



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Širdies ir kraujagyslių ligų klinika, Klinikinės medicinos institutas

Martynas Bublys, 6 kursas, 6 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Rezistentiškos arterinės hipertenzijos paplitimas 2009-2022 metais: LitHiR
programos rezultatai**

**Prevalence of Resistant Arterial Hypertension in 2009–2022: LitHiR Program
Results**

Darbo vadovas

Doc. dr. Egidija Rinkūnienė

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. Sigita Glaveckaitė

Vilnius, 2025.

Studento elektroninio pašto adresas:

martynas.bublys@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1	SANTRAUKA	3
2	SUMMARY.....	4
3	SANTRUMPOS.....	5
4	ĮVADAS	6
4.1	Tiriamoji problema ir darbo aktualumas	6
4.2	Šiuolaikinis hipertenzijos suvokimas.....	7
4.3	Rezistentiška arterinė hipertenzija	7
4.4	Tyrimo tikslas	8
4.5	Tyrimo uždaviniai.....	8
5	LITERATŪROS APŽVALGA	9
6	TYRIMO METODIKA.....	19
7	REZULTATAI.....	22
8	REZULTATŲ APTARIMAS	29
9	TYRIMO PRIVALUMAI.....	33
10	TYRIMO TRŪKUMAI	33
11	IŠVADOS	33
12	REKOMENDACIJOS.....	34
13	LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	34
14	PRIEDAI	43

1 SANTRAUKA

Darbo pagrindimas Rezistentiška hipertenzija yra sunkiai diagnozuojama būklė, turinti prastą bendro mirtingumo prognozę. Ši, viena sudėtingiausių arterinės hipertenzijos formų, yra stipriai susijusi su kitais širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais ir prastu išgyvenamumu. Todėl reikalingi tyrimai skirti išsiaiškinti tikrąjį rezistentiškos hipertenzijos paplitimą ir su ja susijusius kardiovaskulinius rizikos veiksnius, sudarant tikslingą ištyrimo ir gydymo planą.

Darbo tikslas Įvertinti tariamos rezistentiškos arterinės hipertenzijos dažnį Lietuvoje, nustatyti kardiovaskulinių rizikos veiksnių ir sėkmingos hipertenzijos korekcijos sąsajas.

Darbo metodika Atrinkti ir išanalizuoti prevencijos programoje dalyvavusių vyrų (n=13,393) ir moterų (n=36,053) duomenys, surinkti nuo 2009 iki 2022 metų. Pacientams atlikti kraujospūdžio matavimai ir pagrindinių kardiovaskulinių rizikos veiksnių (cukrinio diabeto, dislipidemijos, metabolinio sindromo, nutukimo, rūkymo, prastos mitybos ir fizinio aktyvumo) dažnio analizė. Gydomos hipertenzijos grupę sudarė asmenys su diagnozuota hipertenzija ir inicijuotu gydymu. Tariamos rezistentiškos hipertenzijos grupėje esantiems pacientams buvo diagnozuota pirminė hipertenzija ir nepaisant pradėto gydymo (≥ 3 vaistais, iš kurių vienas yra tiazidinis diuretikas) nesugebėta pasiekti tikslinio arterinio kraujospūdžio $<140/90$ mmHg arba hipertenzija gydoma keturių ir daugiau medikamentų terapija.

Rezultatai Tariamos rezistentiškos hipertenzijos dažnis vyrų grupėje sudarė 11,7% visos gydomos hipertenzijos populiacijos, moterų - 14,4%. Tariamos rezistentiškos hipertenzijos dažnis mažėjo 2009-2022 metų laikotarpiu, vyrų ir moterų tarpe. Tariama rezistentiška hipertenzija sergančių moterų grupėje kardiovaskulinių rizikos veiksnių, tokių kaip cukrinio diabeto (25,1% vs. 16%, $p<0,05$), metabolinio sindromo (78,7% vs. 67%, $p<0,05$), nesubalansuotos mitybos (62,6% vs. 58,1%, $p<0,05$), nutukimo (71% vs. 51,7%, $p<0,05$) ir nepakankamo fizinio aktyvumo (60% vs. 56,1%, $p<0,05$) paplitimas buvo didesnis, lyginant su gydomos hipertenzijos grupe. Tariama rezistentiška hipertenzija sergantys vyrai reikšmingai dažniau turėjo cukrinį diabetą (25,9% vs. 18,5%, $p<0,001$), metabolinį sindromą (75,3% vs. 66,3%, $p<0,001$), kairiojo skilvelio hipertrofiją (59,4% vs. 43,1%, $p<0,001$), nesubalansuotą mitybą (74,9 % vs. 68,3 %, $p<0,001$) ir nepakankamą fizinį aktyvumą (63,6% vs. 55,9%, $p<0,001$). Tariama rezistentiška hipertenzija sergančių žmonių hipertenzijos korekcijos dažnis buvo reikšmingai mažesnis, palyginus su gydomos hipertenzijos grupe (7,57% vs. 28,4%, $p<0,001$). Koreguotos hipertenzijos grupėje buvo mažesnis rūkymo (30,4% vs. 36%, $p<0,001$), nutukimo (40,8% vs. 52,1%, $p<0,001$), nepakankamo fizinio aktyvumo (53,4% vs. 57,8%, $p<0,001$), nesubalansuotos mitybos (63,2% vs. 71%, $p<0,001$) ir metabolinio sindromo

(64,9% vs. 68%, $p<0,001$) dažnis. Koreguotos tarios rezistentiškos hipertenzijos grupėje stebėtas mažesnis padidėjusios mažo tankio lipoproteinų koncentracijos dažnis (80,1% vs. 69,3%, $p<0,05$).

Išvados Tarios rezistentiškos hipertenzijos dažnis vyrų ir moterų grupėse nesiekė šeštadalio gydoma hipertenzija sergančių žmonių populiacijos. Didžioji dauguma kardiovaskulinių rizikos veiksnių buvo dažnesni tarios rezistentiškos hipertenzijos grupėje, palyginus su gydoma hipertenzija sergančiais pacientais.

Raktažodžiai Rezistentiška arterinė hipertenzija, kardiovaskuliniai rizikos veiksniai, hipertenzijos kontrolė

2 SUMMARY

Background Resistant hypertension is one of the most complex forms of arterial hypertension and is strongly linked to other cardiovascular risk factors and poor patient survival. Therefore, studies need to determine true prevalence of resistant hypertension and associated cardiovascular risk factors to develop targeted diagnostic and treatment strategies.

Aim of the Study To evaluate the prevalence of apparent resistant hypertension in Lithuania and determine its associations with other cardiovascular risk factors and hypertension control.

Methods Data was collected from Lithuanian men ($n=13,393$) and women ($n=36,053$) who participated in the national prevention program from 2009 to 2022. Blood pressure measurements were taken and the prevalence of major cardiovascular risk factors (diabetes mellitus, dyslipidaemia, metabolic syndrome, obesity, smoking, poor nutrition and physical inactivity) was evaluated. The treated hypertension group included individuals diagnosed with hypertension and prescribed treatment. Patients in the apparent resistant hypertension group were diagnosed with primary hypertension and failed to reach the target blood pressure $<140/90$ mmHg despite treatment with ≥ 3 antihypertensive drugs (including a thiazide diuretic) or were successfully treated with four or more medications.

Results The prevalence of apparent resistant hypertension among men was 11,7% and among women 14,4% of the total treated hypertensive population. The prevalence of apparent resistant hypertension in both sexes decreased during the 2009–2022 period. In women with apparent resistant hypertension, the prevalence of other cardiovascular risk factors such as diabetes mellitus (25.1% vs. 16%, $p<0.05$), metabolic syndrome (78.7% vs. 67%, $p<0.05$), poor nutrition (62.6% vs. 58.1%, $p<0.05$), obesity (71% vs. 51.7%, $p<0.05$), and physical inactivity (60% vs. 56.1%, $p<0.05$) was higher compared to the treated hypertension group. Men with apparent resistant hypertension had a significantly higher prevalence of diabetes mellitus (25.9% vs. 18.5%, $p<0.001$), metabolic syndrome (75.3% vs. 66.3%,

p<0.001), poor nutrition (74.9% vs. 68.3%, p<0.001), and physical inactivity (63.6% vs. 55.9%, p<0.001). The rate of successful hypertension control was significantly lower in the apparent resistant hypertension group compared to the treated hypertension group (7.57% vs. 28.4%, p<0.001). Controlled hypertension group had lower prevalence of smoking (30.4% vs. 36%, p<0.001), obesity (40.8% vs. 52.1%, p<0.001), physical inactivity (53.4% vs. 57.8%, p<0.001) and poor nutrition (63.2% vs. 71%, p<0.001) compared with uncontrolled group.

Conclusions The prevalence of apparent resistant hypertension in both men and women did not exceed one-sixth of the treated hypertension population. Most cardiovascular risk factors were more common in the apparent resistant hypertension group compared to those with treated hypertension.

Keywords Resistant hypertension, cardiovascular risk factors, hypertension control

3 SANTRUMPOS

ŠKL – Širdies ir kraujagyslių ligos

AKS – Arterinis kraujo spaudimas

ŠMT – Širdies minutinis tūris

SKP – Sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas

cAMP – Ciklinis adenozino monofosfatas

AKF – Angiotenziną konvertuojantis fermentas

LitHiR – Lietuvos asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos programa

GH – Gydoma hipertenzija

RAH – Rezistentiška arterinė hipertenzija

TRH – Tariamą rezistentiška hipertenzija

ID – Inkstų denervacija

sAKS – Sistolinis kraujo spaudimas

dAKS – Diastolinis kraujo spaudimas

BA – Baroreceptorių aktyvacija

RAA – Renino angiotenzino aldosterono sistema

4 ĮVADAS

4.1 Tiriamoji problema ir darbo aktualumas

Širdies ir kraujagyslių ligos, tai plati grupė sveikatos sutrikimų, paveikiančių didelę dalį išsivysčiusių ir besivystančių šalių gyventojų (1). Hipertenzija, apibrėžiama kaip ilgalaikė padidėjusio arterinio kraujospūdžio būklė ($>140/90$ mmHg), yra dažniausia lėtinė liga ir pagrindinis negalios bei ankstyvos mirties rizikos veiksnys pasaulyje (2). Tačiau tai yra reliatyviai nauja sąvoka, nuo kurios identifikavimo yra praėjęs šiek tiek daugiau nei šimtmetis. O norint geriau suprasti kardiovaskulinių rizikos faktorių vertinimo kaitą medicinos bendruomenėje, reikia pradėti pasakojimą nuo tarpukario Amerikos (3).

1932 metais naujai išrinkto JAV Prezidento Franklino Delano Ruzvelto sveikata atrodė niekuo nesiskirianti nuo įprastinio to meto amerikiečio. Neskaitant 1921 metais Prezidentui diagnozuoto poliomiellito, ilgainiui sukėlusio visišką kojų paralyžių, F. Ruzvelto sveikata buvo gera. Rinkimų metu viešai paskelbus kandidato medicininius įrašus, kraujo spaudimas buvo nurodytas kaip 140/100 mmHg, be jokio paskirto gydymo. Bėgant metams F. Ruzveltas buvo dar du kartus perrinktas JAV Prezidentu, o 1935–1941 m. kadencijų laikotarpiu Prezidento kraujospūdis palaipsniui didėjo nuo 136/78 iki 188/105 mmHg (4,5). Nepaisant augančio kraujospūdžio, jo asmeninis gydytojas tvirtino, kad Prezidentas yra sveikas ir jo kraujospūdis „neviršija normos jo amžiaus vyrui“. 1944 m. kovo 27 d. kai buvo planuojamas sąjungininkų išsilaipinimas Normandijoje, Prezidentas buvo paguldytas į Bethesdos karinio jūrų laivyno ligoninę dėl fizinio krūvio metu atsiradusio dusulio, prakaitavimo ir pilvo pūtimo. Jam buvo diagnozuota hipertenzija, hipertenzinė širdies liga ir širdies nepakankamumas. Tačiau gydytojai turėjo labai ribotas gydymo galimybes – buvo siūloma vartoti digoksiną ir mažinti suvartojamos druskos kiekį. Prezidentas Ruzveltas mirė 1945 m. būdamas 63 metų, nuo ūmaus kraujavimo į galvos smegenis, jo kraujospūdis mirties metu siekė 300/190 mmHg (5). Ši istorija puikiai iliustruoja, koks ribotas supratimas apie širdies ir kraujagyslių ligas ir gydymo būdus vyravo XX a. viduryje. Po Ruzvelto mirties, 1948 m. birželio 16 d., Prezidentas Haris Trumanas pasirašė Nacionalinį širdies aktą („National Heart Act“), kuriame JAV Kongresas pareiškė: „Širdies ir kraujotakos ligos, įskaitant aukštą kraujospūdį kelia rimtą grėsmę tautos sveikatai... Šios ligos yra pagrindinė mirties priežastis Jungtinėse Valstijose, nuo jų miršta daugiau nei kas trečias mūsų šalies gyventojas...“ (6) Šiuo įstatymu buvo skirti 500 000 dolerių pradinei dvidešimt metų trukšančiai epidemiologinei širdies ligų studijai finansuoti, taip buvo pradėtas Framinghamo tyrimas ir įkurtas Nacionalinis širdies institutas.

1971 m. Framinghamo studiją rengę mokslininkai išanalizavo 14 metų stebėsenos duomenis ir nustatė, kad padidėjęs arterinis kraujospūdis reikšmingai didina koronarinės širdies ligos riziką ir yra stiprus insulto ir širdies nepakankamumo prognostinis veiksnys (7). Be to, identifikuoti ir kiti

mirtingumą nuo kardiovaskulinių ligų didinantys faktoriai, tokie kaip dislipidemija, diabetas ar nutukimas (8). Taip Framinghamo studija bei kiti, vėliau atlikti, tyrimai pakeitė suvokimą apie kardiovaskulinių ligų vystymosi mechanizmus ir pabrėžė ankstyvos prevencijos svarbą.

4.2 Šiuolaikinis hipertenzijos suvokimas

Aukštas kraujospūdis ($>140/90$ mmHg) išlieka vienas pagrindinių rizikos veiksnių, lemiančių mirtį ir negalią visame pasaulyje. Hipertenzijos paplitimas nuolat didėja, pavyzdžiui nuo 1990 iki 2019 metų žmonių, sergančių hipertenzija, skaičius padvigubėjo – nuo 650 mln. iki 1,3 mlrd. visame pasaulyje. Ši nuolatinė hipertenzijos augimą daugiausia lemia gyventojų skaičiaus didėjimas, gyvenimo būdo pokyčiai ir populiacijos senėjimas (9). Šiuo metu hipertenzija yra siejama su daugiau nei 9 mln. mirčių kasmet, sudarydama 9 % visų negalios koreguotų gyvenimo metų pasaulyje (10). Taip pat, hipertenzijos paplitimas Lietuvoje atitinka pasaulines tendencijas ir išlieka aukštas, 2023 m. pasiekdamas 353 diagnozuotos hipertenzijos atvejus 1000 suaugusių gyventojų (11). Reikia paminėti, kad nuo 2017 metų Amerikos asociacijos gairės pakeitė arterinės hipertenzijos kategorijas ir pirmo laipsnio hipertenziją pradėjo klasifikuoti jei $AKS > 130/80$ mmHg, todėl hipertenzijos paplitimas gali būti dar didesnis įvairiose populiacijose priklausomai nuo naudojamų vertinimo kriterijų (12). Toks pakeitimas atliktas remiantis SPRINT ir kitų tyrimų pateiktais duomenimis, kurie lygino intensyvios hipertenzijos gydymo kontrolės ($sAKS < 120$ mmHg) privalumus su įprastai skiriamu gydymu, palaikyti normaliam kraujo spaudimui ($sAKS < 140$ mmHg) diabetu nesergančių žmonių tarpe. Intensyvesnė kraujospūdžio kontrolė reikšmingai sumažino didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ir bendrojo mirtingumo riziką, tačiau buvo susijusi su didesniu nepageidaujamų reiškinių dažniu (13). Taigi, hipertenzija yra vis dažnesnė sveikatos problema pasaulyje, o griežtesnė jos kontrolė gali reikšmingai sumažinti kardiovaskulinių įvykių dažnį ir mirtingumo riziką.

4.3 Rezistentiška arterinė hipertenzija

Rezistentiška hipertenzija (RH) – yra viena sudėtingiausių arterinės hipertenzijos formų, kurios paplitimas iki šiol nėra tiksliai nustatytas, o Lietuvoje epidemiologinių duomenų apie rezistentiškos hipertenzijos dažnį yra išskirtinai maži. Tai yra lėtinė būklė, kai skiriant intensyvių kraujospūdžio gydymą, 3 ir daugiau medikamentų terapiją, iš kurių vienas yra tiazidinis diuretikas, nepavyksta palaikyti kraujo spaudimo normos ribose, arba vartojami 4 ir daugiau medikamentų kraujospūdžio kontrolei palaikyti (14). Taip pat, norint diagnozuoti RH reikalingas išsamus paciento ištyrimas, apimantis paros kraujospūdžio matavimą, antrinių RH sukeliančių priežasčių paneigimą bei su aplinka ir pacientu susijusių veiksnių įvertinimą, siekiant atskirti tikrąją RH nuo tariamos jos formos. Tai sąlyginai nauja hipertenzijos forma, pastebėta šiek tiek daugiau nei prieš 50 metų (15). Remiantis dabartiniais diagnostikos algoritmais nustatyta, kad rezistentiška hipertenzija sudaro apie 10,3 % visų gydomų hipertenzija sergančių pacientų, o tariama gydymui atspari hipertenzija – 14,7 % tirtos

populiacijos (16). Svarbu paminėti, kad RH paplitimas yra dar didesnis lėtine inkstų liga, diabetu sergančių pacientų tarpe, taip pat senesnio amžiaus ir nutukimą turinčių pacientų grupėse (16,17). Be to, RH sergančių pacientų tarpe vyrauja ilgesnė hipertenzijos trukmė nei kontroliuojamą hipertenziją turinčių žmonių populiacijose. Tai lemia didesnę organų-taikinių pažeidą dėl persistuojančio aukšto spaudimo (18). Kartu RH pasižymi prasta prognoze. J. Sim ir kt. nustatė, kad bendras mirtingumas tarp pacientų, sergančių RH, yra reikšmingai didesnis nei tarp sergančiųjų gydoma ir kontroliuojama hipertenzija. Be to, vertinant gydymo rezultatus, per penkis metus trukusį tyrimą, pacientų su RH, rizika susirgti paskutinės stadijos inkstų liga ar patirti cerebrovaskulinį įvykį buvo atitinkamai 25 % ir 23 % didesnė nei kontroliuojamos hipertenzijos grupėje esantiems žmonėms (19).

RH yra diagnostikos iššūkius kelianti būklė, turinti prastą bendrojo mirtingumo prognozę. Taip pat RH yra stipriai susijusi su kitais širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais, tokiais kaip padidėjęs kūno masės indeksas, juosmens apimtis, cukrinis diabetas ir kairiojo skilvelio hipertrofija, kurie didina sergamumą ir mirtingumą nuo ŠKL (18). Todėl analitiniai, į specifines populiacijas orientuoti, tyrimai yra reikalingi norint plačiau suprasti RH paplitimą ir su ja susijusius kardiovaskulinius rizikos veiksnius, sudarant visapusišką ir tikslingą gydymo planą.

Lietuvoje nėra atliktų panašių analitinių epidemiologinių tyrimų, analizuojančių rezistentiškos hipertenzijos paplitimą, hipertenzija sergančių žmonių tarpe. Taip pat trūksta duomenų, lyginančių kardiovaskulinių rizikos veiksnių dažnį RH ir gydoma hipertenzija sergančių žmonių tarpe. Šiems klausimams ir skirtas šis analitinis darbas.

4.4 Tyrimo tikslas

Įvertinti tariamos rezistentiškos arterinės hipertenzijos dažnį Lietuvoje, nustatyti kardiovaskulinių rizikos veiksnių ir sėkmingos hipertenzijos korekcijos sąsajas.

4.5 Tyrimo uždaviniai

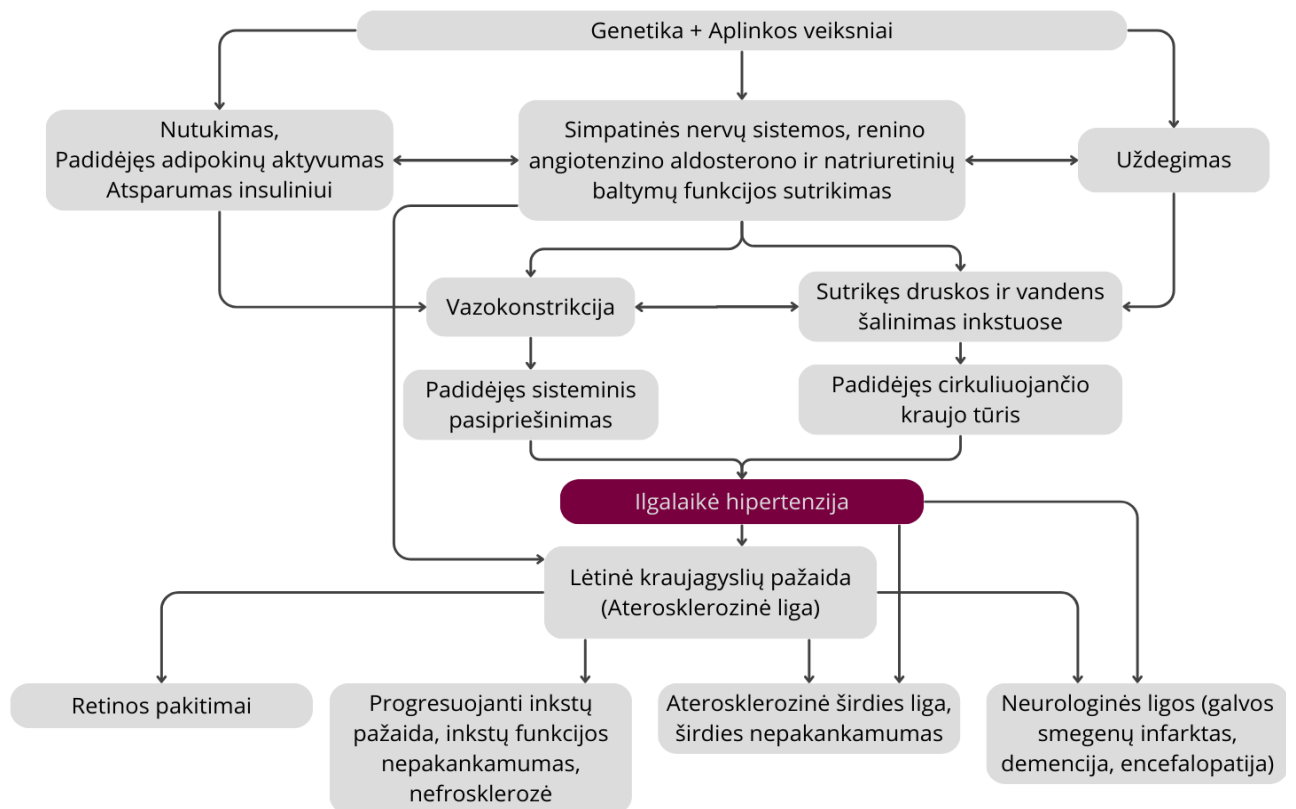
1. Nustatyti tariamos rezistentiškos arterinės hipertenzijos dažnį Lietuvoje, tarp gydoma hipertenzija sergančių žmonių.
2. Nustatyti kardiovaskulinių rizikos veiksnių dažnį tariama rezistentiška hipertenzija sergančių žmonių tarpe.
3. Nustatyti tariamos rezistentiškos arterinės hipertenzijos korekcijos dažnį tiriamoje populiacijoje.
4. Įvertinti kardiovaskulinius rizikos veiksnius, susijusius su tariamos rezistentiškos hipertenzijos ir gydomos hipertenzijos korekcija.

5 LITERATŪROS APŽVALGA

5.1 Kraujospūdžio fiziologija

Žmogaus organizmas sudarytas iš skirtingas funkcijas turinčių, tandemu veikiančių, fiziologinių sistemų. Viena iš tokių sistemų, dalyvaujančių organizmo homeostazės palaikyme, yra kardiovaskulinė sistema. Šis fiziologinis mechanizmas atsakingas už audinių kraujotakos palaikymą, pakankamą reikiamų dujų ir maistinių medžiagų tiekimą bei metabolizmo metu susidariusių atliekų šalinimą (20). Arterinis spaudimas (AKS) – tai kraujo ir jo tėkmės sukiamas slėgis į kraujagyslių sienelės, priklausantis nuo širdies minutinio tūrio (ŠMT) ir sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo (SKP) sandaugos: $AKS = \text{ŠMT} \times SKP$ (20,21). Toks fiziologinis kraujospūdžio aiškinimas yra labai patogus, tačiau tinka tik momentinei kraujo spaudimo pokyčių analizei ir nepaaiškina lėtinio kraujospūdžio padidėjimo priežasčių. Pavyzdžiui, žmogui su didele arteriovenine fistule, pritaikius chirurginį gydymą ir užvėrus nereikalingą malformaciją, sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas organizme padidėja, o kartu su juo ir arterinis kraujo spaudimas. Tačiau padidėjęs AKS išlieka tik keletą dienų ir galiausiai grįžta į normą (21). Tai reiškia, kad kraujo spaudimą reguliuoja daug skirtingų autoreguliacinių mechanizmų, neatsispindinčių vienoje lygtyje. Irvine Paige, vienas iš pirmųjų atradęs angiotenzino vazodaktvų poveikį kraujagyslėms, 1949 metais apibūdino kraujospūdžio autoreguliaciją kaip simpatinės nervų sistemos (SNS), kardiovaskulinių veiksmų, endokrininių faktorių, geros inkstų veiklos sąveiką ir jų galimą įtaką hipertenzijos vystymuisi (22). Šiuo metu hipertenzijos patofiziologija tyrinėjama išsamiau. Nustatyta, kad daugybė patofiziologinių mechanizmų lemia hipertenzijos vystymąsi, įskaitant simpatinę nervų sistemą, RAAS ir natriuretinių baltymų veiklą. Taip pat, lėtinis uždegimas, endotelio disfunkcija, su nutukimu susiję hormonai ir atsparumas insulinui prisideda prie padidėjusio periferinio pasipriešinimo ir kraujo tūrio lemiančio lėtinį aukštą AKS (23).

Tiriant padidėjusio kraujospūdžio etiologiją, hipertenzija gali būti skirstoma į dvi plačias kategorijas. Pirminė (arba esencialinė) hipertenzija sudaro nuo 85 % iki 95 % atvejų ir neturi vienos nustatytos priežasties – ją sukelia įvairių patofiziologinių mechanizmų sąveika (24). Tuo tarpu antrinė hipertenzija atsiranda dėl aiškiai nustatomų priežasčių, tokių kaip inkstų arterijos stenozės, feochromocitomos, pavienių genų mutacijų ar kitų patologijų. Esant dideliame arterinės hipertenzijos paplitimui suaugusių žmonių populiacijose nėra ekonomiškai efektyvu atlikti visus diagnostinius tyrimus antrinės hipertenzijos diagnostikai, nesant aiškių klinikinių požymių. Tačiau atsiradus antrinės hipertenzijos simptomams arba vaistams atsparios hipertenzijos klinikai, reikėtų pradėti išsamų paciento ištyrimą (14).



1 pav. Pagrindiniai arterinės hipertenzijos išsivystymo veiksniai. Modifikuota pagal McCance, K.L. ir kt. (24)

5.2 Simpatinė nervų sistema

Įprastomis sąlygomis normalus organizmo kraujospūdis reguliuojamas autonominės nervų sistemos pagalba. Simpatinės nervų sistemos premazginės skaidulos išeina iš krūtininių nugaros smegenų segmentų, dažniausiai esančių tarp (T1-T5) slankstelių, nors galima rasti duomenų ir apie cervikalių (C8) ir žemesnių krūtininių segmentų (iki T7) įsitraukimą į širdies simpatinį reguliavimą (25). Šaknelės, susijungusios į tractus sympathicus krūtinės ertmėje, inervuoja daugiau skilvelius nei prieširdžius. Iš simpatinių nervų galūnėlių išsiskiria mediatorius noradrenaliną ir veikdamas per β_1 receptorius širdyje skatina didesnę ciklinio adenosino monofosfato susidarymą (cAMP). Susidaręs cAMP aktyvina proteinkinazes, kurios didina Ca^{2+} jonų srautą į ląstelės vidų veikimo potencialo metu. Taip stiprėja ir greitėja miokardo raumens susitraukimas. Padidėjęs cAMP kiekis ląstelėje inicijuoja troponino I ir fosfolambano baltymų fosforilinimą, tai padidina Ca^{2+} jonų sugrįžimą į sarkoplazminį tinklą ir širdies laidžiosios sistemos ląstelių pralaidumą Na^+ ir Ca^{2+} jonams. Šie faktoriai pagreitina miokardo atsipalaidavimą ir greitina savaiminę diastolinę depoliarizaciją. Todėl greičiau pasiekiamas slenkstinis potencialas ir didėja širdies dažnis. Stipraus simpatinio dirginimo metu, jaunų suaugusių širdies plakimo dažnis gali padidėti iki 180-200 k/min. Taip pat, intensyvi

simpatinė stimuliacija gali padidinti širdies raumens susitraukimo jėgą dvigubai. Dėl teigiamo SNS chronotropinio, dromotropinio ir inotropinio poveikio, sveikos širdies minutinis tūris gali padidėti iki trijų kartų (20).

Neatsižvelgiant į širdį, simpatinės nervų sistemos skaidulos yra išsidėsčiusios visame kūne ir sukelia simpatinę stimuliaciją įvairaus dydžio arterijoms ir venoms. Prekapiliarinių sfinkterių pagalba vyksta kraujotakos perskirstymas į metaboliškai aktyviausius audinius, palaikant organizmo homeostazę. Taip pat esant ūmiam kraujospūdžio kritimui (pvz.: intensyvaus kraujavimo metu) SNS skaidulos sukelia sisteminę vazokonstrikciją taip padidindamos kraujagyslių pasipriešinimą. Susitraukusios venos padeda kraujui grįžti iš periferinių audinių į širdį, sukeliamas didesnis skilvelio įtempimas, kuris, pagal Franko-Starlingo dėsnį lemia stipresnę širdies susitraukimo jėgą, kartu ir didesnį išmetimo tūrį (26). Tokia simpatinės nervų sistemos veikla palaiko adekvatų vidurinį arterinį spaudimą ūmių būklių metu.

Padidėjęs lėtinis simpatinės nervų sistemos aktyvumas yra viena iš esencinės arterinės hipertenzijos išsivystymo priežasčių. Dėl padidėjusios katecholaminų (adrenalino ir norepinefrino) sintezės arba/ir santykinai sustiprėjusio receptorių aktyvumo neurotransmiterių atžvilgiu, padidėja sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas, bei širdies išmetimo tūris, taip prisidedami prie lėtinio kraujospūdžio padidėjimo (27,28). Eferentinė SNS veikla per β_1 -adrenoceptorius skatina renino išsiskyrimą ir didina natrio reabsorbciją inkstuose (29,30). Dėl sisteminės vazokonstrikcijos, sukeltos dirginant α_1 -adrenoceptorius kraujagyslėse, sulėtėjusi inkstų kraujotaka neleidžia užtikrinti tinkamos spaudimo natriurezės, taip sukeldama tūrio perkrovos hipertenziją (31,32).

Fiziologai jau XIX amžiuje surado specifinius nervus, kurių dirginimas galėjo padidinti arterinį kraujo spaudimą, tokie nervai pradėti vadinti simpatiniais. Išsiaiškinus šį fiziologinį mechanizmą ir supratus lėtinės hipertenzijos daromą žalą, pradėti vystyti nauji gydymo būdai hipertenzijai koreguoti. Vienas iš pirmųjų rezistentiškos hipertenzijos gydymo būdų, nutaikytas į SNS veiklos slopinimą, buvo torakolumbalinė simpatektomija (33). Tokia hipertenzijos gydymo taktika buvo pakankamai efektyvi mažinant kraujo spaudimą ir net gyvybę gelbstinti operacija gydant piktybinę hipertenziją. Tačiau tai buvo nespecifiška simpatektomija, galinti sukelti reikšmingą hipotenziją ir nepakankamą simpatinį atsaką krūvio metu. Dėl didelio nepageidaujamų reiškinių dažnio ir naujų antihipertenzinių vaistų atsiradimo, torakolumbalinė simpatektomija tapo paskutinio pasirinkimo gydymo būdu (34).

Tobulėjant SNS veiklos matavimo būdams, tapo įmanoma išmatuoti simpatinės stimuliacijos intensyvumą specifiniuose organuose. Naudodami radioaktyviu izotopu pažymėtą norepinefrino molekulių stimuliacijos matavimą inkstuose (angl. renal norepinephrine spillover) Esler ir kt. XX amžiaus pabaigoje surado reikšmingą koreliaciją tarp padidėjusios simpatinės nervų sistemos

aktyvumo ir pirminės hipertenzijos paplitimo įvairiose tiriamųjų amžiaus kategorijose (26). Tokie įrodymai padėjo pamatus naujų simpatinės denervacijos procedūrų tyrimams, hipertenzija sergančių žmonių tarpe. Daug dėmesio susilaukė 2009 metais publikuotas Krum ir kt. atliktas inkstų denervacijos (ID) tyrimas, rezistentiška hipertenzija sergančiųjų žmonių tarpe (35). Ši, naujo gydymo būdo efektyvumą tirianti apžvalga (angl. proof of principle) nustatė, kad taikant inkstų denervacijos gydymo būdą, rezistentiška hipertenzija sergantiems pacientams, spaudimas vidutiniškai sumažėjo 21.6/11.8 mmHg nuo buvusio kraujospūdžio tyrimo pradžioje (35,36). Vėliau atlikti Symplicity HTN-1 ir Symplicity HTN-2 randomizuoti klinikiniai tyrimai parodė panašius rezultatus ir patvirtino ilgalaikį AKS mažinantį inkstų denervacijos poveikį trunkantį iki 3 metų (37,38). Symplicity HTN-3 placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, turėjęs patvirtinti inkstų denervacijos procedūros efektyvumą, parodė prastesnius rezultatus. Inkstų denervacijos grupėje arterinis kraujo spaudimas statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo grupės (-14.1 mm Hg vs. -11.7 mm Hg, atitinkamai), o paros spaudimo analizės rezultatai buvo dar panašesni (-6.75±15.11 mmHg vs. -4.79±17.25 mmHg) (39). Tiesa, atsiradus atnaujintiems 3 metų kraujospūdžio sekimo rezultatams po Symplicity HTN-3 vykdyto klinikinio tyrimo, rasta jog ID grupėje buvusių pacientų 24 valandų arterinis kraujo spaudimas sumažėjo 15.6 mmHg lyginant su placebo grupe (40). Tokie skirtingi rezultatai iškėlė daug klausimų apie buvusių klinikinių tyrimų duomenų patikimumą ir potencialią ID gydymo naudą rezistentiška hipertenzija sergantiems pacientams. Vėliau atlikti RADIANCE-HTN SOLO, SPYRAL HTN-OFF ir SPYRAL HTN-ON klinikiniai tyrimai bandė nustatyti ID veiksmingumą nepriklausomai nuo antihipertenzinių vaistų vartojimo. Perkateterinė inkstų denervacija sukėlė reikšmingą AKS sumažėjimą lyginant su placebo grupe, tačiau vidutinis 24 valandų AKS matavimo pokytis buvo tik 4 -5 mmHg (41). Geresnius rezultatus gavo V. Juknevičius ir kolegos, palyginę ilgalaikį ID poveikį kraujo spaudimui, rezistentiška hipertenzija sergančių žmonių tarpe. Vidutinis sistolinis spaudimas prieš procedūrą (158 ± 23.5 mmHg) statistiškai reikšmingai sumažėjo po šešių mėnesių iki 146 ± 26 mmHg, o po 4 metų vidutinis sistolinis spaudimas buvo dar mažesnis 140 ± 26.5 mmHg (42). Tokie duomenys atitinka ir 2025 metais paskelbtų SYMPLICITY registro tyrimų rezultatus. Sujungtos SYMPLICITY klinikinės programos tyrimai įtraukė 4155 pacientų po ID su ilgalaikio kraujospūdžio mažinimo duomenimis. Vidutinis arterinis kraujospūdis mažėjo visų pakartotinių apsilankymų metu ir buvo mažiausias po 3 metų (-11.87 mm Hg, nuo pradinės ribos prieš intervenciją) (40). Taip pat daugiau žinių apie inkstų denervacijos gydymo efektyvumą suteikė 2022 m. V. Juknevičiaus atliktas daktaro disertacijos tyrimas, palyginęs rezistentiška arterine hipertenzija sergančių pacientų gydymo būdus: ID pacientų grupę su medikamentinio gydymo grupe. Lyginamose grupėse sAKS mažėjimas buvo reikšmingai didesnis ID grupėje – 33,8 mm Hg ($\pm 3,01$) nei MED grupėje –26,6 mm Hg ($\pm 4,32$) po šešių mėnesių. Be to, teigiamas antihipertenzinio gydymo poveikis organų taikinių pažeidimui, buvo nustatytas tik perkateterinės simpatinės inkstų arterijų

denervacijos grupėje (43). Nors ir daugėja patikimų tyrimų, rodančių ilgalaikę inkstų denervacijos naudą mažinant arterinį kraujo spaudimą žmonėms, inkstų transplantacijos tyrimai su šunimis bei kiaulėmis rodo, jog inkstų nervai pradeda atsinaujinti per 3–6 mėnesius nuo transplantacijos. Todėl reikalingi ilgalaikiai inkstų denervacijos tyrimai, norint įvertinti SNS regeneracijos įtaką optimalaus kraujospūdžio palaikymui (44). Be to reikia apsvarstyti, ar vidutinio arterinio kraujospūdžio sumažėjimas 5 -20 mmHg (pateikiami naujausiuose tyrimuose) atsveria su intervencija susijusias rizikas ir kaštus (44). Taigi, naujausių klinikinių tyrimų rezultatai įrodo potencialą inkstų denervacijos naudą mažinant kraujospūdį rezistentiška hipertenzija sergantiems pacientams, tačiau reikia atkreipti dėmesį į išsamų paciento ištyrimą, antrinės hipertenzijos priežasčių atmetimą ir farmakologinio gydymo optimizavimą, prieš siūlant inkstų arterijos denervaciją, kaip rezistentiškos arterinės hipertenzijos gydymo būdą (34).

5.3 Parasimpatinė nervų sistema

Parasimpatinės nervų sistemos skaidulos širdį pasiekia n. vagus sudėtyje. Šios skaidulos pagrinde inervuoja sinusinį ir atrioventrikulinį mazgus. Be to, teikia inervaciją prieširdžiams ir daug mažiau skilveliams. Tokiu būdu PNS kontroliuoja širdies susitraukimų dažnį ir tik esant stipriai n. vagus stimuliacijai, širdies raumens susitraukimo jėga sumažėja 20-30 proc. Šis parasimpatinis mechanizmas pagrinde veikia per cholinerginius (M-cholino) receptorius, kurie skatina K^+ jonų srautą iš širdies raumens ląstelės, taip sukeldami hiperpolarizaciją ir blokuodami nervinio impulso perdavimą širdies laidžiąją sistema. Neuromediatorius acetilcholiną jungiasi prie G baltymo, kuris mažina cAMP ir Ca^{2+} jonų kiekį ląstelėje, taip mažinama miokardo susitraukimo jėga. Normaliomis sąlygomis parasimpatinė stimuliacija mažina arterinį kraujo spaudimą, lėtina širdies darbą, ilgina diastolę ir leidžia skilveliui pakankamai prisipildyti krauju prieš sekantį širdies susitraukimo ciklą (20). Dėl santykinai didesnio chronotropinio poveikio miokardui, medicininėje praktikoje dažniausiai naudojama klajojančio nervo stimuliacija ŠSD kontrolei ir sinusiniui ritmui atkurti, supraventrikulinių tachikardijų metu (45).

5.4 Baroreceptorių veikla arterinės hipertenzijos patogenezėje

Baroreceptoriai yra randami daugelyje stambiųjų kūno arterijų, jų ypač gausu vidinės miego arterijos sienoje, glomus caroticus dalyje, taip pat aortos lanke. Šie specifiniai, į tempimą reaguojantys receptoriai, n. glossopharyngeus ir n. vagus skaidulomis perduoda impulsus į atskirojo laido branduolį pailgosiose smegenyse. Refleksinė baroreceptorių stimuliacija pasireiškia nevienodai, vidinėje miego arterijoje esantys receptoriai perduoda pastovius nervinius impulsus į pailgąsias smegenis, tik kai arterinis kraujo spaudimas viršija 50 mmHg. Nervinė stimuliacija didėja augant spaudimui ir didžiausia būna sistoliniam AKS pasiekus – 180 mmHg. Padidėjus AKS, antriniais signalais

perduodamas impulsas į vazoaktyvų ir klajoklio nervo parasimpatinį centrą, taip neigiamojo grįžtamojo ryšio būdu sukelia vazodilataciją, sumažėja širdies išmetimo tūris, kartu ir kraujospūdis. Šis procesas veikia dvejomis kryptimis, esant per mažam spaudimui miego arterijose (pvz.: ortostatinės hipotenzijos metu) aktyvinamas vazomotorinis centras ir inhibuojamos parasimpatinės klajoklio nervo skaidulos – AKS padidėja (20). Toks greitas kraujospūdžio kontrolės mechanizmas padeda palaikyti vidurinį arterinį kraujospūdį ties 100 mmHg riba dienos metu. Taip užtikrinama gera organų perfuzija ir išvengiama nereikalingos arterijų perkrovos. Deja, esant ilgalaikiam AKS padidėjimui baroreceptorų veikla beveik išnyksta, o signalo perdavimo dažnis atsistato į buvusią normą, tačiau jau prie padidėjusio kraujospūdžio.

Pastarąjį dešimtmetį buvo tiriama dirbtinė baroreceptorų stimuliacija, norint sumažinti arterinį kraujo spaudimą hipertenzija sergančiųjų žmonių tarpe. Wallbach ir kt. meta-analizėje išanalizavo baroreceptorų aktyvacijos (BA) terapijos naudą mažinant kraujospūdį rezistentiška hipertenzija sergančių žmonių tarpe. Apžvalgoje įtraukti tyrimai naudojo du pagrindinius baroreceptorų stimuliacijos būdus: chirurginės intervencijos būdu implantuojamą elektrodą su baterija arba endovaskuliniu būdu implantuojamą plečiantį stentą (46,47). Visų apžvelgtų BA studijų vidurkis mažinant arterinį spaudimą buvo -36 mmHg (CI: -42 iki -30 mmHg, $n=444$) analizuojant ilgiausią periodą po intervencijos. Tačiau dėl skirtingų tyrimų metodikų, nematuoto 24 valandų AKS, bei kontrolinių grupių nebuvo tokie tyrimo rezultatai yra tik apžvalginio pobūdžio (48). De Leeuw ir kt. paskelbtoje meta-analizėje nagrinėjo ilgalaikį elektroimpulsinės BA terapijos efektyvumą mažinant AKS rezistentiška hipertenzija sergančiųjų žmonių tarpe (49). 143 pacientai buvo sekti iki penkių metų ir 48 iki 6 metų po intervencijos. Paskutinio AKS matavimo metu sistolinis spaudimas sumažėjo nuo 179 ± 24 mmHg (sAKS vidurkis) prieš operaciją iki 144 ± 28 mmHg (sAKS vidurkis) $p < 0.001$. Iš tirtų pacientų, 25 % pavyko sumažinti vartojamų antihipertenzinių vaistų vidurkį nuo 6 medikamentų prieš intervenciją iki 3 (49). Kol kas baroreceptorų aktyvacijos metodas yra tyrimų stadijoje ir realios klinikinės reikšmės šių dienų kardiologijoje pasiūlyti negali. Tačiau ateityje suradus patikimesnių įrodymų apie gydymo efektyvumą, BA terapija gali tapti viena iš gydymo galimybių rezistentiška arterine hipertenzija sergančių pacientų tarpe (50).

5.5 Nutukimas hipertenzijos patogenezėje

Didelių populiacijų apžvalginiai tyrimai rodo stiprų ryšį tarp padidėjusio kūno masės indekso (KMI) ir sistolinio bei diastolinio kraujospūdžio (51). Šis stiprus ryšys buvo pademonstruotas ir tęstiniame Framinghamo studijos palikuonių tyrime, parodęs, kad maždaug 78 % pirminės hipertenzijos atvejų vyrams ir 65 % moterims gali būti siejami su pertekliniu svorio padidėjimu (52). Tokie kardiovaskulinės rizikos veiksnių tyrimų duomenys 1970-ajame dešimtmetyje surado stiprią koreliaciją tarp aukšto AKS ir padidėjusio kūno svorio, tačiau dėl polietiologinio hipertenzijos ligos

mechanizmo buvo sunku įvardinti pagrindinę ligos išsivystymo priežastį. Šiuo metu įvardijami bent keturi pagrindiniai patofiziologiniai mechanizmai, kuriuos inicijuoja per didelis riebalinio audinio kiekis. Visų pirma, padidėjus kūno svoriui, didėja širdies išmetimo tūris, reikalingas aprūpinti didesnį audinių kiekį deguonimi ir maisto medžiagomis. Širdies, inkstų, kepenų ir skeletinių raumenų kraujotaka taip pat intensyvėja dėl padidėjusio metabolinio intensyvumo ir kūno masės (20). Sisteminių kraujagyslių pasipriešinimo sumažėjimas palaiko fiziologinį kraujo spaudimą trumpu laikotarpiu, o esant ilgalaikiam širdies išmetimo tūrio padidėjimui sukelia hipertenziją ir kraujagyslių endotelio pažeidimą. Antra, riebalinio audinio kiekis siejamas su padidėjusia simpatinės nervų sistemos veikla, kuri prisideda prie hipertenzijos išsivystymo. Wofford ir kt. palygino kombinuotos farmakologinės α - ir β -adrenerginių receptorių blokados poveikį hipertenzija sergančių nutukusių ir normalų svorį turinčių pacientų tarpe. Tyrimo pabaigoje adrenerginė blokada sukėlė reikšmingai didesnį kraujospūdžio sumažėjimą, nutukimą turinčių pacientų tarpe (53). Shibao ir kt. bandė nustatyti SNS veiklos aktyvumą liesų ir nutukusių pacientų tarpe sukeldami simpatinių mazgų blokadą trimetafanu. Lyginant normotenzines grupes, simpatinių mazgų blokada sukėlė didesnį SKP ir AKS sumažėjimą nutukusių pacientų tarpe palyginus su liesais asmenimis turėjusiais panašų spaudimą tyrimo pradžioje. Be to, kraujospūdžio sumažėjimas taikant simpatinių mazgų blokadą nutukusiems hipertenzija sergantiems pacientams buvo dvigubai didesnis nei nutukusiems normotenziniams pacientams (54). Tokie kraujospūdžio svyravimai rodo didesnę simpatinės nervų sistemos aktyvaciją, nutukimą turinčių žmonių tarpe (31). Žinoma, reikia paminėti, kad genetiniai faktoriai ir riebalų susikaupimo vieta organizme gali turėti įtaką hipertenzijos išsivystymui. Pavyzdžiui, lyginant amerikiečių ir Pimos indėnų nutukimo ir hipertenzijos paplitimą matyti ryškūs skirtumai. Nepaisant didesnio nutukimo laipsnio ir gliukozės netoleravimo paplitimo indėnų grupėje, raumenų simpatinė aktyvacija išlieka nepadidėjusi ir hipertenzijos dažnis šioje grupėje reliatyviai mažas, lyginant su tirta baltųjų amerikiečių imtimi (55). Trečia, sutrikusi natriurezė bei padidėjusi natrio reabsorbcija inkstų kanalėliuose taip pat intensyvėja didėjant kūno svoriui (56). Didesnis riebalų kiekis skatina simpatinės nervų sistemos aktyvumą, tokiu būdu aktyvuojama RAA sistema, lemianti vandens susilaikymą (20). Be neurohumoralinio atsako į padidėjusį riebalų kiekį, lėtinė kraujagyslių pažeidimas ir padidėjęs uždegimas inkstuose skatina vandens ir druskų reabsorbciją ir nepakankamą šių medžiagų šalinimą (21).

Riebalinio audinio perteklius sukelia sekretuojamų citokinų kiekio ir sudėties pokyčius organizme. Leptinas, vienas iš svarbiausių adipokinių, atsakingas už sotumo jausmą, taip pat didina simpatinį jaudrumą ir arterinį kraujo spaudimą, veikdamas per melanokortino 3 ir 4 receptorių pagumburyje (57,58). Kiti adipokinai tokie kaip rezistinas, interleukinas-6 ir tumoro nekrozės faktorius alfa, siejami su padidėjusia rezistencija insulinui, lėtiniu kraujagyslių uždegimu bei endotelio disfunkcija

(59). Tačiau ne visi adipokinais sukelia uždegimą, kiti turi priešuždegiminių savybių. Vienas iš tokių baltymų yra adiponektinas, kuris didina ląstelių taikinių jautrumą insulinui ir mažina uždegimą (60). Sumažėjusi adiponektino koncentracija plazmoje yra susijusi su išeminės širdies ligos progresavimu ir hipertenzija, todėl ateityje adiponektinas gali būti potencialus farmakoterapijos taikiny, gydant įvairias kardiovaskulinės sistemos ligas, nutukimą turinčių žmonių populiacijose (61). Kitas fiziologiškai naudingas citokinas yra apelinas. Šis baltymas didina širdies išmetimo tūrį, mažina kraujospūdį ir periferinį kraujagyslių pasipriešinimą hipertenzija sergančių žiurkių modeliuose (62). Atsižvelgiant į skirtingą adipokinių poveikį organizme, šių baltymų pusiausvyros sutrikimai gali turėti reikšmingą įtaką širdies ir kraujagyslių ligų vystymuisi, o tolesni tyrimai galėtų padėti atrasti naujus terapinius taikinius nutukimo hipertenzijos prevencijai ir gydymui.

5.6 Renino-angiotensino-aldosterono sistema

Normaliomis sąlygomis, sumažėjus arteriniam kraujospūdžiui, inkstuose, iš modifikuotų lygiųjų raumenų ląstelių (jukstaglomerulinių) išsiskiria reninas. Šis nevazoaktyvus baltymas, patekęs į kraujotaką, dalyvauja kaip substratas angiotenzino I (Ang I) sintezėje. Ang I, kuris sintezuojamas kepenyse kaip neaktyvus baltymas - angiotenzinogenas, turi vazokonstriktinių savybių, tačiau didelio poveikio kraujotakai nesukelia. Pagrindinė šio baltymo funkcija - angiotenzino II sintezė (23). Angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) dėka angiotenzino I molekulė netenka dviejų amino rūgščių, ir virsta angiotenzino II baltymu, kuris turi stiprų vazokonstriktinį poveikį. Toks baltymų virsmas daugiausia vyksta plaučių kraujagyslių endotelyje, kur angiotenziną konvertuojančio fermento kiekis yra didžiausias. Nepaisant to, inkstų ir kitos kūno kraujagyslės turi pakankamą AKF kiekį ir geba pasigaminti Ang II lokaliai. Aktyvus reninas kraujyje cirkuliuoja iki valandos ir nepertraukiamai dalyvauja Ang I sintezėje. Tokiu būdu santykinai mažas renino kiekis gali reikšmingai padidinti cirkuliuojančių vazoaktyvių baltymų kiekį ir užtikrinti poveikio tęstinumą (63). Angiotenzinas I per kelias minutes virsta II, o šis ypatingai stipriai kraujagysles veikiantis baltymas kraujotakoje cirkuliuoja dar trumpiau ir po minutės metabolizuojamas kraujo ir audinių angiotenzinazių (20). Angiotenzinas II pagrinde veikia arterioles, tačiau vazokonstrikcija sukeliamą ir venose. Tai padidina sisteminį kraujagyslių pasipriešinimą, bei pagerina kraujo pritekėjimą į širdį, pakyla AKS. Angiotenzinas II sumažina kraujo tėkmę inkstuose, tai lemia didesnę vandens grįžimą į kraujagysles, bei skatina antinksčių ląsteles išskirti aldosteroną, kuris didina natrio ir vandens reabsorbciją (20).

5.7 Inkstų veikla kraujospūdžio reguliacijoje

Didžiausią druskos ir intravaskulinio vandens reguliacijos mechanizmą sudaro inkstai. Tai yra vienas iš pagrindinių kraujospūdžio autoreguliacijos mechanizmų, kontroliuojantis kraujo tūrį. Vidurinis

arterinis kraujo spaudimas sveiko žmogaus organizme yra apytiksliai lygus 100 mmHg (20). Jei kraujospūdis padidėja virš fiziologinės ribos, suaktyvėjusi inkstų kraujotaka lemia didesnį vandens ir Na^+ jonų išskyrimą iš organizmo. Šiame procese dalyvauja keli natrio jonus per ląstelės membraną pernešantys baltymai, tokie kaip: NHE-3 - natrio-vandenilio transporteris 3 ar natrio-fosfato kotransporteris 2 (23). Atsiradus ūmiai hipertenzijai šie transportiniai baltymai perkeliama į ląstelės vidų ir nebegali dalyvauti natrio reabsorbcijoje, aktyvėja natriurezė. Tuo pačiu metu mažėja renino sekrecija iš jukstaglomerulinių ląstelių, mažindama RAA sistemos aktyvumą. Dėl tokio reguliacinio mechanizmo, daliai sveikų žmonių lėtinis druskos vartojimas sukelia tik nežymius kraujospūdžio svyravimus. Tačiau lėtinės hipertenzijos metu, natrio jonų transporteriai nunešami į proksimalinių inkstų kanalėlių paviršių ir pradeda reabsorbuoti Na^+ , pagal osmosinį gradientą grįžta ir vanduo (64). Kartu pastebėta, kad šalia esantys natrio/gliukozės transporteriai 2 (SGLT2), kurių aktyvumą lemia angiotenzinas II, taip pat gali aktyvinti anksčiau minėtus natrio transporterius ir prisidėti prie hipertenzijos vystymosi. Neseniai atrasti SGLT2 inhibitoriai, šiuo atveju, padeda ne tik sumažinti gliukozės koncentraciją kraujyje bet ir mažina druskų bei vandens kiekį. Tokia farmakologinė nauda ypač naudinga širdies nepakankamumą bei hipertenziją turintiems pacientams (65). Svarbu pabrėžti, kad įprastais inkstų funkciją vertinančiais testais neįmanoma atskirti natriurezės efektyvumo pokyčių organizme, dėl to inkstų reabsorbcijos sutrikimai yra retai diagnozuojami.

5.8 Rezistentiška arterinė hipertenzija

Rezistentiškos arterinės hipertenzijos (RAH) forma buvo pastebėta daugiau nei prieš 50 metų ir įvardinta kaip nesugebėjimas palaikyti normalaus kraujospūdžio, nepaisant paskirtų vartojamų vaistų (15). Europos hipertenzijos draugija (EHD) ir Europos kardiologų draugija (EKD) 2007 m. pateikė naują rezistentiškos hipertenzijos apibrėžimą, kuris tapo pamatu tolesnei atsparios arterinės hipertenzijos klasifikacijai ir tyrimų plėtrai. Apibrėžimas nurodė, kad rezistentiška arterinė hipertenzija sergančių pacientų tikslinis kraujo spaudimas buvo nepasiektas paskyrus bent tris antihipertenzinius vaistus (įskaitant tiazidinį diuretiką) vartojamus optimaliomis dozėmis (66). Toks rezistentiškos hipertenzijos klasifikavimas pateikė aiškius diagnostinius įtraukimo kriterijus, kurie nebuvo labai specifiški. Tai lėmė didelį RAH diagnostikos kiekį, tačiau iki trečdaliai diagnozuotų pacientų turėjo psudorezistentišką arterinės hipertenzijos formą. Atlikus daugiau tyrimų išaiškėjo pagrindinės rezistentiškos arterinės hipertenzijos diagnostikos klaidos, tokios kaip: baltojo chalato hipertenzija, netikslūs kraujospūdžio matavimai gydytojo kabinete, prasta paciento gydymo režimo kontrolė ir klinikinė inercija (67,68). Atsižvelgus į šiuos rezistentiškos arterinės hipertenzijos diagnostikos iššūkius 2018 metų jungtinės EHD/EKD gairės rekomendavo papildomus diagnostinius algoritmus, siekiant patvirtinti tikrą gydymui atsparią hipertenziją, kurie išliko ir 2024 metų gairėse (14,69). Todėl šiuo metu reikalingas išsamus paciento ištyrimas, apimantis paros kraujospūdžio

stebėjimą, antrinių RAH sukeliančių priežasčių paneigimą bei aplinkos ir su pacientu susijusių veiksnių įvertinimą, siekiant atskirti tikrąją RAH nuo pseudorezistentiškos (pRAH) (14). Toks išsamus paciento ištyrimas yra būtinas skiriant tinkamą farmakologinį gydymą bei vertinant intervencinių procedūrų pagrįstumą tolimesniuose gydymo etapuose. Jei pseudorezistentiškumas nepaneigtas, rezistentiška hipertenzija klasifikuojama kaip įtariama (70).

5.9 Iššūkiai diagnozuojant rezistentišką hipertenziją

„Balto chalato“ hipertenzija

Anksčiau atliktų studijų metu buvo nustatyta, kad baltojo chalato hipertenziją turinčių žmonių mirties nuo kardiovaskulinio įvykio rizika statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo negydomų normalų arterinį kraujospūdį turinčių žmonių populiacijos (71). Tačiau pastarųjų 5 metų duomenys pagrindžia kitokias išvadas. PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni) ilgalaikio tyrimo metu buvo analizuotas kardiovaskulinių rizikos veiksnių paplitimas normotenzinėje, „balto chalato“ hipertenziją ir hipertenziją turinčių žmonių grupėse. „Balto chalato“ hipertenziją turinčių žmonių grupėje kardiovaskulinių rizikos faktorių, tokių kaip padidėjusio KMI, bendro cholesterolio, trigliceridų, metabolinio sindromo paplitimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis už normalų kraujospūdį turinčius individus, tačiau nebuvo lygus su hipertenzija sergančių žmonių grupės vidurkiu (72). pakartotinio apsilankymo metu, po 10 metų, buvo tikrinamas naujų kardiovaskulinių rizikos veiksnių atsiradimas tirtose populiacijose. Po galutinės analizės „Balto chalato“ hipertenziją turintys pacientai turėjo 4 kartus didesnę šansų santykį susirgti hipertenzija, palyginus su normotenziją turėjusių žmonių grupe pradinio ištyrimo metu. Taip pat, statistiškai reikšmingai skyrėsi mirtingumas nuo kardiovaskulinio įvykio tarp imčių (72). Didesnę mirties riziką turėjo „balto chalato“ hipertenzija sergančių žmonių grupė palyginus su normalų kraujospūdį turinčiais asmenimis o didžiausia mirties rizika buvo nustatyta hipertenzija sergančių žmonių grupėje (72). Nagrinėjant tikrosios arterinės hipertenzijos paplitimą bei diagnostikos būdus nustatyta, kad viena iš pagrindinių pseudorezistentiškos arterinės hipertenzijos priežasčių yra „balto chalato“ sindromas. De la Sierra ir kt. atliktoje meta-analizėje, buvo tirti 8295 RAH sergantys pacientai. Atlikus paros AKS matavimo mėginį 37.5 % pacientų turėjo „balto chalato“ hipertenziją (73). Tokie tyrimai rodo, jog būtina atlikti ambulatorinį paros arterinio kraujo spaudimo matavimą arba 3-5 dienų kraujospūdžio matavimą namuose, norint diagnozuoti tikrą arterinę hipertenziją. O esant „balto chalato“ sindromui, būtina intensyviai sekti pacientą bei pasiūlyti atitinkamą gydymą.

Gydymo režimo nesilaikymas

Tai vienas didžiausių iššūkių gydant bei diagnozuojant tikrąją rezistentišką hipertenziją. Abegaz ir kt. meta-analizės duomenimis, antihipertenzinių vaistų vartojimo režimo nesilaikymas AH

sergančiųjų pacientų tarpe vidutiniškai siekia 45,2% (74). Kitos Durand ir kt. atliktos metaanalizės duomenimis, ištyrus daugiau nei 68 tūkst. pacientų, sergančių įtariama RAH, trečdalis nesilaikė paskirtos farmakoterapijos režimo (67). Rastos nepakankamo arba visiško gydymo režimo nesilaikymo priežastys nevienalytės: žemas pacientų socioekonominis sluoksnis, prastas gydytojo ir paciento ryšys, dozavimo sudėtingumas, polipragmazija bei nepageidaujamų reakcijų gausa (15).

Neteisingas kraujo spaudimo matavimas

Norint diagnozuoti tikrąją RAH būtina tiksliai išmatuoti arterinį kraujo spaudimą. Bhat ir kt. atliktame tyrime lyginti medicininio personalo atliekami rutininiai AKS matavimai su automatizuoto kraujospūdžio matuoklio duomenimis, kai tiriamasis buvo vienas ir sėdėjo ramioje patalpoje. Žmonių atlikti matavimai 33% pacientų (43 iš 130) parodė didesnę AKS, pagal kurią buvo galima neteisingai diagnozuoti rezistentišką arterinę hipertenziją (75). Taip pat, atliekant vieną AKS matavimą gydytojo kabinete, atsiranda tikimybė praleisti maskuotos nekontroliuojamos hipertenzijos atvejus. Banegas ir kt. atliktame tyrime su pacientais, sergančiais kontroliuojama hipertenzija, atlikus paros AKS matavimo tyrimą, 31,1% (4608 iš 14840) žmonių sirgo maskuota rezistentiška arterine hipertenzija (76). Todėl reikia atsižvelgti į vieno kraujospūdžio matavimo ribotą klinikinę vertę ir stengtis sužinoti kuo daugiau informacijos apie paciento hipertenzijos statusą, matuojant AKS kelis kartus ar net parą.

6 TYRIMO METODIKA

6.1 Pirminės prevencijos programa

Aukštos kardiovaskulinės rizikos programa Lietuvoje (LitHiR) yra pirminės prevencijos iniciatyva, vidutinio amžiaus vyrams ir moterims, skirta nustatyti didelės širdies ir kraujagyslių ligų rizikos pacientus ir įgyvendinti pirminės prevencines strategijas (77). Ši programa buvo pradėta 2006 m. į kurią įsitraukė 91,6 % Lietuvos pirminės sveikatos priežiūros įstaigų. Tikslinę populiaciją sudarė vyrai (40–54 metų) ir moterys (50–64 metų), neturintys akivaizdžių širdies ir kraujagyslių ligų požymių. Sutikę pasitikrinti dalyviai buvo išsamiai tiriami: atliktas fizinis ištyrimas, gyvenimo būdo įvertinimas ir vainikinių arterijų ligos rizikos analizė (vertinant rūkymą, fizinį aktyvumą, mitybos įpročius ir šeiminingą koronarines širdies ligos anamnezę), taip pat atlikti antropometriniai matavimai. Laboratoriniai tyrimai buvo atliekami siekiant įvertinti lipidų sudėtį ir gliukozės kiekį kraujyje nevalgius. Taip pat buvo registruojama 12 derivacijų elektrokardiograma (EKG), siekiant nustatyti kairiojo skilvelio hipertrofiją (78). Visi aukščiau aptarti pacientų duomenys buvo surinkti pirminiuose sveikatos priežiūros centruose. Sulaukusių tinkamo amžiaus pacientų klinikinius duomenis surinko ir užpildytą paciento ištyrimo lapą pateikė šeimos gydytojai (1 priedas).

6.2 Tyrimo eiga ir grupių sudarymas

Šiame darbe analizuojami vyrų ir moterų duomenys, dalyvavusių LitHiR programoje nuo 2009 iki 2022 metų. Pagal jų hipertenzijos būklę, dalyviai buvo suskirstyti į penkias grupes. Asmenis, kurių kraujo spaudimas ištyrimo metu buvo normalus ($<140/<90$ mmHg), priskirti normalaus spaudimo grupei. Dalyviai, kuriems nebuvo paskirtas gydymas, tačiau anksčiau diagnozuota hipertenzija arba išmatuotas padidėjęs AKS pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje, buvo suskirstyti į dvi grupes: sergančių negydyta anksčiau diagnozuota hipertenzija ir sergančių negydyta neseniai diagnozuota hipertenzija. Gydomos hipertenzijos (GH) grupę sudarė asmenys, kuriems buvo diagnozuota hipertenzija ir inicijuotas gydymas. Į tariamą rezistentišką hipertenzijos (TRH) grupę įtrauktiems žmonėms buvo diagnozuota pirminė hipertenzija ir nepaisant pradėto gydymo (> 3 vaistais, iš kurių vienas yra tiazidinis diuretikas) nesugebėta pasiekti tikslinio AKS $<140/90$ arba hipertenzija gydoma keturių ir daugiau medikamentų terapija. GH ir tariamą rezistentišką hipertenzijos (TRH) gydymas buvo laikomas sėkmingu, jei pacientui buvo paskirtas tinkamas medikamentinis gydymas ir jo kraujospūdis medicininės apžiūros metu buvo normos ribose. TRH diagnostiniai kriterijai buvo nustatyti pagal 2007 m. Europos kardiologų draugijos / Europos hipertenzijos draugijos (EKD/EHD) arterinės hipertenzijos gydymo gaires, nes LitHiR tyrimas pradėtas 2006 metais, o nauji RH diagnostikos algoritmai išleisti 2018 metais. Tačiau siekiant aiškumo ir nuoseklumo su dabartinėmis gairėmis, nutarėme atliktame tyrime naudoti tariamą rezistentišką hipertenzijos pavadinimą, kadangi mūsų atliktame tyrime nebuvo atmestos visos pseudorezistentiškumo priežastys, atsiradusios naujuose diagnostikos kriterijuose po 2018 metų (14).

Kūno masės indeksas (KMI) apskaičiuotas pagal šią formulę: $\frac{Svoris (kg)}{\bar{Ugis}^2 (m^2)}$. Tiriamieji suskirstyti į grupes pagal KMI apskaičiavimus remiantis pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) gairėmis, suaugusiems žmonėms. Dalyviai, kurių KMI buvo mažesnis nei $18,5 \text{ kg/m}^2$, buvo laikomi nepakankamo svorio. KMI nuo $18,5$ iki $24,99 \text{ kg/m}^2$ priskirtas normaliam svoriui. KMI nuo $25,0$ iki $29,99 \text{ kg/m}^2$ atitiko antsvorį, $30,0\text{--}34,99 \text{ kg/m}^2$ – 1 laipsnio nutukimą, $35,0\text{--}39,99 \text{ kg/m}^2$ – 2 laipsnio nutukimą, o $KMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ buvo klasifikuojamas kaip 3 laipsnio nutukimas (79).

Arterinio kraujospūdžio matavimai atlikti remiantis 2007 ir 2018 metų Europos kardiologų draugijos ir Europos hipertenzijos asociacijos arterinės hipertenzijos gydymo gairėmis (14,66). Kraujospūdis buvo matuojamas sėdint, po ne mažiau kaip 10 minučių poilsio. Iš viso buvo atliekami trys matavimai, iš kurių buvo skaičiuojamas vidurkis. Dominuojanti ranka buvo laikoma širdies lygyje, naudojant tinkamus manžetės dydžius. Visi kraujospūdžio matavimai buvo atlikti pirminės sveikatos priežiūros (PSP) įstaigose (14,69).

Dalyviai buvo priskiriami į nepakankamo fizinio aktyvumo grupę, jei aktyvi aerobinė veikla sudarė mažiau kaip tris treniruotes per savaitę, kurių trukmė buvo ne mažesnė kaip 45 minutės. Nesubalansuota mityba nustatoma, jei kasdienį maisto racioną sudarė didelis kiekis gyvulinių riebalų, cukraus, druskos ir/arba mažas augalinio maisto kiekis. Fizinio aktyvumo, mitybos ir rūkymo įpročiai buvo vertinami apklausos metu, pirminės sveikatos priežiūros centre. Objektīvūs testai ir klausimynai nebuvo naudoti analizuojant tiriamųjų gyvenimo būdo įpročius. Informacija apie cukrinį diabetą (I arba II tipo) buvo renkama iš buvusių medicininių įrašų, taip pat buvo matuojama gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius. Lipidų profilis vertinamas nustačius bendro serumo cholesterolio (BCh), trigliceridų (Tg), didelio tankio lipoproteinų (DTL) ir mažo tankio lipoproteinų (MTL) koncentracijas. Dislipidemija diagnozuojama pagal Europos kardiologų draugijos dislipidemijų gydymo gaires, jei nustatyta bent viena didesnė tiriamų lipidų koncentracija: BCh > 5 mmol/L, MTL > 3 mmol/L, DTL < 1.0 mmol/L, arba Tg > 1.7 mmol/L, vyrams. Moterų grupės analizėje padidėjusi MTL koncentracija buvo nustatoma tada, kai MTL konc. > 2.6 mmol/L, remiantis 2019 m. EKD dislipidemijų gydymo gairėmis (80). Šiame tyrime genetinės dislipidemijų priežastys nebuvo tiriamos. Metabolinis sindromas diagnozuotas, jei buvo nustatyti bent trys iš penkių rizikos veiksnių, vadovaujantis modifikuotais Nacionalinės cholesterolio švietimo programos III (NCEP III) kriterijais: padidėjusi juosmens apimtis > 102 cm vyrams ir > 88 cm moterims, Tg > 1,7 mmol/L, DTL < 1 mmol/L vyrams ir DTL < 1,3 mmol/L moterims, sAKS $\geq$ 130 mmHg arba dAKS $\geq$ 85 mmHg, arba pacientas vartoja antihipertenzinius vaistus, gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius $\geq$ 5,6 mmol/L (81).

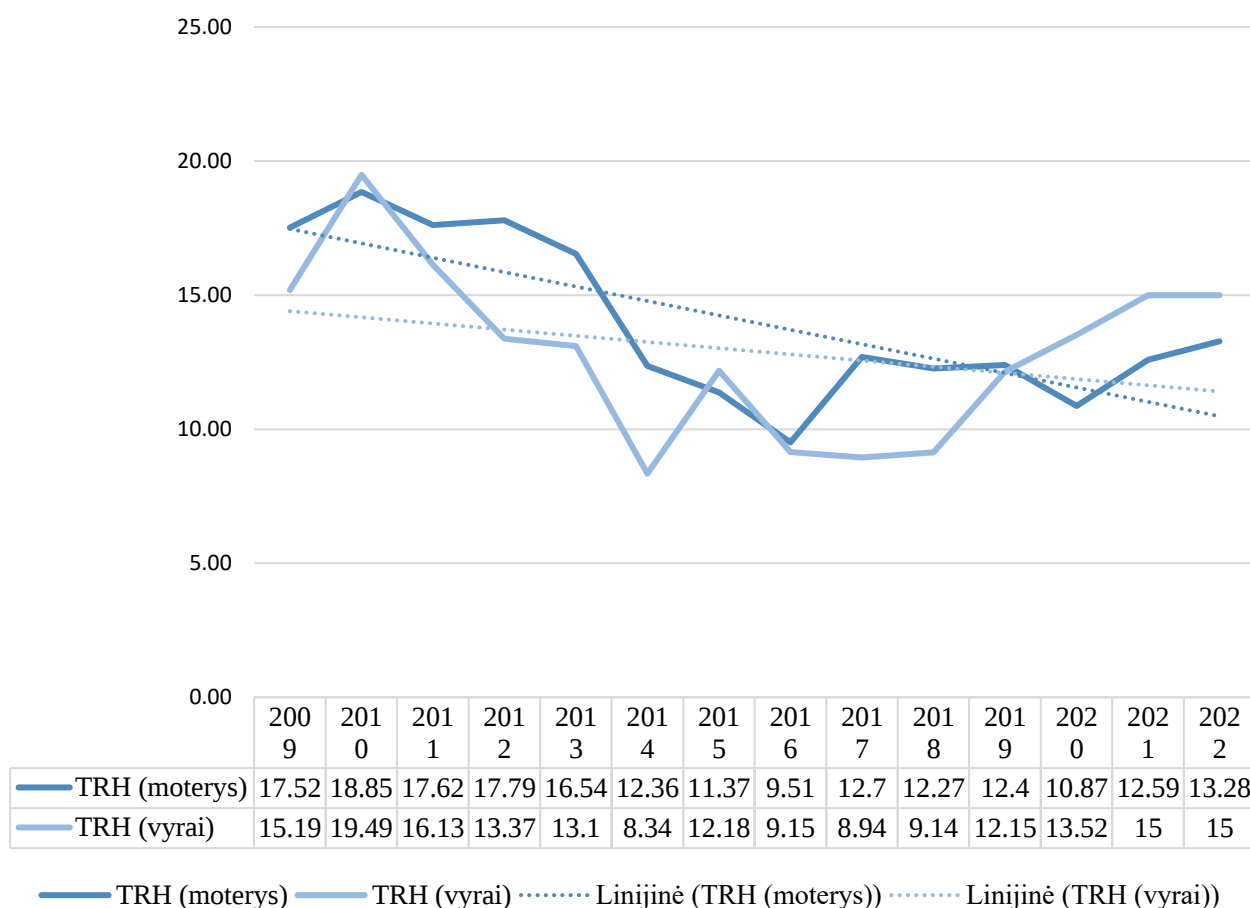
6.3 Statistinė analizė

Statistinė duomenų analizė buvo atlikta naudojant R (4.4.1 versiją) ir Excel programinę įrangą. Tolydieji kintamieji buvo pateikti kaip vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis (SN), o kategoriniai kintamieji išreikšti absoliučiais dažniais (n) ir procentine dalimi (%) nuo visos imties. Normalumas buvo vertinamas naudojant histogramas. Dėl didelės imties, normalumo prielaida buvo daroma remiantis centrine ribine teorema. Tolydžiųjų kintamųjų analizei buvo naudojami t-test ir Mann-Whitney U testai. Kategoriniai kintamieji lyginti atliekant Pearsono chi-kvadrato testą arba Fišerio tikslųjį testą.

7 REZULTATAI

7.1 Tariamų rezistentiškos hipertenzijos paplitimo analizė

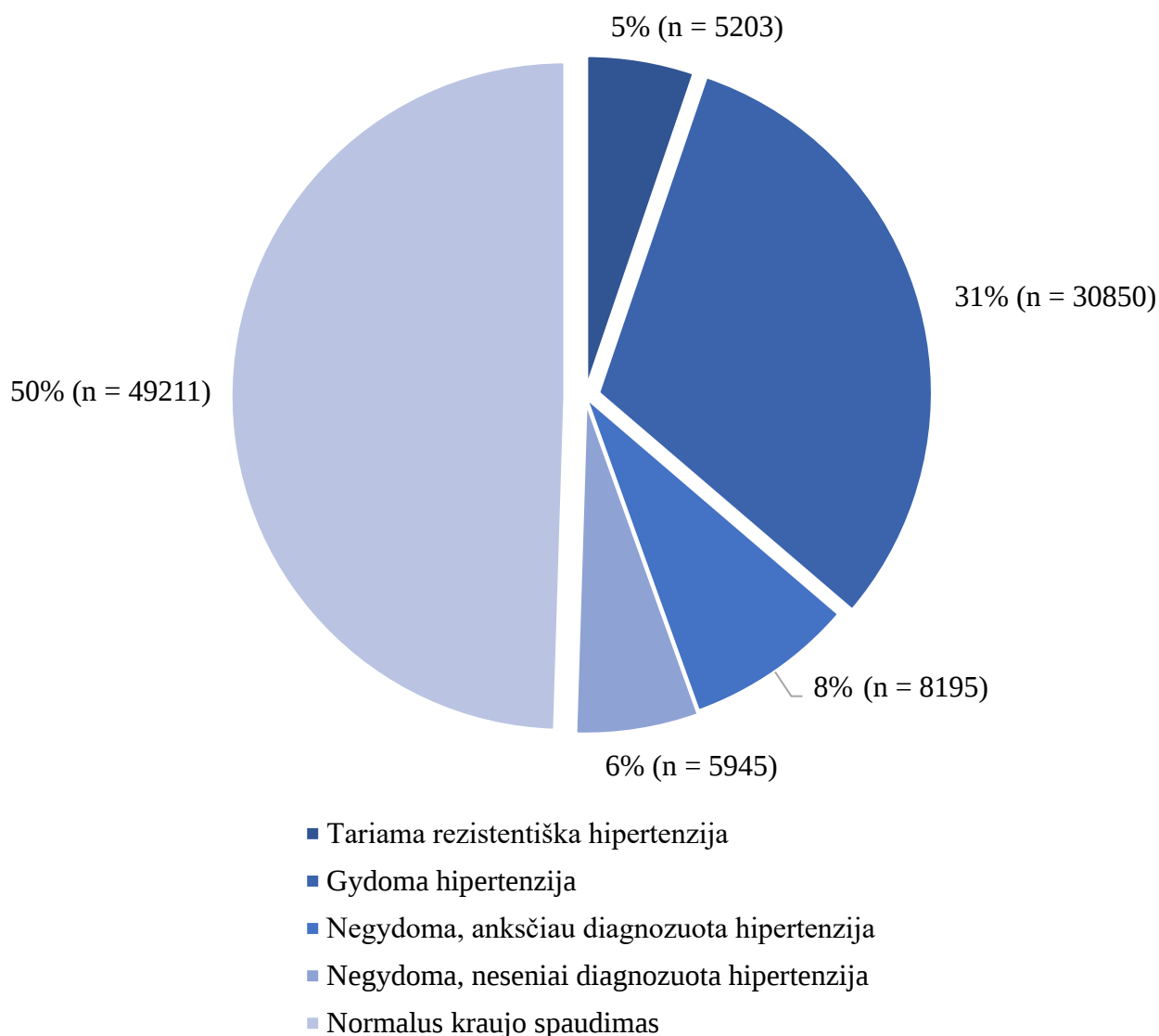
Į vyrų ir moterų tariamų rezistentiškos hipertenzijos grupių analizę įtraukti 50 881 gydoma hipertenzija sergantys žmonės, iš kurių 29 proc. ($n = 14811$) buvo vyrai. Surasta, jog tariamų rezistentiškos hipertenzijos paplitimas skyrėsi tarp analizuojamų grupių. 2009-2022 metų duomenimis, vyrų, sergančių TRH procentas sudarė 11,7 % ($n = 1734$) iš visos gydomos hipertenzijos populiacijos, kai moterų, sergančių TRH, procentas buvo 14,4 % ($n = 5203$). TRH paplitimas vyrų ir moterų tarpe mažėjo 2009-2022 metų laikotarpiu. Pritaikius linijinės regresijos modelį, vyrų, sergančių TRH, procentas vidutiniškai mažėjo 0,23 proc. per metus, moterų 0,54 proc. per metus. Palyginus tariamų rezistentiškos hipertenzijos paplitimą 2009 ir 2022 metais statistiškai reikšmingai mažesnis TRH paplitimas nustatytas moterų grupėje (17,52% - 2009 m.; 13,28% - 2022 m, $p < 0,05$) kai vyrų grupėje statistiškai reikšmingo skirtumo nerasta (15,19% - 2009 m.; 15% - 2022 m, $p > 0,05$) (2 paveikslas)



2 pav. Tariamų rezistentiškos hipertenzijos (TRH) paplitimas vyrų ir moterų grupėse, procentais nuo gydomos hipertenzijos

7.2 Moterų arterinės hipertenzijos ir kardiovaskulinių veiksnių dažnio analizė

I tyrimą iš viso buvo įtrauktos 99,404 moterys. 36,053 iš jų atitiko gydomos hipertenzijos ir tariamos rezistentiškos hipertenzijos kriterijus. Iš tirtos populiacijos 50 % (n = 50,193) turėjo arterinės hipertenzijos diagnozę. Tariamos rezistentiškos hipertenzijos paplitimas gydomų, hipertenzija sergančių pacientų grupėje buvo 14,4 % (3 pav.)



3 pav. Hipertenzijos paplitimas moterų grupėje

Vidutinis amžius, KMI, trigliceridų koncentracija ir liemens apimtis buvo statistiškai didesni tariamos rezistentiškos hipertenzijos grupėje. Bendrojo cholesterolio ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos reikšmingai nesiskyrė tarp grupių. Kitos tiriamosios imties charakteristikos pateiktos 1 lentelėje.

1 lentelė. Bendros imčių charakteristikos moterų grupėje

	GH (n= 30850)	TRH (n= 5203)	GH vs TRH
	Vidurkis ± SN	Vidurkis ± SN	p
Amžius (metai)	56.9 ± 4.4	57.35 ± 4.3	*
KMI (kg/m ²)	30.8 ± 6	33.9 ± 6.5	*
Liemens apimtis (cm)	96 ± 13.7	102.53 ± 14.6	*
sAKS (mm Hg)	138.8 ± 15.7	148.9 ± 16.44	*
dAKS (mm Hg)	84.4 ± 10.0	88.6 ± 9.52	*
Gliukozės konc. nevalgius (mmol/L)	5.6 ± 1.3	6.01 ± 1.73	*
BCh (mmol/L)	6.1 ± 1.22	6.19 ± 1.25	0.76
MTL (mmol/L)	3.8 ± 1	3.91 ± 1.10	0.32
DTL (mmol/L)	1.59 ± 0.42	1.50 ± 0.40	*
Tg (mmol/L)	1.63 ± 1	1.82 ± 1.18	*

*Statistiškai reikšmingas skirtumas: <0.001 Santrumpos: KMI—kūno masės indeksas; sAKS – sistolinis arterinis kraujo spaudimas; dAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas; HR – širdies ritmas; BCh – bendras cholesterolis; MTL – mažo tankio lipoproteinas; DTL – didelio tankio lipoproteinas; Tg – trigliceridų koncentracija; GH – gydoma hipertenzija; TRH – tariama rezistentiška hipertenzija.

Padidėjusi MTL koncentracija buvo labiausiai paplitęs kardiovaskulinės rizikos veiksnys moterų gydomos hipertenzijos ir TRH grupėse ir sudarė daugiau nei 88 %. Moterys, priklausančios tariamos rezistentiškos hipertenzijos grupei, reikšmingai dažniau sirgo cukriniu diabetu (25.1 % (n = 1285) vs. 16 % (n = 4989); p < 0,05). Kiti kardiovaskuliniai rizikos veiksniai tokie kaip metabolinis sindromas (78.7 % (n = 4072) vs. 67 % (n = 20618); p < 0,05), sumažėjusi DTL koncentracija (22.9 % (n = 1190) vs. 16.44 % (n = 5080); p < 0,05), nesubalansuota mityba (62.6 % (n = 3334) vs. 58.1 % (n = 17797); p < 0,05), nutukimas (71 % (n = 3707) vs. 51.7 % (n = 16040); p < 0,05) ir nepakankamas fizinis aktyvumas (60 % (n = 3174) vs. 56.1 % (n = 17259); p < 0,05) taip pat buvo labiau paplitę TRH grupėje, lyginant su gydomos hipertenzijos grupe. Rūkymo, šeiminės ankstyvos išeminės širdies ligos anamnezės ir padidėjusios MTL koncentracijos dažnis buvo nežymiai didesnis gydomos hipertenzijos grupėje (2 lentelė).

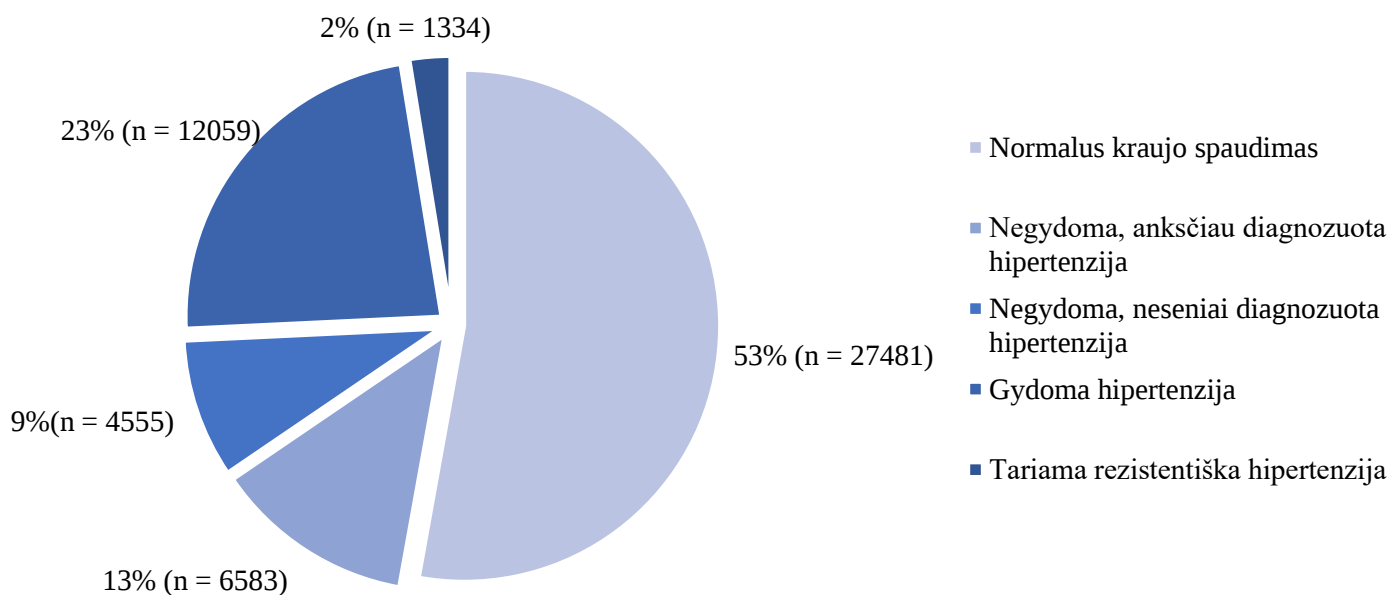
2 lentelė. Kardiovaskulinių rizikos veiksnių paplitimas TRH ir GH grupėse

	GH (n= 30,850)	TRH (n= 5203)	GH vs TRH <i>p</i>
	Skaičius (%)	Skaičius (%)	
I arba II tipo diabetas anamnezėje	4989 (16%)	1285 (25.1%)	*
Rūkymas	2948 (9.8%)	460 (9.5%)	0.81
Šeiminė ankstyvos išeminės širdies ligos anamnezė	9729 (31.6%)	1642 (31.45%)	0.88
KMI >30 kg/m ²	16040 (51.7 %)	3707 (71%)	*
Nepakankamas fizinis aktyvumas	17259 (56.1%)	3174 (60%)	*
Nesubalansuota mityba	17797 (58.1%)	3334 (62.6%)	*
Metabolinis sindromas (MS)	20618 (67%)	4072 (78.7%)	*
Sumažėjusi DTL koncentracija	5080 (16.44%)	1190 (22.9%)	*
Padidėjusi Tg koncentracija	10793 (34.9%)	2309 (44%)	*
MTL (>2,6 mmol/l)	27479 (89%)	4653 (88.6%)	0.85

*Statistiškai reikšmingas skirtumas: <0.05 Santrumpos: KMI—kūno masės indeksas; EKG – klektrokardiograma; KS – kairysis skilvelis; MTL – mažo tankio lipoproteinas; DTL – didelio tankio lipoproteinas; T – trigliceridų koncentracija; GH – gydoma hipertenzija; TRH – tariama rezistentiška hipertenzija.

7.3 Vyrų arterinės hipertenzijos ir kardiovaskulinių veiksnių dažnio analizė

Iš viso išanalizuoti 50678 vyrų grupės duomenys. Į lyginamąją analizę buvo įtraukti 13 393 vyrai, atitinkantys gydomos hipertenzijos ir tariamos rezistentiškos hipertenzijos kriterijus. Vyrų grupės analizė buvo atlikta iš duomenų, surinktų 2009-2019 metų laikotarpiu. Iš tirtos populiacijos 47 %



4 pav. Hipertenzijos paplitimas vyrų grupėje

(n=24 531) turėjo arterinės hipertenzijos diagnozę. Tiriamos rezistentiškos hipertenzijos paplitimas gydomų, hipertenzija sergančių pacientų grupėje buvo 9,9 %. (4 pav.)

Vidutinis amžius, KMI ir liemens apimtis buvo didesnė tariamos rezistentiškos hipertenzijos grupėje. Bendrojo cholesterolio ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos reikšmingai nesiskyrė tarp grupių. Kitos tiriamosios imties charakteristikos pateiktos 3 lentelėje.

3 lentelė. Bendros imčių charakteristikos vyrų grupėje

	GH (n = 12059) Vidurkis ± SN	TRH (n = 1334) Vidurkis ± SN	GH vs TRH p
Amžius (metai)	47.7 ± 4.34	48.4 ± 4.19	*
KMI (kg/m ²)	30.3 ± 5.07	32.8 ± 5.57	*
Liemens apimtis (cm)	103 ± 12.9	109 ± 13.3	*
sAKS (mm Hg)	143 ± 15.7	151 ± 17.1	*
dAKS (mm Hg)	88.2 ± 10.0	92.4 ± 10.4	*
Pulsas (k/m)	73.0 ± 9.29	73.9 ± 9.39	0.007
Gliukozės konc. nevalgius (mmol/L)	5.83 ± 1.61	6.12 ± 1.74	*
BCh (mmol/L)	5.93 ± 1.24	5.98 ± 1.22	0.713
MTL (mmol/L)	3.77 ± 1.06	3.80 ± 1.05	0.848
DTL (mmol/L)	1.33 ± 0.42	1.26 ± 0.36	*
Tg (mmol/L)	2.04 ± 1.64	2.32 ± 1.82	*

*Statistiškai reikšmingas skirtumas: <0.001 Santrumpos: KMI—kūno masės indeksas; sAKS – sistolinis arterinis kraujo spaudimas; dAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas; HR – širdies ritmas; BCh – bendras cholesterolis; MTL – mažo tankio lipoproteinas; DTL – didelio tankio lipoproteinas; Tg – trigliceridų koncentracija; GH – gydoma hipertenzija; TRH – tariama rezistentiška hipertenzija.

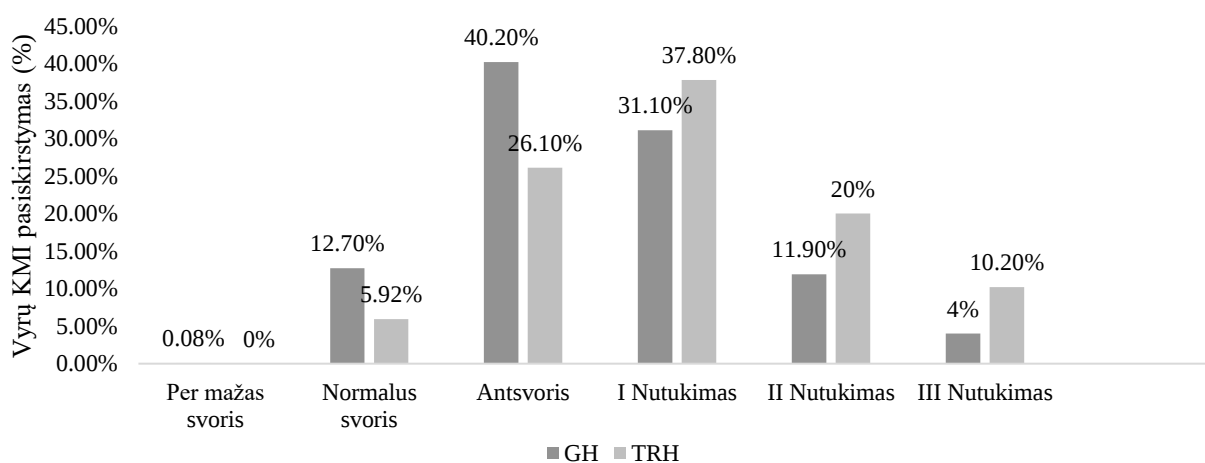
Dislipidemija buvo dažniausias širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys tiek gydomos hipertenzijos, tiek tariamos rezistentiškos hipertenzijos grupėse (atitinkamai 94,1 % ir 95,5 %). Vyrai, priklausantys tariamos rezistentiškos hipertenzijos grupei, reikšmingai dažniau turėjo cukrinį diabetą (25,9 % (n = 346) vs. 18,5 % (n = 2227); p < 0,001), metabolinį sindromą (75,3 % (n = 1005) vs. 66,3 % (n = 7996); p < 0,001), kairiojo skilvelio hipertrofiją (59,4 % (n = 792) vs. 43,1 % (n = 5202); p < 0,001), nesubalansuotą mitybą (74,9 % (n = 999) vs. 68,3 % (n = 8232); p < 0,001) ir nepakankamą fizinį aktyvumą (63,6 % (n = 849) vs. 55,9 % (n = 6736); p < 0,001). DTL ir Tg koncentracijos buvo vertinamos pagal metabolinio sindromo kriterijus. Sumažėjusi MTL koncentracija buvo nežymiai didesnė gydomos hipertenzijos grupėje (45,4 % (n = 5477) vs. 45,2 % (n = 603); p = 0,903), tačiau padidėjusi trigliceridų koncentracija buvo dažnesnė TRH grupėje (61,2 % (n = 7378) vs. 66,6 % (n = 889); p < 0,001). Rūkymas ir šeiminė ankstyvos išeminės širdies ligos anamnezė gydomos hipertenzijos grupėje buvo nežymiai dažnesni (4 lentelė).

4 lentelė. Kardiovaskulinių rizikos veiksnių paplitimas TRH ir GH grupėse

	GH (n= 12,059)	TRH (n= 1,334)	GH vs TRH
	Skaičius (%)	Skaičius (%)	p
I arba II tipo diabetas anamnezėje	2227 (18.5%)	346 (25.9%)	*
Rūkymas	4187 (34.7%)	442 (33.1%)	0.26
Šeiminė ankstyvos išeminės širdies ligos anamnezė	3618 (30.0%)	399 (29.9%)	0.878
KMI>30 kg/m ²	5673 (47.0%)	907 (68.0%)	*
Dislipidemija	11348 (94.1%)	1274 (95.5%)	0.048
Nepakankamas fizinis aktyvumas	6736 (55.9%)	849 (63.6%)	*
Nesubalansuota mityba	8232 (68.3%)	999 (74.9%)	*
EKG pakitimai: KS hipertrofija	5202 (43.1%)	792 (59.4%)	*
Metabolinis sindromas (MS)	7996 (66.3%)	1005 (75.3%)	*
Sumažėjusi DTL koncentracija	5477 (45.4%)	603 (45.2%)	0.903
Padidėjusi Tg konc.	7378 (61.2%)	889 (66.6%)	*
Padidėjusi MTL konc.	9319 (77.3%)	1058 (79.3%)	0.134
Sėkmingas hipertenzijos gydymas	3426 (28.4%)	101 (7.57%)	*

*Statistiškai reikšmingas skirtumas: <0.001 Santrumpos: KMI—kūno masės indeksas; EKG – elektrokardiograma; KS – kairysis skilvelis; MTL – mažo tankio lipoproteinas; DTL – didelio tankio lipoproteinas; T – trigliceridų koncentracija; GH – gydoma hipertenzija; TRH – tariama rezistentiška hipertenzija.

Suskirsčius KMI į grupes, tariamos rezistentiškos hipertenzijos grupėje buvo dvigubai daugiau vyrų, priklausančių 2 ir 3 laipsnio nutukimui, tuo tarpu atsvorį turinčių asmenų dalis buvo reikšmingai didesnė hipertenzijos grupėje. Apskritai, vyrų, kurių KMI rodė per mažą svorį, buvo mažiausiai. Tariamos gydymui atsparios hipertenzijos grupėje nebuvo nė vieno nepakankamo svorio vyro, o gydomos hipertenzijos grupėje tik 10 vyrų turėjo per mažą svorį, tai sudarė 0,08 % analizuotos GH populiacijos.



5 pav. KMI variacija gydomos hipertenzijos (GH) ir tariamos rezistentiškos hipertenzijos (TRH) grupėse

7.4 Hipertenzijos korekcija ir susiję rizikos veiksniai

Tariama rezistentiška hipertenzija sergančių žmonių hipertenzijos korekcijos dažnis buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su gydomos hipertenzijos grupe (7,57 % (n = 101) vs. 28,4 % (n = 3426); p<0,001). Kardiovaskulinių rizikos veiksnių analizė tarp koreguotos ir nekoreguotos TRH grupių parodė, kad 11 iš 12 analizuotų rizikos veiksnių neturėjo statistiškai reikšmingų skirtumų. Tik padidėjusi mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL) koncentracija buvo dažnesnė nesėkmingo gydymo grupėje, lyginant su sėkmingai valdoma TRH grupe (5 lentelė).

5 lentelė. Kardiovaskulinių rizikos veiksnių paplitimas ir hipertenzijos korekcija TRH grupėje

	Nepasiekta hipertenzijos korekcija (n=1233) Skaičius (%)	Pasiekta hipertenzijos korekcija (n=101) Skaičius (%)	Nepasiekta vs. Pasiekta p
I arba II tipo diabetas anamnezėje	318 (25.8%)	28 (27.7%)	0.758
Rūkymas	409 (33.2%)	33 (32.7%)	1
Šeiminė ankstyvos išeminės širdies ligos anamnezė	369 (29.9%)	30 (29.7%)	0.957
KMI>30 kg/m ²	842 (68.3%)	65 (64.4%)	0.482
Dislipidemija	1178 (95.5%)	96 (95%)	0.801
Nepakankamas fizinis aktyvumas	785 (63.7%)	64 (63.4%)	1
Nesubalansuota mityba	927 (75.2%)	72 (71.3%)	0.454
EKG pakitimai: KS hipertrofija	739 (59.9%)	53 (52.5%)	0.173
Metabolinis sindromas (MS)	548 (44.4%)	80 (79.2%)	0.413
Sumažėjusi DTL koncentracija	5477 (45.4%)	55 (54.5%)	0.066
Padidėjusi Tg koncentracija	822 (66.7%)	67 (66.3%)	1
Padidėjusi MTL konc.	988 (80.1%)	70 (69.3%)	0.014

Santrumpos: KMI—Kūno masės indeksas; EKG – Elektrokardiograma; KS – Kairysis skilvelis; MTL – mažo tankio lipoproteinas; DTL – Didelio tankio lipoproteinas; T – trigliceridų koncentracija; GH – Gydoma hipertenzija; TRH – tariama rezistentiška hipertenzija.

Gydoma hipertenzija sergančių vyrų populiacijoje gydymo sėkmė buvo žymiai didesnė. Visi tirti kardiovaskuliniai rizikos veiksniai buvo dažnesni nekoreguotos hipertenzijos grupėje. Rūkymas (36 % (n = 3556) vs. 30,4 % (n = 1073); p<0,001), padidėjęs KMI (52,1 % (n = 5140) vs. 40,8 % (n = 1440); p<0,001), nepakankamas fizinis aktyvumas (57,8 % (n = 5703) vs. 53,4 % (n = 1882); p<0,001), nesubalansuota mityba (71 % (n = 7002) vs. 63,2 % (n = 2229); p<0,001), EKG pokyčiai (47,5 % (n = 4686) vs. 37,1 % (n = 1308); p<0,001) ir metabolinis sindromas (68 % (n = 6711) vs. 64,9 % (n = 2290); p<0,001) buvo stipriai susiję su nepakankama kraujospūdžio kontrole. Kita vertus, diabetas, dislipidemija ir padidėjusi MTL-C koncentracija mažiau skyrėsi tarp grupių. Ankstyvos

išeminės širdies ligos šeiminė anamnezė neturėjo reikšmingo skirtumo tarp sėkmingai gydytų pacientų ir tų, kuriems nepavyko pasiekti normotenzijos (6 lentelė).

6 lentelė. Kardiovaskulinių rizikos veiksnių paplitimas ir hipertenzijos korekcija GH grupėje

	Nepasiekta hipertenzijos korekcija (n=9866)	Pasiekta hipertenzijos korekcija (n=3527)	Nepasiekta vs. Pasiekta
	Skaičius (%)	Skaičius (%)	p
I arba II tipo diabetas anamnezėje	1939 (19.7%)	634 (18.0%)	0.032
Rūkymas	3556 (36.0%)	1073 (30.4%)	*
Šeiminė ankstyvos išeminės širdies ligos anamnezė	1685 (17.1%)	591 (16.8%)	0.239
KMI>30 kg/m ²	5140 (52.1%)	1440 (40.8%)	*
Dislipidemija	9325 (94.5%)	3297 (93.5%)	0.026
Nepakankamas fizinis aktyvumas	5703 (57.8%)	1882 (53.4%)	*
Nesubalansuota mityba	7002 (71.0%)	2229 (63.2%)	*
EKG pakitimai: KS hipertrofija	4686 (47.5%)	1308 (37.1%)	*
Metabolinis sindromas (MS)	6711 (68.0%)	2290 (64.9%)	0.001
Sumažėjusi DTL koncentracija	4384 (44.4%)	1696 (48.1%)	*
Padidėjusi Tg koncentracija	6143 (62.3%)	2124 (60.2%)	0.034
Padidėjusi MTL konc.	7692 (78.0%)	2685 (76.1%)	0.026

*Statistiškai reikšmingas skirtumas: <0.001 Santrumpos: KMI—Kūno masės indeksas; EKG – Elektrokardiograma; KS – Kairysis skilvelis; MTL – mažo tankio lipoproteinas; DTL – Didelio tankio lipoproteinas; T – trigliceridų koncentracija; GH – Gydoma hipertenzija; TRH – tariama rezistentiška hipertenzija.

8 REZULTATŲ APTARIMAS

Apibendrinus 2009–2022 m. laikotarpio duomenis paaiškėjo, kad tariamos rezistentiškos hipertenzijos paplitimas hipertenzija sergančių vyrų populiacijoje siekė 11,7 %, o moterų grupėje šis skaičius buvo didesnis ir siekė 14,4 %. Neseniai atliktoje meta-analizėje, kurioje buvo įvertinta 3,2 mln. pacientų visame pasaulyje, nustatyta, kad TRH siekė 14,7 % (16). Šiek tiek didesnis tariamos rezistentiškos hipertenzijos paplitimas buvo Amerikos populiacijoje, kur sudarė 17,7 % visos gydomų, hipertenzija sergančių žmonių populiacijos (82). Šis sąlyginai didelis TRH paplitimas gali būti susijęs su dideliu pseudorezistentiškos hipertenzijos dažniu ir nepakankamu naudojamų diagnostinių tyrimų kiekiu,

norint atskirti TRH nuo kitų hipertenzijos potipių. Lyginant tikros ir tariamos rezistentiškos hipertenzijos diagnostikos dažnius, tikroji rezistentiška hipertenzija diagnozuojama rečiau nei TRH. Pavyzdžiui, Kinijoje atliktas aprašomasis tyrimas nustatė, kad tikrosios atsparios arterinės hipertenzijos paplitimas siekia tik apie 7,43 % gydomos populiacijos (83). Panašūs duomenys buvo pateikti dviejų kohortų palyginamajame tyrime atliktame Jungtinėse Karalystėse, kuriame nustatyta, kad tikrosios RHT paplitimas yra mažesnis nei 6,5 % iš gydomų hipertenzija sergančių pacientų (84).

8.1 Kardiovaskulinių rizikos veiksnių analizė TRH ir GH sergančių vyrų ir moterų grupėse

Dislipidemija buvo dažniausias širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys vyrų tarpe, gydomos hipertenzijos ir tariamos rezistentiškos grupėse. Padidėjusios MTL koncentracijos paplitimas GH grupėje siekė 77,3 %, o TRH grupėje – 79,3 % vyrų populiacijoje. Moterų GH ir TRH grupėse dažniausias kardiovaskulinės rizikos veiksnys taip pat buvo padidėjusi MTL koncentracija, kurios paplitimas buvo daugiau nei 87 %. Šie du kardiovaskulinės rizikos faktoriai (dislipidemija ir MTL konc. padidėjimas) buvo labiausiai paplitę tarp tiriamų grupių, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Hipertenzija ir dislipidemija yra nepriklausomi širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniai, kurie skatina intensyvią arterijų sienelių remodeliaciją, didina oksidacinį stresą ir subendotelinį lipidų kaupimąsi. Tai lemia spartesnę aterosklerozės raidą ir hipertenzijos sukeltą organų pažeidimą (85). Be to, daugiau nei 20000 pacientų įtraukęs epidemiologinis tyrimas Kinijoje lygino žmonių mirtingumo nuo aterosklerozinės širdies ligos (AŠL) rodiklius ir jų sąsają su MTL koncentracija. Grupės sudarė žmonės turintys skirtingas MTL koncentracijas: <1,8 mmol/L; 1,8-2,6 mmol/L; 2,6-3,3 mmol/L; 3,3-4,1 mmol/L ir >4.1 mmol/L. 20 metų mirtingumas nuo AŠL buvo rečiausias mažiausią MTL koncentraciją turinčių žmonių tarpe, tuo tarpu didžiausią mirtingumą nuo AŠL turėjo žmonės, priskirti (MTL 3,3 - 4,1 mmol/L) ir (MTL >4.1 mmol/L) grupėms. Didžiausias pavojaus santykis (angl. Hazard ratio) buvo 1.53 (MTL >4.1 mmol/L) grupėje lyginant su <1,8 mmol/L (86). Šie duomenys rodo, kad prasčiausią MTL kontrolę turintys pacientai turi reikšmingai didesnę riziką sirgti AŠL. Mūsų tyrime nebuvo analizuotos mirtingumo ir MTL koncentracijos sąsajos, tačiau buvo nustatytas padidėjęs MTL koncentracijos (>2.6 mmol/l) dažnis moterų ir vyrų GH ir TRH grupėse, kuris siekė daugiau kaip 75 proc. tirtos populiacijos.

Mūsų tyrime dalyviai buvo priskirti fiziškai neaktyvių grupei, jei dalyvavo sportinėje veikloje rečiau nei tris kartus per savaitę po 40 minučių. Lyginant GH ir TRH grupes, nepakankamas fizinis aktyvumas buvo reikšmingai dažnesnis tariamos rezistentiškos hipertenzijos grupėje – 63,6 % (vyrų tarpe) ir 60 % (moterų tarpe). Panašūs rezultatai buvo užfiksuoti REGARDS tyrime, kuriame pasyvaus gyvenimo būdo veiksnių paplitimas TRH grupėje viršijo 55 % (87). Analizuodami aktyvios fizinės veiklos potencialą hipertenzijos gydyme Ozemek ir kt. nustatė, kad 90–150 minučių per savaitę aerobiniai užsiėmimai, kai širdies susitraukimų dažnio rezervas siekia 65–75 %, gali

sumažinti sistolinį kraujospūdį 5–8 mmHg hipertenzija sergantiems pacientams (88). Kita trijų randomizuotų klinikinių tyrimų meta-analizė parodė, kad reguliarūs fiziniai pratimai (8–12 savaitių, trijų užsiėmimų per savaitę režimu) reikšmingai sumažina 24 val. kraujospūdį (–9,9 mmHg sistoliniam ir –5 mmHg diastoliniam kraujospūdžiui), o paciento kraujo spaudimas, matuojamas namuose, sumažėja dar ryškiau (–11,7 mmHg sistoliniam ir –7,4 mmHg diastoliniam kraujospūdžiui) (89). Deja, Mūsų atliktame tyrime kraujospūdžio skirtumas tarp GH ir TRH grupių nebuvo vertinamas, tačiau nepakankamo fizinio aktyvumo paplitimo skirtumas tarp grupių buvo reikšmingas ir vyrų ir moterų grupėse.

Nesubalansuota mityba buvo statistiškai reikšmingai dažnesnė tariamose rezistentiškos hipertenzijos grupėje lyginant su gydoma hipertenzija sergančiais pacientais vyrų ir moterų grupėse. Naujas randomizuotas klinikinis TRIUMPH (Lifestyle modification for resistant hypertension) tyrimas parodė pacientų švietimo apie sveiką gyvenseną svarbą. Jame buvo lyginamos dvi pacientų švietimo taktikos ir jų poveikis mažinant arterinį kraujo spaudimą rezistencine hipertenzija sergančių žmonių tarpe. Intensyvios priežiūros grupėje pacientai gavo treniruočių planą, kurio turėjo laikytis, pagal DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) planą sudarytą patiekalų meniu su sumažintu druskos ir kalorijų kiekiu, taip pat paskirta svorį mažinanti dieta. Įprastą patarimą gavusių žmonių grupė turėjo vienos valandos trukmės seminarą apie sveikos gyvensenos svarbą mažinant kraujo spaudimą. Intensyvaus pacientų švietimo grupėje sistolinis kraujospūdis klinikoje sumažėjo daugiau nei įprastos priežiūros grupėje (–12,5 mmHg vs. –7,1 mmHg; $p = 0,05$), o 24 val. matuoto kraujospūdžio mažėjimas buvo dar ryškesnis (–7,0 mmHg vs. –0,3 mmHg; $p = 0,001$) (90). Be to, kitoje randomizuotų tyrimų meta-analizėje nustatyta, kad DASH dieta (sumažintas gyvūninių riebalų ir natrio kiekis bei padidintas augalinės kilmės maisto vartojimas) lėmė tiek sistolinio, tiek diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą, palyginus su kontroline dieta (vidutiniai skirtumai: –3,2 mmHg sistoliniam; $p < 0,001$ ir –2,5 mmHg diastoliniam spaudimui; $p < 0,001$). (91)

Rūkymo paplitimas tiriamose RH ir GH populiacijose statistiškai reikšmingai nesiskyrė, tačiau rūkančių vyrų buvo žymiai daugiau nei rūkančių moterų (RH: 33.1% GH: 34.7% - vyrų grupėje; RH: 9.5% GH: 9.8% - moterų grupėje). Rūkymas yra vienas iš svarbiausių modifikuojamų kardiovaskulinių veiksnių, kuris didina arterinį kraujospūdį, sukelia arterijų pažeidimą ir širdies raumens hipertrofiją (92). Dar 1980-aisiais atrastas sąsajas tarp kardiovaskulinių ligų išsivystymo ir rūkymo pagrindžia ir naujausių meta-analizių duomenys. J. T. Chang ir kt atliktoje meta-analizėje rado mažesnę širdies ir kraujagyslių ligų riziką tiems, kurie sumažino rūkomų cigarečių kiekį nuo (≥ 15 –20) iki (< 10) santykinė rizika = 0,78 (Angl. relative risk) (93). Kitas tyrimas tyrė rūkančių, nerūkančių ir sumažinusių rūkymo dažnį pacientų sąsajas su mirties nuo kardiovaskulinio įvykio rizika. Metę rūkyti turėjo statistiškai mažesnę riziką mirti nuo kardiovaskulinio įvykio nei rūkantys

pacientai (94). Mūsų analizuoti rūkančių žmonių dažnio rezultatai yra panašūs į kitų šalių organizuotų epidemiologinių tyrimų duomenis. Izraelyje vykdyta RH sergančių žmonių kardiovaskulinių veiksnių analizė parodė, kad rūkančių žmonių procentas taip pat nesiskiria tarp kontroliuojamos hipertenzijos ir TRH grupių (31 %, 31.7 %, atitinkamai) (95). Tas pats tyrimas nustatė, kad cukrinio diabeto paplitimas buvo beveik dvigubai didesnis rezistentiškos hipertenzijos grupėje palyginus su gydoma hipertenzija (69.9% ir 37.7%, atitinkamai $p < 0.001$) (95). Mūsų atliktame tyrime sergamumas cukriniu diabetu skyrėsi tarp GH ir TRH grupių, tačiau tokio didelio skirtumo nefiksuota (GH: 16% TRH: 25.1% -moterų grupėje; GH: 18.5% TRH: 25.9% -vyrų grupėje, $p = 0.001$).

8.2 GH ir TRH korekcijos ir kardiovaskulinių rizikos veiksnių analizė

Lyginant padidėjusios MTL koncentracijos paplitimą tarp sėkmingai gydytos TRH ir atsparios hipertenzijos grupių, pastebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas (atitinkamai 69,3 % ir 80,1 %; $p = 0,014$). Panašūs rezultatai buvo užfiksuoti didelės apimties Ispanijos kohortų lyginamajame tyrime. De la Sierra ir kt. nustatė, kad asmenys, kurių hipertenzija buvo kontroliuojama, turėjo žymiai mažiau širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių (diabeto, dislipidemijos, sutrikusios inkstų funkcijos, mikroalbuminurijos, kairiojo skilvelio hipertrofijos) nei gydomos tačiau atsparios hipertenzijos grupės pacientai (96).

Padidėjęs KMI, diabetas ir metabolinis sindromas buvo dažnesni tarp asmenų, sergančių nekoreguota hipertenzija, palyginus su koreguotos hipertenzijos grupe. Oliveras ir kt. paskelbtoje meta-analizėje buvo pateikti panašūs rezultatai. Visose atsparios hipertenzijos grupėse KMI ir diabeto paplitimas buvo didesnis nei tarp kontroliuojamos hipertenzijos pacientų, o metabolinio sindromo paplitimas atsparios hipertenzijos grupėje buvo beveik dvigubai didesnis nei kontroliuojamos hipertenzijos grupėje (71,1 % vs. 39,5 %; $p < 0,001$) (97). Kitoje suaugusių pacientų duomenų analizėje, tiriančioje rezistentiškos hipertenzijos paplitimą amerikiečių populiacijoje, pateikti panašūs duomenys. Surasta, jog suaugusieji, sergantys rezistentiška hipertenzijos forma, buvo vyresni, ir turėjo didesnę kūno masės indeksą lyginant su kontroliuojamos hipertenzijos grupe ($p < 0,001$). Taip pat RH grupėje esantys pacientai dažniau turėjo sutrikusią inkstų funkciją ir ligos istorijoje nurodytą koronarinę širdies ligą, širdies nepakankamumą, insultą bei cukrinį diabetą (17).

9 TYRIMO PRIVALUMAI

1. Tyrime analizuoti nauji duomenys apie vidutinio amžiaus hipertenzija ir tariama rezistentiška hipertenzija sergančius Lietuvos žmones. Ištirtas kardiovaskulinių rizikos veiksnių dažnis, didelę/vidutinę kardiovaskulinę riziką turinčių žmonių populiacijoje.
2. Tyrime dalyvavo virš 90 procentų pirminės sveikatos priežiūros centrų, kurių pateikti duomenys atspindėjo reikšmingą dalį Lietuvos populiacijos. Tyrime analizuotas didelis duomenų keikis siaurose demografinėse ribose (n= 49,446).
3. Rasti reikšmingi skirtumai tarp tiriamų hipertenzijos grupių, kurie padeda suprasti tariama rezistentiška hipertenzija sergančio paciento gretutinių ligų profilį.

10 TYRIMO TRŪKUMAI

1. Vaistų vartojimo, fizinės veiklos, mitybos ir rūkymo duomenys buvo surinkti apklausos būdu. Nebuvo naudojami papildomi objektyvūs testai siekiant sumažinti paciento šališkumo riziką.
2. Kai kurie asmenys galėjo būti klaidingai priskirti į tariamos rezistentiškos hipertenzijos grupę, dėl „balto chalato“ fenomeno, nes apie taikytą 24 valandų kraujospūdžio stebėjimą, arba paskirtą ambulatorinį paciento kraujospūdžio matavimąsi duomenų nepavyko gauti.
3. Tai buvo retrospektyvinis tyrimas, analizavęs gydoma hipertenzija ir tariamai rezistentiška hipertenzija sirgusius žmones 2009-2022 metų laikotarpiu.

11 IŠVADOS

1. Tariama rezistentiška hipertenzija sirgo šiek tiek daugiau nei kas dešimtas vyras, o moterų, sergančių tariama rezistentiška hipertenzija, skaičius nesiekė penkiolikos procentų 2009-2022 metų laikotarpiu.
2. Gydomos hipertenzijos ir tariamos rezistentiškos hipertenzijos grupėse dažniausi kardiovaskulinės rizikos veiksniai buvo dislipidemija ir padidėjusi mažo tankio lipoproteinų koncentracija. Tariamos rezistentiškos hipertenzijos grupėje pastebėtas reikšmingai didesnis mažo fizinio aktyvumo, nesubalansuotos mitybos, metabolinio sindromo ir nutukimo dažnis.
3. Sėkmingas hipertenzijos gydymas pasiektas trečdaliui vyrų kai tariamos rezistentiškos hipertenzijos grupėje korekciją pasiekė mažiau nei vienas iš dešimt pacientų.

4. Koreguotos hipertenzijos grupėje nutukimo, rūkymo, nepakankamo fizinio aktyvumo, prastos mitybos ir metabolinio sindromo dažnis buvo reikšmingai mažesnis palyginus su nekoreguotos hipertenzijos grupe. Koreguotos tarios rezistentiškos hipertenzijos grupėje statistiškai reikšmingai mažiau pacientų turėjo padidintą mažo tankio lipoproteinų koncentraciją lyginant su nekoreguotos tarios rezistentiškos hipertenzijos grupe.

12 REKOMENDACIJOS

1. Mažiausiai vienas iš dešimt vidutinio amžiaus, hipertenzija sergančių, žmonių turi tariamą rezistentišką hipertenziją, todėl kasdieninėje klinikinėje praktikoje reikalingi dažni ir kartotiniai arterinio kraujospūdžio matavimai, norint laiku diagnozuoti ligą.
2. Hipertenzija ir tarama rezistentiška hipertenzija sergantys žmonės turi daug gretutinių susirgimų, kurie prisideda prie lėtinės kraujagyslių bei organų taikinių pažaidos ir didina mirties nuo kardiovaskulinio įvykio riziką. Nustačius hipertenziją, būtina ištirti pacientą dėl diabeto, metabolinio sindromo, dislipidemijos ir kitų kardiovaskulinių rizikos veiksnių.
3. Atlikus išsamų paciento ištyrimą būtina pradėti hipertenzijos ir kartu esamų kardiovaskulinių rizikos veiksnių gydymą. Taip pat edukuoti pacientus ir skatinti įsitraukti į gyvensenos korekcijos programas, efektyvesnei modifikuojamų kardiovaskulinių rizikos veiksnių korekcijai užtikrinti.

13 LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet Lond Engl*. 2021 Sep 11;398(10304):957–80.
2. Hunter PG, Chapman FA, Dhaun N. Hypertension: Current trends and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021 [cited 2025 Mar 18];87(10):3721–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.14825>
3. Bakris GL, Weber MA. Overview of the Evolution of Hypertension: From Ancient Chinese Emperors to Today. *Hypertension* [Internet]. 2024 Apr [cited 2025 Mar 18];81(4):717–26. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.21953>
4. Franklin D. Roosevelt. In: *Wikipedia* [Internet]. 2025 [cited 2025 Mar 18]. Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Franklin_D._Roosevelt&oldid=1281072461

5. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet Lond Engl*. 2014 Mar 15;383(9921):999–1008.
6. U.S. Congress. Senate. Committee on Health, Education, Labor and Pensions. 1948. The National Heart Act of 1948. 80th Congress, 2nd Session. S. Rep. 2215.
7. Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2019 Nov [cited 2025 Mar 18];16(11):687–98. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41569-019-0202-5>
8. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983 May;67(5):968–77.
9. Dzau VJ, Balatbat CA. Future of Hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2019 Sep;74(3):450–7.
10. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl*. 2017 Sep 16;390(10100):1345–422.
11. Sveikatos statistikos leidiniai [Internet]. [cited 2025 Mar 14]. Available from: <https://www.hi.lt/sveikatos-statistikos-leidiniai/>
12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Donald E. Casey J, 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* [Internet]. 2018 Jun [cited 2025 Mar 18]; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>
13. null null. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Nov 26 [cited 2025 Mar 14];373(22):2103–16. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1511939>
14. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024 Oct 7;45(38):3912–4018.
15. Lamirault G, Artifoni M, Daniel M, Barber-Chamoux N, Nantes University Hospital Working Group On Hypertension null. Resistant Hypertension: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):61–72.
16. 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 Br Card Soc*. 2019 Jan;105(2):98–105.
17. Persell SD. Prevalence of Resistant Hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension* [Internet]. 2011 Jun [cited 2025 Mar 16];57(6):1076–80. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.170308>

18. Oliveras A, de la Sierra A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2014 Apr [cited 2024 Sep 12];28(4):213–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/jhh201377>
19. 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 Int* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Jul 13];88(3):622–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2157171615322097>
20. Hall, J. E. (2011). *Guyton and hall textbook of medical physiology* (12th ed.). W B Saunders.
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. PAGE IH. PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1949 Jun 4 [cited 2025 Oct 1];140(5):451–8. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1949.02900400005002>
23. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension. *Circ Res* [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2025 Jan 10];128(7):847–63. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.121.318082>
24. McCance, K.L. and Huether, S.E. (2019) *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children*. 8th Edition, Elsevier, Amsterdam.
25. Wink J, van Delft R, Notenboom RGE, Wouters PF, DeRuiter MC, Plevier JWM, et al. Human adult cardiac autonomic innervation: Controversies in anatomical knowledge and relevance for cardiac neuromodulation. *Auton Neurosci* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Jan 14];227:102674. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1566070220301089>
26. Esler M, Lambert E, Schlaich M. Point: Chronic activation of the sympathetic nervous system is the dominant contributor to systemic hypertension. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2010 Dec;109(6):1996–8; discussion 2016.
27. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1988 Jan;11(1):3–20.
28. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* [Internet]. 1989 Aug [cited 2025 Jan 30];14(2):177–83. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.hyp.14.2.177>
29. Castrop H, Höcherl K, Kurtz A, Schweda F, Todorov V, Wagner C. Physiology of kidney renin. *Physiol Rev*. 2010 Apr;90(2):607–73.
30. The role of the central nervous system in hypertension - PubMed [Internet]. [cited 2025 Jan 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10981074/>
31. Grassi G, Mark A, Esler M. THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM ALTERATIONS IN HUMAN HYPERTENSION. *Circ Res* [Internet]. 2015 Mar 13 [cited 2025

- Jan 20];116(6):976–90. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367954/>
32. DiBona GF. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Nov;279(5):R1517-1524.
 33. Voris HC. Thoracolumbar Sympathectomy for Hypertension. *Surg Clin North Am* [Internet]. 1955 Feb 1 [cited 2025 Feb 14];35(1):255–64. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039610916345030>
 34. Esler MD, Osborn JW, Schlaich MP. Sympathetic Pathophysiology in Hypertension Origins: The Path to Renal Denervation. *Hypertension* [Internet]. 2024 Jun [cited 2025 Jan 30];81(6):1194–205. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21715>
 35. 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 Lond Engl*. 2009 Apr 11;373(9671):1275–81.
 36. Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, Böhm M, Esler M, Schlaich M. Device-based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation*. 2011 Jan 18;123(2):209–15.
 37. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Böhm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet Lond Engl*. 2014 Feb 15;383(9917):622–9.
 38. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2010 Dec 4;376(9756):1903–9.
 39. 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. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Apr 10 [cited 2025 Feb 17];370(15):1393–401. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1402670>
 40. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, Leon MB, Rocha-Singh K, Townsend RR, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet Lond Engl*. 2022 Oct 22;400(10361):1405–16.
 41. Cluett JL, Blazek O, Brown AL, East C, Ferdinand KC, Fisher NDL, et al. Renal Denervation for the Treatment of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* [Internet]. 2024 Oct [cited 2025 Feb 17]; Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000240>
 42. Juknevičius V, Berūkštis A, Juknevičienė R, Jasiūnas E, Šerpytis P, Laucevičius A. Long-Term Effects of Renal Artery Denervation. *Medicina (Mex)* [Internet]. 2021 Jun 27 [cited 2025 Apr 18];57(7):662. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8305318/>

43. Juknevičius V. Rezistentiška arterinė hipertenzija sergančių pacientų įvertinimas koregavus medikamentinį gydymą bei po simpatinės inkstų arterijų denervacijos. Vilniaus universitetas, 2022.
44. Messerli FH, Bavishi C, Brguljan J, Burnier M, Dobner S, Elijovich F, et al. Renal denervation in the antihypertensive arsenal – knowns and known unknowns. *J Hypertens* [Internet]. 2022 Oct [cited 2025 Feb 17];40(10):1859. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/fulltext/2022/10000/renal_denervation_in_the_antihypertensive_arsenal.2.aspx
45. Lodewyckx E, Bergs J. Effectiveness of the modified Valsalva manoeuvre in adults with supraventricular tachycardia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med*. 2021 Dec 1;28(6):432–9.
46. Spiering W, Van Der Heyden J, Devireddy C, Foster MTI, Bates MC, Kroon AA. LB02.05: CONTROLLING AND LOWERING BLOOD PRESSURE WITH THE MOBIUSHD DEVICE: FIRST-IN-MAN RESULTS (CALM-FIM STUDY). *J Hypertens* [Internet]. 2015 Jun [cited 2025 Feb 20];33:e86. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2015/06001/LB02_05__CONTROLLING_AND__LOWERING_BLOOD_PRESSURE.233.aspx
47. Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, et al. Carotid Baroreceptor Stimulation, Sympathetic Activity, Baroreflex Function, and Blood Pressure in Hypertensive Patients. *Hypertension* [Internet]. 2010 Mar [cited 2025 Feb 20];55(3):619–26. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140665>
48. Baroreceptors in the carotid and hypertension—systematic review and meta-analysis of the effects of baroreflex activation therapy on blood pressure | *Nephrology Dialysis Transplantation* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2025 Feb 21]. Available from: https://academic.oup.com/ndt/article/33/9/1485/4609369?login=false#google_vignette
49. Sustained Reduction of Blood Pressure With Baroreceptor Activation Therapy | *Hypertension* [Internet]. [cited 2025 Feb 21]. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09086?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
50. Lohmeier TE, Hall JE. DEVICE-BASED NEUROMODULATION FOR RESISTANT HYPERTENSION THERAPY: TOO EARLY FOR PRIME TIME? *Circ Res* [Internet]. 2019 Mar 29 [cited 2025 Feb 21];124(7):1071–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6442942/>
51. Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J Hypertens*. 1994 Dec;12(12):1433–7.
52. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med*. 1987 Mar;16(2):235–51.
53. Wofford MR, Anderson DC, Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2001 Jul;14(7 Pt 1):694–8.

54. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Ertl AC, Chen KY, Byrne DW, et al. Autonomic contribution to blood pressure and metabolism in obesity. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2007 Jan;49(1):27–33.
55. Weyer C, Pratley RE, Snitker S, Spraul M, Ravussin E, Tataranni PA. Ethnic Differences in Insulinemia and Sympathetic Tone as Links Between Obesity and Blood Pressure. *Hypertension* [Internet]. 2000 Oct [cited 2025 Mar 6];36(4):531–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.hyp.36.4.531>
56. Tsuboi N, Okabayashi Y, Shimizu A, Yokoo T. The Renal Pathology of Obesity. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Mar 7];2(2):251–60. Available from: [https://www.kireports.org/article/S2468-0249\(17\)30008-6/fulltext](https://www.kireports.org/article/S2468-0249(17)30008-6/fulltext)
57. da Silva AA, Kuo JJ, Hall JE. Role of Hypothalamic Melanocortin 3/4-Receptors in Mediating Chronic Cardiovascular, Renal, and Metabolic Actions of Leptin. *Hypertension* [Internet]. 2004 Jun [cited 2025 Mar 7];43(6):1312–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.hyp.0000128421.23499.b9>
58. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2002 Feb;39(2 Pt 2):496–501.
59. Rajala MW, Qi Y, Patel HR, Takahashi N, Banerjee R, Pajvani UB, et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes*. 2004 Jul;53(7):1671–9.
60. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, Cardiovascular Function, and Hypertension. *Hypertension* [Internet]. 2008 Jan [cited 2025 Mar 7];51(1):8–14. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hypertensionaha.107.099424>
61. Lei X, Qiu S, Yang G, Wu Q. Adiponectin and metabolic cardiovascular diseases: Therapeutic opportunities and challenges. *Genes Dis* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Mar 7];10(4):1525–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304222002902>
62. Wysocka MB, Pietraszek-Gremplewicz K, Nowak D. The Role of Apelin in Cardiovascular Diseases, Obesity and Cancer. *Front Physiol* [Internet]. 2018 May 23 [cited 2025 Mar 7];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2018.00557/full>
63. Guessoum O, de Goes Martini A, Sequeira-Lopez MLS, Gomez RA. Deciphering the Identity of Renin Cells in Health and Disease. *Trends Mol Med*. 2021 Mar;27(3):280–92.
64. Bautista R, Manning R, Martinez F, Avila-Casado M del C, Soto V, Medina A, et al. Angiotensin II-dependent increased expression of Na⁺-glucose cotransporter in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Jan;286(1):F127–133.
65. Wilcox CS. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2020 Apr;75(4):894–901.
66. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, 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). *J Hypertens*. 2007 Jun;25(6):1105–87.

67. Durand H, Hayes P, Morrissey EC, Newell J, Casey M, Murphy AW, et al. Medication adherence among patients with apparent treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017 Dec;35(12):2346–57.
68. Galletti F, Barbato A, MINISAL-SIIA Study Group. Prevalence and determinants of resistant hypertension in a sample of patients followed in Italian hypertension centers: results from the MINISAL-SIIA study program. *J Hum Hypertens*. 2016 Nov;30(11):703–8.
69. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
70. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874–2071.
71. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, et al. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2012 Mar;59(3):564–71.
72. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Cuspidi C, Grassi G. White-Coat Hypertension: Pathophysiological and Clinical Aspects: Excellence Award for Hypertension Research 2020. *Hypertension [Internet]*. 2021 Dec [cited 2025 Mar 12];78(6):1677–88. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16489>
73. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2011 May;57(5):898–902.
74. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(4):e5641.
75. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, Oparil S, Calhoun D. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens [Internet]*. 2016 Jun 1 [cited 2024 Sep 15];10(6):493–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193317111630225X>
76. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J*. 2014 Dec 7;35(46):3304–12.
77. Rinkūnienė E, Petrulionytė E, Dženkevičiūtė V, Petrulionienė Ž, Senulytė A, Purnaitė R, et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Middle-Aged Lithuanian Men Based on Body Mass Index and Waist Circumference Group Results from the 2006–2016 Lithuanian High Cardiovascular Risk Prevention Program. *Medicina (Mex) [Internet]*. 2022 Nov 24 [cited 2024 Oct 13];58(12):1718. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9785174/>

78. Laucevicius, A., Kasiulevicius, V., Jatuzis, D., Petrulioniene, Z., Ryliskyte, L., Rinkuniene, E., ... & Slapikas, R. (2012). Lithuanian High Cardiovascular Risk (LitHiR) primary prevention programme-rationale and design. *Semin. Cardiovasc. Med*, 18(3).
79. A healthy lifestyle - WHO recommendations [Internet]. [cited 2025 Feb 24]. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>
80. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111–88.
81. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation* [Internet]. 2005 Oct 25 [cited 2024 Oct 29];112(17):e285–90. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169405>
82. Carey RM, Sakhuja S, Calhoun DA, Whelton PK, Muntner P. Prevalence of Apparent Treatment-Resistant Hypertension in the United States. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2019 Feb;73(2):424–31.
83. Chan KK, Chiang L, Choi CC, Li Y, Chen CX. Prevalence and associated risk factors of resistant hypertension among Chinese hypertensive patients in primary care setting. *BMC Prim Care*. 2024 Apr 19;25(1):120.
84. Sinnott SJ, Smeeth L, Williamson E, Douglas IJ. Trends for prevalence and incidence of resistant hypertension: population based cohort study in the UK 1995-2015. *BMJ*. 2017 Sep 22;358:j3984.
85. Dąbrowska E, Narkiewicz K. Hypertension and Dyslipidemia: the Two Partners in Endothelium-Related Crime. *Curr Atheroscler Rep*. 2023 Sep;25(9):605–12.
86. Zhang X, Liu J, Wang M, Qi Y, Sun J, Liu J, et al. Twenty-year epidemiologic study on LDL-C levels in relation to the risks of atherosclerotic event, hemorrhagic stroke, and cancer death among young and middle-aged population in China. *J Clin Lipidol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2025 Mar 16];12(5):1179-1189.e4. Available from: [https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874\(18\)30269-1/fulltext](https://www.lipidjournal.com/article/S1933-2874(18)30269-1/fulltext)
87. Shimbo D, Levitan EB, Booth JN, Calhoun DA, Judd SE, Lackland DT, et al. The contributions of unhealthy lifestyle factors to apparent resistant hypertension: findings from the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Hypertens*. 2013 Feb;31(2):370–6.
88. Ozemek C, Tiwari S, Sabbahi A, Carbone S, Lavie CJ. Impact of therapeutic lifestyle changes in resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(1):4–9.
89. Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Ruilope LM, Lucia A. Physical Exercise in Resistant Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 May 19 [cited 2024 Nov 4];9:893811. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9161026/>

90. Blumenthal JA, Hinderliter AL, Smith PJ, Mabe S, Watkins LL, Craighead L, et al. Effects of Lifestyle Modification on Patients With Resistant Hypertension: Results of the TRIUMPH Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2021 Oct 12;144(15):1212–26.
91. Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, Mihas CC, Dimitriadis KS, Sotiropoulou LI, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2020 Sep 1;11(5):1150–60.
92. Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2025 Apr 24];46(1):11–29. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062003000793>
93. Chang JT, Anic GM, Rostron BL, Tanwar M, Chang CM. Cigarette Smoking Reduction and Health Risks: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob*. 2021 Mar 19;23(4):635–42.
94. Jeong SM, Jeon KH, Shin DW, Han K, Kim D, Park SH, et al. Smoking cessation, but not reduction, reduces cardiovascular disease incidence. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Oct 21 [cited 2025 Apr 24];42(40):4141–53. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab578>
95. Weitzman D, Chodick G, Shalev V, Grossman C, Grossman E. Prevalence and Factors Associated With Resistant Hypertension in a Large Health Maintenance Organization in Israel. *Hypertension* [Internet]. 2014 Sep [cited 2025 Apr 24];64(3):501–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03718>
96. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens*. 2012;30(6):1211–1216. doi:10.1097/HJH.0b013e328353634e.
97. Oliveras A, de la Sierra A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014 Apr;28(4):213–7.

14 PRIEDAI

1 priedas. LitHiR programos paciento ištyrimo anketa.

PATVIRTINTA
LR Sveikatos apsaugos ministro
2008-12-09 d. įsak. Nr. V-1224

ASMENS ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGŲ RIZIKOS NUSTATYMO ANKETA		VERTINIMO DATA
TIRIAMOJO VARDAS, PAVARDĖ		LYTIS ☐ VYR. ☐ MOT.
GIMIMO DATA		AMŽIUS (METAIS)

Pacientas supažindintas su programos tikslais ir priemonėmis. Pacientas informuotas, kad visi programos įgyvendinimo metu apieji surinkti demografiniai, medicininiai duomenys ir atliktų tyrimų rezultatai liks konfidencialūs.

Lydintys lėtiniai susirgimai

Ankstesnės ir dabartinės ligos	Šiuo metu vartojami vaistai	Paros dozė

Rizikos veiksniai

Bendras rizikos veiksnių skaičius

Veiksniai	Nėra	Yra	
Arterinė hipertenzija ($\geq 140/90$ mmHg)	☐	YRA, NEGYDOMA ☐	YRA, GYDOMA ☐
Dislipidemija	☐	YRA, NEGYDOMA ☐	YRA, GYDOMA ☐
Cukrinis diabetas, arba gliukozės tolerancijos sutrikimas, arba alkio gliukozės sutrikimas	☐	YRA, NEGYDOMA ☐	YRA, GYDOMA ☐
Pilvinio tipo nutukimas (vyr. >102 cm, mot. >88 cm)	☐	YRA, NEGYDOMA ☐	YRA, GYDOMA ☐
Rūkymas	☐	RŪKO DABAR ☐ CIG. SK. PER D. STAŽAS METŲ	RŪKĖ ANKSČIAU ☐ METĖ PRIEŠ METUS
Nepakankamas fizinis aktyvumas	☐	YRA ☐	mažiau kaip 3 k. sav. po 45 min.
Nesubalansuota mityba	☐	YRA ☐	daug gyvul. riebalų, mažai daržovių
Šeiminė ŠKL ar ankstyvos mirties anamnezė	☐	YRA ☐	NEŽINOMA ☐
Šeiminė cukrinio diabeto anamnezė	☐	YRA ☐	NEŽINOMA ☐

Objektyvi būklė ir atlikti tyrimai

Ūgis	cm	Svoris	kg	Liemens apimtis	cm	KMI
AKS mmHg	/	ŠSD	k./min. AKS/ŠSD vidurkiai 3 matavimų kas 5 min. sėdint, po 10 min. poilsio			
Tyrimai/radiniai		Rezultatai/komentariai				
Gliukozė veniniame kraujyje (nevalgius 6-12 val.)		mmol/l jei gliukozės konc. nevalgius 5,6-7,0 mmol/l reikalingas GTT				
Gliukozės tolerancijos mėginys (jei reikalingas)		nevalgius	mmol/l	2 val. po 75 g gliukozės	mmol/l	
Lipidograma (nevalgius 8-12 val.)	B. cholest. mmol/l	DTL cholest. mmol/l	MTL cholest. mmol/l	trigliceridai mmol/l		
EKG (12 daravimų 25 mm/s)	☐ norma	☐ pakitimai: kairiojo skilvelio hipertrofija				
Metabolinis sindromas	☐ nėra	☐ yra	yra mažiausiai 3 požymiai iš 5 (NCEPATP.III)			
Bendras širdies ir kraujagyslių ligų rizikos vertinimas			% pagal SCORE			

Patvirtinu, kad buvau informuotas apie širdies ir kraujagyslių ligų profilaktikos priemones ir gavau patarimus kaip stiprinti ir išsaugoti sveikatą

PACIENTO VARDAS, PAVARDĖ	PARAŠAS	DATA
GYDYTOJO VARDAS, PAVARDĖ	PARAŠAS	DATA

2 priedas. Etikos komiteto leidimas

Mokslinio tyrimo atlikimui bioetikos komiteto leidimas nebuvo privalomas, nes baigiamajame darbe naudotas anksčiau surinktų, nuasmenintų duomenų rinkinys. Baigiamajame darbe naudoti duomenys surinkti iš aktyvaus biomedicininio tyrimo, Nr. 2022/9-1444-922.


VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2022 09 13 Nr. 2022/9-1444-922

Tyrimo pavadinimas:

Asmens širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių paplitimas ir jų tarpusavio koreliacija vidutinio amžiaus (40-65 metų) žmonių Lietuvos populiacijoje

Protokolo Nr.:	1
Versija:	1.8
Data:	2022 08 24
Informuoto asmens sutikimo forma:	atleidžiama nuo reikalavimo gauti asmens sutikimą
Pagrindinis tyrėjas:	Aleksandras Laucevičius
Istaigos pavadinimas:	VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
Adresas:	Santariškių g. 2, Vilnius
Leidimas galioja iki:	2027 12

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2022 m. rugsėjo 13 d. sprendimu (protokolas Nr. 2022/9)

Pirmininkas



doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Viešojo įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

3 priedas. Publikacijos „Clarivate Analytics Web of Science“ duomenų bazės leidiniuose, turinčiuose citavimo rodiklį:

Šileikienė, Vaida; Dženkevičiūtė, Vilma; Čypienė, Alma; Bublys, Martynas; Puronaitė, Roma; Badarienė, Jolita; Laucevičius, Aleksandras; Butkevičiūtė, Eglė; Rinkūnienė, Egidija. Cardiovascular risk factors in middle-aged Lithuanian men: a comparative study of an apparently resistant hypertension group // *Biomedicines*. Basel : MDPI. ISSN 2227-9059. 2025, vol. 13, iss. 2, art. no. 435, p. 1-11. DOI: 10.3390/biomedicines13020435. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [IF: 3,900; AIF: 4,533; IF/AIF: 0,860; Q1 (2023, InCites JCR SCIE)] [CiteScore: 5,20; SNIP: 0,814; SJR: 0,962; Q2 (2023, Scopus Sources)] [M.kr.: N 009, M 001] [Indėlis: 0,111]