

UČESTALOST REZISTENTNE HIPERTENZIJE U HIPERTENZIVNIH NEDIJABETIČKIH KRONIČNIH BUBREŽNIH BOLESNIKA (I.-IV. STADIJ) JE PODCIJENJENA

INGRID PRKAČIN, DIANA BALENOVIĆ¹, PETRA PRKAČIN¹, ANDRIJA JURINA, LOVRO ŠANTEK,
DINO KASUMOVIĆ, GORDANA CAVRIĆ i TOMISLAV BULUM

Klinička bolnica Merkur, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb i

¹Opća bolnica Sisak, Odjel za unutarnje bolesti, Sisak, Hrvatska

Prava prevalencija rezistentne hipertenzije (RH) nije poznata. Temeljem studija može se zaključiti da je prisutna u 10-15% pacijenata prethodno liječenih zbog hipertenzije, što je veliki broj bolesnika. RH se definira nemogućnošću postizanja vrijednosti krvnog tlaka (KT) koje su ispod ciljnih (za opću populaciju <140/90 mm Hg, dok je za pacijente sa šećernom bolesti i kroničnom bubrežnom bolesti <130/80 mm Hg) unatoč uzimanju tri ili više antihipertenzivnih lijekova, u punoj dozi, od kojih je jedan diuretik. Prije postavljanja dijagnoze RH bitno je isključiti prividne uzroke (nepridržavanje liječenja, neadekvatno doziranje, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka, pseudohipertenziju i hipertenziju bijele kute (*white-coat hypertension*)) te sekundarne uzroke. U patogenezi RH istaknuto mjesto zauzima aldosteron svojim vazokonstriktornim učinkom i mogućnošću mijenjanja vaskularne popustljivosti. Studije upućuju na dodatno značajno sniženje KT dodavanjem antagonista aldosterona. Rezistentna hipertenzija je vrlo često udružena s oštećenjem ciljnih organa (srca i bubrega) te razvojem hipertenzivne bolesti srca i bubrega. Znajući kolika je važnost kontrole KT u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) u smanjenju kardiovaskularnog rizika i usporavanju progresije bubrežne bolesti, u ovome smo radu istražili kolika je prevalencija RH u populaciji hipertoničara s kroničnom nedijabetičkom bubrežnom bolesti (I.-IV. stupnja) i koji su mogući sekundarni uzroci povezani s RH.

Ključne riječi: rezistentna hipertenzija, kroničnom nedijabetička bubrežna bolest (I.-IV. stadij)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med.
Klinička bolnica Merkur
Klinika za unutarnje bolesti
Zajčeva ul. 19
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ingrid.prkacin@gmail.com

UVOD

Prema važećim definicijama dijagnoza rezistentne ili refraktorne hipertenzije (RH) postavlja se u bolesnika koji, unatoč pridržavanju promjena životnog stila, uzimaju najmanje tri antihipertenzivna lijeka u punim dozama, od kojih je jedan diuretik, ne postižu preporučene vrijednosti krvnog tlaka (<140/90 mm Hg) (1-3). Prema američkim kriterijima refraktornim (rezistentnim) hipertoničarima možemo smatrati sve koji u liječenju imaju najmanje četiri antihipertenzivna lijeka neovisno o vrijednostima krvnog tlaka (4). Europsko kardiološko društvo definira postojanje RH kada promjene životnog stila i upotreba najmanje tri

antihipertenzivna lijeka u adekvatnoj dozi ne snižavaju sistolički i dijastolički tlak na zadovoljavajući način (5). Prevalencija prave RH nije poznata: nedostaju epidemiološka istraživanja povezana s RH. Podaci o učestalosti mogu se izvesti iz podataka opservacijskih i velikih kontroliranih kliničkih studija u kojima se istraživalo na velikom broju ispitanika. Primjerice u studiji ALLHAT nakon 5 godina praćenja 34% ispitanika imalo je nekontroliranu arterijsku hipertenziju, a 27% RH. Na kraju studije u 8% ispitanika propisana su 4 i više lijekova, dok se u skupinu RH moglo klasificirati oko 15% ispitanika (6). U studiji CONVINCENCE 18% ispitanika liječeno je s 3 lijeka i više (7). U studiji VALUE 15% bolesnika je primalo 3 i više lijekova,

61% ostalo je s povišenim krvnim tlakom (8). Prema podacima iz navedenih studija u SAD-a i Europi prevalencija se stoga kreće između 10% i 30% bolesnika s hipertenzijom (4,6-9). Usporedimo li učestalost RH u općoj praksi gdje prevalencija iznosi oko 5%, prema ambulanti nefrologa gdje (zbog selekcije bolesnika) zastupljenost RH do 50%, vidimo koliko je teško procijeniti o kojem se broju bolesnika radi. Kada govorimo o kliničkim osobitostima bolesnika s RH, većina bolesnika je preti, starije su dobi, pušači, ne bavi se nikakvom fizičkom aktivnošću, češće su crnci i dijabetičari te imaju već pridružen kardiovaskularni (većinom hipertrofija lijeve klijetke) i/ili cerebrovaskularni pobol, i/ili već prisutno oštećenje ciljnih organa, poput hipertenzivnog bubrežnog oštećenja tj. kronične bubrežne bolesti (9). Pretiost je preko više mehanizama povezana s porastom KT (poremećaj izlučivanja natrija, povećana simpatička aktivnost, RAAS i hiperinzulinemija), a povezana je i opstruktivnom apnejom tijekom spavanja (OSA) koju se nalazi u 1/3 bolesnika s RH, a poveznica jest hiperkapnija i hipoksija koje povećavaju izlučivanje aldosterona (10). U patogenezi RH važna uloga pripada aldosteronu, koji dovodi do retencije natrija, vazokonstrikcije i mijenja žilnu popustljivost, te suprimira stvaranje dušičnog oksida (10,11). Temeљem studija u 2/3 bolesnika s RH utvrđena je niska razina renina u plazmi, a primarni hiperaldosteronizam (PH) utvrđen je u 20% bolesnika s RH (10,11). Osim OSA i PH potrebno je isključiti postojanje i ostalih sekundarnih uzroka RH poput renovaskularne bolesti, Cushingove bolesti, feokromocitoma, hipertireoze, primarnog hiperparatiroidizma i progresivne bubrežne bolesti (12). Prije postavljanja dijagnoze RH bitno je stoga isključiti moguće prividne uzroke (nepridržavanje liječenja-nesustrajnost, neadekvatno doziranje lijekova, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka, pseudohipertenziju u starijih bolesnika (rijetko se javlja, nastaje zbog nemogućnosti kompresije kalcificiranih arterija), pseudorezistenciju (tkv. sindrom bijele kute) i pseudotoleranciju (poput loših kombinacija antihipertenzivne terapije, neadekvatna diuretska terapija koja dovodi do hipervolemije) te uzroke poput sekundarne hipertenzije, hipervolemije, interakcije s lijekovima, neadekvatni barorefleksni luk, genske varijacije (13,14). U slučaju većih varijacija arterijskog tlaka i pulsa treba misliti na neadekvatnost barorefleksnog luka; u bolesnika s niskom reninskom aktivnosti plazme treba razmotriti genske varijacije (toj skupini bolesnika treba propisati diuretike i blokatore kalcijevih kanala, jer su lijekovi koji blokiraju RAAS slabo učinkoviti) (3). Lijekovi koji mogu uzrokovati porast KT su nesteroidni antireumatici (koji stupaju u interakciju sa svim antihipertenzivnim lijekovima osim blokatorima kalcijevih kanala), acetilsalicilna kiselina i u manjoj mjeri paracetamol, simpatomimetici, nazalni dekongestivi, kokain, kofein, oralni kontraceptivi, adrenalni steroidi, ciklosporin, eritropoetin, kolestiramin, antidepresivi.

(14). Liječenje RH uz promjene stila života (fizička aktivnost, mršavljenje, nepušenje, neuzimanje alkohola, DASH dijeta) uključuje kombinirano farmakološko liječenje koje podrazumijeva upotrebu tiazidskog diuretika. U bolesnika s KBB IV. stupnja (klirens kreatinina niži od 30 mL/min) preporuča se tiazid zamijeniti diuretikom Henleove petlje furosemidom ili torasemidom (duže djelovanje). Studije su pokazale da upotreba mineralokortikoidnog antagonista kao četvrtog lijeka u niskim dozama ima dodatno sniženje na KT dovodeći (za 2 tjedna u dozi od 12,5 do 50 mg) do sniženja KT za 28 ± 3 kroz $13 \text{--} 2$ mmHg (11). Dodavanje 4., 5. i 6. lijeka je strogo individualno, a tada treba razmotriti mogućnost nefarmakološkog interventnog liječenja renalnom denervacijom (15).

BOLESNICI I METODE

Ukupno je obrađeno 60 hipertenzivnih, ambulantnih, nedijabetičkih, prethodno neprepoznatih kroničnih bubrežnih bolesnika (I.-IV. stadij), koji su zadovoljavali kriterije za rezistentnu hipertenziju (RH). RH je definirana vrijednošću KT 130/80 mm Hg unatoč 3 antihipertenzivna lijeka u punoj dozi (od kojih je jedan diuretik) ili uzimanje 4 antihipertenzivna lijeka. Bilo je ukupno 60 bolesnika (46% M, 54% F, dob 55 \pm 24 godina). Svi bolesnici su liječeni s prosječno 5-6 vrsta antihipertenzivnih lijekova (slijede po učestalosti: hidroklorotiazid 25 mg, ACEI (ramipril 10 mg/trandolapril 4 mg/perindopril 8 mg ili ARB (losartan 200 mg/valsartan 640 mg), antagonist kalcijevih kanala (amlodipin 10 mg/lercanidipin 20 mg), beta-blokator II./III. generacije (bisoprolol 10 mg/karvedilol 50 mg/nebivolol 10 mg), moksonidin 0,6 mg, spironolakton 25-50 mg), u punim dozama uz po pacijentu od 10 do 20 tbl. dnevno. Prosječna vrijednost sistoličko/dijastoličkog KT mjerena je ambulantno Holterom tlaka (*Mobil-O-Graph, Hypertension Management Software for Windows, version 6.02.040*). Isključeni su bolesnici s prividnim uzrocima RH [nepridržavanje liječenja, neadekvatno doziranje, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka, pseudohipertenzija i hipertenzija bijele kute (*white-coat hypertension*)]. Istražena je pojavnost sekundarnih uzroka RH (koarktacija aorte, Cushingov sindrom, *Obstructive Sleep Apnea* (sindrom OSA: apneja-hipopneja indeks >15 događaja/h), lijekovi, feokromocitom (F), primarni aldosteronizam (PA), renoparenhimni uzrok (RP), renovaskularni (R), hipertireoza i hiperparatiroidizam). Bolesnicima sa sumnjom na sindrom OSA izmjeren je opseg vrata i opseg struka (cm) te je zabilježena prisutnost hrkanja. Bolesnici u kojih su isključeni sekundarni uzroci RH posebno su obrađeni i svrstani u skupinu doista rezistentnih hipertoničara: pregledani su i obrađeni na početku i nakon 6 mjeseci praćenja i podijeljeni u dvije skupine, jed-

nu koja je primala spironolakton u dozi 25 mg i drugu koja nije primala spironolakton. U skupini koja je primala S praćena je vrijednost kalija. U obje skupine izračunat je indeks tjelesne mase (BMI), određena mikroalbuminurija ili albumin/kreatinin odnos (normala <2,5 ng/mmol) te prikupljen anamnestički podatak o pušenju sada ili ranije (dulje od 10 godina). Bubrežna funkcija (glomerularna filtracija-eGFR) izračunata je u svih bolesnika Cockcroft-Gaultovom (CG) formulom, a u nekih i procijenjena pomoću skraćene MDRD formule (*Modification of Diet in Renal Disease*, koja nije uključivala razinu albumina i ureje) te su obje metode i uspoređene u dijelu bolesnika. Svi su bolesnici dali pismeni pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

REZULTATI

Prosječna vrijednost sistoličko/dijastoličkog KT bila je 17933 i 10918 mm Hg. Od ukupno 60 bolesnika s kriterijima RH i ranije neprepoznatom KBB I.-IV. stadija (prosječno je glomerularna filtracija (eGFR) iznosila 52,119,7 mL/min/1,73 m²) u 38 (54%) bolesnika dijagnosticiran je sekundarni uzrok: sindrom OSA bio je prisutan u 13% (8), PA u 11,7% (7), R/RP u 8,3/6,7% (5/4), bolesti štitnjače/paratiroidne žlijezde u 6,7/3,3% (4/2), lijekovi-hormonska nadomjestna terapija u 3,3% (2) bolesnika. Istodobna prisutnost 2 sekundarna uzroka RH bila je zabilježena u 6,7% bolesnika (OSA i RP u 2, OSA i PA u 1 bolesnika koji se godinama liječio pod dg esencijalne hipertenzije, PA i RP u 1 bolesnika). Dob >53 godine, opseg vrata >43 cm za M i >41 cm za F te podatak o hrkanju (heteroanamnestički dobiven od supruge/a) bili su prediktori OSA. U 28 (46%) bolesnika nije utvrđen sekundarni uzrok RH. Od toga ih je 14 (23,2%) imalo izraženiji stadij KBB (III./IV. stadij). Na početku praćenja u toj je skupini bolesnika posebno izračunata glomerularna filtracija (eGFR) koja je iznosila 41,218,3 mL/min/1,73m². Bolesnici su podijeljeni u skupinu kojoj je dodan spironolakton (S) u dozi 25 mg na postojeću terapiju i skupinu koja nije primala spironolakton. Nakon 6 mjeseci u skupini koja je primala S došlo je do većeg pada KT za 105/43 mm Hg, u odnosu na 84/32 mmHg u skupini bez S. Nije zabilježen značajan porast kalija u skupini S, niti progresije bubrežnog oštećenja. Usporedbom CG i MDRD formule našli smo da CG precijenjuje bubrežnu funkciju za 13% u odnosu na MDRD. S obzirom na mali uzorak bolesnika učinjena je minimalna statistička obrada koja je pokazala da su bolesnici s RH i KBB (III./IV. stadija) bili stariji i imali su viši indeks tjelesne mase (BMI) (p<0,001). U bolesnika koji su bili ili su pušači (40%) dolazi do brže progresije KBB (2,2 vs.3,7%; p<0,05) i češće pojave mikroalbuminurije (2x češće) unatoč prihvatljivoj regulaciji krvnog tlaka.

RASPRAVA

U definiciji Međunarodnog društva za arterijsku hipertenziju i europskih društava postoje problemi: što znači puna doza, a što adekvatna (5)? Zašto je u jednoj definiciji obvezatan diuretik, a u drugoj se i ne spominje (4)? RH se većinom ne prepoznaje, što dovodi do neadekvatne obrade bolesnika, neadekvatnog liječenja i progresije hipertenzijom uzrokovanih oštećenja ciljnih organa (najčešće srca i bubrega). Kada se bolesnika uputi nefrologu prisutno je već bubrežno oštećenje, a i tada je uvijek potrebno isključiti sve potencijalne uzroke. U ovome radu usmjerili smo pozornost na nedijabetičke hipertenzivne bolesnike s do sada neprepoznatom KBB u predijaliznoj fazi (I.-IV. stadij) Ustanovili smo koji su to najčešći sekundarni uzroci kod te skupine visoko rizičnih bolesnika, te kakva je njihova prognoza. Ustanovili smo da je rezistentna hipertenzija vrlo često udružena sa sindromom OSA i oštećenjem ciljnih organa, jer se prekasno dijagnosticira i ne misli da bolesnik može imati dugi niz godina esencijalnu hipertenziju a potom se razvije i sekundarni uzrok tipa hiperaldosteronizma, što je bio slučaj u jednog od naših bolesnika (12). Prevalencija sekundarnih uzroka u bolesnika s RH je viša no u općoj populaciji (5). Prijašnje studije upućivale su da je najčešći sekundarni uzrok hipertenzije renoparenhimna i renovaskularna etiologija hipertenzije (3). Danas je najčešći uzrok sekundarne hipertenzije udružen sa sindromom OSA, što potvrđuju i rezultati našega rada. Postoji jasna veza između debljine i kronične progresivne bolesti bubrega. Pri tome je teško razdvojiti učinak debljine *per se* od hipertenzije. Smanjenje prekomjerne tjelesne težine ima pozitivni utjecaj na usporavanje progresije bubrežnog oštećenja. Wolf i sur. iznijeli su hipotezu prema kojoj u glomerulima postoje receptori za leptin koji imaju negativni učinak na funkciju bubrega (16). Značajan broj bolesnika s RH i sindromom OSA imaju neprepoznatu kroničnu bubrežnu bolest. Razlog je vjerojatno nesenzibiliziranost kako liječnika tako i bolesnika za taj problem. U našim prikazanim rezultatima postotak bolesnika s RH i sindromom OSA iznosio je 13%, dok se u literaturi navode i mnogo veće učestalosti. Najčešći uzrok neuspjeha liječenja i kontrole KT jest loša ustrajnost ili neustrajnost uzimanja lijekova. Doista, kada bolesnik uzima 5 i više vrsta lijekova uz preko 10-15 tbl/dan postavlja se pitanje suradljivosti. Tada je potrebno češće kontrolirati bolesnike, prema našem mišljenju nije dostatno 2 x godišnje, kako je većina bolesnika bila ranije kontrolirana. Upotreba spironolaktona u bolesnika s RH je jasna preporuka najnovijih studija u cilju usporavanja progresije KBB (11,17,18). Postoje eksperimentalni dokazi o prevenciji hipertenzivnog oštećenja nakon bubrežne denervacije u štakora s kroničnom bubrežnom bolesti (19). Da li je isto moguće u humanoj medicini odnosno prevencija hipertenzijom uzrokovanih oštećenja ciljnih orga-

na u RH (oštećena bubrežna funkcija, razvoj mikroalbuminurije, hipertrofija lijeve klijetke, krutost arterija) pomoću renalne denervacije pokazat će buduće studije (20). Izuzetno je važno u Hrvatskoj napraviti registre bolesnika s RH, kako bi se pristupilo ujednačenom postupku obrade i praćenja bolesnika, utvrdila prava učestalost RH i radi usporedbe s drugim zemljama koje već imaju registre bolesnika s RH (21).

L I T E R A T U R A

1. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A i sur. 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). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
2. Jelaković B, Kuzmanić D, Miličić D i sur. Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. Praktične preporuke hrvatske radne skupine i osvrt na smjernice ESH/ESC 2007. *Lijec Vjesn* 2008; 130: 115-32.
3. Kaplan NM, Sica DA. Resistant hypertension. U: Izzo JL, Sica DA, Black HR i sur. *Hypertension primer*, 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2008, 248-350.
4. Calhoun DA, Jones D, Textor S 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: 1403-19.
5. Epstein M. Resistant hypertension: prevalence and evolving concept. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 2-6.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
7. Balck HR, Elliot WJ, Grandits G i sur. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-82.
8. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H i sur. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003; 16: 544-8.
9. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749-57.
10. Duprez DA. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 13-18.
11. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 19-24.
12. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L i sur. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2063-70.
13. 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.
14. Pimenta E, Calhoun DA, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88: 683-92.
15. Williams B. Resistant hypertension: an unmet treatment need. *Lancet* 2009; 374: 1396-8.
16. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-11.
17. Clarck D, Guichard JL, Calhoun DA, Ahmed MI. Recent advancements in the treatment of resistant hypertension. *Postgrad Med* 2012; 124: 67-73.
18. Adams M, Bellone JM, Wright BM, Rutecki GW. Evaluation and pharmacologic approach to patients with resistant hypertension. *Postgrad Med* 2012; 124: 74-82.
19. Campese M, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25: 878-82.
20. Krum H, Sobotka P, Mahfoud F i sur. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation* 2011; 123: 209-215.
21. De la Sierra A, Banegas J, Oliveras A i sur. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens* 2012; 30: 1211-6.

S U M M A R Y

UNDERESTIMATED FREQUENCY OF RESISTANT HYPERTENSION IN PREDIALYSIS NONDIABETIC PATIENTS

I. PRKAČIN, D. BALENOVIĆ¹, P. PRKAČIN¹, A. JURINA, L. ŠANTEK, D. KASUMOVIĆ,
G. CAVRIĆ and T. BULUM

*Merkur University Hospital, Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Zagreb,
Zagreb and ¹Department of Internal Medicine, Sisak General Hospital, Sisak, Croatia*

The real prevalence of resistant hypertension (RH) is unknown. Studies suggest that it affects 10%-15% of patients treated for hypertension by primary care physicians. RH is defined as blood pressure (BP) remaining above the goal despite the use of optimal doses of 3 or more medicines of different classes (including a diuretic). It means BP >140/90 mm Hg for the general population and >130/80 mm Hg for patients with diabetes or kidney disease. Prior to diagnosing a patient as having RH, it is important to document medication compliance and exclude white-coat hypertension, inaccurate BP measurement, and secondary causes. The role of aldosterone in RH has gained increasing recognition. There is strong evidence for the use of spironolactone as a highly effective antihypertensive agent. Aldosterone plays a significant role in RH pathogenesis, primarily due to its vasoconstrictive effects and the possibility of altering vascular compliance. In RH, there is a high prevalence of cardiac and extra-cardiac target organ damage. It is known that BP control in chronic kidney disease is the key factor for reducing cardiovascular risk and renal disease progression. The objective of the study was to evaluate the prevalence of RH in predialysis nondiabetic (CKD stage I-IV) patients.

Key words: resistant hypertension, predialysis nondiabetic patients