

SPIRONOLAKTON U TERAPIJI REZISTENTNE HIPERTENZIJE

SPIRONOLACTON IN THE THERAPY OF RESISTANT HYPERTENSION

Maja Milošević¹,
Petar Otašević^{1,2}

¹ Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Petar Otašević

Klinika za kardiologiju, Institut za kardiovaskularne bolesti
„Dedinje“, Heroja Milana Tepića 1, Beograd, Srbija

potasevic@yahoo.com

Sažetak

Arterijska hipertenzija može biti i uzrok i posledica bubrežne disfunkcije. Procena postojanja oštećenja funkcije bubrega, određivanjem kreatinina i urata u serumu, kao i odnosa albumina i kreatinina u urinu, sastavni je deo dijagnostičkog algoritma za bolesnike sa arterijskom hipertenzijom. Glavni postulati lečenja hipertenzije kod bolesnika sa bubrežnom disfunkcijom, bez obzira na postojanje dijabetesa melitusa, uključuju dobru kontrolu krvnog pritiska i smanjenje proteinurije. Atenuacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima i blokatorima tipa 1 receptora za angiotenzin II (sartanima) usporava oštećenje bubrežne funkcije kod dijabetesne i hipertenzivne nefropatije. Međutim, njihova istovremena primena je kontraindikovana, jer ne dovodi do smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta, a povećava rizik hipotenzije, hiperkalemije i neželjenih renalnih ishoda.

U ovom preglednom članku, na praktičan način, sumiramo najvažnije aspekte ranog otkrivanja i lečenja bubrežnog oštećenja kod bolesnika sa hipertenzijom, sa posebnim osvrtom na značaj nefroprotektivnih efekata sartana.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, sartani, nefroprotekcija, mikroalbuminurija

Prevalenca

Arterijska hipertenzija (AH) je najčešća hronična nezaražna bolest, a nedavni podaci pokazuju da se broj osoba starosti 30–79 godina sa hipertenzijom udvostručio od 1990. do 2019. godine¹. Među ženskom hipertenzivnom populacijom adekvatna dijagnoza je postavljena kod svega 59% pacijentkinja, 47% pacijentkinja ima propisanu terapiju, dok 24%, iako su lečene, i dalje imaju neadekvatnu kontrolu krvnog pritiska (Slika 1)¹. Među pacijentima muškog pola sa arterijskom hipertenzijom 49% ima adekvatnu dijagnozu. Samo 38% svih pacijenata ima antihipertenzivnu terapiju, dok kod 20% pacijenata, uprkos terapiji, nije postignuta adekvatna regulacija krvnog pritiska (Slika 1)¹.

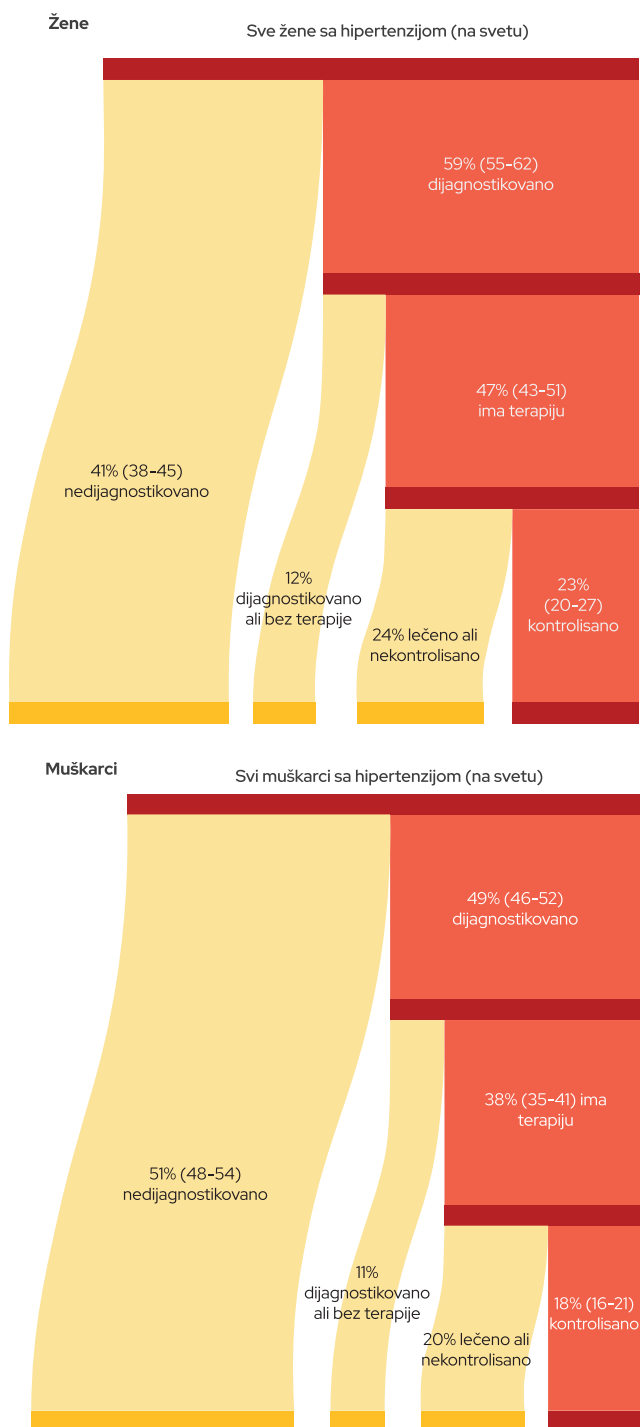
Važnost neadekvatne regulacije krvnog pritiska najbolje ilustruje činjenica da je oko 7 miliona smrtnih slučajeva godišnje povezano sa lošom regulacijom krvnog pritiska². Jedan od najznačajnijih uzroka loše regulacije krvnog pritiska je rezistentna hipertenzija (RH)². Pacijenti sa RH su u većem riziku od razvoja komorbiditeta, što uzrokuje povećanu incidenciju invaliditeta i prerane smrti, kao i povećanje troškova lečenja³. Stoga, pored svog kliničkog značaja, RH nosi značajno javnozdravstveno, ekonomsko i društveno opterećenje^{3,4}. Imajući u vidu sve navedeno, razvoj adekvatnih strategija lečenja RH je od velikog značaja.

Definicija

Pema poslednjoj ESH/ESC definiciji, rezistentna hipertenzija podrazumeva vrednosti sistolnog krvnog pritiska veće od 140 mm Hg i / ili dijastolnog krvnog pritiska veće od 90 mm Hg uprkos odgovarajućem stilu života i antihipertenzivnoj terapiji koja uključuje diuretik (u punoj dozi) i još dva antihipertenzivna leka različitih klasa u odgovarajućoj dozi⁴. U poređenju sa evropskim preporukama, novije ACC/AHA preporuke sugerišu niže ciljne vrednosti krvnog pritiska, do 130/80 mm Hg⁵. Kasnije je ova definicija proširena i na pacijente kod kojih je postignuta kontrola krvnog pritiska, ali je to zahtevalo upotrebu četvrtog antihipertenzivnog leka⁵. Pojam refraktarne hipertenzije koristi se kada regulacija krvnog pritiska nije postignuta uprkos primeni pet ili više antihipertenzivnih lekova, uključujući i dugodelujuć diuretik sličan tiazidima (npr. hlortalidon) i antagonistu mineralokortikoidnih receptora (npr. spironolakton)^{5,6}.

Poseban izazov u definisanju RH predstavlja diferenciranje stvarne od pseudorezistentne hipertenzije.

Slika 1. Kaskada lečenja hipertenzije u 2019. godini



Modifikovano prema: 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. 2021 Sep 11; 398(10304): 957-80.

Pseudorezistentna hipertenzija se odnosi na pojedince sa vrednostima krvnog pritiska višim u odnosu na preporučene vrednosti, koje su posledica hipertenzije belog mantila, neadekvatnog merenja krvnog pritiska ili nekomplijantnosti bolesnika prilikom uzimanja propisane terapije⁷. Tek kada se ambulantnim monitoringom krvnog pritiska (AMKP), u

trajanju od 24 sata, isključe svi ovi činioci, može se sa sigurnošću postaviti dijagnoza stvarno rezistentne hipertenzije⁷. U epidemiološkim studijama često se sreće pojam „očigledna“ rezistentna hipertenzija, koji se odnosi na sve pacijente sa nereguliranim krvnim pritiskom uprkos primenjenoj medikamentnoj terapiji, i koji obuhvata i stvarnu i pseudorezistentnu hipertenziju⁷.

Diferenciranje stvarne od pseudorezistentnu hipertenzije je ključni preduslov za adekvatno lečenje ovih bolesnika. Pacijenti sa stvarnom rezistentnom hipertenzijom imaju značajno veći rizik od komplikacija na makro i mikro vaskularnom nivou, što dovodi do veće učestalosti infarkta miokarda, kongestivne srčane slabosti i hronične bubrežne insuficijencije⁸.

Etiologija i patogeneza

Faktori rizika

Etiologija rezistentne hipertenzije je multifaktorijalna. Najčešći nepromenljivi faktori rizika su starija životna dob, hronična bubrežna insuficijencija i dijabetes melitus⁹. Takođe je pokazano da se rezistentna hipertenzija češće sreće kod Afroamerikanaca nego kod pripadnika bele rase⁹. Značajni doprinoseći faktori takođe su neadekvatne životne navike kao što su gojaznost, povećan unos soli i konzumiranje alkohola¹⁰.

Lekovi koji povećavaju krvni pritisak

Upotreba određenih lekova može biti povezana sa neadekvatnom regulacijom krvnog pritiska¹¹. Najčešće su to nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i glukokortikoidi. Smatra se da ovi lekovi povećavaju retenciju natrijuma i tečnosti, posebno kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom¹².

Povećana aktivacija simpatičkog nervnog sistema (SNS)

Kod pacijenata sa hipertenzijom povećana aktivacija SNS-a u najvećoj meri utiče na kardiovaskularni sistem i bubrege, što se ogleda u povećanom oslobađanju noradrenalina u ovim organima¹³. Povećana produkcija noradrenalina na nivou bubrega podstiče produkciju renina, kao i povećanu apsorpciju natrijuma u bubrežnim tubulima²⁴. Na nivou srca povećana aktivnost SNS-a uzrokuje hipertrofiju i disfunkciju leve komore, dovodeći do veće učestalosti kardiovaskularnih komplikacija kod ovih bolesnika¹³.

Remodelovanje krvnih sudova

Kod pacijenata sa RH često je prisutno remodelovanje krvnih sudova koje se manifestuje povećanom arterijskom krutošću^{2, 15}. Studije su pokazale da krutost arterija korelira sa povećanim kardiovaskularnim rizikom, kao i da je karakteristična za stvarnu rezistentnu hipertenziju². Ukoliko nema povećane arterijske krutosti, najverovatnije se radi o pseudorezistentnoj hipertenziji².

Sekundarna hipertenzija

Sekundarna hipertenzija se definiše kao povećan sistemski krvni pritisak usled prepoznatljivog uzroka⁴. Samo 5–10% pacijenata sa arterijskom hipertenzijom imaju sekundarni oblik, dok velika većina ima esencijalnu (idiopatsku ili primarnu) hipertenziju⁴. Kod pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom prevalenca sekundarne hipertenzije je znatno veća nego u opštoj populaciji pacijenata sa hipertenzijom (Tabela 1)¹².

U Tabeli 1 su prikazani najčešći uzroci sekundarne hipertenzije. Kod dece i adolescenata najčešći uzroci su bubrežna parenhimska ili vaskularna bolest i koarktacija aorte²¹. Kod odraslih, ranije studije su identifikovale bubrežnu parenhimsku i vaskularnu bolest kao najčešće uzroke sekundarne hipertenzije, dok novije studije kao izuzetno čest uzrok ističu opstruktivnu apneju u snu¹². Od endokrinih uzroka najčešći je primarni (hiper)aldosteronizam ili Conn-ov sindrom, a zatim bolest štitne žlezde (hipo ili hipertireoidizam), hiperkorticizam (Cushing-ov sindrom) i feohromocitom¹².

Dijagnoza

Ambulantno merenje krvnog pritiska

Merenje krvnog pritiska u ordinaciji, tj. ambulantno merenje krvnog pritiska predstavlja prvi korak u postavljanju dijagnoze RH (Slika 2)². Kako bi se izbegle lažno visoke vrednosti krvnog pritiska, savetuje se mirovanje pacijenta uz izbegavanje pušenja neposredno pre merenja,

uz primenu adekvatnih tehnika merenja koje uključuju korišćenje manžetne adekvatne veličine, elevaciju ruke u nivou srca uz oslanjanje na čvrstu podlogu, ponavljana merenja na obe ruke itd¹⁶. Daleko češći razlog pseudorezistentne hipertenzije je hipertenzija belog mantila, zbog čega se kao zlatni standard u dijagnostici RH koristi ambulantni monitoring krvnog pritiska u trajanju od 24 sata¹⁷.

24-časovni ambulantni monitoring krvnog pritiska

Detaljan pristup u evaluaciji pacijenta sa suspektom rezistentnom hipertenzijom prikazan je na Slici 2². Kod svih pacijenata kod kojih postoji sumnja na rezistentnu hipertenziju potrebno je uraditi AMKP (u trajanju od 24 sata), kako bi se, pre svega, isključila hipertenzija belog mantila¹⁷. Osim toga, AMKP (u trajanju od 24 sata) omogućava planiranje optimalnog režima doziranja terapije, kao i procenu vrednosti krvnog pritiska tokom noći, što je značajno u postavljanju dijagnoze sekundarne hipertenzije. Odsustvo pada vrednosti krvnog pritiska za više od 10% u odnosu na dnevne vrednosti („non-dipping“ obrazac) ili pak porast vrednosti krvnog pritiska tokom noći (reverzni „dipping“) često su povezani sa sekundarnom hipertenzijom¹².

Procena arterijske krutosti

Zlatni standard za neinvazivnu procenu arterijske krutosti je merenje karotidno-femoralne brzine pulsno talasa (*pulse wave velocity*, PWV)¹⁵. Alternativni način za procenu arterijske krutosti je pulsni pritisak (PP) koji predstavlja razliku vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska¹⁵.

Tabela 1. Prikaz najčešćih uzroka sekundarne hipertenzije

Sekundarni uzrok	Prevalenca ^a	Prevalenca ^b	Istorija
Opstruktivna apneja u snu	> 5–15%	> 30%	Hrkanje, dnevna pospanost, jutarnja glavobolja, razdražljivost
Bubrežna parenhimska bolest	1,6–8%	2–10%	Gubitak regulacije krvnog pritiska; dijabetes; pušenje; generalizovana ateroskleroza; prethodno bubrežno popuštanje; nokturija
Stenoza renalne arterije	1,0–8,0%	2,5–20%	Generalizovana ateroskleroza; dijabetes; pušenje; rekurentni fulminantni edem pluća
Primarni aldosteronizam	1,4–10%	6–23%	Zamor; konstipacija; poliurija; polidipsija
Bolest štitne žlezde	1–2%	1–3%	Hipertireoidizam: palpitacije, gubitak kilaže, anksioznost, netolerancija toplote; Hipotireoidizam: dobijanje na kilaži, zamor, opstipacija
Kušingov sindrom	0,5%	< 1%	Dobijanje na kilaži; impotencija; zamor; psihološke promene; polidipsija i poliurija
Feohromocitom	0,2–0,5%	< 1%	Glavobolja; palpitacije; crvenilo lica; anksioznost
Koarktacija aorte	< 1%	< 1%	Glavobolja; krvarenje iz nosa; slabost u nogama ili klaudikacione tegobe

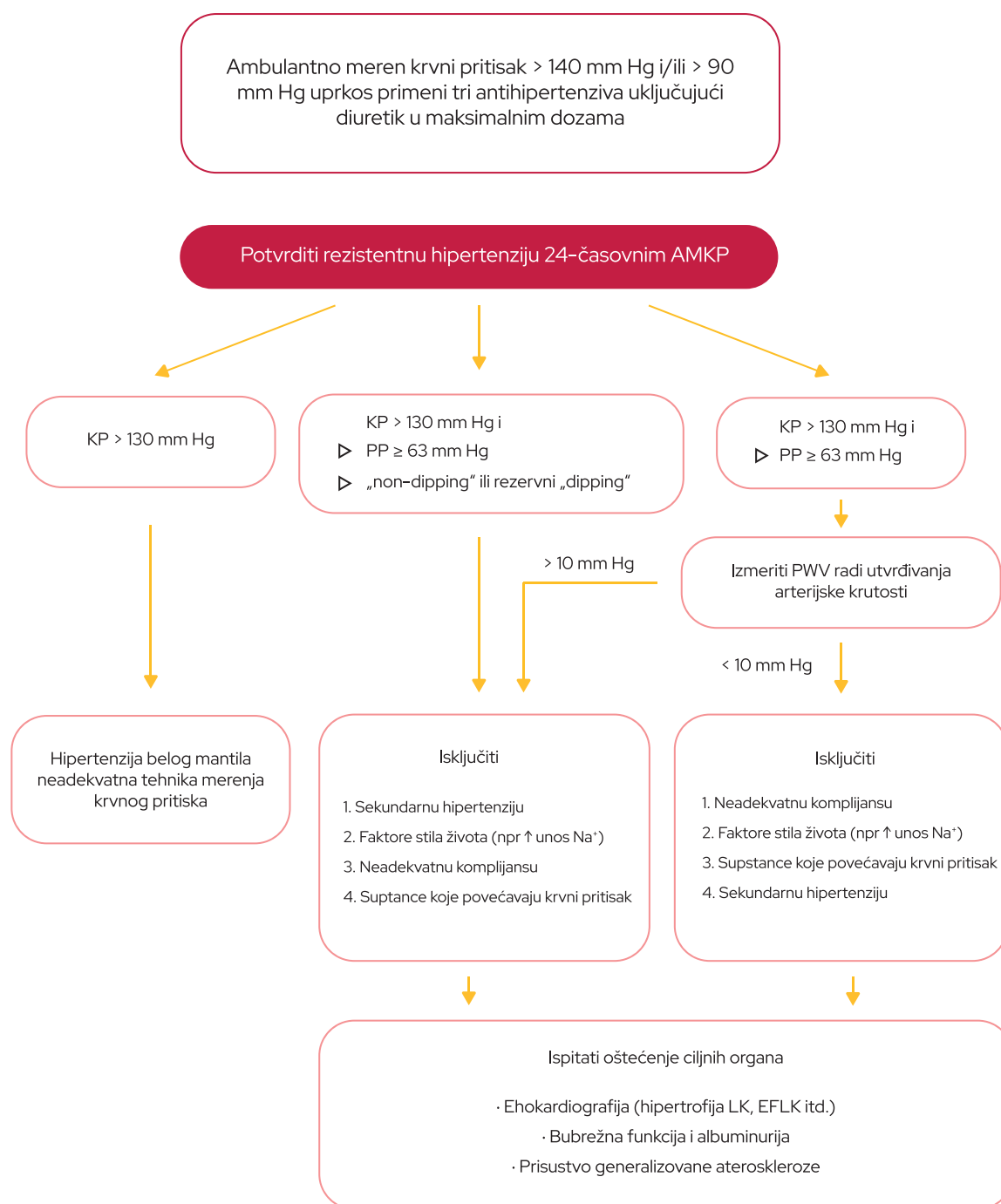
Modifikovano prema: Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J, 2014; 35(19): 1245-54.

Legenda:

^a Prevalenca u opštoj hipertenzivnoj populaciji

^b Prevalenca u populaciji pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom

Slika 2. Dijagnostički pristup kod pacijenata sa suspektom rezistentnom hipertenzijom



Modifikovano prema: Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. Eur Heart J. 2015; 36(40): 2686-95.

Legenda: KP – krvni pritisak; AMKP – ambulantni monitoring krvnog pritiska; PWV (pulse wave velocity) – brzina pulsog talasa; PP – pulsni pritisak; LK – leva komora; EFLK – eejkciona frakcija leve komore

Vrednosti PWV > 10 m/s, kao i vrednosti 24-časovno merenog perifernog PP ≥ 63 mm Hg ili centralnog PP > 55 mm Hg sugerišu postojanje vaskularnog remodelovanja².

Skrining na uzroke sekundarne hipertenzije

Na opstruktivnu apneju u spavanju treba posumnjati u slučaju postojanja istorije hrkanja, jutarnje glavobolje i dnevne pospanosti, udružene sa „non-dipping“ ili reverznim „dipping“ obrascem¹⁸. Skrining uključuje korišćenje upitnika

radi procene dnevne pospanosti ili monitoring spavanja kako bi se ustanovilo da li postoji pet ili više epizoda apnee/hipopnee tokom jednog sata².

Skrining za bubrežnu parenhimsku bolest treba započeti analizom urina (prisustvom proteina, eritrocita i leukocita) i određivanjem koncentracije kreatinina u serumu. U slučaju patološkog nalaza, treba sprovesti ultrazvuk bubrega². Na stenozu renalne arterije treba posumnjati u slučaju nalaza

„non-dipping“ obrasca tokom AMKP (u trajanju od 24 sata), brzog napredovanja arterijske hipertenzije, oštećenja bubregne funkcije i rekurentnih fulminantnih edema pluća (Pickering sindrom). Kod ovih pacijenata treba sprovesti skrining na stenozu renalne arterije putem ultrazvuka, kompjuterizovane tomografije ili magnetne rezonance^{19, 20}.

Kod pacijenata sa umorom, slabošću mišića, poliurijom, polidipsijom i konstipacijom treba razmotriti primarni aldosteronizam²¹. Najčešće korišćeni parametri za procenu primarnog aldosteronizma su aktivnost renina u plazmi, koncentracija aldosterona u plazmi i odnos aldosteron-renin²¹.

Terapija

Medikamentna terapija

Standardni pristup u lečenju pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom podrazumeva optimizaciju medikamentne terapije u nekoliko koraka, kako je prikazano na Slici 3².

Preporuke savetuju da prvi korak u optimizaciji medikamentne terapije bude trojna terapija, šematski prikazana kao A (inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima – ACEI ili antagonista angiotenzin II receptora – ARB) + C (blokator kalcijumskih kanala – CCB) + D (tiazidu-sličan diuretik, tj. hlortalidon ili indapamid), u maksimalnoj tolerabilnoj dozi.^{22, 23} Ideja kombinovane terapije zasniva se na pretpostavci da će veći broj lekova koji deluju na različite patofiziološke mehanizme koji su u osnovi hipertenzije imati veći efekat na smanjenje krvnog pritiska od monoterapije²⁴. Takođe, kombinacijom antihipertenzivnih lekova smanjuje se varijabilnost u vrednostima krvnog pritiska i poboljšava komplijansa bolesnika²⁴⁻²⁶.

Sledeći korak podrazumeva kliničku procenu bolesnika koji su i dalje hipertenzivni uprkos primeni tri antihipertenzivna leka radi otkrivanja patogenog mehanizma u osnovi rezistentne hipertenzije, i potom uvođenje antihipertenzivnog leka četvrte linije². Sve je više dokaza koji ukazuju na to da tretman četvrte linije treba da uključuje blokadu bioloških efekata aldosterona kroz upotrebu MRA⁴. Veliki broj studija i metaanaliza pokazuje efikasnost spironolaktona u dozi 25–50 mg/dan u terapiji RH²⁷⁻³⁰. Kod bolesnika koji ne tolerišu spironolakton, on se može zameniti eplerenonom u dozi 50–100 mg/dan ili amiloridom u dozi 10–20 mg/dan⁴. Studija PATHWAY-2 pokazala je superiornost spironolaktona (25–50 mg) u odnosu na placebo, bisoprolol (5–10 mg) i doksazosin (4–8 mg) u lečenju rezistentne hipertenzije²⁷. Iako nijedan od ova dva leka nije bio tako efikasan kao spironolakton, oni su značajno smanjili krvni pritisak u poređenju sa placeboom kada su dodati osnovnom lečenju rezistentne hipertenzije^{4, 27}. Dakle, bisoprolol i doksazosin se mogu koristiti za lečenje RH kada je spironolakton kontraindikovan ili se ne toleriše⁴.

Spironolakton – antagonisti mineralokortikoidnih receptora

Aldosteron je mineralokortikoidni hormon koji luči zona glomeruloza kore nadbubrežne žlezde³¹. Izlučuje se prvenstveno kao odgovor na efekat renina preko angiotenzina II, u sklopu Renin – angiotenzin – aldosteron sistema (RAAS)³¹. Aldosteron ostvaruje svoje dejstvo putem vezivanja za mineralokortikoidne receptore koji se nalaze u velikom broju organa uključujući bubrege, kolon, srce, mozak (hipokampus), masno tkivo i znojne žlezde³². Glavnu ulogu aldosteron ostvaruje u bubrezima gde stimuliše resorpciju natrijuma i izlučivanje kalijuma i vodonika na nivou distalnih tubula i sabirnih kanalića³¹. Resorpcija natrijuma se smatra jednim od najznačajnijih mehanizama povećanja krvnog pritiska, što objašnjava efikasnost blokade mineralokortikoidnih receptora u redukciji krvnog pritiska^{27, 31}. Osim toga, aldosteron ostvaruje direktno dejstvo na krvne sudove dovodeći do remodelovanja, fibroze i disfunkcije endotela, kao i na srčane mišićne ćelije uzrokujući fibrozu i hipertrofiju miokarda³¹. Stoga su terapijski benefiti blokiranja mineralokortikoidnih receptora višestruki³¹.

Pokazano je da prevalenca primarnog aldosteronizma u populaciji pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom iznosi oko 20%^{33, 34}. Budući da je u ovoj populaciji pacijenata osnovni mehanizam neregulisane hipertenzije prekomerna produkcija aldosterona, jasno je da antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) igraju značajnu ulogu u njihovom lečenju. Međutim, studije su pokazale da je ova grupa lekova veoma efikasna u terapiji rezistentne hipertenzije i kod bolesnika koji nemaju dijagnozu primarnog aldosteronizma³⁴. To se može objasniti značajnom ulogom RAAS u patogenezi rezistentne hipertenzije³³.

Veliki broj studija pokazao je da su lekovi iz grupe MRA najefikasniji lekovi četvrte linije u terapiji bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom koji su prethodno bili na standardnoj antihipertenzivnoj terapiji^{27, 28, 35, 36}. Metaanalize su pokazale da dodatak spironolaktona kao antihipertenzivnog leka četvrte linije rezultira padom vrednosti ambulantno merenog krvnog pritiska u rasponu od 21/9 do 23/11 mm Hg u nerandomizovanim, kao i padom krvnog pritiska od 7/6 do 24/8 mm Hg u randomizovanim studijama^{27, 35, 36}. Slično tome, primećen je značajan pad vrednosti krvnog pritiska registrovanog 24-časovnim AMKP, koji je iznosio 17/8 mm Hg u nerandomizovanim i od 9/3 do 11/4 mm Hg u randomizovanim studijama^{27, 35, 36}.

ASCOT (*The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*) bila je prva velika prospektivna studija koja je uključila 1.411 bolesnika kod kojih adekvatna regulacija krvnog pritiska nije postignuta uprkos primeni tri antihipertenzivna leka³⁷. Nakon srednjeg perioda praćenja od 2,9 godine, terapijskoj grupi je uveden spironolakton u prosečnoj dozi od 25 mg. Srednji period praćenja bolesnika je bio 1,3 godine, za koje vreme je registrovan pad vrednosti krvnog pritiska za 21,9/9,5 mm Hg. Takođe, ova studija je pokazala dobar bezbednosni profil

spironolaktona, sa ginekomastijom i hiperkalijemijom kao najčešćim neželjenim efektima koji su se javili kod 6%, odnosno 2% bolesnika, redom. Iako ova studija nije bila randomizovana niti placebo-kontrolisana, imala je veliki značaj s obzirom na to da je uključila veliki broj bolesnika koji su praćeni relativno dug vremenski period. Na ovom uzorku bolesnika pokazano je da je spironolakton lek koji, primenjen u malim dozama, efikasno redukuje vrednosti krvnog pritiska kod bolesnika kod kojih adekvatna regulacija nije postignuta primenom tri antihipertenzivna leka. Smanjenje krvnog pritiska je primećeno kod svih bolesnika, bez obzira na starost, pol, pušenje ili prisustvo dijabetes melitusa³⁷.

Jedna od prvih randomizovanih, dvostruko slepih, placebo-kontrolisanih studija koja je ispitivala efikasnost spironolaktona kao dodatka optimalnoj antihipertenzivnoj terapiji kod bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom bila je ASPIRANT studija³⁸. Ova studija je pokazala efikasnost spironolaktona u redukciji sistolnog, ali ne i dijastolnog krvnog pritiska. Moguće objašnjenje za ovakav rezultat je ograničena veličina uzorka i nizak bazični dijastolni krvni pritisak, s obzirom na to da je preko trećine uključenih bolesnika imalo izolovanu sistolnu hipertenziju³⁸. ASPIRANT-EXT bila je ekstenzija ove studije koja je uključila 161 bolesnika koji su randomizovani na spironolakton u dozi od 25 mg i placebo kao dodatak antihipertenzivnoj terapiji³⁹. Nakon perioda praćenja od osam nedelja, rezultati studije pokazali su statistički značajno veću redukciju sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u grupi bolesnika lečenih spironolaktonom. Razlika u redukciji vrednosti krvnog pritiska tokom dana, noći i vrednosti merenih AMKP (tokom 24 sata) bila je -9,8, -13,0, -10,5 i -9,9 mm Hg, redom, u korist grupe lečene spironolaktonom. Odgovarajuće razlike u dijastolnom krvnom pritisku su bile -3,2, -6,4, -3,5 i -3,0 mm Hg. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti neželjenih događaja³⁹. Važno je napomenuti da pored diuretskog efekta spironolaktona, njegovo smanjenje vaskularne krutosti verovatno igra važnu ulogu kod pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom, što bi takođe moglo da objasni značajno smanjenje pulsnoг pritiska i veće smanjenje sistolnog u odnosu na dijastolni krvni pritisak kod bolesnika lečenih spironolaktonom³⁹.

Najznačajniji rezultat ASPIRANT-EXT studije je značajna redukcija noćnih vrednosti krvnog pritiska (smanjenje od -13,0/-6,4 mm Hg), na koji placebo nije uticao³⁹. Noćni krvni pritisak, kao i pulsni pritisak, predstavljaju veoma snažne prediktore budućih kardiovaskularnih događaja, na osnovu čega se pretpostavlja da bi njihova redukcija spironolaktonom mogla da pruži prognostičku korist kod pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom. Štaviše, pokazano je i smanjenje proteinurije i albuminurije u grupi bolesnika lečenih spironolaktonom, što ukazuje na moguće protektivno dejstvo spironolaktona u smislu smanjenja oštećenja ciljnih organa (EOD, engl. end organ damage)^{40,41}. To je posebno značajno kod bolesnika kod kojih je rezistentna hipertenzija udružena sa nekim od komorbiditeta kao što su dijabetes melitus, hronična bubrežna insuficijencija i gojaznost⁴¹.

Multicentrična, dvostruko slepa, placebo-kontrolisana studija koju su sproveli Oxlund i saradnici uključila je 119 bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i dijabetes melitusom tip 2⁴². Cilj studije je bio da ispita efikasnost spironolaktona u dozi od 25 mg kao dodatka maksimalnoj trojnoj antihipertenzivnoj terapiji. Sekundarni cilj bio je da se ispita efekat spironolaktona na regulaciju glikemije, urinarnu ekskreciju albumina, kao i pojava neželjenih efekata. Rezultati studije pokazali su redukciju prosečnog dnevnog krvnog pritiska za 8,9/3,7 mm Hg. Takođe, ambulantno meren krvni pritisak, noćni (meren tokom 24 sata) i pulsni pritisci su značajno smanjeni. Odnos albumin/kreatinin u urinu bio je značajno smanjen u grupi bolesnika koja je primala spironolakton, što korelira sa rezultatima prethodno pomenute ASPIRANT-EXT studije koja je pokazala smanjenje albuminurije i proteinurije kod bolesnika lečenih spironolaktonom^{39,42}. Rezultati ove studije su takođe pokazali da primena spironolaktona ne utiče na kontrolu glikemije, kao i da je hiperkalijemija najčešći neželjeni događaj koji je doveo do smanjenja doze u tri slučaja i prekida primene leka u jednom.

Poseban izazov predstavlja lečenje bolesnika sa RH i pridruženom hroničnom bubrežnom insuficijencijom⁴³. Studija koju su sproveli Abolghasmi i Taziki uključila je 41 bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom drugog i trećeg stepena – GFR (engl. *Glomerular Filtration Rate* 25-30 ml/min). Rezultati studije pokazali su značajnu redukciju sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska uz dobar bezbednosni profil. Nakon 12 nedelja praćenja, registrovana je srednja redukcija sistolnog krvnog pritiska 36 ± 10 mm Hg i dijastolnog 12 ± 2 mm Hg. Hiperkalijemija, definisana kao vrednosti kalijuma > 5,5 meq/L, registrovana je samo kod jednog bolesnika lečenog spironolaktonom⁴³.

Najveća dvostruko slepa, placebo-kontrolisana, randomizovana studija koja je poredila različite grupe lekova primenjene kao dodatak standardnoj antihipertenzivnoj terapiji kod bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom bila je prethodno pomenuta PATHWAY-2 studija. Ova studija je ispitivala efikasnost spironolaktona (u dozi od 25-50 mg) u odnosu na placebo, bisoprolol (u dozi od 5-10 mg) i doksazosin (u dozi od 4-8 mg) u lečenju rezistentne hipertenzije²⁷. Uključeno je 335 pacijenata koji su primali spironolakton, doksazosin, bisoprolol ili placebo u jednoj dnevnoj dozi kao dodatak standardnoj antihipertenzivnoj terapiji. Pacijenti su praćeni tokom 12 nedelja, a primarni ciljni događaj bio je redukcija vrednosti krvnog pritiska merenog u kućnim uslovima. Rezultati ove studije pokazali su da je spironolakton superiorniji od placeba, kao i druga dva antihipertenzivna leka pojedinačno. Upotreba spironolaktona dovela je do redukcije krvnog pritiska kod 58% ispitanika, a prosečan pad vrednosti krvnog pritiska na kraju studije iznosio je 13/6 mm Hg za krvni pritisak meren u kućnim uslovima i 21/10 mm Hg za ambulantno merene vrednosti. Ograničenje ove studije ogleda se u nedostatku merenja vrednosti krvnog pritiska (tokom 24 sata). Takođe, rezultati PATHWAY-2 studije su pokazali dobar bezbednosni profil spironolaktona,

s obzirom na to da nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti prekida terapije zbog neželjenih efekata kod bolesnika koji su lečeni spironolaktonom u odnosu na ostale grupe bolesnika²⁷.

Osim što je pokazana superiornost spironolaktona u odnosu na ostale lekove četvrte linije, pokazano je da spironolakton ima uporedivu efikasnost u redukciji krvnog pritiska u odnosu na novije modalitete lečenja rezistentne hipertenzije⁴⁴. Češka PRAGUE-15 studija uključila je 106 bolesnika sa stvarnom rezistentnom hipertenzijom, koja je dokazana AMKP (merena tokom 24 sata), i koji su prethodno bili na standardnoj antihipertenzivnoj terapiji. Bolesnici su randomizovani u dve grupe: na renalnu denervaciju (RDN) ili spironolakton u dozi od 25 mg kao dodatak maksimalnoj medikamentnoj terapiji⁴². U obe grupe registrovana je signifikantna redukcija vrednosti krvnog pritiska, kao ambulantno merenog (-12,4 mm Hg u RDN grupi, nasuprot -14,3 mm Hg u grupi lečenoj spironolaktonom), tako i krvnog pritiska (merenog tokom 24 sata) (-8,6 mm Hg u RDN grupi i -8,1 u farmakološkoj grupi). Između dve ispitivane grupe nije bilo statistički značajne razlike u redukciji krvnog pritiska, ali je u obe grupe registrovana značajna redukcija u odnosu na bazične vrednosti⁴⁴.

Važno je napomenuti da je u navedenim studijama primenjivana doza spironolaktona 25–50 mg/dan. Primećeno je da je antihipertenzivni efekat spironolaktona dozno zavislan, odnosno da je redukcija krvnog pritiska raste sa povećanjem doze, do maksimalnih 50 mg/dan. Povećanje doze preko 50 mg/dan ne dovodi do dalje značajne redukcije krvnog pritiska, ali povećava učestalost neželjenih efekata²⁸.

Najčešći neželjeni efekat primene spironolaktona je hiperkalijemija, čija se incidenca u različitim studijama kreće od 3% do 36%⁴⁵. Predisponirajući faktori za hiperkalijemiju su hronična bubrežna insuficijencija, istovremena upotreba drugih lekova (ACEI, ARB) i povišene bazične vrednosti kalijuma u serumu⁴⁶. Stoga je potrebna stroga kontrola vrednosti kalijuma u serumu u prvih mesec dana od uvođenja spironolaktona, a potom redovno praćenje na godišnjem nivou. Poslednje ESH/ESC preporuke ograničavaju upotrebu spironolaktona u terapiji RH na pacijente sa GFR > 45 mL/min i koncentracijom kalijuma u plazmi od < 4,5 mmol/L⁴. Hiperkalijemija se može rešiti smanjenjem doze spironolaktona, dodavanjem ili povećavanjem doze tiazida ili tiazidu-sličnog diuretika ili, eventualno, dodavanjem diuretika Henleove petlje. Ukoliko i dalje perzistira hiperkalijemija, može se razmotriti uvođenje amilorida, koji ima manji potencijal za izazivanje hiperkalijemije⁴⁶.

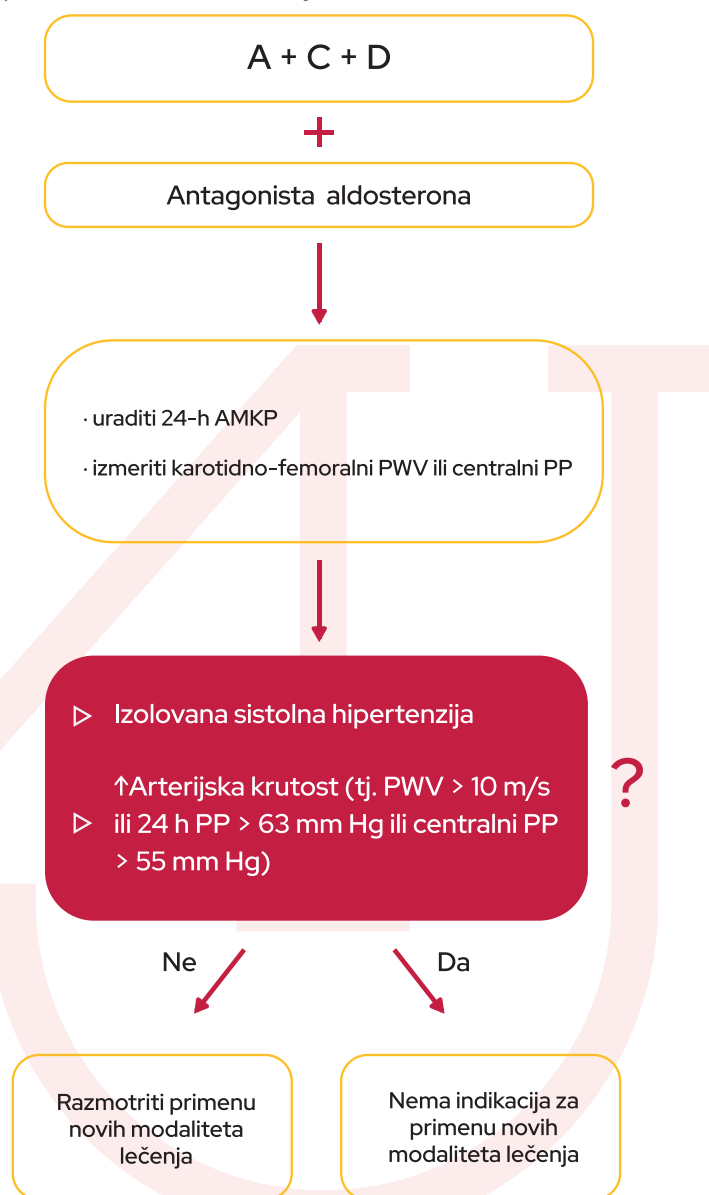
Drugu značajnu grupu neželjenih efekata čine antiandrogeni i progestacijski efekti koji pre svega podrazumevaju bolnu osetljivost dojki i ginekomastiju⁴⁷. Ostali efekti, poput impotencije, gubitka libida i poremećaja menstrualnog ciklusa su ređi. Stopa ginekomastije u terapiji pacijenata sa

hipertenzijom kreće se između 3,9 i 52%⁴⁷. Navedeni neželjeni efekti su dozno-zavisni i u najvećem broju slučajeva reverzibilni nakon ukidanja leka. U slučaju pojave antiandrogenih neželjenih efekata spironolakton se može zameniti amiloridom ili eplerenonom⁴⁶.

Novi modaliteti lečenja rezistentne hipertenzije

Kod pacijenata koji su i dalje hipertenzivni uprkos primeni optimalne medikamentne strategije lečenja trebalo bi razmotriti novije modalitete lečenja, koji uključuju stimulaciju karotidnih baroreceptora i katetersku renalnu denervaciju (RDN)^{2, 48}. Na Slici 3 pokazan je detaljan postupak skrininga pacijenata radi utvrđivanja pogodnosti za primenu novih modaliteta lečenja². Kod bolesnika kod kojih postoji ISH ili

Slika 3. Skrining pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom za primenu novih modaliteta lečenja



Modifikovano prema: Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Sc-herrer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. Eur Heart J. 2015; 36(40): 2686-95.

povećana arterijska krutost ove procedure su kontraindikovane, s obzirom na to da su studije pokazale da se kod navedene grupe pacijenata neće dobiti zadovoljavajući efekat².

Stimulacija karotidnih baroreceptora podrazumeva bilateralnu hiruršku implantaciju električnih stimulatora baroreceptora u nivou karotidnih sinusa, gde su smešteni baroreceptori⁴⁹. Stimulacija baroreceptora vodi slabljenju simpatičke stimulacije perifernih krvnih sudova i srca. Navedeno dovodi do vazodilatacije i smanjenog minutnog volumena sa posledičnim smanjenjem vrednosti MAP-a⁵⁰.

Renalna kateterska denervacija (RDN) podrazumeva uvođenje katetera do renalne arterije transfemoralnim

putem, nakon čega sledi apliciranje radiofrekventne energije koje se ponavlja 4-5 puta. Nakon toga se navedeni postupak ponavlja na kontralateralnoj renalnoj arteriji⁴⁸. Princip RDN u terapiji RH zasniva se na saznanju da renalna simpatička vlakna imaju značajan uticaj na oslobađanje renina, retenciju soli i vode i regulaciju protoka krvi kroz bubrege, što ima značajnu ulogu u patogenezi hipertenzije⁴⁸. Zahvaljujući povezanosti renalnih aferentnih i eferentnih simpatičkih puteva, ablacija aferentnih vlakana rezultira istovremenim smanjenjem eferentnog nadražaja. Na taj način se ostvaruje lokalna ali i sistemska redukcija simpatičkog nadražaja, što se ogleda u smanjenju oslobađanja noradrenalina, kako na nivou bubrega, tako i na nivou čitavog organizma⁴⁸.

Zaključak

Rezistentna hipertenzija je čest zdravstveni, ekonomski i društveni problem, koji uzrokuje povećan morbiditet, mortalitet i smanjen kvalitet života. U poslednjoj deceniji došlo je do porasta interesovanja istraživača za rasvetljavanje patogeneze, dijagnoze i lečenja rezistentne hipertenzije.

Spironolakton je efikasan i bezbedan u lečenju bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom, ukoliko se koristi u skladu sa Sažetkom karakteristika leka.

Abstract

Hypertension is the most common chronic non-communicable disease, and it is estimated that about 7 million deaths a year are associated with poor regulation of blood pressure. In addition, these patients have a higher incidence of disability as well as increased treatment costs. One of the most important causes of poor blood pressure regulation is resistant hypertension. Due to all the above, in the last decade, there has been an increase in researchers' interest in studying the pathogenesis, diagnosis and treatment of resistant hypertension. However, the latest data indicate that 20% of women and 24% of men with arterial hypertension still have poor regulation of blood pressure, despite the use of maximum doses of three antihypertensive drugs (including diuretics) and an appropriate lifestyle. In these patients, the recommendations advise the introduction of mineralocorticoid receptor antagonists as a fourth-line drug, and in case of unsatisfactory therapeutic effect, consideration of new treatment modalities (renal catheter denervation and baroreceptor stimulation).

In this article, we summarize the current knowledge on different pathogenetic mechanisms and adequate diagnostic approaches in patients with resistant hypertension. We also gave an overview of current therapeutic approaches, with special reference to spironolactone.

Keywords: resistant hypertension, mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone

Literatura

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*. 2021; 398(10304): 957–80.
2. Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. *Eur Heart J*. 2015; 36(40): 2686–95.
3. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019; 105(2): 98–105.
4. 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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–104.

5. Whelton PK, Robert MC, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71(6): e13-e115.
6. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of Resistant and Refractory Hypertension. *Circ Res*. 2019; 124(7): 1061-70.
7. Hayek SS, Abdou MH, Demoss BD, Legaspi JMO, Veledar E, Deka A, et al. Prevalence of resistant hypertension and eligibility for catheter-based renal denervation in hypertensive outpatients. *Am J Hypertens* 2013; 26(12): 1452-8.
8. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001; 19(11): 2063-70.
9. Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a Common Cause of Resistant Hypertension. *Annu Rev Med*. 2013; 64: 233-47.
10. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens*. 2012; 30(6): 1047-55.
11. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med*. 2012; 125(1): 14-22.
12. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*, 2014; 35(19): 1245-54.
13. Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, Smith SM. Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Jul; 19(7): 56.
14. Grassi G, Bombelli M, Buzzi S, Volpe M, Brambilla G. Neuroadrenergic disarray in pseudo-resistant and resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2014; 37(6): 479-83.
15. Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D, Covic A, Wiecek A, Ortiz A, et al. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(2): 232-9.
16. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant Hypertension: An Overview of Evaluation and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(22): 1749-57.
17. Pena-Hernandez C, Nugent K, Tuncel M. Twenty-Four-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Prim Care Community Health*. 2020; 11: 1-8.
18. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003; 26(1): 15-9.
19. Baumgartner I, Lerman LO. Renovascular hypertension: screening and modern management. *Eur Heart J*. 2011; 32(13): 1590-8.
20. Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Allemann Y, White CJ, et al. Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. *Eur Heart J*. 2011; 32(18): 2231-5.
21. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(11): 2293-300.
22. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart*. 2012; 98(3): 254-61.
23. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311(5): 507-20.
24. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *Eur Heart J*. 2011; 32(20): 2499-506.
25. Mourad JJ, Amodeo C, de Champvallins M, Brzozowska-Villatte R, Asmar R. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Hypertens*. 2017; 35(7): 1481-95.
26. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010; 55(2): 399-407.
27. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015; 386(10008): 2059-68.
28. Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Lung Circ*. 2016; 25(10): 1021-30.
29. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens*. 2017; 39: 257-63.
30. Zhao D, Liu H, Dong P, Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2017; 233: 113-7.
31. GA A Kline, Prebtani APH, Leung AA, Schiffrin EL. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. *CMAJ*. 2017; 189(22): E773-E778.
32. Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE. The Multifaceted Mineralocorticoid Receptor. *Compr Physiol*. 2014; 4(3): 965-94.
33. Yugar-Toledo JC, Modolo R, Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag*. 2017; 13: 403-11.
34. Dudenbostel T, Calhoun DA. Use of Aldosterone Antagonists for Treatment of Uncontrolled Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*. 2017; 30(2): 103-9.
35. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Alqatahni F, Panta R, Ishak N, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Am J Hypertens*. 2015; 28(11): 1376-85.
36. Guo H, Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta analysis from randomized controlled clinical trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(5): 7270-8.
37. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial I. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 49: 839-45.
38. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, Navratil K, Plasek J, Jarkovsky J, et al. Addition of Spironolactone in Patients with Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2011; 57: 1069-75.
39. Vaclavik J, Sedlak R, Jarkovsky J, Kocianova E, Taborsky M. Effect of Spironolactone in Resistant Arterial Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine*. 2014; 93:e162.
40. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011; 57: 3-10.
41. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1085-9.
42. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, Schousboe K, Gram J, Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *J Hypertens*. 2013; 31: 2094-102.
43. Abolghasmi R, Taziki O. Efficacy of low dose spironolactone in chronic kidney disease with resistant hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011; 22: 75.
44. Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P, et al. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*. 2015; 65(2): 407-13.
45. Danjuma MI, Mukherjee I, Makaronidis J, Osula S. Converging indications of aldosterone antagonists (spironolactone and eplerenone): a narrative review of safety profiles. *Curr Hypertens Rep*. 2014 Feb; 16(2): 414.
46. Rosa J, Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Holaj R, Widimský Jr J. Should All Patients with Resistant Hypertension Receive Spironolactone? *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18(11): 81.
47. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 49(4): 839-45.
48. Krum H, Schlaich M, Sobotka P, Scheffers I, Kroon AA, de Leeuw PW. Novel procedure- and device-based strategies in the management of systemic hypertension. *Eur Heart J*. 2011; 32(5): 537-44.
49. Borisenko O, Beige J, Lovett EG, Hoppe UC, Bjessmo S. Cost-effectiveness of Barostim therapy for the treatment of resistant hypertension in European settings. *J Hypertens*. 2014; 32(3): 681-92.
50. Kougas P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen C. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit*. 2010; 16(1): RA1-RA8.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 02.02.2022.

Prihvaćeno: 21.02.2022.

Onlajn: 30.03.2022.