

Dirençli hipertansiyon ve NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki

The relationship between resistant hypertension and NT-proBNP levels

Ebru İpek TÜRKÖĐLU¹®, Emine Çiğdem KIRÇİÇEĞİ ÇİÇEKDAĐ²®

¹İzmir Kemalpaşa Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir

²İzmir Kemalpaşa Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji Kliniği, İzmir

ÖZ

Amaç: Dirençli hipertansiyon (DHT), en iyi tolere edilebilen dozlarda en az 3 farklı grup antihipertansif ilaçla tedaviye rağmen, kan basıncının yüksek seyretmesidir. Tanım gereği ilaçlardan biri diüretik olmalıdır. DHT sık bir klinik sorun olmasına rağmen, gerçek prevalansı bilinmemektedir. Bir alt grup olarak DHT hastaları yeterince incelenmemiştir. Bu çalışmada, bir kardiyoloji ayakta hasta kohortundaki DHT hastalarının demografik özellikleri ve NT-proBNP düzeylerinin ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem: 1 Ocak-30 Haziran 2015 tarihleri arasında İzmir Kemalpaşa devlet hastanesi kardiyoloji kliniğine başvuran 957 ayakta hastanın kayıtları incelenmiştir. Psödo-dirençli HT (tedaviye uyumsuzluk, yetersiz ilaç dozağı, beyaz gömlek HT, vb.), sekonder HT (kronik renal veya renovasküler hastalık vb.) ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastaları dışlanmıştır. Taranan 957 hastada EF> %50 olan, orta-ciddi kapak hastalığı bulunmayan ve renal disfonksiyon saptanmayan 68 hasta gerçek DHT olarak tanımlanmıştır.

Bulgular: NT-proBNP üst sınırı 75 yaşından genç hastalarda 300pg/ml ve 75 yaştan yaşlı hastalarda 600 pg/ml olarak olarak belirlenmiştir. Median NT-proBNP düzeyi genç DHT hastalarında normal limitlerde (NT-proBNP = 175 pg/ml) iken, yaşlı hastalarda yüksek (NT-proBNP = 916 pg/ml, p=0.021) bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışma, DHT'da altta yatan mekanizmaların yaşa göre farklı olabileceğini düşünürmektedir. Normal NT-proBNP düzeyi, genç dirençli HT'da hipervolemiyi dışlamaktadır. Bu hastalarda dirençli HT dan intrinsek renal nedenler sorumlu olabilir ve yine bu hastalar renal denervasyon tedavisi için aday olarak seçilebilirler. Gerçek DHT olan 75 yaşından yaşlı hastalarda NT-proBNP düzeyleri yüksek olmakla birlikte, ne yazık ki sayı istatistiksel anlam için çok azdır. Çalışmanın sınırlı sayıda hastaya sahip olması, tek merkezli ve retrospektif tasarımı nedeniyle ileri çalışmalar gereklidir.

Anahtar kelimeler: Dirençli hipertansiyon, NT-proBNP, yaş

ABSTRACT

Objective: Resistant hypertension (RHT) is defined as persisting high blood pressure despite use of three antihypertensive medications at best-tolerated doses. By definition, one of the drugs should be a diuretic. Though, RHT is a common clinical problem and the exact prevalence of RHT is not known. As a subgroup, RHT has not been studied adequately. In the present study, the relationship between demographics and the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels of RHT patients in a cardiology outpatient cohort has been investigated.

Method: The data of 957 ambulatory patients who consulted cardiology clinic between 1st of January and 30th of June 2015 have been investigated. İzmir Kemalpaşa State hospital's hypertension specialty clinic has been reviewed retrospectively. The patients with pseudo-RHT (treatment noncompliance, inadequate drug doses, white-coat HT etc), secondary HT (chronic renal or renovascular disease, etc) and heart failure patients with reduced ejection fraction (EF) were excluded from the study. Among 957 patients, 68 patients have been identified as true RHT with EF>50% without moderate to severe cardiac valve regurgitation and renal dysfunction.

Results: The upper limits of normal (ULN) NT-proBNP level were defined as 300pg/ml, and 600 pg/ml for patients younger and older than 75 years of age respectively. Median NT-proBNP level was within normal limits in younger RHT patients (NT-proBNP = 175 pg/ml) whereas it was higher than ULN in older RHT patients (NT-proBNP = 916 pg/ml, p=0.021).

Conclusion: The current study suggests that the underlying mechanism might be different in RHT according to age. Normal NT-proBNP levels exclude hypervolemia factor in younger patients. In these patients, intrinsic renal etiologies may be responsible, and these patients may be selected for renal denervation therapy. Although higher levels of NT-proBNP were detected in patients with true RHT older than 75 years, unfortunately the study group is inadequate to be statistically significant. Since this is a single-center study with retrospective design encompassing limited number of patients, further studies are needed.

Keywords: Resistant hypertension, NT-proBNP, age

Alındığı tarih: 17.07.2018

Kabul tarihi: 16.09.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ebru İpek Türkoğlu, İzmir Kemalpaşa Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir

e-mail: dripek73@yahoo.com

Yazarların ORCID bilgileri:

E.İ.T. 0000-0002-2321-8868

E.Ç.K.Ç. 0000-0002-2356-1420

GİRİş

Dirençli hipertansiyon (DHT), “biri diüretik olmak şartıyla uygun dozda kullanılan 3 antihipertansif ilaca rağmen, kan basıncı (KB) hedeflerine ulaşılamaması” olarak tanımlanır ^(1,2). Her ne kadar DHT hasta sayısı artıyor olsa da bu grup genel olarak çok fazla araştırılmamıştır ve prevalansı net olarak bilinmesi de farklı hasta gruplarında %5-50 arasında değişmektedir ⁽³⁾. Psödo-DHT, gerçekte DHT olmayan ama uygun tedaviye rağmen, KB kontrolü sağlanamayan hastaları tanımlayan çok önemli bir terimdir ⁽³⁾. Psödo-DHT en önemli nedenleri, uygun olmayan KB ölçümü, “beyaz gömlek” etkisi, tedavi uyumunun olmaması, suboptimal dozlama veya uygun olmayan kombinasyonlar ve “klinik duyarsızlık” olarak tanımlanan hekimin hastalığı yetersiz tedavi etmesi yönündeki bilinçli karardır ⁽³⁾. Psödo-DHT ve sekonder HT dışlandıktan sonra, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, aşırı alkol tüketimi ve diyetle yoğun tuz alımı gibi tedaviye dirençten sorumlu diğer faktörler kesinlikle sorgulanmalıdır ⁽³⁾.

Gerçek DHT’un altta yatan mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa bile, bununla ilgili birçok teori vardır. DHT prevalansı ileri yaşta (özellikle >65 yaş) daha yüksektir. Uyku-apne sendromu, DHT’da siktir ve patogeneizde sempatik sinir sistemi aktivasyonu önemlidir ^(3,4). Gaddam ve ark. ⁽⁵⁾ aldosteron fazlalığının altta yatan sık bir neden olduğunu göstermişlerdir. Volüm yüklenmesi, DHT’da sık bir bulgudur ^(3,5), ancak hipervoleminin yaşla ilişkisi üzerine bilinen bir araştırma yoktur.

DHT’u etkin tedavi edebilmek için patofizyolojiyi anlamak çok önemlidir. Bu çalışmada, bir kardiyoloji kliniğinin ayaktan hasta kohortunda, gerçek DHT olan hastaları saptamak ve bu hastaların özelliklerini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma popülasyonu

İzmir Kemalpaşa Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine 1 Ocak-10 Haziran 2015 tarihleri arasında

başvuran 957 HT hastasının verileri Probel Hastane İletişim Sistemi (HİS) kullanılarak retrospektif olarak tarandı. Gerçek DHT tanısı için 1) biri diüretik olmak kaydıyla uygun dozda kullanılan 3 anti-HT ilaca rağmen, diyabetes mellituslu hastalarda KB>130/80 mmHg ve diğerlerinde KB>140/90 mmHg olması, 2) doğru KB ölçümü, 3) HİS üzerinden ilaçlarını düzenli alıp almadığına ilişkin medulla kaydı kontrolü, 4) sekonder HT olmaması ve 5) kronik böbrek hastalığını dışlamak için serum kreatinin düzeyinin <1,5 mg/dl olması. Bu kriterlere göre 957 ayaktan hastanın 68’i gerçek DHT olarak tanımlandı.

Demografik

Gerçek DHT olgularının demografikleri HİS kullanılarak retrospektif olarak araştırıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, geliş yakınması, elektrokardiyogramdaki (EKG) kalp hızı ve ritmi, hastanedeki sistolik ve diyastolik kan basınçları, biyokimya ve hormon paneli (açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, lipid paneli, tiroid fonksiyon testleri, N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyleri, ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve sol Ventrikül diyastolik disfonksiyonunun (LVDD) olup olmaması, sol atriyum (LA) ve asendan aort çapları sistemden alındı.

İstatistik

Veriler IBM SPSS Statistics 22 paket programına aktarılarak analizler tamamlanmıştır. Farklılığını araştırdığımız sürekli değişkenler için normalliğe Kolmogorov Smirnov testi ile bakılmıştır. Değişkenlerin normal dağılmaması nedeniyle parametre dışı testler kullanılmıştır. İki bağımsız grup arasındaki farklılığı incelerken Mann Whitney u testi, sürekli iki değişken arasındaki ilişki incelenirken ise Spearman’s Korelasyon analizi uygulanmıştır.

Etik standartlar

Çalışma için dışardan maddi destek alınmamıştır ve tüm araştırmacılarçıkır çatışması olmadığını bildirmiştir. Çalışmanın etik onamı Ege Üniversitesi Tıp

Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 22.11.2016'da alınmıştır.

BULGULAR

İzmir Kemalpaşa Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine 1 Ocak-10 Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran 957 HT hastasından 68 hasta gerçek DHT olarak tanımlanmıştır. Gerçek DHT prevalansı %7,1 olarak bulunmuştur ve bu oran daha önceki prevalans çalışmaları ile uyumludur ⁽³⁾. Gerçek DHT grubunda ortalama yaş 63,24±12,05 yıldır. Hastalar, 49 kadın ve 19 erkekten oluşuyordu. Tüm hastalar, uygun dozda bir renin angiotensin sistem blokeri (angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya angiotensin reseptör blokeri) ve diuretik alıyordu. Uygun dozda beta-bloker 19 hastada üçüncü ilaç iken, uygun dozda kalsiyum antagonistleri 10 hastada üçüncü ilaçtı ve geri kalan 39 hastada dörtten fazla ilaç kullanılmıştı. Diyabetes mellitus 23 hastada vardı. Yalnızca 2 hasta insulin ve 3 hasta düşük dozda pioglitazon (15 mg/g) tedavisi alıyordu. EKG verilerine göre 68 hastanın yalnızca 9'unda (%13,4) atriyal fibrilasyon (AF) ve geri kalan 59 hastada (%86,6) sinus ritmi mevcuttu.

Tablo 1. Hasta demografikler.

	M	F
Cinsiyet	19 (%27,9)	49 (%72,1)
	SR	AF
Kalp ritmi	59 (%86,6)	9 (%13,4)
	Ortalama	SD
Yaş (yıl)	63,24	12,05
Kalp hızı (ppm)	73,97	12,48
Sistolik kan basıncı (mmHg)	171,88	20,56
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	93,84	12,85
Glukoz (mg/dl)	118,16	46,10
Üre (mg/dl)	36,26	13,40
Kreatinin (mg/dl)	0,93	0,20
Potasyum (mmol/l)	4,36	0,42
LDL (mg/dl)	117,40	32,99
Trigliserid (mg/dl)	164,78	77,81
CRP (mg/dl)	5,36	5,58
LVEF (%)	57,13	3,59
Asendan Aort (mm)	35,25	4,02
LA (mm)	41,84	5,03
NT-proBNP (pg/ml)	554,64	789,15

Ortalama kalp hızı dk.'da 73,9±12,4 atım idi. Ortalama sistolik KB 171,8±20,5 ve diyastolik KB 93,8±12,8 mmHg idi. Ortalama açlık kan şekeri, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri sırasıyla 118,1±46,1 mg/dl, 117,4±32,9 mg/dl, 164,7±77,8 mg/dl ve 5,3±5,5 mg/dl bulundu. Kan üre, kreatinin ve potasyum düzeyleri 36,2±13,4 mg/dl, 0,93±0,2 mg/dl ve 4,3±0,4 mmol/l idi. Hastaların ekokardiyografi raporlarına göre ortalama LVEF 57,1±3,5%, asendan aorta çapı 35,2±4,0 mm ve LA çapı 41,8±5,0 mm olarak hesaplandı. Tüm hastalarda LVH ve LVDD mevcuttu. Çalışma grubundaki hastaların ortalama NT-proBNP düzeyi was 554,6±789,1 pg/ml idi.

NT-proBNP, günlük pratikte konjestif kalp yetersizliği tanısında kullanılmaktadır ve yaş ve LVEF ile güçlü, cinsiyet ve serum kreatinin ile zayıf korelasyon göstermektedir ⁽⁶⁾. NT-proBNP üst sınır düzeylerinin seçimi, testin hangi amaçla kullanılacağına bağlı olarak (tanı veya dışlama için) değişmektedir.

Tablo 2. Yaş <75 yıl olan hastalarda NT-proBNP düzeyi ile 300 test değeri arasındaki ilişkinin incelenmesi (işaret testi).

Test Değeri = 300, n=57				
	Medyan	Minimum	Maksimum	p
NT-proBNP	175,00	13	3846	0,350

Tablo 3. Yaş ≥75 yıl olan hastalarda NT-proBNP düzeyi ile 600 test değeri arasındaki ilişkinin incelenmesi (işaret testi).

Test Değeri = 600, n=11				
	Medyan	Minimum	Maksimum	p
NT-proBNP	916,00	445	3607	0,021*

*p<0,05

Tablo 4. Sol atriyum (LA) ve NT-proBNP arasındaki ilişkinin Spearman's korelasyon analizi ile incelenmesi.

		NT-proBNP	LA
NT-proBNP	r	1,000	0,566**
	p		0,000
LA	r	0,566**	1,000
	p	0,000	

NT-proBNP >300 pg/ml değerinin pozitif prediktif değeri (PPD) %62 iken, negatif prediktif değeri (NPD) %99'dur. Bu değer >600 pg/ml seçilirse PPD %73 ve NPD %97 olmaktadır ⁽⁷⁾.

Bu araştırmada 75 yaşından geçen hastalar için NT-proBNP st sınırı 300 pg/ml ve yaşı ≥ 75 olanlar için ise 600 pg/ml olarak alınmıştır. Yaşa göre NT-proBNP düzeylerinin medyanları, yaşı <75 olan hastalar için 175 pg/ml ile st sınırın altında (p=0,35) iken, yaşı ≥75 olanlarda 916 pg/ml ile st sınırdan yüksek (p=0,02) bulunmuştur. Ayrıca NT-proBNP düzeyleri ile LA apı arasında da istatistiksel olarak anlamlı yüksek düzeyde pozitif yönde doğrusal bir ilişki bulunmaktadırdır ama ne yazık ki örneklem sayısı kesin bir sonuca varmak için yeterli değildir.

TARTIşMA

DHT etiyolojisi tam bilinmemektedir ve farklı hasta gruplarında farklı mekanizmalar etkili olabilir. DHT'da yüksek BNP düzeyleri ve volüm artışı bilgisi yeni değildir ^(3,5). Bu çalışmanın en önemli katkısı, hipervoleminin geçenlerde değil ama yaşlılarda anahatar faktör olabileceğini göstermesidir. Bu alışma, DHT'da altta yatan mekanizmanın yaşa göre farklı olabileceğini düşündürmektedir. Yaşlı DHT hastaları diüretik tedaviden (furosemid gibi) daha fazla yarar görebilir ⁽⁸⁾ ancak volüm fazlalığı olmaması nedeniyle geçen DHT hastaları bu tedaviden yeteri kadar yarar sağlamayabilir. Volüm fazlalığı olmaması, geçen DHT hastalarında artmış sempatik aktiivitenin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir ve renal denervasyon gibi spesifik tedaviler bu grupta daha yararlı olabilir.

Gerçek DHT prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber, HT hastalarının %2-5'inin bu tanıma uyduğu düşünülmektedir ⁽⁴⁾. Ayrıca 65 yaşın üstünün daha yüksek bir DHT prevalansı ile ilişkili olduğu da bilinmektedir ⁽³⁾. Bu çalışmada, tek kardiyoloji merkezinin ayaktan hastalarında DHT prevalansı %7 olarak bulunmuştur. Bu oranın yüksekliği hasta sayısının azlığı veya yaş gibi kapalı kohort özellikleri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Sol atriyal geişleme, HT'da sık bir bulgudur ve LIFE çalışmasının ekokardiyografik bir alt çalışmasında LA çapının bağımsız eşdeğişkenleri tanımlanmıştır ⁽⁹⁾. LVH, obezite, sistolik KB, yaş, kadın cinsiyet, AF ve mitral yetersizlik bulunması LA çapının bağımsız eşdeğişkenleridir ⁽⁹⁾. Bu alışmada, NT-proBNP ile LA apı arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek düzeyde pozitif yönde doğrusal bir ilişki bulunmuştur, ancak sayının az olması nedeniyle bu hipotezin gücü düşüktür.

Bu çalışmanın en önemli sınırı, retrospektif tek merkez tasarımıdır. Hasta sayısının az olması, diğer bir sınırlayıcı faktördür. Tedavi uyumu, düzenli ilaç yazılmasını baz almıştır, ancak hastaların ilaçlarını yazdırıp düzenli içmemeleri olasıdır. Arşiv taraması yaparken hastaların takip ve tedavi uyumu yüksek olanları seçilse de beyaz gömlek HT tam anlamıyla ekarte edilmemiş olabilir. Her hastaya ait TA holter incelemesi yoktur. Ancak bu çalışma, kardiyoloji ayaktan hastalarının gerçek yaşam verilerini temsil etmektedir ve tüm sınırlarına rağmen, DHT'da yaş ve hipervolemi ilişkisi konusunda önemli bulgular sunmuştur.

SONUÇ

DHT'da altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Her ne kadar volüm yüklenmesi en önemli altta yatan mekanizma olarak düşünülse de bu tüm DHT hastalarını kapsamıyor ve gerçek DHT hastalarında bu yaşa göre farklılık gösteriyor olabilir. Bu alışma, volüm yüklenmesini gösteren NT-proBNP düzeylerinin 75 yaş ve üzeri hastalarda, geçenlere göre daha yüksek olduğunu ve NT-proBNP ile LA apı arasında pozitif yönde doğrusal bir ilişki bulunduğunu göstermiştir, ancak hasta sayısının az olması nedeniyle bu bulguları onaylatmak için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmaya alınan DHT hastalarının çoğu sinus ritmindeydi. Ortalama kan basıncı 171,8/93,8 mmHg ve LVEF %57 idi. Ekokardiyografik lmlerden LA apı 41,8 mm ve asendan aort çapı 35,2 mm bulundu (LDL=dşk dansiteli lipoprotein, CRP=C-reaktif

protein, LVEF=sol Ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LA=sol atriyum, NT-proBNP=N-terminal pro-beyin natriuretik peptid).

Yaşı <75 olan hastalar için NT-proBNP medyanı 175'tir. Uygulanan wilcoxon işaret testi sonucunda yaşı <75 olan hastaların NT-proBNP düzeyi 300'den istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$; $n=57$ hasta).

Yaşı $7\geq 5$ olan hastalar için NT-proBNP medyanı 916'dır. Uygulanan wilcoxon işaret testi sonucunda yaşı ≥ 75 olan hastaların NT-proBNP düzeyi 600'den istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$; $n=11$ hasta).

Uygulanan korelasyon analizi sonucunda NT-proBNP ile LA arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek düzeyde pozitif yönde doğrusal bir ilişki bulunmaktadır ama hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel gücü düşüktür ($p<0,05$ $r=0,566$). Kısıtlı hasta sayısı nedeniyle yaşa göre NT-proBNP ile LA arasında korelasyon incelenememiştir (LA=sol atriyum).

KAYNAKLAR

1. Tobe SW, Lewanczuk R. Resistant hypertension. Can J Cardiol. 2009;25:315-7. [https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(09\)70496-9](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(09)70496-9)
2. Daugherty SL, Powers D, Macid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation. 2012;125:1635-42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>
3. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant Hypertension An Overview of Evaluation and Treatment. JACC. 2008;52:1749-57. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.036>
4. Townsend RR, Epstein M. Resistant Hypertension. Insights on Evaluation and Management in the Post-SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Era. Hypertension. 2016;68:1073-80. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07316>
5. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, et al. Resistant hypertension characterized by increased aldosterone levels and persistent intravascular volume expansion. Arch Intern Med. 2008;168:1159-64. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.11.1159>
6. Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. Heart. 2003;89:150-4.
7. Christenson RH, ed. The National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practice Guidelines. Biomarkers of Acute Coronary Syndromes and Heart Failure. 2007.
8. 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. Circulation. 2008;117:e510-26. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141>
9. Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. Hypertension. 2002;39:739-43. <https://doi.org/10.1161/hy0302.105683>