

Strokovni prispevek/Professional article

ALI ARTERIJSKO HIPERTENZIJO PRI BOLNIKI Z IgA NEFROPATIJ DOBRO ZDRAVIMO

IS ARTERIAL HYPERTENSION OF PATIENTS WITH IgA NEPHROPATHY WELL CONTROLLED?

Vlasta Malnarič, Staša Kaplan-Pavlovčič

Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo je arterijska hipertenzija (AH) poleg proteinurije, koncentracije serumskega kreatinina, starosti in patohistoloških sprememb pomemben dejavnik tveganja za slabšanje ledvičnega delovanja, ki ga lahko učinkovito zdravimo. Namen prispevka je ugotoviti urejenost AH pri bolnikih z IgA nefropatijo (IgAN) ob ledvični biopsiji (LB).
- Metode** V retrospektivno raziskavo smo vključili 110 bolnikov z IgAN, ki so bili zdravljeni na Kliničnem oddelku za nefrologijo Kliničnega centra v Ljubljani od januarja 2002 do decembra 2006. Iz zdravstvene dokumentacije smo pridobili podatke o sistoličnem, diastoličnem krvnem tlaku dan pred LB, spolu, starosti, družinski obremenjenosti za AH, 24-urni proteinuriji in koncentraciji serumskega kreatinina. Ocenili smo glomerulno filtracijo na osnovi izmerjenega endogenega očistka kreatinina, izračunanega po Cockcroft-Gaultovi enačbi in enačbi raziskave MDRD. Ciljne vrednosti krvnega tlaka smo povzeli po Slovenskih smernicah za obravnavo AH iz leta 2003. Beležili smo število in odmere antihipertenzivnih zdravil pred LB in na dan odpusta.
- Rezultati** AH je imelo 87 (79,1 %), brez AH je bilo 23 (20,9 %) bolnikov z IgAN. Bolniki z AH so bili starejši ($p = 0,001$), z višjo vrednostjo 24-urne proteinurije ($p < 0,002$), koncentracijo serumskega kreatinina ($p < 0,001$), nižjim očistkom kreatinina ($p < 0,004$) in družinsko pogostejše obremenjeni za AH ($p = 0,05$). V skupini z AH je imelo 13 (14,9 %) bolnikov krvni tlak $< 130/80$ mm Hg. Pred posegom so bolniki z AH prejeli od 0 do 4, ob odpustu pa od 1 do 6 antihipertenzivnih zdravil. Ob odpustu se je povečal delež zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACEi) in antagonistov receptorjev angiotenzina (ARB) (od 65,5 na 80,4 %).
- Zaključki** Devetinsedemdeset odstotkov bolnikov z IgAN ima AH, ki je ustrezno zdravljena pri manj kot 15 % bolnikov. Izbor zdravil iz skupine ACEi in ARB je ustrezen, kar pa še ni zagotovilo za urejen krvni tlak.
- Ključne besede** arterijska hipertenzija; IgA nefropatija; kronična ledvična bolezen

Abstract

- Background** Next to proteinuria, serum creatinine level, age and histopathological changes arterial hypertension (AH) represents an important risk factor of kidney disease progression in patients with chronic kidney disease. The purpose of the present study was to assess the prevalence, treatment and control of AH in patients with IgA nephropathy (IgAN) according to Slovenian guidelines.

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Vlasta Malnarič, Vidovdanska 9, 1000 Ljubljana, tel.: 031 658 341, e-mail: vlasta_malnaric@yahoo.com

Methods	<i>One hundred and ten patients with IgAN, hospitalized at Department of Nephrology in University Medical Center Ljubljana between January 2002 and December 2006, were enrolled in our retrospective study. Clinical data including systolic, diastolic blood pressure the day before renal biopsy, sex, age, family history of hypertension, 24-hour proteinuria and serum creatinine level were evaluated from medical documentation. The glomerular filtration rate was estimated by measured creatinine clearance, Cockcroft-Gault and MDRD Study equation. The number and the dose of antihypertensive drugs before renal biopsy and on the discharge were registered.</i>
Results	<i>Twenty-three (20.9 %) patients with IgAN were normotensive. 87 (79.1 %) patients had AH, among them only 13 (14.9 %) had blood pressure lower than 130/80 mm Hg. Patients with AH were older ($p = 0.001$), with higher 24-hour proteinuria ($p < 0.002$), serum creatinine level ($p < 0.001$), lower creatinine clearance ($p < 0.004$) and had more often family history of hypertension ($p = 0.05$). Before renal biopsy patients were treated with 0 to 4 antihypertensive drugs, on discharge from 1 to 6, among them number of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin receptor antagonist (ARB) were increased (from 65.5 % to 80.4 %).</i>
Conclusions	<i>Ninety-seven percent of patients with IgAN had AH which was treated according to Slovenian guidelines in less than 15 %. The choice of ACEi and ARB drug groups was adequate, but the number and the dose of drugs should be increased for well-controlled blood pressure.</i>
Key words	<i>arterial hypertension; IgA nephropathy; chronic kidney disease</i>

Uvod

Dejavniki tveganja za slabšanje ledvičnega delovanja pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (KLB) so klinični in patohistološki. Patohistološki so večji delež intersticijske fibroze,¹⁻³ glomerulne skleroze^{2,3} in ateroskleroze ledvičnih žil.³ Med kliničnimi dejavniki tveganja za slabšanje ledvičnega delovanja pa poleg proteinurije,^{2,4-6} koncentracije serumskega kreatinina²⁻⁵ in starosti^{1,2} uvrščamo tudi arterijsko hipertenzijo (AH).^{1,2,4,5,7-10} AH je lahko vzrok ali posledica ledvične bolezni. Z raziskavami so ugotovili, da s kontrolo krvnega tlaka ($< 130/80$ mmHg^{9,11}) upočasnimmo slabšanje ledvičnega delovanja in izboljšamo napoved izida pri bolnikih s KLB.^{1,4,5,7,8,10,12,13}

IgA nefropatija (IgAN) je najpogostejši glomerulonefritis na svetu^{14,15} in v Sloveniji.¹⁶ Letna incidenca bolnikov z IgAN (v evropskih državah od 15 do 40 na milijon prebivalcev) je verjetno podcenjena, saj se pogosto pri asimptomatskih bolnikih z manjšimi spremembami v urinu ne odločimo za ledvično biopsijo (LB).¹⁷ IgAN je nepredvidljiva bolezen, v 25–30 % v dveh desetletjih vodi v končno odpoved ledvic.¹⁵ Trenutno (še) ne poznamo specifičnega zdravljenja IgAN.¹⁵

Namen naloge je bil ugotoviti urejenost AH pri bolnikih z IgAN pred LB na Kliničnem oddelku za nefrologijo Kliničnega centra v Ljubljani. Predvidevali smo, da bo urejenost krvnega tlaka pri bolnikih z ledvično boleznijo v skladu s slovenskimi¹⁸ in evropskimi smernicami¹⁹ za AH pri KLB tudi zato, ker je urejen krvni tlak pogoj za LB.^{20,21}

Metode

V retrospektivno raziskavo smo vključili 110 bolnikov, ki so bili zdravljeni na Kliničnem oddelku za nefrolo-

gijo Kliničnega centra v Ljubljani od januarja 2002 do decembra 2006 zaradi LB, s katero smo jim diagnosticirali IgAN po veljavnih histopatoloških merilih.²² Iz dokumentacije smo pridobili podatke o sistoličnem, diastoličnem krvnem tlaku dan pred LB, spolu, starosti, družinski obremenjenosti za AH, 24-urni proteinuriji, koncentraciji serumskega kreatinina in glomerulni filtraciji, ocenjeni na osnovi endogenega očistka kreatinina, izmerjenega v 24-urnem urinu, in očistka kreatinina, izračunanega po Cockcroft-Gaultovi²³ enačbi in enačbi raziskave MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) s šestimi spremenljivkami.²⁴ Beležili smo število in odmerke antihipertenzivnih zdravil pred LB in na dan odpusta, pregledali smo število in odmerke zdravil iz skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACEi) in antagonistov receptorjev angiotenzina (ARB). Odmerke zdravil smo glede na dostopne vire²⁵ razdelili na začetni in največji odmerek, vmesne vrednosti pa smo opredelili kot vmesne odmerke. Zdravil, namenjenih zniževanju proteinurije, pri normotenzivnih bolnikih nismo upoštevali. Bolnike smo razdelili v dve skupini: na bolnike z AH in bolnike brez AH. Diagnozo AH smo postavili vsem bolnikom, ki so ob sprejemu imeli antihipertenzivna zdravila, ali smo jih uvedli v času zdravljenja, če so imeli krvni tlak višji ali enak 130/80 mmHg. Merilo za urejen krvni tlak je bil krvni tlak $< 130/80$ mmHg, določen po slovenskih¹⁸ in evropskih¹⁹ smernicah za AH pri bolnikih z ledvično boleznijo.

Za statistično obdelavo smo uporabili program SPSS za Windows (različica 12.0). Upoštevali smo povprečno vrednost, razpon vrednosti in standardni odklon (SD). Skupini z AH in brez smo primerjali s t-testom, za kategorične spremenljivke smo uporabili Fisherjev test. Za statistično pomembne ugotovitve smo šteli tiste, pri katerih je bilo tveganje napake manjše ali enako 5 % (vrednost $p \leq 0,05$).

Rezultati

Med 110 bolniki z IgAN (82 moških, 28 žensk; razmerje 2,9:1) je imelo AH 87 (79,1 %) bolnikov, brez AH je bilo 23 (20,9 %) bolnikov. Klinične podatke za obe skupini kaže Razpredelnica 1.

Razpr. 1. *Klinični podatki 110 bolnikov z IgAN z AH ali brez.*

Table 1. *Clinical data of 110 patients with IgAN with and without AH.*

Klinični podatki	Bolniki brez AH (št. = 23)	Bolniki z AH (št. = 87)
Clinical data	Patients without AH (No. = 23)	Patients with AH (No. = 87)
	mean ± SD	mean ± SD
Starost (leta)		
Age (years)	39,6 ± 12,1	49,8 ± 13,2
Koncentracija serumskega kreatinina (μmol/l)		
Serum creatinine level (μmol/l)	107,9 ± 67,5	265,9 ± 264,8
24-urna proteinurija (g)		
24-hour proteinuria (g)	1,2 ± 0,9	2,6 ± 2,8
*EKK izm (ml/min)	102,6 ± 28,8	65,0 ± 40,8
**EKK C&G (ml/min)	104,0 ± 45,8	63,6 ± 47,0
***EKK MDRD (ml/min)	81,8 ± 35,1	46,3 ± 32,5

*EKK izm – ocenjena glomerulna filtracija na osnovi očistka kreatinina, izmerjenega v 24-urnem urinu, **EKK C&G – ocenjena glomerulna filtracija na osnovi izračunanega očistka kreatinina po Cockcroft-Gaultovi enačbi,²³ ***EKK MDRD – ocenjena glomerulna filtracija na osnovi izračunanega očistka kreatinina po enačbi raziskave MDRD s šestimi spremenljivkami.²⁴

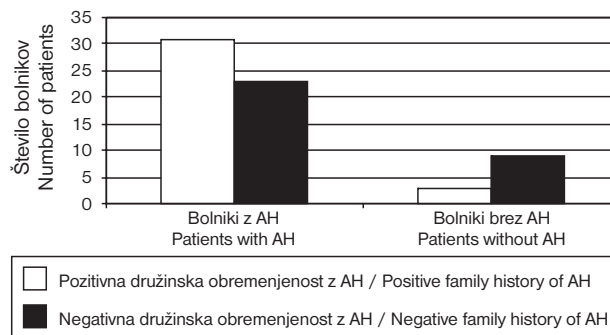
*EKK izm – estimated glomerular filtration rate from measured creatinine clearance, **EKK C&G – estimated glomerular filtration rate from Cockcroft-Gault equation,²³ ***EKK MDRD – estimated glomerular filtration rate from MDRD Study equation with six parameters.²⁴

Bolniki z IgAN in AH so bili starejši ($p = 0,001$), so imeli višjo vrednost 24-urne proteinurije ($p < 0,002$), višjo koncentracijo serumskega kreatinina ($p < 0,001$) in nižji očistek kreatinina (izmerjen: $p < 0,004$; izračunan po Cockcroft-Gaultovi enačbi: $p < 0,001$ in enačbi raziskave MDRD: $p < 0,001$).

Anamnestični podatke o družinski obremenjenosti za AH je bil zapisan pri 66 (60 %) bolnikih. Družinsko obremenjenost za AH za skupini bolnikov z AH in brez AH kaže Slika 1. Bolniki z AH so bili družinsko pogostejše obremenjeni za AH kot bolniki brez AH ($p = 0,05$).

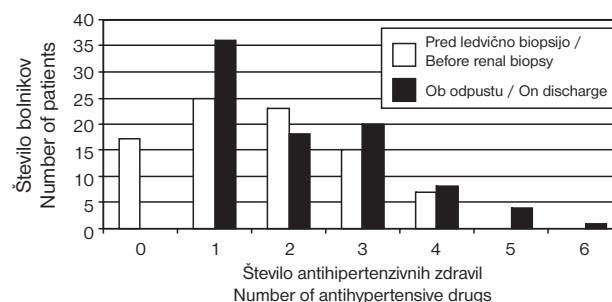
Skupina z AH je imela povprečni sistolični krvni tlak $142,3 \pm 18,2$ mmHg in povprečni diastolični krvni tlak $86,7 \pm 12,6$ mmHg. Skupina brez AH je imela povprečni sistolični krvni tlak $124,6 \pm 12,1$ mmHg in povprečni diastolični krvni tlak $79,8 \pm 7,3$ mmHg. V skupini z AH je imelo krvni tlak $< 130/80$ mmHg 13 (14,9 %) bolnikov.

V skupini bolnikov z AH je bila ob sprejemu skoraj petina (19,5 %) bolnikov brez zdravljenja, 25 (28,7 %) bolnikov je imelo eno, 23 (26,4 %) dve, 15 (17,2 %) tri in 7 (8,0 %) štiri antihipertenzivna zdravila. Ob odpustu so imeli vsi bolniki z AH antihipertenzivna zdravila: 36 (41,4 %) bolnikov je imelo eno, 18 (20,7 %) dve, 20 (23,0 %) tri, 8 (9,2 %) štiri, 4 (4,6 %) pet in 1 (1,1 %) šest zdravil (Sl. 2).



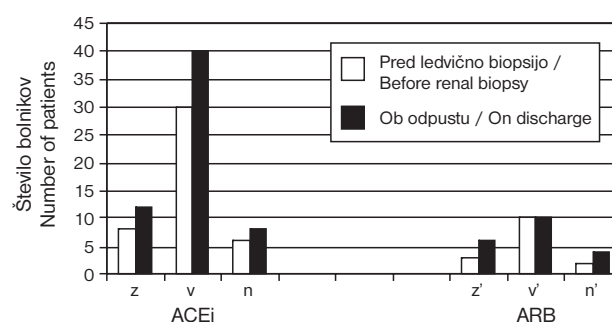
Sl. 1. *Družinska obremenjenost bolnikov za AH pri bolnikih z AH in brez.*

Figure 1. *Family history of hypertension of patients with and without AH.*



Sl. 2. *Število antihipertenzivnih zdravil pred ledvično biopsijo in ob odpustu.*

Figure 2. *The number of antihypertensive drugs before renal biopsy and on discharge.*



z, z' – začetni odmerek, v, v' – vmesni odmerek, n, n' – največji odmerek zdravila
z, z' – the minimal dose, v, v' – the intermediate dose, n, n' – the maximal dose

Sl. 3. *Odmerki zdravil ACEi in ARB pred ledvično biopsijo in ob odpustu.*

Figure 3. *The doses of ACEi and ARB before renal biopsy and on discharge.*

Pred LB je imela polovica bolnikov z AH ACEi (50,6 %) in 15 (17,2 %) bolnikov ARB, oba hkrati 2 bolnika (2,3 %). Ob odpustu je jemalo ACEi 60 (69,0 %), ARB 20 (23,0 %), oba hkrati 10 (11,5 %) bolnikov. Skupno smo z ACEi in ARB pred LB zdravili 57 (65,5 %) in ob odpustu 70 (80,4 %) bolnikov. Odmerki ACEi in ARB so se povečali v 11,5 %: 8 bolnikom z ACEi in 2 z ARB. Brez ACEi in ARB so ostali bolniki z višjimi vrednost-

mi kreatinina (16 bolnikov, povprečni kreatinin $545,2 \pm 314,5 \mu\text{mol/l}$).

Razporejenost zdravil iz skupine ACEi in ARB glede na začetni, vmesni in največji odmerek pred LB in ob odpustu v skupini bolnikov z AH kaže slika 3.

Razpravljanje

AH je tesno povezana s KLB, saj je lahko njen krivec ali žrtev. Ocenjujejo, da je parenhimska ledvična bolezen vzrok AH pri 5 % bolnikov.²⁶ Prevalenca AH pri bolnikih s KLB (se še niso zdravili s kronično hemodializo) v ZDA pa je bila 70 %, ²⁷ s čimer lahko primerjamo naše rezultate, ko je 79,1 % bolnikov z IgAN imelo AH.

AH je pri bolnikih s KLB^{7,8} in tako tudi pri bolnikih z IgAN^{1,4,5,9,10,13} med najpomembnejšimi dejavniki tveganja za napredovanje ledvične bolezni. Dokazali smo, da imajo bolniki z AH v primerjavi z bolniki brez AH pomembno višjo 24-urno proteinurijo, koncentracije serumskega kreatinina in nižjo ocenjeno glomerulno filtracijo. Poleg AH je na rezultate lahko vplivala višja starost, pogostejša družinska obremenjenost za AH in sama indikacija za LB pri bolnikih z AH.¹⁷

Srčno-žilne bolezni so najpomembnejši vzrok obolenja in umrljivosti bolnikov s KLB,^{12,28,29} AH pa je hkrati tudi dejavnik tveganja zanje, zato je učinkovito zdravljenje krvnega tlaka še toliko bolj pomembno. Naši podatki kažejo, da bolniki z IgAN niso optimalno zdravljeni. Že v raziskavi NHANES III²⁷ so ugotovili, da je sicer 75 % bolnikov z AH in KLB (ki še niso bili v programu kronične hemodialize) prejelo antihipertenzivna zdravila, a le 14 % jih je doseglo krvni tlak nižji od 130/85 mmHg.²⁷ V naši raziskavi je v skupini z AH prejelo antihipertenzivna zdravila pred posegom 80,4 % bolnikov, a le 14,9 % bolnikov z AH je doseglo krvni tlak nižji od 130/80 mmHg.

Izbora zdravil iz skupine ACEi in ARB je bil ustrezen. Pred LB jih je prejelo 65,5 %, ob odpustu 80,4 % bolnikov. Brez njih so ostali bolniki s KLB 4. ali 5. stopnje, ki še niso bili v programu kronične hemodialize. Navedena zdravila so zaradi svojega antihipertenzivnega in antiproteinuricijskega učinka prva izbira zdravljenja AH pri bolnikih s KLB.^{15,30,31} Naši bolniki najverjetneje niso dosegli ciljnega krvnega tlaka ($< 130/80$ mmHg^{18,19}) zaradi premajhnih odmerkov in premajhnega števila antihipertenzivnih zdravil,^{27,32-34} saj je pri bolnikih s KLB pogosto potrebno uporabiti kombinacijo več zdravil.^{18,19}

Podatek, da smo kar petini bolnikom z AH šele med hospitalizacijo uvedli antihipertenzivna zdravila, jasno kaže, da bi morali biti bolj dosledni pri diagnosticiranju in zdravljenju AH. V pomoč nam je lahko pogosto pomanjkljivo zapisana anamneza o družinski obremenjenosti za AH, ki govori tudi za večje srčno-žilno tveganje¹² in tveganje za razvoj AH.^{35,36} Ljudje s pozitivno družinsko obremenjenostjo za AH imajo, čeprav so še normotenzivni, višje vrednosti krvnega tlaka kot ljudje, ki nimajo pozitivne družinske anamneze za AH.^{35,36}

Ike s sod.³ je ugotovil, da imajo bolniki z IgAN z AH v primerjavi z normotenzivnimi bolniki veliko resnej-

še spremembe ledvičnega žilja, višji delež tubulointersticijskih sprememb in glomerulne skleroze. Torej moramo pri bolnikih s KLB že v zgodnjem obdobju bolezni aktivno iskati AH, kar dosežemo s pogostimi meritvami krvnega tlaka v ambulantni, doma in s 24-urno meritvijo krvnega tlaka, kot priporočajo Smernice za obravnavo AH.^{18,19}

Morda bi k aktivnejšemu zdravljenju hipertenzije pri bolnikih, ki imajo manjše laboratorijske spremembe v urinu (mikroeritrociturija, proteinurija < 1 g/dan), AH in (še) normalno ledvično delovanje, pripomogla zgodnejša odločitev za LB. Z zgodnjo potrditvijo diagnoze IgAN bi morebiti prepričljiveje motivirali zdravnike in bolnike za dosledno, vztrajno in učinkovito zdravljenje AH in tako preprečili slabšanje ledvičnega delovanja in srčno-žilne zaplete.

Zaključki

Devetinsedemdeset odstotkov bolnikov z IgAN ima AH, ki se učinkovito zdravi v manj kot 15 %. Izbor zdravil iz skupine ACEi in ARB je ustrezen, kar pa ne zagotavlja urejenega krvnega tlaka. Vzrok je premajhen odmerek in premajhno število antihipertenzivnih zdravil. Za oceno srčno-žilne in ledvične ogroženosti je pomemben podatek o družinski obremenjenosti z AH, ki pogosto manjka.

Literatura

1. Fofi C, Pecci G, Galliani M, Comunian MC, Muda AO, Pierucci A, et al. IgA nephropathy: multivariate statistical analysis aimed at predicting outcome. *J Nephrol* 2001; 14: 280-5.
2. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 227-37.
3. Ikee R, Kobayashi S, Saigusa T, Namikoshi T, Yamada M, Hemmi N, et al. Impact of hypertension and hypertension-related vascular lesions in IgA nephropathy. *Hypertens Res* 2006; 29: 15-22.
4. Bartostik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 728-35.
5. Almartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthouix F. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 12-9.
6. Remuzzi G, Chiurciu C, Ruggerenti P. Proteinuria predicting outcome in renal disease: nondiabetic nephropathies (REIN). *Kidney Int* 2004; 92 Suppl: 90-6.
7. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-8.
8. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-84.
9. Pisoni R, Remuzzi G. How much must blood pressure be reduced in order to obtain the remission of chronic renal disease? *J Nephrol* 2000; 13: 228-31.
10. Payton CD, McLay A, Jones JM. Progressive IgA nephropathy: the role of hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 138-42.
11. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert L, Hunsicker L, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Int Med* 1995; 123: 754-62.
12. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-85.

13. Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow up. *Clin Nephrol* 2000; 54: 360–5.
14. Floege J, Feehally J. IgA nephropathy: recent developments. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2395–403.
15. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2006; 69: 1934–8.
16. Kveder R. Bolezni ledvic. In: Kocijančič A, Mrevlje F. *Interna medicina*. 2nd edition. Ljubljana: DZS d. d.; 1998. p. 738–920.
17. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347: 738–48.
18. Accetto R, Dobovišek J, Dolenc P, Salobir B. Slovenske smernice za obravnavo arterijske hipertenzije (2003). *Zdrav Vestn* 2004; 73: 507–17.
19. Guidelines Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 10011–53.
20. Eiro M, Katoh T, Watanabe T. Risk factors for bleeding complications in percutaneous renal biopsy. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 40–5.
21. Shidham GB, Siddiqi N, Beres JA, Logan B, Nagaraja HN, Shidham SG, et al. Clinical risk factors associated with bleeding after native kidney biopsy. *Nephrology* 2005; 10: 305–10.
22. Alpers CE. Kidney. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 955–1021.
23. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
24. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–70.
25. Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. Baza podatkov o zdravilih. Dosegljivo na: www.zdravila.net.
26. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JWK. Secondary hypertension in blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1289–93.
27. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2001; 161: 1207–16.
28. Fort J. Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor. *Kidney Int* 2005; 99 Suppl: 25–9.
29. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1606–15.
30. Chiurciu C, Remuzzi G, Ruggenenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: The data of the meta-analyses. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 Suppl: 58–63.
31. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005; 67: 799–812.
32. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345: 479–86.
33. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115: 291–7.
34. Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of World Health Organization/ International Society of Hypertension risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002; 20: 1297–302.
35. Accetto R. Vrednotenje nekaterih značilnosti – napovednih dejavnikov v prehipertenzivni fazi razvoja arterijske hipertenzije [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1995.
36. Goldstein IB, Shapiro D, Guthrie D. Ambulatory blood pressure and family history of hypertension in healthy men and women. *Am J Hypertens* 2006; 19: 486–91.

Prispelo 2007-06-14, sprejeto 2007-08-08