shusterman NH, Elliott WJ, White WB. Fenoldopam, but not nitroprusside, improves renal function in severely hypertensive patients with impaired renal function. *Am Heart J* 1993; 95:161-168.
88. Elliott WJ, Weber RR, Nelson KS, Oliner CM, Fumo MT, Gretler DD, et al. Renal and hemodynamic effects of intravenous fenoldopam versus nitroprusside in severe hypertension. *Circulation* 1990; 81:970-977.
89. Van den Born BJH, Beutler JJ, Gaillard CAJM, de Gooijer A, van den Meiracker AH, Kroon AA. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis-2010 revision. *Neth J Med.* 2011;69:248-255.

90. Suneja M, Lee Sanders M. Hypertensive emergency. *Med Clin N Am* 2017; 101(3):465-478.

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Ivona Kovačević
Datum rođenja: 13. veljače 1993.
Mjesto rođenja: Bjelovar

OBRAZOVANJE

2011.-2017. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet
2007.-2011. Gimnazija Bjelovar
1999.-2007. Osnovna škola Rovišće

AKTIVNOSTI

2015./2016. demonstrator na katedri za Internu medicinu, Propedeutika
2016./2017. demonstrator na katedri za Pedijatriju
2015. ljetna praksa u Wilhelm-Anton-Hospital Goch, Njemačka, na odjelu pulmologije
2016. i 2017.- član organizacijskog tima Natjecanja u kliničkim vještinama (CSE)
2017. kandidat za instruktora BLS/AED tečaja ERC-a

CERTIFIKATI I PRIZNANJA

2011. Deutsches Sprachdiplom- der Kultusministerkonferenz
2014. BLS/AED certifikat
2015. ILS certifikat
2015. Dekanova nagrada za najbolju studenticu četvrte godine

RADOVI

Kovačević I. New era for ischemic stroke therapy. Gyrus vol III No.3 September 2015.
Kovačević I. Structure of a bilingual brain. Gyrus vol III No. 3 September 2015.
Culej D, Čižmešija T, Kovačević I. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. Gyrus vol IV No. 1 January 2017.

Prkačin I, Blašković D, Kovačević I, Kovačić M, Vrdoljak P, Zorko H, Čižmešija T. Denervacija bubrežnih arterija i rezistentna hipertenzija. *Cardiol Croat.* 2017; 12(3):63.

Prkačin I, Đermanović Dobrota V, Kovačević I, Kovačić M, Vrdoljak P, Zorko H, Kos E. Liječenje hiperuricemije u bolesnika s rezistentnom hipertenzijom dodatno pridonosi kontroli arterijskog tlaka. *Cardiol Croat.* 2017; 12(3):62.

Prkačin I, Nesek Adam V, Cavrić G, Svaguša T, Kovačić M, Kovačević I. Direct oral anticoagulation therapy and drug interactions in patients with atrial fibrillation. *Signa Vitae* 2017; 13(suppl 1):68-70.

Prkačin I, Bulum T, Đermanović Dobrota V, Kovačević I, Žaja R, Kovačić M. Hypertensive emergencies-the lost opportunity of preventing hypertension. – abstract prihvaćen za 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Paris, 2016.

