

DODATNI ANTIHIPERTENZIVI ZA LEČENJE REZISTENTNE HIPERTENZIJE: PRODUŽETAK TRYCORT STUDIJE

ADD-ON ANTIHYPERTENSIVES FOR TREATMENT OF RESISTANT HYPERTENSION: AN EXTENSION OF THE TRYCORT STUDY

Slobodan M. Janković¹, Tamara Kovačević-Preradović², Ljiljana Kos², Bojan Stanetić², Dragan Unčanin², Milica Lovrić³, Larisa Dizdarević-Hudić⁴, Irma Bijedić⁴, Maida Kovačević⁴, Daniela Lončar⁴, Zulfo Mujčinović⁵, Milica Kunarac⁶, Glišić Snežana⁷, Berina Divanović⁸, Sanja Bukilica⁹, Ahmet Maraj¹⁰, Vasiljka Davidović¹¹, Dragan Kastratović¹², Sinan Ećo¹³, Milan Jovanović¹⁴, Bjanka Božović¹³, Ljiljana Ćirković¹³, Sabahudin Pupović¹¹, Vesna Braunović¹⁵, Siniša Stojković¹⁶, Milovan Petrović¹⁷, Marija Zdravković¹⁸, Nenad Ratković¹⁹, Dejan Spiroski²⁰, Branko Anđelković²¹, Nataša Miletić Arandjelović²¹, Renata Gocić Petrović²¹

¹ Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka i Univerzitetski klinički centar, Kragujevac, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banjaluka, Bosna i Hercegovina

³ Bolnica „Sveti Vračević“, Bijeljina, Bosna i Hercegovina

⁴ Univerzitetski klinički centar, Tuzla, Bosna i Hercegovina

⁵ JU Zdravstveni centar Tuzla, Tuzla, Bosna i Hercegovina

⁶ Poliklinika „Eurofarm Centar“, Goražde, Bosna i Hercegovina

⁷ Zdravstvena ustanova Specijalistička interna klinika „Moja klinika“, Bijeljina, Bosna i Hercegovina

⁸ „Moj Lab“, Crna Gora

⁹ „Intermedica“, Herceg Novi, Crna Gora

¹⁰ „Maraj Medica“, Ulcinj, Crna Gora

¹¹ Opšta bolnica Nikšić, Nikšić, Crna Gora

¹² Javna zdravstvena ustanova Opšta bolnica „Blažo Jošov Orlandić“, Bar, Crna Gora

¹³ Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora

¹⁴ Opšta bolnica Pljevlja, Pljevlja, Crna Gora

¹⁵ Dom zdravlja Podgorica, Ambulanta Nova Varoš, Podgorica, Crna Gora

¹⁶ Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za kardiologiju i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

¹⁷ Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, i Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

¹⁸ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Kliničko-bolnički centar Bežanijska kosa, Beograd, Srbija

¹⁹ Vojnomedicinska Akademija, Medicinski fakultet Ministarstva odbrane i Uprava za vojno zdravstvo Ministarstva odbrane, Beograd, Srbija

²⁰ Institut za rehabilitaciju, Beograd, Srbija

²¹ Galenika a.d, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Dr Nataša Miletić Arandjelović

Galenika a.d, Batajnički Drum b.b, Beograd, Srbija

narandjelovic@galenika.rs

Sažetak

Uvod: Hipertenzija otporna na lečenje (*Treatment Resistant Hypertension*, TRH) je česta pojava za koju još uvek nije pronađeno potpuno rešenje. Više od 5% pacijenata lečenih od hipertenzije ne postiže kontrolu krvnog pritiska sa tri antihipertenzivna leka prve generacije.

Cilj: Cilj ovog novog kohortnog istraživanja, koje je produžetak TRYCORT studije, je da se preispitaju efikasnost i bezbednost dodatne antihipertenzivne terapije u grupi odraslih pacijenata sa TRH.

Metode: Studija je dizajnirana kao multinacionalna, multicentrična, prospektivna kohortna studija, koja je upoređivala efikasnost i bezbednost dodatnih tretmana rezistentne hipertenzije. Pacijenti su praćeni 6 meseci, a primarni ishod je bio odgovor na terapiju.

Rezultati: Studiju je završilo ukupno 139 pacijenata (66 žena i 73 muškarca), prosečne starosti 63,6 godina. Početna dodatna terapija je promenjena tokom studijskih poseta, ako je odgovor na lečenje bio neadekvatan. Krvni pritisak ispod 140/90 mmHg postignut je kod 75% pacijenata sa dodatkom spiro-laktona, dok su efektivno svi pacijenti postigli pad sistolnog krvnog pritiska ≥ 10 mmHg i pad dijastolnog krvnog pritiska ≥ 5 mmHg. Uočen je samo jedan neželjeni efekat u vezi sa lečenjem (pretibijalni edem kod pacijenata koji su uzimali amlodipin), dok je nivo kalijuma u serumu ostao u referentnim granicama. Kvalitet života se povećao i pratio je odgovor na lečenje.

Zaključak: Spironolakton se pokazao kao najefikasnija i najbezbednija dodatna terapija rezistentne hipertenzije, ali je potrebno nekoliko meseci redovnog unosa da bi se postigao pun efekat i poboljšao kvalitet života.

Ključne reči: hipertenzija otporna na lečenje, dodatna terapija, odgovor na lečenje, kvalitet života

Uvod

Hipertenzija otporna na lečenje je česta pojava za koju još uvek nije pronađeno potpuno rešenje. Više od 5% pacijenata lečenih od hipertenzije ne postiže kontrolu krvnog pritiska sa tri antihipertenzivna leka prve generacije¹. Druge studije su dale veće procene učestalosti TRH: 8-15%². Obično su to stariji pacijenti, sa dosta komorbiditeta i često oštećenom funkcijom bubrega. TRH je povezan sa većom incidencom ozbiljnih kardiovaskularnih bolesti, kao što su infarkt miokarda, srčana insuficijencija i moždani udar, ali njeno blagovremeno lečenje može značajno smanjiti rizik od tako ozbiljnih posledica³.

U medicinskoj literaturi postoji konsenzus da TRH treba lečiti dodavanjem postojećoj terapiji lekova iz grupa antihipertenziva koje pacijent ranije nije primao⁴. Spironolakton i drugi blokatori aldosteronskih receptora, kao i antihipertenzivi sa centralnim dejstvom (klonidin, alfa-metil dopa, moksonidin) navedeni su kao lekovi sa najvećim izgledima za uspeh u dodatnoj terapiji⁵. Pokazalo se da dobro odabrana dodatna terapija efikasnije kontroliše krvni pritisak kod TRH od operativnih metoda kao što je renalna simpatička denervacija⁶. Uprkos ovom konsenzusu, pravi efekat dodatne terapije kod TRH još uvek nije u potpunosti poznat, posebno kod pacijenata sa više komorbiditeta. Nedavno su planirane nove kliničke studije kako bi se utvrdio efekat i bezbednost antagonista mineralokortikoidnih receptora kod pacijenata sa TRH koji imaju oštećenu funkciju bubrega⁷. U našoj primarnoj TRYCORT kohortnoj studiji, pokazalo se da je spironolakton efikasan i bezbedan u lečenju TRH⁸, ali još uvek ima mnogo nepoznanica s obzirom da je populacija pacijenata sa TRH veoma heterogena.

Cilj ovog novog kohortnog istraživanja, koje je produžetak studije TRYCORT, je da se preispitaju efikasnost i bezbednost dodatne antihipertenzivne terapije u grupi odraslih pacijenata sa TRH koji imaju različite komorbiditete i demografske karakteristike.

Pacijenti i metode

Dizajn studije

Studija je multinacionalna i multicentrična. Rađena je na 19 istraživačkih lokacija u tri zemlje, Bosni i Hercegovini, Crnoj Gori i Srbiji i uključivala je pacijente sa hipertenzijom otpornom na terapiju. Ovo je opservaciona, prospektivna studija, sa kohortnim dizajnom, koja je trajala 6 meseci, sa

skrining posetom, početnom posetom i 6 mesečnih poseta. Istraživači se nisu mešali u propisivanje dodatne antihipertenzivne terapije, za šta su bili zaduženi lekari koji inače leče pacijente van studije. Krvni pritisak je meren na početku, a zatim mesečno tokom 6 poseta. Period uključivanja pacijenata je trajao od 31. januara 2022. do 31. decembra 2023. godine, a poslednji pacijent je završio protokol studije 31. jula 2024. Studiju su odobrili Etički komitet Srbije (broj 515-20-03493-2020-4, datum 28.01.2021.) i Etički komiteti studijskih lokacija u Bosni i Hercegovini i Crnoj Gori. Informisani pristanak je dobijen od učesnika studije pre njihovog uključivanja, a studija je sledila etičke principe Helsinške deklaracije o medicinskim istraživanjima koja uključuju ljudske subjekte⁹. Studija je produžetak TRYCORT kohortne studije registrovane na ClinicalTrials.gov, ID broj: NCT05087940; rezultati primarne TRYCORT studije su već objavljeni⁸. Galenika a.d. farmaceutska kompanija, Beograd, Srbija, bila je sponzor studije.

Pacijenti

U studiju su uključeni odrasli pacijenti sa esencijalnom hipertenzijom otpornom na terapiju. Hipertenzija otporna na terapiju definisana je kao „povišen krvni pritisak iznad ciljne vrednosti uprkos istovremenoj upotrebi 3 ili više klasa antihipertenzivnih lekova, koje obično uključuju dugodelujući blokator kalcijumskih kanala, inhibitor renin-angiotenzin sistema (inhibitor enzima koji konvertuje angiotenzin ili blokator angiotenzinskih receptora) i tiazidni diuretik”¹⁰. Ciljna vrednost krvnog pritiska postavljena u ovoj studiji bila je 140/80 mmHg. Kriterijumi za isključenje bili su isti kao u primarnoj TRYCORT studiji: „trudnoća, očekivana trudnoća, dojenje, zatvor ili život u institucionalnom smeštaju koji može da zabrani merenje krvnog pritiska kod kuće, učešće u interventnoj studiji koja može uticati na krvni pritisak, očekivani životni vek < 4 meseca, očekivana transplantacija bubrega od živog donora u roku od 4 meseca, vrednost sistolnog krvnog pritiska preko 220 mmHg koja zahteva hitno prilagođavanje terapije, umerena do teška bubrežna insuficijencija (akutna ili hronična) sa brzinom glomerularne filtracije ispod 30 mL/min, aktivni bronhospastični poremećaji, srčana insuficijencija klase III i IV, teška bradikardija (srčana frekvencija ispod 50/min), AV blok drugog i trećeg stepena i istorija preosetljivosti na bilo koji od lekova koji se proučavaju”⁸. Uzorak studije je bio uzet po principu „zgodnog uzorka” i uzastopan.

Studijski tretmani i ishodi

Pacijenti su nastavili sa svojom terapijom pre uključivanja u studiju i počeli da uzimaju dodatni antihipertenziv prema odluci lekara zaduženih za njihovu rutinsku zdravstvenu negu van studije. Bilo koji antihipertenziv je mogao biti propisan kao dodatna terapija, uključujući lekove prve i druge linije. Primarni ishodi studije bili su smanjenje krvnog pritiska ispod 140/90 mmHg, smanjenje sistolnog krvnog pritiska ≥ 10 mmHg i smanjenje dijastolnog krvnog pritiska ≥ 5 mmHg. Krvni pritisak je meren i u ordinaciji i kod kuće (pacijenti su bili obučeni da mere krvni pritisak dva puta

dnevno, tokom celog perioda ispitivanja, i da svako merenje registruju u svojim dnevnicima). Sekundarni ishodi studije bili su apsolutne vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, parametri bubrežne funkcije, kvalitet života povezan sa zdravljem i neželjeni događaji.

Procedure studije

Pacijenti su dolazili na skrining posetu, početnu posetu i šest mesečnih poseta. Prilikom merenja krvnog pritiska, lekari i pacijenti su sledili smernice Američkog kardiološkog koledža/Radne grupe Američkog udruženja za srce iz 2017¹¹. Lekari su merili krvni pritisak živinim sfigmomanometrom u ordinaciji, a pacijenti validiranim automatizovanim digitalnim oscilometrijskim uređajima u svojim domovima. Pored merenja krvnog pritiska, od pacijenata su prikupljeni relevantni demografski i medicinski podaci, kao i vrednosti laboratorijskih analiza iz njihovih kartoteka. Pridržavanje propisanog tretmana proveravano je prilikom svake studijske posete. Bilo koji neželjeni događaj tokom perioda ispitivanja je zabeležen, a kvalitet života vezan za zdravlje je meren vizualnom analognom skalom.

Statistika

Nakon opisa podataka srednjim vrednostima, standardnom devijacijom, medijanom i interkvartilnim opsegom ili frekvencijama i procentima, normalnost kontinuirane distribucije podataka proverena je Kolmogorov-Smirnov testom. Grupe definisane tipom dodatne terapije upoređene su među sobom neparametrijskim Mann Whitney, U testom i Kruskal Wallis analizom varijanse. Razlike u frekvencijama su testirane hi-kvadratom ili Fišerovim testom. Prag statističke značajnosti je postavljen na 0,05 verovatnoće nulte hipoteze. Svi proračuni su obavljani pomoću softvera Statistical Package for Social Sciences (SPSS), verzija 18.0 za Windows.

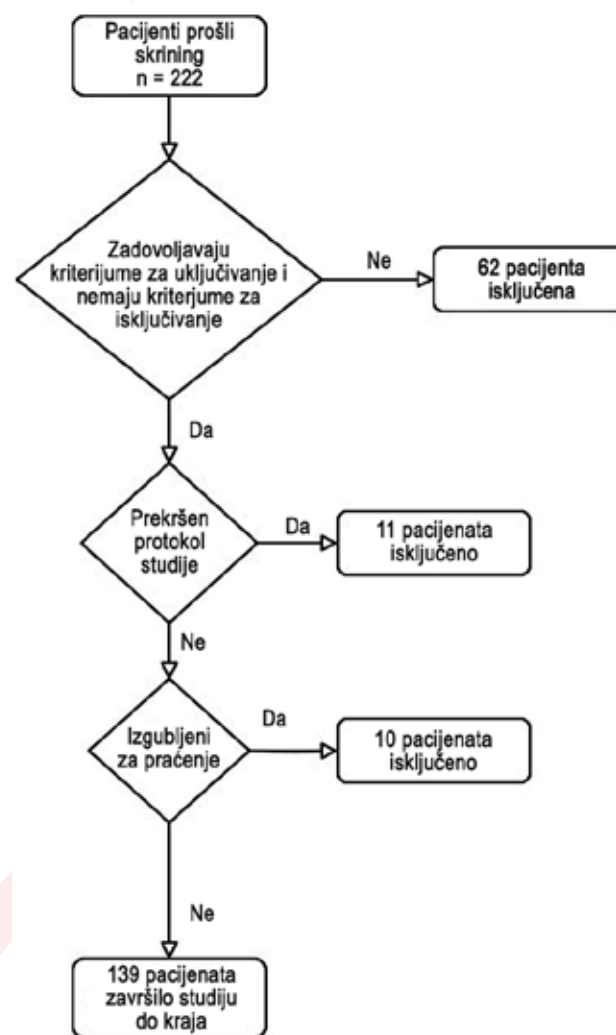
Rezultati

Faza skrininga je obuhvatila 222 pacijenta, od kojih su 62 isključena. Preostalih 160 pacijenata je ušlo u studiju, a 139 je završilo protokol studije; 21 pacijent je ili isključen zbog kršenja protokola ili je izgubljen za praćenje. Slika 1 prikazuje dijagram toka studije sa detaljima. Prosečna starost pacijenata koji su završili protokol studije bila je 63,6 godina, a 47,5% su bile žene. Pre početka studije skoro polovina pacijenata sa hipertenzijom rezistentnom na lečenje uzimala je kombinaciju četiri leka: beta blokator + ACE inhibitor/AR blokator + blokator kalcijumskih kanala + tiazidni diuretik. Detaljne karakteristike pacijenata u studiji su predstavljene u tabeli 1.

Dodatni antihipertenzivi su propisani pacijentima prema odluci njihovih lekara. Pri svakoj studijskoj poseti, dodatna terapija je mogla biti promenjena, u zavisnosti od odgovora pacijenta. Dodatna terapija je propisana za 35 pacijenata na početnoj poseti (27 je primalo spironolakton, a 8, jedan od

antihipertenziva prve linije: beta blokator, ACE inhibitor/AR blokator, blokator kalcijumskih kanala ili diuretik), ali u narednim posetama broj pacijenata sa dodatnom terapijom je naglo povećan (tabele 1 i 2). Sistolni i dijastolni krvni pritisak izmereni u ordinaciji prilikom svake posete prikazani su u tabelama 2 i 3, i na slikama 2 i 3, dok su njihovi ekvivalenti mereni kod kuće i upisani u dnevnik pacijenata prikazani u dopunskom fajlu (tabele 1S i 2S). Pacijenti koji su primali dodatnu terapiju već od početne posete imali su najviši sistolni krvni pritisak; tokom studije razlike su se smanjile, jer je dodatna terapija bila vođena odgovorom.

Slika 1. Dijagram toka studije



Pacijenti koji su odgovorili prema primarnim krajnjim tačkama studije (krvni pritisak ispod 140/90 mmHg, smanjenje sistolnog krvnog pritiska ≥ 10 mmHg i smanjenje dijastolnog krvnog pritiska ≥ 5 mmHg) prikazani su u tabelama 4, 5 i 6. Dok je smanjenje sistolnog krvnog pritiska ≥ 10 mmHg i smanjenje dijastolnog krvnog pritiska ≥ 5 mmHg postignuto kod skoro svih pacijenata posle 6 meseci terapije, potpuni odgovor (krvni pritisak ispod 140/90 mmHg) je postignut kod samo tri četvrtine pacijenata. Preko 90% pacijenata je redovno uzimalo terapiju između studijskih poseta. Jedini neželjeni efekat zabeležen tokom studije bio je jedan slučaj pretibijalnog edema izazvanog amlodipinom, primećen tokom posete 2.

Tabela 1. Karakteristike ispitivane populacije (n = 139)

Promenljiva		Vrednost
Obrazovanje	Starost (godine)	63,6 ± 10,4, 63,0 [16,0]
	Telesna masa (kg)	87,2 ± 14,8, 87,0 [17,0]
	Pol (m/ž)	73 (52,5%) / 66 (47,5%)
	Osnovna škola	11 (8,1%)
	Srednja škola	74 (54,4%)
	Bečelor ili Master	50 (36,8%)
	Doktor nauka	1 (0,7%)
	Da	50 (36,0%)
	Ne	89 (64,0%)
	Charlson-ov indeks komorbiditeta	2,1 ± 1,2, 2,0 [2,0]
Antihipertenzivna terapija na skriningu	Beta blokator + ACE inhibitor/AR blokator + blokator Ca kanala + diuretik Henleove petlje	9 (6,5%)
	Beta blokator + ACE inhibitor/AR blokator + blokator Ca kanala	11 (7,9%)
	Beta blokator + ACE inhibitor/AR blokator + blokator Ca kanala + tiazidni diuretik	67 (48,2%)
	Beta blokator + ACE inhibitor/AR blokator + diuretik Henleove petlje	5 (3,6%)
	Beta blokator + ACE inhibitor/AR blokator + tiazidni diuretik	15 (10,8%)
	ACE inhibitor/AR blokator + blokator Ca kanala + tiazidni diuretik	20 (14,4%)
	Beta blokator + ACE inhibitor/AR blokator + blokator Ca kanala + diuretik + centralni antihipertenziv	2 (1,4%)
	ACE inhibitor/AR blokator + blokator Ca kanala + diuretik Henleove petlje	2 (1,4%)
	ACE inhibitor/ARB + beta blokator + diuretik Henleove petlje + spironolakton	2 (1,4%)
	ACE inhibitor/ARB + blokator Ca kanala + centralni antihipertenziv	5 (3,6%)
	Dva ACE inhibitora/ARB blokatora + dva tiazidna diuretika + centralni antihipertenziv	1 (0,7%)

Tabela 2. Sistolni krvni pritisak (mmHg) meren u ordinaciji (srednja vrednost ± standardna devijacija, medijana [interkvartilni opseg])

Poseta	Lekovi koji su dodati osnovnoj antihipertenzivnoj terapiji				p
	Nije dodat antihipertenziv	Bilo koji antihipertenziv prve linije	Spironolakton		
Početna	158,7 ± 10,5, 156,7 [13,3], n = 103	163,2 ± 8,7, 160,0 [15,8], n = 8	168,6 ± 16,4, 162,0 [17,7], n = 27		0,008
Poseta 1	152,8 ± 12,9, 151,7 [17,3], n = 18	151,1 ± 14,3, 147,5 [24,3], n = 6	155,5 ± 15,3, 156,6 [18,0], n = 115		0,475
Poseta 2	145,8 ± 10,4, 146,8 [18,8], n = 7	145,2 ± 12,4, 146,8 [18,3], n = 5	146,6 ± 13,0, 147,7 [20,0], n = 126		0,979
Poseta 3	142,2 ± 14,9, 145,0 [26,7], n = 6	142,7 ± 12,8, 146,6 [25,0], n = 4	142,3 ± 12,4, 141,8 [20,4], n = 125		0,997
Poseta 4	143,4 ± 18,0, 148,3 [35,4], n = 6	135,8 ± 9,7, 132,3 [16,7], n = 4	138,2 ± 12,0, 138,3 [16,7], n = 126		0,570
Poseta 5	142,2 ± 16,1, 146,7 [33,8], n = 6	132,3 ± 11,0, 128,8 [19,0], n = 4	136,0 ± 11,2, 136,0 [16,8], n = 126		0,414
Poseta 6	135,5 ± 13,5, 139,2 [26,8], n = 6	132,2 ± 10,3, 132,0 [19,5], n = 4	132,6 ± 9,7, 133,3 [14,8], n = 124		0,877

Tabela 3. Dijastolni krvni pritisak (mmHg) meren u ordinaciji (srednja vrednost ± standardna devijacija, medijana [interkvartilni opseg])

Poseta	Lekovi koji su dodati osnovnoj antihipertenzivnoj terapiji				p
	Nije dodat antihipertenziv	Bilo koji antihipertenziv prve linije	Spironolakton		
Početna	96,0 ± 4,2, 95,0 [5,0], n = 103	96,1 ± 3,2, 96,3 [5,5], n = 8	97,2 ± 6,5, 95,3 [6,7], n = 27		0,927
Poseta 1	91,8 ± 5,8, 90,7 [7,3], n = 18	91,9 ± 6,0, 91,7 [7,5], n = 6	92,5 ± 5,0, 91,7 [5,7], n = 115		0,857
Poseta 2	89,1 ± 8,5, 90,5 [15,4], n = 7	87,0 ± 8,0, 87,8 [16,1], n = 5	88,3 ± 6,4, 89,3 [8,7], n = 126		0,833
Poseta 3	87,0 ± 8,9, 91,0 [15,0], n = 6	87,1 ± 5,0, 84,0 [9,2], n = 4	86,0 ± 6,5, 86,7 [10,1], n = 125		0,829
Poseta 4	84,8 ± 8,3, 87,8 [15,0], n = 6	82,7 ± 6,6, 81,7 [12,0], n = 4	84,3 ± 6,4, 84,7 [9,3], n = 126		0,770
Poseta 5	85,6 ± 5,9, 85,8 [12,2], n = 6	82,5 ± 5,5, 81,7 [10,0], n = 4	82,9 ± 6,2, 83,3 [8,4], n = 126		0,619
Poseta 6	84,0 ± 5,9, 83,3 [10,4], n = 6	81,2 ± 5,8, 80,3 [11,3], n = 4	81,5 ± 6,3, 81,7 [7,2], n = 124		0,745

Nivoi serumskog kalijuma pri svakoj studijskoj poseti prikazani su u dodatnoj datoteci (tabela 3S), a slučajevi hiperkalemije nisu zabeleženi. Funkcija bubrega je ostala stabilna tokom studije. Koncentracije kreatinina u serumu prikazane su u tabeli 4S dodatne datoteke. Samo jedan pacijent je imao blagu proteinuriju zabeleženu

tokom prve dve posete. U sledećim posetama proteinurija nije zabeležena (tabela 5S dodatne datoteke). Kvalitet života (meren vizualnom analognom skalom) značajno se povećao od početne vrednosti do poslednje posete studiji (skoro 20 poena na skali od 0 do 100), prateći smanjenje krvnog pritiska (tabela 6S dodatne datoteke).

Diskusija

Iako su pacijenti u ovoj studiji bili nešto mlađi nego u primarnoj TRYCORT studiji, iako je bilo nešto više muškaraca nego žena, a broj komorbiditeta po pacijentu veći, rezultati su veoma slični. U početku su lekari oprezno propisivali spironolakton kao dodatnu terapiju, a zatim sve većem broju pacijenata tokom vremena, što je dovelo do potpunog odgovora kod oko 75% pacijenata i delimičnog odgovora kod preostalih 25%. Kvalitet života je takođe značajno poboljšao, dok nisu zabeleženi značajni neželjeni efekti, kao ni pogoršanje proteinurije ili funkcije bubrega. Konačno, u propisanim dozama spironolakton nije doveo do značajne hiperkalemije ni kod jednog ispitanika.

Efikasnost spironolaktona u ovoj studiji bila je nešto niža nego u primarnoj TRYCORT studiji (75% potpunog odgovora naspram 80%)⁸, ali i dalje značajno veća od efikasnosti prikazane u interventnim kliničkim ispitivanjima (21-58%)^{12, 13}. U ovoj studiji prosečna dnevna doza spironolaktona bila je $26,2 \pm 3,2$ mg pri poslednjoj poseti, što je nešto manje od

prosečne dnevne doze tog leka u primarnoj TRYCORT studiji (30 mg), pa može objasniti nešto manju efikasnost. Još jednom se potvrđuje da je dobra titracija doze dodatnih antihipertenziva izuzetno važna za postizanje kontrole hipertenzije. Ovo uključuje prilagođavanje doze lekova ekskretornom kapacitetu bubrega, koji je bio umanjen kod samo jednog našeg pacijenta.

Dok je u primarnoj TRYCORT studiji hiperkalemija zabeležena kod nekoliko pacijenata, u ovoj studiji ona nije primećena ni kod jednog učesnika. Niža doza spironolaktona može delimično to objasniti, ali je verovatno i dobra bubrežna funkcija (uočena kod skoro svih pacijenata) tome doprinela. Osim toga, nisu zabeležene potencijalne interakcije između antihipertenziva i istovremene terapije koje bi mogle dovesti do hiperkalemije. Međutim, hiperkalemija ostaje potencijalno ozbiljna komplikacija primene spironolaktona¹⁴, tako da kliničari treba da budu oprezni kada propisuju ovaj lek, čak i u nižim dozama za lečenje hipertenzije.

Tabela 4. Stopa odgovora u pogledu postizanja arterijskog krvnog pritiska ispod 140/90 mmHg

Poseta	Lekovi koji su dodati osnovnoj antihipertenzivnoj terapiji			
	Nije dodat antihipertenziv	Bilo koji antihipertenziv prve linije	Spironolakton	p
Početna	n = 103	n = 8	n = 28	
Poseta 1	14 (13,6%), n = 18	1 (12,5%), n = 6	3 (10,7%), n = 115	1,000
Poseta 2	7 (38,9%), n = 7	1 (16,7%), n = 5	34 (29,6%), n = 126	0,584
Poseta 3	3 (42,9%), n = 6	2 (40,0%), n = 5	52 (41,3%), n = 125	1,000
Poseta 4	2 (33,3%), n = 6	3 (60,0%), n = 4	63 (49,6%), n = 127	0,797
Poseta 5	2 (33,3%), n = 6	3 (75,0%), n = 4	77 (60,6%), n = 126	0,455
Poseta 6	3 (50,0%), n = 6	3 (75,0%), n = 4	94 (74,6%), n = 124	0,314

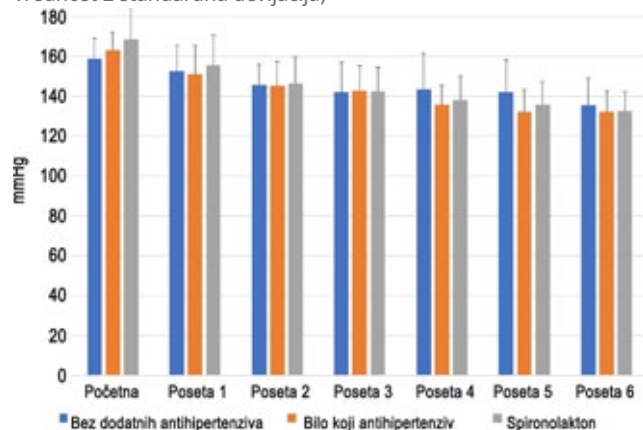
Tabela 5. Stopa odgovora u pogledu postizanja smanjenja sistolnog arterijskog krvnog pritiska ≥ 10 mmHg

Poseta	Lekovi koji su dodati osnovnoj antihipertenzivnoj terapiji			
	Nije dodat antihipertenziv	Bilo koji antihipertenziv prve linije	Spironolakton	p
Početna	n = 103	n = 8	n = 28	
Poseta 1	29 (28,2%), n = 18	4 (50,0%), n = 6	14 (50,0%), n = 115	0,061
Poseta 2	11 (61,1%), n = 7	3 (50,0%), n = 5	64 (55,7%), n = 126	0,881
Poseta 3	4 (57,1%), n = 6	3 (60,0%), n = 5	89 (70,6%), n = 125	0,829
Poseta 4	3 (50,0%), n = 6	3 (60,0%), n = 4	106 (83,5%), n = 127	0,039
Poseta 5	3 (50,0%), n = 6	3 (75,0%), n = 4	112 (88,2%), n = 126	0,025
Poseta 6	6 (100,0%), n = 6	4 (100,0%), n = 4	122 (96,8%), n = 124	1,000

Tabela 6. Stopa odgovora u pogledu postizanja smanjenja dijastolnog arterijskog krvnog pritiska ≥ 5 mmHg

Poseta	Lekovi koji su dodati osnovnoj antihipertenzivnoj terapiji			
	Nije dodat antihipertenziv	Bilo koji antihipertenziv prve linije	Spironolakton	p
Početna	n = 103	n = 8	n = 28	
Poseta 1	44 (42,7%), n = 18	2 (25,0%), n = 6	11 (39,3%), n = 115	0,674
Poseta 2	9 (50,0%), n = 7	4 (66,7%), n = 5	73 (63,5%), n = 126	0,470
Poseta 3	5 (71,4%), n = 6	3 (60,0%), n = 5	98 (77,8%), n = 125	0,482
Poseta 4	5 (83,3%), n = 6	3 (60,0%), n = 4	114 (89,8%), n = 127	0,076
Poseta 5	5 (83,3%), n = 6	4 (100,0%), n = 4	119 (92,9%), n = 126	0,544
Poseta 6	6 (100,0%), n = 6	4 (100,0%), n = 4	122 (96,8%), n = 124	1,000

Slika 2. Sistolni krvni pritisak (mmHg) meren u ordinaciji (srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija)



Slika 3. Dijastolni krvni pritisak (mmHg) meren u ordinaciji (srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija)

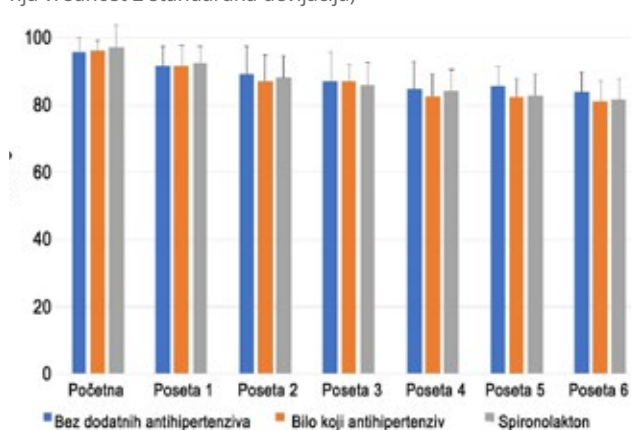


Tabela 1s. Prosečan sistolni krvni pritisak (mmHg) meren kod kuće (srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija, medijana [interkvartilni opseg])

Poseta	Lekovi koji su dodati osnovnoj antihipertenzivnoj terapiji			p
	Nije dodat antihipertenziv	Bilo koji antihipertenziv prve linije	Spironolakton	
Početna	158,1 $\pm$ 10,4, 157,0 [12,7], n = 98	158,4 $\pm$ 9,6, 156,2 [17,2], n = 8	166,8 $\pm$ 18,0, 160,0 [16,6], n = 27	0,100
Poseta 1	152,9 $\pm$ 11,8, 152,9 [17,5], n = 17	155,5 $\pm$ 13,5, 156,8 [25,3], n = 6	157,0 $\pm$ 14,9, 156,7 [26,9], n = 114	0,478
Poseta 2	144,5 $\pm$ 10,5, 141,0 [19,8], n = 7	148,0 $\pm$ 12,1, 150,1 [23,9], n = 5	148,6 $\pm$ 13,3, 148,4 [21,0], n = 126	0,404
Poseta 3	142,0 $\pm$ 13,2, 136,0 [26,1], n = 6	140,6 $\pm$ 11,1, 147,6 [20,6], n = 4	143,4 $\pm$ 12,4, 142,1 [19,9], n = 125	0,844
Poseta 4	141,5 $\pm$ 12,5, 143,2 [25,7], n = 6	134,0 $\pm$ 9,3, 130,4 [16,0], n = 4	139,5 $\pm$ 12,0, 138,5 [18,4], n = 126	0,507
Poseta 5	138,4 $\pm$ 11,0, 138,6 [23,8], n = 6	131,3 $\pm$ 3,2, 130,5 [5,9], n = 4	136,8 $\pm$ 11,8, 136,4 [18,3], n = 126	0,553
Poseta 6	138,6 $\pm$ 11,1, 141,6 [23,8], n = 6	130,2 $\pm$ 3,7, 128,8 [6,1], n = 4	132,9 $\pm$ 10,1, 133,3 [13,1], n = 124	0,397

Tabela 2s. Prosečan dijastolni krvni pritisak (mmHg) meren kod kuće (srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija, medijana [interkvartilni opseg])

Poseta	Lekovi koji su dodati osnovnoj antihipertenzivnoj terapiji			p
	Nije dodat antihipertenziv	Bilo koji antihipertenziv prve linije	Spironolakton	
Početna	95,4 $\pm$ 5,8, 94,3 [6,5], n = 103	100,3 $\pm$ 7,8, 97,6 [13,8], n = 8	96,6 $\pm$ 7,7, 94,6 [7,0], n = 27	0,257
Poseta 1	91,5 $\pm$ 6,3, 91,3 [7,1], n = 18	97,3 $\pm$ 8,8, 96,4 [13,1], n = 6	92,4 $\pm$ 5,7, 91,7 [8,1], n = 115	0,176
Poseta 2	88,4 $\pm$ 8,3, 87,4 [14,2], n = 7	85,7 $\pm$ 6,8, 85,0 [11,6], n = 5	89,3 $\pm$ 6,9, 90,0 [7,1], n = 126	0,339
Poseta 3	83,5 $\pm$ 9,5, 89,4 [17,7], n = 6	80,6 $\pm$ 5,7, 78,7 [10,7], n = 4	86,9 $\pm$ 6,5, 87,7 [7,9], n = 125	0,100
Poseta 4	83,0 $\pm$ 7,9, 83,8 [16,5], n = 6	75,4 $\pm$ 1,3, 75,3 [2,3], n = 4	85,1 $\pm$ 6,8, 85,3 [8,2], n = 126	0,019
Poseta 5	81,8 $\pm$ 7,4, 83,6 [15,1], n = 6	75,3 $\pm$ 1,7, 74,6 [2,7], n = 4	83,2 $\pm$ 6,5, 83,3 [7,0], n = 126	0,040
Poseta 6	81,5 $\pm$ 7,8, 81,6 [17,0], n = 6	75,9 $\pm$ 1,3, 75,9 [2,4], n = 4	81,3 $\pm$ 7,0, 82,7 [8,5], n = 124	0,133

Tabela 3s. Koncentracija kalijuma u serumu (mMol/L) (srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija, medijana [interkvartilni opseg])

Poseta	Lekovi koji su dodati osnovnoj antihipertenzivnoj terapiji			p
	Nije dodat antihipertenziv	Bilo koji antihipertenziv prve linije	Spironolakton	
Početna	4,3 $\pm$ 0,3, 4,2 [0,5], n = 73	4,2 $\pm$ 0,4, 4,1 [0,7], n = 5	4,2 $\pm$ 0,4, 4,2 [0,8], n = 25	0,690
Poseta 1	4,3 $\pm$ 0,3, 4,3 [0,5], n = 16	4,6 $\pm$ 0,4, 4,6 [0,7], n = 4	4,3 $\pm$ 0,5, 4,3 [0,9], n = 75	0,467
Poseta 2	4,2 $\pm$ 0,5, 4,1 [0,6], n = 7	4,1 $\pm$ 0,2, 4,1 [0,5], n = 3	4,4 $\pm$ 0,4, 4,3 [0,6], n = 85	0,059
Poseta 3	4,2 $\pm$ 0,3, 4,1 [0,4], n = 5	4,4 $\pm$ 0,2, 4,4 [0,0], n = 3	4,3 $\pm$ 0,4, 4,3 [0,6], n = 84	0,535
Poseta 4	4,3 $\pm$ 0,2, 4,3 [0,3], n = 5	4,3 $\pm$ 0,1, 4,3 [0,0], n = 2	4,4 $\pm$ 0,4, 4,4 [0,5], n = 86	0,838
Poseta 5	4,3 $\pm$ 0,5, 4,2 [0,7], n = 4	4,4 $\pm$ 0,3, 4,4 [0,0], n = 3	4,4 $\pm$ 0,4, 4,4 [0,5], n = 94	0,768
Poseta 6	4,3 $\pm$ 0,2, 4,3 [0,5], n = 4	4,4 $\pm$ 0,2, 4,3 [0,0], n = 3	4,6 $\pm$ 0,4, 4,4 [0,6], n = 94	0,800

Renoprotektivni efekat spironolaktona nije se mogao pokazati u ovoj studiji, verovatno zbog male veličine uzorka. U primarnoj TRYCORT studiji, značajno smanjenje proteinurije primećeno je kod nekoliko pacijenata, međutim, u ovoj

studiji je bio samo jedan pacijent sa proteinurijom, koja je prestala nakon uvođenja spironolaktona i nije bila dovoljna da pokaže ovaj efekat. Drugi istraživači su već ukazali na mehanizam renoprotekcije spironolaktonom, osim što

Tabela 4s. Koncentracija kreatinina u serumu (mMol/L) (srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija, medijana [interkvartilni opseg])

Poseta	Lekovi koji su dodati osnovnoj antihipertenzivnoj terapiji			p
	Nije dodat antihipertenziv	Bilo koji antihipertenziv prve linije	Spironolakton	
Početna	86,7 $\pm$ 12,8, 89,0 [18,7], n = 72	104,5 $\pm$ 58,0, 82,0 [83,0], n = 4	90,9 $\pm$ 14,1, 87,0 [26,3], n = 24	0,624
Poseta 1	86,1 $\pm$ 11,4, 89,0 [19,0], n = 15	100,7 $\pm$ 28,0, 90,0 [45,7], n = 4	89,7 $\pm$ 16,0, 84,0 [28,0], n = 68	0,480
Poseta 2	90,9 $\pm$ 11,4, 95,0 [19,0], n = 7	123,7 $\pm$ 64,7, 92,0 [99,0], n = 3	85,8 $\pm$ 15,3, 86,0 [17,5], n = 78	0,112
Poseta 3	92,3 $\pm$ 7,7, 93,0 [16,0], n = 5	91,0 $\pm$ 6,6, 90,0 [0,0], n = 3	87,3 $\pm$ 12,5, 88,0 [20,3], n = 74	0,370
Poseta 4	90,2 $\pm$ 7,5, 90,0 [13,5], n = 5	90,3 $\pm$ 7,5, 90,0 [0,0], n = 2	87,9 $\pm$ 11,3, 88,0 [18,0], n = 79	0,741
Poseta 5	92,2 $\pm$ 7,5, 90,0 [11,5], n = 4	94,0 $\pm$ 5,7, 94,0 [0,0], n = 3	88,2 $\pm$ 12,8, 89,0 [19,0], n = 92	0,565
Poseta 6	92,5 $\pm$ 6,7, 90,5 [12,0], n = 4	93,3 $\pm$ 4,2, 92,0 [0,0], n = 3	87,3 $\pm$ 10,8, 88,5 [15,8], n = 92	0,360

Tabela 5s. Stopa proteinurije

Poseta	Lekovi koji su dodati osnovnoj antihipertenzivnoj terapiji			p
	Nije dodat antihipertenziv	Bilo koji antihipertenziv prve linije	Spironolakton	
Početna	2 (2,9%), n = 68	0 (0,0%), n = 4	0 (0,0%), n = 28	1,000
Poseta 1	1 (1,7%), n = 14	0 (0,0%), n = 3	0 (0,0%), n = 70	1,000
Poseta 2	0 (0,0%), n = 6	0 (0,0%), n = 3	1 (1,4%), n = 81	1,000
Poseta 3	0 (0,0%), n = 5	0 (0,0%), n = 2	0 (0,0%), n = 82	-
Poseta 4	0 (0,0%), n = 5	0 (0,0%), n = 2	0 (0,0%), n = 80	-
Poseta 5	0 (0,0%), n = 4	0 (0,0%), n = 3	0 (0,0%), n = 87	-
Poseta 6	0 (0,0%), n = 4	0 (0,0%), n = 3	0 (0,0%), n = 87	-

Tabela 6s. Kvalitet života (srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija, medijana [interkvartilni opseg])

Poseta	Lekovi koji su dodati osnovnoj antihipertenzivnoj terapiji			p
	Nije dodat antihipertenziv	Bilo koji antihipertenziv prve linije	Spironolakton	
Početna	72,6 $\pm$ 15,6, 80,0 [15,5], n = 78	72,8 $\pm$ 19,5, 75,0 [30,0], n = 7	67,4 $\pm$ 21,1, 60,0 [35,0], n = 27	0,419
Poseta 1	78,2 $\pm$ 11,2, 80,0 [11,0], n = 10	81,4 $\pm$ 16,0, 85,0 [15,0], n = 3	75,1 $\pm$ 18,1, 80,0 [30,0], n = 97	0,428
Poseta 2	81,5 $\pm$ 11,6, 85,0 [20,0], n = 4	82,7 $\pm$ 11,0, 88,0 [0,0], n = 2	79,2 $\pm$ 14,0, 82,0 [20,0], n = 101	0,781
Poseta 3	88,8 $\pm$ 10,3, 90,0 [18,8], n = 4	90,0 $\pm$ 14,0, 90,0 [0,0], n = 2	82,1 $\pm$ 11,7, 85,0 [15,0], n = 99	0,357
Poseta 4	83,8 $\pm$ 12,5, 82,5 [23,8], n = 4	90,0 $\pm$ 14,0, 90,0 [0,0], n = 2	83,4 $\pm$ 10,6, 85,0 [10,0], n = 101	0,768
Poseta 5	88,8 $\pm$ 2,5, 90,0 [3,8], n = 4	80,0 $\pm$ 0,0, 80,0 [0,0], n = 2	86,0 $\pm$ 10,6, 90,0 [15,0], n = 100	0,434
Poseta 6	82,5 $\pm$ 5,0, 80,0 [7,5], n = 4	85,0 $\pm$ 7,0, 85,0 [0,0], n = 2	88,0 $\pm$ 9,9, 90,0 [15,0], n = 100	0,263

blokira aldosteronski receptor, on inhibira sistem renin-angiotenzin¹⁵. Dalja istraživanja su neophodna, kako bi nam pomogla da razumemo pravi klinički značaj ovog blagotvornog dejstva spironolaktona i drugih antagonista mineralokortikoidnih receptora.

Dobro je poznato da su redovno uzimanje antihipertenzivne terapije i posledična adekvatna kontrola krvnog pritiska povezani sa povećanjem kvaliteta života^{16, 17}. Ovo je potvrđeno i u produžetku, i u primarnoj TRYCORT studiji¹⁸: redovno uzimanje dodatne terapije je zabeleženo kod preko 90% pacijenata, kao i povećanje kvaliteta života koje je pratilo odgovor na terapiju. Hipertenzija otporna na lečenje je obično umerenog do teškog tipa, praćena depresijom i oštećenjem ciljnih organa¹⁸. Vraćanje kontrole krvnog pritiska poboljšava stanje pacijenta postepeno, kao što je primećeno u našoj studiji gde se kvalitet života povećavao od prvog do šestog meseca praćenja.

Kao i primarna TRYCORT studija, ovo istraživanje ima određene prednosti: dovoljno trajanje studije da se po-

smatra pun efekat dodatnih antihipertenziva i isključenje umerene do teške bubrežne insuficijencije kao zbunjujućeg faktora. S druge strane, postoje sledeća ograničenja: 1) uzorak po tipu „zgodnog uzorka“, što je moglo da unese određeni stepen pristrasnosti; 2) nejednake grupe za dodatnu terapiju i prebacivanje pacijenata iz grupe u grupu, što je smanjilo statističku snagu studije i 3) nepotpune podatke za određeni broj pacijenata zbog varijacija u lokalnoj praksi, što je dodatno smanjilo statističku moć.

Zahvalnice

Autori se zahvaljuju podistraživačima TRYCORT studije (azbučnim redom po prezimenima): Antonijević Nebojša, Ančić Mojsije, Brkanić Belma, Vraneš Danijela, Delalić Čaušević Amela, Đorđević Dikić Ana, Ivanović Branislava, Janković Nataša, Janjanin Dijana, Kaluđerović Ivan, Kastel Biljana, Klačnja Slobodan, Lasica Ratko, Petrović Dajana, Radovanović Gorica, Radojković Vesna, Suljendić Elma, Čanković Miroslav.

Finansiranje

Studiju je finansirala Galenika ad Beograd, kao sponzor.

Izjava o pristupu podataka

Originalni podaci ove studije se mogu dobiti od korespondirajućeg autora na razuman zahtev.

Zaključak

Spironolakton se pokazao kao najefikasnija i najbezbednija dodatna terapija rezistentne hipertenzije, ali mu je potrebno nekoliko meseci redovnog unosa da bi se postigao pun efekat i poboljšao kvalitet života.

Abstract

Introduction: Treatment-resistant hypertension (TRH) is a frequent phenomenon, for which no complete solution has yet been found. More than 5% of patients treated for hypertension do not achieve blood pressure control with three first-generation antihypertensive drugs.

Objective: This new cohort investigation, an extension of the TRYCORT study, aims to re-examine the efficacy and safety of additional antihypertensive therapy in adult patients with TRH.

Methods: The study was designed as a multi-national, multi-center, prospective cohort study that compared the effectiveness and safety of add-on treatments for resistant hypertension. The patients were followed up for 6 months, and the primary outcome was treatment response.

Results: In total 139 patients completed the study (66 women and 73 men), with an average age of 63.6 years. Initial add-on therapy was changed at study visits if the response to treatment was inadequate. The blood pressure below 140/90 mmHg was achieved in 75% of patients with add-on spironolactone, while effectively all patients achieved a drop in systolic blood pressure ≥ 10 mmHg, and a drop in diastolic blood pressure ≥ 5 mmHg. Only one treatment-related adverse effect was observed (pretibial edema in patients taking amlodipine), while serum levels of potassium remained within the reference limits. Quality of life increased and paralleled the treatment response.

Conclusion: In conclusion, spironolactone proved to be the most effective and safe add-on therapy for resistant hypertension, but it needs several months of regular intake to achieve full effect and improve quality of life.

Keywords: treatment-resistant hypertension, add-on therapy, treatment response, quality of life

Literatura

1. Leung AA, Williams JVA, Tran KC, Padwal RS. Epidemiology of Resistant Hypertension in Canada. *Can J Cardiol*. 2022;38(5):681-7.
2. Egan BM, Cui MX. Characteristics of Adults With Apparent Treatment Resistant Hypertension: Six Factors Impacting Prevalence-Editorial Commentary. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2023;80(9):1856-9.
3. Bangalore S, Davis BR, Cushman WC, Pressel SL, Muntner PM, Calhoun DA, et al. Treatment-Resistant Hypertension and Outcomes Based on Randomized Treatment Group in ALLHAT. *Am J Med*. 2017;130(4):439-448.e9.
4. Hwang AY, Dietrich E, Pepine CJ, Smith SM. Resistant Hypertension: Mechanisms and Treatment. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(7):56.
5. Bourque G, Hiremath S. Rethinking Resistant Hypertension. *J Clin Med*. 2022;11(5):1455.
6. Fadl Elmula FEM, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2014;63(5):991-9.
7. Bakris G, Yang YF, Pitt B. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Hypertension Management in Advanced Chronic Kidney Disease: BLOCK-CKD Trial. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2020;76(1):144-9.
8. Janković SM, Stojković S, Petrović M, Kostić T, Zdravković M, Radovanović S, et al. Results of the trycort: Cohort study of add-on antihypertensives for treatment of resistant hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(22):e33941.
9. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. [cited 2024 Aug 23]. Available online: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
10. Shalaeva EV, Messerli FH. What is resistant arterial hypertension? *Blood Press*. 2023;32(1):2185457.
11. Whelton PK, Carey RM, 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2018;71(6):1269-324.
12. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2018;71(4):681-90.
13. 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 Lond Engl*. 2015;386(10008):2059-68.
14. Secora AM, Shin JI, Qiao Y, Alexander GC, Chang AR, Inker LA, et al. Hyperkalemia and Acute Kidney Injury with Spironolactone Use Among Patients with Heart Failure. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(11):2408-19.
15. Trujillo H, Caravaca-Fontán F, Caro J, Morales E, Praga M. The Forgotten Antiproteinuric Properties of Diuretics. *Am J Nephrol*. 2021;52(6):435-49.
16. Kim KY. Association between health-related quality of life and nonadherence to antihypertensive medication. *Nurs Open*. 2023;10(6):3570-8.
17. Souza ACC de, Borges JWP, Moreira TMM. Quality of life and treatment adherence in hypertensive patients: systematic review with meta-analysis. *Rev Saude Publica*. 2016;50:71.
18. Oliveras A, de la Sierra A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28(4):213-7.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 10. 11. 2024.

Prihvaćeno: 21. 11. 2024.

Onlajn: 31. 12. 2024.