

KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA, DIAGNOSTIKA, PREVENCE A LÉČBA REZISTENTNÍ HYPERTENZE

prof. MUDr. Jaroslav Šimon, DrSc.

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF UK Plzeň

Rezistentní hypertenze je obecně se vyskytující klinický fenomén ve všeobecné i specializované praxi. Prevalence není přesně známa, platí, že je častější u starších osob, obézních a u osob s metabolickým syndromem. Je třeba odlišit občasná zvýšení TK z psychosomatických příčin a při anxiózních a panických epizodách. Při trvalé rezistenci je nutné provést ambulatorní monitorování TK a intenzivně pátrat po sekundární příčině hypertenze. Intervenci je nutné zahájit snahou o úpravu životního stylu. Při farmakologické léčbě se volí troj- až čtyřkombinace léků podle doporučených postupů a zaměřuje se na podání diuretik v dostatečné dávce. V některých případech se osvědčuje přidání nízkých dávek spironolaktanu.

Klíčová slova: rezistentní hypertenze, pseudohypertenze, hypertenze bílého pláště.

Med. Pro Praxi 2008; 5(10): 354–357

Úvod

Léčebné postupy u arteriální hypertenze byly v minulých letech standardizovány v amerických, evropských i českých doporučených postupech pro praxi (2, 7). Jsou pravidelně inovována podle nejnovějších výsledků klinických, epidemiologických i farmakologických studií. Hypertenze v kombinaci s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) je nejčastějším chorobným stavem v populaci a také nejčastější příčinou kardiovaskulárních, cerebrovaskulárních i renálních komplikací. Cílem léčby hypertenze není pouhé snížení krevního tlaku (TK). Léčba musí také snížit celkovou kardiovaskulární a cerebrovaskulární morbiditu a mortalitu. Z těchto důvodů byly např. některé velmi účinné léky ke snížení TK vyřazeny z farmakologie hypertenze, přestože velmi účinně snižovaly TK. Jejich použití bylo totiž spojeno se zvýšením mortality. Šlo jmenovitě o blokátory kalciového kanálu dihydropyridinového typu s krátkodobým účinkem. Tyto léky kromě snížení TK zvyšovaly sympatickou nervovou aktivitu a tepovou frekvenci a tím nároky myokardu na kyslík.

Nefarmakologická léčba, tj. ovlivnění životního stylu hypertonika je stále základním opatřením u všech forem hypertenze a zejména u hypertenze rezistentní na farmakologickou léčbu. Je to nekouření, racionální výživa s omezením soli, omezené používání alkoholických nápojů, dostatečná tělesná aktivita a zejména takový kalorický příjem potravy, který nevede k obezitě a upravuje tělesnou hmotnost a to jak celkovou, tak i abdominální obezitu. U většiny pacientů s nefarmakologickou léčbou nevystačíme a musíme podávat antihypertenziva podle algoritmů uváděných v doporučených postupech. Cílem je dosáhnout snížení TK na hodnoty $> 140/90$ mm Hg, nebo ještě lépe na hodnotu $< 130/90$ mm Hg, což

se doporučuje u diabetiků a osob s manifestacemi chronické ICHS.

Základem léčby jsou thiazidová diuretika, betablokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), blokátory receptorů pro angiotenzin II (AT II) tj. sartany. Dále blokátory Ca kanálu typu verapamilu nebo diltiazemu nebo dihydropyridinové deriváty s protražovaným účinkem. Ty jsou vhodné zejména u systolické hypertenze u starších osob. Některé skupiny antihypertenziv upřednostňujeme, když jsou přítomny další rizikové faktory: ateroskleróza, manifestní chronická ICHS, diabetes nebo hypertrofie levé komory srdeční.

Každý lékař se v praxi často setkává s hypertonií, u nichž se přes podávání antihypertenziv ve dvoj- nebo trojkombinacích nedaří znormovat TK k doporučeným cílovým hodnotám.

Definice

Za rezistentní hypertenzi pokládáme stav, kdy přetrvává TK $\geq 140/90$ mm Hg, přestože byla předepsána kombinace tří antihypertenziv včetně thiazidových diuretik v doporučených dávkách (2). Je to obecný klinický problém. Prevalence těchto stavů se odhaduje na 20 % všech hypertoniků. Vyskytuje se častěji ve vyšším věku a u obézních osob a nepochybně zvyšuje riziko komplikací kardiovaskulárních, cerebrovaskulárních i renálních (7). Má téměř vždy multifaktoriální etiologii (1). Ke zvládnutí tohoto nepříznivého stavu je třeba velmi pečlivě hledat příčinu. Nicméně, v běžné lékařské praxi se v těchto případech často mění neuváženě zavedená léčba, předepisují se různé nestandardní kombinace antihypertenziv, bez očekávaného účinku. Než přikročíme k takovýmto léčebným manipulacím, je nutno zvážit, proč pacient nereaguje na doporučenou léčbu.

Příčiny

Příčin rezistence je celá řada a je třeba je hledat zhruba v následujícím pořadí:

1. Uvážíme, zda opravdu používáme standardní tonometr a standardní metodu měření. Zlatým standardem je kalibrovaný rtuťový tonometr s manžetou odpovídající objemu paže. Používáme-li digitální tonometr, je nutno vědět, že za vhodné se považují přístroje firmy Omron. Automatické přístroje vesměs odečítají diastolický TK ve IV fázi, tj. při zeslabení Korotkovových fenoménů (muffling), což může zaznamenat diastolický TK o 2–4 mm Hg vyšší, než je V. fáze, tj. vymizení ozev, v níž odečítáme diastolický TK při použití rtuťového tonometru. Rozdíly v diastolickém TK mohou být přítomné zejména u hypertenzí spojených s hypercirkulací, např. u juvenilní hypertenze nebo v těhotenství.
2. Nutno vyloučit tzv. pseudohypertenzi. Je to známý Oslerův fenomén, který je dnes dost vzácný. Převážně v důsledku nadměrného zatěžování svalstva horních končetin těžkou manuální prací nebo sportem dochází k rigiditě nebo kalcifikaci lamina muscularis brachiálních tepen. Ke stlačení artérie musíme použít nepřiměřeně vysoký tlak v manžetě. Tento fenomén bývá někdy přítomen při měření TK na dolních končetinách pro stanovení indexu lýtko-paže (ankle branch index). Vyskytuje se především u diabetiků.
3. Absolutně nejčastější příčinou rezistence nebo spíše pseudorezistence je tzv. fenomén bílého pláště („white coat“). Nejde pouze o reakci vyvolanou přítomností lékaře, může to být i sestra, tedy v podstatě reakce na zdravotnické zařízení. Při vstupu do ordinace se u některých osob pravidelně dostaví anxiózní až panická reakce

z anticipace výšky TK. Vyskytuje se častěji u žen než u mužů, ale není to pravidlem. Existuje několik způsobů, jak odhalit „white coat“ a žádný není zcela spolehlivý. Doporučuje se ambulantní monitorování TK. Avšak i zde může pacient neadekvátně reagovat na automatické nafouknutí manžety. Spolehlivé je domácí měření TK. Nemocnému musíme především doporučit vhodný tonometr, provést instruktáž pro správné měření. Naprosto nevhodné jsou přístroje měřící TK na zápěstí. Pacient musí sedět i v domácím prostředí relaxovaně, např. nesmí mít překřížené dolní končetiny. U těchto typů pacientů radím volit v ordinaci následující postup: po příchodu do ordinace posadit pacienta s paží položenou pohodlně v adekvátní výšce na stole a přiložit manžetu správné velikosti. Teprve potom přistoupit ke kontrolnímu pohovoru a zajímat se v rozhovoru i o jiné otázky než jen léčbu hypertenze a subjektivní potíže. Vytvořit psychickou pohodu i v někdy v hektickém prostředí ordinace. V průběhu pohovoru změřit TK, opakovaně a použít nejnižší hodnotu TK. Podle našich zkušeností bývá TK o 6–10 mm Hg nižší než při měření po bezprostředním příchodu do ordinace, zejména jde-li o první návštěvu ordinace nebo tehdy, když hypertenika kontrolujeme po mnoha měsících, intervalech delších než 2–3 měsíce.

4. Obtížné se zjišťuje, zda pacient předepsanou léčbu skutečně užívá, tedy compliance na léčbu. Příčin špatné compliance je několik. Starší hypertenici si zapoминаjí vzít léky. Proto je důležité předepisovat preparáty s prodlouženým účinkem a doporučit použití hned ráno po vstávání z postele nebo při snídani. Zda pacient pravidelně bere léky, poznáme také podle toho, kolik požaduje balení na další období. Jestliže po několika měsících tvrdí pacient, že má stále doma dost léků, znamená to, že je pravidelně nebere. Tuto otázku je nutno prohodit. Muži hypertenici středního věku, kteří dosud mají nekomplikovanou hypertenzi, neberou některá antihypertenziva, protože zjišťují, že jim snižují sexuální potenci a apetenci. Působí to thiazidová diuretika vyvoláním hypokalemie a beta blokátory. Je to nutno otevřeně prohodit a předepsat léky bez těchto účinků např. sartany.

5. Dalším problémem působícím rezistentní hypertenzi je otevřený nebo skrytý alkoholismus. Zejména ženy se k tomu málokdy přiznají. Alkoholismus je také častěji spojen se špatnou compliance k léčbě. I když je známo z četných studií, že pravidelné požívání jakéhokoliv druhu alkoholického nápoje nad množství doporučené nebo schválené doporučenými postupy (muži 30–50 g alkoholu denně a ženy poloviční dávku) zvyšuje TK o několik mm Hg. Existuje také skupina osob, která na pravidelný příjem alkoholu reaguje zvýšeně. U nich bez absolutní abstinence je hypertenze skutečně rezistentní na léčbu. Odhalíme je vyšetřením jaterních enzymů zejména gama glutamyl transferázy (GGT) a alanin aminotransferázy (ALT), které jsou markery pro steatózu a fibrózu jater. Současně bývají i vyšší triglyceridy, urikémie a abdominální obezita, tedy známky metabolického syndromu. Bývá přítomna i spánková apnoe, která sama o sobě přispívá k rezistenci na antihypertenzní léčbu. Protože bývá i přítomna i spastická dušnost, jsou dokonce předepisována i betamimetika, která samy o sobě zvyšují TK. Tento stav je snad nejčastější příčinou rezistence na antihypertenzní léčbu.

6. Skutečně existují hypertenze, které jsou primárně rezistentní. Jsou to především některé sekundární hypertenze, zejména renálního původu. Chronické glomerulonefritidy, polycystické ledviny nebo stenóza renální artérie mohou být příčinou rezistentní, akcelerované, maligní hypertenze vedoucí k rychle progredující renální insuficienci a hypertenzní encefalopatii. Primární hyperaldosteronismus, tj. Connův syndrom, působí hypertenzi rezistentní na léčbu, protože nadbytek aldosteronu působí retenci Na, hypokalemii a expanzi plazmatického volumu. Po odstranění adenomu nadledvinky se TK buď zcela normalizuje, nebo se odstraní rezistence na běžnou antihypertenzní léčbu. Není-li možno adenom verifikovat, nabízí se možnost snížit TK přidáním antagonisty aldosteronu spironolaktonu, který nepatří do standardního arzenálu léčby esenciální hypertenze. Těžká rezistentní endokrinní hypertenze bývá vyvolána také feochromocytomem, což vyžaduje léčbu na specializovaném pracovišti. U dětí a mladých osob je

nutno pomýšlet i na nepoznanou koarktaci aorty, kdy je hypertenze přítomna jen na horních končetinách. Na léčbu obtížně reagují také hypertenici s Gaisbockovým syndromem (4). Jde o tzv. stresovou hypertenzi, při níž je zvýšena periferní rezistence v důsledku hyperviskozity krve a restrikci plazmy. Tam je kontraindikováno podávat diuretika a je třeba volit vazodilatační látky. Na tento stav se málokdy myslí. Naproti tomu většina renálních hypertenzí je spojena s hypervolemii a reagují spíše na diuretika. Nevřešený problém je výskyt rezistentní hypertenze po transplantaci srdce, kdy se uplatňují imunitní mechanismy (6). Sekundární rezistentní hypertenze jsou charakterizované tím, že vymizí cirkadienní variabilita TK a chybí pokles TK v nočních hodinách. Ambulatomní monitoring je v těchto případech potřebný. Naproti tomu u esenciální i když rezistentní či pseudorezistentní hypertenze je typická cirkadienní variabilita TK zachována.

Léčebný přístup k rezistentní hypertenzi

Léčba rezistentní hypertenze musí vycházet z klinického úsudku. Neexistuje žádný jednotný postup.

Nejdříve je třeba uvážit, zda nejde jen o hypertenzi „bílého pláště“, zda používáme správný tonometr, případně zda máme k dispozici dostatečně velkou manžetu pro pacienta s nadměrným obvodem paže. Pomýšlet také na pseudohypertenzi (Oslerův fenomén).

Jako další je nutno ověřit, zda nemocný dodržuje léčebný plán a jaké faktory životního stylu se podílejí na hypertenzi, především obezita, zvýšená spotřeba alkoholu a nadměrná spotřeba soli. Je nutno pátrat, zda nemocný neužívá některé další léky. TK zvyšuje pervitin, kokain a s předepsanou léčbou mohou interferovat glukokortikoidy a nesteroidní antiflogistika. U žen někdy rezistenci TK na běžnou léčbu působí hormonální antikonceptiva nebo v menopauze substituční léčba estrogény.

Dále je třeba zejména u obézních osob pátrat po poruše spánku „sleep apnoe“, což vyžaduje specializovanou léčbu. Vždy je třeba provést znovu kompletní klinické i laboratorní vyšetření k odhalení skryté sekundární hypertenze, která vyžaduje vždy konzultaci na specializovaném pracovišti.

Intervenci zahajujeme doporučeními ke zlepšení životního stylu, nekouření, redukci váhy. Když nemocný nereaguje dostatečně na dvoj- až trojkombinaci antihypertenziv, je nutno uvážit, zda předepíšeme dostatečné dávky. Většinou je třeba podat thiazidová diuretika v doporučených dávkách.

Při neúspěšné léčbě, zejména, jde-li o těžkou diastolickou hypertenzi s postižením orgánů, je třeba konzultovat specializované pracoviště. U některých nemocných se podaří normalizovat TK až přidáním

Přehledný postup pro praktické lékaře

1. Každou hypertenzi je třeba léčit až k dosažení cílových hodnot
2. Podávat standardní dvoj- a trojkombinace antihypertenziv
3. Při nedostatečném účinku pátrat po příčině rezistence
4. Provést ambulatomní monitoring a doporučit domácí měření TK
5. Omezit spotřebu alkoholu nebo doporučit úplnou abstinenci
6. Omezit solení
7. V léčebném plánu zvýšit dávku diuretik nebo přidat spironolakton nebo amilorid

malé dávky spironolaktonu nebo amiloridu (5, 8). Podávání antagonistů endotelinu u rezistentní hypertenze je zatím pouze ve výzkumné fázi (3).

Je známo z klinické praxe, že existují hypertenici, u nichž se nepodaří TK zcela z normalizovat a musíme se spokojit s tím, že se cílovým hodnotám obvyklého TK co nejvíce přiblížíme.

prof. MUDr. Jaroslav Šimon, DrSc.

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF UK
Dr. E. Beneše 13, 304 46 Plzeň
e-mail: jaroslav.simon@lfp.cuni.cz

Literatura

1. Calhoun DA, Ones 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 Research. *Circulation* 2008; 117: e510–e526.
2. Česká společnost pro hypertenzi. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007 *Hypertenze*, bull ČSH 2008; 9: 9–26.
3. Enseleit F, Luescher TF, Ruschitzka F. Darusentan: a new perspective for treatment of resistant hypertension? *Expert Opin. Investig. Drugs* 2008; 17: 1255–1263.
4. Fairbanks VF, Klee GG, Wiseman GA, et al. Measurement of blood volume and red cell mass: reexamination of 51Cr and 125I methods. *Blood Cells Mol. Dis.* 1996; 22: 169–186.
5. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolacton in management of resistant hypertension: a surveillance study *J. Hypert.* 2007; 25: 891–894.
6. Roche SL, Kaufmann J, Dipchand AI, et al. Hypertension after pediatric heart transplantation is primarily associated with immunosuppressive regimen. *J. Heart Lung Transplant* 2008; 27: 501–507.
7. Task Force of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypert.* 2007; 25: 1105–1187.
8. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J. Hypert.* 2007; 25: 747–750.