Dugoročni ishodi liječenja pleksus renalis denervacijom

Jakopović, Marija Magdalena

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:469058

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Magdalena Jakopović

Dugoročni ishodi liječenja pleksus renalis denervacijom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija Magdalena Jakopović

Dugoročni ishodi liječenja pleksus renalis denervacijom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

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 2017./2018.

KRATICE KORIŠTENE U OVOM RADU:

OSA	Engl. Obstructive sleep apnea
RDN	renalna denervacija
LV	Lijevi ventrikul
CVI	Cerebrovaskularni inzult
CKB	Engl.Chronic kidney disease, kronična bubrežna bolest
CV	kardiovaskularni
BMI	Engl. body mass index, indeks tjelesne mase
DM	diabetes mellitus
RH	Rezistentna hipertenzija
BP	Engl.blood pressure, krvni tlak
NSAID	Nesteroidni protuupalni lijekovi
KMAT	Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka
MR	Magnetska rezonanca
MSCT	Višeslojna kompjuterizirana tomografija
GFR	Engl. glomerular filtration rate, glomerularna filtracija
LVH	Hipertrofija lijevog ventrikula
HOMA	Engl. Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
OGGT	Oralni glukoza tolerans test
SBP	Sistolički krvni tlak
eGFR	Engl. estimated glomerular filtration rate

SADRŽAJ

SAŽETAK I
SUMMARY II
1. UVOD 1
2. REZISTENTNA HIPERTENZIJA 2
2.1. ETIOLOGIJA 2
2.1.1. Pseudorezistantna hipertenzija 2
2.1.2. Faktori koji pridonose rezistenciji hipertenzije na terapiju 3
2.1.3. Sekundarni uzroci hipertenzije 3
2.2. DIJAGNOSTIČKA OBRADA 4
2.3. LIJEČENJE REZISTENTNE HIPERTENZIJE 6
2.3.1. Promjena rizičnih navika i stila života 6
2.3.2. Farmakološko liječenje 6
3. RENALNA DENERVACIJA 8
3.1. Postupak renalne denervacije 8
3.2. Odabir pacijenata za renalnu denervaciju 9
3.3. Kontraindikacije 10
3.4. Komplikacije 10
4. REZULTATI LIJEČENJA RENALNOM DENERVACIJOM 12
4.1. KRVNI TLAK 12
4.1.1. Uloga simpatičke renalne inervacije u kontroli krvnog tlaka 12
4.1.2. Utjecaj RDN na visinu krvnog tlaka u pacijenata s RH 12
4.2. HIPERTROFIJA LIJEVOG VENTRIKULA I ZATAJENJE SRCA 14
4.2.1. LVH i povećana simpatička aktivnost 14
4.2.2. Redukcija LVH renalnom denervacijom 15
4.3. ANTIARITMIJSKI EFEKTI RENALNE DENERVACIJE 16
4.4. DIABETIS MELITUS I INZULINSKA REZISTENCIJA 17
4.4.1. Povezanost DM i povećane simpatičke aktivnost 17
4.4.2. Utjecaj RDN na metabolizam glukoze i inzulinsku rezistenciju 18
4.5. RENALNA FUNKCIJA 19
4.6. OPSTRUKTIVNA APNEJA U SNU 21
4.6.1. Opstruktivna apneja u snu i povećana simpatička aktivnost 21
4.6.2. Rezultati RDN u pacijenata s OSA sindromom 22

5. ZAKLJUČAK 23
6. ZAHVALA 24
7. REFERENCE 25
8. ŽIVOTOPIS 34

SAŽETAK

DUGOROĆNI ISHODI LIJEČENJA PLEKSUS RENALIS DENERVACIJOM

Marija Magdalena Jakopović

Rezistentna hipertenzija nemogućnost je postizanja ciljnog tlaka usprkos primijeni minimalno 3 antihipertenzivna lijeka različitih razreda u maksimalnim dozama, od kojih jedan lijek mora biti diuretik. Prevalencija rezistentne hipertenzije kreće se između 10-30% te je povezna s povećnim rizikom od oštećenja kardiovaskularnog sustava i bubrežne funkcije. Terapija renalnom denervacijom indicirana je u pacijenata kod kojih je farmakološkom terapijom nemoguće kontrolirati krvni tlak. Dokazi upućuju na pozitivni utjecaj renalne denervacije na očekivano trajanje života te prevenciju kardiovaskularnih komplikacija u pacijenata s rezistentnom hipertenzijom. Renalna denervacija usto ima i pozitivni učinak na stanja poput kronične bubrežne bolesti, tip 2 diabetesa, OSA (*Obstructive sleep apnea*) sindroma, aritmije, hipertrofiju lijevog ventrikula te zatajenja srca. Studije su pokazale da renalna denervacija smanjuje masu lijevog ventrukula, poboljšava diastoličku funkciju te smanjuje atrijske i ventrikularne aritmije. RD također smanjuje vaskularni otpor i poboljšava centralnu hemodinamiku što bi moglo imati značajni prognostički utjecaj u pacijenata s rezistentnom hipertenzijom i visokim kardiovaskularnim rizikom. Primijećen je i pad albuminurije te prevalecije mikroalbuminurije i makroalbuminurije nakon RDN *(renalna denervacija)*. Kronična aktivacija simpatičkog živčanog sustava povezana je i s komponentama metaboličkog sindroma, poput hiperinzulinemije, tip 2 diabetesa, i pretilosti. U pacijenata podvrgnutih renalnoj denervaciji zabilježen je pad glukoze u krvi na tašte, razine inzulina, i razine glukoze u krvi nakon dva sata tijekom oralnog testa tolerancije glukoze.

SUMMARY

LONG-TERM EFFECTS OF RENAL DENERVATION

Marija Magdalena Jakopović

Resistant hypertension is failure to achieve goal blood pressure in spite of using a minimum of 3 antihypertensive drugs of different classes, one of which must be diuretic, at maximal tolerated doses. The prevalence of resistant hypertension ranges between 10-30% and is associated with higher risk of kidney and cardiovascular system damage. Treatment of resistant hypertension focuses on lifestyle modifications and pharmacological therapy. Device-based therapies are indicated in patients in whom pharmacological agents failed to control the blood pressure. Evidence suggests beneficial effects of renal sympathectomy on life expectancy and prevention of cardiovascular complications in patients with resistant hypertension. There are also reported effects of renal sypmathetic denervation in several conditions such as chronic kindey disease, type 2 diabetes mellitus, sleep apnea, arrhythmias, left ventricular hypertrophy, and heart failure. Studies showed that renal denervation reduces LV mass, improves diastolic function, and reduces the burden of atrial and ventricular arrhythmias. RDN also significantly improves arterial stiffness and central hemodynamics, which might have important prognostic implications in patients with resistant hypertension and high cardiovascular risk. Following RDN, the magnitude of albuminuria, as well as the prevalence of micro- and macroalbuminuria, decreased in treatment-resistant hypertensive patients. Chronic activation of the sympathetic nervous system has been associated with the components of metabolic syndrome, such as hyperinsulinemia, type 2 diabetes, and obesity. In patients who had renal denervation treatment, drops in fasting glucose, insulin level, and 2-hour glucose levels during an oral glucose tolerance test were observed.

1. UVOD

Hipertenzija je najučestalija kronična bolest modernog društva te pogađa 30-45 % opće populacije, a udio oboljelih raste s dobi. U ESH/ESC smjernicama definirana je vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka iznad 140 mmHg i dijastoličkog krvnog tlaka iznda 90 mmHg. Ta definicija vrijedi za starijie, populaciju srednje dobi i mlade, dok se kriteriji temeljeni na percentilima koriste kod djece i teenagera.(1)

Pokazana je linearna veza između visine krvnog tlaka i kardiovaskularnih incidenata kao što je CVI, CKD, infarkt miokarda i kronično zatajenje srca. Rizik od kardiovaskulanog mortaliteta udvostručuje se svakim porastom za 20/10 mmHg sistoličkog i dijastoličkog tlaka.(2) Izolirana hipertenzija je rijetka, stoga je često udružena s dodatnim CV faktorima rizika poput diabetisa, hiperlipidemije i pretilosti. Istovremeno prisutni CV faktori rizika mogu se međusobno potencirati što dovodi do većeg ukupnog CV rizika nego što bi bio zbroj pojedinačnih faktora. Kod visokorizičnih pacijenata krvni tlak je teže kontrolirati, češća je rezistencija na terapiju i obično je potreban kombinirani terapijski pristup u kontroli krvnog tlaka.(1)

2. REZISTENTNA HIPERTENZIJA

Rezitentna hipertenzija je hipertenzija kod koje se unatoč primjeni minimalno tri vrste antihipertenziva u optimalnim dozama od kojih je jedan diuretik i promjene stila života ne mogu postići preporučene vrijednosti tlaka (<140/90 mmHg za opću populaciju i <130/80 mmHg za populaciju dijabetičara i pacijente s kroničnom bubrežnom bolesti). Pacijenti sa rezistentnom hipertenzijom mogu postići kontrolu krvnog tlaka tek sa optimlanim dozama 4 ili više antihipertenziva.(3,4)

Epidemiološki podaci procijenjuju prevalenciju rezistentne hipertenzije na 20-30%.(5,6) Rizični čimbenici koji se povezuju s rezistentnom hipertenzijom su dob >55 godina, muški spol, visok BMI, pušenje, visok unos soli, anamneza DM ,CKD i CV bolesti uključujući koronarnu bolest srca, srčano zatajenje te moždani udar.(7) Također, pacijenti s dijagnosticiranom RH imaju veći rizik od oštećanja ciljnih organa, uključujući veći kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, smanjenu renalnu funkciju i mikroalbuminuriju.(8)

2.1. ETIOLOGIJA

2.1.1. Pseudorezistantna hipertenzija

Kod postavljanja dijagnoze rezistentne hipertenzije važno je identificirati pacijente s reverzibilnim uzrocima hipertenzije i razlikovati pseudorezistentnu hipertenziju od rezistentne hipertenzije. Pseudorezistentna hipertenzija je manjak kontrole krvnog tlaka u pacijenata koji nemaju rezistentnu hipertneziju.(8) Nekoliko faktora pridonosi očitavanju povišenog tlaka prilikom mjerenja i daje dojam RH. U te faktore ubrajamo jako uznapredovalu arteriosklerozu, neodgovarajuću tehniku mjerenja tlaka, efekt bijele kute, te nesuradljivost pacijenta i nepridržavanje propisane terapije.(3–5) Efekt bijele kute odnosi se na povišeni BP prilikom mjerenja tlaka u kliničkim uvjetima dok su vrijednosti BP kod kuće uredne. Ti pacijenti imaju manje oštečenja ciljnih organa od pacijenata sa rezistentnom

hipertenzijom.(9) Suradljivost pacijenta možemo poboljšati propisivanjem lijekova s manje nuspojava te kombiniranih antihipertenziva.

2.1.2. Faktori koji pridonose rezistenciji hipertenzije na terapiju

Mnogi biološki faktori i faktori vezani uz stil života mogu pridonjeti rezistenciji hipertenzije na terapiju.(10) Različite skupine lijekova dovode do porasta krvnog tlaka.(11) NSAID inhibiraju renalnu produkciju prostaglandina što dovodi do smanjenog renalnog protoka krvi i posljedične retencije soli i vode te su česti uzrok pogoršanja kontrole BP.(12) Također NSAID interferiraju sa svim razredima antihipertenziva osim s antagonistima kalcija.(13) Do porasta krvnog tlaka također dovode simpatomimetici, oralni kontraceptivi, steroidni hormoni, ciklosporin i eritropoetin.(3,5)

Povećan unos alkohola (>3 pića/dan) dovodi do porasta BP ovisnog o dozi.(14) Jedan od ključnih faktora odgovornih za rezistenciju hipertezije je i povećan unos soli koji dovodi do volumnog preopterečenja.(5) Dnevni unos soli ne bi smio biti veći od 6g dnevno.(14)

Među ostale moguće uzroke rezistencije ubrajamo retenciju tekućine zbog bubrežne bolesti ili neadekvatne diuretske terapije, diabetes te pretilost.(10)

2.1.3. Sekundarni uzroci hipertenzije

Sekundarni uzroci hipertenzije prisutni su u manje od 10% hipertenzivnih pacijenata. Točna dijagnoza i adekvatna terapija sekundarnih uzroka mogu dovesti do optimalne kontrole BP ili čak do izlječenja.(8) Dijelimo ih na učestale uzroke koji uključuju obstruktivnu sleep apneu, renalnu parenhimalnu bolest, primarni aldosteronizam i stenozu renalne arterije te rijetke uzroke poput feokromocitoma, Cushingove bolesti, hiperparatireoze, koarktacije aorte i intrakanijalnog tumora.(3)

Primarni aldosteronizam najčešći je uzrok rezistentne hipertenzije s prevalencijom od 10% do 30%.(15–17) Povišene razine aldosterona uzrukuju povećanu retenciju natrija i vazokonstrikciju, suprimiraju stvaranje dušikovog oksida te mijenjaju žilnu popustljivost.(18) Terapija antagonistima mineralokortikoidnih receptora poput spironolaktona pokazala se je uspješnom u kontroli tlaka pacijenata sa primarnim hiperaldesteronizmom, osobito u onih s bilateralnom adrenalnom hiperplazijom. Pacijenti s unilateralnim adenomom adrenalne žlijezde trebali bi se liječiti operativno.(19)

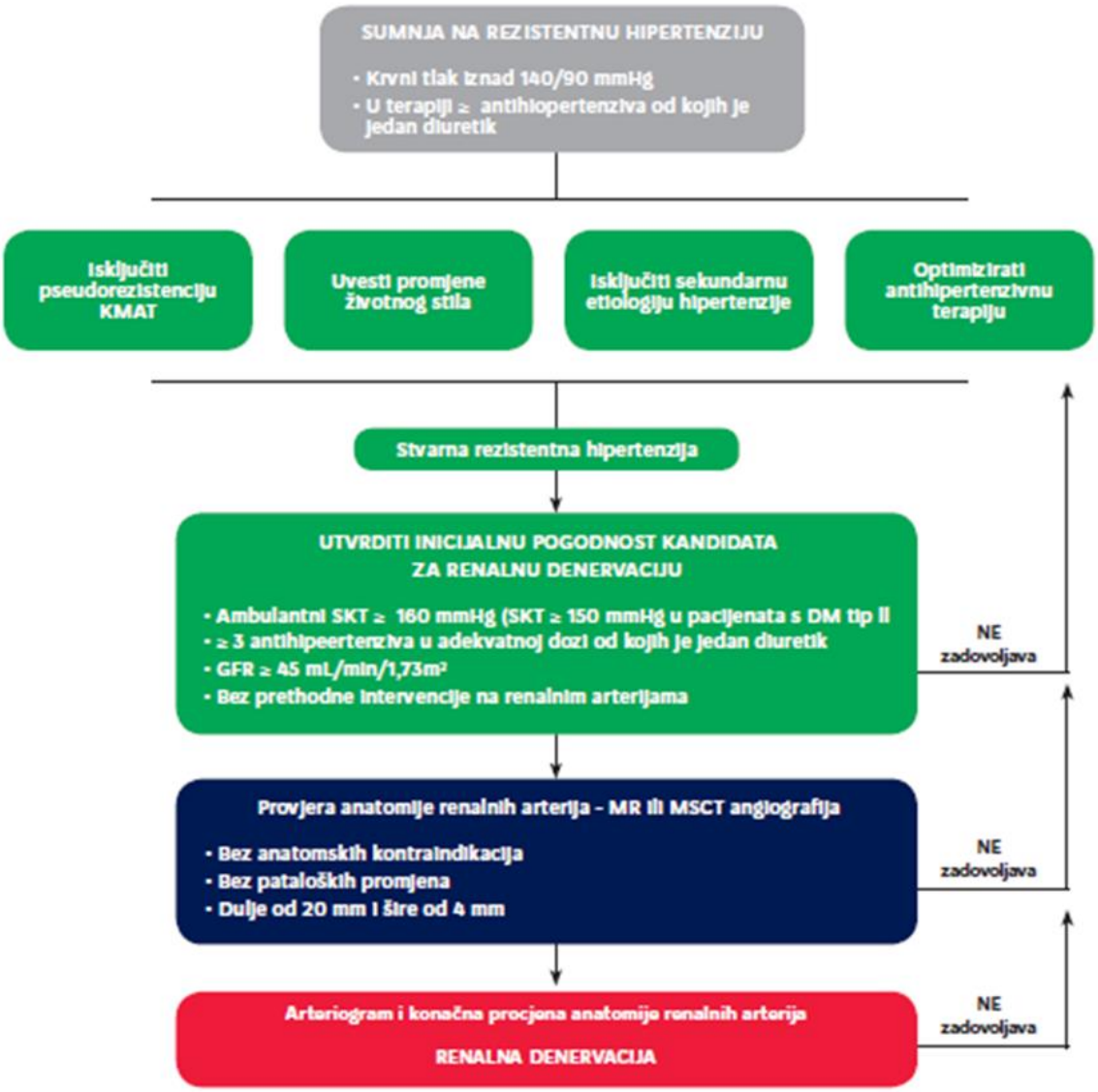
Renovaskularna bolest također je jedan od učestalijih sekundarnih uzroka hipertenzije. Više od 90% renalnih stenoza je aterosklerotske prirode s većom učestalošću među starijim pacijentima sa pozitivnom anamnezom pušenja, već postojećom aterosklerotskom bolesti i diabetesom mellitusom. Manje od 10% stenoza je fibromuskularne etiologije te se češće pojavljuju u žena mlađih od 50 godina.(20)

Kronična bubrežna bolest je ujedno i česti uzrok i komplikacija dugotrajne, slabo kontrolirane hipertenzije. Povećana retencija natrija i vode te posljedična ekspanzija volumena ključni su čimbenici koji dovode do rezistencije hipertenzije na terapiju u pacijenata s CKD. (21,22)

2.2. DIJAGNOSTIČKA OBRADA

Kako bi identificirali pacijente s rezistentnom hipertenzijom potrebno je prvo isključiti prividne uzroke nekontroliranog krvnog tlaka pri čemu je osobito važno 24-satno ambulantno monotoriranje krvnog tlaka (kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka – KMAT) . KMAT nam omogućuje otkrivanje non-dippera i razlikovanje od hipertenzije bijele kute i prikrivene hipertenzije. Faktori rizika koji nam anamnestički upućuju na non-dipper profil su starija dob, debljina, visok unos soli, OSA sindrom, CKB, dijabetička neuropatija te autonomna disfunkcija.(23) Nakon eliminacije prividnih uzroka potrebno je isključiti lječive sekundarne uzroke (renalna stenoza, primarni hiperaldosteronizam, feokromocitom, koarkatacija aorte).

Biokemijska analiza uključuje rutinski metabolički profil (natrij, kalij, bikarbonati, glukoza, kreatin), urinoanalizu, jutarnji plazma aldosteron i plazma renin, a u pacijenata sa sumnjom na feokromocitom mjere se metanefrini u 24-h urinu. Slikovna dijagnostika indicirana je kod pacijenata sa visokom sumnjom na renalnu arterijsku stenozu te se oni upućuju na MR ili MSCT angiografiju. U daljnjoj obradi potrebno je odabrati pacijente koji nakon optimalne medikamentne terapije imaju indikacije za nove metode liječenja. (24)



Slika 1. Obojeno sivom bojom nalazi se u domeni liječnika obiteljske medicine, zelena boja pripada domeni specijalista interne medicine, kardiologa i nefrologa, plava boja pripada domeni radiologa, a crvena boja interventnim radiolozima ili kardiolozima. Prilagođeno prema konsenzusu Europskog društva za kardiologiju (Mahfoud i sur. 2013)(25)

2.3. LIJEČENJE REZISTENTNE HIPERTENZIJE

Rezistentna hipertenzija gotovo je uvijek multifaktroijalne etiologije. Liječenje je usmjereno na identifikaciju i promjenu rizičnih navika i stila života koje doprinose rezistenciji na terapiju, dijagnozu i odgovarajuće liječenje sekundarnih uzroka hipertenzije te odgovarajuću kombiniranu antihipertenzivnu medikamentnu terapiju.

2.3.1. Promjena rizičnih navika i stila života

Promjena štetnih životnih navika prvi je korak u liječenju hipertenzije. Smanjenje tjelesne težine dovodi do smanjenja vrijednosti krvnog tlaka te često dozvoljava redukciju broja propisanih lijekova.(3) Pregledni rad dugotrajnih studija koje su se bavile gubitkom tjelesne težine pokazao je da smanjenje težine za 10 kg dovodi do prosječnog smanjenja sistoličkog krvnog tlaka za 6.0 mmHg i smanjenja dijastoličkog krvnog tlaka za 4.6 mmHg.(25) Potrebno je povećati tjelesnu aktivnost i uvesti modifikacije u prehranu koje uključuju konzumaciju namjernica bogatih vlaknima i nezasićenim mastima, konzumaciju maksimalno 1-2 alkoholna pića dnevno te redukciju unosa soli. (8)Prema istraživanju Vollmera i Sacksa, kako navodi Calhoun, pokazalo se da redukciija unosa soli prehranom dovodi do smanjenja sistoličkog krvnog tlaka za 5-10 mmHg i smanjenja dijastoličkog krvnog tlaka za 2-6 mmHg.(3)

2.3.2. Farmakološko liječenje

Najčešći uzrok rezistentne hipertenzije leži u soboptimalnom doziranju i neadekvatnim kombinacijama antihipertenzivnih lijekova.(26) Temeljni princip u liječenju rezistentne hipertenzije je blokada svih mogućih mehanizama koji dovode do povišenja krvnog tlaka uključujući smanjenje ekspanzije volumena, blokadu aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron sustava te periferne vaskularne rezistencije. Većina pacijenata s

rezistentnom hipertenzijom trebala bi biti na terapiji renin-angiotenzin-aldosteron blokatorom, kalcijskim antagonistom i diuretikom. Lijekovi bi trebali biti propisani u punoj dozi i odgovarajućim intervalima.(8) S obzirom da je ekspanzija volumena najčešći patogenetski mehanizam u pacijenata s rezistentnom hipertenzijom, primjena diuretika temelj je terapije u tih pacijenata.(5,27) Studije su pokazale da promijene u diuretskoj terapiji (dodavanje diuretika, povećanje doze, ili promjena vrste diuretika s obzirom na funkciju bubrega) dovode do postizanja ciljanog BP u >60% pacijenata s nereguliranim BP.(26,27) Tiazidni diuretici efikasni su dozi od 12.5 mg/dan ukoliko je funkcija bubrega normalna, a za dodatno sniženje krvnog tlaka doza se može poveća do 50 mg. Diuretik sličan tiazidu, klortalidon, dovodi do veće redukcije BP, ima duže djelovanje i bolji kardiovaskularni profil u usporedbi s hidroklortiazidom u dozi od 50 mg/dan.(28,29) U pacijenata s 4 ili 5 stadijem CKD (glomerularna filtracija <30 ml/min) koriste se diuretici Henleove petlje. Furosemid ili bumetanid daju se 2-3 puta dnevno.(3) Kao četvrti lijek terapiji se dodaje antagonist aldosterona. Aldosteron ima važnu ulogu u patogenezi rezistentne hipertenzije sa svojim vazokonstrikcijskim učinkom i mijenjanjem propustljivosti stijenki krvnih žila. Također, uzrukuje fibrozu miokarda, a u endotelu krvnih žila profibrotski učinak i oksidativni stres koji dovodi do upale i hipertrofije.(18) Intezivna farmakološka terapija s dodatkom antagonista aldosterona tijekom 12 mj u skupini bolensika nije pokazla lošije rezultate od liječenja renalnom denervacijom. (23) Među antagonistima mineralnokrtikoidnih receptora najšečće se koriste spironolakton i eplerenon. Ukoliko je eGFR <50 ml/min, ne prepororučuje se doza viša od 25 mg zbog hiperkalemije.(30) β-blokatori trebali bi se koristiti kao peta linija lijekova, osim ako postoje indikacije za ranije uvođenje (kongestivno zatajivanje srca, infarkt miokarda).(8)

3. RENALNA DENERVACIJA

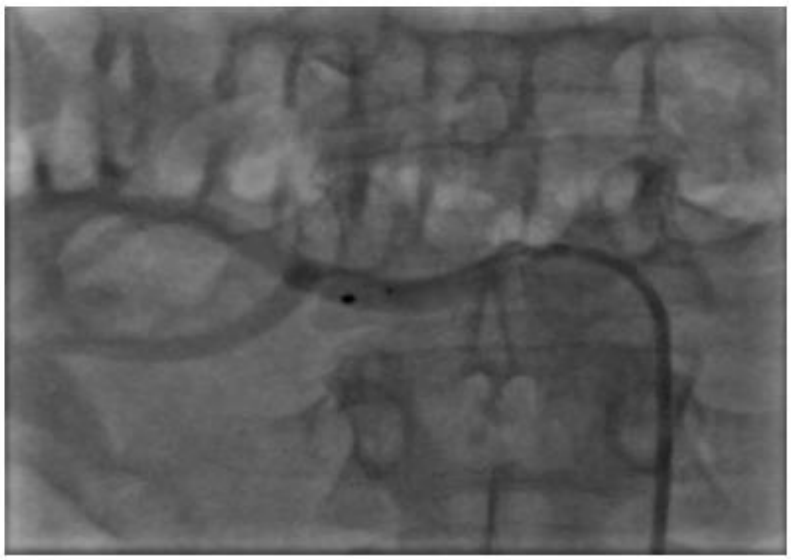
Kateterska renalna denervacija minimalno je invazivna metoda liječenja rezistentne hipertenzije kojom se modulira tonus simpatičkog živčanog sustava selektivnom ablacijom aferentnih i eferntnih simpatičkih živčanih vlakana obje renalne arterije.

Povećana simpatička aktivnost podležeći je čimbenik mnogih patoloških stanja uključujući hipertenziju, zatajenje srce, kronično zatajenje bubrega i poremećaj metabolizma glukoze što potkrijepljuju i studije u kojima je pokazano da renalna denervacija nije samo učinkovit način smanjenja krvnog tlaka u osoba s rezistentnom hipertenzijom, već da ima i pozitivan učinak na kontrolu glukoze u krvi, srčanu funkciju, opstruktivnu apneju u snu te znakove oštećenja ciljnih organa. O dugoročnim učincima renalne denervacije govorit ćemo više u nastavku ovog rada.

3.1. Postupak renalne denervacije

Nekoliko sustava primjenjuje se u izvođenju bubrežne denervacije (Vessix Denervation System, OneShot, System, Paradise System..), a među njima najšire primjenjivan sustav za RDN je Symplicity Renal Denervation System tvrtke Medtronic. Sistem se sastoji od endovaskularnog katetera, generatora radiofrekventne struje, elektroda, prekidača u obliku pedala i električnih kabela. Prije postupka pacijent mora biti hepariniziran te sediran. Prvo je potrebno ostvariti vaskularni pristup postavljanjem uvodnice promjera 2 mm u femoralnu arteriju. Zatim slijedi angiografija renalnih arterija i mjerenje vaskularnih anatomskih struktura. Ako je nalaz angiografije zadovoljavajući nastavlja se s postupkom, uvodi ablacijski kateter koji na vrhu ima elektrodu koja isporučuje radiofrekventnu struju i smiješta se u distalni segment renalne arterije. Generator radiofrekventne struje isporučuje uvijek jednaku količinu energije koja uzrukuje zagrijavanje stijenke krvne žile na 50-70 °C tijekom 120 sekundi. Visoka temperatura dovodi do ablacije simpatičkih živčanih vlakana u adventiciji stijenke krvne žile. Generator također mjeri i impendanciju između stijenke krvne žile i vrha katetera. Ako se ona promijeni generator automatski zaustavlja isporuku

radiofrekventne struje. Nakon svakog pojedinačnog ablacijskog postupka kateter se povlači prema ušću renalne arterije u malim koracima (minimalno 5mm). Ablacija se izvodi u 4-8 točaka od distalnog prema proksimalnom kraju arterije. Područje ablacije trebalo bi zahvaćati sve ogranke duž renalne arterije. Najdistalnija ablacijska točka trebala bi se nalaziti neposredno prije grananja segmentalnih arterija, a zadnja ablacijska točka na gornjem proksimalnom segmentu bubrežne arterije. Cijeli potupak traje 40-60 min. Postoji i nova multielektrodna metoda bubrežne denervacije Spyral koja omogućuje ablaciju u anatomskim područjima koja su prije bila zapreka za Simplicity (akcesorne grane, promjer manji od 4 mm).(8,31–35)



Slika 2. Ablacijksi kateter smiješten 5 mm proksimalno od prve bifurkacije renalne arterije. Prema Brachmannu i sur.(36)

3.2. Odabir pacijenata za renalnu denervaciju

Pacijenti su pogodni za renalnu denervaciju ukoliko imaju rezistentnu hipertenziju sa sistoličkim tlakom ≥160mmHg (≥150mm hg u dijabetičara) usprkos liječenju s najmanje 3 antihipertenzivna lijeka različitih razreda u adekvatnim dozama, uključujući diuretik i modifikacije stila života. U nekim centrima kao referentni tlak uzima se >140/90 mmHg.

Visoki krvni tlak mora biti potvrđen ambulatornim mjerenjem, a pseudorezistencija i sekundarna hipertenzija moraju biti isključene. Prije nego li se pacijent uzme u obzir za postupak renalne denervacije mora biti pregledan od starne stručnjaka za hipertenziju u specijaliziranom centru. Također, pacijenti moraju imati očuvanu bubrežnu funkciju (GFR ≥ 45 ml/min/1.73 m^2) te renalne arterije odgovarajuće anatomije (bez arterijske stenoze, akcesornih arterija i prijašnje revaskularizacije). (25)

3.3. Kontraindikacije

Da bi se renalna denervacija izvršila, renalna arterija mora biti dijametra većeg od 4mm i duljine barem 20mm. Ako su dimenzije manje od navedenih smatraju se kontraindikacijom za postupak. U kontraindikecije za RDN također ubrajamo tešku stenozu renalne arterije i fibromuskularnu displaziju. Kao česta kontraindikacije javlja se i kronična bubrežna bolest s glomerularnom filtracijom <45 ml/min/1.73m^2 po MDRD formuli. Važno je za napomenuti da pacijenti sa sekundarnom hipertenzijom ne bi trebali biti podvrgnuti postupku RDN.(35)

3.4. Komplikacije

Iako je procedura RDN relativno sigurna za vrijeme ili nakon postupka mogu se pojaviti rijetke komplikacije. Na mjestu pristupa femoralnoj arteriji mogu nastati lokalne komplikacije poput pseudoaneurizme, arteriovenske fistule i retroperitonealnog krvarenje. Te komplikacije slične su onima u kardiovaskularnim intervencijama i liječe se konzervativno. Vrlo rijetko može nastupiti disekcija renalne arterije uzrokovana mehaničkom traumom kateterom. Ostale rijetke komplikacije nakon ablacije uključuju rani edem, nastanak hematoma te kasnije jake stenoze renalne arterije. Za vrijeme postupka može se javiti

hipotenzija, asistola, i bol u leđima. Bol u leđima može se pojaviti i nakon postupka, kao i urinarna infekcija, parestezije i postoperativna hipotenzija.(35)

4. REZULTATI LIJEČENJA RENALNOM DENERVACIJOM

4.1. KRVNI TLAK

4.1.1. Uloga simpatičke renalne inervacije u kontroli krvnog tlaka

Povećana simpatička aktivnost jedan je od ključnih patogenetskih mehanizama renalne hipertenzije. Pokazalo se da aferentna i eferentna renalna inervacija imaju važnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka. Simpatička živčana vlakna inerviraju sve strukture bubrega, uključujući bubrežne tubularne stanice, jukstaglomerularni aparat i vaskulaturu. Stimulacija eferentnih simpatičkih vlakana uzrukuje aktivaciju luminalnih bazolateralnih Na/K adenozin izmjenjivača i time pospješuje retenciju soli i vode, potiče sekreciju renina putem jukstaglomerularnog aparata, i vazokonstrikciju bubrežnih arteriola. Renin stimulira produkciju angeotenzina II i minearlokortikoida koji imaju vazokonstrikcijski učinak te pospješuju retenciju soli i vode. Važna je uloga i aferentnih simpatičkih vlaka čija tijela su smještena u dorzalnom korijenu ganglija i šalju siginal neuronima u stražnjoj ipsilaterelnoj kolumni sive tvari leđne moždine odakle se siginali dalje prenose u simpatičke cetre u centralnom živčanom sustavu te time ostvaraju veliku ulogu u regulaciji ukupnog simpatičkog tonusa.(37)

4.1.2. Utjecaj RDN na visinu krvnog tlaka u pacijenata s RH

Prva klinička studija provedena s ciljem evaluacije renalne denervacije u liječenju rezistentne hipertenzije bila je kohortna mulicentrična *Symplicity* HTN-1 studija koja je uključivala 50 pacijenata s rezistentnom hipertezijom (sistolički krvni tlak ≥160 mmHg, na 3 antihipertenzivna lijeka, uključujući diuretik). Studija je bila dizajnirana kako bi odredila sigurnost i efikasnost kateterske renalne denervacije u liječenju rezistentne hipertenzije. Radiofrekventa ablacija bila je učinjena u 4 točke na svakoj bubrežnoj arteriji. Mjesec dana nakon RDN sistolički krvni tlak snizio se za 12 mmHg, a diijastolički za 10 mmHg. Smanjenje krvnog tlaka bilo je popraćeno smanjenjem renalnih norepinefrina za 47% nakon 6 mjeseci,

ukazujući na uspješnu ablaciju eferentnih renalnih simpatičkih vlakana. Nakon 12 mjeseci sistolički tlak je pao za 27 mmHg, a nakon 24 mjeseca zabilježeno je smanjenje krvnog tlaka za 32/14 mmHg. RDN je usto povratila noćni dipping u 50% pacijenata non-dippera.(38)

Symplicity HTN-2 prva je randomizirana kontrolna studija dizajnirana za evaluaciju RDN kod liječenja hipertenzije. Ova multicentrična prospektivna studija uključivala je 106 pacijenata sa sistoličkim tlakom 160 mm Hg ili više (≥150 mm Hg za diabetičare) usprkos primjeni tri antihipertenzivna lijeka. Sudionici su raspodijeljeni u omjeru 1:1, u skupinu koja je podvrgnuta RDN uz prijašnju terapiju i skupinu koja je nastavila koristiti prijašnju terapiju. U grupi kod koje je učinjena RDN nakon 6 mj krvni tlak je u usporedbi s kontrolnom grupom bio niži za 32/12 mmHg. Više od 84% pacijenata sa renalnom denervacijom imalo je pad tlaka za 10 mmHg i više, dok je taj pad zabilježen u samo 10% pacijenata u kontrolnoj grupi. U 20% uz pacijenata sniženje krvnog tlaka bilo je moguće smanjiti i broj ili dozu antihipertenzivnih lijekova.(39)

Randomizirana kontrolirana Simplycity HTN-3 studija uključivala je 535 pacijenata s reziestentnom hipertenzijom. Ova studija za razliku od protekle dvije nije pokazala značajne razlike u krvnom tlaku imeđu grupe pacijenta kod koje je izvršena RDN i grupe koja je liječena samo medikamentno.(40)

Tablica 1. Studije o renalnoj denervaciji u pacijenata s rezistentnom hipertenzijom. Modificirano prema Ghofrani i sur. (8)

Studija	Godina	Broj pacijenata	Srednji SBP (mmHg)	Broj antihipertenzivnih lijekova	Rezultati
Symplicity **HTN-1**	2009.	45	177±19	4.7±1.4	Smanjenje SBP za 22 mmHg nakog 6 mj. i za 27 mmHg nakon 12 mj.
Symplicity **HTN-2**	2010.	106	178±18	5.2±1.5	Smanjenje SBP za 32 mmHg nakon 6 mj u pacijeata liječenih s RDN. Bez razlike u 24-h ambulatornom BP
Symplicity **HTN-3**	2014.	535	180±16	5.1±1.4	Nema razlike između skupine pacijenata liječenih s RDN i kontrolne skupine

4.2. HIPERTROFIJA LIJEVOG VENTRIKULA I ZATAJENJE SRCA

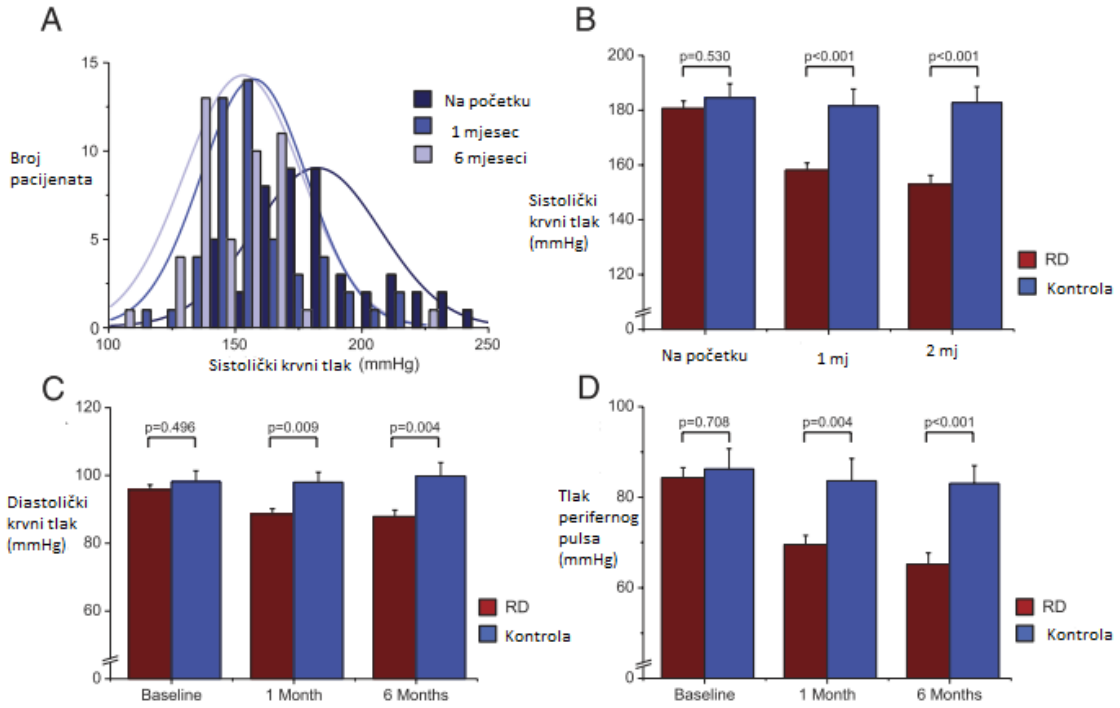
4.2.1. LVH i povećana simpatička aktivnost

Povećana aktivnost simpatikusa igra važnu ulogu u patogenezi LVH i zatajenja srca, stoga se smatra da bi modulacija simpatičke aktivnosti renalnom denervacijom mogla imati važnu terapijsku ulogu. Prisutnost LVH povezana je s povećanom učestalosti kardiovaskularnih incidenata i smrti neovisno o drugim faktorima kardiovaskularnog rizika i vrijednostima krvnog tlaka.(41) S druge strane, regresija LVH poboljšava kardiovaskularni ishod.(42) Povišena aktivnost simpatikusa ključna je komponenta u signalnim putevima koji su uključeni u remodeliranje srca vezano uz hipertenziju.(43,44) Eksperimentalni dokazi pokazuju da simpatički živčani sustav direktno stimulira β-adrenergične receptore kardiomiocita i na taj način posreduje u hipertrofiji izazvanoj hipertenzijom.(45) Tkođer, fibroza i upala miokarda rezultat su aktivacije mastoidnih stanica, stimulacije aferentnih simpatičkih živčanih vlakana, produkcije angiotenzina II, i oslobađanja norepinefrina. (46) Nekoliko studija sugeriralo je da bi stupanj simpatičke aktivnosti mogao biti prediktor kliničkog ishoda. U pacijenata sa smanjenom ejekcijskom frakcijom pronađene su povišene razine norepinefrina koje su bile značajnije povišene u simptomatskih pacijenata nego u onih s asimptomatskom LVH. Pokazalo se da su razine norepinefrina u plazmi direktno povezane s povećanim rizikom kardiovaskularnog mortaliteta, ishemije miokarda i hospitalizacije zbog zatajenja srca.

RDN smanjuje eferentnu renalnu simpatičku aktivnost, što nam pokazuje redukcija prelijevanja noradrenalina. Nadalje, ablacijom aferentnih renalnih živaca smanjuje se ukupna simpatička aktivnost u tijelu, a time i periferna vazokonstrikcija te periferni vaskularni otpor, čimbenici koji imaju značajnu ulogu u razvoju zatajenja srca. RDN snižava hiperaktivnost posredovanu i α i β receptorima.(47)

4.2.2. Redukcija LVH renalnom denervacijom

U Austriji i Njemačkoj provedena je klinička studija čiji cilj je bio istražiti ima li RDN utjecaj na LVH i dijastoličku disfunkciju srca u pacijenata s rezistentnom hipertenzijom. 46 pacijenata podvrgnuto je bilateralnoj RDN, a 18 pacijenata nalazilo se u kontrolnoj skupini. Transtorakalna ehokardiografija učinjena je na početku studije te 1 i 6 mjeseci nakon RDN. Zabilježeno je konstantno smanjenje indeksa mase lijevog ventrikula, s 53.9 ± 15,6 g/$m^{2,7}$ na početku na 47,0 ± 14,2 g/$m^{2.7}$ nakon mjesec dana i 44,7 ± 14,9 g/$m^{2.7}$ nakon 6 mjeseci. Također je zabilježena zanačjna redukcija debljine intraventrikularnog septuma (14.1±1,9 mm na početku naspram 12,5 ± 1,4 mm 6 mjeseci nakon RDN). S druge strane u kontrolnoj skupini zamijećen je blagi porast mase lijevog ventrikula, te nije zabilježeno smanjenje debljine intaventrikularnog septuma. Pokazalo se da učinak RDN na regresiju mase LV kolerira sa stupnjem hipertrofije miokarda te da je regresija značajnija u pacijenata s većim padom sistoličkog krvnog tlaka. U skupini pacijenata koji su podvrgnuti RDN došlo je do poboljšanja sistoličke funkcije. Endsistolički volumen značajno je smanjen renalnom denervacijom, što je povezano s povećanjem ejekcijske frakcije LV, dok takav trend nije zabilježen u kontrolnoj skupini. Smanjenje mase lijevog ventrikula bilo je udruženo s poboljšanjem diastoličkih funkcionalnih parametara. Poboljšana je dijastolička relaksacija LV te smanjeno vrijeme izovolumične relaksacije te tlakovi punjenja lijevog ventrikula.(48) Na pozitivan učinak upućuje i mala studija provedena na 6 pacijenata kod kojih je 6 mjeseci nakon RDN primijećeno poboljšanje simptoma srčanog zatajenja, kao i samoprocijene pacijenata, te je duljina hoda u 6 minuta značajno produljena.



Graf 1. (A) Distribucija sistoličkog krvnog tlaka u grupi sa simpatičkom renalno denervacijom na početku (tamno plavo) te nakon 1 mjeseca (srednje plavo) i 6 mjeseci (svijetlo plavo). (B) Sistolički krvni tlak. (C) Diastolički krvni tlak (D) Tlak pulsa. Modificirano prema Brandtu i sur. (48)

4.3. ANTIARITMIJSKI EFEKTI RENALNE DENERVACIJE

Autonomni živčani sustav modulira elektrofiziološka svojstva srca uključujući kronotropiju, dromotropiju, brzinu depolarizacije sinus čvora te atrioventrikularnu provodljivost.(49) Stoga simpatički sustav ima krucijalnu ulogu u atrijskoj i ventrikularnoj aritmogenezi. Simpatička stimulacija stvara pedispoziciju za nastanak aritmija putem ulaska i otpuštanja kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma, čime se pojačava automatizacija i trigerirana aktivnost.(50) S patofiziološkog stajališta, renalna denervacija trebala bi smanjenjem ukupnog simpatičkog tonusa u tijelu smanjiti i simpatičku aktivnost srca što bi posljedično imalo pozitivan efekt na atrijske i ventrikularne aritmije.(51)

Pokazalo se da RDN značajno smanjuje broj otkucaja srca u mirovanju u pacijenata s rezistentnom hipertenzijom i produljenim PR intervalom.(52) Među prvim pacijentima kojima je učinjena renalna denervacija bila su i dva pacijenta s kongestivnim zatajenjem srca koja su bolovala od električnih oluja otpornih na terapiju. Nakon RDN, u oba pacijenta došlo je do značajnog smanjenja ventrikularnih tahiaritmija. Utjecaj RDN na refraktornu atrijsku fibrilaciju proučavan je u studiji koja je uključivala 27 pacijenata randomiziranih u dvije skupine, skupinu koja je liječena samo izolacijom plućnih vena i skupinu koja je liječena izolacijom plućnih vena i renalnom denervacijom. Osim signifikantne redukcije krvnog tlaka, u grupi pacijenata koja je uz izolaciju plućne vene imala i renalnu denervaciju primjećeno je smanjenje broja epizoda atrijske fibrilacije.(53) S obzirom na limitirani broj pacijenata u kojih je do sad proučavan antiaritomogeni utjecaj, RDN se ne može preporučiti kao rutinska terapija aritmija, no dosadašnje studije na ljudima i ekperimenti na životinjama podupiru antiaritmogeno djelovanje RDN.(25)

4.4. DIABETIS MELITUS I INZULINSKA REZISTENCIJA

4.4.1. Povezanost DM i povećane simpatičke aktivnost

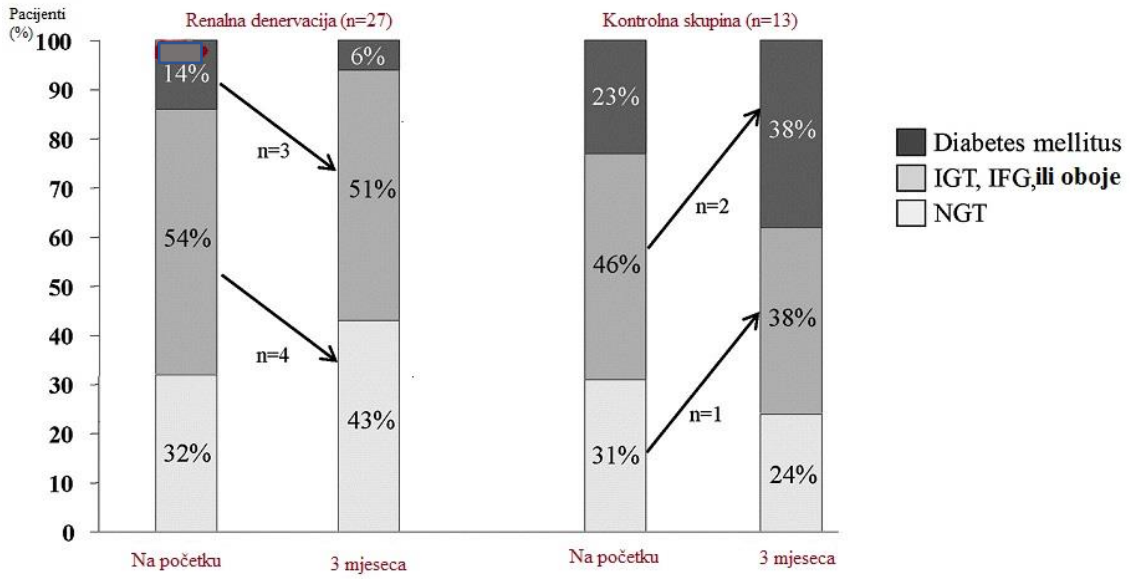
Kronična aktivacija simpatičkog živčanog sustava glavni je čimbenik koji doprinosi inzulinskoj rezistenciji i metaboličkom sindromu koji su povezani sa centralnim tipom pretilosti i rizikom za razvoj diabetisa melitusa. Poznato je da je inzulisnka rezistencija povezana pozitinim povratnim mehanizmom sa simpatičkom aktivnosti. Što znači da postoji dvosmjerna veza između poticanja inzulinske rezistencije i hiperinzulinizma povećanom simpatičkom ativnosti te obratno. Kako je simpatička hiperaktivnost prisutna i u rezistentnoj hipertenziji, istraživanja su pokazala da je u 50% pacijenata s rezistentnom hipertenzijom prisutna hiperinzulinemija.(54,55) Povišena razina glukoze na tašte, smanjena tolerancija glukoze i diabetes mellitus potiču upalu, oksidativni stres i aktivaciju trombocita te inhibiciju

apoptoze glatkih mišićnih stanica u stijenci krvnih žila. To ih dovodi u vezu s povećanim rizikom od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.(56–58)

4.4.2. Utjecaj RDN na metabolizam glukoze i inzulinsku rezistenciju

Provedena studija i niz prikaza slučaja čiji cilj je bio istražiti utjecaj renalne denervacije na metabolizam glukoze i inzulinsku rezistenciju u pacijenata s rezistentnom hipertenzijom ukazali su na pozitivan učinak renalne denervacije na metabolizam glukoze kod pacijenata oboljelih od rezistentne hipertenzije. U istraživanju u koje je bilo uključeno 50 pacijenata s rezistentnom hipertenzijom, u 37 pacijenata učinjena je renalna denervacija, a 13 pacijenata činilo je kontrolnu skupinu. Sistolički i diastolički krvni tlak, glukoza na tašte, inzulin, C-peptid, hemoglobin A1c, izračunata inzulinska osjetljivost i razine glukoze tijekom oralnog glokoza tolerans testa mjereni su prije RDN te mjesec dana i tri mjeseca nakon postupka. Tri mjeseca nakon renalne denervacije razina glukoze na tašte smanjila se s 118 ± 3.4 mg/dL na 108 ± 3.8 mg/dL. Razine inzulina smanjene su s 20.8 ± 3.0 IU/mL na 9.3 ± 2.5 IU/mL, a razine C-peptida s 5.3 ± 0.6 ng/mL na 3.0 ± 0.9 ng/mL. HOMA indeks smanjen je s 6.0 ± 0.9 na 2.4 ± 0.8 .Također razina glukoze nakon 2 tijekom OGGT testa smanjena je za 27 mg/dL. U kontrolnoj grupi nije bilo značajnih promijena u metaboličkim markerima.(59)

Ovi rezultati govore u prilog pozitivnom utjecaju renalne denervacije na metabolizam glukoze te se smatra da bi RDN mogla usporiti ili čak zaustaviti progresiju inzulinske rezistencije u diabetes mellitus. Stoga se nameće ideja renalne denervacije kao potencijalno prvog nefarmakološkog pristupa liječenju inzulinske rezistencije i rezistentne hipertenzije.(59)



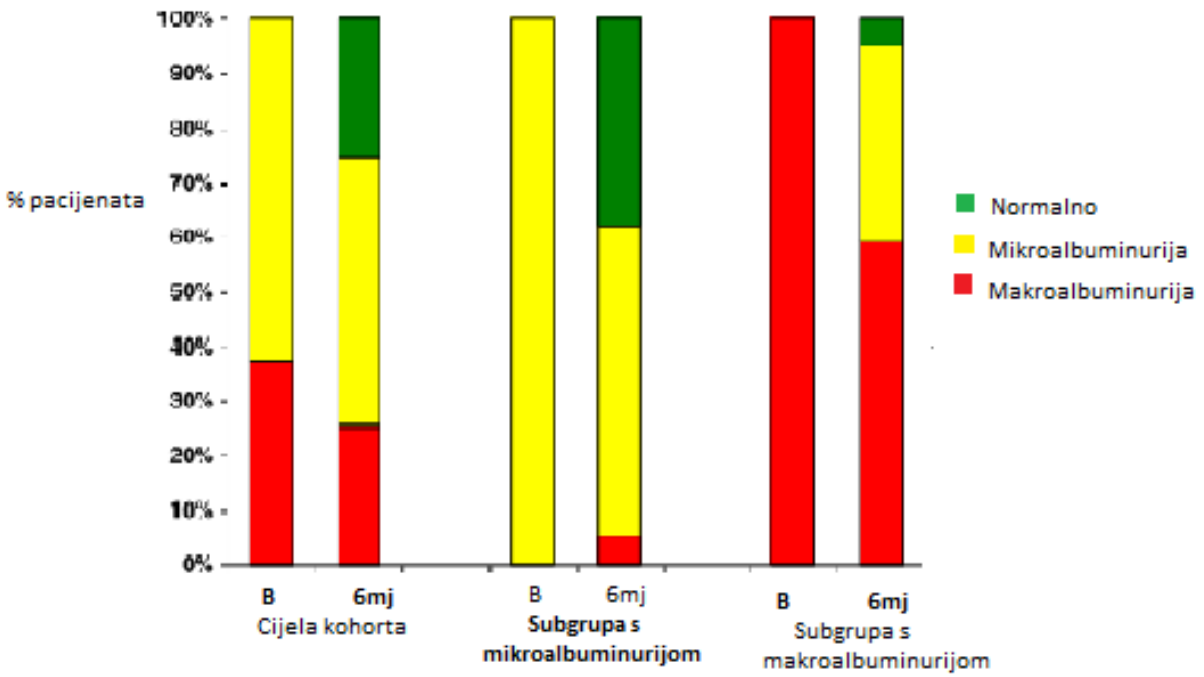
Graf 2. Udio pacijenata s diabetesom mellitusom, oštećenom tolerancijom glukoze (IGT), poremećenom glikemijom na tašte(IFG), ili oboje; i normalnom tolerancijom gukoze (NGT) prema OGTT testu rađenom na početku studije i nakon 3 mjeseca. Strelice prikazuju broj pacijenata koji su ušli u drugu grupu. Modificirano prema Mahfoud i sur. (59)

4.5. RENALNA FUNKCIJA

S obzirom na trend porasta nekontrolirane hipertenzije i diabetisa koji doprinose razvoju i progresiji kronične bubrežne bolesti, očekuje se i porast prevalencije novodijagnosticiranih pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti.(60) Mehanizmi koji dovode do CKD su multifaktorijalni i kompleksni, a aktivacija simpatičkog živčanog sustava ima značajnu ulogu u razvoju i progresiji bolesti.(61) Povećana simpatička aktivnost evidentna je u ranim fazama bolesti i blisko je povezana s deterioracijom renalne funkcije, oštećenjem ciljnih organa te je prediktorni faktor za kardiovaskularni i ukupni mortalitet u pacijenata s završnim stadijem renalne bolesti.(62,63)

Albuminurija je značajni nezavisni prediktor kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti te smrti u stanjima poput hipertenzije, bubrežne bolesti, diabetisa, vaskularnih bolesti i u generalnoj populaciji, te upućuje na CV i bubrežno oštećenje u hipertenziji. Također, albuminurija je linearno povezana s kardiovaskularnim mortalitetom.(64–68) U općoj populaciji, nakon isključenja CKD, pronađena je jaka povezanost između povećane ekskrecije albumina urinom (>30 mg/d) i povišenih vrijednosti norepinefrina i epinefrina

neovisno o vrijednostima krvnog tlaka.(69) U studiji u kojoj je 59 pacijenata s rezistentnom hipertenzijom i povišenim UACR podvrgnuto renalnoj denervaciji utvrđeno je da RDN značajno smanjuje UACR u pacijenata s mikroalbuminurijom i makroalbuminurijom. Prevalencija mikroalbuminurije i makroalbuminurije značajno je bila smanjena 6 mjeseci nakon RDN što znači da je albuminurija smanjena u velikom dijelu uključenih pacijenata. Analizom je utvrđeno da je promijena u sistoličkom krvnom tlaku neovisno povezana s promijenama UARC. Osim smanjenja SBP, i drugi patogenetski mehanizmi mogli bi pridonjeti pozitivnom utjevaju RDN na smanjenje albuminurije. Sudijom je također pokazano da RDN nema negativni utjecaj na bubrežnu funkciju.(70)



Graf 3. Udio pacijenata sa normalnim nalazom, mikroalbuminurijom i makroalbuminurijom na početku studije (B) i 6 mjeseci nakon renalne denervacije. Modificirano prema C. Ott i sur. (70)

U studiji provedenoj na 46 pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti mjerena je eGFR jednom godišnje 60 mjeseci prije RND te 3, 6,12 i 24 mjeseca nakon RDN. Usto je mjeren i krvni tlak prije i poslje RDN. Rezultati su pokazali značajni progresivni pad u eGFR

u 60 mjeseci prije RDN. Nasuprot tome, 3 mjeseca nakon RDN došlo je do poboljšanje eGFR, no nakon 6, 12 i 24 mjeseci nisu zabiježene daljnje značajne promijene. Zaključeno je da RDN usporava progresiju pogoršanja renalne funkcije u pacijenata s CKD s eGFR ≤ 60ml/min/1.73m^2 nevisno o vrijednostima tlaka prije RDN, da nije povezna s deterioracijom renalne funkcije te da promijene u krvnom tlaku nakon RDN nisu povezane s promijenama u renalnoj funkciji tijekom vremena. (71)

Jedan od glavnih uzroka koji dovode do CKD je diabetička nefropatija koja je karakterizirana hipertenzijom, albuminurijom i progresivnim gubitkom renalne funkcije. U prikazu slučaja 57 godina starog muškarca s diabatičkom nefropatijom i trećim stadijem CKD koji je podvrgnut RDN zbog teške rezistentne hipertenzije otporne na liječenje s sedam antihipertenzivnih lijekova različitih skupina uočeno je osim sniženja krvnog tlaka, ponovno uspostavljanje noćnog dippinga krvnog tlaka (cirkardijalni ritam krvnog tlaka), ublažavanje nefrotičke proteinurije te bolja kontrola diabetesa mellitusa. Također, primjećena je redukcija renina u serumu za 87% 6 mjeseci nakon RDN.(72)

Ovi podaci sugeriraju da bi visokorizični pacijenti s kroničnom bubrežnom bolesti i pridruženim komorbitetima, uključujući nekontroliranu hipertenziju, diabetes, pretilost i OSA mogli imati korist od RDN u vidu usporavanja pogoršanja renalne funkcije i redukcije kardiovaskularnog rizika.(71)

4.6. OPSTRUKTIVNA APNEJA U SNU

4.6.1. Opstruktivna apneja u snu i povećana simpatička aktivnost

Opstruktivna apneja u snu pogađa 3-7% odrasle populacije te je povezana s povećanim rizikom za kardiovaskularne incidente, uključujući moždani udar, zatajenje srca, ishemijsku bolest srca i smrt.(73–75) OSA je također nazavisni rizični faktor za razvoj rezistente hipertenzije te je prisutna u 65-90% pacijenata s RH.(76–78) Poveznost OSA s povećanim kardiovaskularnim rizikom objašnjava se s nekoliko mehanizama. Jedan od mehanizama je da intermitenta hipoksemija i/ili povećana rezistencija u gornjim dišnim

putevima induciraju povećanje simpatičke aktivnosti. Posljedično, povećana simpatička aktivnost podiže krvni tlak putem povišenja periferne rezistencije, povećanja srčanog outputa te retencije tekućine. Intermitentna hipoksija uzrukuje i oksidativni stres, disfunkciju endotela, kao i povećanu simpatičku aktivnost tijekom noći s perzistentinm povišenjem krvnog tlaka i nondipping uzorkom 24-h ambulantornog tlaka.(79–81) Studije pokazuju da što je teža OSA, to je manje vjerovatno da će se krvni tlak moći kontrolirati usprkos povećanju broja antihipertenzivnih lijekova. Varijabilnost sistoličkog krvnog taka noću zbok visokih pikova BP, zasebni je rizični faktor za kardiovaskularne incidente.(81)

4.6.2. Rezultati RDN u pacijenata s OSA sindromom

Analizom utjecaja RDN na sistolički krvni tlak u pacijenata s ili bez OSA te usporedom s pacijentima iz kontrolne skupine u SYMPLICITY HTN-3 studiji otkriveno je da su pacijenti s OSA liječeni renalnom denervacijom imali veći pad sistoličkog krvnog tlaka nego pacijenti s OSA u kontrolnoj skupini. Također, promijena maksimalnog SBP noću izražajnija je u pacijenata podvrgnutih RDN. U kontrolnoj skupini uočeno je povećanje udjela pacijenata s nondiping uzorkom 6 mjeseci nakon početka studije, ali takav trend nije bio prisutan u pacijenata s OSA u skupini liječenoj s RDN. Smanjenje aktivnosti simpatičkog živčanog sustava renalnom denervacijom dovodi do redukcije krvnog tlaka i ozbiljnosti OSA. Smatra se da bi RDN mogao reducirati kronično opterećenje tekućinom i perifaringealno nakupljanje tekućine koje može predisponirati opstrukcji gornjih dišnih puteva.(81) U pacijenta s OSA nakon RDN primijećeno je, osim smanjenja krvnog tlaka, i smanjenje apnea-hipopnea indeksa, indeksa desaturacije kisika, Epworth Sleepiness Scale score i koncentracije glukoze u plazmi.(82) Ovi rezultati govore u prilog višestrukom pozitivnom utjecaju RDN u liječenju rezistentne hipertenzije ne samo na krvni tlak već i na pridružene komorbitete.

5. ZAKLJUČAK

Rezistentna hipertenzija često je udružena s oštećenjem ciljnih organa: razvojem hipertenzivne bolesti mozga, srca i bubrega te donosi tri puta veći rizik od razvoja hipertenzivnog oštećenja organa i komplikacija u vezi s kardiovaskularnim sustavom.(24) Sniženje sistoličkog krvnog tlaka za 10 mmHg dovodi do redukcije rizika od kardiovaskularnih bolesti za 20%, koronarne bolesti srca za 17%, moždanog udara za 27%, zatajenja srca za 28%, te ukupnog mortaliteta za 13%.(83) Dugoročno sniženje krvnog tlaka smanjuje proteinuriju i druge indikatore strukturalnog oštećenja. RDN dovodi do redukcije vrijednosti krvnog tlaka te ima pozitivan učinak na funkciju srca i bubrega, metabolizam glukoze, centralnu hemodinamiku, smanjenje znakova hipertenzivnog oštećenja organa i simptoma OSA sindroma. Pokazalo se da je RDN u periodu preko deset godina smanjila kardiovaskularni mortalitet za 30%, ukupni mortalitet za 15% te povećala median preživljenja za 1.3 godinu. U pacijenata liječenih s RDN uočeno je poboljšanje višestrukih rizičnih čimbenika za CVD i CKD, među kojima osim redukcije tlaka važno mjesto zauzimaju smanjenje proteinurije te ponovna uspostava cirkadijskog ritma krvnog tlaka među non-dipperima. Dobrinos RDN redukciji ukupnog kardiovaskularnog rizika može varirati između različitih skupina pacijenata, ovisno o pridruženim faktorima rizika. S obzirom da RDN ima pozitivne učinke i na komorbitete poput DM, CKD, metaboličkog sindroma i OSA sindroma koji su često udruženi s RH klinička korist ovog terapijskog postupka mogla bi biti i veća nego se misli. (84)

6. ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof.dr.sc. Ingrid Prkačin na savjetima i stručnom vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada. Također, zahvaljujem svim profesorima, liječnicima i djelatnicima Medicinskog fakulteta u Zagrebu koji su meni i mojim kolegama nesebično prenosili svoje znanje i pomagali nam korisnim savjetima na nešem putu da postenemo liječnici.

Najviše hvala mojim dragim roditeljima što su mi omogućili studiranje i pružali bezuvjetnu potporu, ljubav i motivaciju svih ovih godina. Bez njihove pomoći i podrške ovo nebi bilo moguće i zato im još jednom veliko hvala!

U Zagrebu, lipanj 2018.

Marija Magdalena Jakopović

7. REFERENCE

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, i ostali. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013.;34(28):2159–219.

2. Turnbull F. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger people: Meta-analysis of randomised trials. Bmj. 2008.;336(7653):1121–3.

3. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, i ostali. 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. 2018.;51(6):1403-1419

4. Pimenta E, Gaddam K, Oparil S. Mechanisms and Treatment of Resistant Hypertension. J Clin Hypertens [Internet]. 2008.;10(3):239–44. Dostupno na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-7176.2008.08143.x/full

5. Sarafidis P a, Bakris GL. State of hypertension management in the United States: confluence of risk factors and the prevalence of resistant hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) [Internet]. 2008.;10(2):130–9. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256578

6. Hoge, C. W, Castro, Castro, C. A, Messer, S. C, McGurk, D. Cotting, D. I, Koffman RL. New england journal. Perspective [Internet]. 2010.;363(1):1–3. Dostupno na: http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:New+engla+nd+journal#0

7. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA. Uncontrolled and Apparent Treatment Resistant Hypertension in the U.S. 1988-2008. Circulation. 2012.;124(9):1046–58.

8. Ghofrani H, Mmm FAW, Nadim MK. Resistant Hypertension Medical Management and Alternative Therapies. Cardiol Clin [Internet]. 2018.;33(1):75–87. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2014.09.003

9. Nasothimiou EG, Tzamouranis D, Roussias LG, Stergiou GS. Home versus ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of clinic resistant and true resistant hypertension. J Hum Hypertens [Internet]. 2012.;26(12):696–700. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2011.98

10. Sarafidis PA, Bakris GL. An Overview of Evaluation and Treatment. JAC [Internet]. 2018.;52(22):1749–57. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.036

11. Grossman E, Messerli FH. Secondary hypertension: Interfering substances. J Clin Hypertens. 2008.;10(7):556–66.

12. Information G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Meyler's Side Eff Drugs. Elsevier. [Internet]. 2016.;236–72. Dostupno na: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444537171011653

13. Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gazdick L, Fletcher C, i ostali. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. Hypertension. 2000.;36(3):461–5.

14. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, i ostali. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003.;42(6):1206–52.

15. Aronova A, Iii TJF, Zarnegar R. Management of hypertension in primary aldosteronism. World J Cardiol [Internet]. 2014.;6(5):227–33. Dostupno na: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4062125&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

16. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. Hypertension. 2002.;40(6):892–6.

17. Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, i ostali. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: Prevalence, biochemical profile, and molecular biology. J Clin Endocrinol Metab. 2000.;85(5):1863–7.

18. Dooley R, Harvey BJ, Thomas W. Non-genomic actions of aldosterone: From receptors and signals to membrane targets. Mol Cell Endocrinol. 2012.;350(2):223–34.

19. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, Maiolino G, Cicala M V., Bisogni V, i ostali. Response to Effectiveness of Adrenalectomy and Aldosterone Antagonists for Long-Term Treatment of Primary Aldosteronism. Hypertension [Internet]. 2013.;62(4):e14–e14. Dostupno na: http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01755

20. Safian R, Textor S. Renal-Artery Stenosis. N Engl J Med. 2001.;344(6):431–42.

21. Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: Why is it so resistant to treatment? Kidney Int [Internet]. 2006.;69(6):967–73. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000177

22. Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau X, Zucker J-M, Gilbert L, i ostali. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progresion of chronic renal disease. N Engl J Med. 1994.;330(13):877-84.

23. Rosa J, Widimský P, Waldauf P, Lambert L, Zelinka T, Táborský M, i ostali. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. Hypertension. 2016.;67(2):397–403.

24. Prkačin I. Rezistentna arterijska hipertenzija. Medicus, [Internet]. 2016.;25(2):207–212. Dostupno na: https://hrcak.srce.hr/170021

25. Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, Baumgartner I, Cifkova R, DiMario C, i ostali. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. Eur Heart J. 2013.;34(28):2149–57.

26. Aucott L, Poobalan A, Smith WCS, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: A systematic review. Hypertension. 2005.;45(6):1035–41.

27. 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.

28. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: Comparing hemodynamic management to specialist care. Hypertension. 2002.;39(5):982–8.

29. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJG, Phillips BB, Zimmerman MB, i ostali. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension. 2006.;47(3):352–8.

30. Khosla N, Chua DY, Elliott WJ, Bakris GL. Are Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide Equivalent Blood- Pressure – Lowering Medications ? J Clin Hypertens. 2005.;7(6):6–8.

31. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, i ostali. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med [Internet]. 2014.;370(15):1383–92. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1313731

32. Olsen LK, Kamper AL, Svendsen JH, Feldt-Rasmussen B. Renal denervation. Eur J Intern Med [Internet]. 2015.;26(2):95–105. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.01.009

33. Koruth JS, Balulad S, Avila A. 138 - Renal Sympathetic Denervation [Internet]. Seventh Ed. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. Elsevier Inc.; 2018. 1331-1336 str. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-44733-1.00138-3

34. Hering D, Marusic P, Walton AS, Duval J, Lee R, Sata Y, i ostali. Renal artery anatomy affects the blood pressure response to renal denervation in patients with resistant hypertension. Int J Cardiol [Internet]. 2016.;202(2016):388–93. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.015

35. Bakris GL, Sorrentino MJ, Anwaruddin S, Bhatt DL. 28 – Device Therapies [Internet]. Third Edit. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Elsevier; 2018. 268-273 str. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-42973-3.00028-7

36. Brachmann J, Schnupp S, Blüm B. Renal denervation: A new approach to an old problem. Card Electrophysiol Clin. 2012.;4(3):447–54.

37. Bravo EL, Rafey M a, Nally J V. Renal denervation for resistant hypertension. Am J Kidney Dis [Internet]. 2009.;54(5):795–7. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2011.12.011

38. Investigators SH-. Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension: Durability of Blood Pressure Reduction Out to 24 Months. Hypertension [Internet]. 2011.;57(5):911–7. Dostupno na: http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014

39. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: One-year results from the symplicity htn-2 randomized, controlled trial. Circulation. 2012.;126(25):2976–82.

40. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, i ostali. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. N Engl J Med [Internet]. 2014.;370(15):1393–401. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402670

41. Ruilope LM, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. Am J Hypertens. 2008.;21(5):500–8.

42. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Risk reduction after regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: A meta-analysis. Am J Hypertens [Internet]. 2010.;23(8):876–81. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2010.80

43. Asai K, Yang GP, Geng YJ, Takagi G, Bishop S, Ishikawa Y, i ostali. β-Adrenergic receptor blockade arrests myocyte damage and preserves cardiac function in the transgenic G(sα) mouse. J Clin Invest. 1999.;104(5):551–8.

44. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C, Seravalle G. Sympathetic Activation in the Pathogenesis of Hypertension and Progression of Organ Damage. Hypertension [Internet]. 1999.;34(4):724–8. Dostupno na: http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.HYP.34.4.724

45. Perlini S, Palladini G, Ferrero I, Tozzi R, Fallarini S, Facoetti A, i ostali. Sympathectomy or doxazosin, but not propranolol, blunt myocardial interstitial fibrosis in pressure-overload hypertrophy. Hypertension. 2005.;46(5):1213–8.

46. Levick SP, Murray DB, Janicki JS, Brower GL. Sympathetic nervous system modulation of inflammation and remodeling in the hypertensive heart. Hypertension. 2010.;55(2):270–6.

47. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal Sympathetic-Nerve Ablation for Uncontrolled Hypertension. N Engl J Med [Internet]. 2009.;361(9):932–4. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMc0904179

48. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, i ostali. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2012.;59(10):901–9. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.034

49. Inoue H, Zipes DP. Changes in atrial and ventricular refractoriness and in atrioventricular nodal conduction produced by combinations of vagal and sympathetic stimulation that result in a constant spontaneous sinus cycle length. Circ Res. 1987.;60(6):942–51.

50. ter Keurs HEDJ, Boyden PA. Calcium and Arrhythmogenesis. Physiol Rev [Internet]. 2007.;87(2):457–506. Dostupno na: http://physrev.physiology.org/cgi/doi/10.1152/physrev.00011.2006

51. Donazzan L, Mahfoud F, Ewen S, Ukena C, Cremers B, Kirsch C-M, i ostali. Effects of catheter-based renal denervation on cardiac sympathetic activity and innervation in

patients with resistant hypertension. Clin Res Cardiol [Internet]. 2016.;105(4):364–71. Dostupno na: https://doi.org/10.1007/s00392-015-0930-4

52. Ukena C, Mahfoud F, Spies A, Kindermann I, Linz D, Cremers B, i ostali. Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in patients with resistant hypertension. Int J Cardiol [Internet]. 10. rujan 2013.;167(6):2846–51. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.07.027

53. Pokushalov E, Romanov A, Katritsis DG, Artyomenko S, Bayramova S, Losik D, i ostali. Renal denervation for improving outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation and hypertension: Early experience. Hear Rhythm [Internet]. 2014.;11(7):1131–8. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.03.055

54. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DASG. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Sympathetic Neural Mechanisms in Hypertension. Circulation. 2003.;108(25):3097–101.

55. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Seravalle G, Paleari F, i ostali. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. Diabetologia. 2005.;48(7):1359–65.

56. Pai JK, Cahill LE, Hu FB, Rexrode KM, Manson JE, Rimm EB. Hemoglobin a1c is associated with increased risk of incident coronary heart disease among apparently healthy, nondiabetic men and women. J Am Heart Assoc. 2013.;2(2):1–8.

57. Levitan E, Song Y, Ford E, Liu S. Is Nondiabetic Hyperglycemia a Risk Factor for Cardiovascular Disease? Arch Intern Med [Internet]. 2004.;164:2147–55. Dostupno na: http://nutrigen.ph.ucla.edu/files/view/pubs/04hyperglycemia-chd.pdf

58. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, i ostali. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet (London, England) [Internet]. 2010.;375(9733):2215—2222. Dostupno na: http://europepmc.org/articles/PMC2904878

59. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, i ostali. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: A pilot study. Circulation. 2011.;123(18):1940–6.

60. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, i ostali. Heart disease and stroke statistics-2015 update : A report from the American Heart Association. Sv. 131, Circulation. 2015. 29-39 str.

61. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicky N, i ostali. Sympathetic Activation in Chronic Renal Failure. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2009.;20(5):933–9. Dostupno na: http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2008040402

62. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Arenare F, Volpe M, Furiani S, i ostali. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. Hypertension. 2011.;57(4):846–51.

63. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, i ostali. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. Circulation. 2002.;105(11):1354–9.

64. Ruilope LM, Bakris GL. Renal function and target organ damage in hypertension. Eur Heart J. 2011.;32(13):1599–604.

65. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, Barzi F, Cass A, Patel A, i ostali. The relationship between proteinuria and coronary risk: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2008.;5(10):1486–95.

66. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, Van Gilst WH, De Zeeuw D, Van Veldhuisen DJ, i ostali. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation. 2002.;106(14):1777–82.

67. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, i ostali. Albuminuria and Kidney Function Independently Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetes. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2009.;20(8):1813–21. Dostupno na: http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2008121270

68. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts. Lancet. 2014.;375(9731):2073–81.

69. Mena-Martín FJ, Martín-Escudero JC, Simal-Blanco F, Carretero-Ares JL, Arzúa-Mouronte D, Castrodeza Sanz JJ. Influence of sympathetic activity on blood pressure and vascular damage evaluated by means of urinary albumin excretion. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006.;8(9).

70. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Ditting T, Veelken R, Ewen S, i ostali. Improvement of albuminuria after renal denervation. Int J Cardiol [Internet]. 2014.;173(2):311–5. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.03.017

71. Hering D, Marusic P, Duval J, Sata Y, Head GA, Denton KM, i ostali. Effect of renal denervation on kidney function in patients with chronic kidney disease. Int J Cardiol [Internet]. 2017.;232(2017):93–7. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.047

72. Prkačin I, Ćorić-Martinović V, Bulum T, Cavrić G, Dermanović-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 Clin Croat [Internet]. 2015.;54(4):547–50. Dostupno na: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L610205071%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=13339451&id=doi:&atitle=Circadian+rhythm+of+blood+pressure+restoration+and+nephrotic+proteinuria+alleviation+in+a+patie

73. Monahan K, Redline S. Role of Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease. Curr Opin Cardiol. 2011.;26(6):541–7.

74. Goldsmith KA, Dyer MT, Schofield PM, Buxton MJ, Sharples LD. Relationship between the EQ-5D index and measures of clinical outcomes in selected studies of cardiovascular interventions. Health Qual Life Outcomes. 2009.;7:1–14.

75. Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. J Cardiol [Internet]. 2014.;63(1):3–8. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.08.009

76. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. Am J Hypertens. 2014.;27(8):1069–78.

77. Khan A, Patel NK, O'Hearn DJ, Khan S. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea. Int J Hypertens [Internet]. 2013.;2013:193010. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23781329

78. Summary B. Association of Severe Obstructive Sleep Apnea and Elevated. 2014.;10(8):2–10.

79. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest. 1995.;96(4):1897–904.

80. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, Arenare F, Tana F, i ostali. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. Hypertension. 2005.;46(2):321–5.

81. Kario K, Bhatt DL, Kandzari DE, Brar S, Flack JM, Gilbert C, i ostali. Impact of Renal Denervation on Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension –

Insights From the SYMPLICITY HTN-3 Trial –. Circ J [Internet]. 2016.;80(6):1404–12. Dostupno na: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/80/6/80_CJ-16-0035/_article

82. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, ??liwi??ski P, Biele?? P, i ostali. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. Hypertension. 2011.;58(4):559–65.

83. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, i ostali. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. Lancet [Internet]. 2016.;387(10022):957–67. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8

84. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, Garner AM, Akehurst RL, Esler MD, i ostali. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2012.;60(14):1271–7. Dostupno na: http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.029

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Marija Magdalena Jakopović

Datum rođenja: 16.02.1994.

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

ŠKOLOVANJE:

Fakultet: Sveučilište u Zagrebu, Meficinski fakultet (2012.-2018.)

Srednja škola: Gimnazija Antuna Gustava Matoša, Zabok

Osnovna škola: OŠ Konjščina

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI:

2017. – sudjelovanje na tečaju Suvremeni principi rekonstrukcijske kirurgije glave i vrata

2017. – sudjevanje na CROSS13 summitu

2018. – sudjelovanje na CROSS 14 summitu

2018. – volontiranje na Liniji za rijetke bolesti

STRANI JEZICI:

Aktivno služenje engleskim jezikom te poznavanje osnova njemačkog jezika.