

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Vytautas
JUKNEVIČIUS

Rezistentiška arterine hipertenzija
sergančių pacientų įvertinimas
koregavus medikamentinį gydymą bei
po simpatinės inkstų arterijų
denervacijos

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M 001)

VILNIUS 2022

Disertacija rengta 2015–2020 metais Vilniaus universitete.
Mokslinius tyrimus rėmė Lietuvos mokslo taryba.

Mokslinis vadovas:

Prof. habil. dr. Aleksandras Laucevičius (Vilniaus universitetas, medicinos
ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

VILNIUS UNIVERSITY

Vytautas
JUKNEVIČIUS

Evaluation of Patients with Resistant Arterial Hypertension before and after Pharmacological Treatment Correction or a Renal Artery Sympathetic Denervation Procedure

DOCTORAL DISSERTATION

Medicine and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2022

The dissertation was prepared between 2015 and 2020 at Vilnius University.
The research was supported by Research Council of Lithuania.

Academic supervisor :

Prof. Habil. Dr. Aleksandras Laucevičius (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

SANTRUMPOS

- AH** – arterinė hipertenzija
AHI – apnėjų–hipopnėjų indeksas
AKS – arterinis kraujo spaudimas
AKK – Amerikos kardiologų kolegija
AŠA – Amerikos širdies asociacija
AV – atrioventrikulinis mazgas
BNP – smegenų B tipo natriurezinis peptidas
CD – cukrinis diabetas
dAKS – diastolinis arterinis kraujospūdis
EchoKG – echokardiografija
EKG – elektrokardiografija
IF – išstūmio frakcija
IQR – tarpkvartilinis plotis
KMI – kūno masės indeksas
KŠL – koronarinė širdies liga
LIL – lėtinė inkstų liga
MED – medikamentinės gydymo korekcijos grupė
MI – miokardo infarktas
NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
PI – pasikliautinasis intervalas
PV – prieširdžių virpėjimas
RAAS – Renino angiotenzino aldosterono sistema
ROC – sprendimus priimančiojo ypatybių kreivė (angl. *receiver operating characteristics*)
sAKS – sistolinis arterinis kraujospūdis
SIAD – simpatinė perkateterinė inkstų arterijų denervacija
SN – standartinis nuokrypis
SNS – simpatinė nervų sistema
ŠSD – širdies susitraukimų dažnis
ŠN – širdies nepakankamumas
VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

TURINYS

| | |
|---|----|
| SANTRUMPOS | 5 |
| 1. ĮVADAS | 9 |
| 1.1 Tiriama problema ir darbo aktualumas | 9 |
| 1.2 Tyrimo hipotezė | 11 |
| 1.3. Tyrimo tikslas | 11 |
| 1.4. Tyrimo uždaviniai | 11 |
| 1.5. Ginamieji teiginiai | 11 |
| 1.6. Tyrimo naujumas | 12 |
| 2. LITERATŪROS APŽVALGA | 13 |
| 2.1. Pirminės arterinės hipertenzijos apibrėžimas | 13 |
| 2.2. Pagrindinės hemodinamikos sąvokos ir kraujospūdžio reguliavimo mechanizmai..... | 13 |
| 2.2.1. Bendroji kraujotakos sistemos apžvalga | 13 |
| 2.2.2. Pagrindiniai arterinės hipertenzijos hemodinaminiai tipai | 15 |
| 2.2.3. Arterinio kraujospūdžio reguliacijos patofiziologiniai-klinikiniai aspektai..... | 16 |
| 2.2.3.1. Patofiziologiniai mechanizmai, susiję su nervinės reguliacijos sistema | 16 |
| 2.2.3.2. Renalinės kilmės mechanizmai ir druskai jautri hipertenzija | 21 |
| 2.2.3.3. Pokyčiai kraujagyslėse, susiję su arterinės hipertenzijos išsivystymu | 22 |
| 2.2.3.4. Renino–angiotenzino–aldosterono sistema | 22 |
| 2.3. Rezistentiška hipertenzija..... | 23 |
| 2.3.1. Pseudorezistentiška hipertenzija..... | 24 |
| 2.3.2. Rezistentiškos hipertenzijos gydymo principai | 26 |
| 2.3.3. Medikamentinis gydymas | 26 |
| 2.4. Krūtinės ląstos varžos matavimai..... | 27 |
| 2.5. Literatūros apibendrinimas..... | 29 |
| 3. METODIKA..... | 30 |
| 3.1. Įtraukimo į tyrimą protokolas..... | 31 |
| 3.2. Ištyrimas dėl antrinių arterinės hipertenzijos priežasčių | 33 |
| 3.3. Įtraukimo į tyrimą kriterijai..... | 34 |

| | |
|---|-----|
| 3.4. Neįtraukimo į tyrimą kriterijai | 35 |
| 3.5. Stebėsenos protokolai | 35 |
| 3.5.1. Arterinio kraujospūdžio matavimas gydytojo kabinete..... | 36 |
| 3.5.2. Elektrokardiograma..... | 37 |
| 3.5.3. Ramiybės echokardiografija..... | 37 |
| 3.5.4. Arterijų standumo ir centrinio arterinio kraujospūdžio tyrimas aplanacinės tonometrijos metodu | 39 |
| 3.5.5. Paros arterinio kraujo spaudimo stebėjimas..... | 41 |
| 3.5.6. Krūtinės ląstos varžos matavimai..... | 42 |
| 3.5.7. Ambulatorinė miego poligrafija | 47 |
| 3.5.8. Anketinė apklausa: D. E. Morisky ir bendraautorių vaistų vartojimo taisyklių laikymosi klausimynas | 50 |
| 3.5.9. Laboratoriniai kraujo tyrimai | 50 |
| 3.6. Statistinė analizė | 51 |
| 3.6.1. Imties dydžio skaičiavimas | 53 |
| 4. REZULTATAI | 55 |
| 4.1. Perkateterinės inkstų arterijų denervacijos grupės ir medikamentinės grupės rezultatai šešių mėnesių laikotarpiu..... | 55 |
| 4.1.1. Tyrime dalyvavusių tiriamųjų bendroji charakteristika | 55 |
| 4.1.2. Tyrimo metu vartojami medikamentai | 58 |
| 4.1.3. Arterinio kraujospūdžio ir širdies susitraukimų dažnio pokyčiai gydytojo kabinete tiriamuoju laikotarpiu | 63 |
| 4.1.4. 24 valandų arterinio kraujospūdžio stebėjimo rodiklių pokyčiai | 69 |
| 4.1.5. Pulsinės bangos greičio pokyčiai aortoje | 74 |
| 4.1.6. Širdies ultragarsinių rodiklių pokyčiai tiriamosiose grupėse | 76 |
| 4.1.7. Veiksniai, turėję įtakos paros arterinio kraujospūdžio korekcijai po šešių mėnesių..... | 79 |
| 4.2. Medikamentinėje grupėje atliktų papildomų diagnostinių tyrimų rezultatai | 90 |
| 4.2.1. Laboratorinių kraujo tyrimų pokyčiai tiriamajoje grupėje..... | 90 |
| 4.2.2. Krūtinės ląstos varžos matavimų rezultatai ir pokyčiai tiriamajoje grupėje..... | 96 |
| 4.2.3. Ambulatorinės nakties miego poligrafijos rezultatai..... | 100 |
| 4.2.4. Morisky vaistų vartojimo režimo skalės rezultatai..... | 102 |

| | |
|--|-----|
| 4.3. Ilgalaikiai perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos stebėsenos rezultatai | 105 |
| 4.3.1. Medikamentų vartojimas | 105 |
| 4.3.2. Arterinio kraujospūdžio stebėsenos rezultatai | 106 |
| 4.3.3. Pulsinės bangos greičio pokyčiai aortoje po perkateterinės inkstų arterijų denervacijos | 109 |
| 4.3.4. Medikamentų skaičiaus įtaka arterinio kraujospūdžio dydžiui ir pulsinės bangos greičiui aortoje | 110 |
| 5. Rezultatų aptarimas | 114 |
| 5.1. Perkateterinės grupės ir medikamentinės grupės rezultatų šešių mėnesių laikotarpiu palyginimo aptarimas | 114 |
| 5.2. Medikamentinėje grupėje atliktų diagnostinių tyrimų aptarimas..... | 116 |
| 5.3. Ilgalaikės stebėsenos rezultatų po perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos aptarimas..... | 119 |
| 5.4. Darbo apribojimai | 119 |
| 6. IŠVADOS..... | 121 |
| 7. PRAKTINĖ NAUDA | 122 |
| LITERATŪROS SĄRAŠAS..... | 124 |
| PRIEDAI | 141 |
| 1 priedas. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą..... | 141 |
| 2 priedas. Morisky ir kt. vaistų vartojimo režimo laikymosi skalė (MMAS-4) | 142 |
| PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS | 143 |

1. ĮVADAS

1.1 Tiriamoji problema ir darbo aktualumas

Arterinė hipertenzija (AH) yra vienas iš pagrindinių širdies ir kraujagyslių ligų, insulto, neįgalumo ir bendrojo mirtingumo rizikos veiksnių. Remiantis arterinio kraujospūdžio matavimo gydytojo kabinete rezultatais, 2015 metais pasaulyje arterine hipertenzija sirgo 1,13 milijardo žmonių [1], iš jų 150 milijonų žmonių Europoje [2, 3]. Visame pasaulyje 2015 metais hipertenzija sirgo nuo 30 iki 45 proc. suaugusiųjų, iš jų 24 proc. suaugę vyrai ir 20 proc. moterys [4]. Hipertenzijos dažnis didėja nepriklausomai nuo šalies ekonominio išsivystymo lygio. Pasaulio populiacijai senstant, dažnėjant nutukimui, esant sėsliam gyvenimo būdui, nesubalansuotai mitybai – manoma, kad hipertenzijos paplitimas pasaulyje didės (15–25 proc.) ir 2025 metais gali siekti 1,5 milijardo žmonių. Didelės apimties stebėsenos tyrimuose pastebėta, kad pacientams, kuriems blogai koreguotas arterinis kraujospūdis, rizika susirgti galutinės stadijos lėtine inkstų liga padidėja 32 proc., koronarine širdies liga – 24 proc., širdies nepakankamumu – 46 proc., insultu – 14 proc., o bendroji mirties rizika – 6 proc. [5].

Nors pastaruosius 30 metų nuolat didėja visuomenės dėmesys šiai ligai ir gerėja supratimas apie ją, daliai pacientų vis tiek nepavyksta pasiekti tikslinių arterinio kraujospūdžio reikšmių.

2007 metais pasirodžiusiose Europos kardiologų draugijos rekomendacijose [6] rezistentiška hipertenzija apibrėžta kaip būklė, kai tikslinis arterinis kraujospūdis ($< 130/80$ mm Hg) nepasiekiamas naudojant trijų skirtingų klasių antihipertenzinius vaistus, iš kurių vienas yra diuretikas. Šiame dokumente savokos „rezistentiška“ ir „refrakteriška hipertenzija“ buvo vartojamos kaip sinonimai, o visų klasių antihipertenziniai vaistai buvo pripažinti tinkamais pradėti hipertenzijos gydymą, neatsižvelgiant į atskirų vaistų klasių farmakologines savybes ir hipertenzijos ligos etiologiją ar patofiziologiją. Tačiau šiame dokumente akcentuota, kad gydymo režimo nesilaikymas yra pagrindinė nekoreguoto arterinio kraujospūdžio priežastis.

2008 metų apibrėžimas rezistentišką arterinę hipertenziją įvardija kaip būklę, kai skiriami trijų skirtingų klasių antihipertenziniai vaistai optimaliomis dozėmis (neišskiriant vaistų klasių), kai vienas iš jų yra diuretikas ir tikslinis AKS viršija 140/90 mm Hg. Šiame apibrėžime taip pat rekomenduojama rezistentiškai hipertenzijai priskirti būkles, kai arterinis kraujospūdis koreguojamas skiriant keturis ar daugiau antihipertenzinių medikamentų [7, 8]. Šiame Amerikos širdies asociacijos dokumente pabrėžiama, kad gydymo režimo nesilaikymas yra daugiau pirminės sveikatos

grandies problema, o gydytojų specialistų skiriamo gydymo nesilaiko tik apie 16 proc. pacientų [7].

2009 metais pradėtos taikyti perkateterinės inkstų arterijų denervacijos sutelkė intervencinių kardiologų dėmesį į šią aktualią problemą. 2014 metais pasirodžius prieštarangiems „Simplicity HTN-3“ tyrimo rezultatams, kai nepavyko įrodyti simpatinės inkstų arterijų denervacijos naudos AKS mažėjimui, lyginant su imitacine grupe, suintensyvėjo viso pasaulio tyrėjų dėmesys rezistentiškos hipertenzijos problemai apskritai [9]. Tyrimų metu mokslinėje literatūroje atsirado naujų sąvokų – *tikra* rezistentiška hipertenzija, *tikėtina* rezistentiška hipertenzija ir *pseudorezistentiška* hipertenzija. Ilgą laiką literatūroje buvo abejojama dėl tikrojo rezistentiškos hipertenzijos paplitimo, kuris, remiantis įvairiais šaltiniais, įvairiose populiacijose svyravo tarp 5 ir 30 proc. [10]. Buvo atlikta ne viena literatūros metaanalizė, iš kurių viena didžiausių, pasirodžiusi 2019 metais ir apėmusi 91 klinikinį tyrimą bei 3,2 mln. hipertenzija sergančių pacientų, įrodė, kad tikra gydymui atspari rezistentiška hipertenzija patvirtinta 10,3 proc. hipertenzija sergančiųjų, tikėtina rezistentiška hipertenzija – 14,7 proc. ir pseudorezistentiška hipertenzija – 10,3 proc. [11]. Taigi *tikėtina* rezistentiška ir *pseudorezistentiška* hipertenzija, atsižvelgiant į AH paplitimą pasaulyje ir padidėjusio kraujospūdžio sukeltą riziką sveikatai, tapo labai plačiai tiriami sritimi, ypač gydymo režimas, jo optimizavimas ir būdai jo laikymuisi užtikrinti.

2017 metais pasirodė atnaujintas Amerikos širdies asociacijos ir Amerikos kardiologų kolegijos rezistentiškos hipertenzijos apibrėžimas [12], o 2018 metais – atnaujintos Europos kardiologų draugijos rekomendacijos [3]. Šiuose svarbiuose dokumentuose skiriasi tikslinio AKS vertės (< 130/80 mmHg ir atitinkamai < 140/90 mm Hg) ir vartojamų medikamentų grupės, būtinos rezistentiškos hipertenzijos diagnozės nustatymui. Šie metodologiniai skirtumai gali nulemti skirtingus tyrimų rezultatus įvairiuose gydymo centruose. Be to, dėl demografinių priežasčių yra sudėtinga pateikti universalias gydymo rekomendacijas įvairioms valstybėms, todėl yra svarbūs net ir sąlyginai nedideliuose centruose atliekami tyrimai ir jų pritaikymas vietinei populiacijai.

Nuo 2012 metų Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose buvo pradėtos atlikti perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos procedūros, po kurių išliko didelis ilgalaikis AKS kontrolės pagerėjimas ir kairiojo skilvelio hipertrofijos regresavimas [13]. Praktikoje išliko būtinybė detaliau ištirti bei atrinkti rezistentiška hipertenzija sergančius pacientus, optimaliai parinkti medikamentinį ir / arba intervencinį gydymą, taikyti šių pacientų stebėseną. Šiems klausimams ir skirtas šis tyrimas.

1.2. Tyrimo hipotezė

Taikant medikamentinio gydymo optimizaciją arba perkateterinę inkstų arterijų denervaciją, arterinis kraujospūdis sumažėja rezistentiška arterine hipertenzija sergantiems pacientams, tačiau poveikis organų taikinių pažeidimui skiriasi.

1.3. Tyrimo tikslas

Remiantis arterinio kraujospūdžio pokyčiais ir klinikinio ištyrimo duomenimis įvertinti bei palyginti skirtingas rezistentiškos arterinės hipertenzijos gydymo strategijas ir veiksnius, turinčius įtakos pokyčiams organų taikinių pažeidimui.

1.4. Tyrimo uždaviniai

1. Ištirti ir palyginti pacientų arterinio kraujospūdžio matavimo gydytojo kabinete rodiklius ir atliekant 24 valandų matavimus, taikant medikamentinį ir nemedikamentinį arterinės hipertenzijos gydymą.
2. Įvertinti organų taikinių pažeidimą instrumentiniais metodais (echokardiografijos, krūtinės ląstos varžos matavimų, pulsinės bangos greičio matavimų, nakties poligrafijos), laboratorinės diagnostikos metodais ir juos susieti su arterinės hipertenzijos kontrole stebėjimo laikotarpiu.
3. Ištirti ilgalaikę (praėjus 48 mėnesiams po procedūros) perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos įtaką arterinio kraujospūdžio ir arterijų standumo rodikliams.
4. Nustatyti krūtinės ląstos elektrinės varžos matavimų reikšmę arterinės hipertenzijos gydymo dinamikoje ir optimizuojant medikamentinį gydymą.
5. Ištirti polifarmacijos įtaką rezistentiška arterine hipertenzija sergančių pacientų gydyme.

1.5. Ginamieji teiginiai

1. Pacientams, sergantiems rezistentiška arterine hipertenzija, arterinis kraujospūdis sumažėja taikant vaistų optimizavimo strategiją, paremtą individualizuotu ištyrimu, arba taikant perkateterinę simpatinę inkstų arterijų denervaciją.

2. Antihipertenzinio gydymo teigiamas poveikis organų taikinių pažeidimo mažėjimui po 6 mėnesių (kairiojo skilvelio hipertrofijai bei arterijų standumui) buvo tik simpatinės inkstų arterijų denervacijos grupėje.
3. Perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos antihipertenzinis poveikis yra ilgalaikis ir išlieka 48 mėnesius.
4. Polifarmacija ir gretutinės ligos turi neigiamą įtaką arterinio kraujospūdžio kontrolei.

1.6. Tyrimo naujumas

Šiuo metu klinikinėje praktikoje nėra patvirtintų standartizuotų būdų diagnozuoti ir gydyti rezistentišką arterinę hipertenziją. Daugelio hipertenzijos centrų ir tyrėjų naudojamos schemos individualios ir tarpusavyje labai besiskiriančios, besiremiančios daugiausia individualiais tyrėjų sprendimais bei patirtimi [14].

Vienas iš šio tyrimo uždavinių yra įvertinti krūtinės ląstos varžos matavimų reikšmę tiriant ir gydant pacientus, sergančius rezistentiška AH. Iki šiol pasaulyje šie neinvaziniai hemodinamikos matavimai buvo atliekami siekiant optimizuoti sergančiųjų AH gydymą, o matavimų rezultatai lyginami su empirinėmis gydymo schemomis [15]. Studijos su rezistentiška AH sergančiais pacientais nėra didelės apimties, daugiausia atlikti vietinių populiacijų tyrimai. Lietuvoje krūtinės ląstos varžos matavimai nėra rutiniškai paplitę, daugiausia naudojami ambulatoriškai gydant širdies nepakankamumą, o tyrimai gydant rezistentišką AH iš viso nebuvo atliekami.

Taip pat viena iš šio tyrimo ypatybių yra pacientų po perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos ilgalaikės stebėsenos duomenys. Po šios procedūros pavyko sukaupti ambulatorinio paros kraujospūdžio stebėjimo ir arterijų pulsinės bangos greičio matavimus iki 48 stebėjimo mėnesio. Šie duomenys yra unikalūs Lietuvoje ir pasaulyje.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Pirminės arterinės hipertenzijos apibrėžimas

Arterinė hipertenzija (AH) yra dažna būklė, kai sistolinis arterinis kraujospūdis (sAKS) pakartotinių matavimų gydytojo kabinete metu viršija 140 mm Hg arba diastolinis arterinis kraujospūdis (dAKS) viršija 90 mm Hg [16]. Šis bendrinis apibrėžimas taikomas diagnozuojant hipertenziją vyresniems kaip 16 metų pacientams. Jaunesnių asmenų diagnostikoje taikoma AKS matavimo rezultatų korekcija procentilių metodu [17]. Pagal kilmę hipertenzijos skirstomos į pirmines ir antrines. Didžioji dalis hipertenzinių būklių – pirminės, kai nežinome aiškios padidėjusio kraujospūdžio priežasties. Manoma, kad joms didžiausią įtaką daro bendrieji širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksliai – antsvoris, amžius, lytis, rasė, mitybos įpročiai, fizinis aktyvumas, paveldėjimas, stresas [3]. Antrinės hipertenzijos – retesnės, literatūros duomenimis, iki 5–10 proc. Jas lemia gretutinės ligos, tokios kaip inkstų parenchimos ir kraujagyslių ligos, pirminis hiperaldosteronizmas, miego apnėja, feochromocitoma ir vaistų sukeltos būklės. Taigi dažniausiai pirminės arterinės hipertenzijos diagnozė yra suformuluojama atmetus priežastis, galinčias sukelti antrines hipertenzijas[3][18].

2.2. Pagrindinės hemodinamikos sąvokos ir kraujospūdžio reguliavimo mechanizmai

2.2.1. Bendroji kraujotakos sistemos apžvalga

Svarbiausia arterinio kraujospūdžio funkcija yra užtikrinti, kad per kraujagyslių sistemą tekėtų reikiamas kraujo kiekis organizmo audiniams. Kraujospūdžio kontrolė yra labai sudėtingas fiziologinis mechanizmas, kuris tarpusavyje sujungia daugelį organizmo sistemų: širdies ir kraujagyslių, nervų, inkstų, endokrininę bei vietinę audinių kraujotakos sistemą. Kraujo tėkmė uždaroje kraujagyslių sistemoje yra nenutrūkstamo pobūdžio, todėl per kiekvieną atskirą kraujagyslių sistemos dalį (arterijas, arterioles, kapiliarus, venules ir venas) per laiko vienetą prateka vienodas kraujo tūris, kuris yra lygus širdies minutinio tūrio (ŠMT) ir sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo (SKP) sandaugai. Viena iš pagrindinių vidutinį arterinį kraujospūdį (vAKS) aprašančių formuliu pateikta toliau [19]:

$$vAKS = \text{širdies minutinis tūris} \times \text{sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas.}$$

Deja, ši konceptuali formulė yra tinkama nusakyti tik momentiniams AKS dydžiams ir pokyčiams, o ilgalaikiai AKS svyravimai ir jo mechanizmai formulėje neatsispindi [20].

ŠMT apskaičiuojamas padauginus sistolinį kairiojo skilvelio tūrį (ST) iš širdies susitraukimų dažnio. Suaugusio žmogaus normalus ŠMT – 4–8 L/min. Sistolinis tūris (ST) – tai kraujo tūris, išstumtas per vieną širdies susitraukimą, jį lemia skilvelio susitraukimo jėga (inotropija) ir grįžtamojo kraujo tūris skilvelyje (prieškrūvis). Normalus ST – 50–70 ml. MŠT matavimus gali iškreipti vyresnis amžius, intensyvi medžiagų apykaita, intrakardiniai nuosrūviai, širdies vožtuvų ydos. Siekiant palyginti skirtingos kūno masės žmonių kraujotakos rodiklius, jie indeksuojami pagal kūno paviršiaus plotą, tada apskaičiuojamas širdies indeksas (ŠI), jo normalios reikšmės siekia 2,5–4,2 L/min/m² [21]

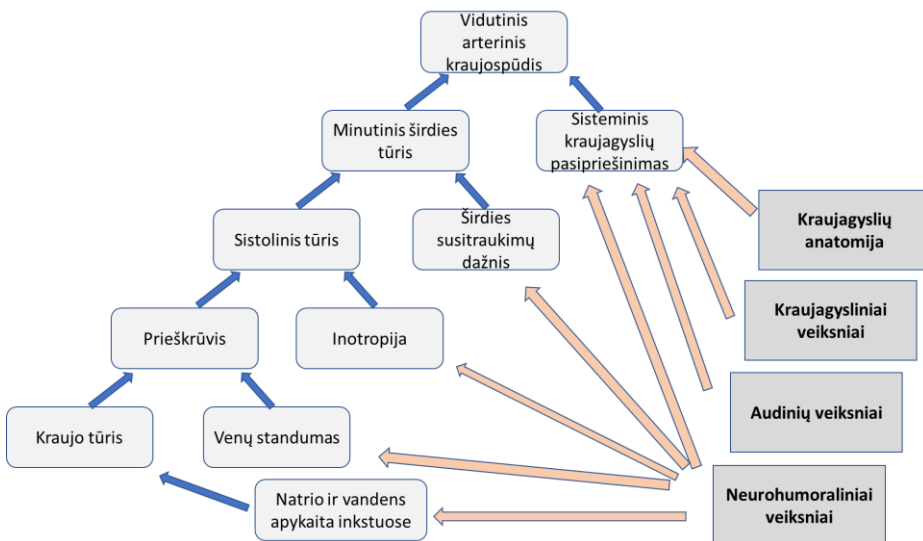
Sisteminį kraujagyslių pasipriešinimą lemia daugiausia kraujotakai įtakos turinčių veiksnių bei jis tiesiogiai atspindi kairiojo skilvelio pokrūvį, kuris turi daugiausia klinikinės reikšmės gydant hipertenziją, aortos vožtuvo ydas, anestezijos metu ir stebint pacientus intensyviosios terapijos skyriuose [22]. Sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas (SKP) apskaičiuojamas pagal formulę[23]:

$$SKP = \frac{vAKS - CVS}{M\dot{S}T},$$

čia vAKS – vidurinis AKS (mm Hg);

CVS – centrinis veninis spaudimas (mm Hg).

Normalus indeksuotas SKP (SKPI) – 1760–2600 dyn * s * cm⁵.



1 pav. Pagrindiniai arterinio kraujospūdžio reguliacijos mechanizmai. Modifikuota pagal Hall ir kt., 2012 [21]

2.2.2. Pagrindiniai arterinės hipertenzijos hemodinaminiai tipai

Klinikinėje praktikoje, esant nekomplikuotam AKS padidėjimui, , pagal pacientų amžių, sistolinio ir diastolinio arterinio kraujospūdžio reikšmes bei mechanizmus skiriami trys arterinės hipertenzijos potipiai [24].

- Jaunų asmenų izoliuota sistolinė hipertenzija (17–25 metai) – ją lemia padidėjęs simpatinės nervų sistemos aktyvumas, dėl kurio padidėja širdies minutinis tūris ir aortos standumas. Šis hipertenzijos potipis būdingas iki 25 proc. jaunų vyrų ir tik 2 proc. jaunų moterų. Taip pat yra įrodyta, kad centrinis spaudimas aortoje jauniems hipertonicams yra iki 20 mm Hg didesnis nei AKS žasto arterijoje [25]. Simpatinės nervų sistemos aktyvacija ir hiperdinaminė kraujotakos būklė jaunystėje gali nulemti diastolinio kraujospūdžio padidėjimą vidutiniame amžiuje.
- Vidutinio amžiaus asmenų diastolinė hipertenzija (30–50 metų) – dažnas ir labai paplitęs hipertenzijos potipis, kuris gali būti dvejopas: a) sistolinis AKS normalus (izoliuota diastolinė hipertenzija); b) sistolinis AKS padidėjęs (sistolinė–diastolinė hipertenzija). Dažniausiai izoliuota diastolinė hipertenzija nustatoma nutukusiems vidutinio amžiaus vyrams ir paskui ji progresuoja į sistolinę–diastolinę hipertenziją [26]. Iš esmės šią transformaciją lemia padidėjęs kraujagyslių rezistentiškumas, lydimas neįprastai normalaus širdies minutinio tūrio. Arteriolių vazokonstrikcija nulemta neurohumoralinės aktyvacijos dėl padidėjusio kraujo plazmos tūrio ir su amžiumi palaipsniui blogėjančios inkstų savybės išskirti natrį [24].
- Vyresnio amžiaus asmenų izoliuota sistolinė hipertenzija (> 55 metai) – pati dažniausia hipertenzijos forma pasaulyje. Aukšto ekonominio išsivystymo lygio šalyse sistolinis AKS progresuoja kartu su amžiumi, o diastolinis AKS didėja vidutiniškai iki 55 metų [1], iš jų 150 milijonų žmonių Europoje [2, 3]. Pulsinis spaudimo didėjimas atspindi kartu progresuojantį kolageno susikaupimą aortos sienelėje, nulemiantį jos standumą. Ši hipertenzijos forma dažnesnė moterims ir yra dažna širdies nepakankamumo, kai išsaugota išstūmio frakcija, priežastis [27, 28].

2.2.3. Arterinio kraujospūdžio reguliacijos patofiziologiniai-klinikiniai aspektai

Organizme yra daug receptorių arteriniam kraujospūdžiui sekti ir palaikyti homeostazės ribose. Kai kraujospūdis nukrypsta nuo normalaus, įjungiamos įvairios refleksinės reakcijos širdies minutiniam tūriui ir kraujagyslių periferiniam pasipriešinimui palaikyti. Greiti ir trumpalaikiai mechanizmai susiję su vegetacine nervų sistema ir nervais, lydinčiais periferines kraujagysles. Ilgalaikiai reguliacijos mechanizmai, kurių veikimas trunka nuo keleto minučių iki keleto dienų, labiau susiję su cirkuliuojančio kraujo tūrio pokyčiais, kurie koreguoja minutinį širdies tūrį [24]

2.2.3.1. Patofiziologiniai mechanizmai, susiję su nervinės reguliacijos sistema

Pastarąjį dešimtmetį du intervenciniai būdai (miego arterijų baroreceptorių stimuliacija ir perkateterinė simpatinė inkstų arterijų denervacija) hipertenzijai gydyti – atgaivino tyrėjų susidomėjimą nervinės reguliacijos mechanizmais.

- Baroreceptoriai ir hipertenzija

Ilgą laiką sergant hipertenzija, baroreceptoriai negali atlikti kraujospūdį reguliuojančios simpatinių tonusą mažinančios funkcijos, nes jie prisitaiko prie nuolat padidėjusio AKS. Baroreflekso poveikis širdies sinusiniam mazgui sutrinka netgi esant ilgalaikiam nedideliu laipsniu AKS padidėjimui, tačiau vis dar gali sumažinti periferinį kraujagyslių pasipriešinimą [21, 29]. Visiškas baroreceptorių funkcijos sutrikimas yra gana retas, bet sukelia gana labilius kraujospūdžio pokyčius ir dažniausiai nustatomas pacientams, persirgusiems gerklų vėžiu ir gydytiems radioterapija. Dalinis baroreceptorių funkcijos sutrikimas yra gerokai dažnesnis klinikinis reiškinys vyresnio amžiaus pacientams, pasireiškiantis ortostatine hipotenzija, hipertenzija gulint bei hipotenzija po valgio [30].

Mieginio sinuso kamuolėlyje implantuoto prietaiso signalai per liežuvinį ryklės nervą aferentinėmis skaidulomis siunčia signalą į pailgąsias smegenis ir jose esantį juntamąjį branduolį (lot. *nucleus tractus solitarii*). Ši stimuliacija sukelia simpatinių neuronų slopinimą ir parasimpatinių neuronų aktyvinimą. Kadangi periferines kraujagysles inervuoja išimtinai simpatinės nervinės skaidulos, ši stimuliacija sukelia sistemine vazodilataciją ir mažina periferinį kraujagyslių pasipriešinimą, o klajoklio nervo aktyvacija slopina simpatinių nervų poveikį širdžiai, suretindama širdies susitraukimų dažnį, mažina renino išsiskyrimą ir padidina natrio išsiskyrimą su šlapimu [21].

Miego arterijos stimuliatorių (*Rheos system*, CVRx, Inc. Mineapolis, JAV) veikimo tyrimų rezultatai prieštaringi dėl nepakankamai efektyvaus antihipertenzinio poveikio ir sąlyginai didelio poprocedūrinio veidinio nervo paralyžių skaičiaus (9 proc.)[31]. Antros kartos prietaiso *Barostim Neo* (CVRx, Inc. Mineapolis, JAV) mažos apimties tyrimuose rezultatai yra geresni, tačiau dar nėra pakankami ištirtas ilgalaikis prietaiso poveikis ir prietaisas nėra patvirtintas plačiam naudojimui [32]. Šio metodo įsitvirtinimui klinikėje praktikoje neigiamą poveikį galėjo padaryti ir tai, kad stimulatoriaus maitinimo elementą reikia keisti kas dvejus metus, todėl reikalingos pakartotinės intervencijos.

- Nutukimas ir hipertenzija

Nutukimas yra viena iš dažniausių hipertenzijos priežasčių. Priaugus svorio, didėja refleksinis simpatinės nervų sistemos aktyvumas. Šios SNS aktyvacijos mechanizmai nėra iki galo išaiškinti, mokslinėje literatūroje randama daug vieni kitus papildančių duomenų. Šiuo metu manoma, kad padidėjęs SNS aktyvumas ir jo pirminis tikslas yra sudeginti riebalus ląstelėse [33, 34], o kiti autoriai [35, 36] teigia, kad ilgalaikis padidėjęs SNS aktyvumas ir neigiamas grįžtamasis beta adrenoreceptorių slopinimas lemia lėtesnį organizmo metabolizmą, riebalinio audinio didėjimą ir viso organizmo nutukimą, o nutukimas ir SNS hiperaktyvacija siejasi ne vienu mechanizmu:

Hiperglikemija, atsparumas insulinui bei hiperinsulinemija – hiperglikemija audiniuose mažina azoto oksido (NO) gamybą slopindama azoto oksido sintezę ir didina reaktyvių deguonies formų susidarymą, endotelino-1 bei angiotenzino II susidarymą [37–39]. Sergant 2 tipo cukriniu diabetu dažnai būna padidėjusi laisvųjų riebalų rūgščių koncentracija, kuri, aktyvuodama proteinkinazių C šeimos baltymus, skatina endotelio ląstelių uždegimą, protrombozinius procesus ir ekstraceliulinio vidinės kraujagyslės sienelės matrikso proliferaciją (aterogenezę) [39]. Laisvosios riebalų rūgštys aktyvuoja SNS ir procesuose, susijusiuose su termogeneze bei rudojo riebalinio audinio susidarymu [40, 41].

Leptinas – tai hormonas, kurį išskiria baltasis riebalinis audinys ir veikiantis pogumburio lankinį branduolį (*lot. nucleus arcuatus*). Šio hormono tikslas – skatinti energijos išsiskyrimą stimuliuojant simpatinę nervų sistemą [42]. Eksperimentuose suardžius *nucleus arcuatus*, sumažėja SNS aktyvumas, tačiau leptino vaidmuo yra gerokai sudėtingesnis, nes kituose eksperimentuose hiperleptinemija ir SNS hiperaktyvacija nustatoma netgi ir netekus buvusio antsvorio [43]. Taigi vien tik leptino koncentracijos pokyčiais negalima paaiškinti dalies SNS aktyvumo pokyčių nutukusiems ir

nenutukusiems asmenims. Manoma, kad priežastys yra genetinės, susijusios su *ob* genu [41–43].

Obstrukcinė miego apnėja lemia ir barorefleksų funkcijos sutrikimą – dėl miego fragmentacijos, pasikartojančios hipoksijos, sukeliama simpatinės hiperaktyvacijos. Esant šiam sutrikimui, baroreceptorių disfunkcija nustatoma ne tik nutukusiems [44], bet ir liekniems asmenims [45].

Taigi padidėjęs SNS aktyvumas sukelia kraujagyslių sienelių lygiųjų ramentų bei inkstų hipertrofiją, aktyvuoja renino angiotenzino aldosterono sistemą ir lemia padidėjusį AKS [46]. Klinikiniais nutukusių hipertenzija sergančių pacientų tyrimais nustatyta, kad 1 kg kūno masės sumažėjimas apytiksliai lemia 1 mm Hg sistolinio AKS sumažėjimą [47–49], tačiau atsitiktinių imčių klinikiniai rezistentiška arterine hipertenzija sergančių pacientų tyrimai nėra atlikti.

- Obstrukcinė miego apnėja ir hipertenzija

Sergantiems obstrukcine miego apnėja nustatomi reikšmingai padidėję katecholaminų kiekiai kraujo plazmoje ir šlapime [30]. Pasikartojantys deguonies koncentracijos sumažėjimai nakties metu sukelia slenkstinius chemoreceptorių miego arterijų kūneliuose jautrumo pokyčius, todėl net normali deguonies koncentracija dienos metu organizmo yra suprantama kaip hipoksija ir yra pastoviai aktyvuojama SNS. Tai lemia kardiovaskulinės kilmės komplikacijų – insulto, prieširdžių virpėjimo, staigios mirties rizikos – padidėjimą [50].

Miego apnėjos gydymas CPAP reikšmingai sumažina rezistentiška hipertenzija ir miego apnėja sergančių pacientų AKS rezultatus, palyginti su panašia – kontroline grupe, kuriai CPAP netaikyta: ambulatorinis paros sistolinis AKS sumažėjo (–9 vs. –1,6 mm Hg, $p = 0,021$), o diastolinis AKS (–7,3 vs. –2,3 mm Hg, $p = 0,074$). Ryškiausi pokyčiai buvo nakties metu, atitinkamai sAKS: –11,3 mm Hg vs. –3,8 mm Hg, $p = 0,121$; dAKS: –8,8 mm Hg vs. –2,2 mm Hg, $p = 0,054$). Bendras paros sistolinio AKS sumažėjimas taip pat buvo reikšmingas (–7,4 mm Hg, $p = 0,021$) [51, 52].

- Ilgalaikis simpatinės nervų sistemos reguliacijos sutrikimo poveikis kraujospūdžiui ir simpatinė inkstų arterijų denervacija

Iki perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos procedūrų SNS reikšmė patofiziologijoje buvo siejama su trumpalaikiais AKS reguliacijos pokyčiais ir jaunų žmonių hipertenzija. Vėliau pavyko įrodyti ilgalaikės simpatinės hiperaktyvacijos poveikį ilgalaikiai kraujospūdžio reguliacijai [53]. Eksperimentiniuose tyrimuose inkstų simpatinėmis skaidulomis stimuliuojami β_1 – jukstaglomerulinio aparato adrenoreceptoriai skatina

renino išsiskyrimą, o α_1 - adrenoreceptorių stimuliacija aktyvuoja $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATFazę ir didindama Na^+ reabsorbciją surenkamajame kanalėlyje [29]. Taip pat α_1 - adrenoreceptorių stimuliacija sukelia kraujagyslių lygiųjų raumenų ir kairiojo skilvelio hipertrofijos progresavimą, didina staigios mirties riziką [24].

Chirurginės simpatinės inkstų arterijų denervacijos buvo atliekamos XX amžiaus viduryje, kai nebuvo prieinamas efektyvus medikamentinis gydymas, tačiau dėl ženklų pooperacinių šalutinių reiškinių vėliau nebebuvo atliekamos, nes atsirado perioperacinių komplikacijų neturinčių ir efektyvesnių medikamentinių gydymo priemonių [24].

Šiuolaikinės perkaterinės simpatinės inkstų arterijos denervacijos (SIAD) era prasidėjo 2009 metais, kai P. Schlaich publikavo sėkmingus SIAD procedūros rezultatus [54]. Vėliau sėkmingi „Simplicity HTN-1“ ir „Simplicity HTN-2“ tyrimų rezultatai užtikrino metodo populiarumą ir paplitimą kasdienėje praktikoje. Pasirodę viengubai aklo placebo kontroliuojamo „Simplicity HTN-3“ rezultatai neįrodė reikšmingos SIAD procedūros naudos AKS mažėjimui [9]. Pagrindinėmis tyrimo nesėkmėmis buvo įvardyta: 1) didelis nesėkmingų radialinių abliacijų skaičius (75 proc.); 2) nepatyrę procedūras atliekantys asmenys; 3) pacientų gydymo režimo nesilaikymas, nes prieš tai buvosios studijos bylojo apie procedūros sėkmę; 4) izoliuota sistoline hipertenzija sergantys pacientai, kuriems dėl didelio kraujagyslių standumo nepavyko atlikti abliacijos; 5) remiamasi AKS matavimais gydytojo kabinete.

Paskelbus šią studiją, buvo patobulinta kateterių konstrukcija, o paros AKS matavimai buvo įtraukti siekiant įvertinti procedūros efektą atsitiktinių imčių kontroliuojamuose tyrimuose [55]. Į DENERTH tyrimą, trukusį 6 mėnesius, buvo įtraukti 106 tiriamieji, kuriems po pradinės gydymo korekcijos AKS buvo didesnis kaip 135/85 mm Hg. Šie tiriamieji buvo atsitiktinai suskirstyti į SIAD ir kontrolinę grupes. Tyrimo metu titruotas medikamentinis gydymas, o tyrimo pabaigoje atlikti vaistų koncentracijų šlapime ir kraujyje tyrimai. Nustatyta, kad tik apie pusė tiriamųjų tiek intervencinėje, tiek kontrolinėje grupėje visiškai laikėsi gydymo režimo, tačiau, lyginant su pradiniu ambulatoriniu sistoliniu AKS, visiškai režimo besilaikiusiųjų AKS mažėjimas siekė $-6,7$ mm Hg ($p = 0,0461$), o iš dalies ar nesilaikiusiųjų grupėje sumažėjimas siekė $-7,8$ mm Hg ($p = 0,0996$). Pastarojoje grupėje taip pat fiksuotas didesnis vidutinio paros AKS variabilumas [56].

Kitas labai vertingas perspektyvinis, dvigubai aklas atsitiktinių imčių (randomizuotas) tyrimas – SPYRAL-OFF MED, įrodęs simpatinės inkstų arterijų denervacijos naudą AH vaistų nevartojusiems pacientams ($n = 331$). Šiame tyrime denervacijos grupėje nustatyta $4,7$ mm Hg didesnis paros AKS

vidurkio sumažėjimas ir 6,6 mm Hg didesnis (abu $p < 0,001$) AKS gydytojo kabinete sumažėjimas po trijų mėnesių [57–59]. Šio tyrimo rezultatai patvirtino hipotezę, kad SIAD procedūra saugiai mažina AKS netgi ir nevartojant AH medikamentų.

Kitame daugiacentriame dvigubai aklame atsitiktinių imčių (randomizuotame) SPYRAL HTN-ON MED tyrime, kuriame pacientai buvo gydomi nuo 1 iki 3 vaistų kraujospūdžiui mažinti, buvo atrinkta 80 tiriamųjų, kurių vidutinis paros AKS po pradinio šešių savaičių gydymo titravimo siekė $[140-170]/> 90$ mm Hg. 38 tiriamiesiems atlikta SIAD, o 42 – imitacinė inkstų arterijų angiografija. Po šešių mėnesių SIAD grupėje buvo reikšmingai didesnis AKS sumažėjimas nei imitacinėje grupėje (skirtumas AKS gydytojo kabinete $-6,8$ mm Hg, 95 proc. PI $-12,5$ iki $-1,1$; $p = 0,0205$; paros sistolinio AKS skirtumas $-7,4$ mm Hg, $-12,5$ iki $-2,3$; $p = 0,0051$). Šiame tyrime gydymo režimo laikėsi apie 60 proc. tiriamųjų.

RADIANCE HTN-SOLO tyrimas – daugiacentris, dvigubai aklas, atsitiktinių imčių (randomizuotas), placebo kontroliuojamas, jame SIAD atlikta ultragarsu, o tiriamieji stebėti 12 mėnesių. Į SIAD grupę įtraukti 74 tiriamieji, o imitacinės procedūros grupėje buvo 72 tiriamieji. Tiriamųjų įtraukimo kriterijumi buvo pasirinktas $135-170/85-110$ mm Hg vidutinis paros kraujospūdis ir keturias savaites iki intervencijos buvo nutraukti visi vaistai kraujospūdžiui mažinti. Po pirmųjų dviejų mėnesių SIAD grupėje vidutinio paros AKS sumažėjimas buvo didesnis (atitinkamai $-8,5$ mm Hg vs. $-2,2$ mm Hg, $p = 0,0001$). Tada, dėl tiriamųjų saugumo, atnaujintas medikamentinis gydymas. Po 12 mėnesių vidutinio paros AKS sumažėjimas nesiskyrė (atitinkamai $-16,5$ vs. $-15,8$ mm Hg, $p = 0,2$), tačiau SIAD grupėje buvo mažesnis vaistų poreikis (1 vs. 1,4, $p = 0,015$) ir mažesnės vaistų dozės (atitinkamai 1,4 vs 2,2, $p = 0,007$). Abiejose grupėse nebuvo reikšmingų komplikacijų ar inkstų funkcijos pablogėjimo. Kadangi tai buvo pirmoji studija, kurioje SIAD buvo atliekama ultragarsu, joje buvo įrodytas pakankamas procedūros efektyvumas bei saugumas [60–64].

RADIANCE HTN-TRIO – daugiacentris, dvigubai aklas atsitiktinių imčių (randomizuotas), placebo kontroliuojamas tyrimas. Jame, kaip ir prieš tai aprašytame tyrime, procedūros atliekamos ultragarsu. Į šį tyrimą atrinkti 136 tiriamieji, iš kurių 69 akilai paskirti į SIAD grupę, o 67 – į imitacinės procedūros grupę. Pagrindinė šio tyrimo ypatybė yra ta, kad visiems pacientams buvo skirtas fiksuotų dozių trijų vaistų derinys 1 tabletėje – kalcio kanalų blokatoriaus, angiotenzino receptorių blokatoriaus, tiazidinio diuretiko. Įtraukimo kriterijuose taip pat nebuvo „viršutinės“ AKS ribos, ir buvo įtraukiami pacientai, kurių AKS buvo didesnis kaip $140/90$ mm Hg (tyrimas atliekamas JAV ir Europoje). Iki šiol yra paskelbti tarpiniai šešių

mėnesių stebėsenos rezultatai. Atliktuose vaistų koncentracijų tyrimuose abiejose grupėse gydymo režimo laikymasis buvo vienodas ir siekė 82 proc. SIAD grupėje vidutinis dienos AKS sumažėjimas siekė $-8,0$ mm Hg [IQR $-16,4 - 0,0$], o imitacinėje grupėje $-3,0$ mm Hg [$-10,3 - 1,8$]; vidutinis skirtumas tarp grupių $-4,5$ mm Hg [95 proc. PI $-8,5, -0,3$] [65, 66]. Šiuo metu yra paskelbta apie REQUIRE [67], PARADISE [68] studijų eiga. Šios studijos taip pat pasižymi tuo, kad inkstų arterijų abliacijos yra atliekamos ultragarsu [69, 70]. Ilgalaikių šių studijų rezultatų kol kas nėra paskelbta.

Taigi, pastarųjų metų tyrimai rodo, kad simpatinės nervų sistemos vaidmuo hipertenzijos patogenezėje yra labai svarbus, o SIAD procedūros, atliekamos tinkamai, yra saugios ir efektyvios gydant hipertenziją.

2.2.3.2. Renalinės kilmės mechanizmai ir druskai jautri hipertenzija

Daugumoje klinikinių ir eksperimentinių renalinės kilmės hipertenzijos formų pagrindinė šios ligos priežastis yra įgimtas ar įgytas inkstų negebėjimas išskirti perteklinį natrio jonų (Na^+) kiekį [24]. Žmogus kaip organizmas evoliucionavo aplinkoje, kurioje buvo mažas Na^+ , didelis kalio jonų (K^+) kiekis [70]. Šiuolaikinėje visuomenėje į maistą dedama daug valgomosios druskos, tačiau ne visų žmonių inkstai yra evoliuciškai [21] prisitaikę prie šio atvirkštinio elektrolitų santykio (didelio Na^+ , mažo K^+ kiekio), todėl natrio kaupimasis organizme lemia didėjančią kraujo plazmos tūrį, didėjančią širdies minutinį tūrį, o kompensaciniai autoreguliaciniai mechanizmai didina periferinį kraujagyslių pasipriešinimą, sisteminių kraujospūdį ir pagreitina organų taikinių pažeidimą [71].

Sveikiems asmenims AKS padidėjimas sukelia greitą Na^+ pašalinimą per inkstus, taip sumažinamas plazmos tūris ir normalizuojasi AKS [72]. Sergantiems hipertenzija pakinta nuo slėgio priklausomas Na^+ šalinimas, todėl sisteminis AKS nemažėja, nors skysčių pusiausvyra ir grįžta į normą. Hipertonikai išskiria tą patį kiekį natrio kaip ir sveikieji, tačiau jiems reikia daugiau laiko ir aukštesnio AKS, o nikturija yra vienas iš dažniausių nekontroliuojama hipertenzija sergančių pacientų nusiskundimų [73, 74].

Gimę mažo svorio pacientai turi didesnę riziką ateityje sirgti nuo druskos priklausoma hipertenzija. Tai lemia nevisiškai įvykusi nefrogenėzė ir mažesnis inkstų glomerulų skaičius. Taip pat tokie vaikai ateityje linkę į nesubalansuotą mitybą, greitą svorio augimą paauglystėje ir nutukimą [75]. Genetiniai faktoriai (pvz., MYH9 genas) lemia iš Afrikos kilusių žmonių kraujospūdžio jautrumą valgomajai druskai, yra nustatyta ir kitų genų, susijusių su antrinėmis endokrininės kilmės hipertenzijomis [76].

2.2.3.3. Pokyčiai kraujagyslėse, susiję su arterinės hipertenzijos išsivystymu

Smulkiųjų ir vidutinių arterijų struktūros ir funkcijos pakitimai taip pat turi reikšmingą vaidmenį išsivystant ir progresuojant arterinei hipertenzijai.

Sveikas kraujagyslių endotelio sluoksnis yra vienas iš svarbiausių organizmo barjerų kovojant su padidėjusiu kraujospūdžiu. Sutrikusi endotelio funkcija apibūdinama pusiausvyros tarp kraujagysles plečiančių ir sutraukiančių medžiagų pokyčiais, kai ima vyrauti endotelio ląstelių išskiriamos kraujagysles sutraukiančios, uždegimą skatinančios, protrombozinės bei sienelių hipertrofiją sukeliančios medžiagos [77–79].

Ekspirimentiniuose ir didelės apimties skerspjūvio tyrimuose nustatytas kraujagyslės uždegiminio proceso ir didelio jautrumo C reaktyvaus baltymo (djCRB) ryšys su padidėjusiu kraujagyslių standumu bei pulsiniu spaudimu [24, 80, 81].

Oksidacinio streso ir hiperurikemijos reikšmė progresuojant hipertenzijai yra neabejotina ir plačiai tyrinėjama. Manoma, kad reaktyvios deguonies formos sumažina azoto oksido (NO) prieinamumą endotelio ląstelėms, o NO stoka endotelyje aktyvuoja ksantino oksidazę, gamindamos šlapimo rūgštį endotelio ląstelių mitochondrijose. Yra atlikta tyrimų, kuriuose ksantino oksidazės inhibitorius alopurinolis normalizuoja kraujospūdį 2/3 pacientų, kuriems naujai nustatyta hiperurikemija bei hipertenzija. Tačiau kol kas jis nėra naudojamas kaip antioksidacinis ir antihipertenzinis vaistas [82–85]. Kiti antioksidantai (vitaminas C ir E) turi silpną poveikį kraujospūdžiui – būtinas ilgalaikis pastovus didelių vitaminų dozių vartojimas norint pasiekti palyginti nedidelį AKS sumažėjimą [86–88].

Taigi smulkiųjų kraujagyslių endotelio disfunkcija, neurohormoninė aktyvacija ir padidėjęs kraujospūdis skatina kraujagyslių sienelės lygiųjų raumenų eutrofinę remodeliaciją, kuri toliau palaiko hipertenzijos progresavimą, nes mažėja kraujagyslių spindis, didėja periferinis rezistentiškumas, kyla diastolinis spaudimas [78]. Stambiųjų arterijų pokyčiams būdinga hipertrofinė remodeliacija, medijos sustorėjimas, kolageno sankaupos ekstraceliuliniame matrikse. Tai sąlygoja padidėjusį arterinį standumą ir sistolinio kraujospūdžio didėjimą [77].

2.2.3.4. Renino–angiotenzino–aldosterono sistema

Renino–angiotenzino–aldosterono sistemos (RAAS) aktyvacija yra vienas iš svarbiausių endotelio pažeidimo ir kraujagyslių remodeliacijos faktorių. Šios sistemos tikslas yra palaikyti normalų kraujospūdį apsaugant nuo

hipovoleminės hipotenzijos, kuri gali atsirasti nukraujavus ar sumažėjus suvartojamo natrio ar vandens kiekiui [89, 90]. Inkstuose esančios jukstaglomerulinės ląstelės paverčia proreniną aktyviu reninu, kuris, patekęs į kraujo plazmą, kepenyse aktyvuoja angiotenzinogeno virtimą angiotenzinu I, o plaučių kapiliarų endotelyje aptinkamas angiotenziną konvertuojantis fermentas (AKF) verčia jį angiotenzinu II. Šis peptidas sukelia ženklią inkstų aferentinių ir eferentinių kraujagyslių vazokonstrikciją, didina antidiuretinio hormono išsiskyrimą ir troškulio pojūtį, o antinksčiuose išskiria daugiau katecholaminų ir aldosterono [21, 74]. Aktyvuotas aldosteronas skatina natrio reabsorbciją inkstų surenkamųjų kanalėlių epitelio ląstelėse, taip atkurdamas sumažėjusį plazmos tūrį. Paradoksalu, bet šiuolaikinė daug druskos turinti dieta turėtų atgalinio neigiamojo ryšio būdu slopinti aldosterono atsiradimą kraujo serume ir šios inkstų epitelio ląstelės turėtų nunykti tam, kad apsaugotų organizmą nuo NaCl paveikto padidėjusio kraujospūdžio. Taigi sergantiems hipertenzija bet koks RAAS aktyvumas yra nepageidaujamas. Normalų AKS turintiems asmenims rizika susirgti hipertenzija tiesiogiai koreliuoja su serumo aldosterono kiekiu [24]. Aldosteronas, veikdamas mineralokortikoidų receptorių, skatina miokardo ir inkstų fibrozę, o smegenų kamieno – aktyvuoja simpatinę nervų sistemą [23].

Angiotenzino I tipo receptorių poveikis širdies ir kraujagyslių ligoms taip pat nuodugnai tiriamas, nes šie receptoriai yra plačiai paplitę organizme ir turi reikšmės progresuojant aterosklerozei [90, 91]. Renino ir prorenino reikšmė ir būdai paveikti šią grandį taip pat iki šiol intensyviai tiriama. 2012 metais klinikinėje praktikoje pasirodęs renino inhibitorius aliskirenas, nepaisant pakankamo antihipertenzinio poveikio, nėra rekomenduojamas kaip pirmos eilės vaistas AKS gydyti, turi nemažai pašalinių poveikių [92], o sergantiesiems cukriniu diabetu gali lemti didesnę mirties riziką [93].

Simpatinė nervų sistema bei renino–angiotenzino–aldosterono sistemos gausiai sąveikauja tarpusavyje ne tik anatomiškai, bet ir funkciškai. Inkstų kanalėlių proksimalioji dalis yra gausiai padengta SNS skaidulomis, o jas stimuliuojant žemo dažnio srove (0,5 ar 2,0 Hz) sukeliama nuo AKS nepriklausoma renino sekrecija ir Na⁺ reabsorbcija [94]. Taigi šių pagrindinių AKS reguliacijos sistemų sąveika yra esminė hipertenzijos patogenezėje.

2.3. Rezistentiška hipertenzija

Rezistentiškos arterinės hipertenzijos apibrėžimas per pastaruosius 15 metų pasikeitė, nes buvo atlikta daug studijų ir gauta naujų duomenų, tiksliau apibrėžiančių šią būklę. Šios definicijos taip pat skiriasi Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) ir Europoje [3, 95, 96]. JAV taikoma nauja,

griežtesnė, tikslinio AKS < 130/80 mm Hg riba, o EKD gairėse išliko senoji, nuo 2008 metų taikyta < 140/90 mm Hg riba. AKK / AŠA / EKD apibrėžime rekomenduoja pabrėžti naudojamus 3 ir daugiau skirtingų klasių antihipertenzinius medikamentus, iš kurių vienas yra AKF inhibitorius / ARB, kitas – ilgo veikimo kalcio kanalų blokatorius, trečias – maksimaliomis toleruojamomis dozėmis skiriamas diuretikas. Abiejų organizacijų rekomendacijose yra pripažįstama, kad RH taip pat galima laikyti būkles, kai tikslinis AKS pasiekiamas naudojant keturis ir daugiau medikamentų. Abiejose rekomendacijose taip pat yra vieningai pripažįstama, kad „balto chalato“ hipertenzija ir hipertenzija dėl gydymo režimo nesilaikymo (pseudorezistentiška hipertenzija) neturėtų būti klasifikuojamos kaip RH. RH diagnozei suformuluoti būtini ambulatoriniai paros AKS matavimai, tačiau ištyrimas dėl antrinių hipertenzijos priežasčių, anot AKK / AŠA, yra vienas iš tolesnių būdų gydyti RH. Priešingai – Europoje antrinės hipertenzijos yra laikomos RH atmetimo kriterijumi [12, 16, 55, 95, 96]. Taigi šie, nors ir nedideli, skirtumai gali turėti įtakos studijų rezultatams ir juos reikėtų interpretuoti atsargiai.

2018 metais paskelbta metaanalizė, kurioje analizuota 91 studija nuo 1991 iki 2017 metų. Į ją įtraukta 3,2 mln. žmonių, gydytų dėl hipertenzijos. Rezistentiška hipertenzija diagnozuota 10,3 proc. pacientų. Ji buvo dažnesnė tarp lėtine inkstų liga sergančiųjų (22,9 proc.), po inksto transplantacijos (56,0 proc.), vyresnio amžiaus pacientams (12,3 proc.) [11].

2.3.1. Pseudorezistentiška hipertenzija

Pseudorezistentiškumas – tai sąvoka, apibūdinanti blogos hipertenzijos kontrolės priežasčių grupę. Ji apima šias dažniausias priežastis:

- 1) **Gydymo režimo nesilaikymas arba nevisiškas jo laikymasis.** Šiuo metu pripažįstama, kad tai yra pati svarbiausia blogos kraujospūdžio kontrolės priežastis [97]. Vienoje iš didžiausių pastaruoju metu publikuotų metaanalizių pripažinta, kad 31–50 proc. hipertenzija sergančiųjų nesilaikė gydymo režimo [98]. Tarp šioje metaanalizėje paminėtų studijų buvo tokių, kuriose gydymo režimo nesilaikė net 86,1 proc. pacientų. Pastebėta, kad studijose, kuriose pacientai patys žymėdavo vaistų vartojimą klausimynuose, buvo mažesni gydymo nesilaikymo procentai, o didžiausi buvo nustatyti, kur buvo taikyti objektyvūs vaistų koncentracijų nustatymo metodai (skysčių chromatografijos ir masių spektrometrijos) [98, 99]. Gydymo režimo nesilaikymo priežastys – daugiaveiksnės. Vienos iš dažniausių:

polifarmacija, išsilavinimo ir žinių apie sveikatą stoka, žemesnis socioekonominis statusas. Siekiant pagerinti režimo laikymąsi būtina supaprastinti medikamentų skyrimą, suteikti pacientams žinių apie gydymo svarbą, pagerinti reguliarių vaistų išrašymą ir užtikrinti, kad pacientas juos reguliariai vartotų [8, 10, 55, 100, 101].

- 2) **Neteisingas kraujospūdžio matavimas.** EKD / AKK / AŠA rekomendacijose yra pabrėžiama teisingo AKS matavimo svarba. AKS matuojamas bent 5 minutes ramiai pasėdėjus kambario temperatūroje, naudojant paciento rankai pritaikytą manžetę. Matuoti reikėtų bent du kartus, ant abiejų rankų, su 1–2 minučių pertrauka, ≥ 2 skirtingų apsilankymų pas gydytoją metu. *Bhatt* su kolegomis nustatė, kad dėl matavimo klaidų 33 proc. pacientų buvo klaidingai diagnozuota hipertenzija [102], o kito pirminę sveikatos grandį šešis mėnesius stebėjusio tyrimo metu nustatyta, kad tik 70 proc. matavimų įstaigos personalas laikėsi matavimo protokolo [103].
- 3) **Nepakankamų vaistų dozių skyrimas ar negebėjimas laiku atlikti dozės korekciją (gydymo inertiškumas)**[104, 105]. Vienoje iš dažniausiai cituojamų inertiškumą apibūdinančių studijų, kurioje buvo stebėta 800 JAV karo veteranų, 40 proc jų stebėsenos metu buvo padidėjęs arterinis kraujospūdis, tačiau tik 6,7 proc. buvo koreguota skiriamų vaistų dozė [106]. Kitoje studijoje, įtraukusioje 19 000 tiriamųjų, aprašoma, kaip pirminės sveikatos priežiūros gydytojai JAV nesilaikė naujausių gydymo rekomendacijų, nors jos buvo atnaujintos daugiau nei prieš dvejus metus [107]. Taigi, vertinant iš medicinos personalo pusės, pernelyg optimistiškas esamo gydymo vertinimas, būtinų sprendimų atidėliojimas ir naujausių žinių nepritaikymas turi įtakos blogesnei dalies pacientų AKS kontrolei [108].
- 4) **„Baltojo chalato“ hipertenzija** – gydymo įstaigoje 15–40 proc. pacientų AKS didesnis nei įprastai namuose. Vis dėlto šie pacientai yra didesnės kardiovaskulinės rizikos grupėje nei tie, kurių AKS gydytojo kabinete būna normalus [109]. Šiai būklei diferencijuoti naudingi ambulatoriniai paros kraujospūdžio matavimai ir paciento AKS matavimai namuose. Kol kas, diagnozuojant ir gydant RH, remiamasi AKS matavimais gydymo įstaigoje, o paciento atlikti matavimai namuose suteikia papildomos informacijos, tačiau pripažįstama, kad AKS namuose neturėtų viršyti 135/85 mm Hg. Taip pat manoma, kad reguliariai AKS matuojantys ir užsirašantys pacientai yra labiau motyvuoti ir suinteresuoti savo sveikatos

būkle. Pagal šiuos kraujospūdžio dienynus galima geriau matyti AKS kitimo tendencijas, geriau koreguoti gydymą [3, 55].

2.3.2. Rezistentiškos hipertenzijos gydymo principai

Sergantys rezistentiška hipertenzija, kaip ir sergantys nekomplikuota arterine hipertenzija, pacientai turėtų būti skatinami pirmiausia atlikti savo gyvenimo būdo pokyčius. Atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose įrodyta valgomosios druskos sumažinimo iki 1,5 g / per parą, fizinio aktyvumo 90–150 minučių per savaitę, 8 valandų reguliaraus miego bei alkoholio vartojimo sumažinimo nauda. Vis dar trūksta aiškių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų įrodymų apie kūno svorio mažinimo ir didelio kalio kiekio (3,5–5 g per dieną) turinčios dietos naudą gydant rezistentišką hipertenziją, tačiau dėl šios priežasties nereikėtų pacientams atsisakyti šių gyvenimo būdo pokyčių [12, 55, 110].

2.3.3. Medikamentinis gydymas

Rezistentiškos hipertenzijos medikamentinio gydymo pagrindas yra ne mažiau kaip trijų antihipertenzinių vaistų derinių skyrimas. Atsižvelgiant į paciento anamnezę, gretutines ligas, prieš tai vartotus medikamentus, medikamentų netoleravimą, rekomenduojama skirti trijų vaistų fiksuotų dozių derinį. Dažniausiai šiuo metu rinkoje naudojami ir plačiai pasiekiami AKF inhibitoriaus ar ARB, ilgo veikimo kalcio kanalų blokatoriaus ir diuretikų deriniai.

Išliekant nepakankamai hipertenzijos kontrolei, remiantis PATHWAY-2 ir kitų vėliau atliktų studijų duomenimis, rekomenduojama hipertenzijos gydymui pridėti mineralkortikoidų receptorių antagonistą – spironolaktoną ar eplerenoną [95, 111, 112]. Kitų autorių atliktoje metaanalizėje nurodoma, kad spironolaktono grupėje sistolinio AKS sumažėjimas siekė $-16,67$ mm Hg (95 proc. PI), $-27,54$, $-5,80$; $p < 0,01$); o diastolinio AKS $-6,11$ mm Hg (95 proc. PI, $-9,34$, $-2,88$; $p < 0,001$). Priešingai nei PATHWAY-2, kitoje metaanalizėje nurodoma, kad spironolaktoną nutraukė didesnis pacientų skaičius nei placebo (ŠS: 2,11 (95 proc. PI, 0,98, 4,53), $p = 0,05$) [113, 114]. Iš esmės skirti spironolaktono negalima kai yra lėtinė inkstų liga, kai GFG < 45 mL/min/1,73 m² ir serumo kalis $> 4,5$ mmol/L (iki vaisto skyrimo) [114].

Jei širdies susitraukimų dažnis ramybės būsenoje yra daugiau kaip 70 k / min ar yra kitų indikacijų, svarstytinas papildomas betablokatorių skyrimas. Alfa adrenoblokatoriai nėra tinkami kaip pirmos eilės vaistai monoterapijai, tačiau galėtų būti skiriami kaip papildomi 4–5 eilės medikamentai [115–117].

Centrinio poveikio vaistų vartojimas pasižymi rikošetiniu hipertenziniu poveikiu, juos staiga nutraukus, ir padidėjusiu kardiovaskuliniu mirtingumu sergantiems staziniu širdies nepakankamumu, todėl jie neturėtų būti rutiniškai skiriami daugumai hipertenzija sergančiųjų [118, 119]. Ilgo veikimo nitratai taip pat gali būti skiriami, jei pacientui yra krūtinės anginos simptomų ar širdies nepakankamumas [17].

Šiuo metu intensyviai tyrinėjamas naujų medikamentų grupių poveikis rezistentiškai AH gydyti (azoto oksido donorų, vazopresino antagonistų, aldosterono sintazės inhibitorių, neuroendopeptidazės inhibitorių ir endotelino antagonistų) [3, 17, 120]. Sakubitrilo–valsartano pirminiai AH gydymo rezultatai yra geri, efektyvumo rezistentiškai hipertenzijai rezultatai turėtų pasirodyti 2022 metų pabaigoje [121–123].

Instrumentiniai RH gydymo metodai plačiau aprašyti 2.2.3.1 skyriuje.

2.4. Krūtinės ląstos varžos matavimai

Krūtinės ląstos varžos matavimai, arba impedanskardiografija (IKG) – vienas iš neinvazinių būdų kraujotakai matuoti, kuris pagrįstas elektrinio impulso laidumo / varžos kitimais krūtinės ląstoje. Nyboer ir kolegos 1940 metais išstobulino IKG metodą, kuris moksle plačiai pradėtas taikyti prasidėjus žmonių skrydžiams į kosmosą. XXI amžiaus pradžioje medicinoje pasirodė prietaisai, kuriuos galima naudoti klinikinėje praktikoje [124, 125]. Lietuvoje impedanskardiografijos (reografijos) tyrimus pradėjo akademikas Z. Januškevičius, vėliau juos tęsė prof. A. Stankus, S. Sadauskas, E. Ivanovas ir kt. [126, 127]. IKG reikšmė gydant rezistentišką hipertenziją Lietuvoje nebuvo tyrinėta.

Krūtinės ląstos audinių (plaučių, kraujagyslių, kaulų, raumenų, ekstraląstelinio skysčio) fizikinės varžos savybės skirtingos, todėl skirtingas ir kintamosios elektros srovės laidumas. Standartiškai naudojami aštuoni simetriškai ant krūtinės ląstos ir kaklo pritvirtinti elektrodai. Pusė iš šių elektrodų yra srovės elektrodai, likusieji matuoja įtampą tarp pirmųjų elektrodų. Remiantis Omo dėsnio uždara grandinės daliai, įtampa lygi varžos ir srovės stiprio sandaugai, o kadangi elektros srovės stipris yra žinomas, įtampa yra matuojama prietaisu, apskaičiuojama pradinė krūtinės ląstos varža (Z_0) [128, 129]

Varža yra priklausoma nuo skysčių kiekio organizme – daugėjant skysčio, gerėja laidumas ir mažėja varža. Varža taip pat kinta kvėpavimo ciklo metu, priklausomai nuo kraujo tūrio ir tėkmės greičio kraujagyslėse, taip pat širdies sistolės ir diastolės metu. Varžos kitimas laike (dZ) sinchronizuojamas su elektrokardiograma (širdies ciklu), elektroniškai apdorojami, taikomas

signalo filtravimas kvėpavimo artefaktams pašalinti. Pagal apdorotą signalą galima tiesiogiai apskaičiuoti širdies sistolinį tūrį, kitus skysčio organizme kitimus [125].

Tyrimo metu tiesiogiai išmatuojamas širdies susitraukimų dažnis, arterinis kraujospūdis, skysčių kiekis krūtinės ąštoje (angl. TFC, *total fluid content*), greičio indeksas (angl. *velocity index*), akseleracijos indeksas, priešišstūmio laikas (angl. *pre-ejection period*), kairiojo skilvelio išvarmymo laikas [130].

Kiti rodikliai yra išvestiniai: sistolinis tūris, širdies minutinis tūris, širdies indeksas, periferinis kraujagyslių pasipriešinimas, periferinio kraujagyslių pasipriešinimo indeksas, kairiojo skilvelio smūginio darbo indeksas [131, 132].

Vis dėlto IKG tyrimas turi tam tikrų apribojimų, kai išvestiniai rodikliai gali būti netikslūs. Pacientas neturėtų būti žemesnis nei 1,2 m ar aukštesnis nei 2,15 m, kūno masė turėtų būti tarp 30–150 kg. Tokios klinikinės būklės kaip ženkli tachikardija ($\dot{S}SD > 150$ k / min), hemodinamiškai reikšmingas aortos vožtuvo nesandarumas, intraaortinė balioninė kontrapulsacija, sunkus sepsis, padidėjęs arterijų standumas – gali iškreipti matavimų rezultatus, todėl jais remtis derėtų atsargiai [131]. Naujausieji matavimų IKG prietaisais rezultatai buvo palyginti su tradiciniais tiesioginiais hemodinamikos matavimo būdais – termodiliucijos ir Fiko metodais – gautais rezultatais. Neinvazinių ir invazinių metodų matavimų koreliacijos koeficientas studijose svyravo nuo 0,73 iki 0,93 [130, 131, 133–135].

Ištobulinius IKG, pradėtas plačiai tirti metodo pritaikymas hipertenzijai gydyti. Smith ir kolegų JAV atliktas atsitiktinių imčių 164 nekontroliuojama AH sergančių pacientų tyrimas. Šiame tyrime normalaus širdies indekso reikšmės pasirinktos (ŠI) 2,5–4,2 L/min/m², o sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo indeksas (SKPI) – 1680–2580 dyn×s×m²/cm⁵. Tiriamiesiems, kurių SKPI reikšmės buvo didesnės nei norma, buvo papildomai skirtos ar didintos AKFi, ARB, KKB ar vazodilatorių dozės, o mažintos BAB dozės. Esant padidėjusiam širdies indeksui, didintos BAB ar CVV dozės, mažintos vazodilatorių dozės. Visose grupėse koreguotos diuretikų dozės remiantis skysčio kiekiu krūtinės ąštoje. Pagal IKG matavimus koreguotoje vaistų grupėje po trijų mėnesių fiksuotas vidutinis 19 mm Hg sistolinio AKS sumažėjimas, o standartinio gydymo grupėje vidutinis sumažėjimas siekė 12 mm Hg [136].

Taler ir kolegų analogiškame 104 pacientų tyrime IKG grupėje AKS po trijų mėnesių sumažėjo nuo 169/87 mm Hg iki 139/72 mm Hg, kontrolinėje grupėje – atitinkamai nuo 173/91 mm Hg iki 147/79 mm Hg [137]. Naujausiuose publikuotuose tyrimuose IKG nauda optimizuojant hipertenzijos gydymą abejojama, nes negaunama akivaizdžiai geresnių

hipertenzijos kontrolės rezultatų [138, 139]. Šie pokyčiai susiję su pastaraisiais dešimtmečiais gautomis žiniomis apie hipertenzijos gydymą atsiradusiais AH vaistais – deriniais, kurie iškart veikia keletą patofiziologinių hipertenzijos grandinių, pagerina paciento gydymo režimo laikymąsi [140].

2.5. Literatūros apibendrinimas

Nekoreguota arterinė hipertenzija – dažna ir pavojinga būklė, o ja sergantys pacientai priklauso labai didelės kardiovaskulinės rizikos grupei. Vienas iš pagrindinių sunkumų gydant arterinę hipertenziją – šios ligos daugiaveiksniškumas, todėl, norint pasiekti gerų gydymo rezultatų, reikia daug individualaus darbo su pacientu, reikia atlikti nemažai tyrimų norint atmesti pseudorezistentiškumą ir antrines hipertenzijas. Pastarojo dešimtmečio tyrimuose įrodyta, kad pagrindinė nekoreguoto AKS priežastis – blogas gydymo režimo laikymasis, todėl ateities tyrimuose ir klinikinėje praktikoje būtina rasti optimalių sprendimų, kurie užtikrintų paciento gyvenimo būdo pokyčius, pagerintų vaistų vartojimą bei sumažintų jo širdies ir kraujagyslių ligų įvykių riziką.

3. METODIKA

Šis tyrimas atliktas prospektyviaja ($n = 34$) ir retrospektyviaja ($n = 72$) metodika. Tyrimas buvo atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose. Buvo gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą (Nr. 158200-18/3-1011-511).

Į prospektyviają tyrimo dalį buvo įtraukiami tiriamieji, sergantys rezistentiška arterine hipertenzija, jeigu:

- Praėjus ne mažiau kaip vienam mėnesiui po medikamentinio gydymo korekcijos, nepavyko pasiekti tikslinio arterinio kraujospūdžio. Šių tiriamųjų stebėseną truko šešis mėnesius nuo įtraukimo momento. Ši grupė toliau tekste aprašoma kaip medikamentinės gydymo korekcijos grupė (MED).
- Ne seniau kaip prieš 48 mėnesius buvo atlikta perkateterinė simpatinė inkstų arterijų denervacija.

Retrospektyviojoje tyrimo dalyje buvo analizuojami stebėsenos duomenys tiriamųjų, kuriems atlikta perkateterinė simpatinė inkstų arterijų denervacija (SIAD) Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose (2012–2017 metais). Šių tiriamųjų duomenys buvo palyginti su prospektyviosios tyrimo dalies duomenimis analogišku stebėjimo laikotarpiu (nuo įtraukimo iki šešto mėnesio). Ši grupė toliau tekste aprašoma kaip SIAD grupė.

Prieš įtraukiant į tyrimą visi tiriamieji pasirašė asmens informavimo ir asmens sutikimo formą.

Tiriamieji, kurie buvo įtraukiami į tyrimą, buvo apklausti ir jų nuasmeninti sveikatos istorijos duomenys buvo kaupiami specialiai tyrimui sukurtoje duomenų bazėje. Buvo renkami klinikinio ištyrimo, epidemiologiniai, laboratorinių ir instrumentinių tyrimų duomenys.

Retrospektyviosios dalies įtraukimo į tyrimą ir stebėsenos protokolą sukūrė darbo vadovas profesorius Aleksandras Laucevičius ir dr. Andrius Berūkštis. Dr. A. Berūkštis 2012–2017 metais atliko šios tiriamosios grupės atranką, perkateterinę inkstų arterijų denervaciją bei stebėseną nuo įtraukimo iki 24 mėnesių po procedūros. Šios grupės tiriamųjų ištyrimą dėl miego apnėjos atliko disertantas Vytautas Juknevičius.

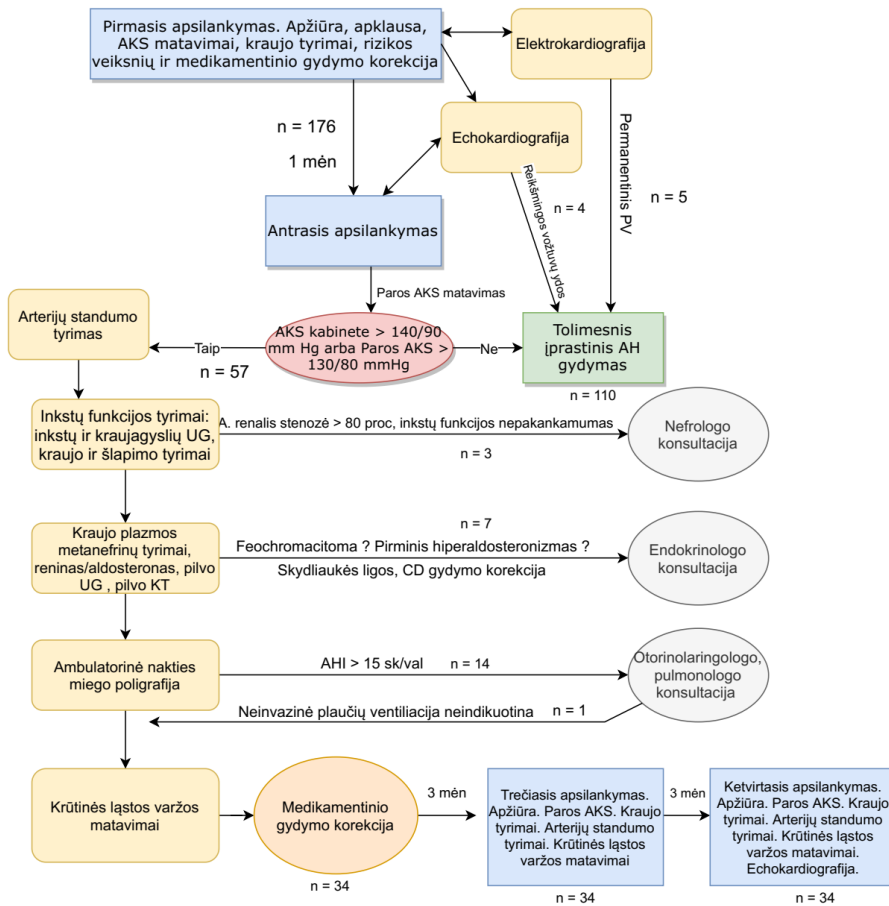
Prospektyviosios dalies įtraukimo ir stebėsenos protokolą sukūrė darbo vadovas profesorius Aleksandras Laucevičius ir disertantas Vytautas Juknevičius. Tiriamųjų atranką, stebėseną bei retrospektyviosios dalies tiriamųjų stebėseną nuo 24-ojo iki 48-ojo mėnesio po intervencinės procedūros savarankiškai atliko disertantas.

3.1. Įtraukimo į tyrimą protokolas

Prospektyviosios grupės (medikamentinės gydymo korekcijos, MED grupės) pacientai, kurie sirgo gydymui rezistentiška arterine hipertenzija arba kuriems buvo įtariama gydymui rezistentiška arterinė hipertenzija, buvo atsiųsti ambulatorinei gydytojo kardiologo konsultacijai į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikas. Pirmojo apsilankymo metu buvo atliekama paciento apklausa, išsiaiškinami rizikos veiksniai ir sveikatos istorija. Buvo skiriamas ypatingas dėmesys šiuo metu vartojamiems antihipertenziniams medikamentams, jų vartojimo režimui, anksčiau vartotiems medikamentams ir priežastims, kodėl jų vartojimas buvo nutrauktas. Taip pat buvo renkama informacija apie gretutines ligas ir joms gydyti skirtus medikamentus. Pirmojo apsilankymo metu, remiantis paciento sveikatos istorijos duomenimis, objektyvaus ištyrimo duomenimis bei atliktais laboratoriniais tyrimais, buvo sudaromas tolesnis planas dėl antrinės arterinės hipertenzijos.

Pirmojo apsilankymo metu pacientui buvo rekomenduojama gyvenimo būdo korekcija (valgomosios druskos mažinimas, vartojamo alkoholio kiekio sumažinimas, reguliarus fizinis aktyvumas, kūno masės mažinimas, paskatinimas mesti rūkyti). Pacientams taip pat buvo paaiškinama reguliaraus medikamentų vartojimo svarba, koreguojamas medikamentinis gydymas remiantis Europos kardiologų draugijos ir Europos hipertenzijos asociacijos 2013 ir 2018 metų rekomendacijomis [3, 141].

Antrasis pacientų apsilankymas buvo suplanuotas po vieno mėnesio. Jei pacientai laikėsi paskirto gydymo režimo, be standartinio klinikinio ištyrimo gydytojo kabinete, buvo atliekamas vidutinio paros arterinio kraujospūdžio matavimas. Jei pacientams, kuriems antrojo apsilankymo metu buvo nustatomas padidėjęs kraujospūdis gydytojo kabinete ($> 140/90$ mm Hg) ir / arba vidutinis paros kraujospūdis viršijo $130/80$ mm Hg ir jie atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus – jiems buvo siūloma dalyvauti biomediciniame tyrime. Jiems buvo paaiškintas tyrimų ir gydymo planas, galimos naudos ir rizikos. Jeigu pacientas sutiko dalyvauti tyrime, jis pasirašė asmens informavimo ir asmens sutikimo formą. Atsisakiusiems buvo teikiamos įprastinės sveikatos priežiūros paslaugos. Pacientų atrankos schema pavaizduota 2 pav.



2 pav. Prospektyvinės grupės pacientų atrankos ir ištyrimo dėl antrinės hipertenzijos schema. AH – arterinė hipertenzija, AHI – apnėjų – hipopnėjų indeksas, AKS – arterinis kraujospūdis, CD – cukrinis diabetas, KT – kompiuterinė tomografija, UG – ultragarsinis tyrimas.

Retrospektyviosios grupės (perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos – SIAD) tiriamieji buvo pacientai, sergantys rezistentiška arterine hipertenzija, kuriems ne seniau kaip prieš 48 mėnesius VUL SK buvo atlikta simpatinė perkateterinė inkstų arterijų denervacija. Jie telefonu buvo pakviesti gydytojo kardiologo konsultacijai į VUL SK. Visi tiriamieji pasirašė naujas asmens informavimo ir asmens sutikimo formas dėl dalyvavimo biomediciniame tyrime. Vizito metu buvo renkama medicininė anamnezė, atliekamas įprastinis klinikinis ištyrimas, atliekami ambulatorinio paros arterinio kraujospūdžio ir arterijų standumo matavimai. Taip pat, prireikus,

buvo koreguojamas medikamentinis gydymas, skiriami pakartotiniai vizitai, kitų specialistų konsultacijos.

Prospektyviojoje tyrimo dalyje iš 176 pacientų, dalyvavusių atrankoje, į pagrindinę tyrimo grupę buvo įtraukti 34 tiriamieji. Dažniausios neįtraukimo į tyrimą priežastys buvo pseudorezistentiška hipertenzija, permanentinis prieširdžių virpėjimas ir sunki miego apnėja (kai apnėjų – hipopnėjų indeksas $AHI > 15$ sk./val.). Į šią grupę taip pat nebuvo įtraukti pacientai, kuriems nustatyta antrinė hipertenzija, arba atsisakę tolesnio tyrimo arba tie pacientai, kurie neįvykdė tyrimo protokole numatytų tyrimų. Retrospektyviojoje grupėje, praėjus 48 mėnesiams, į galutinę duomenų analizę pateko 49 tiriamieji iš 73 pacientų, kuriems buvo atlikta simpatinės inkstų arterijų denervacijos procedūra.

3.2. Ištirimas dėl antrinių arterinės hipertenzijos priežasčių

Tiriamieji, patekę į prospektyvinę tyrimo grupę, buvo tiriami dėl antrinių hipertenzijos priežasčių.

Siekiant ekskliuduoti inkstų parenchimos ligas visiems tiriamiesiems buvo atliktas serumo kreatinino ir kalio koncentracijų nustatymas, vertinamas ambulatoriškai atliktas šlapimo tyrimas, ultragarsinis tyrimas siekiant vizualizuoti inkstų bei antinksčių morfologiją. Taip pat visiems tiriamiesiems, jeigu prieš tai nebuvo atliktas, buvo atliekamas ultragarsinis inkstų kraujagyslių dvigubas skenavimas siekiant atmesti inkstų kraujagyslių patologiją. Jei dėl blogos ultragarsinio vaizdo kokybės nepavyko įvertinti pirmiau minėtų tyrimų, buvo atliekama pilvo kompiuterinė tomografija angiografijos režimu. Nustačius reikšmingą inkstų arterijų stenozę (> 80 proc.) ar inkstų ligos pablogėjimą – dėl tolesnės gydymo taktikos pacientai buvo siunčiami gydytojo nefrologo konsultacijai ($n = 3$).

Tiriamieji buvo apklausiami dėl miego apnėjai būdingų simptomų. Jie užpildė Epworth mieguistumo klausimyną, kuriame nurodytos aštuonios situacijos, ir pažymėjo tikimybę užmigti. Nepaisant miego apnėjos tikimybės klausimyne, visiems buvo atliktas ambulatorinis nakties miego poligrafijos tyrimas. Jei šio tyrimo metu apnėjų ir hipopnėjų indeksas (AHI) viršijo 15 kvėpavimo įvykių per valandą – tiriamieji buvo siunčiami gydytojo otorinolaringologo bei pulmonologo konsultacijoms dėl miego apnėjos gydymo. Pastarieji pacientai tolesnėje tyrimo atrankoje nedalyvavo. Taip pat į tolesnį tyrimo etapą nebuvo įtraukti pacientai, kurie jau buvo gydomi neinvazinės plaučių ventiliacijos prietaisais. Visi kiti tiriamieji, kurių $AHI < 15$ (sk./val.) arba kuriems po pulmonologo konsultacijos nebuvo indikacijų specifiniam miego apnėjos gydymui – toliau dalyvavo tyrime ($n = 1$).

Šios grupės pacientų ištyrimas dėl pirminio hiperaldosteronizmo buvo kompliktuotas. Kadangi nebuvo įmanoma užtikrinti standartizuotų kraujo paėmimo ir interpretacijos sąlygų pagal galiojantį gydymo įstaigos protokolą [142], įvertinus ligos paplitimą ir galimas rizikas, aldosterono ir renino koncentracijos plazmoje tyrimai visiems pirminiams pacientams nebuvo atliekami. Pagrindinės priežastys, kodėl neatlikome šio tyrimo rutiniškai:

- Kraujas turi būti paimamas ryte 8–10 val.
- Būtinybė padidinti valgomosios druskos kiekį maiste.
- Antihipertenzinių vaistų nutraukimas labai didelės kardiovaskulinės rizikos pacientams (išskyrus alfa blokatorius ir nedihidropiridininius kalcio kanalų blokatorius).
- Medikamentinio gydymo keitimas iškreiptų tolesnio tyrimo pagal protokolą eigą.

Jei vėliau atliktuose vaizdiniuose tyrimuose (inkstų ir antinksčių ultragarsiniame ar pilvo kompiuterinės tomografijos tyrime) buvo nustatyta pakitimų, būdingų šiai antinksčių patologijai, ir buvo didelė anamnstinė ir klinikinė šios patologijos tikimybė – šie pacientai buvo siunčiami gydytojo endokrinologo konsultacijai, pirminio hiperaldosteronizmo diagnozės patikslinimui.

Tiriamiesiems buvo atliekamas kraujo plazmos laisvųjų metanefrinų ir normetanefrinų koncentracijos nustatymas, jei jie buvo jaunesni nei 40 metų arba jiems pasireiškė klasikiniai feochromocitoma būdingi požymiai: dažno širdies plakimo pojūčiai ir prakaitavimas, stiprūs galvos skausmai ar labai staigūs ir dideli kraujospūdžio svyravimai bei dažnos hipertenzinės krizės. Jei, atlikus kraujo tyrimą, nustatytas padidėjęs laisvųjų metanefrinų kiekis, tiriamieji buvo siunčiami gydytojo endokrinologo konsultacijai dėl feochromocitomos ar paragangliomos diagnozės patikslinimo. Šioms diagnozėms nepasitvirtinus – pacientai toliau dalyvavo tyrime, jei diagnozė nebuvo nei paneigta, nei patvirtinta (paskirtas stebėjimas) – tokie pacientai toliau tyrime nedalyvavo, jiems buvo teikiamos įprastinės paslaugos.

3.3. Įtraukimo į tyrimą kriterijai

- Vyrai ir moterys, kurių amžius > 18 metų.
- Asmenys, suprantantys lietuviškai ir galintys skaityti ir pasirašyti asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo formą lietuvių kalba.
- Pacientai, kuriems įtariama rezistentiška arterine hipertenzija, kriterijai: gydant trimis ir daugiau vaistų (iš kurių vienas diuretikas) sistolinis AKS išlieka ≥ 140 mm Hg, o diastolinis > 90 mm Hg gydymo įstaigoje, arba

paros AKS > 130/80 mm Hg, kai praėjęs 1 mėnuo po gydymo korekcijos specializuotame padalinyje hipertenzijai gydyti.

- Perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos procedūra buvo atlikta 24–48 mėnesių laikotarpiu iki įtraukimo. Šis kriterijus taikomas tik retrospektyvinei grupei.

3.4. Neįtraukimo į tyrimą kriterijai

1. Diagnozuota antrinė AH, kuri gali būti gydoma kitais būdais.
2. Pacientai po inkstų transplantacijos arba gydomi hemodializėmis.
3. Hemodinamiškai reikšmingos širdies vožtuvų ydos, kai hipotenzija būtų pavojinga gyvybei.
4. Bradikardija, kai širdies susitraukimų dažnis mažesnis nei 50 k./min.
5. Permanentinis prieširdžių virpėjimas.
6. Sunkios gretutinės ligos: aktyviai gydomos onkologinės ligos, sepsis, autoimuninės ligos, patvirtintos alerginės reakcijos medikamentams.
7. Nėštumas arba žindymas.
8. Tiriamasis dalyvauja kitame medicinos prietaiso arba vaistinio preparato tyrime.
9. Akivaizdus gydymo režimo nesilaikymas.

3.5. Stebėsenos protokolai

Prospektyviosios grupės (MED) pacientai, kurie atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus ir pasirašė sutikimo dalyvauti tyrime formą, buvo papildomai tiriami. Jei tiriamajam nebuvo atlikta perkateterinė inkstų arterijų denervacija, buvo atliekami kraujospūdžio matavimai gydytojo kabinete, vidutinio paros arterinio kraujospūdžio matavimas, elektrokardiograma, ramybės echokardiografija, arterijų standumo tyrimas aplanacinės tonometrijos būdu, krūtinės ląstos varžos matavimai, nakties miego poligrafija, inkstų arterijų tyrimas, kraujo tyrimai. Pagal pokyčius šių tyrimų radiniuose buvo koreguojamas antihipertenzinis gydymas.

Praėjus trims ir šešiams mėnesiams po įtraukimo, buvo kartojama tiriamojo apžiūra, apklausa, skiriami papildomi tyrimai, jei jiems atsirado medicininių indikacijų. Taip pat buvo peržiūrimas tiriamojo vartojamų vaistų režimas, jo laikymasis. Prireikus vartojami medikamentai buvo koreguojami. Tyrimo procedūrų tvarkaraštis pateiktas 1 lentelėje.

1 lentelė. Tyrimo procedūrų tvarkaraštis prospektyvinėje tyrimo grupėje.

| | Tyrimo pradžia | Po 3 mėnesių | Po 6 mėnesių |
|--|----------------|--------------|--------------|
| Sutikimo forma | X | – | – |
| Anamnezė, rizikos veiksniai | X | – | – |
| Objektyvus paciento tyrimas (AKS, ŠSD ir kt.) | X | X | X |
| Kraujo tyrimai | X | X | X |
| Elektrokardiograma | X | X | X |
| Ramybės echokardiografija | X | | X |
| Krūtinės ląstos varžos matavimai | X | X | X |
| Nakties miego poligrafija, Epworth mieguistumo klausimynas | X | – | – |
| Inkstų arterijų ultragarsinis tyrimas | X | – | – |
| Anketinė apklausa (MMAS – 4) | X | – | X |
| Arterijų standumo tyrimas aplanacinės tonometrijos metodu | X | X | X |
| Periferinio arterinio kraujospūdžio stebėjimas 24 val. | X | X | X |

Jei prospektyviosios grupės tiriamajam prieš 48 mėnesius buvo atlikta perkaterinė simpatinė inkstų arterijų denervacija, toks tiriamasis pasirašė sutikimo dalyvauti tyrime formą. Buvo atliekama įprastinė tiriamojo apklausa ir apžiūra, kraujospūdžio matavimai gydytojo kabinete, vidutinio paros arterinio kraujospūdžio matavimas, arterijų standumo tyrimas aplanacinės tonometrijos būdu ir kiti tyrimai esant medicininėms indikacijoms.

3.5.1. Arterinio kraujospūdžio matavimas gydytojo kabinete

Arterinio kraujospūdžio matavimai atlikti remiantis 2013 ir 2018 metų Europos kardiologų draugijos ir Europos hipertenzijos asociacijos arterinės

hipertenzijos gydymo gairėmis [3, 141]. Matavimai atlikti naudojant anaeroidinį manometrą, kuris reguliariai kalibruojamas kas šešis mėnesius, ir stetofonendoskopą. Matavimai atliekami tiriamajam ramiai pasėdėjus kambario temperatūroje bent 5 minutes, manžetė uždedama žasto srityje širdies lygyje. Manžetė išpučiama, kol išnyksta pulsas žasto arterijos projekcijoje + 30 mm Hg. Atleidus slėgį manžetėje, stetofonendoskopu ties *a. brachialis* registruojamas I ir V Korotkovo garsai, atitinkamai sistolinis ir diastolinis arterinis kraujospūdis. Atliekami trys arterinio kraujospūžio matavimai, kas 1–2 minutes, esant skirtumui tarp matavimų – apskaičiuojamas ir užrašomas matavimų vidurkis [143]. Jei pirmojo vizito metu nustatomas arterinio kraujospūžio skirtumas tarp rankų > 10 mm Hg, toliau matuojama ir vertinama toje rankoje, kurioje buvo nustatytas didesnis arterinis kraujospūdis. Iš viso atliekami trys arterinio kraujospūžio matavimai, o dokumentuojamas vidurkis.

3.5.2. Elektrokardiograma

Elektrokardiografinis (EKG) tyrimas buvo atliekamas kiekvienam tiriamajam atvykus į ambulatorinę kardiologo konsultaciją daugiakanaliu elektrokardiografu *Pagewriter Trim III EKG (Philips, Olandija)*. Buvo vertinamos standartinės I, II, III derivacijos, sustiprintos unipolinės galūnių aVR, aVL, aVF derivacijos, unipolinės krūtininės V 1, V 2, V 3, V 4, V 5, V 6 derivacijos.

3.5.3. Ramybės echokardiografija

Echokardiografinis tyrimas buvo atliktas visiems tiriamiesiems, gulint ant kairiojo šono, naudojant ultragarsinį aparatą GE Vivid 7 (*GE Healthcare, New York, JAV*) ir 1,0–5,0 MHz daviklį. Echokardiografiniai vaizdai buvo išsaugoti duomenų bazėje. Įprastiniai echokardiografiniai matavimai atlikti pagal 2015 metų Amerikos echokardiografijos asociacijos ir Europos širdies ir kraujagyslių vaizdinių tyrimų asociacijos parengtas širdies ertmių matavimo rekomendacijas [144]. Visiems tiriamiesiems širdies ritmas buvo sinusinis. Tyrimo metu vertinti: kairiojo skilvelio (KS) ir kairiojo prieširdžio (KP) morfometriniai matavimai; sistolinės ir diastolinės kairiojo skilvelio funkcijos parametrai. KS ir KP morfometrija vertinta priekrūtinkaulinės ilgosios KS ašies echokardiografiniuose vaizduose. Matuoti parametrai:

- KS dd – kairiojo skilvelio diastolinis skersmuo (cm),
- TSP d – tarpkilvelinės pertvaros storis diastolėje (cm),
- KSUS d – kairiojo skilvelio užpakalinės sienelės storis diastolėje (cm),

- KP priekinis – užpakalinis ilgis (cm) sistolės pabaigoje.

Vertinant viršūninius keturių ir dviejų ertmių vaizdus, taikant Simpsono diskų sumos metodą, išmatuotas KP tūris (ml) sistolės pabaigoje. Visuminė KS sistolinė funkcija vertinta pagal dviejų pjūvių Simpsono diskų sumos metodą, apskaičiuojant KS išstūmio frakciją (IF): $IF \text{ (proc.)} = \frac{\text{KS galinis diastolinis tūris (ml)} - \text{KS galinis sistolinis tūris (ml)}}{\text{KS dd}} \times 100$. Taikytos formulės išvestiniams dydžiams apskaičiuoti:

- Miokardo masės indeksas (MMI) (g/m^2) = $0,8 \times (1,04[\text{KS dd} + \text{TSPd} + \text{KSUS d}]^3 - (\text{KS dd})^3) + 0,6/\text{kūno paviršiaus plotas}$.
- Santykinis sienelių storis (SSS) = $\text{TSP d} + \text{KSUS d}/\text{KS dd}$.
- KS indeksas (cm/m^2) = $\text{KS dd} / \text{kūno paviršiaus plotas}$; KP tūrio indeksas (ml/m^2) = $\text{KP tūris} / \text{kūno paviršiaus plotas}$.

Vertinant apskaičiuotus KS miokardo masės indeksą ir santykinį sienelės storį, išskirti keturi KS geometrijos tipai:

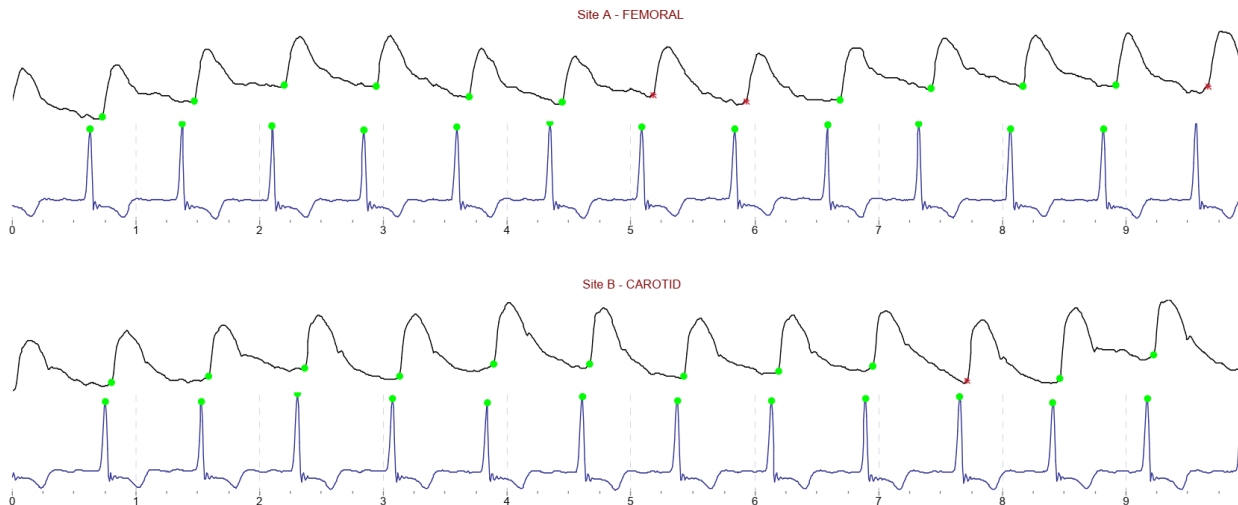
- Norma: normali KS miokardo masė (MMI moterims $< 95 \text{ g/m}^2$, vyrams $< 115 \text{ g/m}^2$) ir $\text{SSS} < 0,42$.
- Koncentrinė remodeliacija: normali KS miokardo masė ir $\text{SSS} \geq 0,42$.
- Koncentrinė hipertrofija: padidėjusi KS miokardo masė (MMI moterims $\geq 95 \text{ g/m}^2$, vyrams $\geq 115 \text{ g/m}^2$) ir $\text{SSS} \geq 0,42$.
- Ekscentrinė hipertrofija: padidėjusi KS miokardo masė (MMI moterims $\geq 95 \text{ g/m}^2$, vyrams $\geq 115 \text{ g/m}^2$) ir $\text{SSS} < 0,42$.

Diastolinei KS funkcijai vertinti iš keturių kamerų viršūninio echokardiografinio vaizdo registruota tėkmė per dviburį vožtuvą, nustatant pulsinio doplerio kontrolinį tūrį ties atsidariusio vožtuvo burių kraštais. Matuoti šie rodikliai: E – maksimalus ankstyvojo KS diastolinio prisipildymo tėkmės greitis (cm/s); A – maksimalus vėlyvojo KS diastolinio prisipildymo tėkmės greitis (cm/s); E Dec laikas – ankstyvojo diastolinio prisipildymo tėkmės lėtėjimo laikas (ms); apskaičiuotas E ir A santykis. Audinių dopleriu pamatuoti pertvarinis ir šoninis dviburio vožtuvo žiedo judesio greičiai: e' – maksimalus dviburio vožtuvo žiedo judesio greitis ankstyvo prisipildymo fazėje (cm/s); a' – maksimalus dviburio vožtuvo žiedo judesio greitis prieširdžių kontrakcijos metu (cm/s). Papildomai apskaičiuotas pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas pagal *Nagueh* formulę: esant sinusiniam ritmui ir normosistolijai – $1,24 \times (E/e'_{\text{lat}}) + 1,9 \text{ mm Hg}$; esant sinusinei tachikardijai – $1,47 \times (E/e'_{\text{lat}}) + 1,55 \text{ mm Hg}$.

Normali diastolinė KS funkcija ir jos sutrikimas vertintas pagal 2016 metų Europos kardiologų draugijos ūminio ir lėtinio ŠN diagnostikos ir gydymo rekomendacijas [145]. Normali KS diastolinė funkcija nustatyta esant $E/A > 1,0$ ir $e'_{med} \geq 8$ cm/s ir $e'_{lat} \geq 10$ cm/s.

3.5.4. Arterijų standumo ir centrinio arterinio kraujospūdžio tyrimas aplanacinės tonometrijos metodu

Arterijų standumui ir centriniam kraujospūdžiui vertinti buvo naudojama „Sphygmocor“ (*ArtCor Medical*, Australija) aplanacinės tonometrijos sistema su didelio tikslumo pjezoelektrinių kristalų mikromanometru (*Millar®*, *Millar Instruments*, JAV). Surandamas stipininės, miego ir šlaunies arterijų pulsas ten, kur arterijos arčiausiai kūno paviršiaus ir remiasi į kietas anatomines struktūras – riešo, kaklo ir kirkšnies srityse. Šiose vietose tyrimo metu paeiliui uždedamas specialus aplanacinės tonometrijos pjezokristalų daviklis. Prieš pradėdant tyrimą centimetrine juostele kūno paviršiuje išmatuojami šie atstumai: tarp daviklio uždėjimo vietos bendrosios miego arterijos projekcijoje ir jungo duobės, jungo duobės ir daviklio uždėjimo vietos stipininės arterijos projekcijoje bei jungo duobės ir daviklio uždėjimo vietos šlaunies arterijos projekcijoje. Specialioje programinėje įrangoje suvedami paciento duomenys: ūgis, svoris, amžius, periferinis arterinis spaudimas ir išmatuoti atstumai. Paeiliui registruojama proksimalinės (t. y. bendrosios miego arterijos) ir distalinės paviršinės arterijos (t. y. stipininės ir šlaunies arterijų) pulsinės bangos kreivės. Spaudimo ir pulsinio tūrio kreivės kiekvienos matavimų serijos metu registruojamos 20 sekundžių ir kiekvieno matavimo rezultatai suvidurkinami. Gauti duomenys analizuojami, apskaičiuojami arterijų standumo rodikliai: miego–šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis, augmentacijos indeksas, centrinis arterinis kraujospūdis ir centrinis pulsinis spaudimas. Apskaičiuoti rodikliai įvertinami atsižvelgiant į literatūroje pateiktas ir aparato programinėje įrangoje integruotas nuo amžiaus ir lyties priklausomas normines vertes [146]. *SphygmoCor* programinė įranga matavimų rezultatus leidžia analizuoti ir išsaugoti duomenų bazėse. *SphygmoCor* programos darbiniai langai pavaizduoti 3 pav.

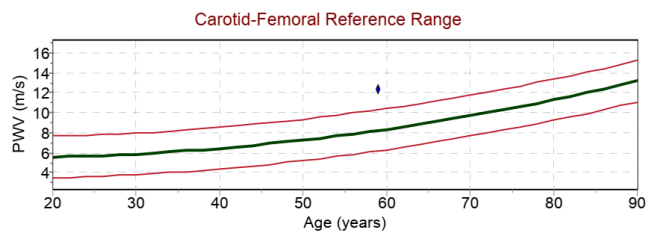


PULSE WAVE VELOCITY CALCULATION

| Site A-B | MeanT(ms) | SD(ms) | N | HR(bpm) |
|----------|-----------|--------|----|---------|
| ECG-FEM | 98,7 | 2,2 | 10 | 81 |
| ECG-CAR | 55,1 | 2,4 | 11 | 78 |
| FEM-CAR | 43,5 | 3,2 | | |

Pulse Wave Velocity (m/s) = $12,3 \pm 0,9$

FEM-CAR PTT SD = 7,5 %



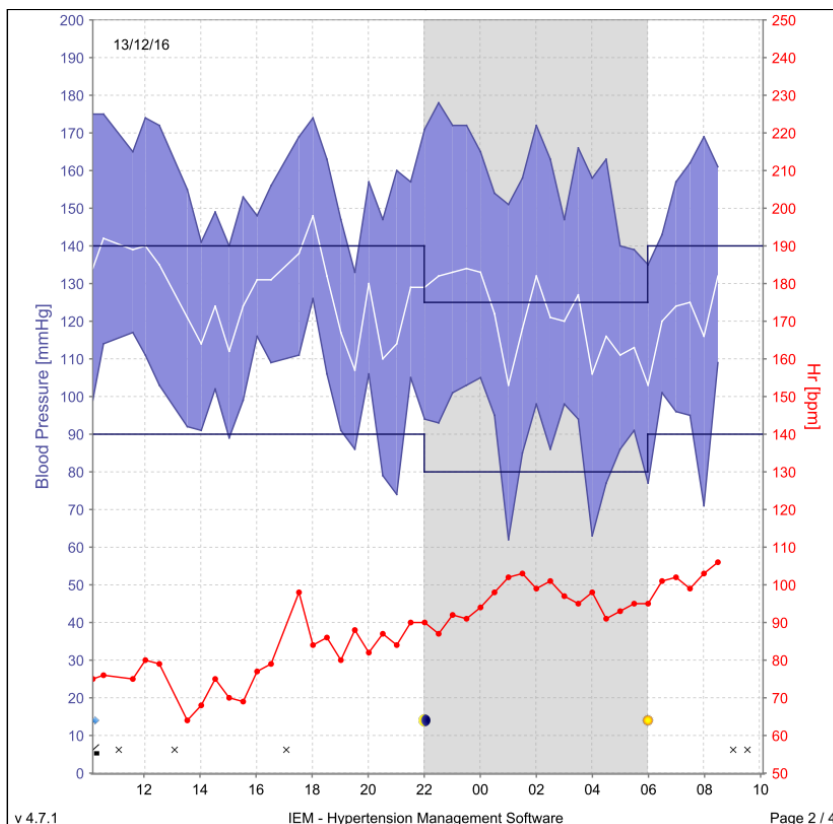
AtCor Medical SCOR-CvMS 9 (02488) 130 DENERVACIJA MM3 - [PV] 22 Bir 2017

3 pav. Pulsinės bangos greičio miego–šlaunies arterijose (PBGmš) (angl. pulse wave velocity, m/s) matavimai SphygmoCor aparatu. Paveiksle pavaizduotas padidėjęs PBGmš, reiškiantis padidėjusį kraujagyslių standumą.

3.5.5. Paros arterinio kraujo spaudimo stebėjimas

24 valandų ambulatorinis arterinio kraujospūdžio stebėjimas atliktas naudojant aparatą *Mobil-o-graph 24 h PWA monitor (Industrielle Entwicklung Medizintechnik und Vertiebsgesellschaft bh, Vokietija)*, kuris oscilometrinio metodu apskaičiuoja sistolinį ir diastolinį kraujospūdį, širdies susitraukimų dažnį, centrinį arterinį kraujospūdį. Prietaisą sudaro dėžutė su technine ir programine įranga, žarnele sujungta su manžete (manžetės dydis parenkamas pagal tiriamąjį pacientą). Šiuo prietaisu nustatomas momentinis sistolinis arterinis kraujospūdis nuo 60 iki 290 mm Hg ir diastolinis kraujospūdis nuo 30 iki 190 mm Hg, paklaida 3 mm Hg. Nustatomas širdies susitraukimų dažnis nuo 30 iki 240 k./min. Kraujospūdžio matavimai atliekami 2–4 kartus per valandą.

Uždėjus manžetę žasto lygyje, atliekamas kontrolinis arterinio kraujospūdžio matavimas, kuris palyginamas su matavimu, atliktu aneroidiniu manometru. Jei atlikus matavimus sistolinis ar diastolinis arterinis kraujospūdis skiriasi 5 ir daugiau mm Hg, pakoreguojama manžetės padėtis ir pakartojamas matavimas. Pritvirtinus manžetę, dėžutė su technine įranga pritvirtinama juosmens srityje. Atliekant paros arterinio kraujospūdžio matavimą, prašoma, kad tiriamasis užsiimtų kasdiene veikla. Taip pat tiriamasis tyrimo metu turi pildyti dienyną ir jame pažymėti pasikeitusią savijautą, atsiradusius nusiskundimus. Prasidėjus manžetės išpūtimui pacientas turi sustoti ir pasistengti nejudinti rankos. Prietaisas nuimamas kitą dieną, tuo pačiu metu. Nuėmus prietaisą duomenys perkeliama į kompiuterį, kur, naudojant specialią gamintojo įrangą („HMS CS analysis“) atliekama analizė. Apskaičiuojamas vidutinis paros AKS, vidutinis dienos AKS (dienos AKS pagal nustatytą protokolą skaičiuojamas laiko intervale nuo 6 iki 22 val.), vidutinis nakties AKS (nakties AKS pagal nustatytą protokolą skaičiuojamas laiko intervale nuo 22 iki 6 val.), atitinkamai apskaičiuojamas vidutinis paros ŠSD, vidutinis dienos ŠSD, vidutinis nakties ŠSD. Nustatomas minimalus ir maksimalus arterinis kraujospūdis ir širdies susitraukimų dažnis. Apskaičiuojamas dienos ir nakties arterinio kraujospūdžio santykis (angl. *dipping*), arterinio kraujospūdžio variabilumas. Paros kraujospūdžio ir širdies susitraukimų dažnio kreivė pavaizduota 4 pav.

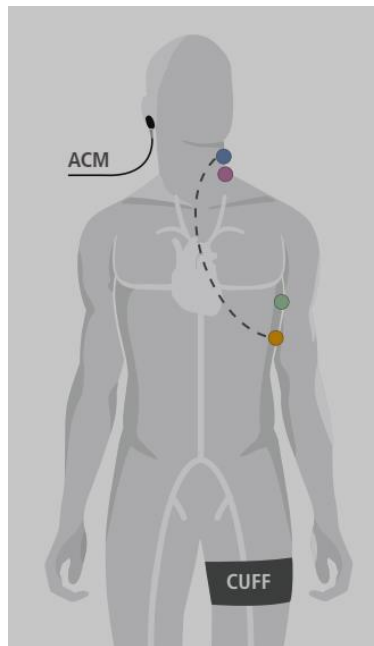


4 pav. Paros arterinio kraujospūdžio matavimų kreivė (violetine spalva, mm Hg), kurioje pavaizduotas kraujospūdžio nekritimas nakties metu (angl. non-dipping) ir kraujospūdžio padidėjimas gydymo įstaigoje (10–12 valandą ir kitos dienos 7–8 valandą). Raudona kreivė apačioje pavaizduotas širdies susitraukimų dažnis (k./min), išmatuotas kraujospūdžio matavimų metu.

3.5.6. Krūtinės ląstos varžos matavimai

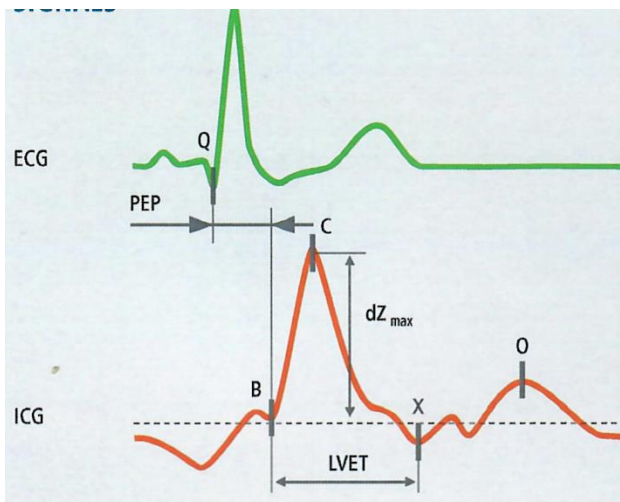
Krūtinės ląstos varžos matavimai atlikti naudojant prietaisą *CardioScreen 2000* (*Medizinische Messtechnik GmbH*, Vokietija). Tai vienas iš neinvazinių kraujotakos matavimo būdų. Tyrimas atliktas ambulatorinėmis sąlygomis, ryte 9–11 valandą, prieš tai tiriamajam ramiai pagulėjus 5 minutes. Metodas remiasi krūtinės ląstos elektrinės varžos pokyčiais, kintant kraujo tūriui ir greičiui krūtinėje aortoje ir stambiosiose arterijose. Tyrimo metu pacientui gulint ant nugaros, pritvirtinami elektrodai: 1) ties kairiąja išorine miego arterija; 2) ties kairiąja bendrąja miego arterija; 3) širdies viršūnės lygyje, ties vidurine pažastine linija. Uždedama oscilometrinė AKS matavimo manžetė ant kairiojo žąsto ir šlaunies bei pulsoksimetras ant kairiosios ausies spenelio (5 pav.). Pastarojo daviklio naudojimas ant ausies padeda sumažinti

padidėjusio arterijų standumo įtaką klaidingam X taško aptikimui impedanskardiogramoje (6 pav.). Tai buvo ypač svarbu tiriant asmenis, sergančius rezistentiška hipertenzija.



5 pav. Krūtinės ląstos varžos matavimuose naudojamų elektrodų uždėjimo padėtys. ACM (angl. arterial compliance modulation) – fotopletizmografinis daviklis, skirtas patikslinti X taškui impedanskardiogramoje. Iliustracija pateikta iš gamintojo tinklalapio, gavus sutikimą [147].

Tarp elektrodų susidaro elektros lankas, per kurį leidžiama silpna nuolatinė, pacientui neįjuntama 1,5 mA stiprio ir 86 kHz dažnio kintamoji elektros srovė. Taip užregistruojami krūtinės ląstos varžos kitimai, kurie sinchronizuojami su tiriamojo elektrokardiograma (6 pav.).



6 pav. Elektrokardiogramos (ECG) ciklo fazių ir impedanskardiogramos (ICG) ciklo ryšys. Q – elektrinės miokardo sistolės pradžia; B – aortos vožtuvo atsidarymas; C – maksimali kraujo tėkmė sistolėje; dZ_{max} – krūtinės ląstos varžos amplitudė; X – aortos vožtuvo užsidarymas; LVET (angl. left ventricular ejection time) – kairiojo skilvelio išvartymo laikas (intervalas tarp B ir X taškų). Iliustracija pateikta iš gamintojo tinklalapio, gavus sutikimą [147].

Remiantis gamintojo pateiktais algoritmais, apskaičiuojamas sistolinis tūris (ST, angl. *stroke volume*, SV, (L)):

$$ST = V_{EPT} * dZ_{max}/Z_0 * LVET,$$

čia V_{EPT} – krūtinės ląstos tūris, apskaičiuotas iš biometrinių tiriamojo duomenų – ūgio, kūno masės, amžiaus ir lyties;

dZ_{max} – krūtinės ląstos varžos kitimo amplitudė širdies ciklo metu;

Z_0 – pradinis krūtinės ląstos varžos dydis (kOhm);

LVET – kairiojo skilvelio išvartymo laikas (ms).

Kiti išvestiniai kraujotakos rodikliai apskaičiuojami remiantis sistoliniu tūriu, širdies susitraukimo dažniu, arteriniu kraujospūdžiu, kūno paviršiaus plotu. Sistolinis indeksas (SI) (L/m^2) apskaičiuojamas:

$$SI = ST * KPP,$$

čia ST – sistolinis tūris (L);

KPP – kūno paviršiaus plotas (m^2).

Minutinis širdies tūris (MŠT) (L/min) apskaičiuojamas:

$$MŠT = ST * ŠSD,$$

čia ST – sistolinis tūris (L);

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis (k./min).

Širdies indeksas (ŠI) ($L/min/m^2$) apskaičiuojamas:

$$ŠI = MŠT * KPP.$$

Sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas (SKP) ($\text{dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$) apskaičiuojamas:

$$\text{SKP} = 80 \times (\text{vAKS} - \text{CVS})/\text{MŠT},$$

čia 80 – konstanta, naudojama paverčiant matavimo vienetus iš Wood'o vienetų į SI sistemos vienetus: ($\text{mm Hg} \cdot \text{min}$)/L į $\text{dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5$);

vAKS – vidurinis arterinis kraujospūdis (mm Hg);

CVS – centrinis veninis spaudimas (mm Hg).

Sisteminis kraujagyslių pasipriešinimo indeksas (SKPI) ($\text{dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2$) apskaičiuojamas:

$$\text{SKPI} = 80 \times (\text{vAKS} - \text{CVS})/\text{ŠI}.$$

Skysčio kiekis krūtinės ąštoje (angl. TFC – *total fluid content*) tiesiogiai apskaičiuojamas iš krūtinės ąstos varžos dydžio. Visi pirmiau minėti rodikliai pateikiami grafiniu pavidalu (7 pav.), o hemodinaminis tiriamojo būklės vertinimas pateikiamas prietaiso monitoriuje (8 pav.).



7 pav. Krūtinės ąstos varžos matavimo prietaiso grafinis rezultatų pateikimas, įvertinant hemodinaminę tiriamojo būklę. Paveiksle pavaizduotas vazokonstriktinis hipertenzijos tipas.



8 pav. Krūtinės ląstos varžos matavimo prietaisas CardioScreen 2000 (Medizinische Messtechnik GmbH, Vokietija).

Pagal išmatuotus kraujotakos rodiklius tiriamuosius galima sugrupuoti [148]:

- **Vazokonstriktinis hipertenzijos tipas** – (didelis periferinis kraujagyslių pasipriešinimas $> 3650 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^5$, mažas širdies indeksas $< 2,5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$). Esant šiam kraujotakos tipui koreguojant medikamentinį gydymą didinamos šių vaistų grupių: AKFi, ARB ir kitų vazodilatatorių, dozės. Mažinamos BAB dozės.
- **Mišrus hipertenzijos tipas** (normalus ir didelis periferinis kraujagyslių pasipriešinimas – $3000\text{--}3650 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^5$, normalus širdies indeksas $2,5\text{--}4 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$). Esant mišriam hipertenzijos tipui, didinamos AKFi, ARB, vazodilatatorių, BAB, diuretikų dozės.
- **Hiperdinaminis / hipervoleminis hipertenzijos tipas** (mažas periferinis kraujagyslių pasipriešinimas $1600\text{--}3000 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^5$, didelis širdies indeksas $> 4 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$). Esant šiam kraujotakos tipui didinamos šių vaistų grupių dozės: KKB su neigiamu inotropiniu poveikiu (pvz., verapamilis), jei išlieka tachikardija – pridedama ar didinama BAB dozė. Hipervolemijai koreguoti pridedami diuretikai.

3.5.7. Ambulatorinė miego poligrafija

Ambulatorinis miego poligrafijos tyrimas atliktas *SOMNOscreen plus*TM aparatu (*SOMNOmedics GmbH*, Vokietija). Prieš tyrimą tiriamasis atvyksta į gydymo įstaigą, supažindinamas su tyrimo metodika. Tyrimas atliktas ambulatorinėmis sąlygomis, prietaisą uždedant 17–19 valandą vakare gydymo įstaigoje, dalyvaujant apmokytam medicinos personalui. Paskui tiriamasis išvyksta į namus, naktį miegą namuose.

Prietaisą sudaro dėžutė su technine ir programine įranga (9 pav.).

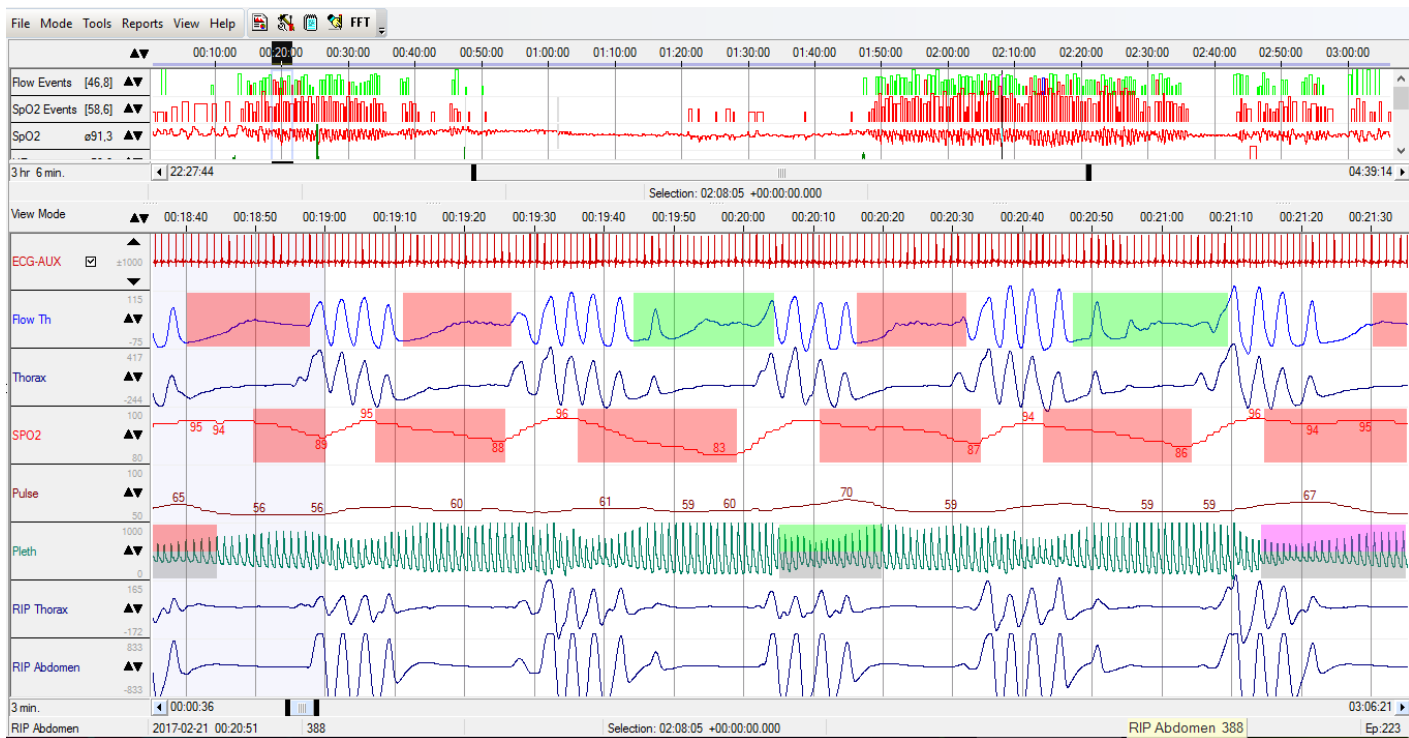


9 pav. Ambulatorinio miego poligrafo *SOMNOscreen plus* prietaiso dėžutė (*SOMNOmedics GmbH*, Vokietija).

Į atitinkamus dėžutės lizdus jungiami laidai su skirtingais davikliais, kurie registruoja trijų standartinių derivacijų elektrokardiogramą, pulsoksimetriją (fotopletizmografijos būdu), krūtinės ir pilvo judesius, oro srautus per nosį ir burną, kūno judesius. Tyrimo įrašas buvo pradėtas daryti automatiškai, 20.00 valandą, ir truko kol tiriamasis nuspaudė mygtuką ant prietaiso dėžutės. Po nakties miego tyrimo tiriamasis atvyko į gydymo įstaigą, kurioje buvo uždėtas prietaisas, ir medicinos personalas nuėmė daviklius nuo tiriamojo kūno, o tyrimo įrašą iš SD atminties kortelės perkėlė į kompiuterį, kuriame įrašyta gamintojo programinė įranga, skirta tyrimo analizei – *Domino Multidesk* (*SOMNOmedics GmbH*, Vokietija).

Tyrimas buvo vertinamas rankiniu būdu peržiūrint neapdorotus tyrimo duomenis, remiantis Amerikos miego medicinos akademijos (angl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) rekomendacijomis [149] ir Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis [150]. Tinkamai atlikta poligrafija buvo laikoma tada, kai registruotos bent 4 valandos techniškai tinkamo oro srauto ir pulsoksimetrijos įrašo įprastinio miego metu. Reikšmingu kvėpavimo įvykiu buvo laikomas deguonies

saturacijos kraujyje (SpO_2) sumažėjimas, didesnis negu 4 proc. ar lygus 4 proc. Suskaičiavus absoliutų kvėpavimo įvykių skaičių įrašė, naudojant programinę įrangą buvo apskaičiuojamas apnėjų ir hipopnėjų indeksas (AHI (sk./val.)) – kvėpavimo įvykių skaičius per 1 valandą nakties miego metu. Jei AHI neviršijo 5 sk./val., buvo laikoma, kad tiriamajam nėra miego apnėjai būdingų požymių. Jei AHI buvo 5–15 sk./val. intervale – buvo klasifikuojama kaip mažo laipsnio apnėja, AHI esant tarp 15–30 sk./val., būklė buvo klasifikuojama kaip vidutinio laipsnio miego apnėjos sindromas. Jei AHI buvo didesnis kaip 30 sk./val. – būklė buvo vertinama kaip sunki miego apnėja. AHI viršijant 15 sk./val., tiriamieji buvo papildomai siūsti gydytojo pulmonologo ir otorinolaringologo konsultacijoms dėl tolesnio ištyrimo ir gydymo. Nakties poligrafinio tyrimo, atlikto *SOMNOscreen plus*TM aparatu, darbinis analizės langas pavaizduotas 10 pav.



10 pav. SOMNO screen plus aparato darbinis langas. Paveiksle pavaizduoti centrinės miego apnėjos epizodai, lydimi deguonies išotininimo kraujyje kritimo > 4 proc (SpO2) ir kvėpavimo judesių išnykimo, SNS aktyvacijos. Fotopletizmografinės kreivės amplitudės sumažėjimas netiesiogiai parodo simpatinės nervų sistemos aktyvacijos sukeltą periferinę vazokonstrikciją. Paaiškinimai: ECG-AUX – EKG II standartinės derivacijos signalas; Flow-Th ir Thorax – oro srauto per nosies šnerves ir burnos ertmę kreivė; SpO2 – kraujo išotininimo deguonimi kreivė; Pulse – periferinis pulsas rankos piršte, išmatuotas fotopletizmografiniu būdu; Pleth – pulso fotopletizmografinė kreivė; RIP Thorax – krūtinės ląstos judesių kreivė; RIP Abdomen – pilvo judesių kreivė.

3.5.8. Anketinė apklausa: D. E. Morisky ir bendraautorių vaistų vartojimo taisyklių laikymosi klausimynas

Tiriamųjų asmenų įsitraukimui į medikamentinį gydymą tirti naudota į lietuvių kalbą išversta Morisky ir bendraautorių vaistų vartojimo režimo laikymosi skalė (MMAS-4) gavus autoriaus Morisky leidimą [151]. Lietuviška klausimyno versija pateikta 2 priede. Klausimyne buvo 4 teiginiai:

- „Kartais užmirštu išgerti vaistus“;
- „Kartais į tai, kad reikia išgerti vaistus, žiūriu neatsakingai“;
- „Kai pasijuntu geriau, kartais nustoju vartoti vaistus“;
- „Jeigu vartodamas vaistus pasijuntu prasčiau, kartais nustoju juos vartoti“.

Į šiuos teiginius buvo pateikti galimi 5 atsakymų variantai: „Visiškai sutinku“; „Sutinku“; „Nesutinku“; „Visiškai nesutinku“; „Nežinau“. Klausimynas buvo pildomas vieną kartą, įtraukimo į tyrimą metu.

3.5.9. Laboratoriniai kraujo tyrimai

- Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose atlikta:
- Lipidograma (bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-Ch), trigliceridų (TG) koncentracijų veniniame kraujyje nustatymas).
- Gliukozės koncentracijos kraujo plazmoje nevalgius nustatymas.
- B tipo natriuretino peptido (BNP) koncentracijos kraujo plazmoje nustatymas.
- Kreatinino koncentracijos kraujo serume nustatymas.
- Serumo elektrolitų (K^+ , Na^+ , Cl^-) nustatymas.
- Šlapimo rūgšties serume nustatymas (laboratorijos norma moterims – 155–357 $\mu\text{mol/L}$; vyrams – 208–428 $\mu\text{mol/L}$).

Dislipidemija nustatyta, kai bendrojo cholesterolio koncentracija buvo $> 5 \text{ mmol/l}$ arba MTL-Ch koncentracija buvo $> 3 \text{ mmol/l}$, arba DTL-Ch koncentracija $< 1,0 \text{ mmol/l}$ vyrams ir $< 1,2 \text{ mmol/l}$ moterims, arba TG $> 1,7 \text{ mmol/l}$.

3.6. Statistinė analizė

Statistinę analizę atlikome naudodami matematinės statistikos programų paketus: *R statistical software package Version 4.0.2* (© *The R Foundation for Statistical Computing*), *Rstudio Version 1.3.959* (© 2009–2021 *RStudio, Inc.*), *IBM SPSS Statistics V.23*, *G*Power V. 3.1.9.4 Universität Düsseldorf, Germany*, *The Jamovi project (2021) jamovi (Version 1.6)*

Intervalų ir santykio kintamuosius apibūdinome minimaliomis ir maksimaliomis reikšmėmis [Min; Max], vidurkais (*Mean*), jų standartiniais nuokrypiais (SD), medianomis (*Median*), pirmuoju (Q1) ir trečiuoju (Q3) kvartiliais, atstumu tarp šių kvartilių (IQR 75 proc.). Hipotezėms apie intervalinių kintamųjų skirstinio normalumą tikrinti naudoti Kolmogorovo–Smirnovio kriterijus ir Shapiro–Wilko kriterijus. Nesutampant testų rezultatams, remtasi Shapiro–Wilko kriterijumi (tinkamesnis mažoms imtims). Nominaliuosius kintamuosius apibūdinome jų kartotinumu ir procentu nuo atitinkamo imties pogrupio.

Statistiškai reikšmingai atitinkamų vardinių kintamųjų priklausomybei nustatyti naudojome chi kvadratu (χ^2) testą. Fišerio tikslusis kriterijus (angl. *Fisher's Exact test*) naudotas turint labai mažą atitinkamų rodiklių kartotinumą. Statistiškai reikšminga sąsaja konstatuota tada, kai p reikšmė buvo mažesnė už reikšmingumo lygmenį 0,05, pasikliautinis intervalas (PI) buvo skaičiuotas 95 proc. pasikliovimo lygmeniui.

Normaliai pasiskirsčiusių duomenų tarpusavio ryšiui nustatyti atliktas Pirsono (Pearson) koreliacijos testas; kitiems duomenims buvo skaičiuojamas Spirmeno rangų koeficientas (*Spearman's rank*). Ryšys tarp kintamųjų buvo vertinamas pagal koeficientų skaitinę išraišką: stiprus ($-1,0 \leq r \leq -0,7$ arba $0,7 \leq r \leq 1,0$), vidutinis ($-0,69 \leq r \leq -0,4$ arba $0,4 \leq r < 0,69$), silpnas ($-0,39 \leq r \leq -0,2$ arba $0,2 \leq r < 0,19$).

Pagal normalųjį skirstinį pasiskirsčiusiems intervaliniams kintamiesiems naudotas t testas nepriklausomoms imtims. Manno–Whitney U testas naudotas intervaliniams kintamiesiems dviejose nepriklausomose imtyse palyginti, kai skirstinys nėra normalusis. Kruskalio–Walliso testas yra Manno–Whitney U testo praplėtimas daugiau kaip dviem nepriklausomoms tiriamųjų grupėms palyginti ir naudotas intervaliniams kintamiesiems daugiau kaip dviejose nepriklausomose grupėse palyginti, kai skirstinys nėra normalusis. Kadangi dviejų grupių atveju Kruskalio–Walliso testo rezultatai sutampa su Manno–Whitney U testo rezultatais, dviejų ar daugiau nepriklausomų intervalinių arba ranginių kintamųjų imčių priklausomumui įvertinti naudojome Kruskalio–Walliso rangų sumų testą ir efekto dydį $\eta^2[H]$ (η^2 kvadratu, remiantis H statistika). Laikoma, kad kai $\eta^2[H]$ yra iš intervalo

(0,01–0,06), turime mažą efektą, kai iš intervalo [0,06–0,14), turime vidutinį efektą, ir kai $\text{eta}_2[H] \geq 0,14$, turime didelį efektą. Atitinkamų rodiklių įtakos prognozuoti arterinio kraujospūdžio korekcijai (< 140/90 mm Hg) po 6 mėnesių sudarytas dvinarės logistinės regresijos modelis. Logistinė regresija išreiškiama lygtimi:

$$z = \ln \left(\frac{p}{1-p} \right) = \beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \dots + \beta_n X_n,$$

čia p reiškia tikimybę nustatyti ar turėti tam tikrą požymį (šiuo atveju – p tikimybė, kad AKS po šešių mėnesių bus < 140/90 mm Hg); β_0 – laisvasis narys (poslinkis ordinačių ašyje); $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$ – regresinės lygties koeficientai, apskaičiuojami pagal tyrimo imties duomenis, rodantys kintamųjų pokyčius; X_1, X_2, \dots, X_n – nepriklausomieji kintamieji.

Modelių, paremtų daugianarėmis logistinėmis lygtimis, tinkamumo duomenims (tikslumo) įvertinimui naudojome tokius rodiklius:

- Craggo–Uhlerio ir McFaddeno determinacijos koeficientus.
- Kappa koeficientą, taikomą dviejų ekspertų (mūsų atveju aklas spėjimas ir taikant modelį gautas rezultatas), vertinančių tą patį objektą ar reiškinį, išvadų suderinamumui nustatyti.

Diagnostinių tyrimų prognostiniai rodikliai apskaičiuoti pagal formules:

- Jautrumas = teisingai teigiami atvejai / (teisingai teigiami atvejai + klaidingai neigiami atvejai) \times 100.
- Specifiškumas = tikrai neigiami / (klaidingai teigiami + teisingai neigiami) \times 100.
- Teigiama prognostinė vertė = teisingai teigiami / (teisingai teigiami + klaidingai teigiami) \times 100.
- Neigiama prognostinė vertė = teisingai neigiami / (klaidingai neigiami + teisingai neigiami) \times 100.
- Tikslumas = (teisingai teigiami + teisingai neigiami) / (visi atvejai) \times 100.
- Teigiamas tikėtinumo santykis = jautrumas / (1 – specifiškumas).
- Neigiamas tikėtinumo santykis = (1 – jautrumas) / specifiškumas.

Statistiškai reikšmingoms / nereikšmingoms priklausomybėms tarp esamų ir taikant modelį gautų rezultatų nustatyti naudojame McNemaro testą.

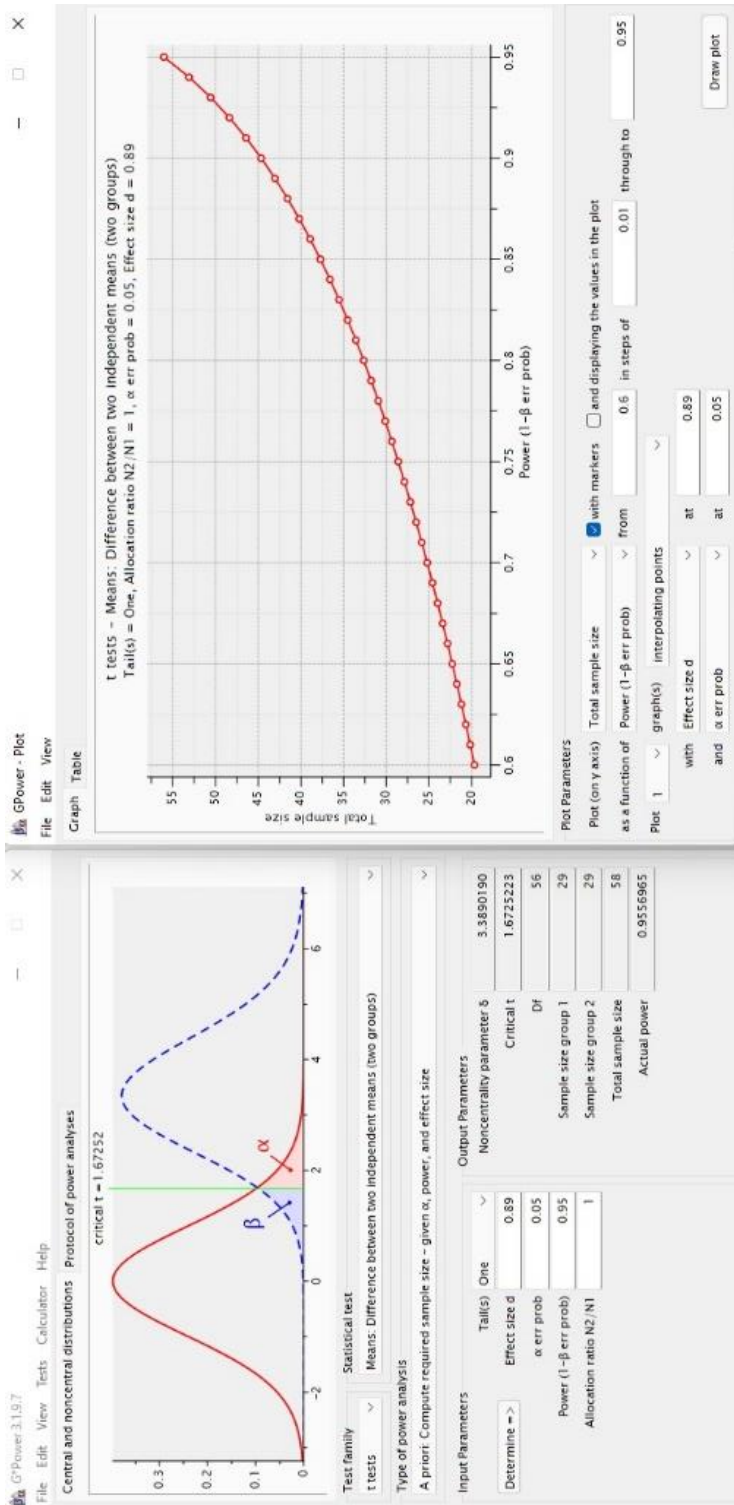
Nustatyto modelio klasifikavimo efektyvumą vertiname ROC (angl. *Receiver Operating Characteristics*) kreive. ROC kreivė vertinta pagal šiuos kriterijus: plotas po kreive (AUC): 0,90–1,0 = puikus tyrimas, 0,80–0,90 = geras, 0,70–0,80 = patenkinamas, 0,60–0,70 = prastas, 0,50–0,60 = blogas.

Skaičiuodami standartinės klaidas taikėme maksimalios tikimybės įvertinimo (MLE) metodą. Ryšiai tarp nominaliųjų kintamųjų įvertinti kaip

statistiškai reikšmingi, kai statistinių testų reikšmingumas $\alpha = 0,05$ (p reikšmė $< 0,05$) ir statistinių testų galia $1-\beta = 0,8$.

3.6.1. Imties dydžio skaičiavimas

Skaičiavimai atlikti Dusseldorf universiteto statistine programa *G*Power* 3.1.9.7 [152] Remiantis retrospektyviosios grupės arterinio kraujospūdžio matavimo duomenimis (vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu), tyrime siekiame aptikti reikšmingą paros vidutinio sistolinio AKS sumažėjimą iki mažesnio nei 140 mm Hg. Norint aptikti šį skirtumą prospektyviojoje grupėje, I tipo klaida (α) pasirenkama 0,05, II tipo klaida (β) 0,2. Imant statistinio testo reikšmingumo lygmenį $\alpha = 0,05$, statistinio testo galią $1-\beta = 0,80$, reikalingas imties dydis, leidžiantis nustatyti 0,89 efekto dydį, yra 29 pacientai. Turint $\alpha = 0,05$, statistinio testo galią $1-\beta = 0,8$, reikalingas imties dydis, leidžiantis nustatyti 0,8 efekto dydį, yra 58 pacientai.



11 pav. Imties dydžio skaičiavimas.

4. REZULTATAI

4.1. Perkateterinės inkstų arterijų denervacijos grupės ir medikamentinės grupės rezultatai šešių mėnesių laikotarpiu

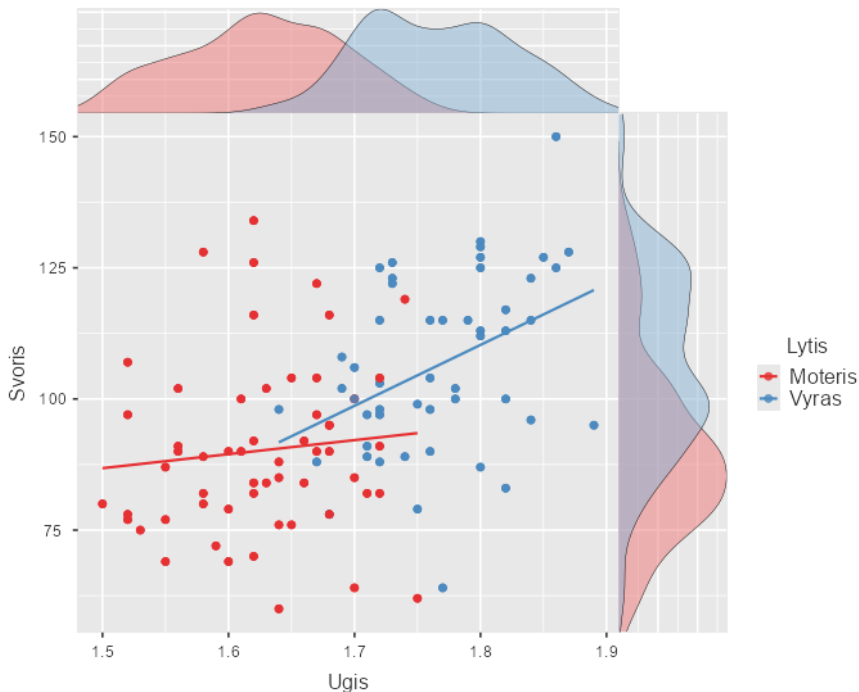
4.1.1. Tyrime dalyvavusių tiriamųjų bendroji charakteristika

Į perkateterinę SIAD grupę buvo įtrauki 72 tiriamieji, į medikamentinę grupę 34 tiriamieji. Į perkateterinę SIAD grupę įtraukti 34 (47,22 proc.) vyrai ir 38 (52,77 proc.) moterys, į medikamentinę grupę buvo įtraukta 16 (47,1 proc.) vyrų ir 18 (52,94 proc.) moterų. Jauniausias į tyrimą įtrauktas pacientas – 25 metų, vyriausias – 72 metų. Amžiaus mediana SIAD grupėje – 55 metai, MED grupėje – 57,5 metai, statistiškai reikšmingo amžiaus skirtumo tarp abiejų grupių nebuvo ($p = 0,112$, Manno–Whitney U testas). Taip pat nebuvo ir reikšmingo amžiaus skirtumo tarp lyčių abiejose grupėse. Abiejų grupių amžiaus duomenys pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Abiejų tiriamųjų grupių bendroji charakteristika.

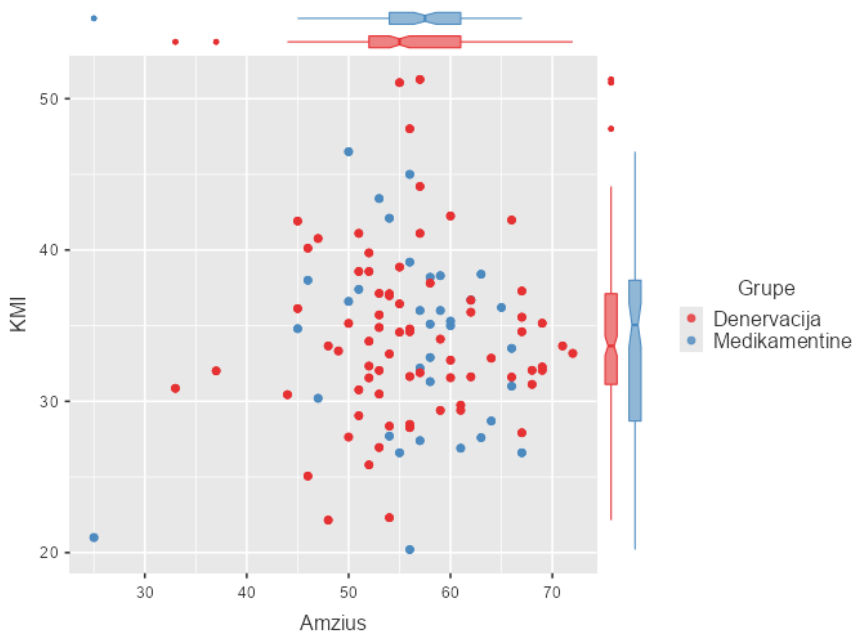
| Rodiklis prieš tyrimą | Grupė | Min | Vidurkis | Max | SN | p |
|--------------------------|---------|------|----------|------|------|---------|
| Amžius, metais | SIAD | 33 | 56,0 | 72 | 7,72 | 0,112 |
| | MED | 25 | 56,4 | 67 | 7,87 | |
| Amžius, metais | Vyrai | 25 | 54,7 | 72 | 7,64 | 0,562 |
| | Moterys | 33 | 57,4 | 71 | 7,64 | |
| Ūgis, m | SIAD | 1,5 | 1,69 | 1,86 | 0,08 | 0,656 |
| | MED | 1,52 | 1,72 | 1,89 | 0,1 | |
| Ūgis, m | Vyrai | 1,64 | 1,77 | 1,89 | 0,06 | < 0,001 |
| | Moterys | 1,50 | 1,63 | 1,75 | 0,05 | |
| Svoris, kg | SIAD | 60 | 97,6 | 134 | 17,6 | 0,674 |
| | MED | 62 | 98,1 | 150 | 20,3 | |
| Svoris, kg | Vyrai | 64 | 104 | 134 | 16,8 | < 0,001 |
| | Moterys | 60 | 89 | 150 | 16,5 | |
| KMI (kg/m ²) | SIAD | 22,1 | 34,3 | 51,3 | 5,62 | 0,949 |
| | MED | 20,2 | 33,9 | 46,5 | 6,16 | |
| KMI (kg/m ²) | Vyrai | 21 | 34,1 | 43,4 | 4,88 | 0,401 |
| | Moterys | 20,2 | 34,2 | 51,3 | 6,5 | |
| Liemens apimtis (cm) | SIAD | 95 | 115,5 | 129 | 10,7 | 0,838 |
| | MED | 93 | 112 | 126 | 9,8 | |

Didžioji dalis abiejų grupių tiriamųjų turėjo antsvorio arba buvo nutukę (kūno masės indeksas (KMI) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ – kūno svoris nepakankamas, KMI = 18,5–24,99 – kūno svoris normalus, KMI = 25–29,99 – yra nedidelis antsvoris, KMI = 30–34,99 – nutukimas I⁰, KMI = 35–39,99 – nutukimas II⁰, KMI > 40 – nutukimas III⁰). Abiejų grupių tiriamųjų KMI vidurkis – $34,0 \pm 5,85 \text{ kg/m}^2$, nors KMI vidurkiaai tarp vyrų ir moterų statistiškai reikšmingai nesiskiria, bet vyrai buvo šiek tiek aukštesni ir jų kūno masė buvo didesnė (2 lentelė ir 12 pav.). Normalų KMI turėjo tik keturi tiriamieji – dvi moterys ir du vyrai. Didžiausias KMI ($>50 \text{ kg/m}^2$) buvo nustatytas dviem moterims.



12 pav. Tiriamųjų ūgio (metrais) ir kūno masės (kilogramais) pasiskirstymas pagal lytį abiejose grupėse (sklaidos ir branduolio tankio diagrama).

Statistiškai reikšmingo KMI ir amžiaus skirtumo abiejose tiriamosiose grupėse nebuvo (13 pav.).



13 pav. Tiriamųjų amžiaus (metais) ir KMI (kg/m^2) pasiskirstymas abiejose tiriamosiose grupėse.

Vertinant pacientų anamnezės duomenis, prieš įtraukiant į tyrimą, buvo nustatytos abiejų grupių tiriamųjų gretutinės ligos. SIAD grupėje buvo statistiškai reikšmingai daugiau – 59 (81,9 proc.) – sergančių diagnozuotu išsaugotos išstūmio frakcijos širdies nepakankamumu nei MED grupėje – 13 (38,2 proc.) ($p < 0,001$). Didžioji dalis MED grupės pacientų – 31 (91,2 proc.), sirgo dislipidemija, o SIAD grupėje dislipidemija buvo nustatyta tik 32 tiriamiesiems (43,84 proc.) ($p < 0,001$). Kitų ligų dažnis abiejose grupėse reikšmingai nesiskyrė. Tiriamųjų gretutinės ligos anamnezėje pateiktos 3 lentelėje.

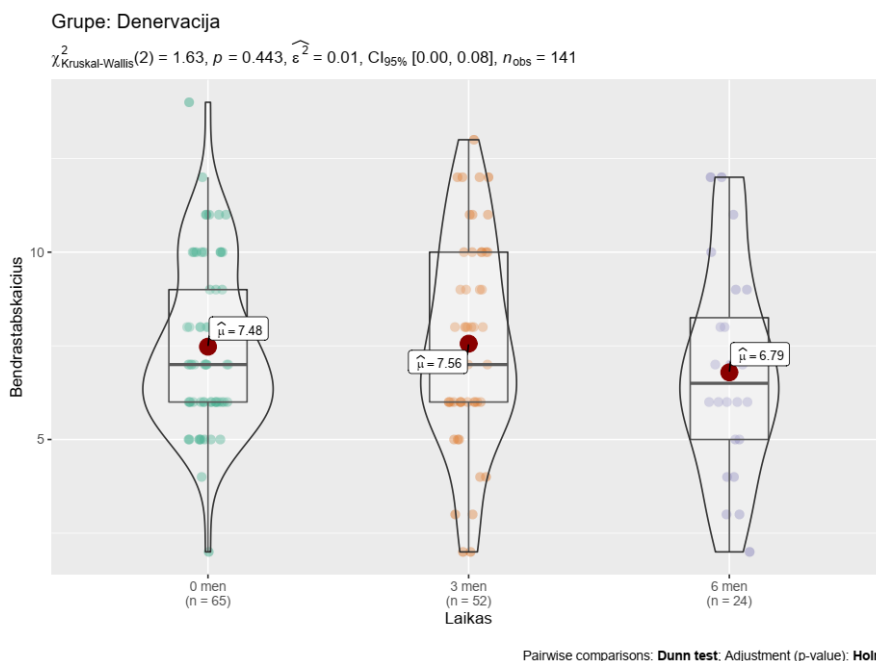
3 lentelė. Gretutinių ligų anamnezėje pasiskirstymas tiriamosiose grupėse.

| Gretutinės ligos anamnezėje | SIAD grupė, n (proc.) | MED grupė, n (proc.) | p |
|--|-----------------------|----------------------|-------------------|
| Širdies nepakankamumas | 61 (83,6) | 14 (41,2) | - |
| - Išsaugotos išstūmio frakcijos | 59 (81,9) | 13 (38,2) | < 0,001 |
| - Vidutiniškai sumažėjusios išstūmio frakcijos | 2 (2,7) | 1 (2,9) | 0,89 |

| Gretutinės ligos anamnezėje | SIAD grupė, n (proc.) | MED grupė, n (proc.) | p |
|--------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------|
| Rūkymas | 5 (6,8) | 6 (17,6) | 0,446 |
| Insultas | 5 (6,8) | 2 (5,9) | 0,823 |
| Prieširdžių virpėjimas | 5 (6,8) | 1 (2,9) | 0,743 |
| Antrojo tipo cukrinis diabetas | 29 (39,7) | 16 (47,1) | 0,083 |
| Koronarinė širdies liga | 16 (21,9) | 8 (23,5) | 0,789 |
| Dislipidemija | 32 (43,84) | 31 (91,2) | < 0,001 |

4.1.2. Tyrimo metu vartojami medikamentai

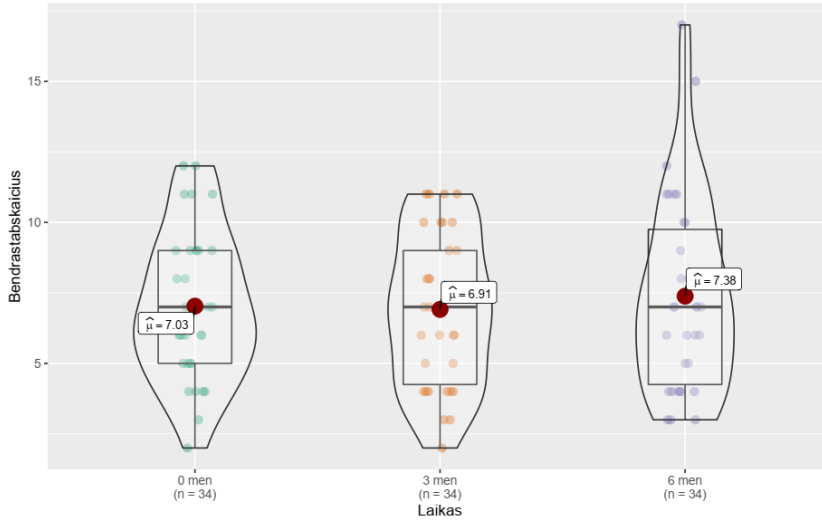
Abiejose tiriamosiose grupėse atskirai vertintas bendras vartojamų medikamentų skaičius, kuris buvo matuotas tablečių skaičiumi, antihipertenzinių vaistų tablečių skaičius ir antihipertenzinių vaistinių medžiagų skaičius (4 lentelė). Abiejose grupėse tyrimo pradžioje bendrojo tablečių skaičiaus mediana buvo lygi septynioms tabletėms ir reikšmingai tarp grupių nesiskyrė. Abiejose grupėse mažiausias naudotų tablečių skaičius buvo lygus dviem, didžiausias – 14. Duomenys pavaizduoti stačiakampėse smuiko diagramose 14 pav. ir 15 pav.



14 pav. Bendro naudojamų tablečių skaičiaus pasiskirtymas SIAD grupėje tyrimo laikotarpiu.

Grupe: Medikamentine

$\chi^2_{Kruskal-Wallis}(2) = 0.07, p = 0.966, \hat{c}^2 = 0.00, CI_{95\%} [0.00, 0.08], n_{obs} = 102$



Pairwise comparisons: **Dunn test**; Adjustment (p-value): **Holm**

15 pav. Bendro naudojamų tablečių skaičiaus pasiskirtymas MED grupėje tyrimo laikotarpiu.

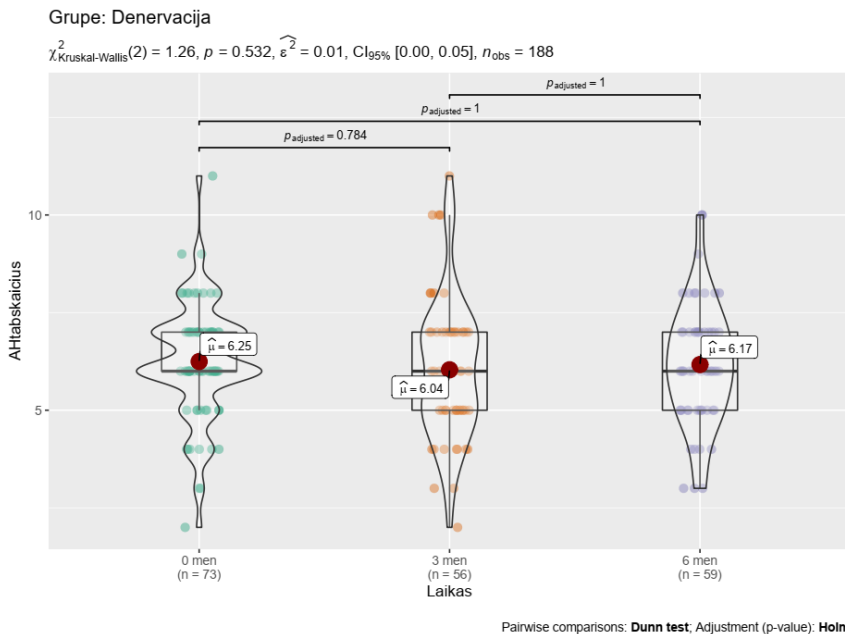
4 lentelė. Vartojamų medikamentų ir antihipertenzinių vaistų tablečių bei antihipertenzinių medikamentų skaičius tyrimo metu.

| Rodiklis | Laikas, mėn | Grupė | Min | Mediana | Vidurkis | Max | SN | n | p |
|--|-------------|-------|-----|---------|----------|-----|------|----|--------|
| Bendras naudojamų tablečių skaičius | 0 | SIAD | 2 | 7 | 7,48 | 14 | 2,22 | 72 | 0,369 |
| | | MED | 2 | 7 | 7,03 | 12 | 2,6 | 34 | |
| | 3 | SIAD | 2 | 7 | 7,53 | 13 | 2,69 | 66 | 0,321 |
| | | MED | 2 | 7 | 6,91 | 11 | 2,67 | 34 | |
| | 6 | SIAD | 2 | 6 | 6,79 | 12 | 2,73 | 66 | 0,674 |
| | | MED | 3 | 7 | 7,38 | 17 | 3,43 | 34 | |
| Naudojamų antihipertenzinių vaistų tablečių skaičius | 0 | SIAD | 2 | 6 | 6,25 | 11 | 1,49 | 72 | < 0,01 |
| | | MED | 2 | 5 | 4,79 | 7 | 1,45 | 34 | |
| | 3 | SIAD | 2 | 6 | 6,04 | 11 | 1,81 | 66 | < 0,01 |
| | | MED | 2 | 5 | 4,71 | 7 | 1,31 | 34 | |

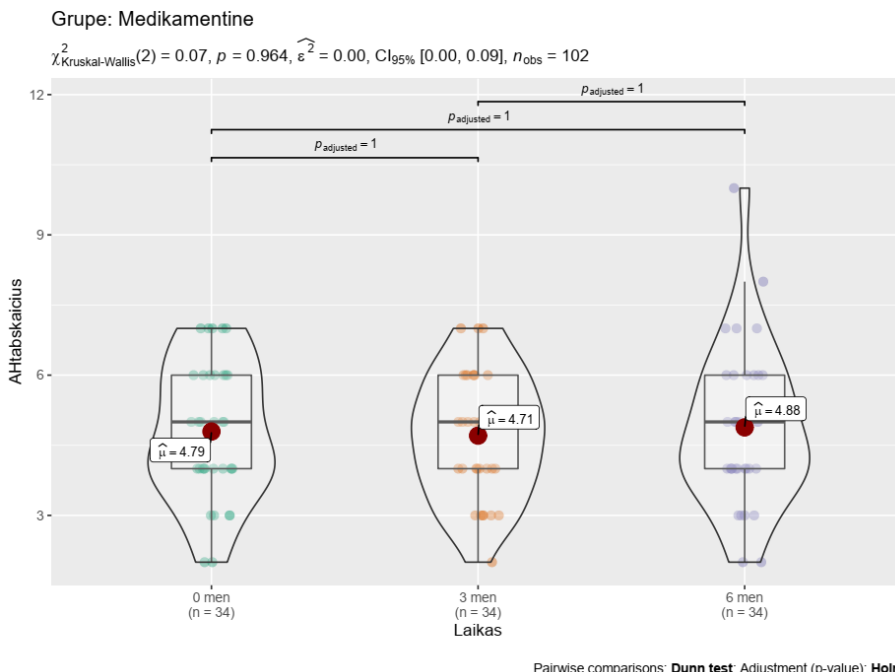
| Rodiklis | Laikas, mėn | Grupė | Min | Mediana | Vidurkis | Max | SN | n | p |
|---|-------------|-------|-----|---------|----------|-----|------|----|--------|
| | 6 | SIAD | 3 | 6 | 6,17 | 10 | 1,53 | 66 | < 0,01 |
| | | MED | 2 | 5 | 4,88 | 10 | 1,70 | 34 | |
| Antihipertenzinių vaistinių medžiagų skaičius | 0 | SIAD | 2 | 6 | 5,97 | 8 | 1,1 | 72 | 0,65 |
| | | MED | 4 | 5 | 5,53 | 8 | 1,13 | 34 | |
| | 3 | SIAD | 2 | 6 | 5,63 | 8 | 1,37 | 66 | 0,78 |
| | | MED | 4 | 5 | 5,55 | 8 | 1,25 | 34 | |
| | 6 | SIAD | 2 | 6 | 5,65 | 8 | 1,36 | 66 | 0,89 |
| | | MED | 4 | 5 | 5,73 | 8 | 1,33 | 34 | |

SIAD – perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos grupė; MED – medikamentinės gydymo korekcijos grupė.

Medikamentinės hipertenzijos gydymo korekcijos grupės tiriamieji buvo gydomi mažesniu antihipertenzinių vaistų tablečių skaičiumi (mediana SIAD grupėje: 6 IQR (2,0), MED grupėje: 5 IQR (2,0) ($p < 0,01$)), tačiau pačių antihipertenzinių medikamentų vidutinis skaičius abiejose grupėse nesiskyrė. Antihipertenzinių vaistų tablečių skaičius abiejose grupėse šešių mėnesių laikotarpiu reikšmingai nekito (žr. 16 pav. ir 17 pav.).



16 pav. Suvartojamų antihipertenzinių vaistų tablečių skaičius SIAD grupėje tyrimo laikotarpiu.



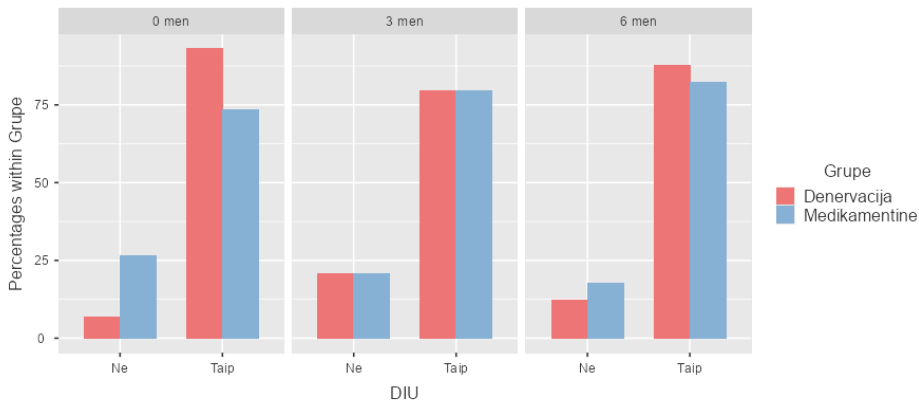
17 pav. Suvartojamų antihipertenzinių vaistų tablečių skaičius MED grupėje tyrimo laikotarpiu.

Lyginant antihipertenzinių vaistų vartojimą pagal grupes, matyti, kad didžioji pacientų dalis vartoja renino–angiotenzino–aldosterono sistemą veikiančius vaistus. Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) buvo skiriami rečiau nei angiotenzino (II) receptorių blokatoriai (ARB). Abiejose grupėse reikšmingai skyrėsi diuretikų (DIU) vartojimo dažnis įtraukimo į tyrimą metu (94,4 proc. SIAD grupėje ir 73,4 proc. MED grupėje, $p = 0,005$) (18 pav.). Diuretikų klasėje kilpiniai diuretikai buvo skiriami tik trims tiriamiesiems (dviem SIAD grupės tiriamiesiems ir vienam MED grupės tiriamajam). Likusiems tiriamiesiems buvo skiriami tiazidiniai arba į tiazidinius panašūs diuretikai. Trijų mėnesių ir šešių mėnesių stebėjimo laikotarpiais MED grupėje statistiškai reikšmingai dažniau buvo skiriama aldosterono receptorių antagonistų (19 pav.). Betablokatorių (BB) ir kalcio kanalų blokatorių (KKB) skyrimo dažnis abiejose grupėse nesiskyrė. Alfa receptorių blokatoriai (α B) buvo dažniau skiriami SIAD grupės pacientams, tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas aptiktas tik įtraukimo į tyrimą metu (SIAD 63,4 proc. ir MED 35,2 proc., $p = 0,005$). Centrinio veikimo vaistai rečiausiai buvo skirti praėjus trims mėnesiams po simpatinės perkateterinės inkstų arterijų denervacijos (68,3 proc.), šiuo stebėsenos laikotarpiu tarp abiejų grupių buvo reikšmingas skirtumas. Išsamus antihipertenzinių vaistų vartojimas ir statistinis palyginimas pateiktas 5 lentelėje.

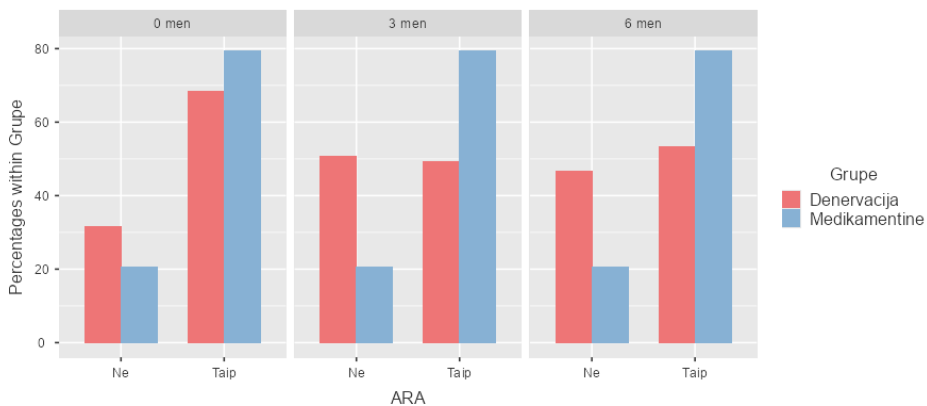
5 lentelė. Atskirų antihipertenzinių medikamentų grupių vartojimas abiejose grupėse tyrimo laikotarpiu.

| Laikas | Grupė | AKFI | ARB | KKB | DIU | ARA | BB | αB | CVV |
|--------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| 0 mėn. | SIAD n = 71 | 23 (32,4 %) | 55 (77,5 %) | 63 (88,73 %) | 67 (94,4 %) | 48 (67,6 %) | 66 (92,9 %) | 45 (63,4 %) | 57 (80,3 %) |
| | MED n = 34 | 6 (17,6 %) | 28 (82,4 %) | 28 (82,4 %) | 25 (73,4 %) | 27 (79,4%) | 29 (85,3%) | 12 (35,2 %) | 29 (85,3 %) |
| | <i>p</i> | 0,07 | 0,61 | 0,34 | 0,005 | 0,24 | 0,19 | 0,005 | 0,573 |
| 3 mėn. | SIAD n = 63 | 20 (31,7 %) | 50 (79,4 %) | 57 (90,5 %) | 58 (92,1 %) | 36 (57,1%) | 54 (85,7 %) | 37 (58,7 %) | 43 (68,3 %) |
| | MED n = 34 | 7 (20,6 %) | 27 (79,4 %) | 28 (82,4 %) | 27 (79,4 %) | 27 (79,4%) | 29 (85,3%) | 11 (32,4 %) | 28 (82,4 %) |
| | <i>p</i> | 0,45 | 0,242 | 0,61 | 0,89 | 0,003 | 0,19 | 0,076 | 0,017 |
| 6 mėn. | SIAD n = 66 | 19 (28,8 %) | 51 (77,3 %) | 57 (86,4%) | 64 (96,8 %) | 39 (59,1 %) | 59 (89,4 %) | 38 (57,6 %) | 46 (69,7%) |
| | MED n = 34 | 7(20,6 %) | 27 (79,4 %) | 31 (91,2%) | 28 (82,4 %) | 27 (79,4%) | 30 (88,2 %) | 11 (32,4 %) | 26 (76,5 %) |
| | <i>p</i> | 0,63 | 0,301 | 0,09 | 0,46 | 0,01 | 0,34 | 0,057 | 0,167 |

Lentelėje nurodytas medikamentus vartojančių pacientų skaičius ir skaičius procentais grupėje. SIAD – perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos grupė; MED – medikamentinės gydymo korekcijos grupė; AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; ARB – angiotenzino (II) receptorių blokatoriai; KKB – kalcio kanalų blokatoriai; DIU – diuretikai; ARA – aldosterono receptorių antagonistai; BB – betablokatoriai; αB – Alfa receptorių blokatoriai; CVV – centrinio veikimo vaistai.



18 pav. Diuretikų (DIU) vartojimas tiriamosiose grupėse stebėjimo laikotarpiu.

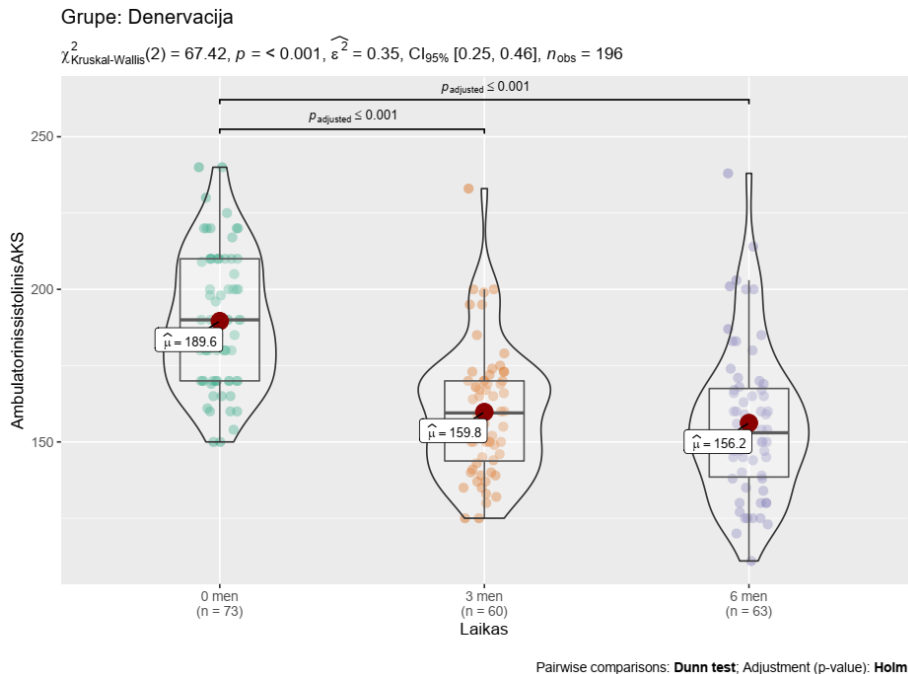


19 pav. Aldosterono receptorių antagonistų (ARA) vartojimas tiriamosiose grupėse stebėjimo laikotarpiu.

4.1.3. Arterinio kraujospūdžio ir širdies susitraukimų dažnio pokyčiai gydytojo kabinete tiriamuoju laikotarpiu

Stebėjimo laikotarpiu abiejose grupėse fiksuotas reikšmingas AKS sumažėjimas gydytojo kabinete trečią ir šestą mėnesį. Pradinis sistolinis AKS gydytojo kabinete buvo reikšmingai didesnis SIAD grupėje (190 mm Hg) nei medikamentinėje grupėje (175,5 mm Hg) (95 proc. PI: 2,02–15,7) ($p = 0,03$), tačiau vėliau trijų ir šešių mėnesių laikotarpiu sistolinis AKS abiejose grupėse visą laiką mažėjo (6 lentelė). SIAD grupėje po trijų mėnesių sistolinis AKS mažėjo iki 159,5 mm Hg ($p < 0,001$), o po šešių mėnesių sumažėjo iki 153 mm Hg ($p < 0,001$). MED grupėje po trijų mėnesių sistolinis AKS sumažėjo iki 152,8 mm Hg ($p < 0,001$), po šešių mėnesių sistolinio AKS sumažėjimas

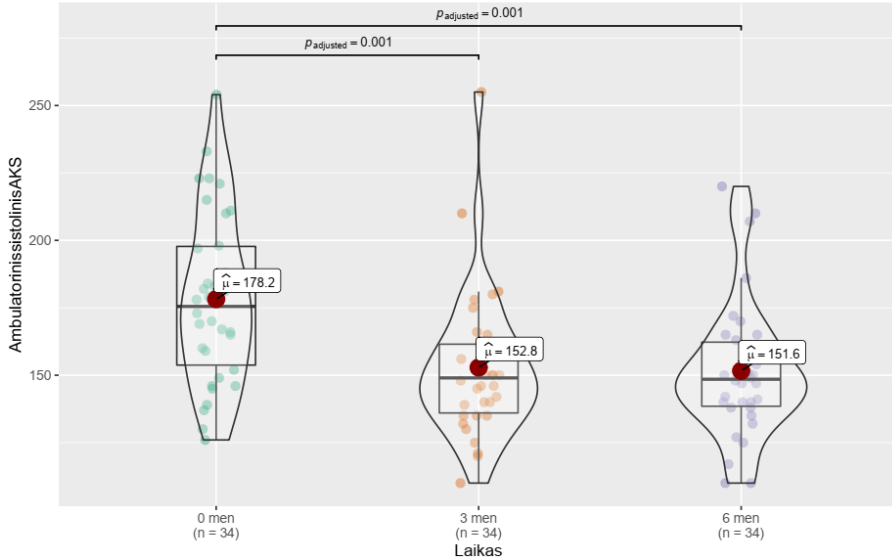
nebuvo toks didelis kaip per pirmąjį trijų mėnesių stebėjimo laikotarpį, tačiau išliko reikšmingai žemesnis nei įtraukimo į tyrimą metu (151,6 mm Hg) ($p < 0,001$). Abiejų grupių sistolinis AKS gydytojo kabinete po šešių mėnesių reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,329$). Sistolinio AKS kitimas grupėse pavaizduotas 20 pav. 21 pav. vidutinis sistolinio AKS gydytojo kabinete sumažėjimas po šešių mėnesių SIAD grupėje buvo reikšmingai didesnis – $33,8 \text{ mm Hg} \pm 3,01$, nei MED grupėje $-26,6 \text{ mm Hg} \pm 4,32$ ($p = 0,02$).



20 pav. Sistolinio AKS (mm Hg) gydytojo kabinete reikšmių pasiskirstymas lyginamuoju laikotarpiu SIAD grupėje (stačiakampė – smuiko diagrama).

Grupe: Medikamentine

$\chi^2_{\text{Kruskal-Wallis}}(2) = 16.76, p = < 0.001, \hat{\varepsilon}^2 = 0.17, CI_{95\%} [0.04, 0.36], n_{\text{obs}} = 102$



Pairwise comparisons: **Dunn test**; Adjustment (p-value): **Holm**

21 pav. Sistolinio AKS (mm Hg) gydytojo kabinete reikšmių pasiskirstymas lyginamuoju laikotarpiu MED grupėje (stačiakampė – smuiko diagrama).

6 lentelė. Sistolinio arterinio kraujospūdžio kitimas gydytojo kabinete tiriamosiose grupėse.

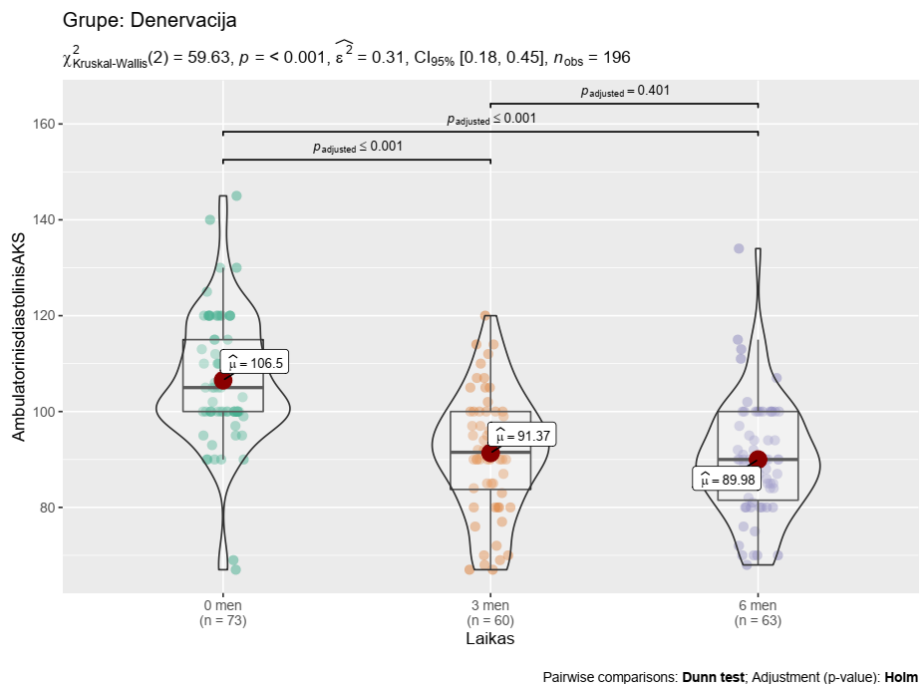
| Rodiklis | Laikas | Grupė | Min | Mediana | Vidurkis | Max | SN | IQR | n | p |
|--|--------|-------|-----|---------|----------|-----|------|------|----|--------|
| Sistolinis AKS gydytojo kabinete (mm Hg) | 0 mėn. | SIAD | 150 | 190 | 189,6 | 240 | 21,6 | 40 | 72 | - |
| | 3 mėn. | SIAD | 125 | 160 | 159,5 | 233 | 26,3 | 26,3 | 60 | <0,001 |
| | 6 mėn. | SIAD | 111 | 153 | 156 | 238 | 25,0 | 29 | 63 | <0,001 |
| | 0 mėn. | MED | 126 | 175,5 | 178 | 254 | 31,8 | 44 | 34 | - |
| | 3 mėn. | MED | 125 | 149 | 153 | 255 | 27,2 | 25,5 | 34 | 0,001 |
| | 6 mėn. | MED | 111 | 148,5 | 152 | 220 | 25,4 | 23,8 | 34 | 0,001 |

SIAD – perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos grupė; MED – medikamentinės gydymo korekcijos grupė.

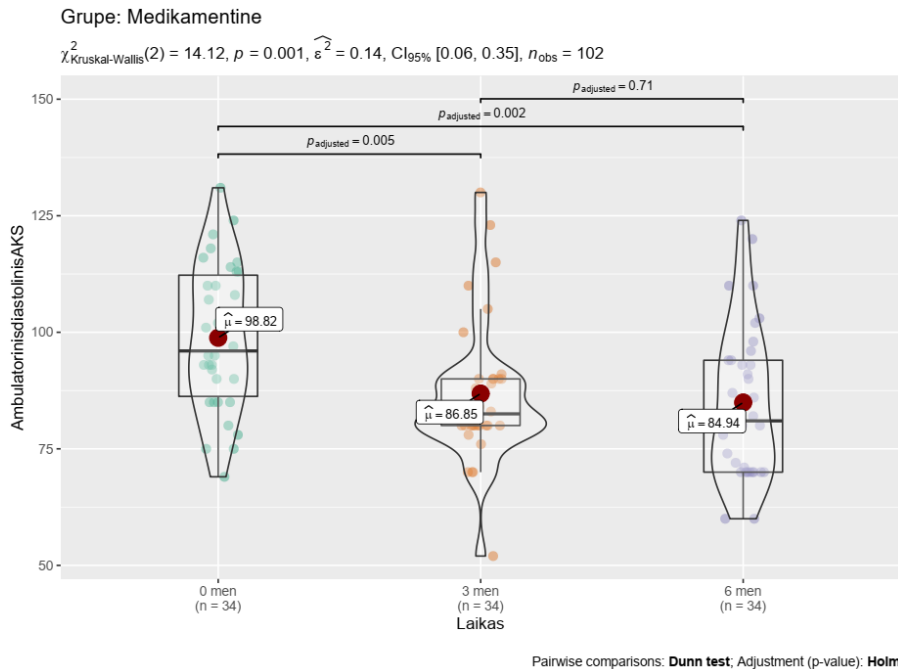
Tyrimo metu fiksuoti ir analogiški diastolinio AKS gydytojo kabinete dinamikos pokyčiai. Pradinis diastolinis AKS SIAD grupėje taip pat buvo didesnis nei MED grupėje (atitinkamai 105 mm Hg ir 96 mm Hg) (95 proc. PI: 2,64–10,1) ($p < 0,001$). Abiejose grupėse išliko reikšmingas diastolinio

AKS sumažėjimas trijų mėnesių stebėjimo laikotarpiu, tačiau 3–6 mėnesių laikotarpiu diastolinio AKS mažėjimas nebebuvo toks didelis, kaip pirmuoju stebėsenos laikotarpiu (22 pav. ir 23 pav.). Po šešių mėnesių diastolinis AKS gydytojo kabinete SIAD grupėje buvo 90 mm Hg, MED grupėje – 81 mm Hg, tačiau skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,074$). Diastolinio AKS kitimas grupėse pateiktas 7 lentelėje.

Vidutinis ambulatorinio diastolinio AKS sumažėjimas po šešių mėnesių SIAD grupėje – $16,67 \text{ mm Hg} \pm 1,70$, MED grupėje – $13,9 \text{ mm Hg} \pm 3,2$ ($p = 0,07$).



22 pav. Diastolinio AKS (mm Hg) gydytojo kabinete reikšmių pasiskirstymas lyginamuoju laikotarpiu SIAD grupėje (stačiakampė – smuiko diagrama).



23 pav. Diastolinio AKS (mm Hg) gydytojo kabinete reikšmių pasiskirstymas lyginamuoju laikotarpiu MED grupėje (stačiakampė – smuiko diagrama.)

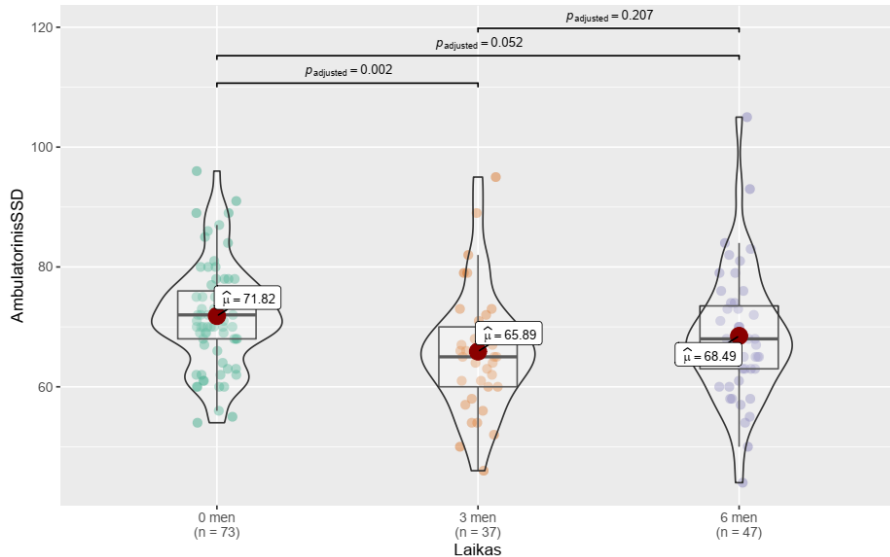
7 lentelė. Diastolinio arterinio kraujospūdžio kitimas gydytojo kabinete tiriamosiose grupėse.

| Rodiklis | Laikas | Grupė | Min | Mediana | Vidurkis | Max | SN | IQR | n | p |
|---|--------|-------|-----|---------|----------|-----|------|------|----|------------------|
| Diastolinis AKS gydytojo kabinete (mm Hg) | 0 mėn. | SIAD | 67 | 105 | 107 | 145 | 13,2 | 15 | 72 | - |
| | 3 mėn. | SIAD | 67 | 91,5 | 91,4 | 120 | 12,6 | 16,3 | 60 | <0,001 |
| | 6 mėn. | SIAD | 68 | 90 | 90 | 134 | 16,4 | 18,5 | 63 | <0,001 |
| | 0 mėn. | MED | 69 | 96 | 98,8 | 131 | 15,6 | 18,5 | 34 | - |
| | 3 mėn. | MED | 52 | 82,5 | 86,9 | 130 | 15,4 | 10 | 34 | 0,005 |
| | 6 mėn. | MED | 60 | 81 | 84,9 | 124 | 16,4 | 24 | 34 | 0,002 |

SIAD – perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos grupė; MED – medikamentinės gydymo korekcijos grupė.

Grupe: Denervacija

$\chi^2_{\text{Kruskal-Wallis}}(2) = 12.91, p = 0.002, \hat{\epsilon}^2 = 0.08, \text{CI}_{95\%} [0.02, 0.17], n_{\text{obs}} = 157$

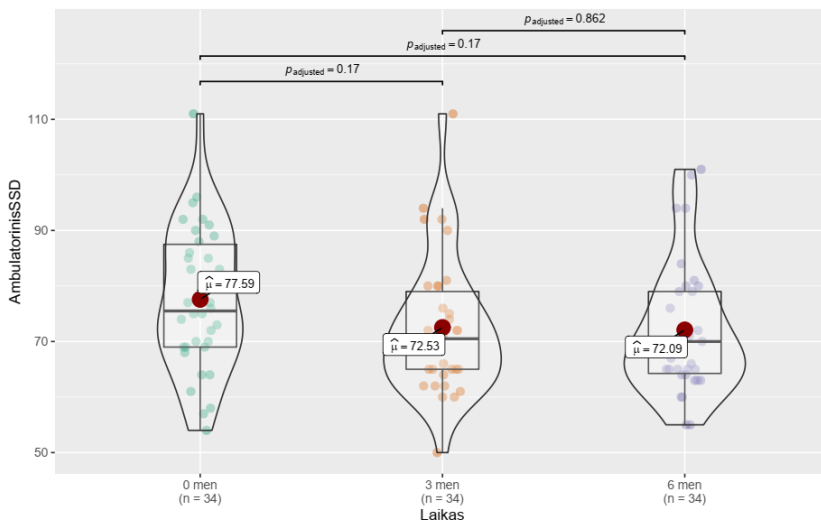


Pairwise comparisons: **Dunn test**; Adjustment (p-value): **Holm**

24 pav. Širdies susitraukimų dažnio (k/min) gydytojo kabinete reikšmių pasiskirstymas SIAD grupėje lyginamuoju laikotarpiu (stačiakampė – smuiko diagrama).

Grupe: Medikamentine

$\chi^2_{\text{Kruskal-Wallis}}(2) = 4.44, p = 0.109, \hat{\epsilon}^2 = 0.04, \text{CI}_{95\%} [0.00, 0.20], n_{\text{obs}} = 102$



Pairwise comparisons: **Dunn test**; Adjustment (p-value): **Holm**

25 pav. Širdies susitraukimų dažnio (k/min) gydytojo kabinete reikšmių pasiskirstymas MED grupėje lyginamuoju laikotarpiu (stačiakampė – smuiko diagrama.)

Vertinant ŠSD gydytojo kabinete pokyčius, vienintelis reikšmingas ŠSD sumažėjimas buvo SIAD grupėje 0–3 mėnesių laikotarpiu nuo 72 iki 65 k/min ($p = 0,002$) (24 pav.). Kituose stebėjimo laikotarpuose nebuvo reikšmingų ŠSD skirtumų nei toje pačioje grupėje, nei tarp grupių (25 pav.). Duomenys pavaizduoti 8 lentelėje.

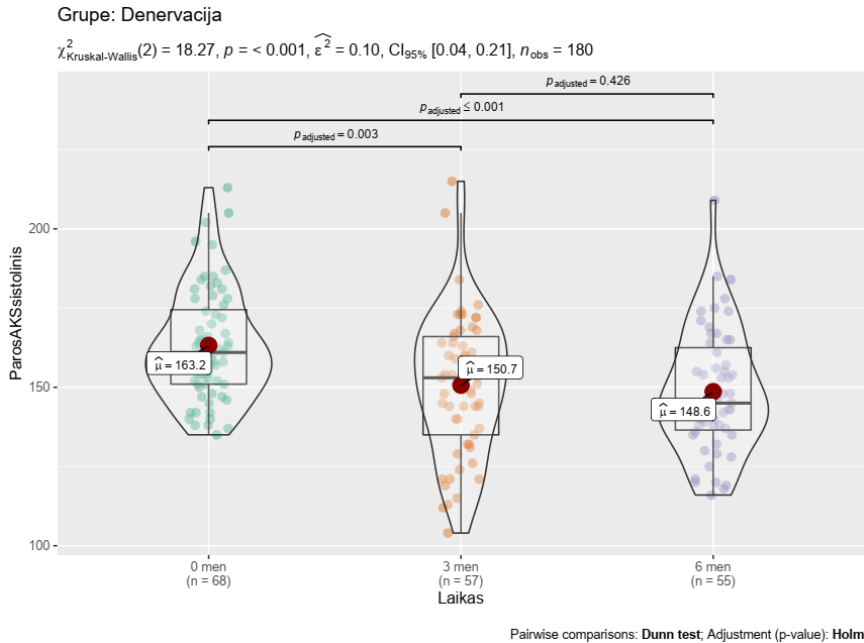
8 lentelė. Širdies susitraukimų dažnio kitimas gydytojo kabinete tiriamosiose grupėse.

| Rodiklis | Laikas | Grupė | Min | Mediana | Vidurkis | Max | SN | IQR | n | P |
|----------------------------------|--------|-------|-----|---------|----------|-----|------|------|----|--------------|
| ŠSD gydytojo kabinete (k/min) | 0 mėn. | SIAD | 54 | 72 | 71,8 | 96 | 8,59 | 8 | 72 | - |
| | 3 mėn. | SIAD | 46 | 65 | 65,9 | 95 | 10,1 | 10 | 60 | 0,002 |
| | 6 mėn. | SIAD | 44 | 68 | 68,5 | 105 | 10,8 | 10,5 | 63 | 0,052 |
| | 0 mėn. | MED | 54 | 75,5 | 77,6 | 111 | 12,9 | 18,5 | 34 | - |
| | 3 mėn. | MED | 50 | 70,5 | 72,5 | 111 | 12,3 | 14,0 | 34 | 0,17 |
| | 6 mėn. | MED | 55 | 70 | 72,1 | 101 | 11,8 | 14,8 | 34 | 0,17 |

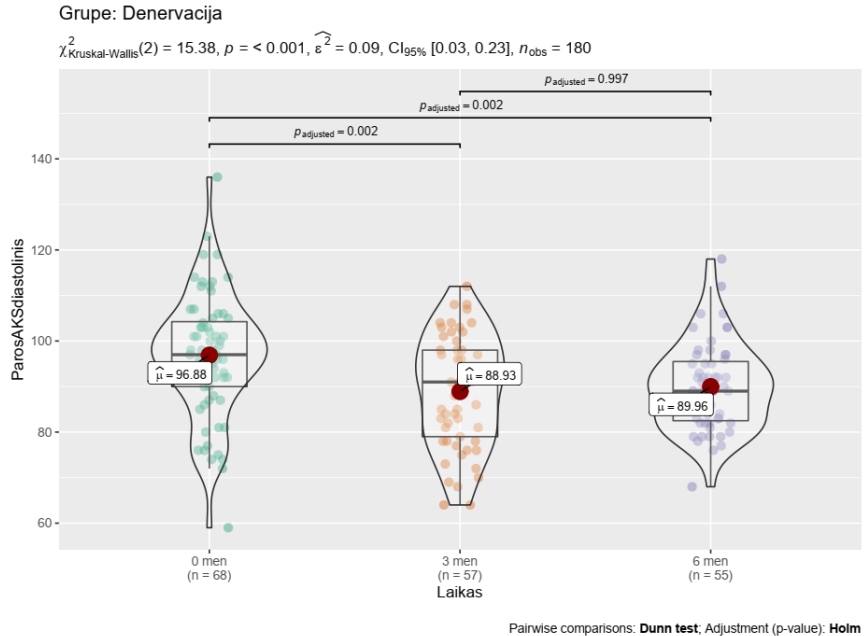
SIAD – perkaterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos grupė; MED – medikamentinės gydymo korekcijos grupė.

4.1.4. 24 valandų arterinio kraujospūdžio stebėjimo rodiklių pokyčiai

Abiejose tiriamosiose grupėse buvo reikšmingas paros sistolinio ir diastolinio arterinio kraujospūdžio sumažėjimas 3 ir 6 mėnesių laikotarpiu. SIAD grupėje fiksuotas didelis paros AKS sumažėjimas – nuo 161/97 mm Hg (IQR 23/14,3) iki 153/91 mm Hg (IQR 31/19) trijų mėnesių laikotarpiu ($p < 0,002$), AKS toliau mažėjo ir po šešių mėnesių, kai paros AKS mediana siekė 145/89 mm Hg (IQR 26/13 ($p < 0,001$)). Vidutinis paros sistolinio AKS sumažėjimas šioje grupėje po šešių mėnesių buvo $-14,82$ mm Hg ($\pm 2,47$; $p = 0,03$), diastolinis AKS vidutiniškai mažėjo $-7,28$ mm Hg ($\pm 1,66$; $p = 0,03$). Detalus SIAD grupės 24 valandų AKS stebėjimo duomenys pateikti A. Berūkščio biomedicinos mokslų (06 B) daktaro disertacijoje (Vilnius, 2018 m.) [13]. Paros sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio reikšmių pasiskirstymas abiejose grupėse pateiktas 26 pav. ir 27 pav.

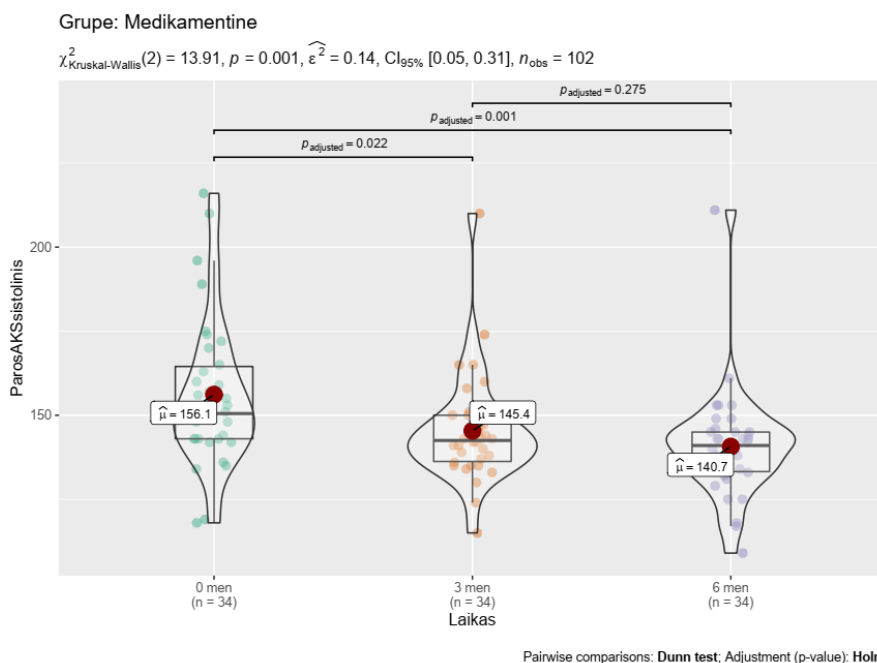


26 pav. Paros AKS stebėjimo vidutinio paros sistolinio kraujospūdžio reikšmių pasiskirstymas stebėjimo laikotarpiu SIAD grupėje (stačiakampė – smuiko diagrama).

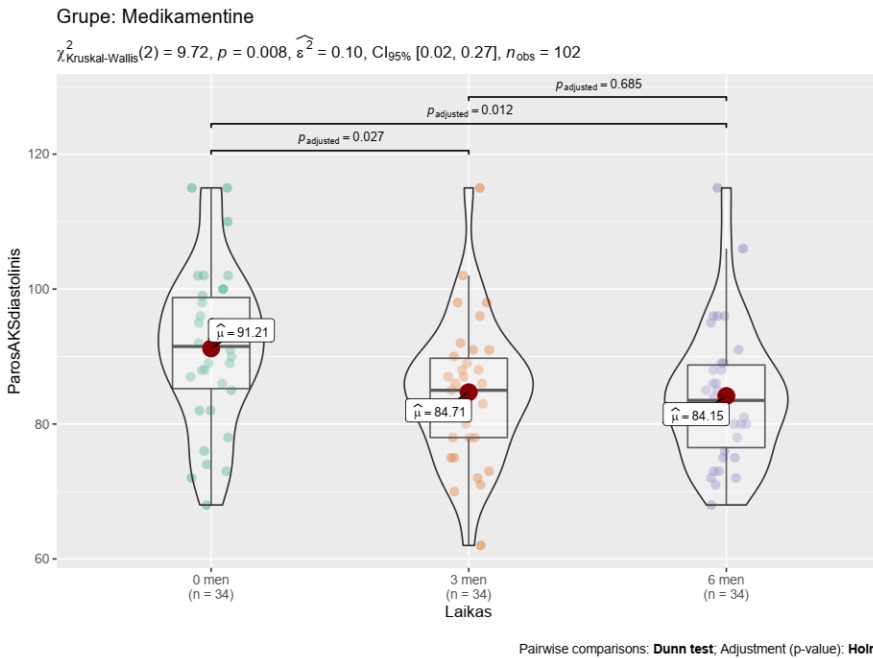


27 pav. Paros AKS stebėjimo vidutinio paros diastolinio kraujospūdžio reikšmių pasiskirstymas stebėjimo laikotarpiu SIAD grupėje (stačiakampė – smuiko diagrama).

Medikamentinės gydymo korekcijos grupėje taip pat buvo reikšmingas paros AKS sumažėjimas visais stebėjimo laikotarpiais. Šioje grupėje pradinio paros AKS mediana siekė 151/91,5 mm Hg (IQR 21,5/13,5), trijų mėnesių laikotarpiu AKS reikšmingai sumažėjo iki 143/85 mm Hg (IQR 13,8/11,8) ($p = 0,02$) ir po šešių mėnesių siekė 141/83,5 mm Hg (IQR 11,8/12,3) ($p = 0,001$) (9 lentelė). Vidutinis paros sistolinio AKS sumažėjimas šioje grupėje po šešių mėnesių siekė $-15,4$ mm Hg ($\pm 2,98$), diastolinis AKS vidutiniškai sumažėjo $-7,06$ mm Hg ($\pm 2,01$). Svarbu pažymėti, kad SIAD grupėje pradinis vidutinis paros AKS buvo reikšmingai didesnis nei MED grupėje ($p = 0,03$), tačiau kitais stebėjimo laikotarpiais reikšmingo skirtumo tarp abiejų grupių nebeliko ($p = 0,09$).



28 pav. Paros AKS stebėjimo vidutinio paros sistolinio kraujospūdžio reikšmių pasiskirstymas stebėjimo laikotarpiu MED grupėje (stačiakampė – smuiko diagrama).



29 pav. Paros AKS stebėjimo vidutinio paros sistolinio kraujospūdžio reikšmių pasiskirstymas stebėjimo laikotarpiu MED grupėje (stačiakampė – smuiko diagrama).

MED grupėje, vertinant dienos ir nakties sistolinę bei diastolinę AKS, visais stebėjimo laikotarpiais išliko analogiški paros AKS rodiklių pokyčiai. Duomenys pateikti 9 lentelėje.

Vertinant paros ŠSD dinamiką, vidutinis paros ŠSD sumažėjo nuo $75 \pm 10,4$ k/min iki $71,4 \pm 10,5$ (k/min), tačiau skirtumas nebuvo reikšmingas ($p = 0,17$). Dienos ir nakties vidutinio ŠSD pokyčiai taip pat nebuvo reikšmingi (9 lentelė). Dienos ir nakties sistolinio ir diastolinio AKS santykio reikšminga dinamika 0–6 mėnesių laikotarpiu taip pat nebuvo fiksuota (9 lentelė).

9 lentelė. 24 valandų vidutinio arterinio kraujospūdžio stebėjimo rodiklių kitimas medikamentinės gydymo korekcijos (MED) grupėje, n=34.

| Rodiklis | Laikas | Min | Mediana | Vidurkis | Max | SN | IQR | p |
|--|--------|-------|---------|----------|------|------|------|--------------|
| Paros sistolinis AKS (mm Hg) | 0 mėn. | 118 | 151 | 156 | 216 | 22,1 | 21,5 | – |
| | 3 mėn. | 115 | 143 | 145 | 210 | 16,4 | 13,8 | 0,02 |
| | 6 mėn. | 109 | 141 | 141 | 211 | 16,7 | 11,8 | 0,001 |
| Paros diastolinis AKS (mm Hg) | 0 mėn. | 68 | 91,5 | 91,2 | 115 | 11,5 | 13,5 | – |
| | 3 mėn. | 62 | 85 | 84,7 | 115 | 10,3 | 11,8 | 0,027 |
| | 6 mėn. | 68 | 83,5 | 84,1 | 115 | 10,2 | 12,3 | 0,012 |
| Paros ŠSD (k/min) | 0 mėn. | 58 | 73 | 75 | 106 | 10,4 | 10,3 | – |
| | 3 mėn. | 55 | 69,5 | 71 | 106 | 9,11 | 9,75 | 0,17 |
| | 6 mėn. | 58 | 68,5 | 71,4 | 95 | 9,73 | 10,5 | 0,18 |
| Dienos sistolinis AKS (mm Hg) | 0 mėn. | 113 | 155 | 161 | 235 | 25,4 | 11,3 | – |
| | 3 mėn. | 120 | 148 | 150 | 215 | 18,9 | 16,3 | 0,059 |
| | 6 mėn. | 111 | 145 | 145 | 235 | 20,1 | 14,5 | 0,003 |
| Dienos diastolinis AKS (mm Hg) | 0 mėn. | 69 | 93 | 93,4 | 120 | 13,0 | 19,3 | – |
| | 3 mėn. | 65 | 89 | 87,6 | 121 | 11,4 | 12,8 | 0,005 |
| | 6 mėn. | 70 | 83,5 | 84,1 | 115 | 11,0 | 16,8 | 0,007 |
| Dienos ŠSD (k/min) | 0 mėn. | 60 | 74,5 | 76,7 | 118 | 11,1 | 7,75 | – |
| | 3 mėn. | 57 | 72 | 73,8 | 117 | 10,8 | 8 | 0,34 |
| | 6 mėn. | 60 | 72,5 | 74,4 | 102 | 9,56 | 7,5 | 0,521 |
| Nakties sistolinis AKS (mm Hg) | 0 mėn. | 113 | 146 | 146 | 181 | 16,9 | 25,5 | – |
| | 3 mėn. | 110 | 135 | 135 | 162 | 13,2 | 13,0 | 0,01 |
| | 6 mėn. | 107 | 129 | 129 | 175 | 15,7 | 14,8 | 0,004 |
| Nakties diastolinis AKS (mm Hg) | 0 mėn. | 65 | 82,5 | 83,2 | 110 | 9,95 | 11,5 | – |
| | 3 mėn. | 52 | 80 | 79,7 | 111 | 10,3 | 9 | 0,014 |
| | 6 mėn. | 66 | 77,5 | 77,1 | 98 | 7,49 | 10,8 | 0,01 |
| Nakties ŠSD (k/min) | 0 mėn. | 53 | 66,5 | 67,7 | 100 | 9,37 | 10,3 | – |
| | 3 mėn. | 52 | 65 | 66,1 | 100 | 9,59 | 7,75 | 0,95 |
| | 6 mėn. | 54 | 63 | 65,7 | 84 | 7,85 | 10,5 | 0,95 |
| Nakties / dienos sistolinis AKS (mm Hg) | 0 mėn. | –10,4 | 8,3 | 8,46 | 20,7 | 7,6 | 11 | – |
| | 3 mėn. | –5,3 | 6,25 | 7,71 | 20,7 | 6,78 | 11,1 | 0,745 |
| | 6 mėn. | –10,4 | 8,05 | 8,16 | 22 | 7,24 | 8,58 | 0,821 |
| Nakties / dienos diastolinis AKS (mm Hg) | 0 mėn. | –11,9 | 8,3 | 9,8 | 30,3 | 7,86 | 5,8 | – |
| | 3 mėn. | –7,8 | 8,95 | 10,2 | 25,8 | 7,15 | 5,57 | 0,95 |
| | 6 mėn. | –11,9 | 8,85 | 9,45 | 25,3 | 7,65 | 7,32 | 0,98 |

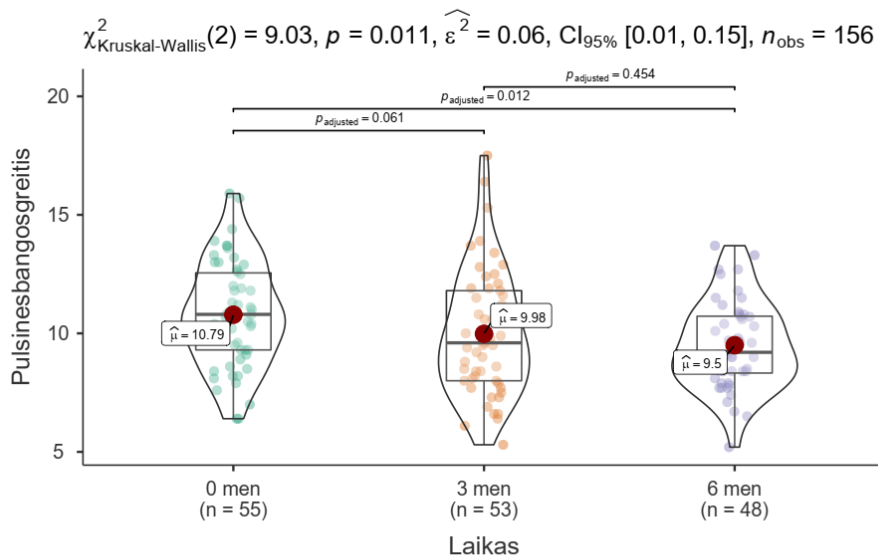
4.1.5. Pulsinės bangos greičio pokyčiai aortoje

Iš lyginamų grupių stebėjimo laikotarpiu (0–6 mėnesių) reikšmingi pulsinės bangos greičio pokyčiai tarp miego ir šlaunies arterijų (PBG_{mš}) buvo aptikti SIAD grupėje. Šioje grupėje pradinio PBG_{mš} mediana siekė 10,8 m/s, kuris po trijų mėnesių sumažėjo iki 9,98 m/s, o po šešių mėnesių buvo reikšmingai mažesnis ir siekė 9,2 m/s ($p = 0,012$) (10 lentelė). Medikamentinės gydymo korekcijos grupėje reikšmingo PBG_{mš} sumažėjimo nebuvo, jis po trijų ir šešių mėnesių siekė atitinkamai 10,4 m/s ir 10,8 m/s. Svarbu pažymėti, kad po šešių mėnesių PBG_{mš} SIAD grupėje buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei MED grupėje ($p = 0,009$) (duomenys grafiškai pavaizduoti 30 pav. ir 31 pav.).

10 lentelė. Pulsinės bangos greičio tarp miego ir šlaunies arterijų pokyčio skaitinės charakteristikos tiriamosiose grupėse.

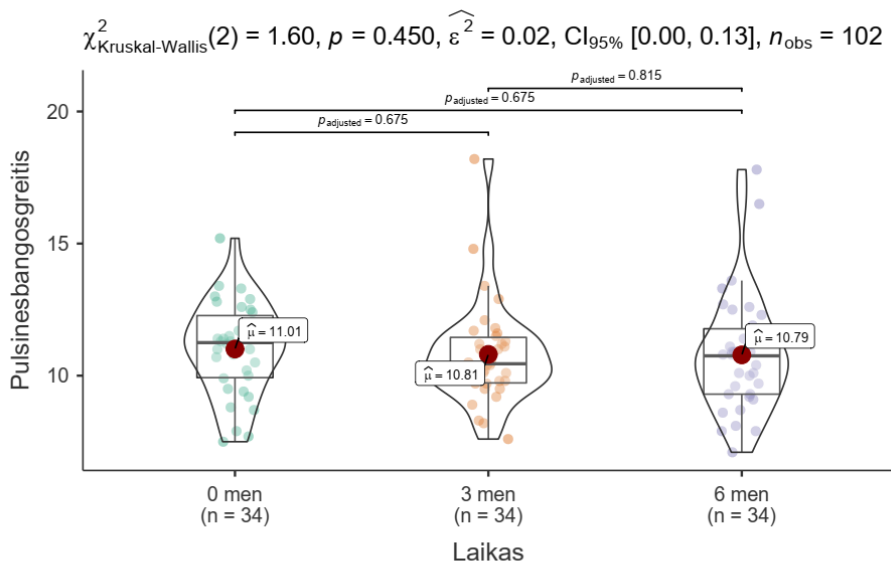
| Rodiklis | Laikas | Grupė | Min | Mediana | Vidurkis | Max | SN | IQR | n | P |
|-------------------------------|--------|-------|-----|---------|----------|------|------|------|----|--------------|
| Pulsinės bangos greitis (m/s) | 0 mėn. | SIAD | 6,4 | 10,8 | 10,8 | 15,9 | 2,22 | 3,25 | 55 | – |
| | 3 mėn. | SIAD | 5,3 | 9,6 | 9,98 | 17,5 | 2,64 | 3,80 | 53 | 0,06 |
| | 6 mėn. | SIAD | 5,2 | 9,2 | 9,5 | 13,7 | 1,86 | 2,4 | 48 | 0,012 |
| Pulsinės bangos greitis (m/s) | 0 mėn. | MED | 7,5 | 11,3 | 11,0 | 15,2 | 1,77 | 2,35 | 34 | – |
| | 3 mėn. | MED | 7,6 | 10,4 | 10,8 | 18,2 | 1,96 | 1,72 | 34 | 0,699 |
| | 6 mėn. | MED | 7,1 | 10,8 | 10,8 | 17,8 | 2,27 | 2,4 | 34 | 0,699 |

Grupe: Denervacija



30 pav. Pulsinės bangos greičio tarp šlaunies ir miego arterijų (m/s) pokyčiai SIAD grupėje tyrimo laikotarpiu (stačiakampė – smuiko diagrama).

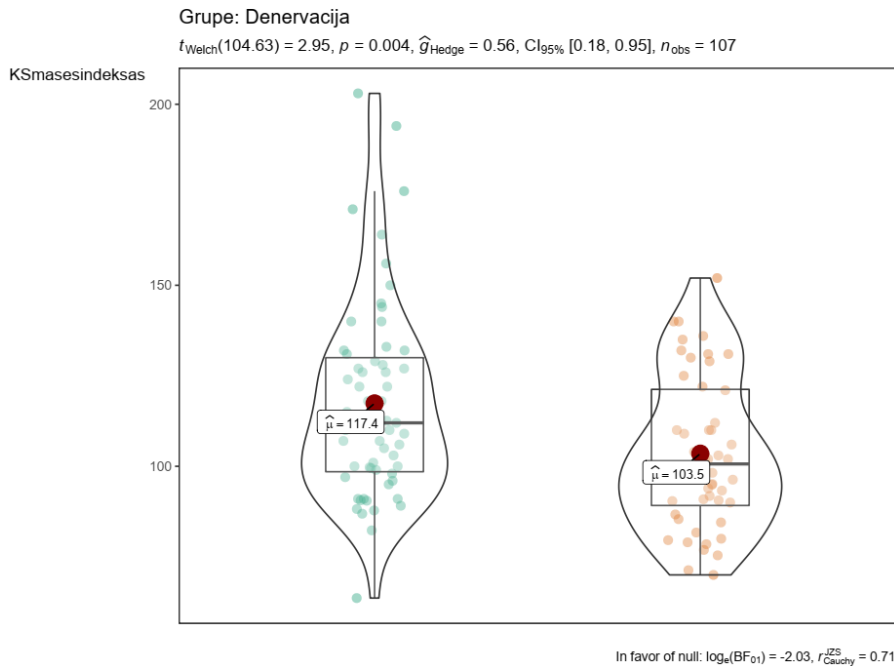
Grupe: Medikamentinė



31 pav. Pulsinės bangos greičio tarp šlaunies ir miego arterijų (m/s) pokyčiai MED grupėje tyrimo laikotarpiu (stačiakampė – smuiko diagrama).

4.1.6. Širdies ultragarsinių rodiklių pokyčiai tiriamosiose grupėse

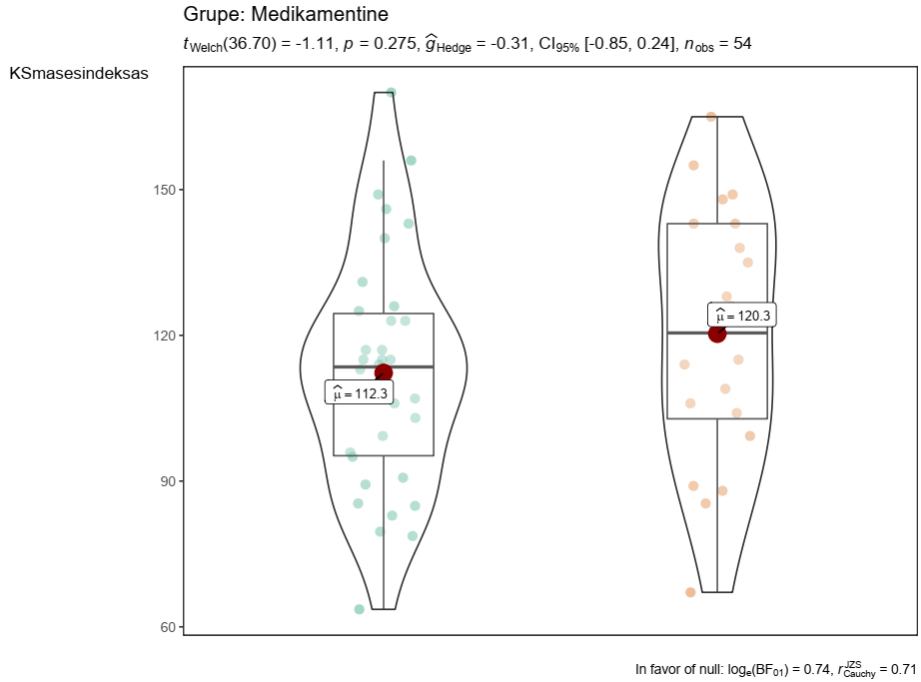
SIAD grupėje buvo reikšminga kairiojo skilvelio morfometrijos dinamika praėjus šešiams mėnesiams. Kairiojo skilvelio tarpkilvelinės pertvaros storis diastolėje pakito nuo $1,14 \pm 0,11$ cm iki $1,08 \pm 0,05$ cm ($p < 0,001$), kairiojo skilvelio užpakalinės sienelės diastolėje storis pakito nuo $1,08 \pm 0,09$ cm iki $1,02 \pm 0,06$ cm ($p < 0,001$). Kairiojo skilvelio masės indeksas sumažėjo reikšmingai – nuo $117 \pm 29,4$ (g/m²) iki $103,37 \pm 24,35$ (g/m²) ($p = 0,004$) (32 pav.). Kiti nagrinėti echokardiografiniai rodikliai reikšmingai nekito. Detalūs SIAD grupės echokardiografiniai rodikliai pateikti A. Berūkščio disertacijoje [13].



32 pav. Kairiojo skilvelio masės indekso (g/m²) palyginimas SIAD grupėje pradžioje ir šešių mėnesių stebėjimo laikotarpiu (stačiakampė – smuiko diagrama).

Medikamentinės gydymo korekcijos grupėje (MED), vertinant dinamiką po šešių mėnesių, statistiškai reikšmingų echokardiografinių pokyčių nebuvo užfiksuota. Kairiojo skilvelio tarpkilvelinės pertvaros storis diastolėje pakito nuo $1,08 \pm 0,14$ cm iki $1,17 \pm 0,17$ cm ($p = 0,052$), kairiojo skilvelio užpakalinės sienelės diastolėje storis pakito nuo $1,13 \pm 0,18$ cm iki $1,18 \pm 0,16$ cm ($p = 0,351$). Kairiojo skilvelio masės indeksas taip pat kito nedaug – nuo $112 \pm 24,1$ (g/m²) iki $120 \pm 27,3$ (g/m²) ($p = 0,274$). Šioje grupėje taip pat nebuvo reikšmingų kairiojo skilvelio sistolinės ir diastolinės funkcijos

parametrų pokyčių. Svarbu pažymėti, kad pacientų, kuriems po šešių mėnesių atliktas pakartotinis ultragarsinis širdies tyrimas, skaičius sumažėjo iki 21 (61,7 proc. pradinės imties). Kairiojo skilvelio geometrinis masės indekso kitimas MED grupėje pateiktas palyginamojoje stačiakampėje – smuiko diagramoje 32 pav.



33 pav. Kairiojo skilvelio masės indekso (g/m²) palyginimas MED grupėje tyrimo metu (pradiniu ir šešių mėnesių stebėjimo laikotarpiu) (stačiakampė – smuiko diagrama).

Visų vertintų MED grupės širdies ultragarsinių duomenų rodikliai pateikti 11 lentelėje.

11 lentelė. Širdies ultragarsinių rodiklių kitimas MED grupėje.

| Rodiklis | Laikas, mėnesiai | Min | Mediana | Vidurkis | Max | SN | n | Rodiklio pokytis ± SN | P |
|--|------------------|------|---------|----------|------|------|----|-----------------------|-------|
| Kylančiosios Ao skersmuo (cm) | 0 | 2,3 | 3,2 | 3,21 | 4,1 | 0,39 | 34 | -0,04 ± 0,09 | 0,674 |
| | 6 | 2,6 | 3,2 | 3,17 | 4,1 | 0,28 | 21 | | |
| TSPd (cm) | 0 | 0,8 | 1,1 | 1,08 | 1,3 | 0,14 | 34 | 0,08 ± 0,04 | 0,052 |
| | 6 | 0,9 | 1,2 | 1,17 | 1,5 | 0,17 | 21 | | |
| KSdd (cm) | 0 | 4,1 | 5,0 | 5,1 | 6,0 | 0,19 | 34 | -0,01 ± 0,05 | 0,948 |
| | 6 | 4,1 | 5,1 | 5,09 | 6,1 | 0,55 | 21 | | |
| KSUSd (cm) | 0 | 0,75 | 1,1 | 1,13 | 1,7 | 0,18 | 34 | 0,04 ± 0,05 | 0,351 |
| | 6 | 0,9 | 1,2 | 1,18 | 1,4 | 0,16 | 21 | | |
| KS masės indeksas (g/m ²) | 0 | 63,6 | 114 | 112 | 170 | 24,1 | 34 | 5,85 ± 7,13 | 0,416 |
| | 6 | 67,1 | 115 | 118 | 165 | 27,3 | 21 | | |
| SSS | 0 | 0,31 | 0,43 | 0,43 | 0,64 | 0,07 | 34 | 0,03 ± 0,02 | 0,17 |
| | 6 | 0,32 | 0,45 | 0,46 | 0,7 | 0,09 | 20 | | |
| KP storis (cm) | 0 | 2,9 | 4,0 | 3,93 | 4,6 | 0,4 | 28 | 0,15 ± 0,11 | 0,89 |
| | 6 | 3,0 | 4,0 | 3,95 | 4,7 | 0,37 | 19 | | |
| KP tūrio indeksas (ml/m ²) | 0 | 20,2 | 34,5 | 37,8 | 72,6 | 11,9 | 27 | -0,13 ± 3,49 | 0,97 |
| | 6 | 22,5 | 35,0 | 37,6 | 71,3 | 11,2 | 19 | | |
| KS IF (proc.) | 0 | 40 | 55 | 54,6 | 60 | 3,11 | 34 | 0,20 ± 0,7 | 0,774 |
| | 6 | 50,0 | 55 | 54,8 | 55 | 1,09 | 21 | | |
| E (cm/s) | 0 | 0,42 | 0,69 | 0,73 | 1,3 | 0,19 | 34 | -0,03 ± 0,05 | 0,46 |
| | 6 | 0,5 | 0,63 | 0,69 | 1,3 | 0,18 | 21 | | |
| A (cm/s) | 0 | 0,54 | 0,82 | 0,85 | 1,56 | 0,2 | 34 | -0,06 ± 0,05 | 0,20 |
| | 6 | 0,45 | 0,77 | 0,78 | 1,14 | 0,17 | 21 | | |
| E/A | 0 | 0,5 | 0,78 | 0,88 | 1,59 | 0,27 | 34 | -0,04 ± 0,69 | 0,58 |
| | 6 | 0,52 | 0,85 | 0,92 | 1,79 | 0,05 | 21 | | |
| Edt (ms) | 0 | 134 | 215 | 237 | 476 | 74,9 | 34 | -3,99 ± 18,22 | 0,83 |
| | 6 | 170 | 230 | 233 | 320 | 46,5 | 21 | | |
| PPK spaudimas (Nagueh) (mm Hg) | 0 | 7,5 | 13,4 | 13,2 | 20,5 | 3,4 | 27 | -0,77 ± 1,04 | 0,46 |
| | 6 | 7,5 | 11,9 | 12,4 | 22,0 | 3,47 | 18 | | |
| E' med (cm/s) | 0 | 3,0 | 6,0 | 6,15 | 12 | 2,33 | 27 | 0,68 ± 0,71 | 0,34 |
| | 6 | 4,0 | 6,0 | 6,82 | 12 | 2,41 | 18 | | |
| A' med (cm/s) | 0 | 6,0 | 9,0 | 9,67 | 17 | 2,4 | 27 | 0,11 ± 0,76 | 0,88 |
| | 6 | 4,0 | 9,5 | 9,78 | 12 | 2,69 | 18 | | |
| E/E' med | 0 | 11 | 15 | 16,2 | 25 | 4,92 | 27 | -3,96 ± 2,41 | 0,13 |
| | 6 | 10 | 11 | 12,2 | 16 | 2,39 | 18 | | |

| Rodiklis | Laikas, mėnesiai | Min | Mediana | Vidurkis | Max | SN | n | Rodiklio pokytis \pm SN | p |
|--------------|------------------|-----|---------|----------|------|------|----|---------------------------|-------|
| E'lat (cm/s) | 0 | 4,0 | 7,0 | 8,37 | 18 | 3,28 | 27 | 0,35 \pm | 0,74 |
| | 6 | 5,0 | 7,5 | 8,72 | 18 | 3,66 | 18 | 1,04 | |
| A'lat (cm/s) | 0 | 6,0 | 11,0 | 11,3 | 21 | 3,05 | 27 | -1,11 \pm | 0,23 |
| | 6 | 3,0 | 10,0 | 10,2 | 17 | 2,88 | 18 | 0,90 | |
| E/E' lat | 0 | 4,5 | 8,75 | 9,0 | 15 | 2,7 | 27 | -0,24 \pm | 0,78 |
| | 6 | 4,5 | 8,45 | 8,76 | 16,6 | 2,98 | 18 | 0,85 | |
| E/Evid | 0 | 5,2 | 11,5 | 11,8 | 26,4 | 4,0 | 27 | 2,28 \pm | 0,125 |
| | 6 | 5,1 | 10,9 | 11,3 | 25,8 | 5,65 | 16 | 1,46 | |

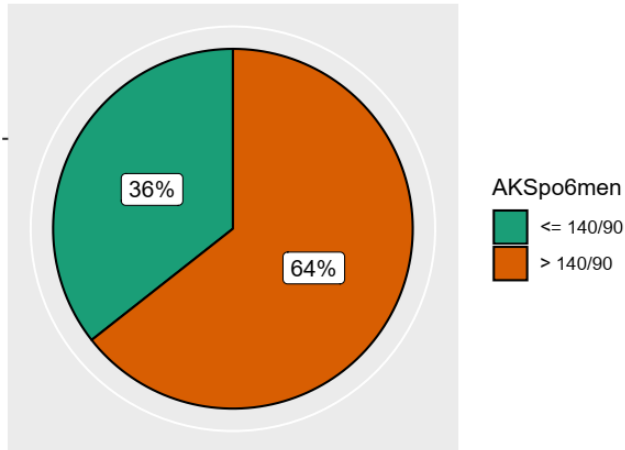
TSPd – tarpšilvelinės pertvaros storis diastolėje; KSdd – kairiojo skilvelio skersmuo diastolėje; KSUSd – kairiojo skilvelio užpakalinės sienelės storis diastolėje; KS indeksas – kairiojo skilvelio indeksas; SSS – santykinis sienelės storis; KP storis – kairiojo prieširdžio storis; KPt indeksas – kairiojo prieširdžio tūrio indeksas; KS IF (proc.) – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; E – kraujo pro dviburį vožtuvą ankstyvojo kairiojo skilvelio prisipildymo greitis; A – kraujotakos pro dviburį vožtuvą greitis susitraukiant prieširdžiams; Edt – E bangos deceleracijos laikas; PPK spaudimas (Nagueh) – pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas (pagal Nagueh); E'med – MV žiedo medialinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvojo prisipildymo fazėje; A med – MV žiedo medialinio krašto judesio bangos greitis prieširdžių kontrakcijos fazėje; E/E'med – E ir E'med bangų santykis; E'lat – MV žiedo lateralinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvojo prisipildymo fazėje (cm/s); A'lat – MV žiedo lateralinio krašto judesio bangos greitis prieširdžių kontrakcijos fazėje; E/E'lat – E ir E'lat bangu santykis; E/E'vid – E bangos santykis su vidutine E'med ir E'lat bangų reikšme; SN – standartinis nuokrypis.

4.1.7. Veiksniai, turėję įtakos paros arterinio kraujospūdžio korekcijai po šešių mėnesių

AKS mažėjo abiejose grupėse, nors jų pradinis vidutinis paros AKS buvo skirtingas ir taikyti skirtingi gydymo metodai. Tačiau SIAD grupėje dalis tiriamųjų, kurių vidutinis paros AKS po šešių mėnesių buvo mažesnis nei 140 / 90 mm Hg, buvo mažesnė (36 proc.). MED grupėje tokių tiriamųjų buvo 47 proc. Palyginamoji skritulinė diagrama pateikta 34 pav.

Grupe: Denervacija

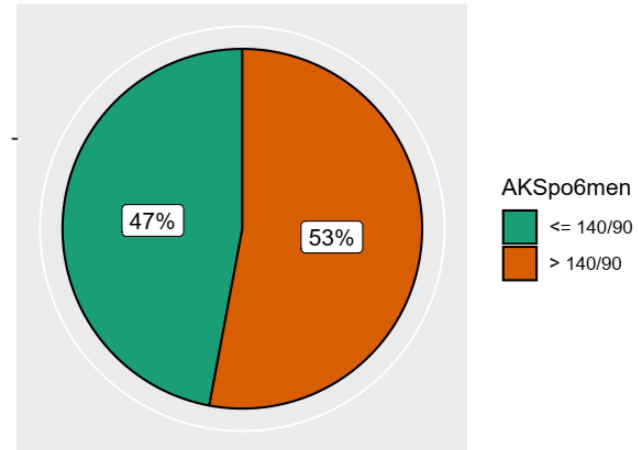
$\chi^2_{\text{gof}}(1) = 18.12, p = < 0.001, \widehat{V}_{\text{Cramer}} = 0.29, \text{CI}_{95\%} [0.15, 0.43], n_{\text{obs}} = 63$



In favor of null: $\log_e(\text{BF}_{01}) = -6.26, a = 1.00$

Grupe: Medikamentine

$\chi^2_{\text{gof}}(1) = 0.35, p = 0.552, \widehat{V}_{\text{Cramer}} = 0.06, \text{CI}_{95\%} [-0.11, 0.16], n_{\text{obs}} = 34$



In favor of null: $\log_e(\text{BF}_{01}) = 2.37, a = 1.00$

34 pav. Tiriamųjų pacientų, kurių vidutinis paros AKS po šešių mėnesių buvo žemesnis nei 140/90 mmHg (žalia spalva) ir didesnis negu 140/90 mmHg arba jam lygus (ruda spalva) dalis grupėse (skritulinė diagrama).

Įvertinome, kurie kintamieji abiejose tyrimo grupėse geriausiai prognozavo vidutinio paros arterinio kraujospūdžio korekciją po šešių mėnesių, taikydami dvinarės logistinės regresijos metodą. Priklausomasis kintamasis – „Paros AKS vidurkis po 6 mėnesių“: įvykio tikimybės vertė lygi 1, kai ambulatorinio paros AKS stebėjimo vidurkis buvo lygus arba 140/90 mm Hg arba didsnis, 0 – kai buvo žemesnis nei 140/90 mm Hg. Vertinti nepriklausomieji kintamieji: amžius, lytis, kūno masės indeksas, ar atlikta SIAD, gretutinės ligos. Koreliuojantys kintamieji nebuvo dedami į vieną modelį. Visų vertintų nepriklausomų rodiklių šansų santykiai su priklausomuoju kintamuoju „Paros AKS vidurkis po 6 mėnesių“ pagal paros AKS rezultatus pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. *Nepriklausomų rodiklių galimybių (šansų) santykiai su priklausomuoju kintamuoju „Paros AKS vidurkis po 6 mėnesių“ pagal paros arterinio kraujospūdžio rezultatus po šešių mėnesių.*

| Rodiklis | Reikšmė | Paros AKS vidurkis po šešių mėnesių | | Vienareikšmis šansų santykis (95 proc. PI, p reikšmė) | Daugiareikšmis šansų santykis (95 proc. PI, p reikšmė) |
|--|---------------|-------------------------------------|----------------|---|--|
| | | ≥ 140/90 mm Hg | < 140/90 mm Hg | | |
| Amžius (metais) | Vidurkis (SN) | 56,0 (8,0) | 56,4 (7,4) | 1,01 (0,98–1,04, p = 0,631) | 1,01 (0,97–1,04, p = 0,748) |
| Kūno masės indeksas (kg/m ²) | Vidurkis (SN) | 34,5 (5,8) | 33,6 (5,7) | 0,97 (0,93–1,01, p = 0,171) | 0,99 (0,94–1,03, p = 0,529) |
| Lytis | Moteris (%) | 35 (60,8) | 21 (39,2) | 1,01 (0,64–1,58, p = 0,978) | 0,94 (0,57–1,55, p = 0,821) |
| | Vyras (%) | 34 (60,7) | 22 (39,3) | | |
| Grupė | SIAD (%) | 47 (64,4) | 26 (35,6) | 1,61 (1,00–2,59, p = 0,051) | 0,97 (0,48–1,96, p = 0,940) |
| | MED (%) | 18 (52,9) | 16 (47,1) | | |
| Širdies nepakankamumas | Ne (%) | 18 (55,2) | 14 (44,8) | 0,72 (0,44–1,17, p = 0,185) | 0,63 (0,33–1,20, p = 0,156) |
| | Taip (%) | 48 (63,1) | 28 (36,9) | | |
| Rūkymas | Ne (%) | 58 (60,1) | 39 (39,9) | 0,75 (0,34–1,58, p = 0,463) | 0,66 (0,27–1,53, p = 0,341) |
| | Taip (%) | 7 (66,7) | 2 (33,3) | | |
| | Ne (%) | 63 (63,0) | 37 (37,0) | | |

| Rodiklis | Reikšmė | Paros AKS vidurkis po šešių mėnesių | | Vienareikšmis šansų santykis (95 proc. PI, p reikšmė) | Daugiareikšmis šansų santykis (95 proc. PI, p reikšmė) |
|---------------------------|---------------|-------------------------------------|----------------|---|--|
| | | ≥ 140/90 mm Hg | < 140/90 mm Hg | | |
| Periferinių arterijų liga | Taip (%) | 3 (33,3) | 6 (66,7) | 3,40 (1,45–8,63, p = 0,006) | 4,85 (1,65–15,09, p = 0,005) |
| Insultas | Ne (%) | 61 (61,3) | 39 (38,7) | 1,44 (0,58–3,53, p = 0,419) | 1,63 (0,61–4,29, p = 0,321) |
| | Taip (%) | 4 (52,4) | 3 (47,6) | | |
| Prieširdžių virpėjimas | Ne (%) | 62 (61,4) | 39 (38,6) | 1,59 (0,60–4,18, p = 0,340) | 2,76 (0,97–7,91, p = 0,055) |
| | Taip (%) | 3 (50,0) | 3 (50,0) | | |
| Cukrinis diabetas | Ne (%) | 36 (58,1) | 26 (41,9) | 0,76 (0,48–1,20, p = 0,248) | 0,63 (0,35–1,10, p = 0,104) |
| | Taip (%) | 29 (64,4) | 16 (35,6) | | |
| Koronarinė širdies liga | Ne (%) | 51 (61,0) | 32 (39,0) | 1,06 (0,61–1,80, p = 0,840) | 0,96 (0,47–1,93, p = 0,902) |
| | Taip (%) | 14 (59,7) | 10 (40,3) | | |
| Dislipidemija | Ne (%) | 28 (64,4) | 16 (35,6) | 1,30 (0,82–2,06, p = 0,264) | 1,30 (0,73–2,34, p = 0,374) |
| | Taip (%) | 37 (58,2) | 26 (41,8) | | |
| AHI (sk./val.) | Vidurkis (SN) | 10,7 (4,5) | 8,3 (4,1) | 0,96 (0,80–1,1, p = 0,06) | 0,88 (0,80–0,96, p = 0,008) |

AHI (sk./val.) – apnėjų – hipopnėjų indeksas (kvėpavimo įvykiais per valandą); AKS – arterinis kraujospūdis; MED – medikamentinės korekcijos grupė; SIAD – simpatinės perkateterinės inkstų arterijų denervacijos grupė; SN – standartinis nuokrypis, PI – pasikliautinis intervalas.

Taip pat, taikydami dvinarės logistinės regresijos metodą, siekėme įvertinti tyrime naudotų medikamentų skaičiaus kitimo ir atskirų antihipertenzinių vaistų grupių įtaką paros AKS vidurkiui po šešių mėnesių. Šiame modelyje priklausomasis kintamasis – „Paros AKS vidurkis po 6 mėnesių“: įvykio tikimybės vertė lygi 1, kai ambulatorinio paros AKS stebėjimo vidurkis buvo lygus 140/90 mm Hg arba didesnis, 0 – kai buvo žemesnis nei 140/90 mm Hg. Vertintų tablečių skaičiaus kitimo ir antihipertenzinių vaistų grupių šansų santykiai su priklausomuoju kintamuoju „Paros AKS vidurkis po 6 mėnesių“ pagal paros AKS rezultatus pateikti 13 lentelėje.

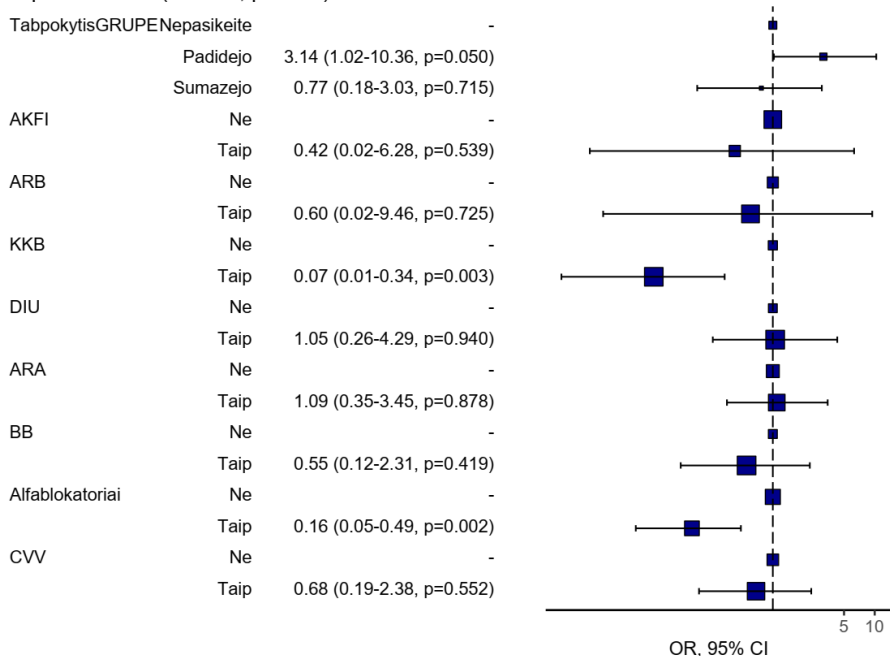
13 lentelė. Antihipertenzinių vaistų grupių šansų santykiai su priklausomuoju kintamuoju „Paros AKS vidurkis po 6 mėnesių“ pagal paros arterinio kraujospūdžio rezultatus po šešių mėnesių.

| Rodiklis | Reikšmė | Paros AKS vidurkis po šešių mėnesių | | Vienareikšmis šansų santykis (95 proc. PI, p reikšmė) | Daugiareikšmis šansų santykis (95 proc. PI, p reikšmė) |
|----------------------------|-----------------|-------------------------------------|----------------|---|--|
| | | ≥ 140/90 mm Hg | < 140/90 mm Hg | | |
| Tablečių skaičiaus pokytis | Nepasikeitė (%) | 27 (64,3) | 15 (35,7) | – | – |
| | Padidėjo (%) | 15 (41,7) | 21 (58,3) | 2,52 (1,02–6,42, p = 0,048) | 3,14 (1,02–10,36, p = 0,050) |
| | Sumažėjo (%) | 12 (50,0) | 12 (50,0) | 1,80 (0,65–5,06, p = 0,258) | 0,77 (0,18–3,03, p = 0,715) |
| AKFI | Ne (%) | 45 (57,2) | 34 (42,8) | 0,56 (0,32–0,94, p = 0,031) | 0,42 (0,02–6,28, p = 0,539) |
| | Taip (%) | 20 (70,6) | 8 (29,4) | | |
| ARB | Ne (%) | 14 (51,9) | 13 (48,1) | 0,61 (0,37–1,02, p = 0,059) | 0,60 (0,02–9,46, p = 0,725) |
| | Taip (%) | 51 (63,8) | 29 (36,2) | | |
| KKB | Ne (%) | 6 (30,9) | 13 (69,1) | 0,22 (0,12–0,41, p = 0,003) | 0,07 (0,01–0,34, p = 0,003) |
| | Taip (%) | 59 (66,9) | 29 (33,1) | | |
| DIU | Ne (%) | 6 (37,3) | 11 (62,7) | 0,32 (0,17–0,58, p = 0,940) | 1,05 (0,26–4,29, p = 0,940) |
| | Taip (%) | 59 (65,2) | 31 (34,8) | | |
| ARA | Ne (%) | 20 (51,3) | 18 (48,7) | 0,54 (0,34–0,86, p = 0,010) | 1,09 (0,35–3,45, p = 0,878) |
| | Taip (%) | 45 (66,0) | 63 (34,0) | | |
| BB | Ne (%) | 7 (42,3) | 8 (57,7) | 0,41 (0,22–0,74, p = 0,004) | 0,55 (0,12–2,31, p = 0,419) |
| | Taip (%) | 58 (64,3) | 32 (35,7) | | |
| αB | Ne (%) | 26 (47,3) | 29 (52,7) | 0,30 (0,18–0,48, p = 0,002) | 0,16 (0,05–0,49, p = 0,002) |
| | Taip (%) | 39 (75,0) | 13 (25,0) | | |
| CVV | Ne (%) | 12 (42,2) | 17 (57,8) | 0,34 (0,21–0,57, p = 0,552) | 0,68 (0,19–2,38, p = 0,552) |
| | Taip (%) | 52 (68,0) | 25 (32,0) | | |

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; AKS – arterinis kraujospūdis; ARB – angiotenzino (II) receptorių blokatoriai; KKB – kalcio kanalų blokatoriai; DIU – diuretikai; ARA – aldosterono receptorių antagonistai; BB – betablokatoriai; αB – alfa receptorių blokatoriai; CVV – centrinio veikimo vaistai; PI – pasikliautinis intervalas.

Vertinant šio regresijos modelio rezultatus, pastebėta, kad kalcio kanalų blokatorių ($p = 0,003$) ir alfa receptorių blokatorių ($p = 0,002$) naudojimas turėjo teigiamą įtaką paros vidutinio arterinio kraujospūdžio korekcijai po šešių mėnesių. Taip pat pastebėjome, kad tiems tiriamiesiems, kuriems, palyginti su skaičiumi įtraukiant juos į tyrimą, padidėjo paskirtų tablečių skaičius, tikimybė, jog bus koreguotas paros vidutinis AKS, buvo mažesnė (šansų santykis 3,14 (95 proc. PI : 1,02–10,36, $p = 0,050$). Tablečių skaičiaus sumažinimas neturėjo reikšmingos įtakos AKS korekcijai po šešių mėnesių. Grafiškai šios binarinės logistinės regresijos rezultatai pavaizduoti 35 pav.

AKS po 6 mėn: OR (95% CI, p-value)



35 pav. Antihipertenzinių vaistų grupių šansų santykiai su priklausomuoju kintamuoju „Paros AKS vidurkis po 6 mėnesių“ pagal paros arterinio kraujospūdžio rezultatus po šešių mėnesių. AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; AKS – arterinis kraujospūdis; ARB – angiotenzino (II) receptorių blokatoriai; KKB – kalcio kanalų blokatoriai; DIU – diuretikai; ARA – aldosterono receptorių antagonistai; BB – betablokatoriai; α B – alfa receptorių blokatoriai; CVV – centrinio veikimo vaistai; OR – šansų santykis (angl. odd ratio), CI (angl. confidence interval) – pasikliautinasis intervalas.

14 lentelė. Vidutinio paros AKS po šešių mėnesių priklausomybės nuo pradinių parametų regresijos modeliai.

| | Parametro įvertis (logaritmuotas) | 95 proc. PI | | P reikšmė |
|--|---|-------------|----------|-------------------|
| Modelis 1 | | | | |
| $\chi^2(8) = 43,7$, $p = 0,00$ Pseudo R^2 (Cragg-Uhler) = 0,264, pseudo R^2 (McFadden) = 0,164 AIC = 241 | | | | |
| Laisvasis narys | -0,5597 | -4,24998 | - 3,1305 | 0,766 |
| Amžius | 0,0368 | -0,00699 | 0,0806 | 0,100 |
| Kūno masės indeksas | -0,0393 | -0,10048 | 0,0219 | 0,208 |
| Kreatininas | 0,0116 | -0,00160 | 0,0249 | 0,085 |
| Bendras tablečių skaičius | -0,1145 | -0,24972 | 0,0207 | 0,097 |
| Periferinių arterijų liga: taip | -1,5893 | -2,73733 | -0,4413 | 0,007 |
| Kalcio kanalų blokatoriai: taip | 1,4178 | 0,43300 | 2,4027 | 0,005 |
| Pulsinės bangos greitis | -0,0423 | -0,20203 | 0,1174 | 0,604 |
| Alfa blokatoriai: taip | 1,2818 | 0,58393 | 1,9797 | < 0,001 |
| Modelis 2 | | | | |
| $\chi^2(6) = 60,0$, $p = 0,00$ Pseudo R^2 (Cragg-Uhler) = 0,692, pseudo R^2 (McFadden) = 0,528 AIC = 67,7 | | | | |
| Laisvasis narys | 2,8981 | -3,305 | 9,10119 | 0,473 |
| Amžius | -0,2092 | -0,337 | -0,08152 | 0,001 |
| Kreatininas | -0,0552 | -0,101 | -0,00896 | 0,019 |
| MTL cholesterolis | 2,0343 | 0,732 | 3,33706 | 0,001 |
| Bendras tablečių skaičius (pradinis) | 1,0948 | 0,489 | 1,70098 | 0,002 |
| Kalcio kanalų blokatoriai: taip | -4,1908 | -6,694 | -1,68745 | < 0,001 |
| Alfa blokatoriai: taip | -0,7905 | -2,500 | 0,91899 | 0,365 |

| Modelis 3 | | | | |
|---|---------|---------|----------|----------------|
| $\chi^2(5) = 59,2, p = 0,00$ Pseudo R ² (Cragg-Uhler) = 0,685, pseudo R ² (McFadden) = 0,521 AIC = 66,5 | | | | |
| Laisvasis narys | 4,2167 | -3,6145 | 7,35407 | 0,504 |
| Amžius | -0,2119 | 0,3368 | -0,08688 | <, 001 |
| Kreatininas | -0,0476 | -0,0894 | -0,00572 | 0,026 |
| MTL cholesterolis | 1,9949 | 0,7085 | 3,28139 | 0,002 |
| Bendras tablečių skaičius (pradinis) | 1,1179 | 0,5283 | 1,70746 | < 0,001 |
| Kalcio kanalų blokatoriai: taip | -4,3094 | -6,8520 | -1,76685 | < 0,001 |
| Modelis 4 | | | | |
| $\chi^2(5) = 27,0 p = 0,00$ Pseudo R ² (Cragg-Uhler) = 0,374, pseudo R ² (McFadden) = 0,237 AIC = 98,7 | | | | |
| Laisvasis narys | 1,6693 | -3,5574 | 6,89590 | 0,531 |
| Amžius | -0,0812 | -0,1579 | -0,00442 | 0,038 |
| Kreatininas | -0,0284 | -0,0563 | -4,32e-4 | 0,047 |
| MTL cholesterolis | 0,6638 | 0,0391 | 1,28854 | 0,037 |
| AH tablečių skaičius | 0,2954 | -0,1028 | 0,69361 | 0,146 |
| Kalcio kanalų blokatoriai: taip | -1,6724 | -0,0144 | -3,33039 | 0,048 |

1 modelis sudarytas pasirinkus pagal 11 ir 12 lentelėse vertintus, taip pat literatūroje aprašytus kintamuosius, tačiau atmestas dėl to, kad keli parametrai buvo statistiškai nereikšmingi pagal Waldo kriterijų – $p > 0,05$, o rodiklis „Periferinių arterijų liga: taip“ pašalintas todėl, kad jis buvo nustatytas tik 9 (8,4 proc.) tiriamųjų, ir, mūsų nuomone, nebuvo tinkamai atspindintis mūsų bendrą tiriamųjų imtį. 2 modelis pagal savo rodiklius būtų optimalus (AIC – Akaike informacinis kriterijus buvo mažiausias iš visų galimų lygčių (67,7), determinacijos koeficientas Craggo–Uhlerio metodu pseudo R² = 0,692), tačiau jis atmestas, nes kintamasis „Alfablokatoriai : taip“, pagal Waldo kriterijų, $p = 0,365$. Atmetus šį kintamąjį, determinacijos koeficientas sumažėja nedaug (Craggo–Uhlerio metodu pseudo R² = 0,685) – 3 modelis. Šiame modelyje kintamųjų Waldo kriterijaus $p < 0,05$. Nuspręsta patikrinti iškilusią hipotezę ir vietoj kintamojo „Bendras tablečių skaičius (pradinis)“ į 4 modelį įtraukėme rodiklį „AH tablečių skaičius“. Kaip matome iš 14 lentelės, palyginti su 3 modeliu, labai sumažėjo šio modelio determinacijos koeficientas pseudo R² (Craggo–Uhlerio) – nuo 0,685 iki 0,374. Taigi tolesnei analizei pasirinktas **3 modelis**.

Pritaikius šį modelį, kintamųjų koeficientų eksponentės ar šansų santykiai (angl. OR – *odd ratio*) yra tokie:

Laisvasis narys OR = 6,4870.

„Amžius“ OR = 0,8091.

„Kreatininas“ OR = 0,9536.

„MTL cholesterolis“ OR = 7,3518.

„Bendras tablečių skaičius (pradinis)“ = 3,0584.

„Kalcio kanalų blokatoriai: taip“ OR = 0,0134.

Užrašome logistinės regresijos modelį:

$$\text{Ln} \frac{p \left(\text{Paros sistolinis AKS} < \frac{140}{90} \text{ mmHg} \right)}{p \left(\text{Paros sistolinis AKS} \geq \frac{140}{90} \text{ mmHg} \right)} = 1,8698 - (0,2119 \times \text{amžius}) - (0,476 \times \text{kreatininas}) + (1,9949 \times \text{MTL cholesterolis}) + (1,1179 \times \text{Bendras tablečių skaičius: pradinis}) + \frac{0 \times \text{Kalcio kanalų blokatoriai:ne}}{-4,3094 \times \text{Kalcio kanalų blokatoriai:taip}}$$

Pažymėkime $\text{Ln} \frac{p \left(\text{Paros sistolinis AKS} < \frac{140}{90} \text{ mmHg} \right)}{p \left(\text{Paros sistolinis AKS} \geq \frac{140}{90} \text{ mmHg} \right)} = z$. Tada galime apskaičiuoti tikimybes:

$$P(\text{Paros sistolinis AKS} < \frac{140}{90} \text{ mmHg}) = ez/1 + ez = 1/1 + e^{-z}$$

$$P(\text{Paros sistolinis AKS} \geq \frac{140}{90} \text{ mmHg}) = 1 - P(\text{Paros sistolinis AKS} < \frac{140}{90} \text{ mmHg}) = 1 - 1/1 + e^{-z}$$

$$e = 2,718281828\dots$$

Modelio efektyvumas vertintas sudarant klasifikacinę lentelę iš taikant modelį apskaičiuotų ir tikrai nustatytų rezultatų (15 lentelė), apskaičiuojant jo prognostines vertes ir nubraižant ROC kreivę (27 pav.). Modelio jautrumas 90,8 proc. (95 proc. PI: 81,0 proc. – 96,5 proc.), specifiškumas 84,6 proc. (95 proc. PI: 65,1 proc. – 95,6 proc.), teigiama prognostinė vertė 93,7 proc.

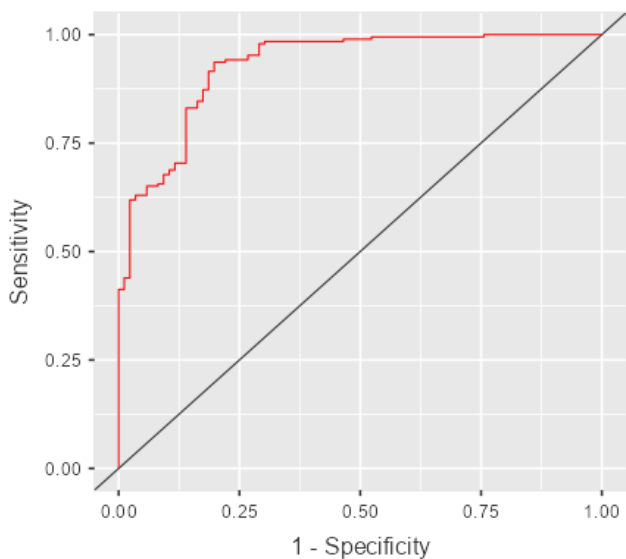
(95 proc. PI: 84,5 proc. – 98,2 proc.), neigiama prognostinė vertė 78,6 proc. (95 proc. PI: 59,0 proc. – 91,7 proc.) , tikslumas 88,7 proc. (95 proc. PI: 80,7 proc. – 94,6 proc.). Kappa testo vertė 0,502, McNemaro testo p reikšmė 0,452 (nėra statistiškai reikšmingo skirtumo tarp stebėtų reikšmių ir taikant modelį gautų reikšmių). Plotas po ROC kreive, vertinant tyrimo (modelio) jautrumo ir specifiškumo santykį, apibūdina tyrimą kaip gerą. Taip pat apskaičiuojant modelio prognostines savybes ir nubraižant ROC kreivę gautas AUC 0,929 (95 proc. PI 0,853 – 0,982, $p < 0,01$). Darbe pateiktas modelis pasižymi geru diagnostiniu našumu pagal AUROC įvertį $> 0,8$. Grafinis sukurto modelio vaizdas pateiktas 36 pav.

Į šį, 3 modelį, inkstų arterijų denervacijos procedūra, kaip kintamasis, nepaisant didelio jautrumo (92,1 proc.), nebuvo įtraukta dėl mažo specifiškumo (33,3 proc.), Craggo–Uhlerio metodu pseudo $R^2 = 0,173$, plotas po ROC kreive AUC – 0,719.

15 lentelė. Logistinės regresijos modelių apskaičiuojamų ir paros AKS vidurkio po šešių mėnesių rezultatų palyginimo klasifikacinė lentelė.

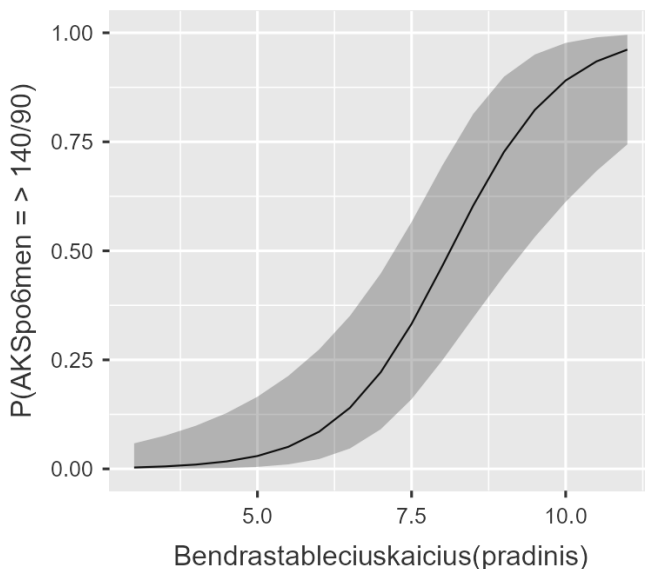
| Stebėta | Modelio rezultatas | | Proc. teisingai nuspėtų rezultatų |
|---------------------|---------------------|------------------|-----------------------------------|
| | $\leq 140/90$ mm Hg | $> 140/90$ mm Hg | |
| $\leq 140/90$ mm Hg | 22 | 6 | 78,6 |
| $> 140/90$ mm Hg | 4 | 59 | 93,7 |

Pastaba. Slenkstine verte pasirinkta 0,5.



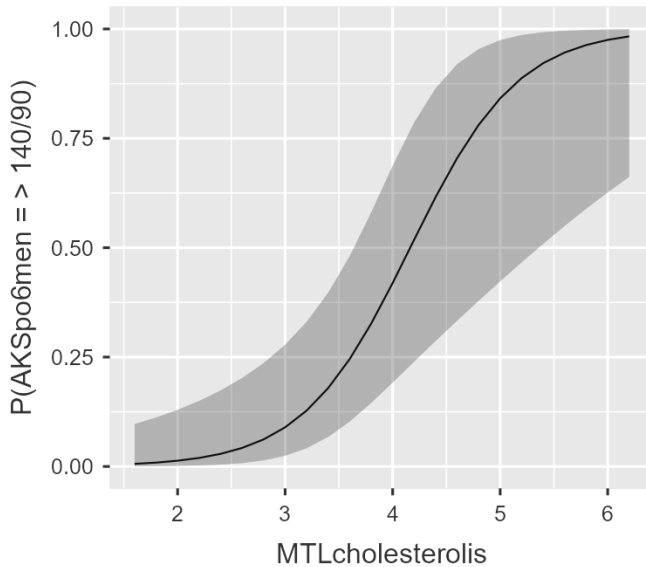
36 pav. ROC kreivė (Receiver Operating Characteristics) regresinio modelio vertinimui. Plotas po kreive – AUC 0,929 (95 proc. PI 0,853 – 0,982, $p < 0,01$).

Šiame binarinės logistinės regresijos modelyje apskaičiuotos ir nubraižytos slenksinės bendrojo tablečių skaičiaus vidurkių reikšmės ir tikimybės, kad arterinis kraujospūdis po šešių mėnesių bus didesnis nei 140/90 mm Hg. Grafikas pateiktas 37 pav.



37 pav. Regresijos modelyje taikyto bendrojo tablečių skaičiaus vidurkio ir AKS (> 140/90 mm Hg po šešių mėnesių) tikimybės ryšys.

Taip pat nubraižytas analogiškas šiame modelyje naudotų MTL cholesterolio reikšmių ir AKS korekcijos po šešių mėnesių tikimybių grafikas (38 pav.).



38 pav. Regresijos modelyje taikyto MTL cholesterolio (mmol/L) ir AKS (> 140/90 mm Hg po šešių mėnesių) tikimybės ryšys.

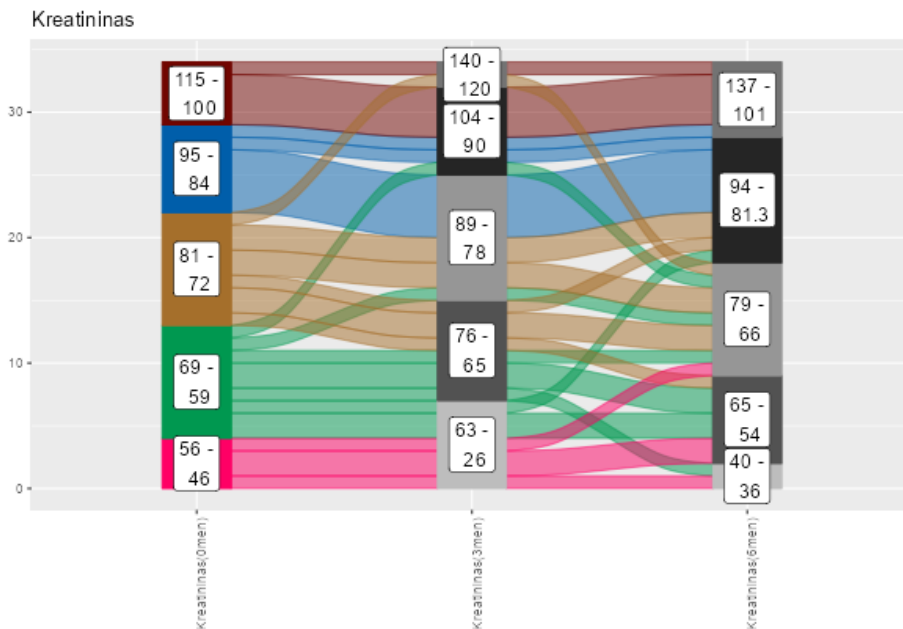
4.2. Medikamentinėje grupėje atliktų papildomų diagnostinių tyrimų rezultatai

Medikamentinėje grupėje (MED), pagal tyrimo protokolą, atlikta dalis papildomų anketinių, laboratorinių, instrumentinių tyrimų, kurie yra atlikti tik šioje grupėje, jie nebus lyginami su perkaterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos grupės (SIAD) tyrimais.

4.2.1. Laboratorinių kraujo tyrimų pokyčiai tiriamojoje grupėje

Medikamentinės korekcijos grupėje tiriamųjų pradinė vidutinė kreatinino koncentracija serume buvo normali ($76,2 \pm 17,3 \mu\text{mol/L}$), po trijų mėnesių ji padidėjo nedaug – iki $79,2 \pm 20,9 \mu\text{mol/L}$ ($p = 0,31$), tokia pati išliko ir po šešių mėnesių – $79,2 \pm 79,2 \mu\text{mol/L}$ ($p = 0,17$). Kreatinino koncentracijos serume pokyčiai pavaizduoti 16 lentelėje ir 39 pav. Daugumai tiriamųjų buvo normalus arba šiek tiek sumažėjęs inkstų glomerulų filtracijos greitis pagal MDRD skaičiuoklę ($a\text{GFG} > 60 \text{ ml/min/1,72 m}^2$), keturiems tiriamiesiems buvo nustatytas vidutiniškai sumažėjęs inkstų glomerulų filtracijos greitis

(aGFG 30–59 ml/min/1,72 m²). Kreatinino koncentracijos serume pokyčiai pateikti srautinėje diagramoje 39 pav.



39 pav. Kreatinino koncentracijos serume ($\mu\text{mol/L}$) pokyčiai stebėjimo laikotarpiu (0–3–6 mėnesiai) (srautinė diagrama)

Pradinė kalio koncentracijos serume mediana siekė 4,4 mmol/L, po trijų mėnesių ji šiek tiek padidėjo – iki 4,6 mmol/L ($p = 0,21$) ir išliko 4,5 mmol/L ($p = 0,08$) po šešių mėnesių. Tyrime nebuvo reikšmingų hipokalemijos ar hiperkalemijos atvejų, dėl kurių būtų tekę koreguoti ar nutraukti gydymą. Duomenys pateikti 16 lentelėje.

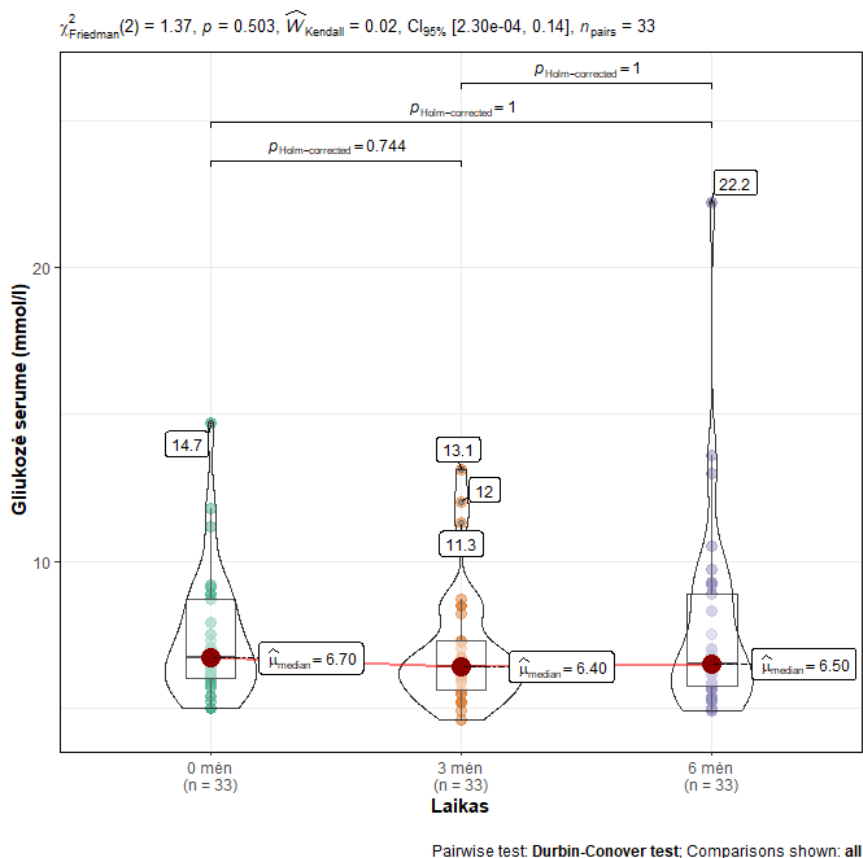
B tipo natriurezinio peptido (BNP) vidutinė koncentracija plazmoje viršijo širdies nepakankamumo diagnostinę ribą ($< 35 \text{ pg/mL}$) visais stebėjimo laikotarpiais (atitinkamai 93,9, 59,7 ir 88,7 pg/mL), tačiau grupėje reikšmingai nekito ($p = 0,95$). Didžiausia analitės koncentracija (654 pg/mL) fiksuota įtraukiant tiriamąjį į tyrimą. Duomenys pateikti 16 lentelėje.

Daugumai tiriamųjų buvo nustatytas lipidų apykaitos sutrikimas ($n = 31$, 91 proc.), jų mažo tankio lipoproteinų (MTL-Ch) koncentracijos serume mediana siekė 3,55 mmol/L. Nepaisant skiriamo gydymo statiniais, šis rodiklis labiau nepakito po trijų ir šešių mėnesių (atitinkamai 3,65 ir 3,33 mmol/L) ($p = 0,32$).

16 lentelė. Laboratorinių kraujo tyrimų kitimas medikamentinės gydymo korekcijos grupėje.

| Rodiklis | Laikas | Min | Mediana | Vidurkis | Max | SN | IQR | n | p |
|--|--------|------|---------|----------|------|------|------|----|------|
| Kreatininas serume (µmol/L) | 0 mėn. | 46 | 75,5 | 76,2 | 115 | 17,3 | 23,8 | 34 | – |
| | 3 mėn. | 37 | 81,0 | 79,2 | 140 | 20,9 | 24,3 | 34 | 0,31 |
| | 6 mėn. | 36 | 77,5 | 79,2 | 137 | 79,2 | 20,3 | 34 | 0,17 |
| BNP plazmoje (pg/mL) | 0 mėn. | 10 | 62,5 | 93,9 | 654 | 122 | 82 | 34 | – |
| | 3 mėn. | 17,4 | 47,0 | 59,7 | 150 | 36,7 | 41,3 | 12 | 0,95 |
| | 6 mėn. | 10 | 51,0 | 88,7 | 480 | 109 | 72,1 | 34 | 0,95 |
| Bendrasis cholesterolis serume (mmol/L) | 0 mėn. | 3,1 | 5,6 | 5,7 | 8,1 | 1,21 | 1,27 | 34 | – |
| | 3 mėn. | 3,2 | 5,6 | 5,55 | 7,9 | 1,3 | 1,84 | 14 | 0,69 |
| | 6 mėn. | 3,8 | 5,2 | 5,31 | 7,6 | 0,96 | 1,27 | 34 | 0,72 |
| MTL-Cholesterolis serume (mmol/L) | 0 mėn. | 1,6 | 3,55 | 3,51 | 6,19 | 1,0 | 1,57 | 34 | – |
| | 3 mėn. | 1,9 | 3,65 | 3,56 | 5,4 | 1,1 | 1,37 | 14 | 0,66 |
| | 6 mėn. | 1,9 | 3,33 | 3,36 | 4,96 | 0,81 | 1,27 | 34 | 0,32 |
| Kalis serume (mmol/L) | 0 mėn. | 3,5 | 4,4 | 4,38 | 5,5 | 0,47 | 0,6 | 34 | – |
| | 3 mėn. | 4,0 | 4,6 | 4,55 | 5,2 | 0,31 | 0,5 | 34 | 0,21 |
| | 6 mėn. | 3,7 | 4,5 | 4,54 | 5,3 | 0,35 | 0,4 | 34 | 0,08 |
| Gliukozė (serume) (mmol/L) | 0 mėn. | 5,0 | 6,6 | 7,32 | 14,7 | 2,12 | 2,57 | 33 | – |
| | 3 mėn. | 4,0 | 6,35 | 6,91 | 13,1 | 1,99 | 1,77 | 33 | 0,74 |
| | 6 mėn. | 3,7 | 6,5 | 7,77 | 22,2 | 3,4 | 3,15 | 33 | 1 |
| Šlapimo rūgštis serume (µmol/L) (moterų) | 0 mėn. | 316 | 406 | 406 | 514 | 53,2 | 49 | 18 | – |
| | 3 mėn. | 320 | 421 | 415 | 495 | 51,5 | 81,5 | 18 | 0,74 |
| | 6 mėn. | 310 | 430 | 415 | 478 | 47,9 | 49,8 | 18 | 0,82 |
| Šlapimo rūgštis serume (µmol/L) (vyrų) | 0 mėn. | 300 | 418 | 431 | 628 | 81,7 | 111 | 16 | – |
| | 3 mėn. | 312 | 456 | 448 | 615 | 87,5 | 126 | 16 | 0,85 |
| | 6 mėn. | 312 | 418 | 442 | 706 | 102 | 81,3 | 16 | 0,94 |

Dauguma tirtų pacientų turėjo polinkį į didesnę gliukozės koncentraciją serume arba buvo gydomi dėl cukrinio diabeto (47,1 proc.). Įtraukimo į tyrimą metu gliukozės koncentracijos mediana siekė 6,6 mmol/L, po trijų mėnesių – 6,35 mmol/L ($p = 0,74$), o po šešių mėnesių – 6,5 mmol/L ($p = 1$). Po šešių mėnesių taip pat fiksuoti didžiausi glikemijos svyravimai, užfiksuota mažiausia reikšmė – 3,7 mmol/L, o didžiausia reikšmė – 22,2 mmol/L. Gliukozės koncentracijos serume pokyčiai pateikti 16 lentelėje ir pavaizduoti 40 pav.



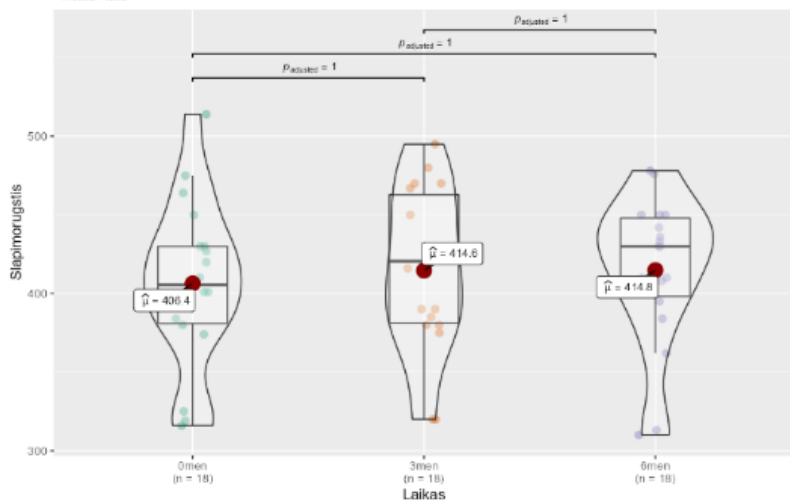
40 pav. Gliukozės koncentracijos serume (mmol/l) pokyčiai tyrimo metu.

Taip pat didžiajai daugumai tiriamųjų buvo nustatytas šlapimo rūgšties koncentracijos serume padidėjimas (laboratorijos norma moterims 155–357 $\mu\text{mol/L}$, vyrams 208–428 $\mu\text{mol/L}$). Moterų pogrupyje šlapimo rūgšties koncentracijos mediana pradinio stebėjimo laikotarpiu siekė 406 $\mu\text{mol/L}$, po trijų ir šešių mėnesių ji nedaug padidėjo ir siekė 415 $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0,74$). Vyrų pogrupyje šlapimo rūgšties koncentracijos mediana pradinio stebėjimo laikotarpiu siekė 431 $\mu\text{mol/L}$, po trijų mėnesių – 448 ($p = 0,85$), po šešių

mėnesių ji padidėjo nedaug ir siekė 442 $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0,94$). Didžiausia šlapimo rūgšties koncentracija vyrų pogrupyje buvo nustatyta po šešių mėnesių, ji siekė 706 $\mu\text{mol/L}$, dėl to teko koreguoti dviejų pacientų medikamentinį gydymą. Šlapimo rūgšties koncentracijos pokyčiai grupėje pateikti 41 pav.

Lytis: Moteris

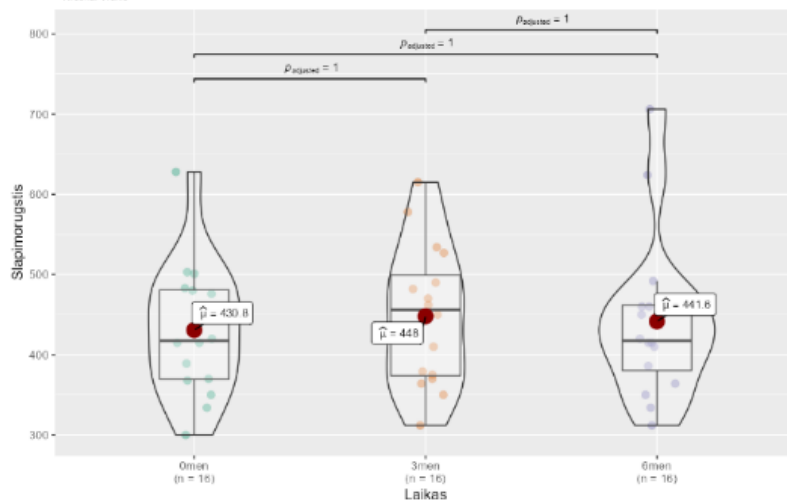
$\chi^2_{\text{Kruskal-Wallis}}(2) = 0.60, p = 0.743, \hat{\epsilon}^2 = 0.01, \text{CI}_{95\%} [0.00, 0.20], n_{\text{obs}} = 54$



Pairwise comparisons: **Dunn test**, Adjustment (p-value): **Holm**

Lytis: Vyras

$\chi^2_{\text{Kruskal-Wallis}}(2) = 0.32, p = 0.851, \hat{\epsilon}^2 = 0.01, \text{CI}_{95\%} [0.00, 0.16], n_{\text{obs}} = 48$



Pairwise comparisons: **Dunn test**, Adjustment (p-value): **Holm**

41 pav. Šlapimo rūgšties koncentracijos kraujo serume pokyčiai tyrimo metu vyrams ir moterims

4.2.2. Krūtinės ląstos varžos matavimų rezultatai ir pokyčiai tiriamajoje grupėje

Medikamentinės gydymo korekcijos grupėje klinikiniai sprendimai rėmėsi krūtinės ląstos varžos matavimų rezultatais. Informatyvūs tyrimo rezultatai gauti 31 tiriamajam, trims tiriamiesiems dėl didelio laipsnio nutukimo nepavyko užrašyti kokybiško pastovaus signalo. Pagal neinvazinius kraujotakos matavimo rezultatus buvo sudaryti trys pogrupiai. Jie pavaizduoti 42 pav.:

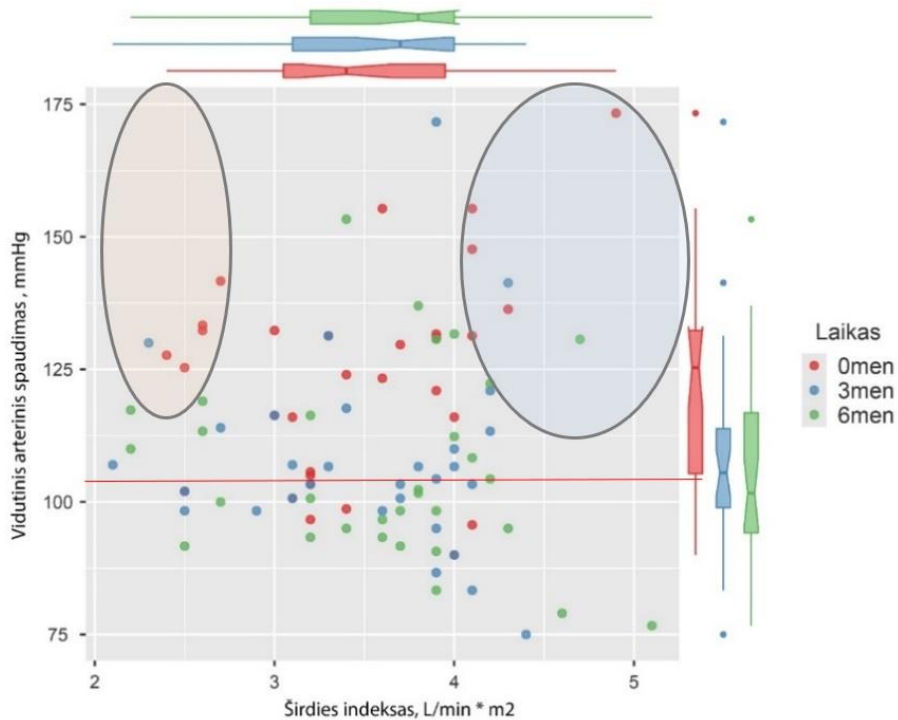
- Vazokonstrikinis – (didelis periferinis kraujagyslių pasipriešinimas $> 3650 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^5$, mažas širdies indeksas $< 2,5 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$) – 4 tiriamieji (12 proc.).
- Mišrus (normalus – didelis periferinis kraujagyslių pasipriešinimas $3000\text{--}3650 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^5$, normalus širdies indeksas $2,5\text{--}4 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$) – 22 tiriamieji (71 proc.).
- Hiperdinaminis (žemas periferinis kraujagyslių pasipriešinimas $1600\text{--}3000 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^5$, didelis širdies indeksas $> 4 \text{ L/min} \cdot \text{m}^2$) – 5 tiriamieji (16 proc.).

Dažniausiai pasitaikė mišrus hipertenzijos hemodinaminis modelis (71 proc.). Dėl mažos duomenų imties pateikiama bendra visų progropių charakteristika (17 lentelėje).

Analogiškai ambulatorinio 24 valandų AKS matavimo rezultatams, šio tyrimo metu grupėje taip pat buvo reikšmingas sistolinio, diastolinio ir vidurinio arterinio kraujospūdžio sumažėjimas. Vertinant bendrus grupės skysčio krūtinės ląstoje, širdies indekso, periferinio kraujagyslių pasipriešinimo rezultatus ir jų dinamiką, tiriamajoje imtyje nebuvo statistiškai reikšmingų pokyčių.

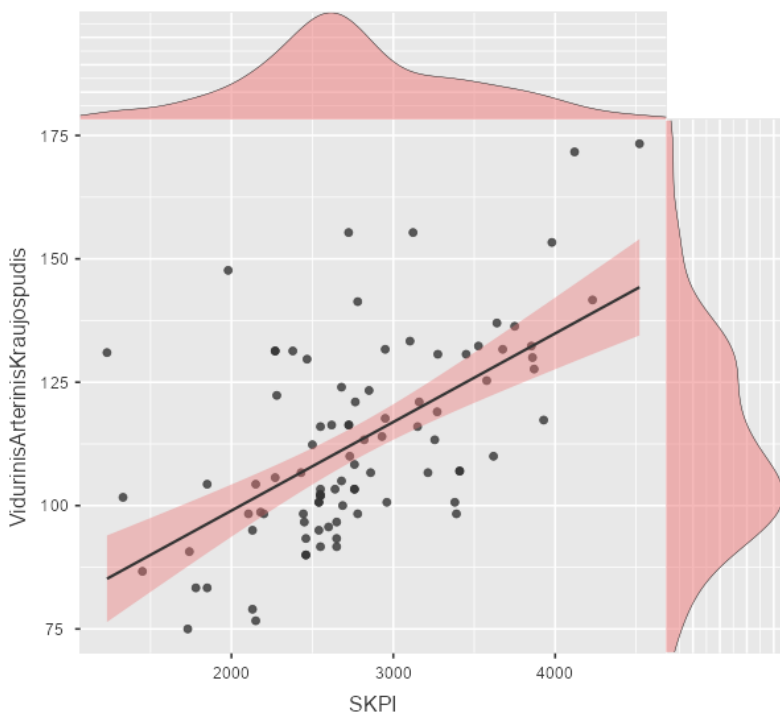
17 lentelė. Krūtinės ląstos varžos matavimų rezultatai tiriamoje grupėje stebėjimo laikotarpiu.

| Rodiklis | Laikas | Min | Mediana | Vidurkis | Max | SN | IQR | n | p |
|---|--------|------|---------|----------|------|------|------|----|--------------|
| ŠSD (k./min) | 0 mėn. | 52 | 70 | 72,4 | 97 | 12,2 | 17,5 | 31 | – |
| | 3 mėn. | 50 | 67 | 70,2 | 92 | 10,1 | 12,0 | 30 | 0,77 |
| | 6 mėn. | 57 | 70 | 70,5 | 101 | 10,5 | 9,5 | 31 | 0,71 |
| Sistolinis AKS (mm Hg) | 0 mėn. | 126 | 176 | 176 | 242 | 30,5 | 31,0 | 31 | – |
| | 3 mėn. | 110 | 150 | 152 | 255 | 26,8 | 26,5 | 30 | 0,002 |
| | 6 mėn. | 110 | 155 | 152 | 220 | 24,5 | 26,0 | 31 | 0,002 |
| Diastolinis AKS (mm Hg) | 0 mėn. | 70 | 100 | 97,4 | 140 | 16 | 25,5 | 31 | – |
| | 3 mėn. | 52 | 80,5 | 85,9 | 130 | 15,2 | 10,0 | 30 | 0,022 |
| | 6 mėn. | 60 | 80 | 83,4 | 124 | 16,7 | 24,5 | 31 | 0,002 |
| Vidurinis arterinis spaudimas (mm Hg) | 0 mėn. | 90 | 125 | 124 | 173 | 19,7 | 27,0 | 31 | – |
| | 3 mėn. | 75 | 106 | 108 | 172 | 18,3 | 14,9 | 30 | 0,006 |
| | 6 mėn. | 76,7 | 102 | 106 | 152 | 17,8 | 22,7 | 31 | 0,001 |
| TFC (skysčio kiekis krūtinės ląstoje) (kOhm ⁻¹) | 0 mėn. | 18,1 | 22,8 | 23,2 | 32,2 | 3,14 | 2,95 | 31 | – |
| | 3 mėn. | 19,4 | 23,1 | 22,7 | 28,1 | 3,27 | 2,25 | 30 | 0,98 |
| | 6 mėn. | 18,1 | 22,5 | 23,2 | 31,3 | 2,68 | 2,55 | 31 | 1 |
| Širdies minutinis tūris (L/min) | 0 mėn. | 2,4 | 6,2 | 6,16 | 8,8 | 1,5 | 0,62 | 31 | – |
| | 3 mėn. | 2,5 | 5,55 | 5,63 | 7,6 | 1,15 | 0,64 | 30 | 0,22 |
| | 6 mėn. | 2,5 | 5,9 | 5,7 | 7,4 | 1,24 | 0,71 | 31 | 0,46 |
| Širdies indeksas (L/min * m ²) | 0 mėn. | 2,4 | 3,4 | 3,44 | 4,9 | 0,62 | 0,9 | 31 | – |
| | 3 mėn. | 2,1 | 3,7 | 3,5 | 4,4 | 0,64 | 0,9 | 30 | 1 |
| | 6 mėn. | 2,2 | 3,8 | 3,61 | 5,1 | 0,71 | 0,8 | 31 | 0,85 |
| SKPI (dyn * s * cm ⁵) | 0 mėn. | 1231 | 2724 | 2887 | 4521 | 708 | 875 | 31 | – |
| | 3 mėn. | 1450 | 2746 | 2724 | 4120 | 591 | 520 | 30 | 1 |
| | 6 mėn. | 1330 | 2635 | 2709 | 3980 | 659 | 946 | 30 | 1 |



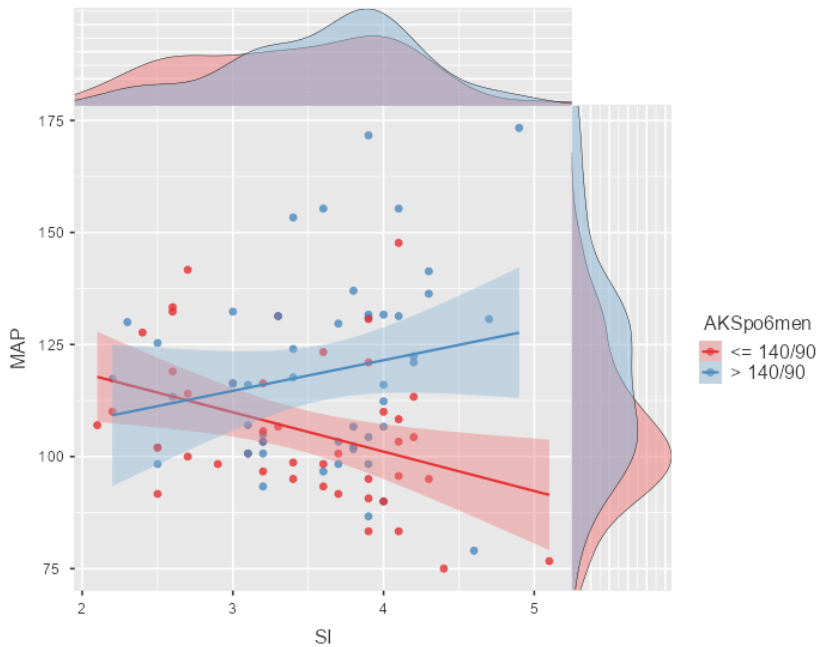
42 pav. Širdies indekso ir vidurinio arterinio spaudimo (VAS, mm Hg) ryšys tiriamojoje grupėje (sklaidos diagrama). Raudona linija pavaizduota VAS riba, skirianti normalų kraujospūdį nuo padidėjusio (> 105 mm Hg). Gelsva figūra žymi vazokonstriktines hipertenzines būkles (didelis periferinis kraujagyslių pasipriešinimas > 3650 dyn \cdot s \cdot cm⁵, mažas širdies indeksas $< 2,5$ L/min \cdot m²). Melsva figūra žymi hiperdinamines hipertenzines būkles – mažas periferinis kraujagyslių pasipriešinimas 1600–3000 dyn \cdot s \cdot cm⁵, didelis širdies indeksas > 4 L/min \cdot m²). Taškinė sklaidos diagrama.

Tiriamojame grupėje širdies indeksas neturėjo reikšmingo ryšio su viduriniu arteriniu spaudimu, Spirmeno koreliacijos koeficientas $-0,051$ ($p = 0,62$) (42 pav.). Sisteminis periferinis kraujagyslių pasipriešinimas reikšmingai teigiamai koreliavo su viduriniu arteriniu spaudimu, Spirmeno koreliacijos koeficientas $0,579$ ($p < 0,001$) (43 pav.).



43 pav. Sisteminio kraujagyslių periferinio pasipriešinimo indekso (SKPI, $(\text{dyn} \cdot \text{s})/\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2$) ir vidurinio arterinio kraujospūdžio (mm Hg) ryšys. Taškinė sklaidos diagrama.

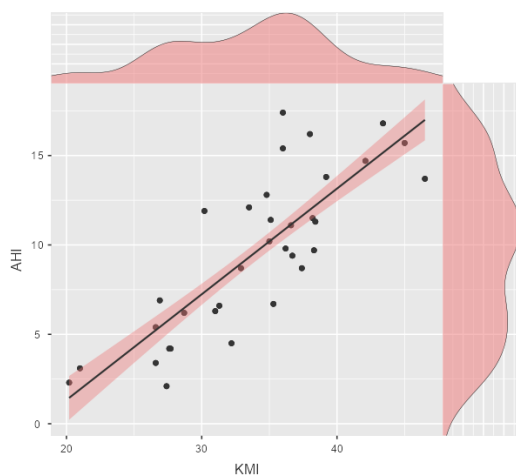
Tiriamuosius sugrupavus pagal vidutinį paros sistolinį ir diastolinį AKS po šešių mėnesių ($> 140/90$ mm Hg ir $\leq 140/90$ mm Hg), išryškėjo dvi skirtingos vAKS priklausomybės nuo širdies indekso tendencijos. Koreguoto kraujospūdžio grupėje matyti vAKS mažėjimo tendencija didėjant širdies indeksui (Spirmeno koreliacijos koeficientas $-0,36$, $\mathbf{p} = \mathbf{0,03}$), blogai koreguoto AKS grupėje – atvirkščiai, vAKS didėja didėjant širdies indeksui (Spirmeno koreliacijos koeficientas $0,2$, $p > 0,05$). Šių abiejų grupių tiesinių mišriųjų modelių lygčių pasikliautiniai intervalai būna iš dalies sutampa esant mažam širdies indeksui ir išsiskiria jam didėjant (44 pav.).



44 pav. Širdies indekso (ŠI, $L/min * m^2$) ir vidurinio arterinio spaudimo (MAP, mm Hg) ryšys optimaliai koreguoto ir nekoreguoto sistolinio arterinio kraujospūdžio po šešių mėnesių grupėse. Taškinė sklaidos diagrama.

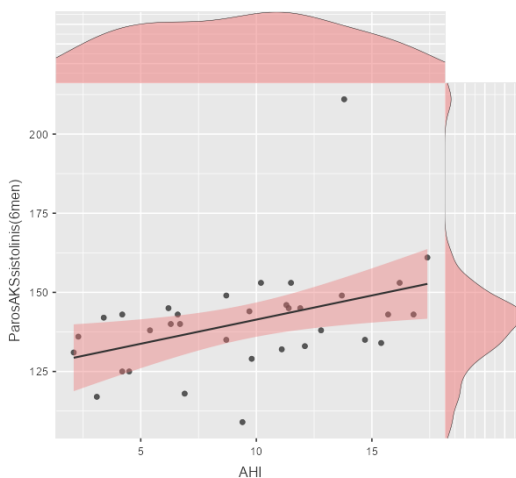
4.2.3. Ambulatorinės nakties miego poligrafijos rezultatai

Medikamentinės gydymo korekcijos grupėje visiems tiriamiesiems ($n = 34$) atlikti ambulatoriniai nakties miego poligrafijos tyrimai. Tiriamųjų apnėjų – hipopnėjų indekso mediana buvo 9,75 (IQR : 6,4) [min-max: 2,1 – 17,4 kvėpavimo įvykių / valandą]. Šis rodiklis atitinka lengvo laipsnio miego apnėjos sindromą. Vertinant kvėpavimo įvykių skaičių ir biometrinius tiriamųjų duomenis, grupėje nustatyta stipri teigiama koreliacija tarp kūno masės indekso ir apnėjų – hipopnėjų indekso (Kendallo tau koreliacijos koeficientas $r = 0,606$, $p < 0,001$). Duomenys pavaizduoti sklaidos diagramoje 45 pav.



45 pav. Medikamentinės gydymo korekcijos grupės kūno masės indekso (kg/m^2) ir apnėjų – hipopnėjų indekso (sk./val.) ryšys. Taškinė sklaidos diagrama.

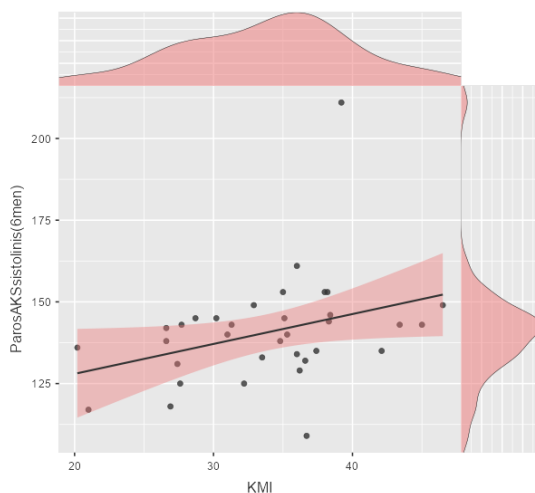
Taip pat buvo aptikta reikšminga vidutinio stiprumo koreliacija tarp vidutinio paros sistolinio arterinio kraujospūdžio po šešių mėnesių ir apnėjų – hipopnėjų indekso (Kendallo tau koreliacijos koeficientas $r_6 = 0,33$, $p_6 = 0,007$). Svarbu paminėti, kad reikšmingos koreliacijos tarp analogiškų paros arterinio kraujospūdžio matavimų įtraukimo į tyrimą metu ir po trijų mėnesių nebuvo nustatyta (atitinkamai: Kendallo tau koreliacijos koeficientas $r_0 = 0,097$, $p_0 = 0,423$; $r_3 = 0,034$, $p_3 = 0,778$). Duomenys pavaizduoti diagramoje 46 pav.



46 pav. Medikamentinės gydymo korekcijos grupės vidutinio paros arterinio kraujospūdžio (mm Hg) ir apnėjų – hipopnėjų indekso (sk./val.) ryšys. Taškinė sklaidos diagrama.

Statistiškai reikšmingų sąsajų tarp kvėpavimo įvykių miego metu ir nakties / dienos sistolinio ir diastolio arterinio kraujospūdžio (angl. *dipping*) nebuvo nustatyta.

Vertindami pirmiau pateiktus duomenis ir koreliacijas tarp kūno masės indekso, paros arterinio kraujospūdžio po šešių mėnesių ir apnėjų – hipopnėjų indekso, pastebėjome, kad yra silpna, tačiau statistiškai reikšminga koreliacija tarp kūno masės indekso ir paros arterinio kraujospūdžio po šešių mėnesių (Kendallo tau koreliacijos koeficientas $r = 0,272$, $p = 0,026$). Duomenys pavaizduoti diagramoje 47 pav.



47 pav. Medikamentinės gydymo korekcijos grupės vidutinio paros arterinio kraujospūdžio (mm Hg) ir kūno masės indekso (kg/m^2) ryšys. Taškinė sklaidos diagrama.

4.2.4. Morisky vaistų vartojimo režimo skalės rezultatai

Pacientų užpildyti vaistų vartojimo režimo laikymosi klausimynai buvo pildomi tyrimo pradžioje – suskirstyti į du pogrupius pagal vartojamų bendrą grupės vartojamų tablečių medianą: į pirmąjį pogrupį pateko pacientai, vartojantys mažiau kaip septynias tabletes, į kitą pogrupį pateko pacientai, vartojantys septynias ir daugiau tablečių. Į keturis teiginius buvo pateikti penki standartiniai atsakymai, sunumeruoti nuo 1 iki 5.

1) Pirmasis teiginys: „Kartais užmirštu išgerti vaistus“.

Sugrupavus pacientus pagal teigiamus atsakymus („visiškai sutinku“ ir „sutinku“) ir neigiamus atsakymus („nesutinku“ ir „visiškai nesutinku“), mažiau kaip septynių tablečių pogrupyje iki 47 proc. respondentų pažymėjo

pamirštantys išgerti vaistus, kitame, daugiau tablečių naudojančiųjų, pogrupyje jų buvo daugiau, net 71 proc. Tačiau dėl mažo imties dydžio skirtumas buvo statistiškai reikšmingas (Fišerio tikslusis testas $p = 0,227$). Respondentų atsakymai pateikti 18 lentelėje.

18 lentelė. Atsakymai į Morisky vaistų vartojimo režimo skalės pirmąją teiginį.

| Teiginys | Atsakymai pogrupiuose | |
|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | Mažiau kaip septynias tabletes | Daugiau kaip septynias tabletes |
| Visiškai sutinku | 3 (15 %) | 4 (30 %) |
| Sutinku | 6 (32 %) | 5 (41 %) |
| Nesutinku | 6 (27 %) | 2 (19 %) |
| Visiškai nesutinku | 6 (27 %) | 1 (11 %) |
| Nežinau | 0 | 0 |

- 2) Antrasis teiginys: „Kartais į tai, kad reikia išgerti vaistus, žiūriu neatsakingai“.

Vartojantys mažiau tablečių dažniau atsakė nesutinkantys (76 proc.) su teiginiu, kad į vaistų išgėrimą žiūri neatsakingai. Daugiau tablečių vartojančių pacientų pogrupyje teigiami ir neigiami atsakymai pasiskirstė apylygiai. Pastarajame pogrupyje 48 proc. atsakiusiųjų pripažino neatsakingą požiūrį į vaistų gėrimą (Fišerio tikslusis testas $p = 0,286$). Respondentų atsakymai pateikti 19 lentelėje

19 lentelė. Atsakymai į Morisky vaistų vartojimo režimo skalės antrąją teiginį.

| Teiginys | Atsakymai pogrupiuose | |
|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | Mažiau kaip septynias tabletes | Daugiau kaip septynias tabletes |
| Visiškai sutinku | 2 (10 %) | 1 (20 %) |
| Sutinku | 3 (15 %) | 3 (26 %) |
| Nesutinku | 9 (48 %) | 5 (33 %) |
| Visiškai nesutinku | 6 (28 %) | 1 (20 %) |
| Nežinau | 0 | 0 |

- 3) Trečiasis teiginys: „Kai pasijuntu geriau, kartais nustoju vartoti vaistus“.

Abiejų pogrupių apklaustieji šiek tiek dažniau paminėjo, kad, pasijutę geriau, kartais nustoja vartoti vaistus. Mažiau kaip septynias tabletes vartojančiųjų pogrupyje taip atsakiusiųjų buvo 56 proc., daugiau kaip septynias tabletes vartojančiųjų buvo 63 proc. (Fišerio tikslusis testas $p = 0,954$). Atsakymai pateikti 20 lentelėje.

20 lentelė. Atsakymai į Morisky vaistų vartojimo režimo skalės trečiąjį teiginį.

| Teiginys | Atsakymai pogrupiuose | |
|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | Mažiau kaip septynias tabletes | Daugiau kaip septynias tabletes |
| Visiškai sutinku | 4 (22 %) | 3 (26 %) |
| Sutinku | 7 (34 %) | 7 (37 %) |
| Nesutinku | 6 (32 %) | 3 (26 %) |
| Visiškai nesutinku | 2 (12 %) | 1 (11 %) |
| Nežinau | 0 | 0 |

- 4) Ketvirtasis teiginys: „Jeigu vartodamas vaistus pasijuntu prasčiau, kartais nustoju juos vartoti“.

Didžioji dalis apklaustųjų iš abiejų pogrupių pripažino, kad jei vartodami vaistus pasijunta blogiau, nustoja juos vartoti. Mažiau kaip septynias tabletes vartojusiųjų pogrupyje teigiamai atsakė 83 proc. respondentų, daugiau septynias tabletes vartojusiųjų pogrupyje panašiai atsakiusiųjų buvo absoliuti dauguma – 97 proc. (Fišerio tikslusis testas $p = 0,268$). Respondentų atsakymai pateikti 21 lentelėje.

21 lentelė. Atsakymai į Morisky vaistų vartojimo režimo skalės ketvirtąjį teiginį.

| Teiginys | Atsakymai pogrupiuose | |
|--------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | Mažiau kaip septynias tabletes | Daugiau kaip septynias tabletes |
| Visiškai sutinku | 6 (29 %) | 4 (30 %) |
| Sutinku | 11 (54 %) | 9 (67 %) |
| Nesutinku | 3 (17 %) | 1 (3 %) |
| Visiškai nesutinku | 0 | 0 |
| Nežinau | 0 | 0 |

4.3. Ilgalaikiai perkaterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos stebėsenos rezultatai

Į studiją buvo įtraukti 72 tiriamieji, kuriems dėl rezistentiškos hipertenzijos buvo atlikta perkaterinė simpatinė abiejų inkstų arterijų denervacija. Praėjus 48 stebėsenos mėnesiams po procedūros penki tiriamieji mirė (6,8 proc.), dvi mirtys buvo susijusios su širdies ir kraujagyslių sistema, bet nė viena iš jų nebuvo susijusi su SIAD procedūra. Su 15 tiriamųjų (20,6 proc.) po 48 mėnesių nepavyko susisiekti arba jie neatvyko kontroliniams tyrimams į tyrimo bazę. Keturių (5,5 proc.) tiriamųjų pulsinės bangos greičio matavimo duomenys neįtraukti į galutinę analizę, nes jiems buvo išsivystęs permanentinis prieširdžių virpėjimas. Taigi į galutinę šios grupės analizę pateko 49 tiriamųjų duomenys (67,1 proc.).

4.3.1. Medikamentų vartojimas

SIAD grupėje prieš procedūrą tiriamieji vartojo vidutiniškai 7,33 (\pm 2,44) tabletės, iš kurių 5,97 (\pm 1,1) buvo antihipertenzinių vaistų tabletės. Po procedūros praėjus 48 mėnesiams, bendras tablečių skaičiaus vidurkis sumažėjo iki 6,92 (\pm 3,37), iš kurių 5,45 (\pm 2,2) buvo antihipertenzinių vaistų tabletės. Svarbu paminėti, kad šios grupės viduje buvo didelė medikamentų kiekio variacija: nuo dviejų tablečių, vartojamų per parą, iki 16. Absoliučiai daugumai tiriamųjų buvo skirti angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai arba angiotenzino (II) receptorių blokatoriai (100 proc. įtraukiant ir atitinkamai 95,9 proc. po 48 mėnesių stebėsenos). Pastarųjų vaistų derinio tarpusavyje buvo vengiama ir nebuvo atvejų, kai buvo paskirti abiejų grupių medikamentai. Antra pagal paskyrimo dažnį grupė – diuretikai, 91,8 proc. ir

79,6 proc. po 48 mėnesių. Kalcio kanalų blokatorių skyrimo dažnis išliko panašus viso stebėjimo metu – 86,3 proc. ir atitinkamai 85,7 proc.. Nustatytas didelis poreikio skirti betablokatorius sumažėjimas – nuo 90,4 proc. iki 55,1 proc., tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,08$). Taip pat išryškėjo centrinio poveikio antihipertenzinių vaistų mažesnio vartojimo tendencija – 78,1 proc. ir 49,0 proc. po 48 mėnesių. Vienintelė medikamentų grupė, kurios skyrimo dažnis padidėjo lyginant analizuojamą laiko intervalą, buvo aldosterono receptorių antagonistų grupė, kuri prieš SIAD buvo skiriama 65,7 proc. tiriamųjų ir padidėjo iki 87,8 proc. po 48 stebėsenos mėnesių.

Peroralinių antidiabetinių vaistų absoliutaus skyrimo dažnis buvo susijęs su pasikeitusiu analizuojamos imties dydžiu ir cukriniu diabetu sergančiųjų pacientų skaičiumi, o ne su pasikeitusia glikemijos kontrole.

22 lentelė. *Medikamentų vartojimas SIAD grupėje prieš procedūrą ir po 48 mėnesių.*

| Vaistų vartojimas | Prieš SIAD procedūrą | 48 mėnesiai po SIAD |
|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Antihipertenzinių vaistų skaičius | 5,97 ($\pm 1,1$) [4–11] | 5,45 ($\pm 2,2$) [3–11] |
| Bendras tablečių skaičius | 7,33 ($\pm 2,44$) [2–14] | 6,92 ($\pm 3,37$) [2–16] |
| Vartojamų vaistų klasės | | |
| AKFi/ARB | 73 (100 %) | 47 (95,9 %) |
| Diuretikai | 67 (91,8 %) | 39 (79,6 %) |
| Kalcio kanalų blokatoriai | 63 (86,3 %) | 42 (85,7 %) |
| Beta blokatoriai | 66 (90,4 %) | 27 (55,1 %) |
| Aldosterono receptorių antagonistai | 48 (65,7 %) | 43 (87,8 %) |
| Centrinio veikimo vaistai | 57 (78,1 %) | 24 (49,0 %) |
| Alfa adrenoblokatoriai | 45 (61,6 %) | 32 (65,3 %) |
| Peroraliniai antidiabetiniai vaistai* | 29 (39,7 %) | 18 (36,7 %) |
| Geriamieji antikoagulantai | 5 (6,8 %) | 8 (16,3 %) |
| Antitrombocitiniai vaistai | 21 (28,7 %) | 23 (46,9 %) |
| Statina | 32 (44,4 %) | 24 (48 %) |

SIAD – perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos grupė; AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; ARB – angiotenzino (II) receptorių blokatoriai; peroraliniai antidiabetiniai vaistai – sulfonilšlapalo dariniai ir biguanidai.

4.3.2. Arterinio kraujospūdžio stebėsenos rezultatai

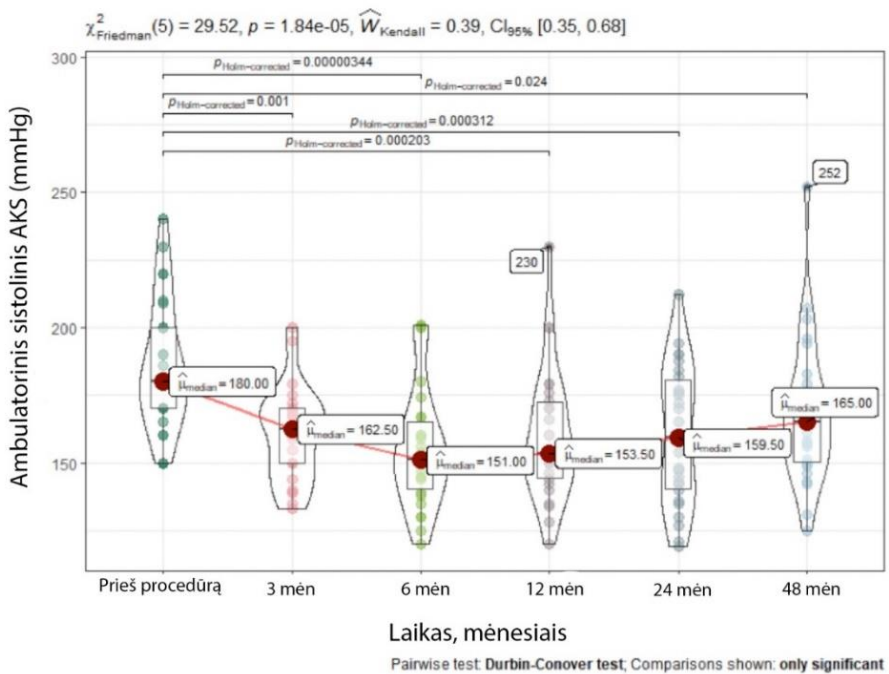
SIAD grupėje gauti teigiami ilgalaikiai (po 48 mėnesių) perkateterinės inkstų arterijų denervacijos procedūros rezultatai. Šioje grupėje ambulatorinio

sistolinio ir diastolinio AKS mediana po 48 stebėsenos mėnesių išliko statistiškai reikšmingai mažesnė – 165/95 mm Hg (IQR: 34,0/16,5) – nei prieš procedūrą – 180/110 mm Hg (IQR: 40,0/15,0) (**p = 0,02**). Vidutinis paros sistolinio AKS sumažėjimas po 48 mėnesių šioje grupėje siekė -7 ± 23 mm Hg; (95 proc. PI, -24 iki -1) (**p < 0,02**). Duomenys pateikti 23 lentelėje, grafiškai pavaizduoti 48 pav.

23 lentelė. Ambulatorinio kraujospūdžio ir širdies susitraukimų dažnio matavimų bei ambulatorinio 24 valandų kraujospūdžio stebėsenos rezultatai SIAD grupėje.

| Rodiklis (Medianos IQR) | Prieš procedūrą | Po 3 mėn. | Po 6 mėn. | Po 12 mėn. | Po 24 mėn. | Po 48 mėn. | p | Efektų dydis |
|--|--------------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-------------------|-----------------|
| Sistolinis AKS gydytojo kabinete (mm Hg) | 180 (40,0) | 162,5 (26,2) | 151 (29,0) | 153 (32,0) | 169 (38,5) | 165 (34,0) | 0,02 | 0,17 |
| Diastolinis AKS gydytojo kabinete (mm Hg) | 110 (15,0) | 94,5 (16,2) | 89,5 (18,5) | 93,5 (17,0) | 95 (21,5) | 95 (16,5) | < 0,001 | 0,12 |
| ŠSD gydytojo kabinete (k./min) | 68 (8,2) | 64 (10,0) | 69 (10,5) | 72 (15,0) | 63 (22,5) | 74 (14,8) | 0,052 | 0,03 |
| Paros sistolinis AKS (mm Hg) | 158 (23,5) | 153 (31,0) | 146 (26,0) | 150 (25,0) | 140,5 (20,8) | 140 (26,5) | < 0,01 | 0,07 |
| Paros diastolinis AKS (mm Hg) | 100 (14,2) | 92 (19,0) | 89 (13,0) | 92 (15,2) | 90,5 (14,8) | 86 (16,2) | 0,01 | 0,04 |
| Paros ŠSD (k./min) | 71,5 (12,8) | 68 (11,0) | 67 (14,5) | 66 (11,0) | 65,5 (13,5) | 70 (11,5) | 0,87 | 0,01 |
| Dienos sistolinis AKS (mm Hg) | 160 (23,5) | 153 (28,0) | 150 (26,0) | 154 (27,8) | 145 (18,8) | 143 (22,8) | < 0,001 | 0,08 |
| Dienos diastolinis AKS (mm Hg) | 104 (16,5) | 94 (18,0) | 94 (13,5) | 93 (18,0) | 92 (15,0) | 98 (14,8) | 0,001 | 0,05 |
| Dienos ŠSD (k./min) | 75,0 (13,0) | 70,5 (11,2) | 71,0 (15,0) | 70,0 (12,5) | 70,0 (14,5) | 71,5 (14,5) | 0,76 | 0,01 |
| Nakties sistolinis AKS (mm Hg) | 154 (29,0) | 141 (25,0) | 131 (28,8) | 141 (27,0) | 130 (37,2) | 133 (40,2) | 0,014 | 0,05 |
| Nakties diastolinis AKS (mm Hg) | 91 (17,5) | 84 (19,0) | 82 (12,8) | 84 (15,2) | 81 (18,0) | 77 (17,0) | 0,46 | 0,02 |
| Nakties ŠSD (k./min) | 64,0 (11,8) | 62,0 (11,2) | 60,0 (9,8) | 60,0 (8,5) | 61,0 (14,8) | 61,5 (13,2) | 0,862 | 0,01 |

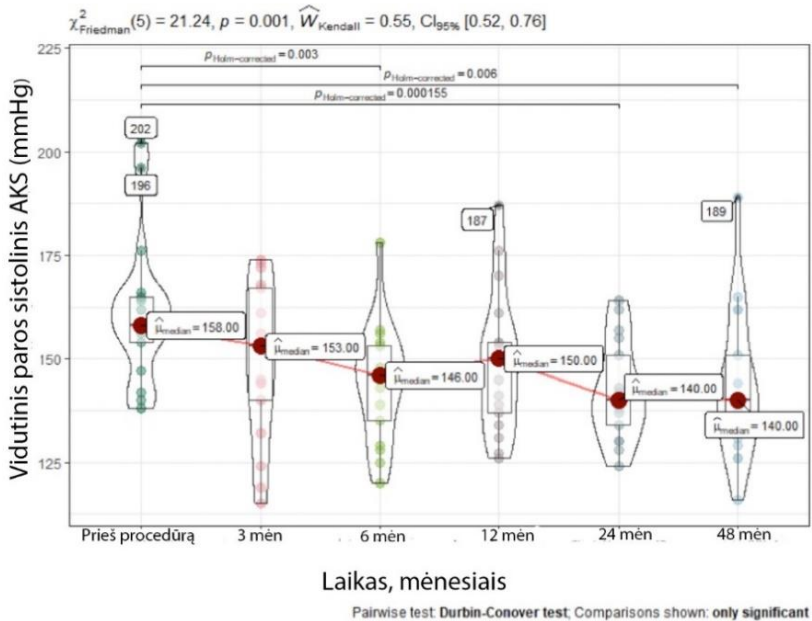
| Rodiklis (Medianos IQR) | Prieš procedūrą | Po 3 mėn. | Po 6 mėn. | Po 12 mėn. | Po 24 mėn. | Po 48 mėn. | p | Efektų dydis |
|---|-----------------|------------|------------|------------|------------|-------------|------|--------------|
| Nakties /dienos sistolinis AKS (mm Hg) | 7,1 (13,0) | 5,5 (10,3) | 7,1 (10,3) | 7,5 (7,3) | 6,4 (11,6) | 8,6 (13,0) | 0,72 | 0,00 |
| Nakties /dienos diastolinis AKS (mm Hg) | 10,2 (11,9) | 9,6 (12,4) | 11,9 (8,5) | 11,7 (9,7) | 8,4 (8,8) | 11,6 (11,9) | 0,34 | 0,02 |



48 pav. Sistolinio arterinio kraujospūdžio gydytojo kabinete kitimas stebėsenos laikotarpiu.

Panašus kaip sistolinis ir diastolinis AKS gydytojo kabinete buvo ilgalaikis, statistiškai reikšmingas kraujospūdžio sumažėjimas, užfiksuotas 24 valandas stebint AKS SIAD grupėje. Prieš procedūrą paros AKS vidurkio mediana siekė 158/100 mm Hg (IQR: 23,5/14,2), o po 48 mėnesių išliko reikšmingai mažesnė – 140/86 mm Hg (IQR: 26,5/16,2) (sistolinio AKS $p < 0,01$, diastolinio AKS $p = 0,01$). Vidutinis paros sistolinio AKS sumažėjimas šioje grupėje po 48 mėnesių siekė -11 ± 25 mm Hg (95 proc. PI:

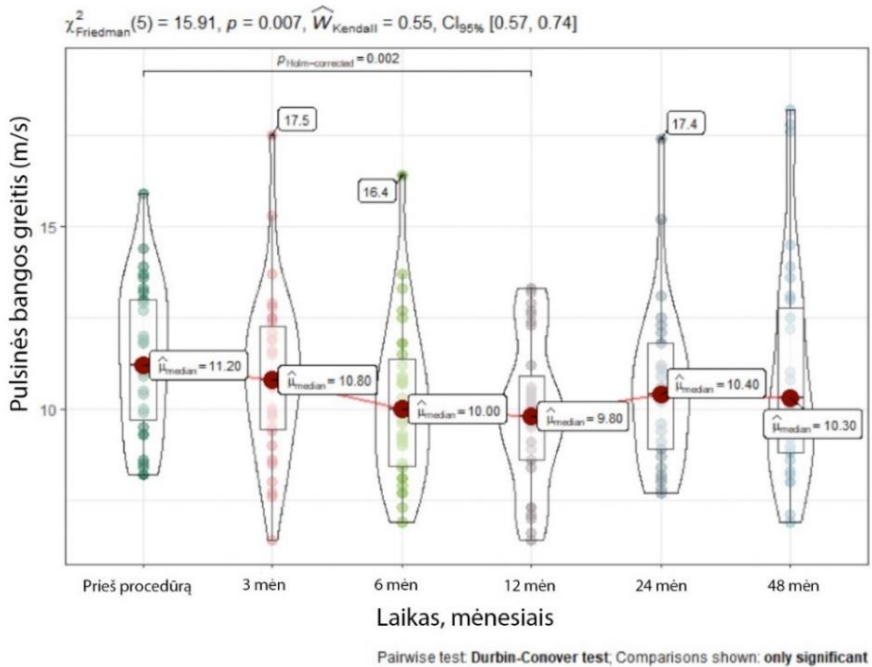
-20 iki -2) ($p < 0,001$). Vidutinio paros sistolinio AKS kitimo duomenys grafiškai pavaizduoti 49 pav.



49 pav. Vidutinio sistolinio paros arterinio kraujospūdžio kitimas stebėsenos laikotarpiu.

4.3.3. Pulsinės bangos greičio pokyčiai aortoje po perkateterinės inkstų arterijų denervacijos

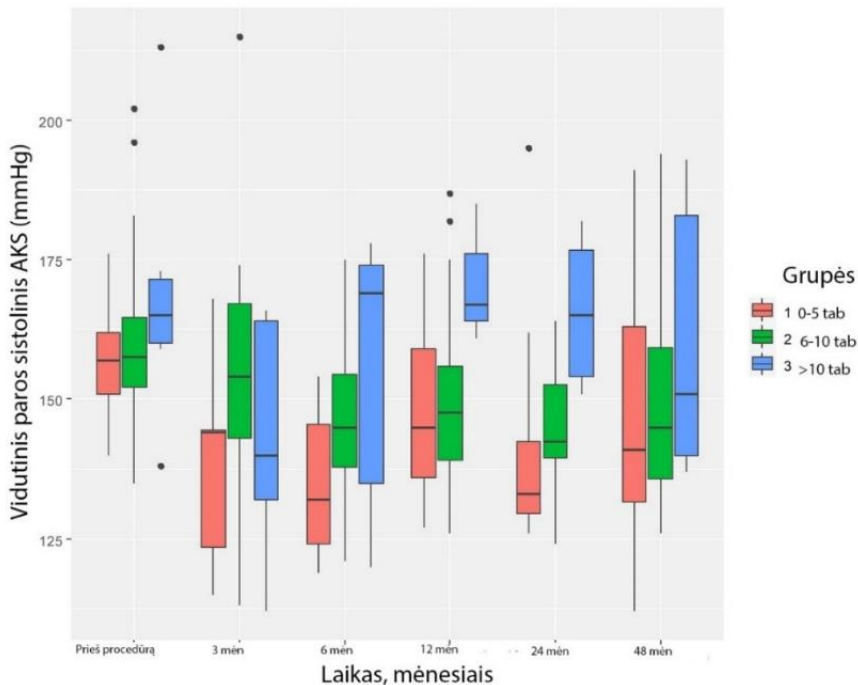
Tiriamajoje grupėje labai sumažėjo pulsinės bangos aortoje greitis, kuris didžiausias buvo praėjus 12 mėnesių po intervencijos. Šiuo laikotarpiu, lyginant su pradine PBG_{ms} mediana 11,2 [IQR: 3,15] m/s (95 proc. PI 6,1, 16,2), PBG_{ms} statistiškai reikšmingai sumažėjo iki 9,8 [IQR: 2,1] m/s (95 proc. PI 6,1, 13,7; ($p = 0,002$)). Vidutinis PBG_{ms} sumažėjimas šioje grupėje siekė $-1,4 \pm 0,98$ m/s (95 proc. PI $-3,1, -0,3$). PBG_{ms} greičio pokyčiai po 6, 24 ir 48 mėnesių reikšmingai nesiskyrė nuo pradinių rezultatų. Po 48 mėnesių pulsinės bangos greičio mediana siekė 10,3 [IQR: 4,0] m/s (95 proc. PI 6,9, 17,8). Grafiškai duomenys pateikti 50 pav.



50 pav. Pulsinės bangos greičio tarp miego ir šlaunies arterijų pokyčiai stebėjimo laikotarpiu.

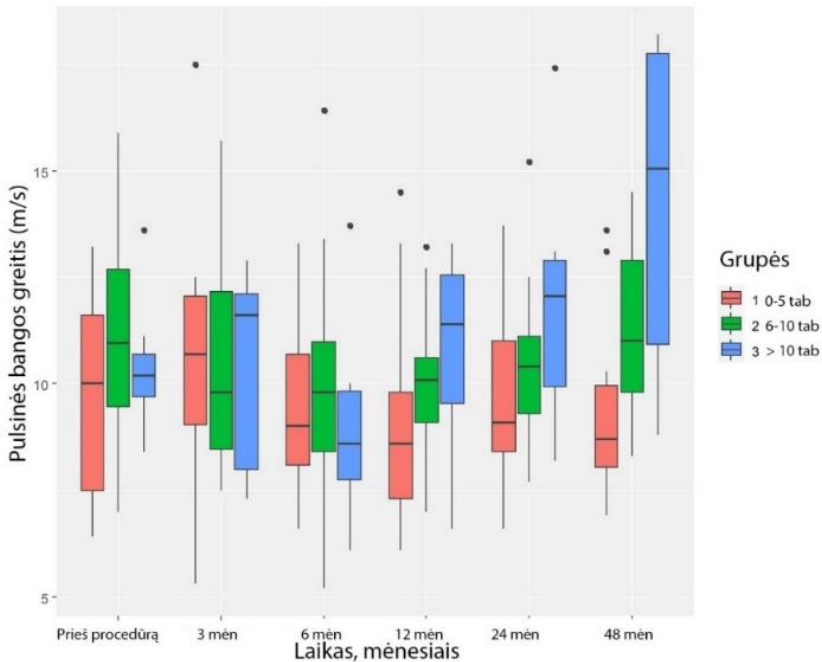
4.3.4. Medikamentų skaičiaus įtaka arterinio kraujospūdžio dydžiui ir pulsinės bangos greičiui aortoje

Tiriamieji pagal bendrą vartojamų tablečių skaičių buvo suskirstyti į tris grupes: 1 – vartojantys 0–5 tabletes, 2 – vartojantys 6–10 tablečių, 3 – vartojantys > 10 tablečių. Analizuojant tiriamųjų vidutinį paros sistolinį kraujospūdį, išryškėjo didesnio vidutinio sistolinio paros AKS tendencija daugiau tablečių vartojusių tiriamųjų grupėje, tačiau nebuvo gauta statistškai reikšmingų skirtumų tiek grupėse skirtingais stebėsenos laikotarpiais, tiek tarp grupių tuo pačiu stebėsenos laikotarpiu. Grafiškai rezultatai pateikti 51 pav.



51 pav. Bendro tablečių skaičiaus įtaka vidutiniam paros sistoliniam arteriniam kraujospūdžiui stebėsenos laikotarpiu. Tiriamųjų grupės: 1 – vartojantys 0–5 tabletes, 2 – vartojantys 6–10 tablečių, 3 – vartojantys > 10 tablečių.

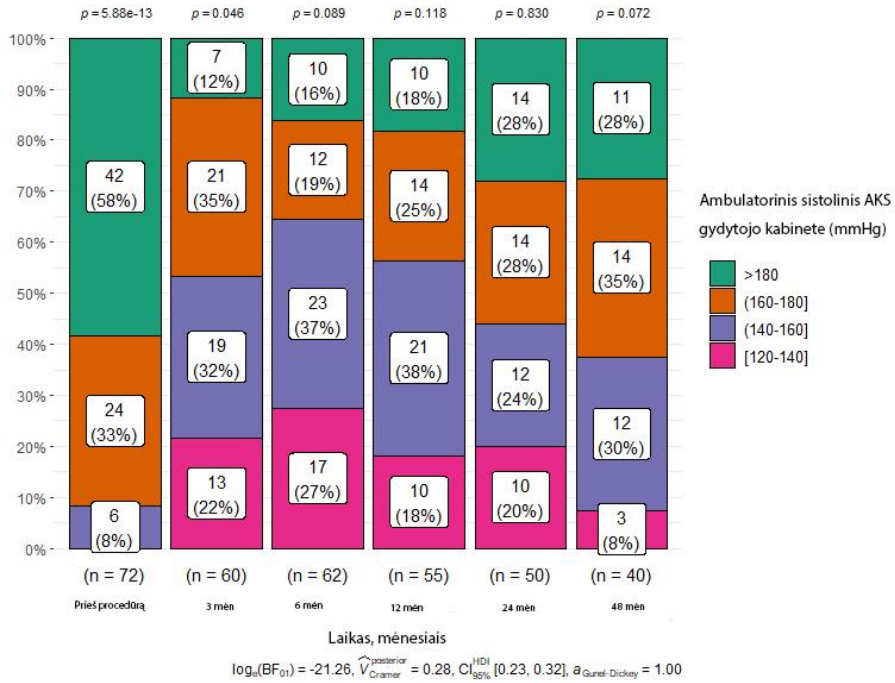
Vertinant medikamentų skaičiaus įtaką vidutiniam pulsinės bangos greičiui aortoje, PBG_{ms} medianos didėjimo tendencija esant didesniai medikamentų skaičiui nustatyta nuo 12 stebėsenos mėnesio, o statistiškai reikšmingas skirtumas aptiktas 48 mėnesių stebėsenos laikotarpiu. Šiuo laikotarpiu PBG_{ms} 1 grupėje siekė $8,1 \pm 1,6$ m/s (95 proc. PI 6,8 ir 10,3); 2 grupėje: $10,9 \pm 1,8$ m/s (95 proc. PI 8,4 ir 14,8); 3 grupėje: $15,1 \pm 2,6$ m/s (95 proc. PI 8,7 ir 17,8) ($p = 0,003$). Duomenys pavaizduoti 52 pav.



52 pav. Bendro tablečių skaičiaus įtaka vidutiniam pulsines bangos greičiui aortoje stebėsenos laikotarpiu. Tiriamųjų grupės: 1 – vartojantys 0–5 tabletes, 2 – vartojantys 6–10 tablečių, 3 – vartojantys > 10 tablečių.

SIAD grupės tiriamieji buvo suskirstyti remiantis EKD hipertenzijos laipsniais [3] pagal ambulatorinio sistolinio AKS rezultatus gydytojo kabinete. Prieš SIAD procedūrą daugiau nei pusės tiriamųjų (58 proc.) sAKS buvo didesnis kaip 180 mm Hg. Po intervencijos praėjus trimis mėnesiais, ši grupė sumažėjo daugiausia, iki 12 proc.. Daugiausia tiriamųjų (27 proc.), turinčių žemesnį nei 140/90 mm Hg kraujospūdį, buvo praėjus šešiams mėnesiams po procedūros. Paskui ilgainiui tiriamųjų turinčių tikslinį AKS ėmė po truputį mažėti ir praėjus 48 mėnesiams po procedūros normalų kraujospūdį turėjo aštuoni tiriamieji, sAKS 140–160 mm Hg buvo 30 proc. tiriamųjų, 160–180 mm Hg – 35 proc. tiriamųjų, o 28 proc. tiriamųjų sAKS gydytojo kabinete buvo didesnis kaip 180 mm Hg. SIAD grupės ambulatorinio AKS rezultatai 48 mėnesių stebėsenos laikotarpiu pateikti 53 pav.

$\chi^2_{\text{Pearson}}(15) = 74.04, p = 8.45e-10, \hat{V}_{\text{Cramer}} = 0.24, \text{CI}_{95\%} [0.14, 0.28], n_{\text{obs}} = 339$



53 pav. SIAD grupės ambulatorinio sistolinio AKS stebėjimo laikotarpiu.

5. REZULTATŲ APITARIMAS

5.1. Perkateterinės grupės ir medikamentinės grupės rezultatų šešių mėnesių laikotarpiu palyginimo aptarimas

Tiek SIAD, tiek MED grupėje buvo statistiškai reikšmingas vidutinio sistolinio ir diastolinio paros arterinio kraujospūdžio sumažėjimas po šešių mėnesių. Šis sAKS mažėjimas buvo reikšmingai didesnis SIAD grupėje – 33,8 mm Hg ($\pm 3,01$) nei MED grupėje –26,6 mm Hg ($\pm 4,32$) ($p = 0,02$). Tam galėjo turėti įtakos aukštesnis pradinis AKS įtraukimo į tyrimą metu SIAD grupėje ir pačios simpatinės inkstų arterijų denervacijos procedūros nauda, kurios efektyvumas įrodytas SPYRAL – ON MED tyrime, kuriame didesnis paros AKS vidurkis sumažėjimas buvo intervencinėje grupėje (–7,4 mm Hg; $p = 0,0051$) [58, 153, 154]. Analogiškai reikšmingai sumažėjo ir abiejų grupių kraujospūdis gydytojo kabinete.

Abiejose tyrimo grupėse vartojamų tablečių skaičiaus mediana buvo lygi septyniems ir viršijo polifarmacijai taikomą daugiau kaip 5 tablečių apibrėžimą, kuris, nors ir ne vieningai, tačiau pripažįstamas didžiosios dalies autorių [155]. Abiejose grupėse reikšmingai skyrėsi kai kurių hipertenzijai gydyti vartojamų vaistų grupių skyrimo dažniai. SIAD grupėje dažniau nei MED buvo skiriami diuretikai ir α -adrenoreceptorių blokatoriai, MED grupėje – dažniau buvo skiriama aldosterono receptorių antagonistų ir centrinio poveikio vaistų. Šiems skirtumams didelę įtaką galėjo turėti tyrimo laikas ir vėliau, 2015 metais, pasirodę PATHWAY-2 studijos rezultatai [156]. SIAD grupės tiriamųjų atranka, procedūros ir stebėseną vyko 2012–2017 metais, o MED grupės atranka ir stebėseną – 2017–2020 metais. PATHWAY-2 studijoje buvo įrodyta spironolaktono, bisoprololio ir doksazozino teigiama nauda gydant rezistentišką hipertenziją.

Kadangi viena iš šio darbo hipotezių buvo, kad didelis gydytojo paskirtų tablečių skaičius turi neigiamą įtaką hipertenzijos kontrolei, prospektyvinėje grupėje buvo laikytasi principo visiems tiriamiesiems skirti mažiausią įmanomą tablečių skaičių, antihipertenzinius vaistus skiriant dviejų arba trijų fiksuotų dozių deriniuose. Dėl mažos tyrimo imties, ir nesant galimybės atlikti objektyvius vaistų metabolitų koncentracijų nustatymus, negalėjome atlikti atsiktinių imčių tyrimo ir įsitikinti vaistų derinių skyrimo nauda, kuri aprašoma literatūroje [157–160]. Nepaisant šių trūkumų, per visą tyrimo laiką rinkoje atsiradus naujiems fiksuotų dozių antihipertenzinių vaistų deriniams, MED gydymo korekcijos grupėje pavyko reikšmingai sumažinti skiriamų antihipertenzinių tablečių skaičių ($6,17 \pm 1,53$ ir $4,88 \pm 1,7$; $p < 0,01$). Šios abi grupės pagal vartojamų medikamentų ir gretutinių ligų skaičių buvo labai

nevienalytės, bet kartu ir panašios tarpusavyje. Abiejose grupėse buvo didelis atotrūkis tarp minimalaus vartojamų tablečių (ne antihipertenzinių medikamentų) SIAD – 2, MED – 3, ir maksimalaus tablečių skaičiaus: SIAD – 14, MED – 17. Todėl iš esmės, ateityje atliekant didesnės apimties panašius tyrimus, būtų teisingiau tarpusavyje lyginti sudarius grupes pagal paskirtų medikamentų skaičių.

Analizuojant galimą gydymo įtaką organų taikinių pažeidimui, abiejose grupėse fiksuotas skirtingas poveikis arterijų standumui ir kairiojo skilvelio geometrijai širdies ultragarsiniame tyrime. SIAD grupėje aptiktas ilgalaikis pastovus pulsinės bangos greičio mažėjimas, o MED grupėje tokių pokyčių nebuvo aptikta ir po šešių mėnesių buvo statistiškai reikšmingas skirtumas tarp abiejų tiriamųjų grupių ($9,5 \text{ m/s} \pm 1,86$ ir atitinkamai $10,8 \text{ m/s} \pm 2,27$; $p = 0,01$). Arterijų standumo mažėjimas atlikus SIAD yra aprašytas ir kitų autorių darbuose, tačiau kol kas PBG, kaip atrankinis kriterijus SIAD procedūrai, nepasitvirtino [161–163].

Dr. A. Berūkščio biomedicinos mokslų daktaro disertacijoje [13] aprašytas teigiamas SIAD procedūros poveikis tiriamųjų kairiojo skilvelio remodeliacijai ir hipertrofijos regresijai, patvirtintas širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimu. MED grupėje, nepaisant pagerėjusios kraujospūdžio kontrolės, po šešių mėnesių pakartojus širdies ultragarsinį tyrimą, nepavyko nustatyti reikšmingos širdies ertmių morfometrijos ar diastolinės kairiojo skilvelio funkcijos pokyčių. Šie pokyčiai atitinka S. Wang ir kolegų metaanalizės duomenis ir sustiprina hipotezę, kad sumažėjęs simpatinis tonusas organizme mažina KS hipertrofiją ir organų taikinių pažeidimą [164].

Analizuodami veiksnius, kurie galėjo atspindėti paciento AKS korekciją iki žemesnio nei 140/90 mm Hg po šešių mėnesių, sudarėme binarinės logistinės regresijos modelį. Nors absoliutus AKS mažėjimas yra be jokios abejonės siektinas tikslas, tačiau dalis pacientų ir juos gydančių gydytojų pasitenkina suboptimaliomis AKS reikšmėmis [165], nors reikšmingas kardiovaskulinių įvykių skaičiaus sumažėjimas įvyksta pasiekus tikslinio AKS reikšmes [3, 12, 17, 95]. Taigi šiame savo tyrime analizei taikėme kiek liberalesnę nei 2017 metų AKK/AŠA, 2018 metų EKD patvirtintą 140/90 mm Hg ribą. Į sudarytą modelį neįtraukėme SIAD procedūros kaip atskiro veiksnio, nes ieškojome abiem tiriamosioms grupėms nustatomų bendrų veiksnių, kurie galėtų prognozuoti vidutinio paros sistolinio AKS sumažėjimą žemiau 140/90 mm Hg praėjus šešiesiems mėnesiams nuo tyrimo pradžios. Įtraukus tiriamųjų amžių, kreatinina, bendrą tablečių skaičių, MTL cholesterolio koncentraciją ir kalcio kanalų blokatorių naudojimą, gautas modelis, kurio jautrumas 90,8 proc., specifiškumas 84,6 proc., plotas po ROC kreive (AUC

0,929). Šie radiniai leido atkreipti dėmesį į tam tikrus tiriamųjų požymius, kurie lemia hipertenzijos korekciją ir galbūt gydymo režimo laikymąsi iš esmės.

SIAD grupėje 44 proc. tiriamųjų buvo nustatyta dislipidemija ir skirtas gydymas statiniais, o MED grupėje tokių tiriamųjų buvo 91 proc. Verta atkreipti dėmesį į tai, kad MED grupėje nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingo MTL – cholesterolio koncentracijos sumažėjimo nei po trijų, nei po šešių mėnesių. Tai galėtų būti vienas iš požymių, kad tiriamieji nevisiškai laikėsi gydymosi režimo. Šiame tyrime MED grupės tiriamieji tai iš dalies pripažino Morisky (MMAS-4) klausimyne, tačiau, literatūros duomenimis, tokiais anketiniais klausimynais reikėtų pasitikėti mažiausiai iš visų paciento gydymo režimo laikymąsi tikrinančių priemonių, nes jie dažniausiai pernelyg optimistiškai vertina savo būklę, klinikiniuose tyrimuose reikėtų objektyvesnių gydymo kontrolės metodų [98, 166–168].

Šiame binarinės logistinės regresijos modelyje (Nr. 3) nustatyta amžiaus ir kreatinino reikšmė prognozuojant AKS korekciją po šešių mėnesių. Neigiamas daugiklis vertinant amžiaus įtaką regresinėje lygtyje (–0,2119) nurodo, kad, mažėjant tiriamojo amžiui, buvo mažesnė tikimybė pasiekti tikslinį AKS. Šiuos duomenis būtų galima paaiškinti remiantis literatūros duomenimis [169, 170], kad jaunesni nei 40 metų pacientai statistiškai blogiausiai laikosi gydymo režimo, todėl ir tikimybė pasiekti tikslinį kraujospūdį šioje amžiaus grupėje yra mažesnė. Didesnes kreatinino koncentracijas siejome su vyresniu tiriamųjų amžiumi ir, darydami prielaidą, kad jie, labiau laikydamiesi gydymo režimo, vartojo renino–angiotenzino–aldosterono sistemą veikiančius vaistus, kurie saikingai padidina serumo kreatinino koncentraciją [171, 172].

Paradoksalu, bet bendrasis tablečių skaičius, kuris paskirtas vizito įtraukiant į tyrimą metu, šiame modelyje daug geriau prognozavo tiriamųjų AKS reikšmes po šešių mėnesių nei antihipertenzinių tablečių skaičius. Kalcio kanalų blokatorių naudojimas taip pat buvo vienas iš sėkmingos AKS korekcijos veiksnių. Nors šios grupės reikšmės nebuvo pabrėžta pirmajame rezistentiškos hipertenzijos apibrėžime 2008 metais [8], 2017–2018 metais šios grupės medikamentų naudojimas tapo vienu iš būtinų kriterijų rezistentiškai hipertenzijai diagnozuoti [3, 55, 95].

5.2. Medikamentinėje grupėje atliktų diagnostinių tyrimų aptarimas

Medikamentinėje (MED) grupėje atlikta dalis laboratorinių ir instrumentinių tyrimų, kurie įprastai ne visada atliekami arba ne visada tokiais intervalais pakartojami gydant rezistentišką hipertenziją.

Analizuojant laboratorinių tyrimų rezultatus, matyti, kad skiriant pakankamai intensyviai renino angiotenzino aldosterono sistemą veikiančius vaistus (AKFi/ARB + ARA), nebuvo reikšmingų kreatinino ar kalio koncentracijų pokyčių, kurie bylotų apie inkstų funkcijos pablogėjimą gydymo metu. Taip pat nebuvo reikšmingo B tipo smegenų natriurezinio peptido padidėjimo dinamikoje, o tai reikštų širdies nepakankamumo pablogėjimą.

Šioje grupėje šlapimo rūgšties kraujyje vidurkis tiek vyrų, tiek moterų pogrupyje viršijo normos ribas visais stebėsenos laikotarpiais, dalis tiriamųjų vartojo vaistus podagrai gydyti. Koreguojant medikamentinį gydymą, stengtasi atsižvelgti į šiuos pokyčius, vengiant antihipertenzinių vaistų derinių su tiazidiniai diuretikais, nes tyrimuose įrodyta, kad šlapimo rūgštis endotelyje mažina vazodilatacinių medžiagų gamybą ir didina periferinį kraujagyslių pasipriešinimą [173, 174]. Todėl, nesant kontraindikacijų, buvo pasirenkami aldosterono receptorių antagonistai, kurie mažiau nei kiti diuretikai veikia šlapimo rūgšties metabolizmą organizme.

Padidėjusi MTL cholesterolio koncentracija gydymo metu, kaip parodyta prieš tai pateiktame logistinės regresijos modelyje, galėtų būti vienas iš požymių, kad nevysiškai laikomasi gydymo režimo.

Šioje grupėje atlikti krūtinės ląstos varžos matavimai, kurie neinvaziniu būdu parodo momentinę tiriamojo kraujotakos būklę. Šiame mažos apimties tyrime nustatyta, kad vyraujantis hipertenzijos modelis – mišrus, jis nustatytas 22 (71 proc.) tiriamųjų. Tokia hipertenzija klinikinėje praktikoje gydoma padidinant vartojamų vaistų (AKFi/ARB/KKB/ARA/BB/DIU) dozes arba tiesiog pradėdant juos vartoti. Po šešių mėnesių išmatuotas antihipertenzinis efektas ir tik šešiams tiriamiesiems vidutinis AKS viršijo 105 mm Hg ribą, naudotą šiame tyrime. Taigi šį pogrupį galėjo sudaryti pseudorezistentiški tiriamieji, kurie netinkamai vartojo vaistus ir pateko į šį tyrimą, arba sergantieji tikra rezistentiška AH, kuriems reikėjo hemodinamiškai optimizuoti gydymą. Kitiems tiriamiesiems buvo nustatytas vazokonstrikcinis (13 proc.) arba hiperdinaminis (16 proc.) hipertenzijos modelis. Mūsų duomenys sutampa su literatūroje aprašytais duomenimis. Literatūroje rašoma, kad dažniausias yra mišrusis hipertenzijos modelis, tačiau plačiau taikant impedanskardiografijos metodą nustatyti skirtumai tarp lyčių, įvairių amžiaus grupių ir gretutinių ligų [130, 132, 175]. Nustatyti AKS korekcijos skirtumai po šešių mėnesių rodo, kad didelio širdies indekso hipertenzinės hiperdinaminės būklės, nulemtos simpatinės hiperaktyvacijos, gali būti rezistentiškos hipertenzijos priežastis, nes joje nepavyko pasiekti tikslinio AKS. Šiai hipotezei patvirtinti reikėtų detalesnių tyrimų, derinant juos su kitais simpatinį aktyvumą vertinančiais metodais. Dauguma tyrimų (2000–

2015 metais) IKG metodu atlikta nesunkia hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems AH gydymas buvo skiriamas monoterapija ir buvo lyginamas su kitu empiriškai paskirtu monoterapiniu vaistu. Daugumoje šių tyrimų įrodytas IKG paremta metodo pranašumas prieš empirinį gydymą [15, 140, 175, 176].

Mūsų tiriamoji MED grupė pasižymėjo tuo, kad buvo skiriamos vidutiniškai 5–7 tabletės vienam sergančiajam hipertenzijai gydyti. Iš jų absoliuti dauguma tiriamųjų buvo gydomi AKFi/ARB + KKB + DIU deriniu ryte, kuris teoriškai stipriai mažina periferinį kraujagyslių pasipriešinimą, o kadangi IKG tyrimas irgi buvo atliekamas ryte, tai galėjo būti viena iš priežasčių, kodėl nebuvo gauta reikšmingų sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo indekso (SKPI) skirtumų (0–3–6 mėnesių laikotarpiu), nepaisant reikšmingų AKS matavimų skirtumų tuo pačiu laikotarpiu. Šioms paklaidoms taip pat galėjo turėti įtakos daugumai tiriamųjų padidėjęs arterijų standumas – dėl jo apskaičiuotas kairiojo skilvelio išvaymo trakto laikas buvo mažesnis, o kartu mažesnis kairiojo skilvelio sistolinis tūris [130–132]. Kitose studijose aprašyta kitokia teigiama IKG metodo nauda, kai gydytojui ir pacientui teko papildomai atlikti su jo liga susijusių tyrimų, atsižvelgti į jo kraujotakos būklę, parinkti tinkamesnį gydymą [140]. Didelė tikimybė, kad dalis tokių tiriamųjų buvo ir MED grupėje. Vertinant iš gydymo režimo laikymosi perspektyvos, taikant IKG, galima stebėti gydymo atsaką hemodinamikai ir spėsti, ar tikrai tiriamasis vartojo paskirtus medikamentus [177]. Taigi šiame tyrime akivaizdi impedanso kardiografijos metodo nauda nebuvo didelė, tai nulėmė didelis skaičius antihipertenzinių medikamentų, kurie veikia daugumą patofiziologinių grandinių, padidėjęs arterijų standumas ir numanomas gydymo režimo nesilaikymas.

Šiame tyrime MED grupės tiriamiesiems nakties miego poligrafijos tyrime nustatyta stipri teigiama koreliacija tarp KMI ir apnėjų – hipopnėjų indekso (Kendallo tau koreliacijos koeficientas $r^2 = 0,606$, $p < 0,001$). Kituose miego apnėjų ir kūno sudėtį nagrinėjusiuose tyrimuose šis koeficientas yra skirtingas ($r^2 = 0,424$) [174], nes pagal tyrimo protokolą mes įtraukėme tik tuos tiriamuosius, kuriems nebuvo taikytina neinvazinė plaučių ventilacija (AHI < 15 sk./val.).

Paradoksalu, bet reikšmingų sąsajų MED grupėje tarp AHI ir nakties / dienos sistolinio ir diastolinio AKS santykio (angl. *dipping*) nebuvo nustatyta, nors kituose tyrimuose yra įrodytas šių rodiklių ryšys [179–182]. Nors miego poligrafija ir paros kraujospūdžio stebėjimas buvo atliekami ne tuo pačiu metu, AKS matavimai miego metu galėjo turėti įtakos miego kokybei ir AKS matavimo rezultatams. Šiems rezultatams taip pat galėjo turėti įtakos

polifarmacija, pacientų galimai naudojami vaistai nuo nemigos ar skirtinga antihipertenzinių vaistų chronofarmakologija.

5.3. Ilgalaikės stebėsenos rezultatų po perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos aptarimas

Šioje dalyje analizuojama SIAD grupė praėjus 48 mėnesiams po inkstų arterijų denervacijos procedūros. Remiantis stebėjimo rezultatais, buvo įrodyta, kad SIAD procedūros poveikis kraujospūdžio mažėjimui yra ilgalaikis [183] ir išlieka ilgiau nei 36 mėnesius, kaip anksčiau buvo rašyta literatūroje [184, 185]. Šioje grupėje vidutinis paros sistolinio AKS sumažėjimas siekė -11 ± 25 mm Hg (95 proc. PI: -20 iki -2) ($p < 0,001$), vidutinio paros AKS mediana siekė 140/86 mm Hg (IQR: 26,5/16,2).

Taip pat buvo įrodytas ilgalaikis poveikis arterijų standumui. Remiantis literatūros duomenimis, sveikų žmonių populiacijoje pulsinės bangos greitis didėja tolygiai kartu su amžiumi, o sulaukus 50 metų ima didėti sparčiau (6–8 proc. per metus) [186–188]. Šios grupės amžiaus vidurkis analizuojamu laikotarpiu siekė 60 metų, o 48 mėnesių pulsinės bangos greičio mediana siekė 10,3 m/s (IQR: 4,0, 95 proc. PI 6,9, 17,8) ir reikšmingai nesiskyrė nuo pradinės, todėl galima daryti prielaidą, kad SIAD procedūra iš dalies sustabdė šių tiriamųjų arterijų standumo progresavimą 48 mėnesiams.

Taip pat išanalizavome medikamentų skaičiaus įtaką gydymo rezultatams. Sugrupavę pacientus pagal paskirtų tablečių skaičių, reikšmingų vidutinio paros AKS rezultatų skirtumų tarp pogrupių nenustatėme, tačiau nustatėme arterijų pulsinės bangos greičio didėjimo tendenciją (> 10 tab. vartojusiųjų) pogrupyje nuo 12 mėnesio, o praėjus 48 mėnesiams, šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas. Tai rodo, kad daug tablečių vartojantys pacientai yra didžiausios kardiovaskulinės rizikos grupėje, tai aprašyta ir kitų autorių darbuose [189].

5.4. Darbo apribojimai

Dera pripažinti, kad šis sudėtinis darbas turi apribojimų. Pirmiausia, tyrimas yra monocentris, o tai reiškia, kad kitame centre dėl įvairių dalykų – operatorių patirties, logistinių, techninių ypatumų, socialinių – rezultatai gali skirtis nuo čia pateiktų. Antra, perspektyviojo tyrimo imtis gana nedidelė ir atlikta nesant paralelinės intervencinės ar kontrolinės grupės, todėl kai kurie parametrai, pavyzdžiui, antihipertenzinių vaistų efektyvumas, dėl naudojamų originaliųjų ir generinių vaistų negali būti gerai įvertintas, o sąlyginai didelis laiko skirtumas tarp grupių tyrimo ir atsiradusios papildomos mokslo žinios

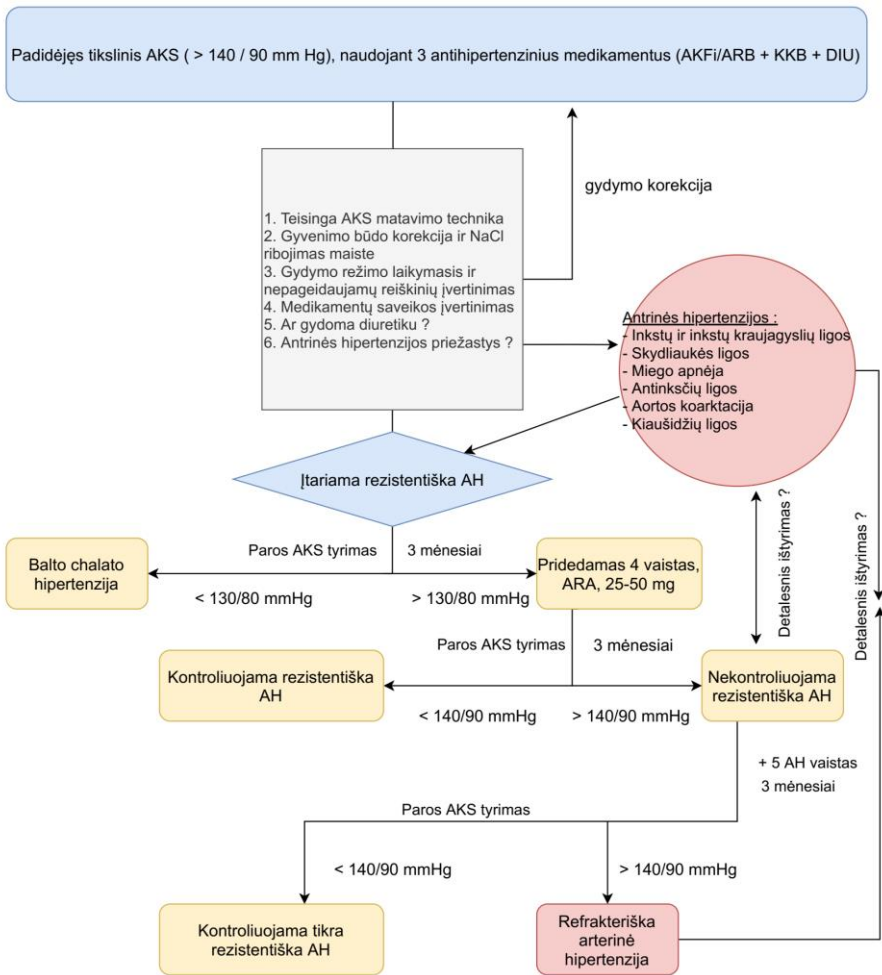
galėjo turėti įtakos prospektyviosios grupės rezultatams. Taip pat nebuvo matuojamos vaistų metabolitų koncentracijos kraujyje ar šlapime. Rekomendacijų pritaikymui klinikiniam darbe įtakos gali turėti ir tai, kad tyrimui pacientai buvo atrenkami pagal griežtus kriterijus, didelė dalis tiriamųjų nepateko į galutinę tyrimo grupę dėl pseudorezistentiškumo. Į dėl šių apribojimų kylančius klausimus gali padėti atsakyti didesnės apimties multicentrinis tyrimas.

6. IŠVADOS

- 1) Pacientams, sergantiems rezistentiška arterine hipertenzija, taikant vaistų optimizavimo strategiją, kuri paremta individualizuotu ištyrimu, arba taikant perkateterinę simpatinę inkstų arterijų denervaciją, arterinis kraujospūdis išlieka reikšmingai sumažėjęs praėjus trimis ir šešiams mėnesiams.
- 2) Teigiamas antihipertenzinio gydymo poveikis organų taikinių pažeidimui (kairiojo skilvelio hipertrofijai ir arterijų standumui), praėjus šešiams mėnesiams, yra tik perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos grupėje.
- 3) Krūtinės ląstos varžos matavimai vis dar turi ribotą reikšmę sergantiejiems rezistentiška arterine hipertenzija, reikalingi papildomi didesnės apimties tyrimai, derinant juos su vaistų koncentracijų nustatymu.
- 4) Po perkateterinės simpatinės inkstų arterijų denervacijos antihipertenzinis poveikis yra ilgalaikis ir išlieka po 48 mėnesių.
- 5) Yra neigiama polifarmacijos ir gretutinių ligų sąsaja su arterinio kraujospūžio kontrole bei arterijų standumo rodikliais.

7. PRAKTINĖ NAUDA

- 1) Dažniausia nepakankamos kraujospūdžio kontrolės priežastis – gydymo režimo nesilaikymas. Diagnozuojant ir gydant nekoreguota hipertenzija sergančius pacientus, būtina supaprastinti gydymo schemą, skiriant mažiausią įmanomą tablečių skaičių, gydyti gretutines būkles, galinčias provokuoti hipertenziją, ir pagerinti gydymo režimo laikymąsi.
- 2) Medikamentinėmis priemonėmis nepasiekus tikslinio arterinio kraujospūdžio, perkateterinė simpatinė inkstų arterijų denervacija yra vienas iš efektyvių ir saugių, nuo paciento vaistų vartojimo nepriklausančių būdų, bent 48 mėnesius pagerinančių arterinio kraujospūdžio kontrolę, sumažinančių organų taikinių pažeidimą.
- 3) Krūtinės ląstos varžos matavimai gali padėti patikslinti vyraujančią kraujotakos mechanizmą, įtarti gydymo režimo nesilaikymą ir skirti pacientui labiau tinkantį gydymą.
- 4) Padidėjęs arterijų standumas gali padėti indentifikuoti didžiausios kardiovaskulinių įvykių rizikos pacientus.
- 5) Siūlomas rezistentiškos arterinės hipertenzijos diagnostikos ir gydymo algoritmas pateiktas 54 pav.



54 pav. Rezistentiška arterinė hipertenzija sergančių pacientų ištyrimo planas. AH – arterinė hipertenzija; AKFi – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; ARA – aldosterono receptorių antagonistai; ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai; KKB – kalcio kanalų blokatoriai; DIU – diuretikai, 5 antihipertenzinis vaistas – betablokatorius / alfaadrenoblokatorius / centrinio poveikio vaistas.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Zhou B, Bentham J, di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *The Lancet*. 2017;389:37–55.
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959–68.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension ESC/ESH task force for the management of arterial hypertension. 2018.
4. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388:1659–724.
5. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney International*. 2015;88:622–32.
6. Mancia G, Members: AF, de Backer G, Members: AF, Dominiczak A, Members: AF, et al. 2007 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). *European Heart Journal*. 2007;28:1462–536.
7. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *American journal of hypertension*. 2005;18 5 Pt 1:619–26.
8. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Hypertension*. 2008;51:1403–19.
9. Bhatt DL, Kandzari DE, O’Neill WW, D’Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2014;370:1393–401.
10. Hameed MA, Dasgupta I. Medication adherence and treatment-resistant hypertension: a review. *Drugs in Context*. 2019;8.

11. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019;105:98–105.
12. Whelton PK, Carey RM. The 2017 Clinical Practice Guideline for High Blood Pressure. *JAMA*. 2017;318:2073–4.
13. Berukštis A. Rezistentiškos arterinės hipertenzijos gydymo, taikant perkaterinę simpatinę inkstų arterijų denervaciją, efektyvumo vertinimo tyrimas. Vilniaus Universitetas; 2018.
14. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of Resistant and Refractory Hypertension. *Circulation Research*. 2019;124:1061–70.
15. Krzesiński P, Gielerak GG, Kowal JJ. A “patient-tailored” treatment of hypertension with use of impedance cardiography: A randomized, prospective and controlled trial. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2013;19:242.
16. Whelton PK, Carey RM. The 2017 Clinical Practice Guideline for High Blood Pressure. *JAMA*. 2017;318:2073.
17. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2020;75:1334–57.
18. Gupta P, Patel P, Horne R, Buchanan H, Williams B, Tomaszewski M, et al. Approaches for the Management of Resistant Hypertension in 2020. *Current Hypertension Reports*. 2019;10:25–35.
19. PATHOPHYSIOLOGY OF HYPERTENSION | Hurst’s The Heart, 14e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2046§ionid=176572779#1161727562>. Accessed 20 Nov 2021.
20. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circulation research*. 2015;116:1034–45.
21. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, George E, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Comprehensive Physiology*. 2012;2:2393–442.
22. Oh YS. Arterial stiffness and hypertension. *Clinical Hypertension*. 2018;24:18–20.
23. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, George E, et al. Hypertension: Physiology and pathophysiology. *Comprehensive Physiology*. 2012;2:2393–442.
24. Bakris GL, Sorrentino MJ. Hypertension: A Companion to Braunwald’s Heart Disease. *Hypertension: A Companion to Braunwald’s Heart Disease*. 2017;:1–497.

25. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005;46:221–6.
26. Franklin SS, Pio JR, Wong ND, Larson MG, Leip EP, Vasani RS, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;111:1121–7.
27. Franklin SS. Hypertension in older people: part 1. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2006;8:444–9.
28. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2007;50:154–60.
29. Seravalle G, Lonati L, Buzzi S, Cairo M, Trevano FQ, Dell'Oro R, et al. Sympathetic nerve traffic and baroreflex function in optimal, normal, and high-normal blood pressure states. *Journal of hypertension*. 2015;33:1411–7.
30. Patel P, Ali N. Mechanisms involved in regulation of Systemic Blood Pressure. *Archives of Clinical Hypertension*. 2017;3:016–20.
31. Gassler JP, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy in hypertension. *Journal of human hypertension*. 2014;28:469–74.
32. Kristensen AMD, Pareek M, Olsen MH, Bhatt DL. Baroreflex activation therapy for resistant hypertension and heart failure. *US Cardiology Review*. 2019;13:83–7.
33. Krieger DR, Landsberg L. Mechanisms in obesity-related hypertension: Role of insulin and catecholamines. *American Journal of Hypertension*. 1988;1:84–90.
34. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *Journal of hypertension*. 2001;19 3 Pt 2:523–8.
35. van Baak MA. The peripheral sympathetic nervous system in human obesity. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2001;2:3–14.
36. Feldstein C, Julius S. The complex interaction between overweight, hypertension, and sympathetic overactivity. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2009;3:353–65.
37. Charkoudian N, Joyner MJ, Barnes SA, Johnson CP, Eisenach JH, Dietz NM, et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and systemic hemodynamics during nitric oxide synthase inhibition in humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291.

38. Krum H, Lambert E, Windebank E, Campbell DJ, Esler M. Effect of angiotensin II receptor blockade on autonomic nervous system function in patients with essential hypertension. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2006;290.
39. Lambert EA, Straznicky NE, Dixon JB, Lambert GW. Should the sympathetic nervous system be a target to improve cardiometabolic risk in obesity? *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2015;309:H244–58.
40. Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Frontiers in Physiology*. 2017;8 SEP:665.
41. Tupone D, Madden CJ, Morrison SF. Autonomic regulation of brown adipose tissue thermogenesis in health and disease: potential clinical applications for altering BAT thermogenesis. *Frontiers in neuroscience*. 2014;8 8 FEB.
42. Morrison SF, Madden CJ, Tupone D. Central control of brown adipose tissue thermogenesis. *Frontiers in endocrinology*. 2012;3.
43. Mark AL, Correia MLG, Rahmouni K, Haynes WG. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *Journal of hypertension*. 2002;20:1245–50.
44. Narkiewicz K, van de Borne PJH, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:772–6.
45. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell’Oro R, Arenare F, Tana F, et al. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005;46:321–5.
46. Landsberg L. A teleological view of obesity, diabetes and hypertension. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2006;33:863–7.
47. Mark AL. Dietary therapy for obesity: An emperor with no clothes. *Hypertension*. 2008;51:1426–34.
48. Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Sunagawa K. Potential clinical application of recently discovered brain mechanisms involved in hypertension. *Hypertension*. 2013;62:995–1002.
49. Rahmouni K. Obesity-associated hypertension: Recent progress in deciphering the pathogenesis. *Hypertension*. 2014;64:215–21.
50. Oscullo G, Sapiña-Beltrán E, Torres G, Zaldivar E, Barbé F, Martínez-García MA. The Potential Role of Obstructive Sleep Apnoea in Refractory Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2019;21.

51. Navarro-Soriano C, Martínez-García MA, Torres G, Barbé F, Caballero-Eraso C, Lloberes P, et al. Effect of continuous positive airway pressure in patients with true refractory hypertension and sleep apnea: a post-hoc intention-to-treat analysis of the HIPARCO randomized clinical trial. *Journal of hypertension*. 2019;37:1269–75.
52. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LMS, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JCM, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015;65:736–42.
53. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet (London, England)*. 2009;373:1275–81.
54. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Whitbourn R, Walton A, Esler MD. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2009;54:1195–201.
55. Carey RM. Special Article - The management of resistant hypertension: A 2020 update. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020;63:662–70.
56. Azizi M, Pereira H, Hamdidouche I, Gosse P, Monge M, Bobrie G, et al. Adherence to Antihypertensive Treatment and the Blood Pressure-Lowering Effects of Renal Denervation in the Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Trial. *Circulation*. 2016;134:847–57.
57. Böhm M, Townsend RR, Kario K, Kandzari D, Mahfoud F, Weber MA, et al. Rationale and design of two randomized sham-controlled trials of catheter-based renal denervation in subjects with uncontrolled hypertension in the absence (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal) and presence (SPYRAL HTN-ON MED Expansion) of antihypertensive medications: a novel approach using Bayesian design. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109:289–302.
58. Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Kandzari DE, Pocock S, Ukena C, et al. Ambulatory heart rate reduction after catheter-based renal denervation in hypertensive patients not receiving anti-hypertensive medications: Data from SPYRAL HTN-OFF MED, a randomized, sham-controlled, proof-of-concept trial. *European Heart Journal*. 2019;40:743–51.
59. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Schmieder RE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a

multicentre, randomised, sham-controlled trial. *The Lancet*. 2020;395:1444–51.

60. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Lobo MD, et al. 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;139:2542–53.

61. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *The Lancet*. 2018;391:2335–45.

62. Gosse P, Cremer A, Kirtane AJ, Lobo MD, Saxena M, Daemen J, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring to Predict Response to Renal Denervation: A Post Hoc Analysis of the RADIANCE-HTN SOLO Study. *Hypertension*. 2021;:529–36.

63. Correction (*JACC: Cardiovascular Interventions* (2020) 13(24) (2922–2933), (S1936879820320136), (10.1016/j.jcin.2020.09.054)). *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021;14:593.

64. Azizi M, Daemen J, Lobo MD, Mahfoud F, Sharp ASP, Schmieder RE, et al. 12-Month Results From the Unblinded Phase of the RADIANCE-HTN SOLO Trial of Ultrasound Renal Denervation. *JACC Cardiovascular interventions*. 2020;13:2922–33.

65. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, Gosse P, Reilly JP, Levy T, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *The Lancet*. 2021;397:2476–86.

66. Kario K, Yokoi Y, Okamura K, Fujihara M, Ogoyama Y, Yamamoto E, et al. Catheter-based ultrasound renal denervation in patients with resistant hypertension: the randomized, controlled REQUIRE trial. *Hypertension Research* 2021. 2021;:1–11.

67. Torii S, Mori H, Jinnouchi H, Sakamoto A, Finn A, Virmani R. Renal denervation with ultrasound therapy (paradise device) is an effective therapy for systemic hypertension. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10 Suppl 26:S3060.

68. Mauri L, Kario K, Basile J, Daemen J, Davies J, Kirtane AJ, et al. A multinational clinical approach to assessing the effectiveness of catheter-based ultrasound renal denervation: The RADIANCE-HTN and REQUIRE clinical study designs. *American Heart Journal*. 2018;195:115–29.

69. Sato Y, Kawakami R, Sakamoto A, Cornelissen A, Mori M, Kawai K, et al. Paradise™ Ultrasound Renal Denervation System for the treatment of hypertension. *Future Cardiology*. 2021;17:931–44.
70. Ellison DH, Welling P. Insights into Salt Handling and Blood Pressure. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2030212>. 2021;385:1981–93.
71. He FJ, MacGregor GA. Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Current opinion in cardiology*. 2007;22:298–305.
72. Rodriguez-Iturbe B, Romero F, Johnson RJ. Pathophysiological mechanisms of salt-dependent hypertension. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;50:655–72.
73. Kuwabara M, Kanbay M, Niwa K, Ae R, Andres-Hernando A, Roncal-Jimenez CA, et al. Hyperosmolarity and increased serum sodium concentration are risks for developing hypertension regardless of salt intake: A five-year cohort study in Japan. *Nutrients*. 2020;12.
74. Ytrehus K, Ludvigsen S, Mancusi C, Gerdtts E, de Simone G. Heart Angiotensin-Converting Enzyme and Angiotensin-Converting Enzyme 2 Gene Expression Associated With Male Sex and Salt-Sensitive Hypertension in the Dahl Rat. *Frontiers in Physiology*. 2021;12.
75. Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, de Faire U, Kramer MS, Pawitan Y, et al. Genetic and shared environmental factors do not confound the association between birth weight and hypertension: a study among Swedish twins. *Circulation*. 2007;115:2931–8.
76. Kao WHL, Klag MJ, Meoni LA, Reich D, Berthier-Schaad Y, Li M, et al. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nature genetics*. 2008;40:1185–92.
77. Münzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Annals of medicine*. 2008;40:180–96.
78. Ogita H, Liao JK. Endothelial function and oxidative stress. *Endothelium: Journal of Endothelial Cell Research*. 2004;11:123–32.
79. Martinez-Majander N, Gordin D, Joutsu-Korhonen L, Salopuro T, Adeshara K, Sibolt G, et al. Endothelial dysfunction is associated with early-onset cryptogenic ischemic stroke in men and with increasing age. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10.
80. Liu HH, Cao YX, Sun D, Jin JL, Zhang HW, Guo YL, et al. High-sensitivity C-reactive protein and hypertension: combined effects on coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2019;42:1783–93.

81. Bargieł W, Cierpiszewska K, Maruszczak K, Pakuła A, Szwankowska D, Wrześcińska A, et al. Recognized and potentially new biomarkers—their role in diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *Medicina (Lithuania)*. 2021;57.
82. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60:1148–56.
83. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, Hara S, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P, et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese cohort study. *Hypertension*. 2018;71:78–86.
84. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300:924–32.
85. Lanaspá MA, Andres-Hernando A, Kuwabara M. Uric acid and hypertension. *Hypertension Research* 2020 43:8. 2020;43:832–4.
86. Juraschek SP, Guallar E, Appel LJ, Miller ER. Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;95:1079.
87. Rafraf M, Bazyun B, Sarabchian MA, Safaeiyan A, Jamal S, Hezaveh G. Impact of Vitamin E Supplementation on Blood Pressure and Hs-CRP in Type 2 Diabetic Patients | doi: 10.5681/hpp.2012.009. *Health Promotion Perspectives*. 2012;2:72.
88. Asbaghi O, Sadeghian M, Nazarian B, Sarreshtedari M, Mozaffari-Khosravi H, Maleki V, et al. The effect of vitamin E supplementation on selected inflammatory biomarkers in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Scientific Reports*. 2020;10.
89. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2019;33:363.
90. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *Journal of hypertension*. 2006;24:983–91.
91. te Riet L, van Esch JHM, Roks AJM, van den Meiracker AH, Danser AHJ. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circulation research*. 2015;116:960–75.
92. Bjerre HL, Christensen JB, Buus NH, Simonsen U, Su J. The role of aliskiren in the management of hypertension and major cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Human Hypertension* 2019 33:11. 2019;33:795–806.

93. Ramkumar N, Kohan DE. The (pro)renin receptor – An emerging player in hypertension and metabolic syndrome. *Kidney international*. 2019;95:1041.
94. DiBona GF. Neural control of the kidney: Past, present, and future. *Hypertension*. 2003;41 3 II:621–4.
95. Grassi G, Calhoun DA, Mancia G, Carey RM. Resistant Hypertension Management: Comparison of the 2017 American and 2018 European High Blood Pressure Guidelines. *Current Hypertension Reports*. 2019;21.
96. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. 2018.
97. Calhoun DA, Grassi G. True versus pseudo-resistant hypertension. *Journal of Hypertension*. 2017;35:2367–8.
98. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs a systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2017;96.
99. Bourque G, Ilin JV, Ruzicka M, Davis AS, Hiremath S. The Prevalence of Nonadherence in Patients With Resistant Hypertension: A Systematic Review Protocol. *Canadian journal of kidney health and disease*. 2019;6:2054358119897196.
100. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *Journal of Hypertension*. 2013;31:766–74.
101. Butler MJ, Tanner RM, Muntner P, Shimbo D, Bress AP, Shallcross AJ, et al. Adherence to antihypertensive medications and associations with blood pressure among African Americans with hypertension in the Jackson Heart Study. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2017;11:581-588.e5.
102. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, Oparil S, Calhoun D. Prevalence of pseudo-resistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2016;10:493–9.
103. Boonyasai RT, Carson KA, Marsteller JA, Dietz KB, Noronha GJ, Hsu YJ, et al. A bundled quality improvement program to standardize clinical blood pressure measurement in primary care. *Journal of Clinical Hypertension*. 2018;20:324–33.
104. Phillips LS, Branch J, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Annals of internal medicine*. 2001;135:825–34.
105. Wofford JL. Clinical inertia. *Annals of internal medicine*. 2002;137.

106. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *The New England journal of medicine*. 1998;339:1957–63.
107. Fontil V, Pletcher MJ, Khanna R, Guzman D, Victor R, Bibbins-Domingo K. Physician underutilization of effective medications for resistant hypertension at office visits in the United States: NAMCS 2006-2010. *Journal of general internal medicine*. 2014;29:468–76.
108. Schmidt K, Kelley W, Tringali S, Huang J. Achieving control of resistant hypertension: Not just the number of blood pressure medications. <http://www.wjgnet.com/>. 2019;9:1–16.
109. Cuspidi C, Tadic M, Mancia G, Grassi G. White-Coat Hypertension: the Neglected Subgroup in Hypertension. *Korean Circulation Journal*. 2018;48:552–64.
110. Kulkarni S, Rao R, Goodman JDH, Connolly K, O’Shaughnessy KM, Glinz D, et al. Approaches for the Management of Resistant Hypertension in 2020. *European Heart Journal*. 2016;5:25–35.
111. Williams B, Macdonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386:2059–68.
112. Huynh K. Hypertension: PATHWAY to improving the treatment of drug-resistant hypertension. *Nature Reviews Nephrology*. 2015;11.
113. Zhao D, Liu H, Dong P, Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *International journal of cardiology*. 2017;233:113–7.
114. Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99:e21694.
115. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:E53–90.
116. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71:E13–115.

117. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *Journal of Human Hypertension*. 2014;28:14.
118. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *European journal of heart failure*. 2003;5:659–67.
119. Edwards LP, Brown-Bryan TA, Mclean L, Ernsberger P. Pharmacological Properties of the Central Antihypertensive Agent, Moxonidine. *Cardiovascular Therapeutics*. 2012;30:199–208.
120. Laurent S, Schlaich M, Esler M. New drugs, procedures, and devices for hypertension. *The Lancet*. 2012;380:591–600.
121. Li Q, Li L, Wang F, Zhang W, Guo Y, Wang F, et al. Effect and safety of lcz696 in the treatment of hypertension: A meta-Analysis of 9 rct studies. *Medicine (United States)*. 2019;98.
122. Stavropoulos K, Imprialos KP, Doumas M. Sacubitril/valsartan instead of renin-angiotensin system inhibition alone: A step forward in resistant hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*. 2018;20:65–8.
123. Sacubitril/Valsartan in Resistant Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04637152>. Accessed 23 Nov 2021.
124. Bernstein DP. A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: Theory and rationale. *Critical Care Medicine*. 1986;14:904–9.
125. Bour J, Kellett J. Impedance cardiography — A rapid and cost-effective screening tool for cardiac disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2008;19:399–405.
126. Sadauskas S, Naudžiūnas A, Unikauskas A, Gargasas L, Ruseckas R, Jurkonienė R. Impedanskardiografijos metodo galimybės diagnozuojant plaučių hipertenziją. *Medicina*. 2010;46:669.
127. Fakultetas E. Edgaras Ivanovas ELEKTROKARDIOGRAFIJOS IR IMPEDANSKARDIOGRAFIJOS SIGNAL HEART CONDITION DIAGNOSTICS FROM ELECTROCARDIOGRAPHY AND IMPEDANCE CARDIOGRAPHY SIGNALS Baigiamasis magistro darbas. 2008.
128. Stevenson LW, Perloff JK. The Limited Reliability of Physical Signs for Estimating Hemodynamics in Chronic Heart Failure. *JAMA*. 1989;261:884–8.
129. Pinsky MR, Matuschak GM, Bernardi L, Klain M. Hemodynamic effects of cardiac cycle-specific increases in intrathoracic pressure. *Journal of Applied Physiology*. 1985;60:604–12.

130. Parvathaneni S v., Piña IL. Impedance Cardiography. *Heart Failure: Device Management*. 2009;:77–87.
131. Bayram M, Yancy CW. Transthoracic impedance cardiography: a noninvasive method of hemodynamic assessment. *Heart failure clinics*. 2009;5:161–8.
132. Leão RN, Silva PM da. Impedance Cardiography in the Evaluation of Patients with Arterial Hypertension. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2018;32:61–9.
133. Engoren M, Barbee D. Comparison of Cardiac Output Determined by Bioimpedance, Thermodilution, and the Fick Method. *American Journal of Critical Care*. 2005;14:40–5.
134. Greenberg BH, Hermann DD, Pranulis MF, Lazio L, Cloutier D. Reproducibility of impedance cardiography hemodynamic measures in clinically stable heart failure patients. *Congestive Heart Failure*. 2000;6:74–82.
135. Strobeck JE, Silver MA. Beyond the Four Quadrants: The Critical and Emerging Role of Impedance Cardiography in Heart Failure. *Congestive Heart Failure*. 2004;10 2 Suppl 2:1–6.
136. Smith RD, Levy P, Ferrario CM. Value of noninvasive hemodynamics to achieve blood pressure control in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2006;47:771–7.
137. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: Comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*. 2002;39:982–8.
138. Glinz D, Bläsi C, Villiger A, Meienberg A, Socrates T, Pfister O, et al. Hemodynamic profiles in treatment-naive arterial hypertension and their clinical implication for treatment choice: an exploratory post hoc analysis. *Journal of hypertension*. 2021;39:1246–53.
139. Murray E, Rossitto G, Delles C. Haemodynamic assessment in hypertension: the soloists and the orchestra. *Journal of hypertension*. 2021;39:1109–11.
140. Lu Y, Wang L, Wang H, Gu J, Ma ZJ, Lian Z, et al. Effectiveness of an impedance cardiography guided treatment strategy to improve blood pressure control in a real-world setting: results from a pragmatic clinical trial. *Open Heart*. 2021;8:e001719.
141. Members AF, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. 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). *European Heart Journal*. 2013;34:2159–219.

142. VšĮ Vilniaus Universiteto ligoninė Santariškių klinikos. 2016-12-07 GENERALINIO DIREKTORIAUS ĮSAKYMAS Nr. V-863 DĖL GYDYMO PROTOKOLO „PIRMINIO HIPERALDOSTERONIZMO DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS“. 2016.

143. Laucevicius, Aleksandras, Nemickas Rimgaudas, Petrulionienė Žaneta. Klinikinės kardiologijos pagrindai. Vilnius: UAB Vaistų žinios; 2008.

144. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28:1-39.e14.

145. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37:2129–2200m.

146. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity - The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:1753–60.

147. No Title. <https://www.medis.company/en/methods/impedance-cardiography>.

148. Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Nobikov Y, Schneeweiss A. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. *2003;5:443–51*.

149. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13:479–504.

150. Vaitukaitienė G, Miliauskas S, Danila E, Zablockis R, Balsevičius T, Gavelienė E, et al. Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. *Pulmonology and allergology*. 2018;2:92–108.

151. No Title. <http://www.moriskyscale.com/mmas-4--mmas-8-the-morisky-scales.html>.

152. Universität Düsseldorf: G*Power. <https://www.psychologie.hhu.de/arbeitsgruppen/allgemeine-psychologie-und-arbeitspsychologie/gpower>. Accessed 28 Nov 2021.

153. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, Cohen SA, Pilcher G, Pocock S, et al. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED)

and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *American Heart Journal*. 2016;171:82–91.

154. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. 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* (London, England). 2017;390:2160–70.

155. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17:1–10.

156. Williams B, Macdonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet*. 2015;386:2059–68.

157. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959–68.

158. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, Sacco AP, Dell’Avvocata F, Rigatelli G, et al. Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure Control: From Clinical Trials to Clinical Practice. *Advances in Therapy*. 2017;34:975–85.

159. Düsing R, Waeber B, Destro M, Santos Maia C, Brunel P. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: A review of the evidence. *Journal of Human Hypertension*. 2017;31:501–10.

160. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents. A meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399–407.

161. O’Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2005;45 4 SUPPL.:652–8.

162. Fengler K, Rommel KP, Hoellriegel R, Blazek S, Besler C, Desch S, et al. Pulse wave velocity predicts response to renal denervation in isolated systolic hypertension. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6.

163. Fengler K, Rommel KP, Blazek S, Besler C, Hartung P, von Roeder M, et al. A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIO SOUND-HTN). *Circulation*. 2019;139:590–600.

164. Wang S, Yang S, Zhao X, Shi J. Effects of Renal Denervation on Cardiac Structural and Functional Abnormalities in Patients with Resistant Hypertension or Diastolic Dysfunction. *Scientific Reports* 2018 8:1. 2018;8:1–9.
165. Parati G, Lombardi C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Current challenges for hypertension management: From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control. *International Journal of Cardiology*. 2021;331:262–9.
166. Ruzicka M, Hiremath S. Can Drugs Work in Patients Who Do Not Take Them? The Problem of Non-adherence in Resistant Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2015;17:1–8.
167. Kulkarni S, Rao R, Goodman JDH, Connolly K, O'Shaughnessy KM. Nonadherence to antihypertensive medications amongst patients with uncontrolled hypertension: A retrospective study. *Medicine*. 2021;100:e24654.
168. Bourque G, Ilin JV, Ruzicka M, Davis A, Hiremath S. The Prevalence of Nonadherence in Patients With Resistant Hypertension: A Systematic Review Protocol. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2019;6.
169. Kim SJ, Kwon OD, Han EB, Lee CM, Oh SW, Joh HK, et al. Impact of number of medications and age on adherence to antihypertensive medications: A nationwide population-based study. *Medicine (United States)*. 2019;98.
170. Nakajima R, Watanabe F, Kamei M. Factors Associated with Medication Non-Adherence among Patients with Lifestyle-Related Non-Communicable Diseases. *Pharmacy* 2021, Vol 9, Page 90. 2021;9:90.
171. Yamout H, Bakris GL. Consequences of Overinterpreting Serum Creatinine Increases when Achieving BP Reduction. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13:9–10.
172. Schmidt M, Mansfield KE, Bhaskaran K, Nitsch D, Sørensen HT, Smeeth L, et al. Serum creatinine elevation after renin-angiotensin system blockade and long term cardiorenal risks: cohort study. *The BMJ*. 2017;356.
173. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359:1811–21.
174. Cabrera SE, Edwards NC, Steeds RP, Townend JN, Ferro CJ. Spironolactone increases serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease. *Journal of Human Hypertension* 2014 28:3. 2013;28:210–1.
175. Ferrario CM, Flack JM, Strobeck JE, Smits G, Peters C. Individualizing hypertension treatment with impedance cardiography: a meta-analysis of published trials. <https://doi.org/10.1177/1753944709348236>.

176. Bour J, Kellett J. Impedance cardiography — A rapid and cost-effective screening tool for cardiac disease. *European Journal of Internal Medicine*. 2008;19:399–405.
177. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension: A Review of Prevalence, Risk Factors, Impact, and Management. *Circulation Research*. 2019;124:1124–40.
178. Ciavarella D, Tepedino M, Chimenti C, Troiano G, Mazzotta M, Foschino Barbaro MP, et al. Correlation between body mass index and obstructive sleep apnea severity indexes - A retrospective study. *American journal of otolaryngology*. 2018;39:388–91.
179. Sasaki N, Ozono R, Yamauchi R, Teramen K, Munemori M, Hamada H, et al. Age-related differences in the mechanism of nondipping among patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2012;34:270–7.
180. Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, Giorgi DMA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, et al. Nondipping blood pressure patterns predict obstructive sleep apnea in patients undergoing ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2018;72:979–85.
181. Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *American journal of hypertension*. 2001;14 9 Pt 1:887–92.
182. BaHammam AS, Alshahrani M, Aleissi SA, Olaish AH, Alhassoon MH, Shukr A. Blood pressure dipping during REM and non-REM sleep in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea. *Scientific Reports* 2021 11:1. 2021;11:1–9.
183. Juknevičius V, Berūkštis A, Juknevičienė R, Jasiūnas E, Šerpytis P, Laucevičius A. Long-Term Effects of Renal Artery Denervation. *Medicina* 2021, Vol 57, Page 662. 2021;57:662.
184. Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *European Heart Journal*. 2014;35:1752–9.
185. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *European Heart Journal*. 2019;40:3474–82.
186. Diaz A, Tringler M, Wray S, Ramirez AJ, Cabrera Fischer EI. The effects of age on pulse wave velocity in untreated hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*. 2018;20:258–65.

187. Díaz A, Galli C, Tringler M, Ramírez A, Cabrera Fischer EI. Reference values of pulse wave velocity in healthy people from an urban and rural argentinean population. *International journal of hypertension*. 2014;2014.
188. Kılıç A. Reference pulse wave velocity values in a healthy, normotensive Turkish population. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. 2019;47:373–8.
189. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circulation Research*. 2021;:864–86.

PRIEDAI

1 priedas. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS
Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius. Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, 03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8700, el. p. mf@mf.vu.lt
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
Komiteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, 03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2018-03-06 Nr.158200-18/3-1011-511

Tyrimo pavadinimas:

Didelės kardiovaskulinės rizikos pacientų miego apnėjos ir autonominės nervų sistemos parametrų įvertinimas prieš ir po medikamentinio bei nemedikamentinio arterinės hipertenzijos gydymo

Protokolo Nr.: 1.0
Versija: 1.1
Data: 2018 02 27

Informuoto asmens sutikimo forma: 2.0
Versija: 1.1
Data: 2018 02 27

Pagrindinis tyrėjas: **Aleksandras Laucevičius**

Įstaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos
Adresas: Santariškių g.2, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2020 09 30**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2018/03), vykusio 2018 m. kovo 6 d. sprendimu.

Pirmininkas



S. Vosylis prof. Saulius Vosylis

2 priedas. Morisky ir kt. vaistų vartojimo režimo laikymosi skalė (MMAS-4)

Formos užpildymo data: ____/____/____ Paciento numeris: _____
(mmmm/mm/dd)

Modifikuota Morisky vaistų vartojimo režimo laikymosi skalė

Atsakykite į toliau pateiktus klausimus apie vaistus, kuriuos vartojate. Prie kiekvieno teiginio nurodykite vieną variantą: „visiškai sutinku“, „sutinku“, „nesutinku“ arba „visiškai nesutinku“.

1) Kartais užmirštu išgerti vaistus.

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| Visiškai sutinku | Sutinku | Nesutinku | Visiškai nesutinku | Nežinau |

2) Kartais į tai, kad reikia išgerti vaistus, žiūriu neatsakingai.

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| Visiškai sutinku | Sutinku | Nesutinku | Visiškai nesutinku | Nežinau |

3) Kai pasijuntu geriau, kartais nustoju vartoti vaistus.

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| Visiškai sutinku | Sutinku | Nesutinku | Visiškai nesutinku | Nežinau |

4) Jeigu vartodamas vaistus pasijuntu prasčiau, kartais nustoju juos vartoti.

| | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| Visiškai sutinku | Sutinku | Nesutinku | Visiškai nesutinku | Nežinau |

Modifikuota pagal Morisky vaistų vartojimo režimo laikymosi skalę, 2012 m. vasario 12 d. versija

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Publikacijos „Clarivate Analytics Web of Science“ duomenų bazės leidiniuose, turinčiuose citavimo rodiklį

1. **Juknevičius, Vytautas**; Berūkštis, Andrius; Juknevičienė, Renata; Jasiūnas, Eugenijus; Šerpytis, Pranas; Laucevičius, Aleksandras. Long-term effects of renal artery denervation // *Medicina*. Basel : MDPI. ISSN 1010-660X. eISSN 1648-9144. 2021, vol. 57, iss. 7, art. no. 662, p. [1–13]. DOI:[10.3390/medicina57070662](https://doi.org/10.3390/medicina57070662).
2. Jakutis, Gabrielius; **Juknevičius, Vytautas**; Barysienė, Jūratė; Matačiūnienė, Dalia; Petrauskienė, Birutė; Petrulionienė, Žaneta; Laucevičius, Aleksandras. A rare case of REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome with concomitant severe hypertension: a case report and a review of literature. = Itin retas REM miego fazės bradiaritmijos sindromas su gretutine sunkaus laipsnio hipertenzija: klinikinio atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga // *Acta medica Lituanica*. Vilnius : Lietuvos mokslų akademijos leidykla. ISSN 1392-0138. eISSN 2029-4174. 2018, vol. 25, no 1, p. 1–6. DOI:[10.6001/actamedica.v25i1.3697](https://doi.org/10.6001/actamedica.v25i1.3697).

Tezės ir pranešimai konferencijose disertacijos tema

1. **Juknevičius, Vytautas**; Berūkštis, Andrius; Juknevičienė, Renata; Saulė, Ieva Marija; Laucevičius, Aleksandras. Impact of polypharmacy and comorbidities to clinical outcomes in resistant hypertension renal denervation group // *Journal of hypertension*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. ISSN 0263-6352. eISSN 1473-5598. 2021, vol. 39, suppl 1, p. 357–358. DOI: [10.1097/01.hjh.0000748672.74756.93](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000748672.74756.93).
2. Berūkštis, Andrius; Neverauskaitė-Piliponienė, Gintarė; Misonis, Nerijus; **Juknevičius, Vytautas**; Balsytė, Jūratė; Laucevičius, Aleksandras. Modification of sympathetic tone by renal artery denervation causes early, significant and sustained arterial de-stiffening // *Artery research*. Amsterdam : Elsevier Science BV. ISSN 1872-9312. 2018, vol. 24, abstract no. P63, p. 97. DOI: [10.1016/j.artres.2018.10.116](https://doi.org/10.1016/j.artres.2018.10.116).
3. **Juknevičius, Vytautas**; Berūkštis, Andrius; Juknevičienė, Renata; Laucevičius, Aleksandras. Mean 24h – arterial blood pressure monitoring

results are not the best markers for patient follow up // Smegenys, širdis ir inkstai: tarptautinė mokslinė konferencija, 2020 m., spalio 22–24. Vilnius. 2020, p. [1].

Kitos publikacijos įrašytos į „Clarivate Analytics Web of Science“ duomenų bazės leidiniuose, turinčiuose citavimo rodiklį:

1. Čerlinskaitė, Kamilė; Mebazaa, Alexandre; Cinotti, Raphaël; Matthay, Michael; Wussler, Desiree N; Gayat, Etienne; **Juknevičius, Vytautas**; Kozhuharov, Nikola; Dinort, Julia; Michou, Eleni; Gualandro, Danielle M; Palevičiūtė, Eglė; Alitoit-Marrote, Irina; Kablučko, Denis; Bagdonaitė, Loreta; Balčiūnas, Mindaugas; Vaičiulienė, Dovilė; Jonauskienė, Ieva; Motiejūnaitė, Justina; Stašaitis, Kęstutis; Kukulskis, Audrys; Damalakas, Šarūnas; Laucevičius, Aleksandras; Mueller, Christian; Kavoliūnienė, Aušra; Čelutkienė, Jelena. Readmission following both cardiac and non-cardiac acute dyspnoea is associated with a striking risk of death // ESC Heart Failure. San Francisco : Wiley. eISSN 2055-5822. 2021, vol. 8, no. 4, p. 2473–2484. DOI: [10.1002/ehf2.13369](https://doi.org/10.1002/ehf2.13369).

Kitos publikacijos tarptautinių duomenų bazių leidiniuose

1. Ruseckaitė, Renata; Matuliauskaitė, Lina; **Juknevičius, Vytautas**; Šerpytis, Pranas. Šiuolaikinis požiūris į didelio jautrumo troponino koncentracijos padidėjimą = Modern approach to increased high-sensitivity troponin concentration // Sveikatos mokslai. Vilnius : Sveikatos mokslai. ISSN 1392-6373. eISSN 2335-867X. 2019, t. 29, Nr. 4, p. 79–93. DOI: [10.35988/sm-hs.2019.061](https://doi.org/10.35988/sm-hs.2019.061). [Index Copernicus] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,500]
2. **Juknevičius, Vytautas**; Petrulionienė, Žaneta; Mameniškienė, Rūta. Centrinės miego apnėjos įtaka sergantiems lėtiniu širdies nepakankamumu = Central sleep apnea in chronic heart failure // Medicinos teorija ir praktika. Vilnius : Medicinos mintis. ISSN 1392-1312. 2012, t. 18, nr. 2, p. 229–235. [Index Copernicus] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,334]
3. Šerpytis, Pranas; **Juknevičius, Vytautas**. Streso sukelta kardiomiopatija (tako-tsubo kardiomiopatija) // Sveikatos mokslai / Sveikatos apsaugos

ministerija. Vilnius : Sveikata. ISSN 1392-6373. 2012, Vol. 22, nr. 5, p. 96–100. [Index Copernicus] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,500]

4. Gumbienė, Lina; **Juknevičius, Vytautas**; Bilkis, Valdas; Tarutis, Virgilijus; Zakaraitė, Diana; Karalius, Rimantas; Nogienė, Giedrė; Dranenkienė, Alicija Danguolė. Antrinių prieširdžių pertvaros defektų gydymo chirurginiu ir perkateriniu būdu ankstyvųjų rezultatų ir komplikacijų palyginimas = Comparison of early results and complications in transcatheter and surgical closure of secundum atrial septal defect // Lietuvos chirurgija. Vilnius : Lietuvos chirurgų asociacija. ISSN 1392-0995. 2010, t. 8, nr. 3, p. 139–146. DOI: 10.15388/LietChirur.2010.3.2106. [Index Copernicus]:

Tezės kitose konferencijose:

1. Čerlinskaitė, Kamilė; Mebazaa, Alexandre; Sadoune, Malha; Motiejūnaitė, Justina; **Juknevičius, Vytautas**; Balčiūnas, Mindaugas; Bagdonaitė, Loreta; Kavoliūnienė, Aušra; Čelutkienė, Jelena. Growth differentiation factor-15 significantly improves prognostication of short-term mortality in acute settings // European heart journal: vol. 41, suppl. 2: ESC Congress 2020 – The Digital Experience : 29 August-1 September 2020, Amsterdam : Abstract Supplement. Oxford : Oxford University Press. ISSN 0195-668X. eISSN 1522-9645. 2020, vol. 41, suppl. 2, p. 1204. DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946.1204. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,111] [Indėlis autoriniais lankais: 0,008]
2. Ruseckaitė, Renata; **Juknevičius, Vytautas**; Saulė, Ieva Marija; Šerpytis, Pranas. An analysis of coronary angiography results and selected cardiac risk factors in patients with chest pain at Vilnius university hospital clinics // European heart journal: acute cardiovascular care: vol. 8, suppl. 1: Acute Cardiovascular Care 2019: Annual Meeting of the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), a branch of the ESC, 2-4 March, Malaga, Spain. : Sage Publications Ltd. ISSN 2048-8726. eISSN 2048-8734. 2019, vol. 8, suppl. 1, p. 373. DOI: 10.1177/2048872619829424. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [Indėlis autoriniais lankais: 0,018]
3. Ruseckaitė, Renata; Saulė, Ieva Marija; **Juknevičius, Vytautas**; Šerpytis, Rokas. Chest pain in the emergency department at the university hospital clinics: incidence, clinical characteristics, risk stratifikation and

- outcome // European heart journal: acute cardiovascular care: vol. 8, suppl. 1: Acute Cardiovascular Care 2019: Annual Meeting of the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), a branch of the ESC, 2-4 March, Malaga, Spain. London : Sage Publications Ltd. ISSN 2048-8726. eISSN 2048-8734. 2019, vol. 8, suppl. 1, p. 226. DOI: 10.1177/2048872619829424. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [Indėlis autoriniaiis lankais: 0,018]
4. Ruseckaitė, Renata; **Juknevičius, Vytautas**; Šerpytis, Pranas; Mockel, M. Impact of copeptin on diagnosis, safety, and short-term prognosis of acute coronary syndromes at Vilnius university hospital clinics // European heart journal: acute cardiovascular care: vol. 8, suppl. 1: Acute Cardiovascular Care 2019: Annual Meeting of the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), a branch of the ESC, 2-4 March, Malaga, Spain. London : Sage Publications Ltd. ISSN 2048-8726. 2019, vol. 8, suppl. 1, p. 219. DOI: 10.1177/2048872619829424. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [Indėlis autoriniaiis lankais: 0,018]
 5. Raščiūtė, Beatričė; Ruseckaitė, Renata; **Juknevičius, Vytautas**; Šerpytis, Pranas. Case report: Chest pain in a young patient // 13th European Emergency Medicine Congress – EuSEM 2019 : 12–16 October, Prague, Czech Republic : posters. Prague : European Society for emergency medicine. 2019, p. [1]. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [Indėlis autoriniaiis lankais: 0,018]
 6. Cerlinskaite, K; Mebazaa, A; Cinotti, R; Wussler, D; Gayat, E; **Juknevičius, V**; Muller, C; Kavoliuniene, A; Celutkienė, J. Unplanned readmissions after discharge increases risk of death in acute dyspnoea patients: non-cardiac is as severe as cardiac causes // European heart journal: ESC Congress 2019 365 : Paris, France, 31 August-4 September 2019 / European Society of Cardiology. Oxford : Oxford University Press. ISSN 0195-668X. eISSN 1522-9645. 2019, vol. 40, suppl. 1, October, p. 386, no. P785. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz747.0384. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); MEDLINE] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,111] [Indėlis autoriniaiis lankais: 0,008]
 7. Ruseckaitė, Renata; Saulė, Ieva Marija; **Juknevičius, Vytautas**; Šerpytis, Pranas. Evaluation of the chest pain patient at Vilnius University Hospital Santaros Clinics Emergency Department // 6th Meeting on acute cardiac care and emergency medicine, September 14-15th, 2018, Vilnius, Lithuania. Vilnius : Vilniaus universitetas. 2018, p. 82

8. Simonavičius, Justas; Žeimaitė, Rasa; Rimkus, Artūras; Abramikas, Žygmantas Jonas; Budrys, Povilas; Mikalauskas, Andrius; **Juknevičius, Vytautas**; Mebazaa, A.; Čelutkienė, Jelena. Higher loop diuretic dose administered at admission for acute heart failure predicts worse 1-year outcomes // *European journal of heart failure*. New York : Wiley. ISSN 1388-9842. eISSN 1879-0844. 2018, vol. 20, suppl 1, p. 467-468. DOI: 10.1002/ejhf.1197. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,111] [Indėlis autoriniaiis lankais: 0,016]

9. Bukelytė, Greta; Valauskaitė, Gabija; **Juknevičius, Vytautas**; Ruseckaitė, Renata; Šerpytis, Pranas. Overview of the acute management of ST-elevation myocardial infarction at Vilnius University Santaros Clinics // 6th Meeting on acute cardiac care and emergency medicine, September 14-15th, 2018, Vilnius, Lithuania. Vilnius : Vilniaus universitetas. 2018, p. 88. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,200] [Indėlis autoriniaiis lankais: 0,014]

10. Simonavičius, J.; Mikalauskas, A.; **Juknevičius, V.**; Budrys, P.; Navickaitė, I.; Kavaliūnaitė, E.; Mebazaa, A.; Kavoliūnienė, A.; Čelutkienė, J. Clinical determinants of angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers use in an early phase after acute heart failure hospitalization // *Journal of Hypertension : ESH 2018 Abstract Book* : [28th European meeting on hypertension and cardiovascular protection: June 8-11, 2018, Barcelona, Spain] / European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Hypertension (ESH). London, England : Lippincott Williams & Wilkins. ISSN 0263-6352. eISSN 1473-5598. 2018, vol. 36, e-suppl. 1, June, p. e60-e60. DOI: 10.1097/01.hjh.0000539130.66678.70. [Science Citation Index Expanded (Web of Science)] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,111] [Indėlis autoriniaiis lankais: 0,008]

11. Kavaliunaite, Egle; Navickaite, Inesa; Kaminskaite, Ieva; Salkevič, Renata; Motiejunaite, Justina; Jonauskiene, Ieva; **Juknevičius, Vytautas**; Rimkeviciute, Dovile; Mebazaa, Alexandre; Kavoliuniene, Ausra; Celutkiene, Jelena. Clinical profile and management of octogenarian patients admitted for acute heart failure // *European journal of heart failure*. Special Issue : Abstracts of the Heart Failure 2018 and the World Congress on Acute Heart Failure : 26-29 May 2018, Vienna, Austria / European Society of Cardiology. New York : Wiley-Blackwell. ISSN 1388-9842. eISSN 1879-0844. 2018, vol. 20, suppl. 1, no. P1005, p. 243. DOI: 10.1002/ejhf.1197. [ISI Master Journal List; MEDLINE] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,090] [Indėlis autoriniaiis lankais: 0,006]

12. Samsonė, Viltė Gabrielė; Kaminskaitė, Ieva; Sasnauskaitė, Jolita; **Juknevičius, Vytautas**; Simonavičius, Justas; Mikalauskas, Albinas Gintautas; Mebazaa, Alexandre; Kavoliūnienė, Aušra; Čelutkienė, Jelena. Prognostic significance of systolic blood pressure in AHF patients // European journal of heart failure. Special Issue : Abstracts of the Heart Failure 2018 and the World Congress on Acute Heart Failure : 26-29 May 2018, Vienna, Austria / European Society of Cardiology. New York : Wiley-Blackwell. ISSN 1388-9842. eISSN 1879-0844. 2018, vol. 20, suppl. 1, no. P448, p. 109. DOI: 10.1002/ejhf.1197. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); MEDLINE] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,111] [Indėlis autoriniais lankais: 0,008]
13. Verikas, Dovydas; Norvilaitė, Rita; Žiubrytė, Greta; Rimkus, Artūras; Čerlinskaitė, Kamilė; Krivickienė, Aušra; Motiejūnaitė, Justina; **Juknevičius, Vytautas**; Simonavičius, Justas; Žaliaduonytė-Pekšienė, Diana; Mebazaa, Alexandre; Kavoliūnienė, Aušra; Čelutkienė, Jelena. Ultrasound parameters associated with lower systolic blood pressure in patients with acute dyspnea // European journal of heart failure. Special Issue : Abstracts of the Heart Failure 2018 and the World Congress on Acute Heart Failure : 26-29 May 2018, Vienna, Austria / European Society of Cardiology. New York : Wiley-Blackwell. ISSN 1388-9842. eISSN 1879-0844. 2018, vol. 20, suppl. 1, no. P316, p. 65-66, no. P316. DOI: 10.1002/ejhf.1197. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); MEDLINE] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,076] [Indėlis autoriniais lankais: 0,011]
14. Šalkevič, Renata; Sasnauskaitė, Jolita; Motiejūnaitė, Justina (vadov.); Kavoliūnienė, Aušra (vadov.); **Juknevičius, Vytautas (vadov.)**; Čelutkienė, Jelena (vadov.). Gretutinių ligų įtaka išgyvenamumui ūminio širdies nepakankamumo pacientų populiacijoje // Studentų mokslinės veiklos LXX konferencija : Vilnius, 2018 m. gegužės 18-25 d. : pranešimų tezės / Vilniaus universitetas. Medicinos fakultetas ; Mokslinės veiklos kuratorė Laura Nedzinskienė. Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla, 2018. ISBN 9786094599361. p. 294–295. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,166] [Indėlis autoriniais lankais: 0,024]
15. Šalkevič, Renata; Sasnauskaitė, Jolita; Motiejūnaitė, Justina (vadov.); Kavoliūnienė, Aušra (vadov.); **Juknevičius, Vytautas (vadov.)**; Čelutkienė, Jelena (vadov.). Gretutinių ligų paplitimas ir įtaka rehospitalizacijoms ūminio širdies nepakankamumo pacientų populiacijoje // Studentų mokslinės veiklos LXX konferencija : Vilnius, 2018 m. gegužės 18-25 d. : pranešimų tezės / Vilniaus universitetas. Medicinos fakultetas ; Mokslinės veiklos kuratorė Laura Nedzinskienė.

- Vilnius : Vilniaus universiteto leidykla, 2018. ISBN 9786094599361. p. 296-297. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,166] [Indėlis autoriniais lankais: 0,024]
16. Šalkevič, Renata; Sasnauskaitė, Jolita; Motiejūnaitė, Justina; Jonauskienė, Ieva; Vaičiulienė, Dovilė; **Juknevičius, Vytautas**; Mebazaa, Alexandre; Kavoliūnienė, Aušra; Čelutkienė, Jelena. The Burden of comorbidities in prospective Lithuanian cohort of acute heart failure patients // IHS Conference abstract book / Lithuanian University of Health Sciences. Student Scientific Society ; [Edited by Elvinas Monstavičius, Cover by Kamilė Krauledaitė]. Kaunas : Lithuanian University of Health Sciences. 2018, p. 128-131. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,111] [Indėlis autoriniais lankais: 0,032]
 17. Būgaitė, Julija; Gabartaitė, Dovilė; **Juknevičius, Vytautas**; Mebazaa, Alexandre; Čelutkienė, Jelena. Prognostic value of hyponatremia and hypochloremia in patients with dyspnea // European journal of heart failure. New York : Wiley-Blackwell. ISSN 1388-9842. eISSN 1879-0844. 2017, Vol. 19, Suppl. S1, p. 302. DOI: 10.1002/ejhf.833. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; Current Contents] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,200] [Indėlis autoriniais lankais: 0,014]
 18. Aucina, Gediminas; Motiejūnaitė, Justina; **Juknevičius, Vytautas**; Kablučko, Denis; Palevičiūtė, Eglė; Montvilaitė, Aistė; Kavaliūnaitė, Eglė; Mebazaa, Alexandre; Kavoliūnienė, Aušra; Čelutkienė, Jelena. Adherence to treatment guidelines and its association with length of hospital stay for patients with decompensated heart failure and reduced ejection fraction // European journal of heart failure. Special Issue : Abstracts of the Heart Failure 2017 and the 4th World Congress on Acute Heart Failure : Paris, France, 29 April-2 May 2017 / European Society of Cardiology. New York : Wiley-Blackwell. ISSN 1388-9842. eISSN 1879-0844. 2017, vol. 19, suppl. 1, p. 216–216, no. P938. (Poster session 2–The global problem of heart failure). [Science Citation Index Expanded (Web of Science); MEDLINE] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,100] [Indėlis autoriniais lankais: 0,007]
 19. Verikas, Dovydas; Kuščenko, Diana; Aniulytė, Dalia; Kukulskis, Audrys; Damalakas, Šarūnas; Stašaitis, Kęstutis; Motiejūnaitė, Justina; **Juknevičius, Vytautas**; Mebazaa, Alexandre; Kavoliūnienė, Aušra; Čelutkienė, Jelena. Is arrival on the weekend associated with increased short term mortality of patients with acute dyspnea? // European journal of heart failure. Special Issue : Abstracts of the Heart Failure 2017 and the 4th World Congress on Acute Heart Failure : Paris, France, 29 April-2 May 2017 / European Society of Cardiology. New York : Wiley-

- Blackwell. ISSN 1388-9842. eISSN 1879-0844. 2017, vol. 19, suppl. 1, p. 45. DOI: 10.1002/ejhf.833. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; Current Contents] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,090] [Indėlis autoriniais lankais: 0,006]
20. Źeimaitė, Rasa; **Juknevičius, Vytautas**; Čelutkienė, Jelena. The relation of atrial fibrillation to the severity of dyspnea in patients presenting to the emergency room // *European journal of heart failure*. Oxford : John Wiley & Sons Ltd. ISSN 1388-9842. eISSN 1879-0844. 2016, Vol. 18, Suppl. 1, p. 516. DOI: 10.1002/ejhf.539. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; Embase] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,333] [Indėlis autoriniais lankais: 0,024]
21. Jakutis, Gabrielius; Čelutkienė, Jelena; Polevoda, Vitalija; **Juknevičius, Vytautas**. The severity of dyspnea predicts the final diagnosis of heart failure and is related to BNP level in patients admitted to the emergency department // *European journal of heart failure*. Oxford : John Wiley & Sons Ltd. ISSN 1388-9842. eISSN 1879-0844. 2016, Vol. 18, Suppl. 1, p. 199. DOI: 10.1002/ejhf.539. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; Embase] [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,250] [Indėlis autoriniais lankais: 0,018]
22. Gumbienė, Lina; Dranenkienė, Alicija Danguolė; Laučiuvienė, Laima; Širmenis, Raimondas; Smagriūnaitė, Virginija; **Juknevičius, Vytautas**; Karalius, Rimantas; Tarutis, Virgilijus. Surgical correction of atrial septal defects in elderly // 4th Joint Scandinavian Conference in Cardiothoracic Surgery : final program and abstract book, 16-18 August, 2012, Lithuania. Vilnius, 2012. ISBN 9786099539911. p. 72. [M.kr.: M 001] [Indėlis: 0,125] [Indėlis autoriniais lankais: 0,009]

1 publikacija / 1st publication

Long-term effects of renal artery denervation

Juknevičius, Vytautas; Berūkštis, Andrius; Juknevičienė, Renata;
Jasiūnas, Eugenijus; Šerpytis, Pranas; Laucevičius, Aleksandras.
Medicina. Basel: MDPI. 2021, vol. 57, iss. 7, art. no. 662, p.[1-13].

DOI: [10.3390/medicina57070662](https://doi.org/10.3390/medicina57070662)

Article

Long-Term Effects of Renal Artery Denervation

Vytautas Juknevičius^{1,*}, Andrius Berūkštis¹, Renata Juknevičienė¹, Eugenijus Jasiūnas², Pranas Šerpytis¹ and Aleksandras Laucevičius¹

- ¹ Clinic of Heart and Vessel Diseases, Institute of Clinical Medicine at the Faculty of Medicine, Vilnius University, LT-03101 Vilnius, Lithuania; andrius.berukstis@santa.lt (A.B.); renata.ruseckaite@santa.lt (R.J.); Pranas.Serpytis@santa.lt (P.Š.); aleksandras.laucevicius@mf.vu.lt (A.L.)
² Center of Informatics and Development, Vilnius University Hospital Santaros Clinics, LT-08661 Vilnius, Lithuania; eugenijus.jasiunas@santa.lt
* Correspondence: vytautas.juknevičius@santa.lt; Tel.: +370-5-236-5307



Citation: Juknevičius, V.; Berūkštis, A.; Juknevičienė, R.; Jasiūnas, E.; Šerpytis, P.; Laucevičius, A. Long-Term Effects of Renal Artery Denervation. *Medicina* **2021**, *57*, 662. <https://doi.org/10.3390/medicina57070662>

Academic Editor: Simon M. Fryer

Received: 24 April 2021
Accepted: 23 June 2021
Published: 27 June 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: *Background and Objectives:* Renal artery denervation (RDN) procedure is a broadly discussed method in the treatment of resistant hypertension. Many studies report short-term (3–12 months) results for blood pressure and arterial stiffness. The primary endpoints were changes in 24 h mean systolic blood pressure (BP) and office systolic BP 48 months after RDN. The secondary endpoints were changes in aortic pulse wave velocity and impact of polypharmacy on these variables. *Materials and Methods:* Renal artery denervation was performed in 73 patients treated for resistant hypertension; 49 patients remained in final analysis. Patient examination was carried out before the procedure, and subsequently at 3, 6, 12, 24, and 48 months later. Patients' antihypertensive and overall medication regimens were carefully analysed. *Results:* Mean 24 h arterial blood pressure lowered and was sustained at lower levels for up to 48 months; median (interquartile range—IQR) from 158(23.5)/100(14.2) to 140(26.5)/86(16.2) mmHg. Mean reduction in 24 h ambulatory systolic BP was -11 ± 25 mmHg (95% CI, -20 to -2 ; $p < 0.001$), while office systolic BP reduced by -7 ± 23 mmHg (95% CI, -24 to -1 ; $p < 0.02$). A significant reduction in median aortic pulse wave velocity 12 months after the procedure (drop from baseline 11.2 [3.15] m/s (95% CI 6.1 to 16.2) to 9.8 [2.1] m/s (95% CI 6.1 to 13.7; $p = 0.002$)). After 48 months, there was no worsening compared to the baseline level of 10.3 [4.0] m/s (95% CI 6.9 to 17.8) ($p > 0.05$). The total mean number of antihypertensive drugs remained unchanged: 5.97(± 1.1) vs. 5.24 (± 1.45). A higher number of pills after 48 months was associated with higher aortic pulse wave velocity (1–5 pill group: 8.1 ± 1.6 m/s; 6–10 pill group: 10.9 ± 1.8 m/s; >11 pill group: 15.1 ± 2.6 m/s) ($p = 0.003$). *Conclusions:* Antihypertensive effect after renal denervation lasts up to 48 months with no worsening of arterial stiffness compared to baseline. In our study, polypharmacy was associated with increased arterial stiffness 48 months after the procedure.

Keywords: arterial hypertension; arterial stiffness; polypharmacy; renal artery denervation

1. Introduction

Arterial hypertension (HTN) remains the main risk factor for death and disability in the world [1]. Approximately 85% of hypertensive patients are aware of their disease and only about three-quarters take prescribed medications [2,3]. A meta-analysis of large-scale studies indicates a 12–15% prevalence of resistant hypertension (RH) among all patients suffering from arterial hypertension [4]. Resistant hypertension is defined by the American Heart Association/European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (AHA/ESH/ESC) as elevated blood pressure (BP) remaining above goal despite the concurrent use of three or more antihypertensive medications of different classes, with one of the classes being a diuretic and all of the medications being prescribed at optimal dosage, or with controlled BP, but requiring four or more antihypertensive drugs [5]. Resistant hypertension (RH) is described as a clinical phenotype designating increased

cardiovascular event risk. Moreover, RH is strongly linked with adverse outcomes such as coronary artery disease, heart failure, end stage renal disease, stroke and death compared to patients without RH and represents an important public health problem [2].

Over the past few years, there have been some studies with opposing conclusions on the effectiveness of renal artery denervation (RDN). SYMPLICITY HTN-1 and HTN-2 Trials presented a significant antihypertensive effect. Unfortunately, SYMPLICITY HTN-3 failed to prove a significant reduction in peripheral BP six months after RDN procedure in comparison to a placebo [6]. In 2017, SPYRAL OFF and ON trials established the BP lowering effect of RDN procedure compared to placebo. After the disappointing results from the SYMPLICITY HTN-3, the SPYRAL HTN-OFF MED studies were crucial in providing proof of the efficacy of RDN procedure without adding antihypertensive medications [7]. In addition, interim data from the SPYRAL HTN-ON MED involving patients treated with 2–3 antihypertensive medications seem promising [8]. While all of these trials share quite the same study protocol, the biggest difference between them is the number of antihypertensive medications.

Aortic pulse wave velocity (AoPWV) is supposed to be the “gold standard” for estimating aortic stiffness as an independent variable for foreseeing adverse cardiovascular events due to its responsibility for the majority of pathophysiological pathways that results in causing cardiovascular outcomes [9,10]. Brandt MC et al. highlighted the relationship linking RDN and arterial wall stiffness as well as central haemodynamics [11]. These findings ignited new academic discussions and scientific research about a new potential additive value of RDN procedure apart from decreased arterial blood pressure.

In our previous study, we also observed a significant reduction in blood pressure and AoPWV that was sustained for up to 12 months after the RDN procedure [12].

As there is a lack of studies that investigated long-term changes after RDN, we aimed to investigate blood pressure changes and aortic stiffness 48 months after the procedure. In the past few years, many researchers frankly recognise the fact that polypharmacy (defined as using more than five medications [13]) and drug non-adherence are among the most frequent causes of RH [14]. In light of this knowledge, we also aimed to retrospectively analyse the influence of the number of medications on changes in blood pressure and AoPWV.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

A prospective single arm interventional study was conducted between March 2012 and December 2016, and a total of 243 patients with suspected resistant hypertension were referred to university hospital hypertension specialist. They went through a detailed examination according to local hospital protocol, which contained magnetic resonance tomography (MRT) of whole aorta, renal arteries and adrenal glands to rule out secondary hypertension [12]. If MRT was unable to be performed, a computed tomography scan was conducted. Blood analysis contained aldosterone, renin (aldosterone to renin ratio calculated), metanephrine and normetanephrine. Concomitantly, at the time of first patient examination, the patient’s antihypertensive treatment regimen was checked and corrections were made if necessary. One month after the antihypertensive treatment modification, office and 24 h ambulatory blood pressure measurements were accomplished. The 24 h BP measurements were accepted for further analysis if at least 21 daytime readings and 12 night-time readings had been recorded. Daytime was specified as time between 7:00 a.m. and 10:00 p.m. and night-time was defined as time between 10:00 p.m. and 7:00 a.m. For the patients for whom we failed to achieve target office or ambulatory BP (after 1 month), we recruited them in the study. After exclusion secondary hypertension causes and confirming treatment RH, only 81 patients were left: eight patients refused the procedure and 73 had undergone RDN. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Vilnius Regional Biomedical Research

Ethics Committee (No. 158200-13-641-205 and 158200-18/3-1011-511). All patients signed an informed consent form prior to formal enrolment in the study.

2.2. Inclusion Criteria

Consecutive adult patients (>18 years old) treated for resistant hypertension with anatomical eligibility of renal artery for treatment (renal arteries >3 mm in diameter and >20 mm in length, without significant renal artery atherosclerosis, abnormality or stenosis and history of previous renal artery stenting) were included in the study.

2.3. Exclusion Criteria

Patients with acute myocardial infarction, unstable angina pectoris, cerebrovascular accident within the last 6 months or haemodynamically significant valvular disease or chronic kidney disease (CKD) stage 4 or higher (according to KDIGO 2012 guidelines [15]) were excluded from the study. Patients with secondary causes of hypertension (such as severe sleep apnoea (apnoea–hypopnea index > 30 events per hour), pheochromocytoma) were also excluded from the study and referred to other specialists.

2.4. Data Collection

Patients' comorbidities, medication regimen, clinical signs, laboratory parameters, office and 24 h ambulatory BP and aortic pulse wave velocity measurements were obtained according to the local protocol.

2.5. Renal Artery Sympathetic Denervation

Renal artery denervation was performed using either Symplicity Flex™ catheter powered by the Symplicity G2™ generator, or Symplicity Spyral™ catheter powered by the Symplicity G3™ generator (Medtronic Plc, Galway, Ireland).

After gaining arterial access, F-6 to 8-F hydrophilic sheaths were used and 5000 heparin units were administered to manage anticoagulation. After cannulating renal artery ostia using a standard guiding catheter, angiography of the renal arteries was performed. A renal denervation catheter was then positioned distally in the renal artery so to come into contact with the inner wall of the artery distally. When we used the Symplicity Flex™ catheter (singlepoint 2 minute ablation), after each ablation, the catheter was rotated 90 degrees and slightly pulled back.

When we used Symplicity Spyral™ catheter (four-point 1 minute simultaneous ablations), the methodology of the procedure was slightly different. First, a 0.014-inch wire was directed through the guiding catheter to the renal artery and a denervation catheter was placed on the wire, pushing four sequential electrodes. Once the wire is withdrawn from the area of electrodes, the ablation catheter takes a spiral shape and sticks to the inner wall of the artery. After having controlled that there was a good contact between the electrodes and arterial wall (i.e., no marked fluctuations of the impedance trace), radiofrequency ablation was then performed and the procedure was continued in accordance with the methodology above.

If angiography showed accessory renal arteries of ≥ 3 mm in diameter, the radiofrequency ablation procedure was then repeated in these arteries following the same methodology. The number of RF ablations depended on the vascular anatomy. After the radiofrequency applications, control angiography was performed to exclude complications.

After the procedure, all patients received antiaggregant therapy with aspirin or clopidogrel for at least 1 month.

2.6. Arterial Stiffness and Wave Reflection Measurements

The measurement and processing technique is described in detail in our group's previous publication [12]. Briefly, the parameters of arterial stiffness and wave reflection were estimated by applanation tonometry and analysed according to European expert consensus (SphygmoCor v.8.0; AtCor Medical, Sydney, Australia) [9].

2.7. Follow-Up

Patient follow-up was performed from April 2012 until December 2019. Arterial wall stiffness and central haemodynamics were obtained before the procedure and at 3, 6, 12, 24 and 48 months after the RDN procedure. Adding to this, office and 24 h ambulatory BP measurements were performed at the same time points. During each visit, compliance with medical treatment was checked in accordance with the patient's medication passport and electronic health records. At the beginning of the study our focus was to continue stable antihypertensive treatment during the entire observation period. At the moment of clinical evaluation, all patients had a stable cardiac status; there were no significant changes in drug regimen from baseline up to 24 months. During next 24 months, the patients were mainly observed and treated by their family physicians and cardiologists. The final 48-month examination was again performed at the university hospital Centre for Resistant Hypertension. Five patients died during the follow-up period and 15 patients were lost to follow-up, as they refused or were unable to proceed to final follow-up at 48 months. This was largely influenced by global the COVID-19 pandemic, as we were not able to add research data in 2020.

2.8. Statistical Analysis

Statistical analysis was accomplished using the following software: R statistical software package V 4.0.2 (© The R Foundation for Statistical Computing), Rstudio Version 1.3.959 © 2021–2020 RStudio, PBC, IBM SPSS Statistics V.23, G*Power V. 3.1.9.4 Universität Düsseldorf, Germany.

Interval and ratio variables were described by minimum (Min) and maximum (Max) values, means and standard deviations (SD), medians, first quartiles (Q1), third quartiles (Q3) and interquartile deviations (IQR 75%). Shapiro–Wilk and Kolmogorov–Smirnov (K–S) tests were used to check the data for normality. Ordinal and nominal variables were characterised by frequencies and percentages across the corresponding subset of the sample.

In order to assess a statistically significant influence of relevant independent variables on the dependent variable, we created models based on linear regression equations. In order to test hypotheses about the equality of population means, we used the *t*-test and ANOVA test.

In order to evaluate a statistically significant relationship between the ordinal and nominal variables, we used the Chi-Square Test of Independence. To assess the statistically significant difference among the dependent groups, we used the Friedman rank sum test (or simply Friedman test). We used the Dunn–Conover test for pairwise multiple comparisons of the ranked data.

To measure the effect size between variables, we used Kendall's coefficient of concordance (Kendall's *W*), a strength-of-relationship index. Kendall's *W* uses Cohen's interpretation guidelines of $0.1 \leq 0.3$ (small effect), $0.3 \leq 0.5$ (moderate effect) and ≥ 0.5 (large effect).

Relationships between variables were considered statistically significant when the *p*-value was less than 0.05 ($p < 0.05$) and a statistical test power of $1-\beta$ was equal to 0.95 ($1-\beta = 0.95$).

3. Results

3.1. Study Population

The study included 73 patients with RH who underwent bilateral RDN procedure. After approximately 48 months of follow-up, five patients died (6.8%); two deaths were related to cardiovascular causes, but none of them directly to the renal denervation procedure. A total of 15 patients (20.6%) were lost to follow-up or were not able to perform all tests required in the study protocol, 4 patients' (5.5%) data were not included in the analysis due to permanent atrial fibrillation and 49 patients (67.1%) remained in the final analysis.

Mean patient age was 56 [±7.76] years. Pre-intervention median (IQR) office blood pressure was 180(40)/110(15) mmHg in the study group of patients treated with an average of 6.25 [5.8–6.9] antihypertensive drugs at maximum or maximum tolerated doses. Baseline characteristics of the patients before the procedure are presented in Table 1.

Table 1. Baseline characteristics of the study population before procedure.

| Variables | Values (Mean (SD) [Min, Max]) | |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Age, years | 56.0 (7.76) [33.0, 72.0] | |
| Sex | | |
| Male | n = 34 (46.5%) | |
| Female | n = 39 (53.5%) | |
| Waist circumference, cm | 115.5 (10.7) [95, 129] | |
| Height, cm | 168.6 (8.6) [150, 186] | |
| Weight, kg | 97.6 (17.7) [60.0, 134] | |
| BMI (kg/m ²) | 34.3 (5.6) [22.1, 51.2] | |
| Drug regimen | Before procedure | 48 months after procedure |
| Number of antihypertensive drugs | 5.97 (1.1) [4–11] | 5.45 (2.2) [3–11] |
| Total number of pills | 7.33 (2.44) [2–14] | 6.92 (3.37) [2–16] |
| Prescribed drug classes | | |
| ACE-I/ARB | 73 (100%) | 47 (95.9%) |
| Diuretics | 67 (91.8%) | 39 (79.6%) |
| Calcium channel blockers | 63 (86.3%) | 42 (85.7%) |
| Beta blockers | 66 (90.4%) | 27 (55.1%) |
| Mineral receptor antagonists | 48 (65.7%) | 43 (87.8%) |
| Centrally acting agents | 57 (78.1%) | 24 (49.0%) |
| Alpha blockers | 45 (61.6%) | 32 (65.3%) |
| Oral antidiabetic drugs * | 29 (39.7%) | 18 (36.7%) |
| Oral anticoagulants | 5 (6.8%) | 8 (16.3%) |
| Antiplatelet drugs | 21 (28.7%) | 23 (46.9%) |
| Statins | 32 (44.4%) | 24 (48%) |

Values are expressed as n, median (interquartile range), mean (SD) [min;max] or n (%), unless otherwise stated. ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin-receptor blocker; BMI: body mass index; n: number of subjects with available data. * Biguanides, sulphonylureas.

3.2. Time Course of Change in Blood Pressure

When analysing our follow-up data, we observed a significant decrease in the median office BP from baseline at month 3, i.e., from 180/110 to 162.5/94.5 mm Hg, which was sustained at months 6, 12, 24 and 48 (Figure 1). Immediately after the procedure, office blood pressure dropped significantly, then tended to become higher over time, but never reached the pre-procedure value.

A significant decrease in the median 24 h ambulatory BP from baseline was measured at month 6, i.e., from 158/100 to 146/89 mmHg, and persisted at months 12, 24 and 48. Office and 24 h ambulatory BP values with regard to other timeframes are presented in Figures 2 and 3 and Table 2. After 48 months, mean reduction in 24 h ambulatory systolic BP was (mean difference [MD] −11 ± 25mm Hg; (95% CI, −20 to −2; p < 0.001), while office systolic BP reduced by −7 ± 23 mm Hg; (95% CI, −24 to −1; p < 0.02).

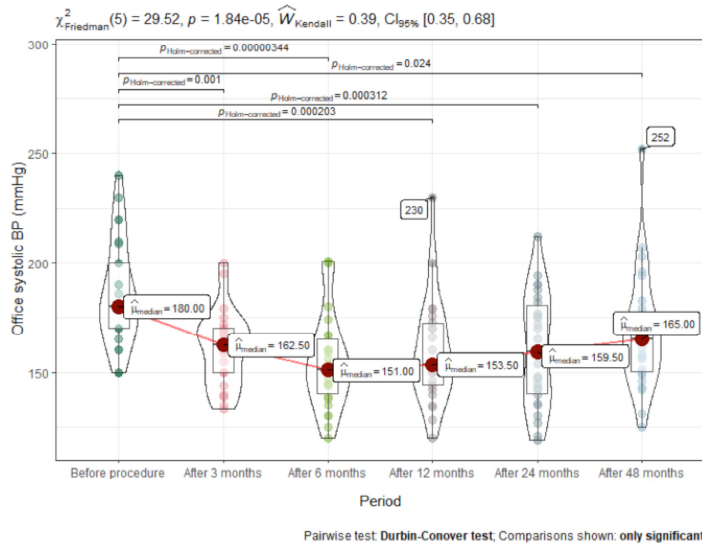


Figure 1. Office systolic blood pressure (BP) changes after renal artery denervation (RDN) (mmHg).

Table 2. Main blood pressure parameters over observation period.

| Variable (Median IQR) | Before Procedure | After 3 Months | After 6 Months | After 12 Months | After 24 Months | After 48 Months | p-Value | Effect Size |
|------------------------------|------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------|-------------|
| Office systolic BP | 180 (40.0) | 162.5 (26.2) | 151 (29.0) | 153 (32.0) | 169 (38.5) | 165 (34.0) | <0.001 | 0.17 |
| Office diastolic BP | 110 (15.0) | 94.5 (16.2) | 89.5 (18.5) | 93.5 (17.0) | 95 (21.5) | 95 (16.5) | <0.001 | 0.12 |
| Office heart rate | 68 (8.2) | 64 (10.0) | 69 (10.5) | 72 (15.0) | 63 (22.5) | 74 (14.8) | 0.052 | 0.03 |
| Mean systolic BP | 158 (23.5) | 153 (31.0) | 146 (26.0) | 150 (25.0) | 140.5 (20.8) | 140 (26.5) | <0.001 | 0.07 |
| Mean diastolic BP | 100 (14.2) | 92 (19.0) | 89 (13.0) | 92 (15.2) | 90.5 (14.8) | 86 (16.2) | 0.01 | 0.04 |
| Mean heart rate | 71.5 (12.8) | 68 (11.0) | 67 (14.5) | 66 (11.0) | 65.5 (13.5) | 70 (11.5) | NS | 0.01 |
| Daytime mean systolic BP | 160 (23.5) | 153 (28.0) | 150 (26.0) | 154 (27.8) | 145 (18.8) | 143 (22.8) | <0.001 | 0.08 |
| Daytime mean diastolic BP | 104 (16.5) | 94 (18.0) | 94 (13.5) | 93 (18.0) | 92 (15.0) | 98 (14.8) | 0.001 | 0.05 |
| Daytime mean heart rate | 75.0 (13.0) | 70.5 (11.2) | 71.0 (15.0) | 70.0 (12.5) | 70.0 (14.5) | 71.5 (14.5) | NS | 0.01 |
| Night-time mean systolic BP | 154 (29.0) | 141 (25.0) | 131 (28.8) | 141 (27.0) | 130 (37.2) | 133 (40.2) | 0.014 | 0.05 |
| Night-time mean diastolic BP | 91 (17.5) | 84 (19.0) | 82 (12.8) | 84 (15.2) | 81 (18.0) | 77 (17.0) | NS | 0.02 |
| Night-time mean heart rate | 64.0 (11.8) | 62.0 (11.2) | 60.0 (9.8) | 60.0 (8.5) | 61.0 (14.8) | 61.5 (13.2) | NS | 0.01 |
| Systolic BP dipping | 7.1 (13.0) | 5.5 (10.3) | 7.1 (10.3) | 7.5 (7.3) | 6.4 (11.6) | 8.6 (13.0) | NS | 0.00 |
| Diastolic BP dipping | 10.2 (11.9) | 9.6 (12.4) | 11.9 (8.5) | 11.7 (9.7) | 8.4 (8.8) | 11.6 (11.9) | NS | 0.02 |

IQR: interquartile range; BP: blood pressure; NS: not significant.

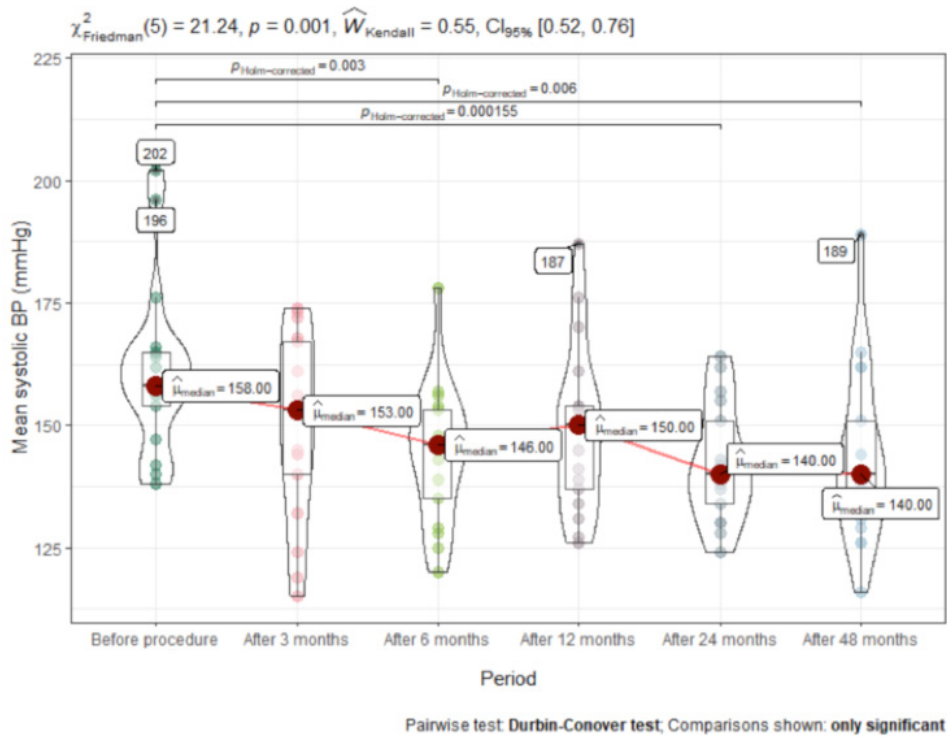


Figure 2. Mean systolic 24 h ambulatory BP after RDN (mmHg).

3.3. Time Course of Change in Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity (cfPWV)

We observed a significant decrease in median [IQR] cfPWV 12 months after the procedure (drop from baseline 11.2 [3.15] m/s (95% CI 6.1 to 16.2) to 9.8 [2.1] m/s (95% CI 6.1 to 13.7; $p = 0.002$), mean reduction -1.4 ± 0.98 m/s (95% CI -3.1 to -0.3). cfPWV remained unchanged at 6 and 24 months and was 10.3 [4.0] m/s (95% CI 6.9 to 17.8) at the 48-month follow-up (Figure 3).

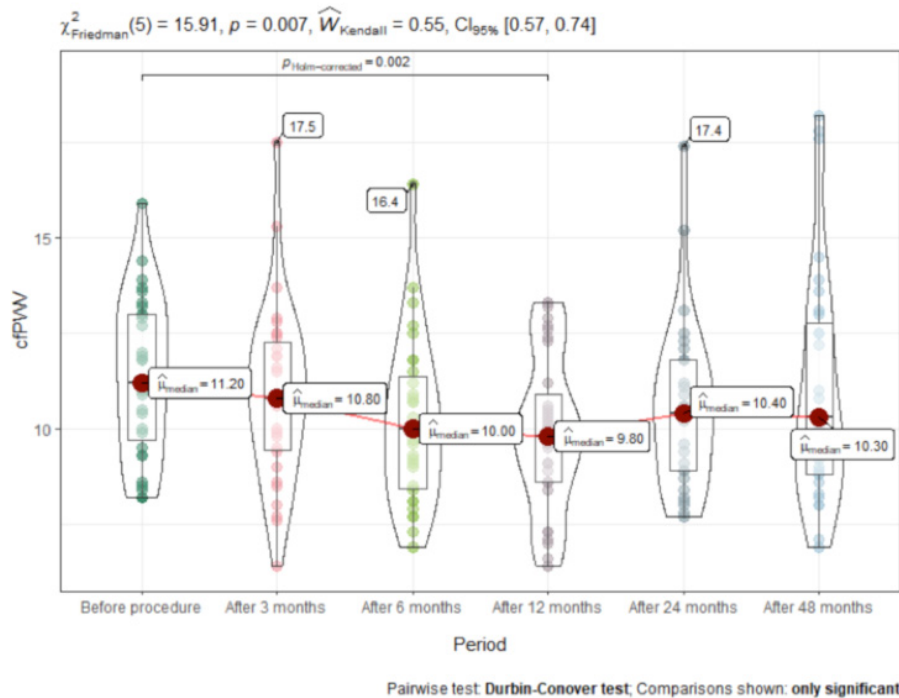


Figure 3. Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) dynamics after RDN procedure (m/s).

The regression analysis showed that centrally acting antihypertensive agents and alpha-blocker usage in treatment schemes had presented significantly worse results in blood pressure control. We found no significant influence of different drug classes on arterial stiffness during the follow-up period (Figure 4). The total number of antihypertensive medication remained the same after 48 months 5.97 ± 1.1 versus 5.45 ± 2.2 at the beginning. The higher the total number of pills taken by the patient, the higher their office blood pressure measurements.

We divided the groups by the number of pills taken (group 1: 1–5 pills; group 2: 6–10 pills; group 3: >10 pills) and compared them in time with blood pressure and cfPWV. There were no significant differences found between pill groups in 24 h BP monitoring (Figure 5a). However, we found significant differences in the mean cfPWV between the groups after 48 months (group 1: 8.1 ± 1.6 m/s (95% CI 6.8 to 10.3); group 2: 10.9 ± 1.8 m/s (95% CI 8.4 to 14.8); group 3: 15.1 ± 2.6 m/s (95% CI 8.7 to 17.8)) ($p = 0.003$) (Figure 5b).



Figure 4. Mean regression model for drug treatment influence on (a) arterial stiffness (CfpWV in m/s) after 48 months ($R^2 = 0.66$, adjusted $R^2 = 0.44$, $p = 0.01$). (b) Office systolic blood pressure (in mmHg) after 48 months ($R^2 = 0.66$, adjusted $R^2 = 0.44$, $p = 0.01$). * $p < 0.05$, **** $p < 0.001$.

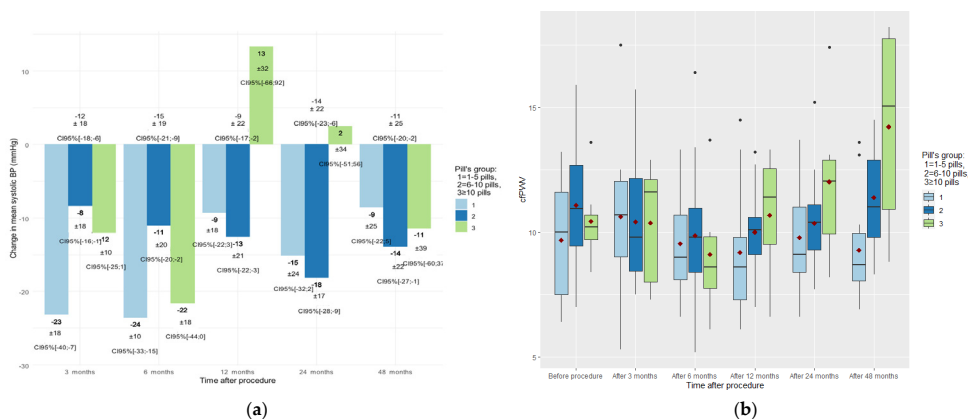


Figure 5. Influence of the total number of pills on (a) 24 h mean systolic blood pressure mean reduction (in mmHg) and (b) arterial stiffness, CIPWV (in m/s) over observation period.

4. Discussion

To our knowledge, our study has shown, for the first time, that the antihypertensive effect lasts up to 48 months after RDN, and our data expand beyond the previously reported 36-month RDN sustainability period [16]. Since the mean prescribed number of antihypertensive drugs remained the same, this suggests that the procedure has a positive antihypertensive effect. However, we did not manage to reduce patients' blood pressure to optimal values. These difficulties, in our opinion, were related to polypharmacy (>6 pills) and the high total number of pills ($n = 7.33 (\pm 2.44)$) prescribed for treating arterial hypertension and concomitant pathologies. For instance, some of our patients were taking as many as 14 pills per day. As presented in Figure 5, polypharmacy had a negative tendency short- and long-term effect on patient blood pressure and arterial stiffness after RDN. We hypothesise that antihypertensive treatment variability in group 3 (>10 pills) is related to their more difficult-to-control HTN and higher number of comorbidities, placing them in a higher cardiovascular risk group (Figure 5a). This is why we presume that the high average number of antihypertensive medications (5.1) in Simplicity HTN-3, as compared to the significantly lower number (2.2) in Spyril ON-MED or no medication as in Spyril OFF-MED and Radiance-HTN SOLO trials, might be one of the reasons for the Simplicity HTN-3 failure [17]. The effectiveness of the RDN procedure in blood pressure reduction has remained a topic for research and discussion over the past decade. In the recent meta-analysis by Cheng, X [18], 12 randomised controlled trials with a total of 1539 individuals were analysed. The conclusion of their analysis was that RDN procedure resulted significant and clinically relevant decreases in 24 h ambulatory BP and office BP ($-8.93 / -4.49$ mm Hg) in poorly controlled HTN. The extent of antihypertensive effect could foresee the progression of major cardiovascular events and deaths [18].

Arterial wall stiffness is recognized as an important independent risk factor for cardiovascular outcomes causing increased systolic BP and increased pulse pressure in the microcirculation of target organs resulting in their damage. Such conditions as ageing, hypertension, diabetes mellitus and CKD increase arterial wall stiffness. This process is decided by common molecular and cellular pathophysiological pathways, resulting in endothelial dysfunction [19,20]. Despite still unknown mechanisms of RDN, there are a number of papers confirming a beneficial impact of the procedure on arterial wall stiffness and central haemodynamics [11]. Recent research in the field of cell biology, with a focus on nuclear mechanotransduction, mitochondrial oxidative stress, metabolic disorders,

genetics and epigenetics, will provide us with knowledge about targeting different molecular pathways, at different times of exposure to risk factors, that will result in arterial wall de-stiffening without affecting artery function [21].

According to a study by Diaz et al. [22], a mean breakpoint in vascular ageing is 50 years, and this is even faster in hypertensive patients. According to their data, CfPWV increases over time in patients with hypertension were substantially greater when compared to normotensive patients. In the study by Diaz et al., baseline CfPWV in hypertensive patients was 8.04 ± 1.8 m/s, while in our group it was much higher, at 10.77 ± 2.9 m/s, as could be expected in resistant hypertension population. Moreover, our follow-up results at 12, 24 and 48 months presented a persistent effect of RDN on maintaining arterial stiffness at decent levels. These findings supports the results of a comparable study by Ott et al. [23] and allows us to summarize that longer beneficial impact on arterial wall stiffness may trigger a greater cardiovascular disease risk and mortality reduction. As trials of RDN effects on hard end points are still underway and results are not yet available, the meaning of intermediate end points such as CfPWV is of considerable importance.

From the perspective of personalised HTN treatment strategy, despite a number of trials and meta-analyses, there still are many unknown facts related to the RDN procedure. Several studies report that younger patients suffering from abdominal obesity, combined systolic–diastolic hypertension after exclusion of secondary causes and high baseline heart rate would benefit most from the RDN procedure [17]. In our study, we also observed that polypharmacy had an association with worse long-term blood pressure control and arterial stiffness. We presume that patients whose medication regimen included central acting agents, alpha blockers and antidiabetic drugs had refractory hypertension, as the linear regression model demonstrated a statistically significant influence on worse BP results in such patients. We also observed a phenomenon that CfPWV was slightly higher in patients treated for diabetes mellitus than in patients treated for other comorbidities, such as dyslipidaemia or coronary artery disease. However, due to our small cohort, we did not make any further assumptions about comorbidities' role in these hypertensive patients' treatment results. Likewise, patients whose treatment regimen included ACEi and ARB had slightly higher BP and CfPWV values, but not significantly. This may be explained by the fact that 95.9% our patients received ACEi or ARB and the mean target BP was not reached ($<140/90$ mmHg). This is why the regression model depicted these main drug classes in a negative shade. However, the small sample size limits our ability to draw a clear conclusion about such data.

Trials by our colleagues analysed above and our data suggest that renal denervation could be an effective adjuvant procedure to optimised medication regimens in treating resistant or refractory hypertension.

5. Conclusions

The blood pressure lowering effect lasts up to 48 months after RDN, with no worsening of arterial stiffness compared to baseline. In our study, polypharmacy was associated with increased CfPWV at 48 months after RDN.

Limitations

The major limitation of the present research is the size of our study group and our lack of a control group. Therefore, the study is not a comparative study, but rather an interventional study that represents a trend of blood pressure and arterial wall stiffness after RDN. Another drawback is the deficiency of direct data measuring sympathetic nervous activity. The third limitation is the lack of patients' plasma or urine drug concentration analysis, given that drug non-adherence has been a hot topic in the past decade. Finally, we lost some follow-up data due to the outbreak of the COVID-19 pandemic.

Author Contributions: Conceptualization, A.L., V.J., A.B.; methodology A.L., V.J., E.J.; software, E.J.; validation, A.B., P.Š.; formal analysis, R.J., E.J.; investigation, A.B., V.J.; resources A.L.; data curation V.J., E.J.; original draft preparation—V.J., R.J.; reviewing and editing—A.B., P.Š., A.L.; visualization R.J., E.J.; supervision A.L.; project administration A.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee (No. 158200-13-641-205 and 158200-18/3-1011-511).

Informed Consent Statement: All subjects gave their informed consent for inclusion before they participated in the study. All patients signed an informed consent form prior to formal enrolment in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to patient privacy.

Conflicts of Interest: The authors declare that there are no conflict of interest regarding the publication of this paper.

References

- Forouzanfar, M.H.; Afshin, A.; Alexander, L.T.; Anderson, H.R.; Bhutta, Z.A.; Biryukov, S.; Brauer, M.; Burnett, R.; Cercy, K.; Charlson, F.J.; et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* **2016**, *388*, 1659–1724. Available online: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616316798> (accessed on 25 May 2020). [\[CrossRef\]](#)
- Gupta, A.; Prince, M.; Bob-Manuel, T.; Jenkins, J.S. Renal denervation: Alternative treatment options for hypertension? *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2020**, *63*, 51–57. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Yoon, S.S.; Burt, V.; Louis, T.; Carroll, M.D. *Hypertension Among Adults in the United States, 2009–2010*; National Center for Health Statistics: Hyattsville, MD, USA, 2012; pp. 1–8.
- Carey, R.M.; Calhoun, D.A.; Bakris, G.L.; Brook, R.D.; Daugherty, S.L.; Himmelfarb, C.D.; Egan, B.M.; Flack, J.M.; Gidding, S.; Judd, E.; et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* **2018**, *72*, e53–e90. [\[CrossRef\]](#)
- Bourque, G.; Ilin, J.V.; Ruzicka, M.; Davis, A.; Hiremath, S. The Prevalence of Nonadherence in Patients with Resistant Hypertension: A Systematic Review Protocol. *Can. J. Kidney Health Dis.* **2019**, *6*. [\[CrossRef\]](#)
- Kandzari, D.E.; Bhatt, D.L.; Sobotka, P.A.; O’Neill, W.W.; Esler, M.; Flack, J.M.; Katzen, B.T.; Leon, M.B.; Massaro, J.M.; Negoita, M.; et al. Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension: Rationale and Design of the SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Clin. Cardiol.* **2012**, *35*, 528–535. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Kandzari, D.E.; Kario, K.; Mahfoud, F.; Cohen, S.A.; Pilcher, G.; Pocock, S.; Townsend, R.; Weber, M.A.; Böhm, M. The SPYRAL HTN Global Clinical Trial Program: Rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON-MED) of antihypertensive medications. *Am. Heart J.* **2016**, *171*, 82–91. Available online: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870315005803> (accessed on 25 May 2020). [\[CrossRef\]](#)
- Pancholy, S.B.; Shantha, G.P.S.; Patel, T.M.; Sobotka, P.A.; Kandzari, D.E. Meta-Analysis of the Effect of Renal Denervation on Blood Pressure and Pulse Pressure in Patients With Resistant Systemic Hypertension. *Am. J. Cardiol.* **2014**, *114*, 856–861. [\[CrossRef\]](#)
- Van Bortel, L.M.; Laurent, S.; Boutouyrie, P.; Chowienczyk, P.; Cruickshank, J.K.; De Backer, T.; Filipovsky, J.; Huybrechts, S.; Mattace-Raso, F.U.; Protogerou, A.D.; et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens.* **2012**, *30*, 445–448. Available online: <https://journals.lww.com/00004872-201203000-00001> (accessed on 16 March 2020). [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Safar, M.E.; Thomas, F.; Blacher, J.; Nzietchueng, R.; Bureau, J.-M.; Pannier, B.; Benetos, A. Metabolic Syndrome and Age-Related Progression of Aortic Stiffness. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2006**, *47*, 72–75. [\[CrossRef\]](#)
- Brandt, M.C.; Reda, S.; Mahfoud, F.; Lenski, M.; Böhm, M.; Hoppe, U.C. Effects of Renal Sympathetic Denervation on Arterial Stiffness and Central Hemodynamics in Patients With Resistant Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2012**, *60*, 1956–1965. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Berukstis, A.; Navickas, R.; Neverauskaite-Piliponiene, G.; Ryliskyte, L.; Misiura, J.; Vajauskas, D.; Misonis, N.; Laucevicius, A. Arterial Destiffening Starts Early after Renal Artery Denervation. *Int. J. Hypertens.* **2019**, *2019*, 3845690. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Masnoon, N.; Shakib, S.; Kalisch-Ellett, L.; Caughey, G.E. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* **2017**, *17*, 1–10. [\[CrossRef\]](#)

14. Burnier, M.; Egan, B.M. Adherence in Hypertension: A Review of Prevalence, Risk Factors, Impact, and Management. *Circ. Res.* **2019**, *124*, 1124–1140. [CrossRef] [PubMed]
15. Kidney Disease; Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* **2013**, *3*, 5–14. Available online: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474667016423049> (accessed on 12 June 2021).
16. Mahfoud, F.; Böhm, M.; Schmieder, R.; Narkiewicz, K.; Ewen, S.; Ruilope, L.; Schlaich, M.; Williams, B.; Fahy, M.; Mancia, G. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur. Hear. J.* **2019**, *40*, 3474–3482. [CrossRef]
17. Lauder, L.; Böhm, M.; Mahfoud, F. Where is renal nerve ablation going? *Eur. Hear. J.* **2020**, *41*, 4538–4540. [CrossRef]
18. Cheng, X.; Zhang, D.; Luo, S.; Qin, S. Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Uncontrolled Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* **2019**, *94*, 1695–1706. [CrossRef]
19. Lacolley, P.; Regnault, V.; Laurent, S. Mechanisms of Arterial Stiffening: From Mechanotransduction to Epigenetics. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2020**, ATVB.AHA119313129. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32075419> (accessed on 6 February 2021). [CrossRef]
20. AlSharari, R.; Lip, G.Y.H.; Shantsila, A. Assessment of Arterial Stiffness in Patients With Resistant Hypertension: Additional Insights Into the Pathophysiology of This Condition? *Am. J. Hypertens.* **2019**, *33*, 107–115. [CrossRef]
21. Elia, L.; Kunderfranco, P.; Carullo, P.; Vacchiano, M.; Farina, F.M.; Hall, I.F.; Mantero, S.; Panico, C.; Papait, R.; Condorelli, G.; et al. UHRF1 epigenetically orchestrates smooth muscle cell plasticity in arterial disease. *J. Clin. Investig.* **2018**, *128*, 2473–2486. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29558369> (accessed on 8 March 2020). [CrossRef] [PubMed]
22. Diaz, A.; Tringler, M.; Wray, S.; Ramirez, A.J.; Cabrera Fischer, E.I. The effects of age on pulse wave velocity in untreated hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2019**, *20*, 258–265. [CrossRef] [PubMed]
23. Ott, C.; Franzen, K.F.; Graf, T.; Weil, J.; Schmieder, R.E.; Reppel, M.; Mortensen, K. Renal denervation improves 24-hour central and peripheral blood pressures, arterial stiffness, and peripheral resistance. *J. Clin. Hypertens.* **2018**, *20*, 366–372. [CrossRef] [PubMed]

2 publikacija / 2nd publication

A rare case of REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome with concomitant severe hypertension: a case report and a review of literature.

Itin retas REM miego fazės bradiaritmijos sindromas su gretutine sunkaus laipsnio hipertenzija: klinikinio atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga

Jakutis, Gabrielius; **Juknevičius, Vytautas**; Barysienė, Jūratė; Matačiūnienė, Dalia; Petrauskienė, Birutė; Petrulionienė, Žaneta; Laucevičius, Aleksandras.

Acta medica Lituanica. Vilnius : Lietuvos mokslų akademijos leidykla. 2018, vol. 25, no 1, p.1–6.

DOI: [10.6001/actamedica.v25i1.3697](https://doi.org/10.6001/actamedica.v25i1.3697)

A rare case of REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome with concomitant severe hypertension: a case report and a review of literature

Gabrielius Jakutis¹,

Vytautas Juknevičius^{2,3,4},

Juratė Barysienė^{2,3},

Dalia Matačiūnienė⁵,

Birutė Petrauskienė^{2,3},

Žaneta Petrulionienė^{2,3},

Aleksandras Laucevičius^{2,3,4}

¹ Faculty of Medicine,
Vilnius University,
Vilnius, Lithuania

² Clinic of Heart and Vascular Diseases,
Faculty of Medicine,
Vilnius University,
Vilnius, Lithuania

³ Centre of Cardiology and Angiology,
Vilnius University Hospital
Santaros Klinikos,
Vilnius, Lithuania

⁴ State Research Institute
Centre for Innovative Medicine,
Vilnius, Lithuania

⁵ Centre of Neurology,
Vilnius University Hospital
Santaros Klinikos,
Vilnius, Lithuania

Introduction. Rapid eye movement (REM) sleep-related bradyarrhythmia syndrome is characterized by pathological asystoles during the REM sleep phase. It is a rare rhythm disorder, being reported only few times in the literature. Due to non-specific symptoms, REM sleep-related bradyarrhythmia might be often underdiagnosed. Other cardiac diseases associated with pathological sinus arrests must be excluded to establish the correct diagnosis of and appropriate therapy for REM sleep-related bradyarrhythmia. We report a case of this syndrome followed by hypertension and diastolic heart failure.

The case. A 49-year-old male with severe hypertension presented for a cardiologist's consultation. His main complaints were palpitations, fatigue, dyspnoea, and snoring. Polysomnography test revealed a normal sleep structure with episodes of bradycardia and increased parasympathetic activity during phasic events of REM sleep. Heart rate variability Poincare plot analysis demonstrated similar results. REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome was diagnosed and patient was treated with dual chamber heart pacemaker implantation.

Discussion. Various components of the autonomic nervous system influence the development of REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome. The main factor is likely an increased vagal tone during the phasic REM sleep with the absence of normal compensatory sympathetic activity. Concomitant hypertension in REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome is caused by a paradoxically abnormal control of the autonomic nervous system and can be explained through the acetylcholine metabolism pathway. Best suited diagnostic and treatment options for REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome are discussed.

Conclusions. Patients with REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome often present with indistinct symptoms. Polysomnography is an essential diagnostic test for the differential diagnosis of various nocturnal arrhythmias and sleep disorders. Severe hypertension is a common complication of sleep disorders and requires appropriate treatment of the underlying condition. An implantation of a heart pacemaker is the first-choice treatment for patients with REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome.

Keywords: rapid eye movement sleep-related bradyarrhythmia syndrome, autonomic nervous system, acetylcholine, hypertension, polysomnography

INTRODUCTION

Night-time arrhythmia and its complications remain an ambiguous scientific and therapeutic field of cardiology. The autonomic nervous system and various pathologic conditions are the key regulators of the cardiac rhythm during sleep (1). Although most sleep-related arrhythmias are detected incidentally on Holter recordings and are benign, some, like rapid eye movement (REM) sleep-related bradyarrhythmia syndrome, are associated with serious adverse effects (2). REM sleep-related bradyarrhythmia is a very rare syndrome characterized by bradyarrhythmic episodes and asystoles during REM sleep, and is not associated with sleep apnoea or hypoxia (3). Since its first description by Guilleminault et al. in 1984, only few cases were reported in worldwide medical literature. Due to non-specific daytime symptoms such as faintness, light-headedness, and atypical thoracic pain, patients suffering from REM-related bradyarrhythmia are often underdiagnosed (3). However, early recognition and appropriate therapy of REM sleep-related bradyarrhythmia can help prevent life-threatening consequences. We report a case of REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome followed by hypertension and diastolic heart failure.

CASE REPORT

A 49-year-old male was referred to the Cardiology Department due to frequent paroxysmal tachysystolic episodes of atrial fibrillation, dyspnoea, and snoring at night. The patient was overweight (BMI 33.9 kg/m²) and suffered from severe hypertension (blood pressure (BP) at rest 215/110 mmHg, mean 24 h BP 184/105 mmHg). He was treated with Valsartan/Hydrochlorothiazide 160/12.5 mg in the morning and Valsartan/Amlodipine 160/10 mg in the evening, and Torasemide 10 mg three times a week. Echocardiography revealed left ventricle (LV) hypertrophy (MMI-135 g/m²) and diastolic dysfunction (mean E/E' ratio 15). The exercise stress test was normal. Twenty-four-hour Holter ECG monitoring exhibited 40 episodes of bradycardia with minimal heart rate (HR) – 21 beats/min and nine sinus arrest episodes with a maximal pause of 5.5 s. HR varied from 46–128 beats/min (avg. 95 beats/min). Epi-

sodes of bradycardia were frequent at night-time and tachycardia presented during day hours. Based on the complaints and preliminary test results, a diagnosis of obstructive sleep apnoea was suspected. However, polysomnography tested negative. The test showed a normal sleep structure with no evidence of hypoxia or sleep-apnoea (Apnoea-Hypopnoea Index (AHI) 1.8 events/h). Importantly, episodes of bradycardia were documented only during phasic events of REM sleep (Fig. 1). Poincare plot analysis of heart rate variability revealed an increased parasympathetic activity in the REM sleep phase compared to wakefulness, and NREM sleep stages 1–3 (Fig. 2). REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome was diagnosed. The patient was treated with dual chamber heart pacemaker implantation. Beta-blockers were added for rhythm control. Treatment resulted in improvement of the patient's condition. His office BP lowered to 145/80 mmHg, mean 24 h BP reduced to 138/82 mmHg. Antihypertensive treatment regime remained unchanged.

DISCUSSION

Although REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome has drawn attention of sleep medicine specialists and arrhythmologists, the rareness of this syndrome results in poor literature data. To date, only 18 cases of REM sleep-related sinus arrest were identified according to a review published in 2011 (4). However, intermittent nocturnal sinus arrest can be found in up to 39% of healthy asymptomatic adults, which suggests that REM sleep-related bradyarrhythmia may be a much more common entity than currently believed. Similarly to our case, the majority of identified cases of REM-related bradyarrhythmia syndrome were reported in young or middle-aged men. However, it is not yet known whether this reflects a sampling bias or indicates a physiological gender difference (4).

The most common complication of sleep disorders is hypertension (5). For example, 50–56% of individuals with obstructive sleep apnoea (OSA) are hypertensive, and an estimated 30–40% of hypertensive subjects have OSA (6–9). However, no cases of concomitant hypertension were previously described in REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome. Instead, the most common

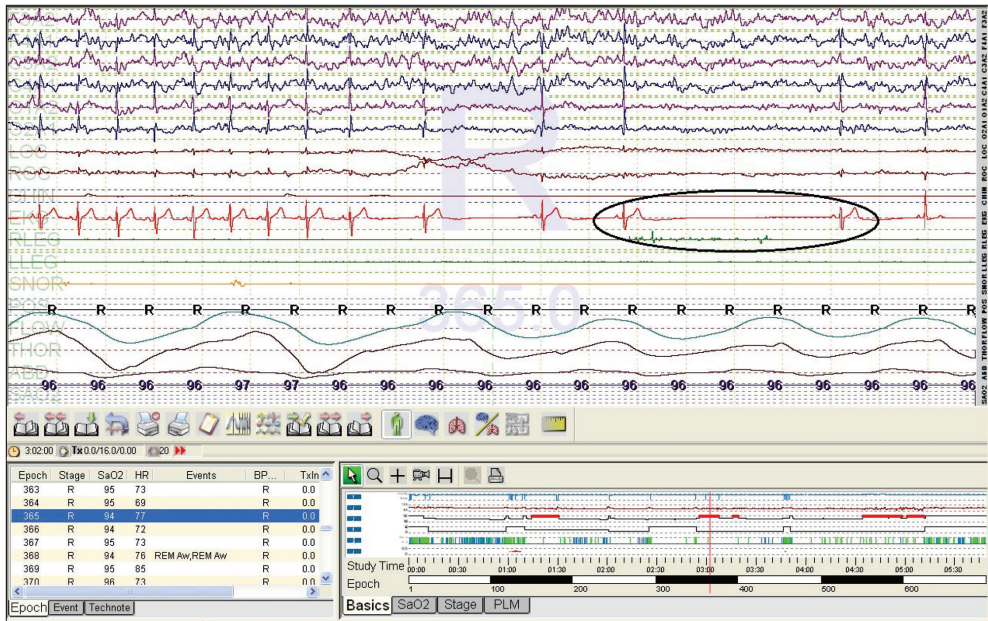


Fig. 1. Polysomnography test. Paradoxical bradycardia and 5.5 s asystole in REM sleep stage

complications include syncope and an imminent threat of sudden cardiac death (2).

Our patient presented with night-time arrhythmias recorded during phasic events of REM sleep. In general, the nocturnal heart rate is determined by the interaction between parasympathetic and sympathetic nervous systems. The latter acts upon sleep state cycles, whereas the parasympathetic system is influenced by circadian rhythms (10). Studies on healthy human volunteers suggest that stages of NREM sleep represent a continuum of increasing parasympathetic dominance from waking to deep sleep (11). In contrast, REM sleep is characterized by sympathetic dominance and suppression of the parasympathetic nervous system indicated by significantly reduced heart rate variability (12). REM sleep bradyarrhythmia is most likely caused by abnormal autonomic modulation: an increased vagal tone during phasic REM sleep with absence of normal compensatory sympathetic activity.

We hypothesize that our patient's hypertension was caused by a paradoxically abnormal autonomic nervous system control and explain it through the acetylcholine metabolism pathway. The main

neurotransmitter of the parasympathetic nervous system is acetylcholine, which is produced from the interaction of choline and acetyl coenzyme A (CoA). The latter is produced in the glucose breakdown cycle; therefore, hypoglycaemia is one of the causes that lead to cholinergic deficit (13). The combination of increased nocturnal vagal activity and nightly fasting may contribute to cholinergic depletion and subsequent autonomic dysregulation. Therefore, bradyarrhythmic episodes manifest due to increased vagal activity during REM sleep, and hypertension is caused by a paradoxical sympathetic overactivity with aberrant inhibition of parasympathetic system at the rest of the time. Our patient's increased mean 24 h heart rate and sinus tachycardia, as well as an effective beta-blocker therapy may confirm the hypothesis.

Although many sleep disorders can be diagnosed using medical history alone, our case of REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome proves that common symptoms of sleep disorders overlap and REM sleep-related bradyarrhythmia might be confused with OSA. Our patient's Holter ECG test revealed sinus arrest episodes persisting up to 5.5 seconds. Long-lasting cardiac pauses are

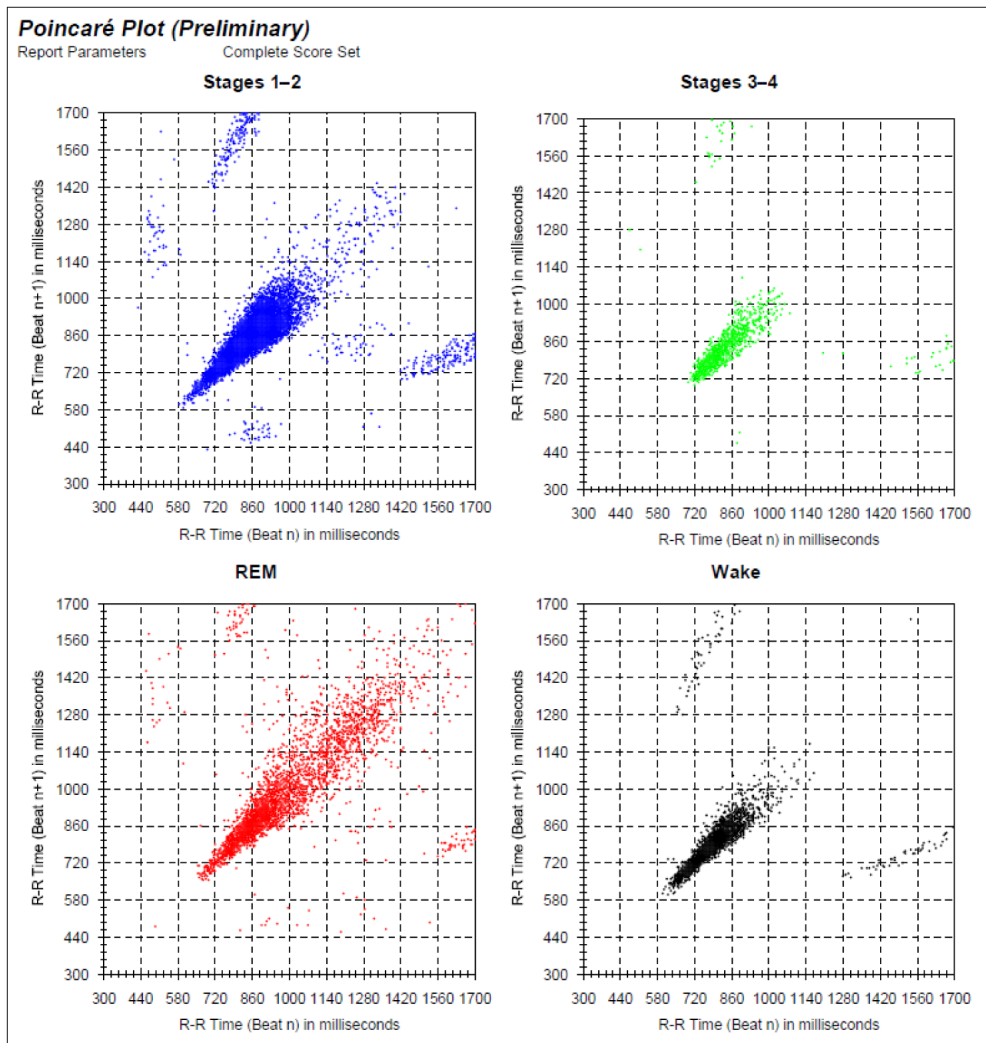


Fig. 2. Sleep-time heart rate variability analysis by Poincaré plot illustrates an increased parasympathetic activity in REM sleep stage and sympathetic overactivity during the rest of the day

associated with REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome and with OSA syndrome, which should therefore be ruled out when investigating nightly pauses (14). However, REM sleep-related sinus arrests and atrioventricular (AV) blocks are not linked with episodes of apnoea or hypopnea. Therefore, overnight polysomnography is useful in assessing and distinguishing such disorders as OSA and REM sleep-related bradyarrhythmia

syndrome (15). Accurate differential diagnosis between OSA and REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome is crucial in determining the right treatment strategy for the underlying disease and its complications.

Many patients with REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome are relatively asymptomatic and there currently is no standardized treatment for this condition (4). Several drugs

like atropine, protriptyline and amitriptyline that block vagal-cardiac input have been tried in a limited number of patients, but the success rate was elusive (16). All patients treated with atropine or an anticholinergic agent had the drug discontinued due to adverse side effects (4). Few experimental treatment options like selective vagotomy exist, but there currently is no reported data of its efficacy in humans (17). Our patient was treated with the implantation of dual chamber heart pacemaker. The use of implantable cardiac pacemakers is the most common treatment strategy for REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome (4). According to the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines (18), pacemaker implantation is the only recommended class I indication for documented periods of asystole greater than or equal to 3.0 s, or any escape rate less than 40 beats per minute in awake, symptom-free patients with high-grade atrioventricular block and generally discouraged in the case of asymptomatic sinus arrests.

According to the literature, of the eight reported cases of REM-related sinus arrest, 75% were treated with implantable cardiac pacemakers. Of five patients with long-term follow-up, all were asymptomatic at a mean follow-up of 3.7 years (4, 14, 19). After pacemaker implantation, our patient's condition also improved as episodes of night dyspnoea disappeared.

CONCLUSIONS

REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome often displays indistinct features, but it can also be asymptomatic. Autonomic nervous system derangements and acetylcholine metabolism disturbances influence the development of hypertension in REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome. Implantation of heart pacemaker is an effective treatment for REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome. Recognition and appropriate management of concomitant pathologies is crucial in achieving good outcomes for patients with REM sleep-related bradyarrhythmia syndrome.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Professor Rimgaudas Nemickas from the Lithuanian Hypertension Society for technical

assistance and for providing in kind the necessary equipment for the examination of our patient described in this article.

Received 2 October 2017

Accepted 15 February 2018

References

1. Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. *Heart*. 2004; 90(3): 347–52. doi:10.1136/hrt.2003.019323.
2. Duba AS, Jasty S, Mahajan A, Kodadhala V, Khan R, Rai P, Ghazvini M. Rare case of rapidly worsening rem sleep induced bradycardia. *Case Rep Cardiol*. 2015; 546712. doi: 10.1155/2015/546712.
3. Serafini A, Dolso P, Gigli GL, et al. Rem sleep brady-arrhythmias: An indication to pacemaker implantation? *Sleep Med*. 2012; 13(6): 759–2. doi:10.1016/j.sleep.2012.03.001.
4. Holty JEC, Guilleminault C. REM-related bradyarrhythmia syndrome. *Sleep Med Rev*. 2011; 15(3): 143–51. doi:10.1016/j.smrv.2010.09.001.
5. Calhoun DA, Harding SM. Sleep and Hypertension. *Chest*. 2010; 138(2): 434–43. doi: 10.1378/chest.09-2954.
6. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1985; 103(2): 190–5. doi:10.7326/0003-4819-103-2-190.
7. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J*. 1984; 108(2): 373–6. doi:10.1016/0002-8703(84)90628-8.
8. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson ALLA, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(1): 111–5. doi: 10.1164/ajrccm.157.1.9609063.
9. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010; 105(8): 1135–9. doi:10.1016/j.amjcard.2009.12.017.
10. Burgess HJ, Trinder J, Kim Y, Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *Am J Physiol*. 1997; 273(4 Pt 2): H1761–8.

11. Colten HR, Altevogt BM. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. Chapter 2: Sleep Physiology.
12. Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females. *SLEEP*. 1999; 22(8): 1067–71.
13. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008; 63(7): 764–72.
14. Janssens W, Willems R, Pevernagie D, Buyse B. REM sleep-related brady-arrhythmia syndrome. *Sleep Breath*. 2007; 11(3): 195–9. doi:10.1007/s11325-007-0105-2.
15. Ramar K, Olson EJ. Management of common sleep disorders. *Am Fam Physician*. 2013; 88(4): 231–8.
16. Coccagna G, Capucci A, Pierpaoli S. A case of sinus arrest and vagal overactivity during REM sleep. *Clin Auton Res*. 1999; 9(3): 135–8. doi:10.1007/BF02281626.
17. Viola AU, Simon C, Doutreleau S, et al. Abnormal heart rate variability in a subject with second degree atrioventricular blocks during sleep. *Clin Neurophysiol*. 2004; 115(4): 946–50. doi:10.1016/j.clinph.2003.11.028.
18. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Heart Rhythm*. 2008; 5(6): 934–955. doi:10.1016/j.hrthm.2008.04.015.
19. Osuna E, Patiño G. REM sleep-related complete heart block: Is it a specific sleep-related disorder? *Sleep Med*. 2006; 7(4): 387–388. doi:10.1016/j.sleep.2005.11.010.

**Gabrielius Jakutis, Vytautas Juknevičius,
Jūratė Barysienė, Dalia Matačiūnienė,
Birutė Petrauskienė, Žaneta Petrulionienė,
Aleksandras Laucevičius**

**ITIN RETAS REM MIEGO FAZĖS
BRADIARITMIJOS SINDROMAS SU GRETUTINE
SUNKAUS LAIPSNIO HIPERTENZIJA:
KLINIKINIO ATVEJO PRISTATYMAS IR
LITERATŪROS APŽVALGA**

Santrauka

Įvadas. Greito akių judėjimo (REM) miego bradiaritmijos sindromo išskirtinis bruožas – pataloginės asistolės REM miego fazės metu. Tai retas ritmo sutri-

kimas, mokslinėje literatūroje aprašytas vos keliolika kartų. REM miego bradiaritmijos sindromui nebūdingi specifiniai simptomai, todėl jis gali būti dažnai klaidingai nenustatomas. Prieš patvirtinant galutinę diagnozę ir gydymą, būtina atmesti bet kokia kitą širdies patologijos diagnozę, susijusią su sinusinėmis pauzėmis. Straipsnyje pristatome šio sindromo atvejį, kuris komplikavosi hipertenzija ir diastoliniu širdies nepakankamumu.

Atvejis. Keturiasdešimt devynerių metų vyras su sunkia hipertenzija atvyko kardiologo konsultacijai. Pagrindiniai paciento nusiskundimai buvo: širdies permušimai, nuovargis, dusulys ir knarkimas. Polisomnografijos tyrimas parodė normalią miego eigą su bradikardijos epizodais ir padidėjusia parasimpatinės nervų sistemos veikla REM miego fazės metu. Diagnozuotas REM miego bradiaritmijos sindromas, pacientas gydytas implantuojant dviejų kamerų širdies stimuliatorių.

Aptarimas. REM miego bradiaritmijos sindromą išsivystyti skatina įvairūs autonominės nervų sistemos komponentai. Pagrindinis veiksnys – padidėjęs klajoklio nervo aktyvumas REM miego fazės metu be kompensacinės simpatinės nervų sistemos veiklos. Paradoksaliai nenormali autonominės nervų sistemos veikla skatina gretutinės hipertenzijos išsivystymą, kuri galima paaiškinti acetilcholino apykaitos ypatumais.

Išvados. Pacientams, sergantiems REM miego bradiaritmijos sindromu, nebūdingi išskirtiniai simptomai. Polisomnografija yra svarbiausias diagnostinis testas, atliekant miego sutrikimų ir naktinių aritmijų sindromų diferencinę diagnostiką. Sunki hipertenzija yra dažna miego sutrikimų komplikacija, reikalaujanti atitinkamo predisponuojančios priežasties gydymo. Širdies stimulatoriaus implantacija yra pirmo pasirinkimo REM miego bradiaritmijos sindromo gydymo metodas.

Raktažodžiai: greito akių judėjimo fazės miego bradiaritmijos sindromas, autonominė nervų sistema, acetilcholinai, hipertenzija, polisomnografija

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
Tiražas 30 egz.