

*Originalni naučni rad*

## Faktori rizika za nekontrolisanu rezistentnu hipertenziju

Nebojša Tasić<sup>1</sup>, Angelina Stevanović<sup>2</sup>, Danijela Tasić<sup>1</sup>,  
Radoslav Nikolić<sup>3</sup>, Dalibor Dragišić<sup>4</sup>, Nikola Blagojević<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Poliklinika Euromedik, Beograd, Srbija

<sup>3</sup>Dom zdravlja, Doboj, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

<sup>4</sup>Kliničko bolnički centar „Dr Dragiša Mišović“, Beograd, Srbija

### Kratak sadržaj

**Uvod.** Rezistentna hipertenzija (RH), bilo da je kontrolisana ili nekontrolisana, se definiše kao krvni pritisak izmeren u ordinaciji ili ambulantnim monitoringom koji zahteva primenu četiri ili više antihipertenzivna leka. Cilj ove studije je bila identifikacija faktora rizika povezanih sa nekontrolisanom RH.

**Metode.** 2393 bolesnika sa RH, koji su bili na ekvivalentnoj medikamentnoj terapiji, podeljena su u dve grupe: grupa sa kontrolisanom RH, n=545 i sa nekontrolisanom RH, n=1848. Vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska izračunate su kao prosečna vrednost u tri merenja u intervalima od 5 minuta u sedećem položaju. Prema smernicama, vrednost od 140/90 mmHg je korišćena za definisanje grupa. Izračunat je indeks telesne mase (BMI) i kod svih pacijenata analizirani su faktori rizika koji se ne mogu modifikovati (godine starosti i pol), kao i faktori rizika koji se mogu modifikovati i komorbiditeti, kao što su pušenje, dislipidemija, gojaznost, šećerna bolest, angina pektoris, infarkt miokarda, hronična srčana insuficijencija, hronične bubrene bolesti, periferna vaskularna bolest, cerebrovaskularna bolest i depresija. Statistička analiza obuhvatila je bivarijantnu logističku regresiju.

**Rezultati.** Bolesnici se nisu razlikovali po polu ( $X^2 = 2,46$ ;  $p = 0,117$ ). U bivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi nekontrolisana RH je bila povezana sa godinama starosti (1,01 (1,00-1,02),  $p = 0,049$ ), gojaznošću (1,03 (1,00-1,06),  $p = 0,01$ ), šećernom bolešću (0,67 (0,54-0,82),  $p < 0,001$ ) i hroničnom bolešću bubrega (0,64 (0,45-0,91),  $p = 0,014$ ).

**Zaključak.** Bolesnici sa nekontrolisanom RH su bili značajno stariji i karakterisali su se višim BMI i komorbiditetima (šećerna bolest i hronične bolesti bubrega) u poređenju sa bolesnicima koji su imali kontrolisanu RH na ekvivalentnoj medikamentnoj terapiji. Visoka učestalost slabe kontrole krvnog pritiska je podsticaj primene novih terapijskih strategija, kao i promena načina života.

**Ključne reči:** krvni pritisak, rezistentna hipertenzija, faktori rizika

*Adresa autora:  
Prof. dr Nebojša Tasić  
IKVB Dedinje  
Heroja Milana Tepića 1  
11000 Beograd, Srbija  
nebtasa@yahoo.com*

## Uvod

Rezistentna hipertenzija (RH) se definiše kao krvni pritisak izmeren u ordinaciji ili ambulatornim monitoringom koji zahteva primenu četiri ili više antihipertenzivnih lekova od kojih je jedan, ukoliko je moguće, diuretik [1], bez obzira da li je kontrolisana ili nekontrolisana.

Bolesnici sa RH imaju rastući rizik od kardiovaskularnih i renalnih komplikacija, kao i mortaliteta različitog uzroka u poređenju sa bolesnicima kod kojih se kontrola hipertenzije mnogo lakše dostiže. To je razlog što bolesnike sa dobro kontrolisanim krvnim pritiskom, ali na četiri ili više lekova treba smatrati rezistentnim za lečenje [1].

I pored rastućeg broja studija učestalost rezistentne hipertenzije nije u potpunosti razjašnjena. U svakom slučaju, rezultati studija preseka i ishoda hipertenzije sugerišu da učestalost rezistentne hipertenzije nikako nije mala.

Nacionalnom zdravstvenom i nutricionom anketom (The National Health and Nutrition Examination Survey-NHANES) nađeno je da je dobra regulacija hipertenzije postignuta u svega 31,0% bolesnika [2]. U Framingamskoj kardiološkoj studiji na ispitanicima koji su bili predominantno bele rase svega 29,0% je bilo kontrolisano sa ciljnom vrednošću krvnog pritiska manjom od 140/90 mmHg [3], dok je u studijama ambulantne prakse učestalost dobro kontrolisane hipertenzije bila 30% do 50% [4-12].

Može se pretpostaviti da rezistentnu a u isto vreme i kontrolisanu hipertenziju može imati mali broj bolesnika na maksimalnim dozama najmanje četiri antihipertenzivna leka [1, 13].

Procena učestalosti prave rezistentne hipertenzije može biti teška iz razloga što mnogi bolesnici zapravo pate od pseudo-rezistente hipertenzije. Pseudo-rezistentna hipertenzija predstavlja visok krvni pritisak u ordinaciji, koji se prezentuje kao rezistentna hipertenzija, a zapravo je posledica drugih faktora: hipertenzija belog mantila, nekorektno merenje krvnog pritiska ili nekomplijantnost, odnosno nepridržavanje bolesnika preporučenoj terapiji [14, 15].

Učestalost nekomplijantnosti bolesnika može biti visoka i do 50% u hroničnim uslovima. Procena komplijanse bolesnika sa hipertenzijom u različitim studijama varira od 20 do 80% [16, 17]. Rezultati ranijih studija praćenja terapije pokazali su visoku učestalost nekooperativnosti bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom. Neadherentnost je nađena u 25% do 65% bolesnika kojima je preporučeno 3-5+ antihipertenzivnih lekova. U 24% do 34,5% ovih bolesnika nisu detektovani antihipertenzivni lekovi u krvi ili uzorku urina [18-20].

Kontrola hipertenzije vodi signifikantnoj redukciji incidence i prevalencije oštećenja ciljnih organa [21, 22] i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti [23, 24]. Međutim, hipertenzija je jedan od lošije kontrolisanih faktora rizika [25].

Kontrola hipertenzije do preporučenih nivoa je glavni problem, verovatno zbog lošeg razumevanja patofiziologije i faktora rizika. Mnoge su se studije bavile ispitivanjem faktora rizika za nekontrolisanu hipertenziju. Neadekvatna medikamentna terapija, sedentarni način života i nezdrava ishrana, kao i visok unos soli definisani su kao glavne prepreke hipertenzivne kontrole [26, 27]. Godine, gojaznost, nedostatak fizičke aktivnosti takođe su povezani sa nekontrolisanom hipertenzijom [3, 5, 28, 29].

Prethodne studije su pokazale da je ženski pol signifikantni prediktor kontrole krvnog pritiska u multivarijantnom modelu [4, 5], dok su druge studije pokazale da nije bilo razlike u kontroli krvnog pritiska između polova [6] ili čak i bolju kontrolu kod osoba muškog pola [7, 8].

Primarni cilj ovog istraživanja je bio prepoznavanje faktora rizika povezanih sa nekontrolisanom rezistentnom hipertenzijom.

## Metode rada

Opservaciona, multicentrična, epidemiološka studija obuhvatala je 2393 bolesnika sa RH, koji su bili na četiri ili više lekova, od kojih je jedan, ukoliko je bilo moguće, bio diuretik. U zavisnosti od vrednosti krvnog pritiska

ka u ordinaciji, a prema preporukama Evropskog udruženja za hipertenziju i Evropskog udruženja kardiologa, bolesnici su podeljeni u dve grupe: grupa sa kontrolisanom i grupa sa nekontrolisanom RH. Prema preporukama vrednost krvnog pritiska od 140/90 mmHg je uzeta za definisanje grupa.

Svi su bolesnici potpisali pristanak. Standardizovani upitnik, koji su osmislili medicinski stručnjaci, primenjen je za prikupljanje detaljnih informacija, uključujući osnovne podatke pacijenata (ime, godine starosti, pol, itd.), pušačke navike, medicinsku istoriju i terapiju.

*Antropometrijska merenja i merenja krvnog pritiska.* Indeks telesne mase (BMI) izračunavan je kao telesna težina (u kilogramima) podeljena sa visinom (u metrima na kvadrat). Kod svih bolesnika krvni pritisak je meren nakon odmora od 5 do 10 min u sedećoj poziciji. Sistolni i dijastolni krvni pritisak izračunavan je kao srednja vrednost u 3 merenja merenih u 5 min intervalima u sedećoj poziciji.

*Faktori rizika i konkomitantne bolesti.* Kod svih bolesnika procenjeni su faktori rizika koji se ne mogu modifikovati, kao što su godine starosti i pol, kao i faktori koji se mogu modifikovati i konkomitantne bolesti, kao što su pušenje, gojaznost, hiperlipidemija, šećerna bolest, angina pectoris, raniji infarkt miokarda, hronična srčana insuficijencija, hronične bubrene bolesti, periferne vaskularne bolesti, cerebrovaskularne bolesti i depresija.

*Antihipertenzivna terapija.* Pacijenti su ispitivani o preporučenoj antihipertenzivnoj terapiji: ime leka, njihov broj, doze i trajanje lečenja. Lekovi iz trenutnog antihipertenzivnog tretmana pacijenata preimenovani su iz zaštićenog u INN (generičko) ime prema važećoj listi lekova objavljenoj na internet stranici Nacionalnog zdravstvenog fonda Republike Srbije - Lista A ("Službeni glasnik RS, 65/15 i 75/15-korekcija) koja se primenjuje od 01. 11. 2015.

*Statističke metode.* Za obradu podataka korišćen je standardni statistički program SPSS (verzija 20.0, Inc., Chicago, IL, USA) i u svim primenjenim analitičkim metodama nivo značajnosti je bio 0,05. Deskripcija numeričkih

obeležja je urađena klasičnim metodama opisne statistike i to aritmetičkom sredinom od srednjih vrednosti, a od mera varijabiliteta standardnom devijacijom. Kategorijski podaci su prikazani kao frekvencije i procenti.

Distribucija numeričkih varijabli u našem radu je proverena testom po Kolmogorov Smirnovu i testirana je normalna raspodela. Za varijable koje su zadovoljile ovaj kriterijum u daljoj analizi su korišćene parametarske metode. Za poređenje bazalnih karakteristika i prosečnih vrednosti posmatranih obeležja primenjeni su Hi-kvadrat test, Studentov T test i Mann-Whitney test kao dopuna kod ograničenja. Metoda logističke regresije je korišćena za analizu povezanosti faktora rizika sa nekontrolisanom hipertenzijom. Nekontrolisana hipertenzija, kao varijabla ishoda, kodirana je kao 1, a kontrolisana hipertenzija kao 0.

## Rezultati

U studiju su uključena 2393 bolesnika sa RH, prosečne starosti  $64 \pm 10$  godina; 1278 muškaraca i 1115 žena. Bolesnici su podeljeni u dve grupe u zavisnosti od vrednosti krvnog pritiska u ordinaciji: grupa bolesnika sa kontrolisanom RH,  $n=545$  i grupa sa nekontrolisanom RH,  $n=1848$ .

U tabeli 1 date su generalne karakteristike bolesnika po grupama. Ispitivani pacijenti su bili potpuno po polu uporedivi, nije nađena statistički značajna razlika između grupa u polnoj zastupljenosti. Bolesnici sa loše regulisanom hipertenzijom su bili stariji, značajno gojazniji i sa višom frekvencom srčanog rada u odnosu na one sa regulisanom hipertenzijom.

Indeks telesne mase 30 ili veći nađen je u 26,8% bolesnika sa nekontrolisanom RH (Grafikon 1).

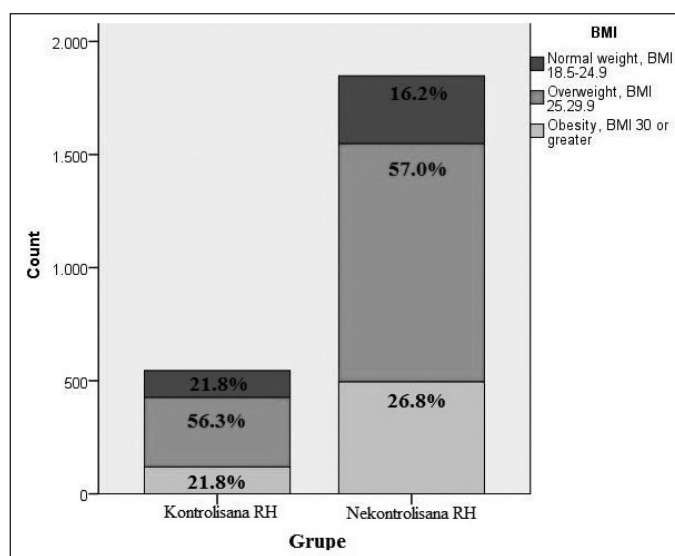
Većina bolesnika u studiji su bili pušači, 27,7% ( $n=902/2393$ ) i imali su jedan ili više komorbiditeta: hiperlipidemija ( $n=2169, 90,6\%$ ), diabetes mellitus ( $n=1109, 46,3\%$ ), angina pectoris ( $n=1094, 45,7\%$ ), raniji infarkt miokarda ( $n=993, 41,5\%$ ), srčana insuficijencija ( $n=610, 25,5\%$ ), cerebrovaskularnu bolest ( $n=517, 21,6\%$ ),

hronične bubrežne bolesti (257, 10,7%).

U tabeli 2 upoređeni su faktori rizika i pridružene bolesti između grupa. Bolesnici sa nekontrolisanom RH signifikantno češće su bili dijabetičari i sa hroničnom bubrežnom bolešću. Nažalost, većina bolesnika u našoj studiji je imala nekontrolisanu hipertenziju i nije postigla ciljni krvni pritisak <140/90 mmHg, bez obzira na terapijski pristup i maksimalnu medikamentnu terapiju.

Analiza povezanosti faktora rizika i nekontrolisane rezistentne hipertenzije pimenom metode logističke regresije prikazana je u tabeli 3. Mera verovatnoće (odds ratio) predstavljena je 95% intervalom poverenja. Svaki faktor prilagođen je svim ostalim faktorima uključenim u model.

Nekontrolisana RH je bila povezana sa nekoliko faktora rizika. Imati dijabetes značilo je



**Grafikon 1.** Razlika u indeksu telesne mase (BMI) između grupa

**Tabela 1.** Generalne karakteristike bolesnika

	Grupa		p
	Kontrolisana RH n=545	Nekontrolisana RH n=1848	
Godine starosti	637 ± 10,4	64,7 ± 10,2	0,048
Pol, muški - broj (%)	275 (50,5)	1003 (54,3)	0,117
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 ± 4,1	28,0 ± 4,0	0,003
SBP (mmHg)	131,3 ± 8,0	162,5 ± 14,2	<0,001
DBP (mmHg)	81,3 ± 7,4	95,6 ± 9,5	<0,001
Srčana frekvencija (bit/min)	71,4 ± 9,8	72,6 ± 9,4	0,009

Vrednosti su prikazane kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili kao broj (%).

RH - rezistentna hipertenzija, BMI-indeks telesne mase, SBP-sistolni krvni pritisak; DBP-dijastolni krvni pritisak

**Tabela 2.** Razlike u faktorima rizika i pridruženim bolestima između dve ispitivane grupe

	Grupa		p
	Kontrolisana RH n=545	Nekontrolisana RH n=1848	
Pušenje	196 (36,0)	706 (38,2)	0,343
Hiperlipidemija	502 (92,1)	1667 (90,2)	0,180
Diabetes mellitus	21 (38,9)	897 (48,5)	<0,001
Angina pectoris	256 (47,0)	838 (45,3)	0,503
Infarkt miokarda	246 (45,1)	747 (40,4)	0,054
Srčana insuficijencija	146 (26,8)	464 (25,1)	0,050
Cerebrovaskularna bolest	129 (23,7)	388 (21,0)	0,183
Periferna vaskularna bolest	151 (27,7)	470 (25,4)	0,287
Hronične bubrežne bolesti	44 (8,1)	213 (11,5)	0,022
Depresija	92 (16,9)	260 (14,1)	0,103

Podaci su prikazani kao broj (%).

snažnu povezanost sa porastom verovatnoće za nekontrolisanu hipertenziju 0,67 (0,54-0,82) u poređenju sa bolesnicima koji nisu dijabetičari. Godine starosti, gojaznost, viša srčana frekvencija i hronične bubrežne bolesti takođe su bili povezani sa porastom verovatnoće za nekontrolisanu RH.

## Diskusija

Većina naših bolesnika (n=1848 ili 77,2%) imala je nekontrolisanu hipertenziju bez postignute ciljne vrednosti krvnog pritiska <140/90 mmHg, bez obzira na terapiju.

U studiji zasnovanoj na podacima koji su skupljeni u periodu od 1999. do 2000. godine (NHANES) i poređeni sa dve faze NHANES III, skupljane od 1988. do 1991. (n = 9901) i od 1991. do 1994. godine (n = 9717), samo 31,0% individua je imalo kontrolisan krvni pritisak <149 mmHg sistolni i 90 mmHg dijastolni [2].

U Framingamskoj kardiološkoj studiji na ispitanicima koji su bili predominantno bele rase svega 29,0% je bilo sa ciljnom vrednošću krvnog pritiska manjom od 140/90 mmHg [3], dok je u studijama ambulantne prakse učestalost dobro kontrolisane hipertenzije bila 30% do 50% [4-12].

Procena učestalosti prave rezistentne hipertenzije može biti teška iz razloga što mnogi bolesnici zapravo pate od pseudo-rezistente hipertenzije. Pseudo-rezistentna hipertenzija predstavlja visok krvni pritisak u ordinaciji, koji se prezentuje kao rezistentna hipertenzija, a zapravo je posledica drugih faktora: hipertenzija belog mantila, nekorektno merenje krvnog pritiska ili nekomplijantnost, odnosno nepridržavanje bolesnika preporučenoj terapiji [14, 15].

Učestalost nekomplijantnosti bolesnika može biti visoka i do 50% u hroničnim uslovima. Procena komplijanse hipertenzivnih bolesnika u različitim studijama varira od 20 do 80% [16, 17]. Rezultati ranijih studija praćenja terapije pokazali su visoku učestalost

**Tabele 3.** Faktori rizika povezani sa nekontrolisanom rezistentnom hipertenzijom (logistička regresiona analiza)

	n	OR (CI)	p
Godine	2393	1,01 (1,00-1,02)	0,049
Pol (muški)	1278	0,86 (0,70-1,04)	0,127
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	2393	1,03 (1,00-1,06)	0,021
Srčana frekvencija	2393	1,01(1,00-1,02)	0012
Pušenje (%)	352	0,88 (0,70-1,10)	0,256
Hiperlipidemija (%)	2169	1,31 (0,91-1,88)	0,146
Diabetes mellitus (%)	1109	0,67 (0,54-0,82)	<0,001
Angina pectoris (%)	1094	0,97 (0,78-1,22)	0,814
Infarkt miokarda (%)	993	1,21 (0,96-1,53)	0,112
Srčana insuficijencija (%)	610	0,97 (0,74-1,28)	0,827
Cerebrovaskularna bolest (%)	257	0,64 (0,45-0,91)	0,014
Periferna vaskularna bolest (%)	517	0,99 (0,73-1,33)	0,951
Hronične bubrežne bolesti (%)	621	1,02 (0,77-1,36)	0,900
Depresija (%)	352	1,12 (0,81-1,54)	0,491

OR-odds ratio, CI- interval poverenja

nekooperativnosti bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom. Neaderentnost je nađena u 25% do 65% bolesnika kojima je preporučeno 3-5+ antihipertenzivnih lekova. U 24% do 34,5% ovih bolesnika nisu detektovani antihipertenzivni lekovi u krvi ili uzorku urina [18-20].

Nažalost, zbog nedostatka resursa, ambulatorni monitoring krvnog pritiska nije sistematski procenjen u našem istraživanju. Takođe nije bilo opreme za procenu sleep apnee među kontrolisanim i nekontrolisanim bolesnicima sa RH, iako je već dobro utvrđeno da pacijenti sa apneom u snu imaju dodatni rizik za RH.

Na kontrolu krvnog pritiska uticalo je nekoliko faktora. U ovom je istraživanju utvrđena značajna povezanost nekoliko karakteristika bolesnika sa nekontrolisanom hipertenzijom. Bolesnici sa loše regulisanom hipertenzijom bili su stariji, gojazniji i sa većom frekvencijom srčanog rada.

U prospektivnoj analizi podataka iz Framingamske studije najjači prediktori nedostatka kontrole krvnog pritiska bili su starije životno doba, hipertrofija leve komore i gojaznost (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) [3, 30]. I u ALLHAT studiji rezultati su bili slični, stariji, gojazni bolesnici sa većim bazičnim sistolnim krvnim pritiskom i hipertrofijom leve komore zahtevali su primenu dva ili više antihipertenzivnih

lekova[31].

U ranijem istraživanju Franklin i saradnika [32] godine su bile snažno povezane sa sistolnim krvnim pritiskom i izolovanom sistolnom hipertenzijom kod bolesnika sa nekontrolisanom hipertenzijom u šestoj deceniji života.

Poznato je da gojazni pacijenti imaju povećanu simpatičku aktivnost, viši minutni volumen i smanjenu vazodilataciju zavisnu od endotela. Oni takođe imaju povećanje aldosterona i endotelina u plazmi, dok prekomerno okolno masno tkivo rezultira povećanim intrarenalnim pritiscima i promenama bubrežne arhitekture [33].

Čest komorbiditet kod bolesnika sa hipertenzijom je dijabetes. Insulinska rezistencija povećava simpatičku nervnu aktivnost, proliferaciju vaskularne glatke mišićne ćelije i zadržavanje natrijuma dovodeći do povišenog krvnog pritiska rezistentnog na lečenje [1].

U ovom istraživanju signifikantno veća učestalost dijabetičara nađena je u grupi bolesnika sa nekontrolisanom rezistentnom hipertenzijom.

Prethodne studije su pokazale da je ženski pol signifikantni prediktor kontrole krvnog pritiska u multivarijantnom modelu [4, 5], dok su druge studije pokazale da nije bilo razlike u kontroli krvnog pritiska između polova [6] ili čak i bolju kontrolu kod osoba muškog pola [7, 8]. Podaci iz ove studije pokazali su slabu kontrolu krvnog pritiska u osoba oba pola povezano sa dijabetesom. Dijabetičari su često gojazni i imaju povišen nivo holesterola. Oba su ova faktora značajno povezana sa nekontrolisanom hipertenzijom, čineći dijabetes mnogo kompleksnijim.

Prethodne studije su pokazale da su faktori poput dijabetesa i starijeg životnog doba povezani sa nekontrolisanom hipertenzijom, dok je istorija prethodnog infarkta miokarda povezana sa boljom kontrolom hipertenzije [34, 35]. Pretpostavlja se da su bolesnici sa hipertenzijom lečeni zbog dugih bolesti, poput prethodnog infarkta miokarda i apopleksije, više motivisani za lečenje simptomatske bolesti od lečenja asimptomatske hipertenzije. Podaci iz ove studije pokazali su veću učestalost

prethodnog miokardnog infarkta u grupi bolesnika sa boljom kontrolom krvnog pritiska.

Loša kontrola krvnog pritiska u našoj studiji bila je povezana sa nekoliko faktora rizika. Starije životno doba, gojaznost, viša frekvencija srčanog rada i dijabetes povećali su izgleda za nekontrolisanu hipertenziju. Prisustvo hronične bubrežne bolesti takođe je bilo faktor povećanja verovatnoće na 0,88 (0,79-0,98) za nekontrolisanu hipertenziju.

Podaci iz prethodnih studija potvrdili su rastuću verovatnoću od 1,69 za nekontrolisanu hipertenziju u dobi od 60 do 79 godina i porast od 3,56 za dob od preko 80 godina [35] i povezanost između starijeg životnog doba bolesnika i nekontrolisane hipertenzije [34]. Obe studije su takođe otkrile rastuće izgleda nekontrolisane hipertenzije u bolesnika s dijabetesom.

Slično rezultatima našeg istraživanja u studiji Liu i sar. [36], trenutno pušenje i ranije pušenje nisu bili povezani sa rizikom od nekontrolisanog sistolno-dijastolnog krvnog pritiska i izolovanog nekontrolisanog dijastolnog krvnog pritiska. Objašnjenje tih paradoksalnih asocijacija trenutno je nepoznato.

Nažalost, rezultati našeg istraživanja su obeshrabrujući zbog malog procenta pacijenata koji su uspeli da postignu dobru regulaciju krvnog pritiska i pored maksimalne antihipertenzivne terapije.

## Zaključak

Pacijenti sa nekontrolisanom RH su bili znatno stariji, sa višim indeksom telesne mase i komorbiditetom (dijabetes melitusa i smanjenom funkcijom bubrega) u poređenju sa bolesnicima sa kontrolisanom RH, koji su bili na ekvivalentnoj terapiji.

Visoka učestalost slabe kontrole krvnog pritiska motiviše promociju novih terapijskih strategija i promene u načinu života.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.  
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-19.
2. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290:199-206.
3. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000;36:594-9.
4. Alexander M, Tekawa I, Hunkeler E, Fireman B, Rowell R, Selby JV, et al. Evaluating hypertension control in a managed care setting. *Arch Intern Med* 1999;159:2673-7.
5. Ornstein SM, Nietert PJ, Dickerson LM. Hypertension management and control in primary care: a study of 20 practices in 14 states. *Pharmacotherapy* 2004;24:500-7.
6. Knight EL, Bohn RL, Wang PS, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients. *Hypertension* 2001;38:809-14.
7. Hicks LS, Fairchild DG, Horng MS, Orav EJ, Bates DW, Ayanian JZ. Determinants of JNC VI guideline adherence, intensity of drug therapy, and blood pressure control by race and ethnicity. *Hypertension* 2004;44:429-34.
8. Majernick TG, Zacker C, Madden NA, Belletti DA, Arcona S. Correlates of hypertension control in a primary care setting. *Am J Hypertens* 2004;17:915-20.
9. Borzecki AM, Wong AT, Hickey EC, Ash AS, Berlowitz DR. Hypertension control: how well are we doing? *Arch Intern Med* 2003;163:2705-11.
10. Maue SK, Rivo ML, Weiss B, Farrelly EW, Brower-Stenger S. Effect of a primary care physician-focused, population-based approach to blood pressure control. *Fam Med* 2002;34:508-13.
11. Andrade SE, Gurwitz JH, Field TS, Kelleher M, Majumdar SR, Reed G, Black R. Hypertension management: the care gap between clinical guidelines and clinical practice. *Am J Managed Care* 2004;10:481-6.
12. Basile JN, Lackland DT, Basile JM, Riehle JE, Egan BM. A statewide primary care approach to cardiovascular risk factor control in high-risk diabetic and nondiabetic patients with hypertension. *J Clin Hypertens(Greenwich)* 2004;6:18-25.
13. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(3): 239-44.
14. Sarafidis PA. Epidemiology of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:523-8.
15. Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension – its identification and epidemiology. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:51-8.
16. Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med* 1997;102: 43-9.
17. Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK. Treatment adherence in chronic disease. *J Clin Epidemiol* 2001;54:S57-S60.
18. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of nonadherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014;100:855-61.
19. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, Toennes SW. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013;31:766-74.
20. Brinker S, Pandey A, Ayers C, Price A, Raheja P, Arbique D, et al. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:834-5.
21. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, De SG, Achilli A, Ganau A, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525-33.
22. Verdecchia P, Sleight P, Mancia G, Fagard R, Trimarco B, Schmieder RE, et al. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. *Circulation* 2009;120:1380-9.
23. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009;27:1360-9.

24. Wijeyesundera HC, Machado M, Farahati F, Wang X, Witteman W, Van DV, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. *JAMA* 2010;303:1841-7.
25. Kotseva K, Wood D, De BG, De BD, Pyorala K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-40.
26. Kannel WB. Prevalence and implications of uncontrolled systolic hypertension. *Drugs Aging* 2003;20(4):277-86.
27. Tavassoli A, Gharipour M, Toghianifar N, Sarrafzadegan N, Khosravi A, Zolfaghari B, et al. The impact of obesity on hypertension and diabetes control following healthy Lifestyle Intervention Program in a developing country setting. *J Res Med Sci* 2011;16(Suppl 1):S368-S376.
28. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001;345:479-86.
29. He J, Muntner P, Chen J, Roccella EJ, Streiffer RH, Whelton PK. Factors associated with hypertension control in the general population of the United States. *Arch Intern Med* 2002;162:1051-8.
30. Lloyd-Jones DM, Evans J, Larson MG, and Levy D. Treatment and control of hypertension in the community: a prospective analysis. *Hypertension* 2002;40(5):640-6.
31. Cushman WC, Ford CA, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4(6):393-404.
32. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001;37:869-74.
33. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003;41 (3):625-33.
34. Degli EE, Di MM, Sturani A, Russo P, Dradi C, Falcinelli S, et al. Risk factors for uncontrolled hypertension in Italy. *J Hum Hypertens* 2004;18(3):207-13.
35. Ostchega Y, Hughes JP, Wright JD, McDowell MA, Louis T. Are demographic characteristics, health care access and utilization, and comorbid conditions associated with hypertension among US adults? *Am J Hypertens* 2008;21(2):159-65.
36. Liu X, Byrd JB. Cigarette Smoking and Subtypes of Uncontrolled Blood Pressure Among Diagnosed Hypertensive Patients: Paradoxical Associations and Implications. *Am J Hypertens* 2017;30(6):602-60.

## Risk factors for uncontrolled resistant hypertension

Nebojša Tasić<sup>1</sup>, Angelina Stevanović<sup>2</sup>, Danijela Tasić<sup>1</sup>, Radoslav Nikolić<sup>3</sup>, Dalibor Dragišić<sup>4</sup>, Nikola Blagojević<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Institute for Cardiovascular Diseases Dedinje, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Euromedic Polyclinic, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>Health Center, Dobo, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

<sup>4</sup>University Hospital Center Dr Dragiša Mišović, Belgrade, Serbia

**Introduction.** Resistant hypertension (RH), whether controlled or not, is defined as office and ambulatory blood pressure requiring four or more antihypertensive medications. The aim of this study is the identification of cardiovascular risk factors associated with uncontrolled RH.

**Methods.** A total of 2393 RH patients receiving equivalent treatment were divided into two groups: controlled RH group, n=545 and uncontrolled RH group, n=1848. Systolic and diastolic blood pressure values were calculated as the average value during three readings, taken in a sitting position and in 5-minute intervals. The 140/90 mmHg value was used to define groups, according to the guidelines. The body mass index (BMI) was calculated and all patients were evaluated for non-modifiable risk factors, including age and gender, as well as for modifiable risk factors and concomitant diseases, such as smoking, dyslipidemia, obesity, diabetes mellitus, angina pectoris, myocardial infarction, chronic heart failure, chronic kidney diseases, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease and depression. Statistical analysis included bivariate logistic regression.



**Results.** There were no differences among patient where gender was concerned ( $X^2 = 2.46$ ;  $p = 0.117$ ). In bivariate logistic regression analysis, uncontrolled RH was associated with age (1.01 (1.00-1.02),  $p = 0.049$ ), obesity (1.03 (1.00-1.06),  $p = 0.01$ ), diabetes (0.67 (0.54-0.82),  $p < 0.001$ ) and chronic kidney disease (0.64 (0.45-0.91),  $p = 0.014$ ).

**Conclusion.** Patients with uncontrolled RH were significantly older, and had a higher BMI as well as comorbidities (diabetes mellitus and chronic kidney disease), compared to controlled RH patients receiving equivalent treatment. High prevalence of poor blood pressure control motivates the promotion of new therapeutic strategies as well as lifestyle changes.

**Keywords:** blood pressure, resistant hypertension, risk factors

Primljen - Received: 04/05/2018

Prihvaćen - Accepted: 11/05/2018