

Krutost žila u hipertoničara s rezistentnom hipertenzijom mjereno oscilometrijskom metodom u praćenju ishoda denervacije renalnog pleksusa

Kurjaković, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:057876>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-27**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Iva Kurjaković

**Krutost žila u hipertoničara s rezistentnom
hipertenzijom mjereno oscilometrijskom
metodom u praćenju ishoda denervacije
renalnog pleksusa**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Kliničke bolnice Merkur u Kliničkoj jedinici za hitnu i opću internu medicinu pod vodstvom prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

ACEi	Inhibitori angiotenzin- konvertirajućeg enzima
AH	Arterijska hipertenzija
AHI	Apneja- hipopneja indeks
ARB	Blokatori angiotenzinskih receptora
ITM (engl.BMI)	Indeks tjelesne mase (engl. Body mass indeks)
BKK (engl.CCB)	Blokatori kalcijevih kanala (eng. Calcium channel blockers)
CI	Interval pouzdanosti (engl. Confidence interval)
CKT (engl.CBB)	Centralni krvni tlak (engl. Central blood pressure)
DKT (engl.DBB)	Dijastolički krvni tlak (engl. Diastolic blood pressure)
DM	Diabetes mellitus
GFR	Brzina glomerulalne filtracije (engl. Glomerular filtration rate)
HLK (engl.LVH)	Hipertrofija lijeve klijetke (engl. Left ventricular hypertrophy)
HMOD	Oštećenje organa posredovano hipertenzijom (engl. Hypertension mediated organ damage)
IM (engl.MI)	Infarkt miokarda (engl. Myocardial infarction)
KBB (engl.CKD)	Kronična bubrežna bolest (engl. Chronic kidney disease)
KMAT (engl. ABPM)	Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (engl. Ambulatory blood pressure monitoring)
KV (engl. CV)	Kardiovaskularni (engl. Cardiovascular)
mmHg	Milimetara žive
MR	Magnetna rezonanca
MRA	Antagonisti mineralokortikoidnih receptora
PWV	Brzina pulsog vala (engl. Pulse wave velocity)
RAAS	Renin angiotenzin aldosteron sustav
RAH	Rezistentna hipertenzija
RDN	Renalna denervacija
SKT (engl.SBP)	Sistolički krvni tlak (engl. Systolic blood pressure)
SSAHT	Standardizirano stupnjevito antihipertenzivno liječenje (engl. Standardized stepped-care antihypertensive treatment)

Sadržaj

1. SAŽETAK.....
2. SUMMARY.....
3. UVOD.....	1
3.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA.....	2
3.1.1. DEFINICIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE.....	2
3.1.2. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOPATOGENEZA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE.....	3
3.2. REZISTENTNA HIPERTENZIJA.....	4
3.2.1. DEFINICIJA REZISTENTNE HIPERTENZIJE.....	4
3.2.2. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOPATOGENEZA REZISTENTNE HIPERTENZIJE.....	4
3.2.3. KLINIČKA OBILJEŽJA REZISTENTNE HIPERTENZIJE.....	7
3.2.4. DIJAGNOSTIKA REZISTENTNE HIPERTENZIJE.....	7
3.2.5. LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE.....	8
3.2.5.1. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE.....	8
3.2.6. LIJEČENJE REZISTENTNE HIPERTENZIJE.....	9
3.2.6.1. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE REZISTENTNE HIPERTENZIJE.....	10
3.2.6.2. DODATNO LIJEČENJE REZISTENTNE HIPERTENZIJE.....	10
3.2.6.2.1. RENALNA DENERVACIJA.....	11
3.3. KRUTOST ŽILA.....	15
3.3.1. MJERENJE KRUTOSTI ŽILA.....	16
3.4. CENTRALNI KRVNI TLAK.....	16
4. HIPOTEZA.....	18
5. CILJEVI RADA.....	18
6. ISPITANICI I METODE.....	18
7. REZULTATI.....	22
8. RASPRAVA.....	27
9. ZAKLJUČCI.....	28
10. ZAHVALE.....	29
11. LITERATURA.....	30
12. ŽIVOTOPIS.....	36

1. SAŽETAK

KRUTOST ŽILA U HIPERTONIČARA S REZISTENTNOM HIPERTENZIJOM MJERENO OSCILOMETRIJSKOM METODOM U PRAĆENJU ISHODA DENERVACIJE RENALNOG PLEKSUSA

Iva Kurjaković

Uvod Rezistentna hipertenzija definirana je nemogućnošću uspostavljanja ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka unatoč terapiji barem trima antihipertenzivnim lijekovima različitih skupina (od kojih je jedan diuretik) u kombinacijama i najvišim tolerabilnim dozama. Osim farmakološkog liječenja bolesnike s refraktornom rezistentnom hipertenzijom, p otvrđenom suradljivosti te prethodno isključenim sekundarnim uzrocima arterijske hipertenzije podvrgava se postupku denervacije renalnog pleksusa. Prema smjericama ESH 2018 mjerenje krutosti žila se direktno povezuje s kardiovaskularnim rizikom.

Ciljevi rada Cilj ovog istraživanja bio je prikazati vrijednosti mjerenja krutosti krvnih žila kao metodu praćenja ishoda renalne denervacije u bolesnika s refraktornom rezistentnom hipertenzijom.

Ispitanici i metode Ovo istraživanje uključivalo je 10 bolesnika s refraktornom rezistentnom hipertenzijom koji su bili praćeni nakon zahvata renalne denervacije. Prva skupina je višemjesečno praćena (do 12 mjeseci), dok je druga skupina višegodišnje praćena (do 4 godine). Bolesnicima je krutost žila mjerena uređajem „Agedio B900“ koji radi na principu oscilometrije.

Rezultati U prvoj skupini (6 bolesnika) prosječna dob bila je 58,33 godina. Prosječna vrijednost krutosti žila mjerena brzinom pulsog vala prije renalne denervacije iznosila je 9,80 m/s te pokazuje pad u narednim mjerenjima kako slijedi: 8,85 m/s (1 mj., $p=0,04$), 8,70 m/s (6 mj., $p=0,03$) te 8,53 m/s (12 mj., $p=0,02$). Drugu skupinu činile su 4 bolesnice prosječne dobi 61,75 godina. Prosječna vrijednost brzine pulsog vala 2 godine nakon renalne denervacije iznosila je 9,92 m/s te dalje kako slijedi: nakon 3 godine 9,87 m/s ($p=0,97$) te nakon 4 godine 9,32 m/s ($p=0,54$).

Zaključak Renalna denervacija kao dodatna metoda kontrole arterijskog tlaka ima dugoročne pozitivne učinke povrh sniženja arterijskog tlaka u smislu sniženja krutosti žila kroz više godina. Krutost žila mjerena brzinom pulsog vala dokazan je marker povišenog kardiovaskularnog rizika i moguć je marker praćenja ishoda denervacije renalnog pleksusa.

Ključne riječi: rezistentna hipertenzija, renalna denervacija, krutost žila

2. SUMMARY

VASCULAR STIFFNESS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION MEASURED BY AN OSCILLOMETRIC METHOD IN MONITORING THE OUTCOME OF RENAL PLEXUS DENERVATION

Iva Kurjaković

Introduction Resistant hypertension is defined by blood pressure that remains above goal in spite of concurrent use of three antihypertensive agents of different classes (one of the three should be a diuretic) in correct combination and at maximally tolerated doses. Other than pharmacological treatment, patients with refractory resistant hypertension whose compliance has been confirmed are suitable for the treatment of renal denervation, when potential causes of secondary hypertension have been excluded. According to ESC/ESH 2018 Guidelines measurement of vascular stiffness is directly linked to cardiovascular risk.

Aim The aim of this study was to demonstrate the measurement values of vascular stiffness as a method for monitoring the outcome of renal denervation in patients with refractory resistant hypertension.

Patients and methods This study included 10 patients with refractory resistant hypertension who were observed after the procedure of renal denervation. The first group was assessed for up to 12 months after the procedure while the second group was assessed for up to 4 years. Vascular stiffness was measured for all patients with device "Agedio B900" which operates on the principle of oscillometry.

Results Average age of the first group (6 patients) was 58.33 years. Average group vascular stiffness measured as pulse wave velocity before renal denervation was 9.80 m/s and after 1, 6 and 12 months the results were respectively: 8.85 m/s (1 mj., $p=0.04$), 8.70 m/s (6 mj., $p=0.03$) and 8.53 m/s (12 mj., $p=0.02$). Average age of the second group (4 patients) was 61.75 years. Average group pulse wave velocity 2 years after renal denervation was 9.92 m/s and after 3 and 4 years the results were respectively: 9.87 m/s ($p=0.97$) and 9.32 m/s ($p=0.54$).

Conclusion Renal denervation as an additional method for blood pressure control has long-term positive effects in lowering arterial blood pressure and decreasing vascular stiffness. Vascular stiffness measured as pulse wave velocity is established as a risk factor for cardiovascular morbidity and is a possible method for measuring the outcome of renal denervation.

Key words: resistant hypertension, renal denervation, vascular stiffness

3. UVOD

Arterijska hipertenzija (AH) je, kao glavni uzrok kardiovaskularne bolesti, jedan od vodećih uzroka pobolijevanja i smrtnosti u svijetu (1). S obzirom na epidemiološki trend porasta, procjenjuje se da će do 2025. godine od arterijske hipertenzije bolovati oko 1,56 milijardi ljudi (2).

Rezistentna hipertenzija (RAH) definirana je nemogućnošću uspostavljanja ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka u bolesnika unatoč primjeni tri ili više antihipertenzivnih lijekova različitih skupina, u odgovarajućim i optimalno tolerabilnim dozama (3). Smatra se da je prevalencija RAH-a između 10 i 20% hipertenzivne populacije. Liječenje RAH-a zahtjevno je te osim promjene životnih navika i optimalne farmakoterapije uz isključenje sekundarnih potencijalno liječivih uzroka, uključuje u refraktornim slučajevima i dodatno liječenje postupkom renalne denervacije.

Renalna denervacija (RDN) je minimalno invazivni intervencijski postupak ablacije renalnih aferentnih i eferentnih živčanih vlakana. Ciljem liječenja smatra se smanjenje razine arterijskog krvnog tlaka za 10 mmHg.

Prema smjernicama za liječenje arterijske hipertenzije Europskog udruženja za kardiologiju (ESC eng. *European Society of Cardiology*) i Europskog udruženja za hipertenziju (ESH eng. *European Society of Hypertension*) iz 2018. godine krutost žila navedena je kao rizični čimbenik u razvoju asimptomatskog oštećenja ciljnih organa u hipertenziji (engl. HMOD, *hypertension-mediated organ damage*), uz $PWV > 10$ m/s (eng. *pulse wave velocity*) (4). Neinvazivnim metodama mjerenja krutosti žila i brzine pulsog vala omogućena je evaluacija KV rizika i vaskularne prilagodljivosti te praćenje uspješnosti kontrole arterijskog tlaka.

3.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

3.1.1. DEFINICIJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Povezanost arterijskog tlaka s kardiovaskularnim i bubrežnim promjenama je kontinuitet kojemu je teško odrediti početnu vrijednost. Granica između normotenzivnosti i hipertenzivnosti danas se smatra relativno arbitrarnom. Zbog pojednostavljenja procesa dijagnoze i odluke o terapiji, u praksi se koriste granične vrijednosti za definiranje arterijske hipertenzije. Prema ESH arterijska hipertenzija se definira kao vrijednost SKT-a ≥ 140 mmHg i/ili DKT-a ≥ 90 mmHg, što je ekvivalent prosjeku 24-satnog kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka (KMAT-a) većem ili jednakom 130/80 mmHg (4). Razlikujemo tri stupnja arterijske hipertenzije: prvi stupanj (blaga arterijska hipertenzija) odnosi se na vrijednosti SKT-a 140-159 mmHg i/ili DKT-a 90-99 mmHg, drugi stupanj (srednje teška arterijska hipertenzija) čine vrijednosti SKT-a 160-179 mmHg i/ili DKT-a 100-109 mmHg te treći stupanj (teška arterijska hipertenzija) vrijednosti SKT-a ≥ 180 mmHg i/ili DKT-a ≥ 110 mmHg. Također, u klasifikaciji se raspoznaje entitet visoko normalnog arterijskog tlaka (SKT 130-139 mmHg i/ili DKT 85-89 mmHg) te izolirane sistoličke hipertenzije (SKT ≥ 140 mmHg uz DKT < 90 mmHg).

Arterijska hipertenzija je predominantno asimptomatska bolest te se najčešće dijagnosticira „screening“ programima u populaciji ili oportunističkim probirom. Arterijski tlak bi se trebao izmjeriti svakoj odrasloj osobi te redovito kontrolirati, ovisno o izmjerenim vrijednostima. Preporučuje se učiniti rutinsko mjerenje krvnog tlaka svakih 5 godina u zdravoj odrasloj populaciji (5). Konvencionalan način mjerenja arterijskog tlaka jest automatskim ili poluautomatskim tlakomjerom u ordinaciji liječnika. Prije samog mjerenja, bolesnik treba sjediti barem 5 minuta u mirnom okruženju. Koriste se orukvice za mjerenje arterijskog tlaka prilagođene opsegu nadlaktice (male, srednje, velike i ekstra velike). Prema smjernicama preporuča se provesti 3 mjerenja u razmacima od 1-2 minute te dodatno jedno mjerenje ukoliko se prva dva mjerenja razlikuju više od 10 mmHg. Preporuča se mjeriti na obje ruke kako bi se isključile moguće razlike i utvrdilo postojanje nekih bolesti. Arterijski tlak je srednja vrijednost dva mjerenja (4).

3.1.2. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOPATOGENEZA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Prema podacima izmjenjenog arterijskog tlaka u liječničkim ordinacijama, globalna prevalencija arterijske hipertenzije procijenjena je na 1,13 milijardi s prevalencijom od oko 150 milijuna u centralnoj i istočnoj Europi (6). Približna ukupna prevalencija odraslih osoba iznosi 30-45%, a njen standardiziran oblik prema spolu iznosi 24% muškaraca i 20% žena (7). Visok stupanj prevalencije nalazimo svuda u svijetu, neovisno o stupnju razvijenosti zemalja i njihovim prihodima. Prevalencija arterijske hipertenzije raste usporedno s dobi te za osobe starije od 60 godina iznosi >60% (7). S obzirom na trend starenja populacija, sedentarni način života i epidemiju pretilosti, prevalencija arterijske hipertenzije će zasigurno u svijetu rasti. Procjenjuje se da će broj osoba s arterijskom hipertenzijom do 2025.godine narasti za 15-20% i doseći brojku od 1,5 milijardi (2).

Prevalencija AH-a u Hrvatskoj je 37,5% i u skladu je s rezultatima dobivenim u drugim europskim državama. U našoj populaciji, kao i u većini drugih, prevalencija AH-a raste s dobi u oba spola. U ranijoj životnoj dobi prevalencija AH-a je viša u muškaraca nego u žena, da bi u starijoj dobi došlo do inverzije te AH postaje češća u žena (8).

Arterijska hipertenzija je heterogena bolest multifaktorijalne etiologije, uključujući genetičke i okolišne čimbenike uz rizično ponašanje. Točan uzrok AH-a u najvećem broju slučajeva ostaje nepoznat (>80%). Tada govorimo o primarnoj (esencijalnoj) hipertenziji. Iako patogeneza nije do kraja razjašnjena, danas se zna da veliku ulogu u nastanku imaju neuralni, bubrežni, vaskularni i hormonalni mehanizmi. Neki od bitnih čimbenika su vaskularno remodeliranje, hiperaktivan simpatički živčani sustav i renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS). Većina studija pokazuje povezanost arterijske hipertenzije i genetskih čimbenika u 35-50% bolesnika, stoga je važno saznati podatke iz obiteljske anamneze (9). Preostalih 10-20% slučajeva može se pripisati nekim drugim bolestima i stanjima te tada govorimo o sekundarnoj hipertenziji. Najčešći uzroci su: renalna bolest, opstruktivna apneja u spavanju te endokrine i vaskularne bolesti. Vrlo je važno isključiti sekundarnu etiologiju jer je liječenjem osnovne bolesti moguće postići normalizaciju arterijskog tlaka, ukoliko već nije nastupila remodelacija ciljnih organa.

3.2. REZISTENTNA HIPERTENZIJA

3.2.1. DEFINICIJA REZISTENTNE HIPERTENZIJE

Rezistentna hipertenzija je stanje kada, unatoč terapiji barem trima antihipertenzivnim lijekovima različitih skupina (od kojih je jedan diuretik) u optimalnim kombinacijama i najvišim tolerabilnim dozama, ciljne vrijednosti arterijskog tlaka nije moguće uspostaviti (<140/90 mmHg) (3). Definicija također uključuje bolesnike u kojih je za učinkovitu kontrolu arterijskog tlaka potrebna primjena četiri antihipertenzivna lijeka (3). Vrlo je važno isključiti moguće uzroke tzv. pseudorezistencije kao što su nepravilna tehnika mjerenja krvnog tlaka, nesuradljivost te hipertenzija bijele kute (3).

3.2.2. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOPATOGENEZA REZISTENTNE HIPERTENZIJE

Učestalost RAH-a nije poznata zbog nedostatka epidemioloških podataka. Procijenjuje se da je prevalencija RAH-a (iz opservacijskih i kontroliranih kliničkih studija), između 9 i 18%. U meta-analizi koja je obuhvaćala 961 035 bolesnika, prevalencija RAH-a iznosila je 13,7% (95%CI: 11,2-16,2) u dvadeset opservacijskih studija i 16,3% (95%CI: 10,7-21,9) u četiri randomizirane kliničke studije, ali pseudorezistenciju zbog suboptimalnog doziranja lijekova, nesuradljivosti i hipertenzije bijele kute nije bilo moguće isključiti (10). Od 68 045 bolesnika uključenih u Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry, njih 8295 (12,2%) imalo je RAH temeljem izmjerene povišenog arterijskog tlaka KMAT-om tijekom liječenja trima ili više antihipertenzivnim lijekovima (uključujući diuretik), ali se prevalencija smanjila na 5184 (7,6%) nakon što je hipertenzija bijele kute bila isključena (11). U MINISAL-SIIA istraživanju, koje predstavlja 47 talijanskih centara, isključene su sekundarna hipertenzija i hipertenzija bijele kute. Prevalencija RAH-a u skupini bolesnika na stabilnoj terapiji iznosila je 8,2% s porastom 1,5 puta za jedno standardno odstupanje povećanje dobi i indeksa tjelesne mase. Prevalencija se reducirala na 0,8% uzimanjem u obzir primjerenog životnog stila (koji je bio definiran 24-satnim izlučivanjem natrija u urinu <100 mmol i urednim BMI-om) (12).

Uzroke RAH-a moguće je tražiti na tri razine- rezistentan liječnik, rezistentan bolesnik i rezistentna hipertenzija. Rezistentan bolesnik je onaj koji ne uzima lijekove na propisan način. Mogući uzroci

loše suradljivosti su: loša komunikacija između liječnika i bolesnika, nesuradljivost zbog štetnih učinaka lijekova (nuspojava), nerazumljivo i komplicirano doziranje lijekova, odsutnost subjektivnog osjećaja bolesti i visoki trošak propisanih lijekova. Lošu suradljivost moguće je utvrditi pomoću dodatnih analiza koje se još uvijek ne primjenjuju u rutinskoj praksi poput visoko učinkovite tekuće kromatografije-tandem masa spektometrije (HP LC-MS/MS) koja provodi analizu urina na antihipertenzivne lijekove ili njihove metabolite (13). Mogući uzroci RAH-a s liječničke strane su: neadekvatno mjerenje krvnog tlaka, pseudorezistentna hipertenzija, hipertenzija bijele kute, pogreške pri propisivanju terapije (pogreške pri odabiru i kombinaciji lijekova, nedovoljno korištenje diuretika, nedostatak vremena za komunikaciju s bolesnikom) te inercija pri postizanju ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka. Neke su studije pokazale da jedna trećina liječnika obiteljske medicine ne uvodi antihipertenzivnu terapiju u bolesnika s vrijednostima DKT-a ≥ 90 –100 mm Hg, dok još veći broj ne uvodi terapiju pri vrijednostima SKT-a 140-160 mmHg (suprotno smjernicama). Autori većeg broja studija su otkrili da većina liječnika ne uvodi farmakološku terapiju u bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom, niti pokušavaju kontrolirati vrijednosti krvnog tlaka (14). Mogući razlozi takve liječničke inercije su skepticizam prema smjernicama, nepovjerenje prema terapijskim ciljevima te nedostatak vremena za detaljno dogovaranje terapijskog plana s bolesnikom. Nakon isključenja svih navedenih čimbenika govorimo o rezistentnoj hipertenziji (15), čiji su mogući uzroci prikazani u tablici 1.

Tablica 1. Uzroci rezistentne hipertenzije (13)

HIPERVOLEMIJA	<ul style="list-style-type: none"> • povećan unos soli • poremećena bubrežna funkcija (KBB, stenoza bubrežne arterije) • zatajenje srca • lijekovi koji zadržavaju natrij/vodu • neučinkovita upotreba diuretika
AKTIVNOST SIMPATIČKOG ŽIVČANOG SUSTAVA	<ul style="list-style-type: none"> • kronični stres • kronična bol • hipertenzija uzrokovana strahom, hiperventilacijom, paroksizmima paničnog straha

LIJEKOVI	<ul style="list-style-type: none"> • nesteroidni antireumatici • glukokortikosteroidi • eritropoetin stimulirajući agensi • ciklosporin/takrolimus • antidepresivi • simpatomimetici • oralni kontraceptivi s estrogenom • anti- VEGF
NEDIJAGNOSTICIRANA SEKUNDARNA HIPERTENZIJA	<ul style="list-style-type: none"> • bubrežna bolest • stenoza bubrežne (bubrežnih) arterije(arterija) • opstruktivna apneja u spavanju • endokrinološki poremećaji

U razumijevanju patogeneze RAH-a najvažnijim se pokazao aldosteron, koji dovodi do retencije natrija, vazokontrikcije, mijenjanja žilne popustljivosti te suprimiranja stvaranja dušičnog oksida (16). Izgledno je da postoji izravna povezanost prekomjernog ili autonomnog izlučivanja aldosterona i mehanizma rezistencije na lijekove. Studije su pokazale da u 2/3 bolesnika s RAH-om postoji niska razina renina u plazmi, a primarni hiperaldosteronizam utvrđen je u do 20% bolesnika s RAH-om (17).

3.2.3. KLINIČKA OBILJEŽJA REZISTENTNE HIPERTENZIJE

Loša kontrola arterijskog tlaka najčešće se odnosi na perzistentnu elevaciju SKT-a. Studije su pokazale da s porastom dobi i indeksa tjelesne mase slabi kontrola SKT-a. ALLHAT studija je pokazala povezanost starije dobi, više bazalne vrijednosti SKT-a, hipertrofije lijeve klijetke i pretilosti s rezistencijom na antihipertenzivnu terapiju (definirana kao potreba za 2 ili više antihipertenzivna lijeka). Najsnažnijim čimbenikom rezistencije na antihipertenzive pokazala se KBB definirana kao vrijednost serumskog kreatinina $\geq 1,5$ mg/dL koju slijede: šećerna bolest, afroamerikansko podrijetlo te ženski spol (18). RAH se češće nalazi u sljedećih bolesnika: starije životne dobi, ženskog spola, viših bazalnih vrijednosti SKT-a, koji boluju od šećerne bolesti i imaju HLK. Uz starenje populacije, epidemiju pretilosti te porast incidencije šećerne bolesti i KBB-a očekuje se i porast RAH-a što postaje sve češći klinički problem posebno u specijalističkim ambulantomama.

3.2.4. DIJAGNOSTIKA REZISTENTNE HIPERTENZIJE

Pravovremena identifikacija RAH-a vrlo je važna jer bolesnici s RAH-om pokazuju višu incidenciju i teži oblik organskog oštećenja uzrokovanog hipertenzijom (nefropatija, HLK) od onih s farmakološki kontroliranom hipertenzijom. Primarno je potrebno utvrditi radi li se doista o RAH-u, odnosno isključiti moguće prividne uzroke: nepridržavanje liječenja, neadekvatno doziranje lijekova, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka, pseudohipertenziju u starijih bolesnika, pseudorezistenciju (tzv. sindrom bijele kute) i pseudotoleranciju (poput loših kombinacija antihipertenzivne terapije, neadekvatna diuretska terapija koja dovodi do hipervolemije) te uzroke poput hipervolemije, interakcije s lijekovima, neadekvatni baroreleksni luk, genske varijacije (19). Najbitniji dijagnostički postupak za diferencijaciju između pravog i prividnog RAH-a jest 24-satno ambulantno monitoriranje krvnog tlaka (kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka- KMAT, engl. ambulatory blood pressure monitoring- ABPM). Glavna prednost ove metode pred incidentalnim mjerenjem arterijskog tlaka u ordinaciji je da ona omogućava uvid u velik broj mjerenja provedenih u „prirodnom“ okruženju, što daje pouzdaniju procjenu problema i može utvrditi bolesnike s normalnim vrijednostima dnevnog mjerenja arterijskog tlaka u ordinaciji s već prisutnim oštećenjima organa („maskirana“ hipertenzija). Značenje KMAT-a je i u klasifikaciji obrasca

hipertenzije („dipper, nondipper, reverzni“ dipper) što je nemoguće s mjerenjima kod kuće ili u ordinaciji. Ta klasifikacija omogućava otkrivanje bolesnika s višim kardiovaskularnim rizikom (20). Kada su isključeni prividni uzroci, potrebno je provesti probir na sekundarne uzroke hipertenzije: debljina, sindrom opstruktivne apneje u snu, primarni hiperaldosteronizam, stenoza bubrežne arterije, renoparenhimna etiologija, feokromocitom, hipertireoza, hiperparatiroidizam, koarktacija aorte, Cushingov sindrom i hipertenzija inducirana lijekovima (19).

3.2.5. LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Liječenje AH-a sastoji se od promjene životnih navika te farmakoterapije. Promjena životnog stila preporuča se svim bolesnicima kao prvi korak u normalizaciji arterijskog tlaka. Preporuča se: prestanak pušenja, uvođenje dijete s malo masnoća, reduciranje unosa soli i alkohola te u pretilih smanjenje tjelesne težine i intenziviranje tjelesnih aktivnosti.

3.2.5.1. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Farmakoterapija AH-a dokazano smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja i smrti u osoba s povišenim arterijskim tlakom, a postoje dokazi i o povoljnom utjecaju na kardiovaskularne ishode dodatnih opcija liječenja arterijske hipertenzije koja je rezistentna na lijekove (21). Lijekovi koji se koriste za snižavanje arterijskog tlaka su: ACE inhibitori (3 skupine: sa sulfidrilnom grupom- kaptopril i zofenopril, s karboksilnom grupom- enalapril, lizinopril, perindopril, ramipril i trandolapril te s fosfonom grupom-fosinopril), blokatori kalcijevih kanala- BKK, engl.CCB (2 skupine: dihidropiridinski- amlodipin, felodipin, lacidipin, lercanidipin, nifedipin i nedihidropiridinski- diltiazem i verapamil), antagonisti angiotenzinskih receptora- ARB (irbesartan, kandesartan, losartan, telmisartan, valsartan, olmesartan), diuretici (tijazidi, furosemid, indapamid, torasemid te spironolakton i eplerenon), β -blokatori (3 generacije, od kojih se za liječenje arterijske hipertenzije primjenjuju najčešće druga- metoprolol i bisoprolol, rijetko atenolol te treća generacija- nebivolol, karvedilol i labetalol) te drugi (α blokatori- prazosin, doksazosin te lijekovi koji djeluju na glatko mišićje krvnih žila– minoksidil). Iz novih smjernica nepravedno je izostavljen moksonidin zbog nedostatka randomiziranih studija, iako se pokazao iznimno učinkovitim kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom i povišenom aktivnosti simpatikusa (pretili, bolesnici s

metaboličkim sindromom, KBB-om i šećernom bolesti). Iako pojedini bolesnici (s niskim kardiovaskularnim rizikom) mogu postići kontrolu arterijskog tlaka uz antihipertenzivnu monoterapiju, obično je potrebna kombinacija lijekova za uspješnu kontrolu arterijske hipertenzije (5). ALLHAT studija navodi da je adekvatno snižavanje arterijskog tlaka bitnije od korištenja specifičnog lijeka (18).

Prema smjernicama iz 2018. godine za zbrinjavanje arterijske hipertenzije Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za hipertenziju (4), za početak farmakološkog liječenja arterijske hipertenzije preporučaju se dvije skupine antihipertenziva u fiksnoj kombinaciji u svih bolesnika osim u: vrlo starih osoba (>80 god.), fragilnih bolesnika i onih s 1. stupnjem hipertenzije. Kod tih se bolesnika najprije uvodi monoterapija. U osoba starijih od 55 godina i u osoba crne rase prvi izbor za monoterapiju je BKK ili u slučaju netolerancije na lijek diuretik (tiazid). Kod osoba mlađih od 55 godina prvi izbor lijeka je ACE inhibitor ili ARB. Svim preostalim bolesnicima pri početku liječenja prednost se daje fiksnoj kombinaciji: ACE ili ARB + BKK ili diuretik. Ukoliko nije postignuta ciljna vrijednost, uvodi se treća skupina lijekova: ACE ili ARB+ BKK + diuretik. Kod rezistentne hipertenzije smjernice navode uvođenje u terapiju niže doze spironolaktona (25-50mg) ili eplerenona/ili drugog diuretika, kao i β blokator ili α blokator uz konzultaciju specijalista. β blokatori nisu prva linija u liječenju hipertenzije, međutim kombiniraju se s drugim skupinama antihipertenziva u bolesnika s anginom pectoris i nakon preboljelog IM-a, radi kontrole pulsa te u mlađih žena koje planiraju trudnoću.

3.2.6. LIJEČENJE REZISTENTNE HIPERTENZIJE

Liječenje RAH-a je kompleksno te često zahtijeva provođenje skupih dijagnostičkih postupaka za utvrđivanje sekundarnih uzroka i učinkovitu uporabu polipragmazije. Tri su glavna cilja liječenja: identifikacija i eliminacija potencijalno reverzibilnih uzroka, dijagnoza i adekvatno liječenje RAH-a sekundarne etiologije i odabir lijekova (3). Nefarmakološko liječenje RAH-a sastoji se od promjene životnog stila. Bolesnicima se preporučuje smanjenje tjelesne težine (ukoliko su pretili), intenzivnije bavljenje tjelesnom aktivnošću te uvođenje prehrane s niskom razinom masnoća i smanjenim unosom soli.

3.2.6.1. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE REZISTENTNE HIPERTENZIJE

Farmakološko liječenje RAH-a temelji se na kombinaciji više skupina antihipertenzivnih lijekova različitih mehanizama djelovanja. Većina kliničkih studija upućuje na liječenje kombinacijom diuretika s jednom ili dvije druge klase antihipertenziva. Prvi izbor diuretika je tiazidski diuretik, osim kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom iznad 3. stadija (klirens kreatinina < 30 mL/min, odnosno 4. stadij KBB-a) kod kojih je prvi izbor diuretik Henleove petlje (furosemid, torasemid). Diuretik je iznimno važan za bolesnike s RAH-om jer je poznato da perzistirajuća intravaskularna retencija volumena često uzrokuje rezistenciju na antihipertenzivno liječenje (22). Prema tome liječenje trima ili i više antihipertenzivima uvijek mora uključivati tiazidski diuretik, ukoliko za to nema kontraindikacije. Najčešće se danas propisuje kombinacija ove tri skupine antihipertenziva: ACE inhibitor (ili ARB), BKK i tiazidski diuretik koja se pokazala učinkovitom i tolerabilnom. U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca ili ishemijskom bolesti srca obavezan je i β blokator. Ukoliko se i dalje ne postiže normalizacija arterijskog tlaka, kao četvrti antihipertenzivni lijek uvodi se antagonist mineralokortikoidnih receptora (MRA- spironolakton, eplerenon), čije je uvođenje pokazalo značajnu učinkovitost, odnosno dodatno sniženje arterijskog tlaka (23). Zbog povećanog rizika od hiperkalemije, potrebno je u ovih bolesnika pomno pratiti serumske vrijednosti kalija (3). Istraživanje PATHWAY-2 iz 2016.godine (24) dokazalo je da spironolakton kao dodatak inicijalnoj trojnoj terapiji (ACE inhibitor/ARB, CCB i diuretik) snižava sistolički krvni tlak na <135mmHg u 60% pacijenata. Također je dokazano da je spironolakton siguran za korištenje bez dodanog rizika od hiperkalemije (6 od 285 bolesnika koji su primili spironolakton imalo je u jednom navratu serumsku vrijednost kalija koja je prelazila 6,0 mmol/L). Najčešća nuspojava spironolaktona je osjetljivost dojki s /bez uvećanja dojki, posebno u muškaraca. U takvim okolnostima umjesto spironolaktona uvodi se amilorid ili eplerenon. U liječenju RAH-a koriste se i drugi antihipertenzivi poput centralno djelujućih α agonista (klonidin) i izravnih vazodilatatora (hidralazin, minoksidil) čije je uvođenje individualna odluka najviše zbog težeg profila nuspojava koje ih prate.

3.2.6.2. DODATNO LIJEČENJE REZISTENTNE HIPERTENZIJE

U novije vrijeme razvile su se invazivne metode liječenja RAH-a (renalna denervacija, električna stimulacija baroreceptora karotidnog sinusa, arteriovenske anastomoze) koje su izazvale velik interes i entuzijazam rezultatima prvih studija zbog uspjeha u snižavanju arterijskog tlaka u

bolesnika s RAH-om. Kasnije studije tijekom 2014.godine dovele su u pitanje učinkovitost i sigurnost ovih postupaka te način odabira bolesnika s indikacijom za ove zahvate, stoga je u smjernicama iz 2018. renalna denervacija shvaćena kao tehnika koja obećaje, no nema dovoljno dokaza za preporuku iste. Studije tijekom 2019.godine dokazale su sigurnost i učinkovitost RDN-a i to ne samo kod bolesnika s RAH-om.

3.2.6.2.1. RENALNA DENERVACIJA

S obzirom da se u manjem broju bolesnika, unatoč optimalno podnošljivim dozama antihipertenziva i isključenju sekundarne etiologije arterijske hipertenzije, ciljne vrijednosti arterijskog tlaka se ne uspiju uspostaviti, započela su istraživanja o dodatnim mogućnostima kontrole arterijskog tlaka, poput metode renalne denervacije, inicirane ranih 1960-ih godina. Postupak denervacije bazirao se na korelaciji između djelovanja bubrega i simpatičkog živčanog sustava te patofiziologije arterijske hipertenzije. S obzirom na promjene u razinama renina i izlučivanja natrija induciranih blagim porastom aktivnosti simpatičkog živčanog sustava, počelo je istraživanje neselektivne simpatektomije. Unatoč ublažavanju primarne bolesti, postupak je imao brojne nuspojave uključujući ortostatsku tahikardiju, poremećaje crijevne peristaltike i seksualne disfunkcije. Moderne denervacijske metode uključuju selektivnu perkutanu ablaciju bubrežnih aferentnih i eferentnih vlakana. Kateter se provodi kroz femoralnu arteriju do bubrežnih arterija te se korištenjem radiofrekventne energije provodi ablacija simpatičkih živčanih vlakana. U teoriji, taj postupak prekida eferentnu simpatičku komunikaciju između mozga i renalnih arterija, smanjuje mišićnu kontrakciju tih arterija, povećava protok kroz bubrežne krvne žile, smanjuje aktivaciju RAAS sustava te retenciju soli, aferentnu simpatičku komunikaciju između bubrega i mozga te smanjuje daljnju simpatičku aktivnost drugdje u tijelu, primjerice u srcu. Arterijski krvni tlak se posljedično snižava.

U Symplicity-HTN-1 studiji iz 2007. godine selektivna ablacija je polučila statistički značajno sniženje krvnog tlaka za 14/10, 21/10, 22/11, 24/11 i 27/17 mmHg, zabilježeno 1, 3, 6, 9 i 12 mjeseci nakon ablacije. Antihipertenzivni učinak bio je trajan te nije primijećena regeneracija prethodno denerviranih vlakana (25). Ohrabreni rezultatima tog istraživanja, Esler i suradnici testiraju metodu sljedeće godine u Symplicity-HTN-2 studiji koja je uključivala veću skupinu bolesnika s RAH-om. Randomizacijom svrstavaju bolesnike u kontrolnu skupinu, koja nastavlja svoj trenutni antihipertenzivni tretman, i pokusnu skupinu koja se podvrgava ablaciji. Šest mjeseci nakon zahvata značajan pad arterijskog tlaka izmjeren je u pokusnoj skupini (sa 178/97 mmHg

na 143/85 mmHg), dok se ne utvrdi sniženja arterijskog tlaka u kontrolnoj skupini (26). Nisu zapažene značajne nuspojave, osim pojedinačnih slučajeva aneurizme na mjestu injekcije i disekcije bubrežne arterije, koje su povezane s metodologijom zahvata i nisu ugrozile život bolesnika. Još zanimljivije rezultate nalazimo kod Witkowskog i suradnika koji izvode postupak renalne denervacije na 10 bolesnika s potvrđenim RAH-om i koegzistirajućim sindromom apneje u spavanju. Nakon šest mjeseci od postupka renalne denervacije utvrđeno je sniženje SKT-a/DKT-a za 34/13 mmHg i minimizacija apneja-hipopneja indeksa(AHI) (27).

Inicijalni entuzijizam oko učinkovitosti renalne denervacije splasnuo je objavom SIMPLICITY HTN 3 studije 2014 godine. Kriteriji uključivanja bili su slični kao i u prethodnim SIMPLICITY studijama. Uključeni bolesnici imali su RAH (definirana kao vrijednost SKT \geq 160 mm Hg unatoč terapiji trima ili više antihipertenzivnim lijekovima u maksimalno tolerabilnim dozama). Podijeljeni su u dvije skupine: ispitnu koja se podvrgnula postupku renalne denervacije te kontrolnu koja se podvrgnula samo postupku angiografije. Istražitelji su se nadali da će vrijednost SKT-a pasti u obje grupe, ali s većim padom u grupi podvrgnutoj renalnoj denervaciji, minimalno 5 mmHg niže, što je bio primarni cilj efektivnosti studije. Sekundarni ishodišni rezultat bilo je sniženje od 2 mmHg više u KMAT-u. Na veliko razočaranje studija nije postigla ni primarni niti sekundarni cilj efektivnosti, a utvrđen je i niz proceduralnih pogrešaka (mijenjanje terapije tijekom studije, ablacija samo jedne od točaka umjesto na svakoj bubrežnoj arteriji u minimalno 4-6 ablacija itd.) koje su mogle dovesti do navedenih rezultata. Nakon podjele uzorka u manje skupine na temelju čimbenika poput šećerne bolesti, spola, rase, eGFR-a, dobi, terapije blokatorima aldosteronskih receptora, pretilosti i mijenjanja vrste i doza lijekova tijekom studije, sub-grupe su pokazale nakon postupka renalne denervacije značajne razlike u sniženju arterijskog tlaka. Postupak denervacije pokazao se učinkovitijim u bijelaca dobi ispod 65 godina bez KBB-a u odnosu na ostale skupine (28). Naredne studije prijavljuju slične granično značajne rezultate što, iako potvrđuje sigurnost zahvata, narušava prospekt uvođenja renalne denervacije u kliničku primjenu liječenja RAH-a. Sva randomizirana klinička istraživanja, osim WAVE IV (NCT02029885) (29) koje je koristilo vanjsku primjenu ultrazvučne energije za „presijecanje“ renalnih živaca, koristila su intraarterijski pristup za dostavljanje radiofrekventne energije tj. ablaciju.

Randomizirana jednostruko slijepa studija koja je koristila intravaskularno dostavljanje ultrazvučne energije (RADIANCE-HTN) objavljena je 2018. godine. Bolesnici s kombiniranom sistoličko-dijastoličkom arterijskom hipertenzijom dobi između 18 i 75 godina bili su uključeni u istraživanje ukoliko im je arterijski tlak izmjeren KMAT-om iznosio \geq 135/85 mmHg i $<$ 170/105 mmHg nakon četverotjednog prestanka uzimanja antihipertenzivne terapije te im je potvrđena

prikladna anatomija bubrežnih arterija. Randomizacijom su podijeljeni u dvije skupine: ispitnu koja se podvrgavala postupku renalne denervacije Paradise sistemom (74 bolesnika) te kontrolnu skupinu koja se podvrgavala samo postupku renalne angiografije (72 bolesnika). Primarna učinkovitost očitavala se u promjeni SKT-a kroz dva mjeseca mjerenja KMAT-om uz neuzimanje antihipertenzivne terapije. Sniženje dnevnog SKT-a bilo je veće u skupini podvrgnutoj postupku renalne denervacije (-8,5 mmHg, SD 9,3) nego u kontrolnoj skupini (-2,2 mmHg, SD 10,0). Prilagođena razlika među grupama iznosila je -6,3 mmHg (95% CI: -9,4 do -3,1, p=0,0001). U zaključku studije navodi se da je u usporedbi s kontrolnom skupinom endovaskularna ultrazvučna renalna denervacija snizila arterijski tlak u dva mjeseca u bolesnika s kombiniranom sistoličko-dijastoličko arterijskom hipertenzijom u odsustvu lijekova (30). U daljnjem praćenju u razdoblju od dva do pet mjeseci po zahvatu, bolesnici su nastavili ne uzimati antihipertenzivnu terapiju ukoliko im je kod kuće mjereni arterijski tlak bio niži od 135/85 mmHg. U slučaju te ili veće vrijednosti uvodilo se standardizirano postupno antihipertenzivno liječenje (SSAHT): uzastopni dodatak amlodipina doze 5 mg/dan, standardna doza ACE inhibitora/ ARB-a te hidrokortiazid u dozi 12,5 mg/dan, praćeno povišenjem doze hidrokortiazida do 25mg/dan i amlodipina do 10 mg/dan. Rezultati su uključivali šestomjesečne promjene mjerenog arterijskog tlaka. Nakon šest mjeseci 65,2% bolesnika podvrgnuto renalnoj denervaciji bilo je tretirano SSAHT-om u usporedbi s 84,5% bolesnika iz kontrolne skupine (p=0,008). Prosječan broj antihipertenzivnih lijekova i definiranih dnevnih doza bio je niži u skupini ispitanika nego u kontrolnoj skupini (0,9±0,9 prema 1,3±0,9, p=0,010 i 1,4±1,5 prema 2,0±1,8, p=0,018). Unatoč manje intenzivnom SSAHT-u, postupak renalne denervacije polučio je sniženje dnevnog SKT-a u većoj mjeri nego u kontrolnoj skupini (-18,1±12,2 prema -15,6±13,2 mmHg, razlika prilagođena za osnovni krvni tlak i broj lijekova -4,3 mmHg, 95% CI: -7,9 do -0,6, p=0,024). U zaključku, učinak snižavanja arterijskog tlaka endovaskularnom ultrazvučnom renalnom denervacijom bio je održan kroz 6 mjeseci uz manje propisanih antihipertenzivnih lijekova u usporedbi s kontrolnom skupinom (31).

S obzirom na navedene rezultate renalne denervacije u bolesnika s RAH-om istraživači su usavršili endovaskularni kateter. Prvo je promijenjena vrsta endovaskularnog katetera koji je sada jednim dodiranjem zbog spiranog oblika uzrokovao ablaciju 4 točke (umjesto prethodno korištenim kateterima do 2016.god. koji su jednim dodiranjem izazivali jednu ablaciju). Drugo, istraživači su umjesto bolesnika s RAH-om uključili i bolesnike s neliječenom ili liječenom blagom arterijskom hipertenzijom te skratili vrijeme praćenja sa šest na tri mjeseca. SPYRAL HTN-OFF-MED studija je evaluirala učinak renalne denervacije na arterijski tlak u izostanku antihipertenzivne terapije (32). Uključeni bolesnici bili su bez lijekova (90%) ili s prekidom uzimanja antihipertenzivnih lijekova u trajanju tri ili četiri tjedana (10%), s vrijednostima SKT-a 150-180 mmHg te 140-170

mmHg na 24satnom mjerenju uz izmjereni DKT od 90 mmHg ili više. Randomizacijom su bili podijeljeni u dvije skupine: ispitnu podvrgnutu postupku renalne denervacije (n=38) te kontrolnu skupinu (n=42). Ambulantna i 24-satna mjerenja krvnog tlaka pokazala su značajno sniženje ($p \leq 0,003$) u roku tri mjeseca za 10,0/5,3 mmHg u skupini podvrgnutoj RDN-u i za 5,5/4,8 mmHg u kontrolnoj skupini, rezultirajući s razlikom od 7,7/4,9 mmHg (95% CI: 1,5–14,0 mmHg/–1,4–8,5 mmHg; $p \leq 0,016$) pri ambulantom mjerenju i 5,0/4,4 mmHg (95% CI: 0,2–9,9 mmHg/1,6–7,2 mmHg; $p \leq 0,041$) pri 24-satnom mjerenju. Na temelju ovih rezultata postignut je cilj prilikom ambulantskog mjerenja, no ne i mjerenju KMAT-om, što je sniženje arterijskog tlaka za 10 mmHg. Stoga je zaključeno da su potrebne daljnje studije potvrde kako bi se postupak RDN-a mogao ili ne preporučiti.

Od objave SYMPPLICITY HTN-3 tijekom 2014. godine koja predstavlja prekretnicu u provođenju RDN-a, dvije prospektivne randomizirane studije bave se efikasnošću kateterske renalne denervacije u snižavanju arterijskog tlaka s pozitivnim učinkom na isto.

DENERHTN studija (33) uključila je bolesnike s izmjerenim vrijednostima SKT-a > 135 mmHg, DKT-a > 80 mm Hg ili oboje unatoč četverotjednoj primjeni standardizirane trojne antihipertenzivne terapije (uključujući i diuretik) uz prethodno isključene sekundarne uzroke. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu podvrgnutu renalnoj denervaciji uz standardnu terapiju te kontrolnu skupinu liječenu samo SSAHT-om. Skupina podvrgnuta renalnoj denervaciji pokazala je značajnu redukciju izmjerenog arterijskog tlaka u šest mjeseci nakon zahvata.

Prag-15 studija (34) proučavala je bolesnike s RAH-om. Sekundarna etiologija bila je isključena te je adherencija na terapiju bila potvrđena mjerenjem razine lijekova u plazmi. Pokazala je da je postupak renalne denervacije uz optimalnu antihipertenzivnu terapiju (koja je ostala nepromijenjena nakon randomizacije) rezultirao značajnim sniženjem izmjerenog arterijskog tlaka. Taj je učinak usporediv s učinkom intenzivne antihipertenzivne terapije uključujući spironolakton. Nakon šest mjeseci bolesnici na intenzivnoj medikamentnoj terapiji koristili su u prosjeku 0,3 više lijekova od onih podvrgnutih postupku. Sama studija istaknula je važnost adherencije te potrebitost mjerenja razine lijekova u krvi prije postupka RDN-a.

Prema današnjim saznanjima postupak RDN-a treba obavljati isključivo visoko stručni kadar u tercijarnim centrima izvrsnosti. Potrebno je prethodno potvrditi suradljivost bolesnika mjerenjem razine antihipertenzivnih lijekova u urinu te isključiti moguće sekundarne uzroke, što obuhvaća opsežnu obradu i selekciju bolesnika putem multidisciplinarnog tima. Na taj se način postupak primjenjuje kod onih bolesnika koji će od njega imati najviše koristi s ciljem sniženja arterijskog

tlaka za 10 i više mmHg (a ne normalizacije arterijskog tlaka). Prema studiji Verloopa i sur. svega 33% bolesnika s RAH-om koji su bili upućeni na postupak RDN-a nema isključujuće kriterije za postupak, odnosno pogodni su za isti (35). Kao najčešće kontraindikacije navode se: vrijednosti arterijskog tlaka koje ne zadovoljavaju kriterije za RDN (19%), pseudorezistencija (22%), neprepoznati uzrok sekundarne hipertenzije (12%), KBB definirana kao eGFR < 30 mL/min/1,73 m², BMI > 40, neadekvatna anatomija bubrežnih arterija (promjer arterija manji od 3 mm je zapreka za postupak zbog promjera katetera), ranije stentiranje uslijed stenozе bubrežne arterije i novo utvrđena stenozа bubrežnih arterija te teška klaustrofobija i nesuradljivost bolesnika.

U radu iz 2014. dan je prikaz najčešćih kontraindikacija za RDN u bolesnika s RAH-om (potvrđena mjerenjem KMAT-om) u KB Merkur: nedostatna razina krvnog tlaka, sekundarni uzrok RAH-a, KBB III./IV. stadija, anatomske varijacije bubrežnih arterija i ostali uzroci (klaustrofobija, ranije stentiranje bubrežne arterije). Samo 8% bolesnika od ukupnog broja bolesnika upućenih u ambulantu za rezistentnu hipertenziju, a nakon predloženog multidisciplinarnog postupka imalo je kriterije za RDN (36).

Bitno je naglasiti da su farmakoekonomske analize pokazale da je kontrolа arterijske hipertenzije lijekovima i metodama poput renalne denervacije jeftinija od liječenja komplikacija uzrokovanih remodeliranjem organa pogođenih arterijskom hipertenzijom (zatajenje srca, dijaliza) (37). RDN smanjuje desetogodišnji relativni rizik za moždani udar (0,70/0,03), za infarkt miokarda (0,68/0,85), za koronarnu bolest srca (0,78/0,90), za zatajenje srca (0,79/0,92), za završni stadij bubrežne bolesti (0,72/0,81) te poboljšava preživljenje (36).

3.3. KRUTOST ŽILA

Krutost žila (arterija) predstavlja rigidnost stijenke krvne žile (arterije), odnosno sposobnost žila da se nose s udarnim sistoličkim volumenom. Različite arterije imaju različite stupnjeve krutosti, s manje rigidnim centralnim arterijama i rigidnijim perifernim arterijama (38). Starenjem se povećava krutost žila i tako je rigidnost velikih arterija znatno veća u bolesnika s dobi preko 50 godina (39). Razlog tomu je fragmentacija elastinskih vlakana koja nastupa s višom dobi, praćena degeneracijom i odlaganjem veće količine kolagena. Svi tradicionalni čimbenici rizika za KV bolesti imaju negativan utjecaj na krutost žila (39). Čimbenici poput hipertenzije, šećerne bolesti, pretilosti, pušenja i KBB-a ubrzavaju promjene u stijenkama krvnih žila, povećavajući tako krutost arterija. Povišena krutost žila rizični je čimbenik za nastanak kardiovaskularnih bolesti, uključujući

infarkt miokarda i zatajenje srca, kao i ukupnog mortaliteta. Navodi se i kao rizični čimbenik za razvoj MU i demencije (40).

3.3.1. MJERENJE KRUTOSTI ŽILA

Najčešće korišteni način za definiranje krutosti žila je PWV (brzina pulsno vala, engl. pulse wave velocity). To je brzina kojom se pulsni valovi generirani sistoličkom kontrakcijom srca kreću kroz aortu i velike arterije. Računa se na način da se podijeli udaljenost sa vremenom – udaljenost na koži između dva mjesta snimanja i vrijeme prolaska pulsni valova kroz određeni segment (41). Tijekom prolaska pulsno vala od srca prema periferiji povećava se sistolički i dijastolički tlak. U skladu s tim i PWV se povećava s udaljavanjem od srca. Najveći broj mjera PWV-a predstavlja srednju brzinu kroz nekoliko krvnih žila (npr. od karotidne do femoralne arterije). U krućoj krvnoj žili PWV postaje brži te je vrijednost PWV-a povišena. Europsko društvo za hipertenziju je prepoznalo vrijednost $PWV > 10 \text{ m/s}$ kao nezavisni marker oštećenja organa hipertenzijom (HMOD) (42).

Klinički se PWV može mjeriti na više načina i na različitim lokacijama. „Zlatni standard“ za mjerenje krutosti žila u kliničkoj praksi je cfPWV (engl. carotid-to-femoral PWV) (43). Postoje različiti uređaji i metode mjerenja, npr. korištenje transduktora koji mjeri vrijeme dolaska pulsno vala na karotidu i femoralne arterije, korištenje orukvica smještenih oko udova i vrata za oscilometrijsko mjerenje vremena dolaska pulsno vala te korištenje Doppler ultrazvuka ili MRI.

3.4. CENTRALNI KRVNI TLAK

Brahijalni krvni tlak univerzalno je prihvaćen kao marker prognoze rizika kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih bolesti (44). Sistoličke vrijednosti brahijalnog tlaka variraju kod pojedinaca, i razlikuju se od vrijednosti centralnog (aortalnog) krvnog tlaka, pri čemu je centralni tlak niži od odgovarajućih vrijednosti brahijalnog tlaka (45). Prema recentnim studijama, porast centralnog krvnog tlaka (CKT) je bolji indikator budućih kardiovaskularnih događaja i drugih oštećenja organa od brahijalnog tlaka, s obzirom da su srce, bubrezi i velike arterije koje opskrbljuju mozak izložene aortalnom, a ne brahijalnom tlaku (46). Dokazano je da brahijalni i centralni krvni tlak drugačije reagiraju na antihipertenzivne lijekove (npr. β blokatore), s time da

su promjene CKT-a specifičnije od brahijalnog (47). Unatoč prednostima, do prije nekoliko godina je mjerenje CKT-a bilo otežano zbog prisutnosti jedino invazivnih metoda mjerenja. U novije vrijeme pojavile su se moderne tehnike neinvazivnog mjerenja CKT-a koje se uvode sve više u kliničko korištenje.

SKT raste s udaljavanjem od srca zbog porasta krutosti krvnih žila (vrlo elastične centralne arterije- krute brahijalne arterije) . Zbog toga, iako srednji arterijski i dijastolički tlak imaju relativno stalne vrijednosti, sistolički tlak može biti i do 40 mmHg viši u brahijalnoj arteriji nego u aorti. (48). Bitno je napomenuti da stupanj porasta SKT-a varira među pojedincima, nije stalan i ovisi o nizu čimbenika poput: dobi, spola, visine i brzine pulsa te sistemskih bolesti koje zahvaćaju krvne žile (49). Porast SKT-a je značajniji u mladih osoba, pogotovo muškaraca kod kojih izmjeren CKT može biti 20-30 mmHg niži nego u brahijalnoj arteriji. Te se razlike između centralnog i brahijalnog tlaka uvelike smanjuju sa starenjem zbog porasta krutosti žila.

Direktna metoda mjerenja CKT-a podrazumijeva kateterizaciju srca i mjerenje arterijskog tlaka u uzlaznom dijelu aorte, što se zbog svoje invazivnosti ne može koristiti u rutinskom „screeningu“ populacije. Nove neinvazivne metode omogućavaju mjerenje arterijskog tlaka na mjestima distalno od aorte poput karotidne, radijalne ili brahijalne arterije te zatim kalibriranje prema arterijskom tlaku izmjerenom tlakomjerom i orukvicom. Danas postoji velik broj uređaja s različitim metodama mjerenja i računanja CKT-a.

4. HIPOTEZA

- Bolesnici s RAH-om su visoko rizična skupina za razvoj kardiovaskularnih događaja kod kojih je povećana krutost žila (viša vrijednost PWV-a s obzirom na dob) prepoznata kao marker povišenog rizika (50).
- Budući da je povećana krutost žila čimbenik rizika za HMOD, može se koristiti kao parametar u praćenju ishoda renalne denervacije u bolesnika s RAH-om.

5. CILJEVI RADA

Cilj ovog istraživanja je prikazati mjerenje krutosti krvnih žila (definiranu PWV-om) kao metodu kratkoročnog i dugoročnog praćenja ishoda renalne denervacije u bolesnika s RAH-om.

6. ISPITANICI I METODE

Ovo istraživanje uključivalo je ukupno 10 bolesnika s refraktornom rezistentnom hipertenzijom koji su nakon isključenja sekundarnih potencijalno liječivih uzroka arterijske hipertenzije i potvrde sutradljivosti uzimanja lijekova (mjerenjem blistera), uz KMAT s prosječnim vrijednostima arterijskog tlaka $>140/90$ mmHg (prosjek 169/94) non-dipping uzorkom u 50%, i bez anatomskih zapreka za postupak renalne denervacije podvrgnuti postupku. Svi oni su u razdoblju prije odluke multidisciplinarnog tima za RDN imali u nekoliko navrata hipertenzivnu krizu zbog čega su pregledani u Hitnoj službi Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur u Zagrebu. Od toga su 4 bolesnice imala hipertenzivnu emergenciju (akutna bubrežna bolest, infarkt miokarda, moždani udar, edem papile), a ostali hipertenzivnu urgenciju (arterijski tlak $>180/120$ mmHg, ali bez oštećenja ciljnih organa) unatoč korištenju antihipertenzivnih lijekova. Tijekom obrade i liječenja bolesnicima je izmjerena krutost krvnih žila (u nekoliko navrata) te su pristali na sudjelovanje u kliničkom istraživanju i potpisali informirani pristanak. Bolesnici su svrstani u dvije skupine. Prva skupina predstavlja višemjesečno (do 12 mj.) praćenje ishoda postupka RDN-a i nju čini 6 bolesnika (2 muškarca, 4 žene) kojima su prije postupka izmjerene vrijednosti CKT-a i PWV-a te su mjerenja ponovljena 1, 6 i 12 mjeseci nakon zahvata. Druga skupina predstavlja dugoročno (višegodišnje) praćenje ishoda postupka RDN-a i nju čine 4 bolesnice s izmjerenim vrijednostima

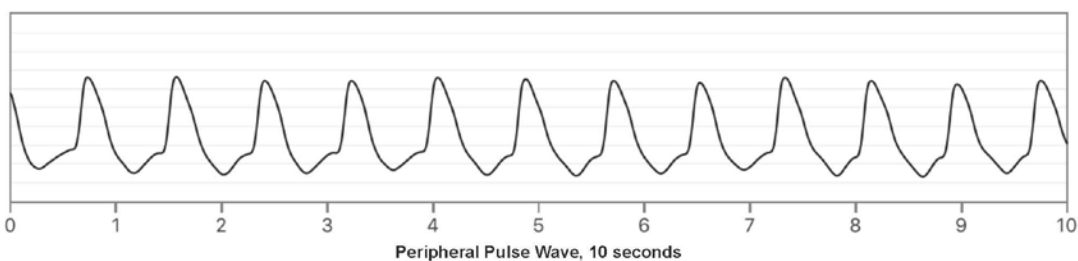
CKT-a i PWV-a 2, 3 i 4 godine nakon zahvata (aparati za mjerenje CKT-a i PWV-a koristimo zadnje 4 godine, stoga podaci za te bolesnice prije zahvata nisu dostupni).

Krutost žila mjerena je uređajem „Agedio B900 Pulse Wave Analysis System“ (Njemačka) koji provodi mjerenje neinvazivno oscilometrijskom metodom. U jednom mjerenju uređaj daje istovremeno podatak o krutosti žila (kvantificiranoj kao PWV u m/s, prilagođeno prema dobnim skupinama) i centralnom krvnom tlaku. Uređaj se sastoji od orukvice za nadlakticu (od 3 različite veličine u ovoj studiji korištene su najveće orukvice oznake L-large prema izmjerenom obujmu nadlaktice), mjernog uređaja i iPada na kojem se očitavaju rezultati. Mjerenje traje nekoliko minuta, u početku se ponavlja 3 puta, a kasnije je dovoljno i jedno mjerenje te izdaje dva detaljna izvještaja, jedan za bolesnika i jedan za liječnika. U bolesnikovom izvješću nalazi se podatak o krutosti krvnih žila te usporedba s normalnim vrijednostima za njegovu/njezinu dob (čime se povisuje suradljivost bolesnika jer aktivno sudjeluje u daljnjem kreiranju postupanja), dok se u liječničkom izvješću dodatno nalaze hemodinamski parametri poput vrijednosti centralnog krvnog tlaka, srednjeg arterijskog tlaka te tlaka pulsa (51).

Podatci uzeti za studiju su analizirani parametrijskim i neparametrijskim testovima (Studentov t test, Mann-Whitneyev U test, ANOVA). Za utvrđivanje povezanosti izračunan je Spearmanov koeficijent korelacije. Program korišten za statističku analizu podataka je Statistica v.10.0.

Vascular Age measurement - Report for MD

First Name _____
 Surname _____
 Gender female
 Age 65 years
 Weight 96 kg
 Height 166 cm
 BMI 34,8 kg/m²
 Date 2. ožujka 2018. u 16:24
 Measurement ID 013832823030



Peripheral Blood Pressure			Hemodynamics		
Systolic	166*	mmHg < 140	Peripheral Resistance	1.799	dyn*s/cm ⁵
Diastolic	96*	mmHg < 90	Cardiac Output	4,7	l/min
MAP	128*	mmHg < 105	Stroke Volume	65,91	ml
Pulse Pressure	70*	mmHg < 60	Cardiac Index	2,3	l/min * 1/m ²
Central Blood Pressure			Arterial Stiffness		
Systolic	142*	mmHg < 130	Augmentation Pressure	14	mmHg 5-22
Diastolic	94*	mmHg < 90	Augmentation Index @75	25 %	21-41
Pulse Pressure	48	mmHg	Reflection Coefficient	59 %	< 60
PP Amplification	1,5	1.1-1.5	Pulse Wave Velocity	10,3*	m/s 8.2-9.6
Heart Rate	72	bpm			

Comments

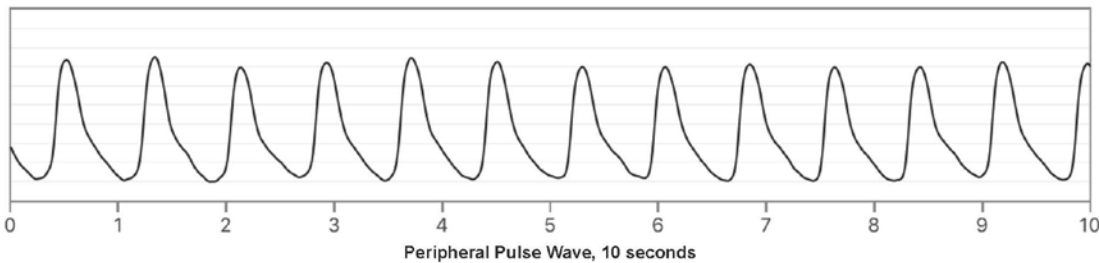
This report is addressed only to medical professionals.
 Results may vary depending on blood pressure and the vascular situation.
 * = Value outside the standard range.

MRX-GA_01_V3; Device: AP0321; K520; 2.0.3

Slika 1. Nalaz mjerenja krutosti žila za pacijenticu br.6 prije RDN

Vascular Age measurement - Report for MD

First Name _____
 Surname _____
 Gender female
 Age 65 years
 Weight 92 kg
 Height 167 cm
 BMI 33,0 kg/m²
 Date 19. studenoga 2018. u 09:37
 Measurement ID 380099635144



Peripheral Blood Pressure

Systolic	155*	mmHg	< 140
Diastolic	87	mmHg	< 90
MAP	118*	mmHg	< 105
Pulse Pressure	68*	mmHg	< 60

Hemodynamics

Peripheral Resistance	1.629	dyn*s/cm ⁵
Cardiac Output	5,3	l/min
Stroke Volume	69,13	ml
Cardiac Index	2,5	l/min * 1/m ²

Central Blood Pressure

Systolic	143*	mmHg	< 130
Diastolic	89	mmHg	< 90
Pulse Pressure	54	mmHg	
PP Amplification	1,3		1.1-1.5
Heart Rate	76	bpm	

Arterial Stiffness

Augmentation Pressure	9	mmHg	5-22
Augmentation Index @75	17*	%	21-41
Reflection Coefficient	73*	%	< 60
Pulse Wave Velocity	10,1*	m/s	8.2-9.6

Comments

This report is addressed only to medical professionals.
 Results may vary depending on blood pressure and the vascular situation.
 * = Value outside the standard range.

MPX-GA_01_V3; Device: AP0321; K520; 2.0.3

Slika 2. Nalaz mjerenja krutosti žila za pacijenticu br.6 osam i pol mjeseci nakon RDN

7. REZULTATI

- Prva skupina bolesnika (višemjesečno praćenje)

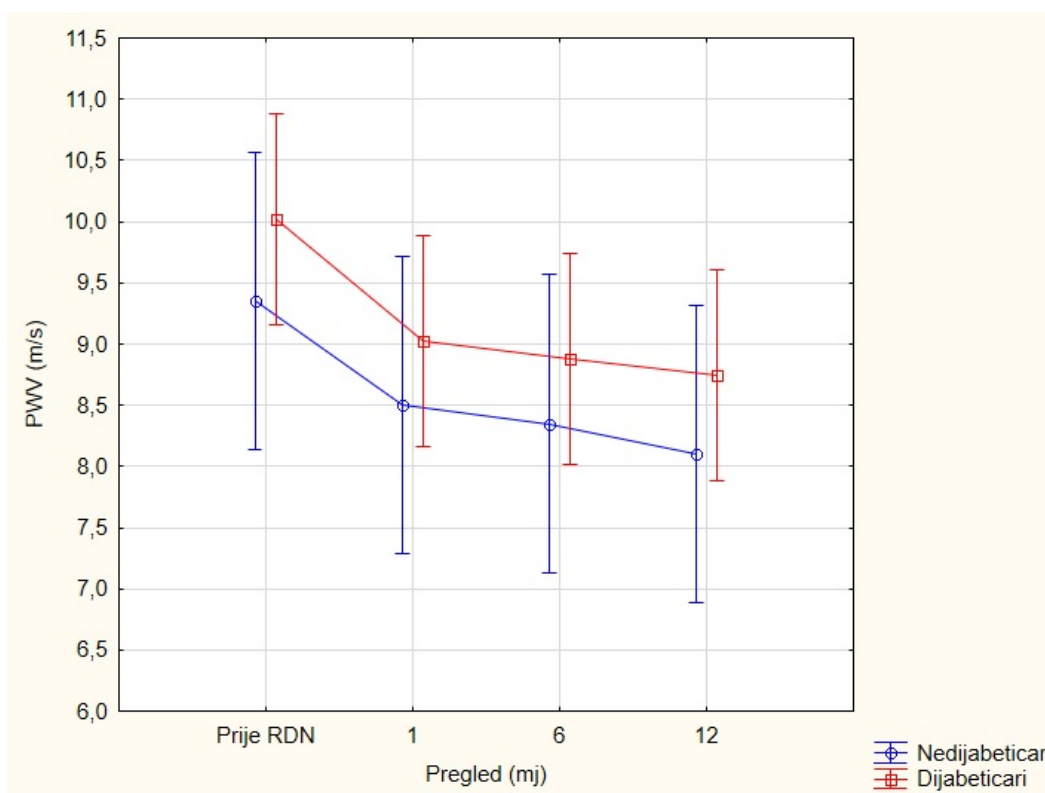
U studiju je uključeno ukupno 6 bolesnika (2 muškarca i 4 žene) prosječne dobi 58,33 godina (raspon 50-65 godina). Medijan broja korištenih antihipertenzivnih lijekova bio je 6 (min. 4, max. 8). Tri bolesnika bili su dijabetičari (1 muškarac). Sve izmjerene vrijednosti (BKT sistola, BKT dijastola, CKT sistola, CKT dijastola, PWV, starost žila) pokazuju niže vrijednosti u svim kontrolama nakon perioda praćenja kroz 12 mjeseci (osim frekvencije srca i broja lijekova), kao što je prikazano u tablici 1. Broj lijekova se u prvih šest mjeseci ne smanjuje kako bi se objektivizirao učinak samog postupka RDN-a. Prosječna vrijednost sistole CKT-a prije RDN-a iznosila je 159mmHg te u naknadnim mjerenjima vrijednost pada kako slijedi: 129mmHg (1 mj., $p<0,001$), 134,17mmHg (6 mj., $p<0,0001$) te 125,66 mmHg (12 mj., $p<0,0001$). Prosječna vrijednost dijastole CKT-a prije RDN-a iznosila je 104mmHg te u naknadnim mjerenjima pokazuje sniženje kako slijedi: 89,33 mmHg (1 mj., $p=0,03$), 93,83mmHg (6 mj., $p=0,04$) te 88,17mmHg (12 mj., $p=0,02$). Prosječna vrijednost PWV-a prije RDN-a iznosila je 9,80 m/s te pokazuje niže vrijednosti u narednim mjerenjima kako slijedi: 8,85 m/s (1 mj., $p=0,04$), 8,70 m/s (6 mj., $p=0,03$) te 8,53 m/s (12 mj., $p=0,02$). Prosječna starost žila prije RDN-a bila je 9 godina više od prosjeka za dob, te je u naknadnim mjerenjima pokazivala pad vrijednosti kako slijedi: 4 god. (1 mj., $p<0,01$), 5,67 god. (6 mj., $p<0,005$) te 4,67 god. (12 mj., $p<0,005$).

Tablica 2. Deskriptivna statistika (student t-test)– uspoređuju se rezultati višemjesečnog praćenja s početnim rezultatima prije RDN-a

Varijabla	0mj	1mj	p	6mj	p	12mj	p
BKT sistola	172,83	137,50	0,00027	149,33	0,00257	138,67	0,00146
BKT dijastola	102,17	87,17	0,03105	92,00	0,04613	86,00	0,02613
CKT sistola	159,00	129,00	0,00012	134,17	0,00009	125,66	0,00018
CKT dijastola	104,00	89,33	0,03548	93,83	0,04853	88,17	0,02441
PWV (m/s)	9,80	8,85	0,04386	8,70	0,02486	8,53	0,02479
Starost žila	9,0	4,0	0,00349	5,67	0,00581	4,67	0,00416

HR (/min)	84,67	72,67	0,31549	69,83	0,19456	70,67	0,21093
Broj lijekova	6,33	6,33	1	6,33	1	5,83	0,60409

Ukoliko bolesnike podijelimo u grupe prema postojanju šećerne bolesti uočavaju se jasne razlike u padu vrijednosti PWV-a nakon postupka RDN-a, kako je prikazano na slici 3. PWV se može uspoređivati međusobno jer su svi bolesnici u približno jednakoj dobnoj skupini (50-65 godina). Razlika u vrijednostima PWV-a je evidentna i kod obje skupine dolazi do pada vrijednosti (dugoročni $p=0,093$).



Slika 3. Razlika u sniženju vrijednosti PWV-a nakon renalne denervacije u bolesnika sa i bez šećerne bolesti (dijabetesa melitusa tipa 2).

Postotak promjene varijabli za prvu skupinu bolesnika prikazan je u tablici 2. Uvidom u postotne promjene, razlike padaju tijekom šestomjesečnog praćenja i ponovno rastu nakon 12 mjeseci. Značajniji je pad sistoličkih vrijednosti krvnog tlaka.

Tablica 3. Postotak promjene varijabli na svakom od pregleda u usporedbi s prvim (0 mj).

Varijabla	0mj	1mj (%)	6mj (%)	12mj (%)
BKT sistola	172,83	20,44	13,59	19,76
BKT dijastola	102,17	14,68	9,95	15,82
CKT sistola	159,00	18,87	15,61	20,97
CKT dijastola	104,00	14,16	9,77	15,22
PWV (m/s)	9,80	9,69	11,23	12,96
Starost zila	9,0	55,55	37,00	48,11
HR (/min)	84,67	14,17	17,53	16,54
Broj lijekova	6,33	0	0	7,89

Razlike između muškog i ženskog spola nisu pronađene. Razlike u vrijednostima mjenjenog arterijskog tlaka (BKT-a i CKT-a) nisu značajne ukoliko se promatraju skupine postojanja dijabetesa.

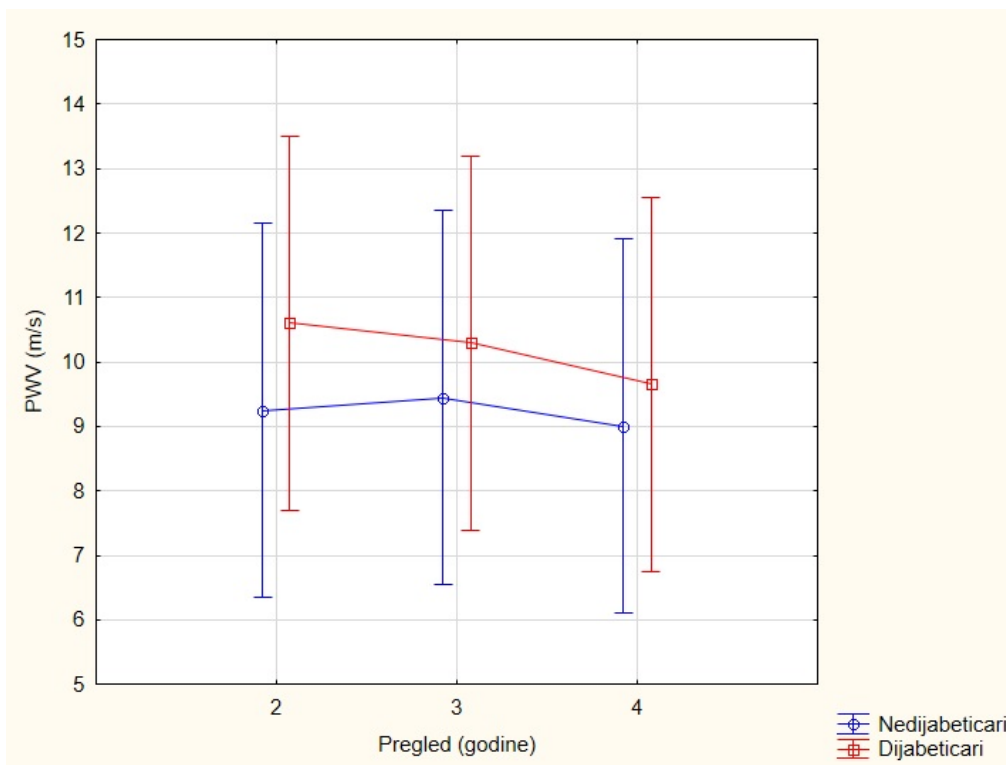
- Druga skupina bolesnika (višegodišnje praćenje)

Svi bolesnici druge skupine (4) su žene prosječne dobi 61,75 godina (raspon 50-70 godina). Dvije imaju šećernu bolest. S obzirom da se radi o bolesnicama slične dobi i istog spola, mogu se uspoređivati podatci u smislu praćenja dugoročnog ishoda RDN-a (podataka prije RDN-a nema). Prosječna vrijednost sistole CKT-a 2 godine nakon RDN-a iznosila je 129 mmHg te nadalje kako slijedi: nakon 3 godine 133,25 mmHg ($p=0,6437$) te nakon 4 godine 120,75 mmHg ($p=0,0538$). Prosječna vrijednost dijastole CKT-a 2 godine nakon RDN-a bila je 85,26 mmHg te dalje kako slijedi: nakon 3 godine 91,25 mmHg ($p=0,3515$) te nakon 4 godine 79,75 mmHg ($p=0,1187$). Prosječna vrijednost PWV-a 2 godine nakon RDN-a iznosila je 9,92 m/s te nadalje kako slijedi: nakon 3 godine 9,87 m/s ($p=0,9669$) te nakon 4 godine 9,32 m/s ($p=0,5469$). Prosječna starost žila iznosila je 2 godine nakon RDN-a 5,5 godina više od normalne vrijednosti za dob te u sljedećim mjerenjima kako slijedi: nakon 3 godine 6 god. ($p=0,8089$) te nakon 4 godine 4 god. ($p=0,1536$). Uspoređivala se svaka godina praćenja s prethodnom.

Tablica 4. Vrijednosti parametara kroz 4 godine praćenja nakon renalne denervacije, bez početnih vrijednosti.

Varijabla	0mj	2 godine	p	3 godine	p	4 godine	p
BKT sistola	170,50	144,25	0,0194	144,00	0,9759	128,25	0,0137
BKT dijastola	95,25	83,25	0,1875	83,25	0,3281	79,00	0,1327
CKT sistola		129,00		133,25	0,6437	120,75	0,0538
CKT dijastola		85,25		91,25	0,3515	79,75	0,1187
PWV (m/s)		9,92		9,87	0,9669	9,32	0,5469
Starost zila		5,50		6,00	0,8089	4,00	0,1536
HR (/min)	78,75	70,25	0,2160	72,25	0,7222	63,75	0,1231
Broj lijekova	8,25	4,75	0,0217	4,75	1	4,75	1

Podijelili smo bolesnice u dvije skupine s obzirom na šećernu bolest: našli smo razlike u sniženju vrijednosti PWV-a, kao što se vidi na slici 4. Razlika u bolesnica sa šećernom bolesti je jasno vidljiva, no može se pretpostaviti da slijede razliku kao u prvom grafu.



Slika 4. PWV na višegodišnjim pregledima nakon postupka renalne denervacije za skupinu bolesnika sa šećernom bolesti (dijabetičari tipa 2) i nedijabetičara

Neparametrijskim testom za varijable dobivene su vrijednosti Spearmanovog koeficijenta za povezanost promjena centralnog sistoličkog i dijastoličkog tlaka s promjenama PWV-a. Vrijednosti su sljedeće:

CKT sistola vs. PWV: $r=0,7043$, $p<0,001$,

CKT dijastola vs. PWV: $r=0,4406$, $p<0,05$,

CKT sistola vs. CKT dijastola: $0,5592$, $p<0,01$.

8. RASPRAVA

Renalna denervacija je kao postupak dodatne kontrole arterijskog tlaka izazivao brojne kontroverze. Dok su prvotna istraživanja obećavala i izazvala erupciju oduševljenja za liječenje bolesnika rezistentnih na antihipertenzivnu terapiju, kasnija su istraživanja uvelike utišala taj entuzijazam. Ipak, noviji podatci govore u prilog koristi snižavanja arterijskog tlaka nakon postupka RDN-a u izabраних bolesnika. Global SYMPLICITY Registry (2019.god.) je studija koja je prikazala dugoročni učinak i sigurnost postupka RDN-a te njezin učinak na bubrežnu funkciju. Podatci 1742 bolesnika praćenih kroz 3 godine nakon RDN-a pokazali su sigurnost i efikasnost postupka uz značajno snižene vrijednosti brahijalnog tlaka koje pokazuju trend stabilnosti. Redukcija bubrežne funkcije bila je unutar očekivanih vrijednosti za bolesnike (52). U prethodnim smjernicama ESH iz 2018. godine zbog nedostatka randomiziranih studija renalna denervacija nije preporučena kao regularna dodatna metoda kontrole arterijskog tlaka kod bolesnika s refrakternom rezistentnom hipertenzijom. Naknadne studije tijekom 2018. i 2019. godine nakon izdavanja zadnjih ESH smjernica (u lipnju 2018.godine) potvrdile su učinkovitost i sigurnost metode i to ne samo kod bolesnika s RAH-om nego i u ostalim skupinama hipertoničara (53).

PWV je priznat kao marker povišenog kardiovaskularnog rizika te je njegovim dugoročnim praćenjem omogućen uvid u stvarno stanje kardiovaskularnog sustava bolesnika na antihipertenzivnoj terapiji.

U ovome istraživanju prikazano je smanjenje vrijednosti PWV-a nakon RDN-a (1. skupina), no nema dostupnih podataka o dugoročnim ishodima u djelovanju na komorbiditete te kardiovaskularnu smrtnost, tj. zaključci se mogu izvući samo indirektno. U drugoj skupini prati se povoljni dugoročni ishod u bolesnika nakon RDN-a kroz period do 4 godine (niži PWV te vrijednosti sistoličkog tlaka). P vrijednost između kontrolnih mjerenja tlakova i PWV-a je većinom neznačajna što pokazuje dugotrajnu uspješnost RDN-a u liječenju arterijske hipertenzije te opovrgava čestu pretpostavku da RDN ima rok trajanja te da vrijednosti tlaka počinju ponovno rasti nakon otprilike 12 mjeseci.

U skupini bolesnika sa šećernom bolesti (tipa 2) pokazane su više vrijednosti PWV-a te veće sniženje u usporedbi s bolesnicima bez šećerne bolesti (slika 3, slika 4).

Analiza povezanosti promjena centralnog sistoličkog i dijastoličkog tlaka s promjenama PWV-a pokazuje da PWV puno više ovisi o sistoličkom ($r=0,7043$) nego dijastoličkom krvnom tlaku ($r=0,4406$).

Bitno je napomenuti da se u ovome istraživanju radi o malom broju bolesnika, unatoč čemu su brojevi poprilično značajni te zahtijevaju daljna istraživanja na većem uzorku.

9. ZAKLJUČCI

- Renalna denervacija koristan je i siguran postupak u dodatnom liječenju bolesnika s refrakternom rezistentnom hipertenzijom koji nemaju anatomske zapreke za sam postupak, imaju potvrđenu adherenciju za uzimanje lijekova te isključene sekundarne potencijalno liječive uzroke.
- Pozitivni učinci renalne denervacije pokazuju dugoročno stabilne vrijednosti (4 godine).
- PWV dokazan je marker povišenog kardiovaskularnog rizika te moguć prediktor za postupak RDN-a kao i marker praćenja ishoda denervacije renalnog pleksusa.
- Potrebna su dodatna istraživanja s većim brojem ispitanika u svrhu određivanja značaja sniženja vrijednosti PWV-a na komorbiditete i kardiovaskularnu smrtnost u dugoročnom ishodu nakon RDN-a.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Ingrid Prkačin na iskazanom strpljenju, podršci i pomoći tijekom izrade ovog rada.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima za svu ljubav i podršku tijekom cijelog mog školovanja.

11. LITERATURA

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006; 367(9524): 1747–1757.
2. Ettehad D, Emdin C, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, i sur. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-67.
3. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD i sur. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A Scientific Statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research: *Hypertension* 2008, 51, 1403–1419.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart J*. 2018; 39(33):3021-3104.
5. Walker BR, Colledge NR, Ralston S, Penman ID, ur. *Davidsons Principles & Practice of Medicine*. 22. izd. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2014.
6. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017;389:37–55.
7. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum i sur. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–968.
8. Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i svijetu. *Medicus*. 2007; 16(2):137–145.
9. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojo´n A, Fernandez JR. Ambulatory blood pressure monitoring: importance of sampling rate and duration – 48 versus 24 hours – on the accurate assessment of cardiovascular risk. *Chronobiol Int* 2013; 30:55–67.

10. 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): 355–361.
11. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, i sur. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011; 57(5): 898–902.
12. Galletti F, Barbato A. MINISAL-SIIA Study Group. Prevalence and determinants of resistant hypertension in a sample of patients followed in Italian hypertension centers: results from the MINISAL-SIIA study program. *J Hum Hypertens*. 2016; 30(11): 703–708.
13. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J i sur. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014, 100, 855–861.
14. Prkačin I. Rezistentna arterijska hipertenzija, *Medicus* 2016; 25(1): 31-8.
15. Prkačin I, Vrdoljak P, Cavric G, Vazanic D, Pervan P, Neseck Adam V. Resistant hypertension and cardiorenovascular risk. *BANTAO J* 2017; 15(1): 6-9.
16. Dooley R, Harvey BJ, Thomas W. Non-genomic actions of aldosterone: From receptors and signals to membrane targets, *Mol Cell Endocrinol* 2012,350:223–34.
17. Rosa J, Widimský P, Waldauf P, Lambert L, Zelinka T, Taborsky M i sur. Role of Aiding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: OneYear Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension* 2016;67:397–403.
18. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH i sur. for the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens*. 2002; 4: 393–404.
19. Park J, Campese V. Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 7-12.
20. Hermida R, Smolensky M, Ayala D, Portaluppi F, Crespo J, Fabbian F i sur. 2013 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations for the Diagnosis of Adult

Hypertension, Assessment of Cardiovascular and other Hypertension-associated Risk, and Attainment of Therapeutic Goals. *Chronobiology Internat* 2013;30 (3): 355–410.

21. Jakopović MM, Ivošević A, Stanković M, Prkačin I. Cardiovascular Outcomes and Potential Long-term Benefits of Renal Denervation in Patients with Resistant Hypertension. *Cardiol Croat* 2018; 13 (9-10): 277-82.

22. Epstein M. Resistant hypertension: prevalence and evolving concept. *J Clin Hypertens* 2007; 9 (supl 1):2-6.

23. Calhoun D. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007;9(Supl 1):19-24.

24. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G i sur. The British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. 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;386:2059–68.

25. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. A multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009, 373, 1275–1281.

26. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M: Renal sympathetic denervation in patient with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial. A randomised controlled trial). *Lancet* 2010, 376, 1903–1909.

27. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E: Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnoea course, and glycaemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnoea. *Hypertension* 2011, 58, 559–565.

28. Pathak A, Ewen S, Fajadet J: From SYMPPLICITY HTN-3 to the Renal Denervation Global Registry: Where do we stand and where should we go? *Euro Intervention* 2014, 10, 21–23.

29. Schmieder RE, Ott C, Toennes SW, Bramlage P, Gertner M, Dawood O i sur. Phase II randomized sham-controlled study of renal denervation for individuals with uncontrolled hypertension — WAVE IV. *J Hypertens.* 2018; 36(3): 680–689.

30. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J i sur. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre,

international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10137): 2335-2345.

31. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Lobo MD i sur: RADIANCE-HTN Investigators. Six-month results of treatment-blinded medication titration for hypertension control after randomization to endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure in the RADIANCE-HTN SOLO trial. *Circulation* 2019; 139: 2542–2553.

32. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber M i sur. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017; 390(10108): 2160–2170.

33. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P i sur. Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:1957-1965.

34. Rosa J, Widimsky P, Tousek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P i sur. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension* 2015; 65:407–413.

35. Verloop WL, Vink EE, Voskuil M, Voncken E-J, Rookmaaker MB, Bots ML i sur. Eligibility for percutaneous renal denervation: the importance of a systematic screening. *J Hypertens* 2013; 31: 1662-8.

36. Prkačin I, Cavrić G, Počanić D, Leder N, Vidjak V. Rezistentna hipertenzija i razlozi isključivanja za postupak renalne denervacije. *Acta Med Croatica*, 68 (2014) 117-120.

37. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD, i sur. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 2;60(14):1271-7.

38. Payne R.A., Wilkinson I.B., Webb D.J. Arterial stiffness and Hypertension-Emerging Concepts. *Hypertension*. 2010;55:9–14.

39. Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA i sur. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*.2007;115: 2628–2636.
40. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *ATVB*. 2005;25:932-943.
41. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. (2011) 57:1511–22.
42. Prkačin I, Stanković M, Marković D, M. M. Jakopović MM., Ivošević A, Hrabar J. Renal denervation: an early decrease in ambulatory and home blood pressure *Acta Med Croatica* 2019; 73: 303-308.
43. Wilkinson IB, McEniery CM, Schillaci G, Boutouyrie P, Segers P, Donald A i sur. ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices: Part 1, arterial pulse wave velocity. *Artery Research*. 4 (2): 34–40.
44. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T i sur. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007;50:197–203.
45. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in endstage renal disease. *Hypertension* 2002; 39:735–8.
46. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB i sur. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARe Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 2432–9.
47. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, et al. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008;51:848–55.
48. CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB, Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J* 2014; 35, 1719–1725.
49. Camacho F, Avolio A, Lovell NH. Estimation of pressure pulse amplification between aorta and brachial artery using stepwise multiple regression models. *Physiol Meas*, 2004, 25:879-889).

50. Varahabhatla V, Golub A, Pezić M, Fekete P, Findri P, Prkačin I. Central blood pressure and pulse wave velocity in patients with resistant hypertension. *Signa Vitae*. 2018;14:28-30.

51 Agedio B900 Pulse Wave Analysis System [Internet]. [Pristupljeno 22.4.2020.] Dostupno na: <https://www.hiberniamedical.ie/product/agedio-b900-pulse-wave-analysis-system>

52. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L i sur. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPLICITY Regis *European Heart Journal* 2019; 40: 3474–3482.

53. Mahfoud F, Azizi M, Ewen S, Pathak A, Ukena C, Blankestijn P, I sur. Proceedings from the 3rd European Clinical Consensus Conference for clinical trials in device-based hypertension therapies. *European Heart Journal* 2020; 41 (16): 1588–1599.

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 22.studenog 1995.godine u Zagrebu, gdje sam završila Osnovnu školu Petra Preradovića i II. gimnaziju.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam u akademskoj godini 2014./2015. te sam trenutno studentica 6. godine.

Tijekom studija bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju, patofiziologiju i pedijatriju te sam volontirala u sklopu udruge CroMSIC.

Sudjelovala sam u studentskoj razmjeni u Grčkoj u 9. mj. 2018.godine.

Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh u akademskoj godini 2015./2016.god.

Govorim engleski s diplomom izvornog govornika (CAE, Cambridge Advanced English) te njemački jezik.