

Artériová hypertenzia rezistentná na liečbu

MUDr. Viera Smetanová, PhD.

Katedra vnútorného lekárstva SZU, Bratislava

Via pract., 2011, roč. 8 (S1): 8–12

Definícia

Artériová hypertenzia je rezistentná (refraktérna) na liečbu, ak liečba, ktorá zahŕňa komplex opatrení liečebnej zmeny životného štýlu a medikamentózna liečba najmenej trojkombináciou antihypertenzívnych farmák (vrátane diuretika) v dostatočnej (adekvátnej) dávke nevedú k dosiahnutiu cieľových hodnôt systolického a diastolického krvného tlaku.

Adekvátnou dávkou je maximálna dávka farmaka, použitého v kombinácii, pri ktorej pacient liečbu znáša a je schopný dodržiavať liečebný režim.

Osobitnú kategóriu tvorí **účinne liečená rezistentná hypertenzia** („*controlled resistant hypertension*“), pri ktorej **sa síce dosiahli cieľové hodnoty krvného tlaku, no s použitím ≥ 4 antihypertenzív**. Títo pacienti majú zvýšenú pravdepodobnosť sekundárnej príčiny hypertenzie, ale aj horšiu prognózu.

Dôležité je **odlíšiť pravú rezistenciu na liečbu a pseudorezistenciu hypertenzie na liečbu** (pseudorezistentná hypertenzia), pod ktorú patria všetky **prípady nedodržania komplexného liečebného režimu pacientom, hypertenzia podmienená prostredím ambulancie** (hypertenzia bieleho pláštá), všetky **nerozpoznané formy sekundárnej hypertenzie** (nesprávna iniciálna diferenciálna diagnostika hyperten-

zie) a napokon aj neznalosť alebo **ignorovanie odporúčaných diagnostických a liečebných postupov lekárom** (vrátane chýb pri určovaní krvného tlaku).

V uvedenej súvislosti sa začína používať pojem **náročná (zložitá) hypertenzia** („*challenging hypertension*“), ktorý **zahŕňa pravú rezistentnú i pseudorezistentnú hypertenziu**.

Prevalencia, charakteristika a príčiny

Prevalencia rezistentnej hypertenzie nie je známa. Niektoré analýzy poukázali na prevalenciu pravej rezistentnej hypertenzie u 2 – 12% u pacientov s hypertenziou. Novšia analýza u 68 045 pacientov s hypertenziou ukázala prevalenciu pravej rezistentnej hypertenzie po vylúčení hypertenzie bieleho pláštá u menej než 8% pacientov (de la Sierra a spol., 2011).

K charakteristickým črtám pacientov s pravou rezistentnou hypertenziou patrí vysoký východiskový krvný tlak (hypertenzia 2. a 3. stupňa), dlhšie trvanie hypertenzie, obezita, diabetes mellitus, chronická choroba (porucha funkcie) obličiek, mikroalbuminúria, hypertrofia steny ľavej komory. Na rozdiel od predošlých zistení sa s pravou rezistentnou hypertenziou spájajú nižší vek a mužské pohlavie (de la Sierra a spol., 2011).

K faktorom, ktoré podporujú vznik rezistentnej hypertenzie, patrí telesná inaktivita, diéta s nízkym obsahom vlákniny a vysokým obsahom živočíšnych tukov, fajčenie a nadmerné požívanie alkoholických nápojov.

Najčastejšie príčiny rezistentnej (pseudo-rezistentnej) **artériovej hypertenzie** sú podľa Odporúčaní ESH-ESC 2007:

- zlé prispôsobenie sa a dodržiavanie liečebného režimu (compliance pri liečbe);
- nedostatočná zmena životného štýlu (prírastok telesnej hmotnosti a neschopnosť ju znížiť pri tučnote, nadmerná konzumácia alkoholu);
- užívanie liekov a iných látok, ktoré zvyšujú krvný tlak;
- syndróm apnoe v spánku;
- iná sekundárna príčina artériovej hypertenzie, na ktorú sa predtým nevyslovilo podozrenie;
- ireverzibilné alebo ťažko ovplyvniteľné orgánové poškodenie;
- nadmerný cirkulujúci objem krvi (nedostatočná diuretická liečba, zhoršujúca sa obličková nedostatočnosť, vysoký príjem kuchynskej soli).

Postup u pacienta s nedostatočne zvládnutou medikamentózne liečenou hypertenziou

V rámci iníciaľného zhodnotenia pacienta treba určiť meraniami krvného tlaku v ambulancii štandardným spôsobom aktuálne hodnoty kazuálneho krvného tlaku a posúdiť, či pacient dosiahol cieľové hodnoty krvného tlaku, sú v súčasnosti definované ako:

- TK < 140/90 mmHg u **všetkých pacientov**;

- TK < 130/80 mmHg u **pacientov s diabetes mellitus** (niektorí považujú v súčasnosti za optimálne cieľové hodnoty TK pri diabetes mellitus „čo najbližšie“, no nie nižšie než 130/80 mmHg) a **u všetkých ostatných pacientov s vysokým a veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom** (napr. stav po NCMP, stav po IM, porucha funkcie obličiek, proteinúria).

Ak sa potvrdí, že pacient nedosahuje cieľové hodnoty krvného tlaku, treba v ďalších krokoch identifikovať prípadné nerozpoznané reverzibilné príčiny pseudorezistencia na liečbu a vylúčiť hypertenziu podmienenú prostredím ambulancie.

V prvom rade treba vylúčiť a priaznivo ovplyvniť:

- **nedostatočné dodržiavanie odporúčanej životosprávy** (nedostatok pravidelnej fyzickej aktivity, neschopnosť znížiť telesnú hmotnosť pri obezite, vysoký príjem kuchynskej soli, nedostatočné množstvo čerstvého ovocia a zeleniny v strave, nadmerná konzumácia alkoholických nápojov, fajčenie);
- **nedostatočné dodržiavanie predpisanej dávky a intervalu podávania antihypertenzív** (compliance pri liečbe podľa definície *International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; angl. synonymum je „adherence“) a **dlhodobého zotrvania na liečbe** (perzistencia – čas do prvého vynechania predpisanej dávky). Compliance pri liečbe artériovej hypertenzie sa udáva sa len od 5 do až 60%. Asi len tretina pacientov užíva lieky pravidelne, ďalšia tretina ich užíva občas a zvyšok neužíva lieky vôbec (neakceptovanie liečby). Asi 20 – 50% pacientov s vysokým krvným tlakom preruší

liečbu v priebehu prvého roka od začiatku medikamentózneho liečby. Najčastejším „typom“ nespôlupráce pacienta sú: zmena času užitia obvyklej dávky (oneskorené užitie rannej dávky alebo posun užívania rannej dávky na večer), zmena dávky, od vynechania (častejšie) až po užívanie nadbytočnej dávky (menej často), tzv. „lieková dovolenka“ – prerušenie užívania lieku na tri a viac dní (ale nie dlhodobo) a „compliance bieleho pláštá“ (zlepšenie compliance časti pacientov v krátkom časovom úseku pred ďalšou kontrolou u lekára). Významným faktorom je *znášanlivosť liečby*. U niektorých pacientov sú určujúcim faktorom obavy z možných nežiaducich účinkov (informácie z príbalovej informácie pre pacienta). Pacienti sú často nedostatočne poučení o tom, že liečba primárnej artériovej hypertenzie je celoživotná a že v nej treba pokračovať napriek tomu, že po začatí liečby krvný tlak poklesol alebo sa celkom upravil. U niektorých sa na objasnenie torpídnej „rezistencie“ na postupne zvyšujúci sa počet a dávky predpisovaných antihypertenzív v kombinácii (ktoré pacient neužíval) osvedčila kontrola TK v ambulancii v ranných hodinách pred podaním antihypertenzív, následné objektivizované užitie predpísaných liekov pacientom v ambulancii a kontrola TK s odstupom 90 – 120 minút. Každé zjednodušenie režimu farmakoterapie pri zachovaní adekvátnej dávky účinných látok v kombinácii môže významne zlepšiť výsledky liečby;

- **nesprávne meranie krvného tlaku**, najmä nedodržanie podmienok merania, šírky manžety tlakomeru a polohy ramena vyšetrovaného (falošne vyššie namerané

hodnoty TK pri malej manžete alebo strednej manžete umiestnenej nízko – pod úroveň srdca vyšetrovaného) a nepresný (nekalibrovaný a nevalidovaný) tlakomer;

- **hypertenziu podmienenú prostredím ambulancie** (hypertenzia bieleho pláštá), ktorú treba **vylúčiť s použitím 24-hodinového monitorovania krvného tlaku**, ktorého výsledok môže poukázať aj na ďalšie charakteristiky pacienta (chýbanie alebo nedostatočný pokles krvného tlaku v nočných hodinách – „non-dipping“, epizódy hypertenzie) a pomôcť upraviť stratégiu farmakoterapie (v individuálnych prípadoch podávanie dávky antihypertenzíva na noc). U dobre spolupracujúcich pacientov môžu záznamy výsledkov **meraní krvného tlaku v domácom prostredí** podporiť podozrenie na hypertenziu bieleho pláštá;
- **liečivá a iné xenobiotiká, ktoré zvyšujú krvný tlak alebo interferujú s účinnou liečbou** hypertenzie, ako sú **neopiátové analgetiká** (nesteroidné protizápalové lieky vrátane kyseliny acetylsalicylovej vo vyšších dávkach, selektívne inhibítory COX-2), **sympatikomimetiká** (dekongestíva, často vo forme nosových kvapiek, anorektiká, kokaín), **stimulanciá** (metylfenidát, dexmetylfenidát, dextroamfetamín, amfetamín, metamfetamín, modafinil), **alkohol, orálne kontraceptíva, cyklosporín, erythropoetín, extrakt zo sladkého drievka hladkoplochého** niektoré **rastlinné prípravky** (rastliny rodu *Ephedra*, *ma huang* v tradičnej čínskej medicíne);
- **nerozpoznané sekundárne formy hypertenzie**, ako je časté **obštrukčné spánkové**

apnoe (chrápanie, objektivizované apnoické epizódy, výrazná ospalosť cez deň), **renoparenchýmová choroba** (najmä s klírens kreatinínu < 30 ml/min), **primárny hyperaldosteronizmus** (zistí sa až u 17 – 22 % pacientov s „rezistentnou“ hypertenziou; zvýšený pomer aldosterón/renín), **stenóza renálnej artérie** („rezistentná“ hypertenzia u mladej ženy alebo u pacienta s pokročilou aterosklerózou a so zhoršením obličkovej funkcie alebo hypertenzie), ale aj menej časté sekundárne formy, ako je **feochromocytóm** (záchvatovitá hypertenzia, palpitácie, potenie, bolesť hlavy), **Cushingov syndróm** (mesiačikovitá tvár, centrálna obezita, brušné strie, interskapulárne zrnčenie tuku), **hyperparatyreóza** (nefrolitiáza, peptický vred gastroduodéna, recidivujúce pankreatitídy, hyperkalciémia), **koarktácia aorty** (rozdiel pulzu na *a. brachialis* a *a. femoralis*, systolický šelest).

Liečba rezistentnej hypertenzie

K odporúčaným **nefarmakologickým postupom** patrí zníženie telesnej hmotnosti pri nadváhe a obezite, pravidelná telesná ľahká aeróbná záťaž (30 – 60 minút 4 – 5 dní v týždni), zníženie príjmu kuchynskej soli (< 6 g NaCl alebo ~100 mmol Na⁺/24 h), striedma konzumácia alkoholu (< 2 štandardné dávky u väčšiny mužov a < 1 dávka u žien alebo osôb s nižšou hmotnosťou denne), diéta s nízkym obsahom tukov a vysokým obsahom vlákniny, liečba obštrukčného spánkového apnoe. Sľubné sú publikované výsledky s aktiváciou baroreflexu elektrickou stimuláciou karotického sínusu a dvojrôčného sledovania pacientov s katérovou abláciou obličkového sympatika.

K **farmakologickým opatreniam** patrí:

- **vysadenie alebo zníženie dávky interferujúcich látok** (liečiv) na minimum,
- **použitie maximálnych tolerovaných dávok antihypertenzív v kombinácii,**
- **použitie tiazidového diuretika s dlhým trvaním účinku** (napr. chlórtalidon),
- **použitie účinných látok s odlišným mechanizmom účinku, s preukázaným aditívnym antihypertenzívnym účinkom so zlepšením (alebo aspoň bez zhoršenia) znášateľnosti v kombinácii,**
- **použitie liečiv s dávkovaním raz denne, dlhým trvaním účinku, vysokým podielom účinku T/P a s pretrvávaním účinku > 24 hodín aj pri vynechaní jednej dávky, vhodných do kombinácie s viacerými základnými skupinami antihypertenzív** (okrem tiazidového diuretika aj priamy renínový inhibítor, oba možno kombinovať navzájom, ale aj s ACEI, ARB a dihydropridínovým BKK),
- **využitie fixných kombinácií liečiv,** ktoré umožní použiť menší počet jednotlivých liekov v kombinácii pri zachovaní optimálnych dávok liečiv.

V torpídnych prípadoch treba uvážiť pridanie antagonistu aldosterónu do kombinácie (pri zohľadnení možných nežiaducich účinkov, najmä v kombinácii s inhibítormi RAAS). U pacientov s chronickou chorobou obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo pri liečbe silnými vazodilatanciami (minoxidil) môže byť potrebné použitie slučkového diuretika. V budúcnosti môže zvládnutie rezistentnej hypertenzie uľahčiť vakcinácia proti angiotenzínu II, antagonisti endotelínových receptorov, inhibítory enzýmu konvertujúceho endotelín a inhibítory neutrálnej endopeptidázy (neprilýzinu).

Pri podozrení na špecifickú sekundárnu príčinu hypertenzie u pacienta s rezistentnou hypertenziou alebo ak sa nedosiahne cieľová hodnota krvného tlaku napriek šesťmesačnej liečbe sa odporúča konzultovať príslušného špecialistu (napr. endokrinológ, nefrológ alebo špecialista z pracoviska, ktoré sa venuje diagnostike, diferenciálnej diagnostike a liečbe rezistentnej hypertenzie).

Literatúra

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force Document. *J Hypertens* 2009; 27(11): 2121–2158.
3. Calhoun DA, Jones D, Textor S 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. *Hypertension* 2008; 51: 1403–1419.
4. Volpe M, Tocci G. Challenging Hypertension: how to diagnose and treat resistant hypertension in daily practice. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8(6): 811–820
5. Segura J, de la Sierra A, Ruilope L. Detection and Treatment of Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 325–330.
6. Acelajado MC, Calhoun DA. Resistant Hypertension: who and how to evaluate. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 340–344.
7. Schlaich MP, Krum H, Esler MD. New Therapeutic Approaches to Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 296–302.
8. Lohmeier TE, Iliescu R. Chronic Lowering of Blood Pressure by Carotid Baroreflex Activation. Mechanisms and Potential for Hypertension Therapy. *Hypertension* 2011; 57: DOI: 10.1161/hypertensionaha.108.119859.
9. Krum H, Barman N, Schlaich M et al. for the Simplicity: HTN-1 investigators: Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension. Durability of Blood Pressure Reduction out to 24 Months. *Hypertension* 2011; 57: DOI: 10.1161/hypertensionaha.110.163014.
10. Smetanová V: Novšie možnosti farmakoterapie primárnej hypertenzie. *Via Pract* 2010; 7(2): 57–62.



MUDr. Viera Smetanová, PhD.

*Katedra vnútorného lekárstva SZU
Limbová 12, 833 12 Bratislava
v.smetanova@chello.sk*