

Případ rezistentní arteriální hypertenze u 37letého muže

MUDr. Pavel Lang¹, MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.², MUDr. Pavel Nedbal³

¹Oddělení všeobecné interny, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

²3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu VFN a 1. LF UK Praha

³Oddělení neinvazivní kardiologie, Kardiocentrum, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Arteriální hypertenze postihuje v průměru 30 % pacientů starších 60 let a je jedním z hlavních zdravotních problémů. Navzdory moderní farmakoterapii a použití kombinací léčby nejsou někteří pacienti schopni docílit optimální kontroly krevního tlaku. Hypertenze je obvykle definována jako rezistentní nebo refrakterní k léčbě, když hodnota krevního tlaku je 140/90 nebo vyšší při splnění léčebného plánu, zahrnujícího jak nefarmakologická opatření, jako je životní styl a dietní opatření, tak farmakoterapii obsahující nejméně trojkombinaci léčiv v adekvátních dávkách včetně diuretika (1). Odhadovaná prevalence rezistentní hypertenze na základě dat z velkých preventivních a morbiditně-mortalitních studií, jako jsou ALLHATT (2), VALUE (3), ASCOTT (4), a CONVINCENCE (5), se uvádí v 7–15 %. Některé klinické studie, jako například Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe, 43 %) (6) nebo LIFE (7) (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension, 26 %) dokonce naznačují, že počty případů s rezistentní arteriální hypertenzí jsou na vzestupu. Tato čísla jsou jistě nadhodnocena výběrem pacientů a překračují prevalenci rezistentní hypertenze v běžné populaci. Nicméně odeslání pacienta ke specialistovi nebo do specializovaného centra je důrazně doporučeno, neboť důsledkem nedostatečné kontroly krevního tlaku je poškození cílových orgánů a zvýšené riziko kardiovaskulární mortality, se kterými jsou těžké formy arteriální hypertenze zpravidla spojeny.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, pseudorezistence, adherence/compliance k terapii, toxikologická analýza sérových koncentrací antihypertenziv.

A case of resistant arterial hypertension in a 37-year-old man

Arterial hypertension affects an average of 30 % of patients over 60 years of age and is one of the major health concerns. Despite modern pharmacotherapy and the use of combination therapy, some patients are unable to achieve optimal blood pressure control. Hypertension is typically defined as resistant, or refractory, to treatment when the blood pressure value is 140/90 or higher despite complying with a therapeutic plan, including both nonpharmacological measures, such as lifestyle and dietary measures, and pharmacotherapy containing at least a triple combination of drugs in adequate doses, including a diuretic (1). The estimated prevalence of resistant hypertension based on the data from large preventive and morbidity-mortality studies, such as ALLHATT (2), VALUE (3), ASCOTT (4), and CONVINCENCE (5), is reported to be 7–15 %. Some clinical studies, such as Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe, 43 %) (6) or LIFE (7) (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension, 26 %) even suggest that the numbers of cases with resistant arterial hypertension are increasing. Certainly, these figures are overestimated by the selection of patients and exceed the prevalence of resistant hypertension in the general population. However, referral of a patient to a specialist or a specialized center is strongly recommended since inadequate blood pressure control results in end-organ damage and an increased risk of cardiovascular mortality usually associated with severe forms of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, pseudoresistance, adherence to/compliance with treatment, toxicological analysis of serum antihypertensive drug levels.

Med. praxi 2012; 9(12): 499–501

Úvod

Příčiny rezistentní arteriální hypertenze

Jsou nejčastěji dány špatnou compliancí/adherencí k léčbě, sekundární hypertenzí včetně obstrukční spánkové apnoe, současným podáváním léků zvyšujících krevní tlak, expanzí volumu v důsledku renální insuficience či vysokým příívodem soli. Špatná adherence k terapeutickému plánu, zahrnujícím úpravu životního stylu včetně kontroly tělesné váhy, omezení příjmu alkoholu a kompenzace sedavého zaměstnání pravidelnou zvýšenou aktivitou na straně jedné, tak omezení příívodu látek zvyšujících krevní tlak, jako jsou lékořice, kokain, glukokortikoidy či nesteroidní antirevmatika, které jsou

hlavními běžnými faktory neadekvátní kontroly krevního tlaku. V diagnostickém plánu je třeba podrobně vyloučit syndrom spánkové apnoe (obvykle non-dipper při ambulantním monitorování krevního tlaku), objemové přetížení při inadekvátní diuretické léčbě, chronickém renálním selhání, vysokém příívodu soli v potravě nebo primárním hyperaldosteronismu. Vždy je třeba vyloučit stenózu renální arterie jako příčinu renovaskulární hypertenze a další vzácnější sekundární formy arteriální hypertenze. Pečlivá anamnéza a fyzikální vyšetření doplněná o běžná i v některých případech specializovaná laboratorní vyšetření ve většině případů odhalí sekundární formy arteriální hypertenze. Na druhé

straně je vždy nutné vyloučit pseudohypertenzi u starších nemocných, hypertenzi bílého pláště nebo předejit chybným měřením krevního tlaku použitím nedostatečně šíře manžety tonometru.

Popis případu

37letý muž byl poprvé hospitalizovaný pro hypertenzní krizi na našem oddělení v roce 2010. První podezření na arteriální hypertenzi bylo u něho vysloveno ve 29 letech, kdy pacient byl krátce observován na kardiologickém oddělení pro úraz elektrickým proudem a byla mu doporučena léčba betablokátozem. Systematicky měl být léčen pro hypertenzi od roku 2005, léčbu však neužíval, opakovaně byl urgentně vyšetřen

na naší ambulanci vesměs pro bolesti hlavy, vždy byly zaznamenány patologické hodnoty krevního tlaku a doporučena adekvátní léčba hypertenze, od roku 2009 již byl pacient na 4kombinaci antihypertenziv (Prestarium neo combi, Cynt, Agen) a bylo mu doporučeno ambulantní specializované vyšetření arteriální hypertenze.

V rodinné anamnéze pacienta je výskyt arteriální hypertenze u otce i matky, matka matky měla ischemickou mozkovou cévní příhodu v 55 letech věku, bratr a děti zdraví. V osobní anamnéze pak cholecystektomie, appendektomie, operace šlach tenaru, alergie na pyly, Acylpyrin, abusus 8 cigaret/den od 25 let, alkohol příležitostně.

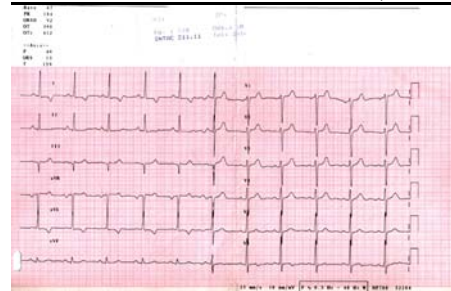
Z provedených vyšetření byla zjištěna již poškození cílových orgánů: srdce – hypertrofie levé komory srdeční na EKG – viz obrázek 1, i echokardiograficky – viz obrázky 2 a 3, normální systolická funkce levé komory, dilatace levé síně na 50 mm, hypertrofie levé komory, IVS 14 mm, LVPW 13 mm. Ledviny: proteinurie na 1+, na UZ ledvin prokázána cysta velikosti 28 × 28 mm, CT angiografií vyloučena renovaskulární etiologie hypertenze (nadledviny nebyly popsány). Normální hodnoty sérového kreatininu a mineralogramu. Oko – na očním pozadí byl zjištěn nálezh angiosclerosis hypertonica a počínající měštnavá papila. Metabolický profil pacienta ukázal na kombinovanou hyperlipidemii se sníženým HDL cholesterolem, hladina kyseliny močové v normě (v r. 2002 byla zvýšena). Základním endokrinologickým laboratorním vyšetřením byly vyloučeny hyperkortikalismus, feochromocytom, tyreopatie i hyperparatyreóza, jako další možné příčiny sekundární hypertenze. Přes kombinaci léčby arteriální hypertenze, která zahrnovala Concor, Prestarium neo combi 10/25 mg, Agen, Cynt, Ebrantil dochází k častým rehospitalizacím, vždy pro nauzeu, zvracení, vertigo a bolesti hlavy, kontrola krevního tlaku za hospitalizace je vždy v úvodu neuspokojivá, postupně však s přijatelnými hodnotami TK vždy pacient dimitován. Opakovaně vyšetřen neurologem pro výše uvedené potíže, opakovaně byly pobyty na ORL pro epistaxi při nekorigované hypertenzi. Po 4 měsících neúspěšné léčby byl pacient převeden na kombinaci verapamilu a doxazosinu a odeslán ke specializovanému vyšetření na III. interní kliniku VFN a 1. LF UK Praha. Zde byl pacient znovu podrobně vyšetřen se zaměřením na sekundární arteriální hypertenzi, byla provedena řada testů včetně toxikologického stanovení léčiv verapamilu a doxazosinu i základní vyšetření ambulantního monitorování krevního tlaku viz obrázek 4. Po provedených

vyšetřeních byla stanovena diagnóza: metabolický syndrom, těžká arteriální hypertenze, nálezh na pomezí primárního hyperaldosteronizmu a nízkoreninové esenciální hypertenze a pacientovi byla navržena terapie Verospiron 50 mg, Ioptin SR 240, Zoxon 4 mg, Prestarium neo a Hydrochlorothiazid. Doporučenou terapii spironolaktonem pacient toleroval dobře, ke kontrole krevního tlaku ale nevedla a léčba byla upravena na Concor, Agen, Prestarium Neo combi, Prestarium neo, Verospiron, Tenaxum. U pacienta propukla úzkost až charakteru panické ataky, byla nasazena anxiolytická léčba a pacient byl odeslán ke kontrole na III. interní kliniku. Zde byla znovu provedena toxikologická analýza léčiv a výsledkem překvapivě byly hladiny amlodipinu, bisoprololu, canrenonu (metabolit spironolaktonu) a perindoprilátu negativní! S ohledem na dlouhodobý poločas canrenonu v krvi jeho negativní průkaz svědčí pro dlouhodobou non-compliance pacienta.

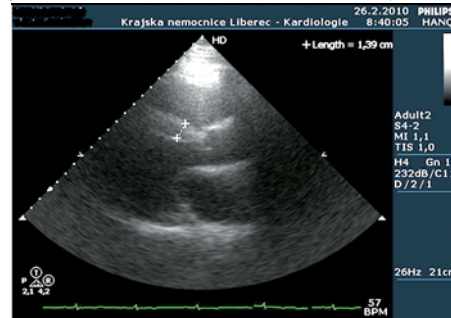
Diskuze

Prvními kroky ke správné diagnóze u pacientů s rezistencí k antihypertenzní terapii jsou vyloučení zjevné nebo falešně rezistentní hypertenze díky efektu bílého pláště, pseudohypertenze a non-compliance k léčbě. Provedení ABPM je nezbytným předpokladem ke stanovení diagnózy hypertenze bílého pláště. ABPM s průměrnou denní hodnotou diastolického TK ≥ 95 má navíc prokazatelně nepříznivé zvýšení kardiovaskulárních příhod v 5 letech (8). Vždy je třeba ověřit správnost nasazené farmakote-

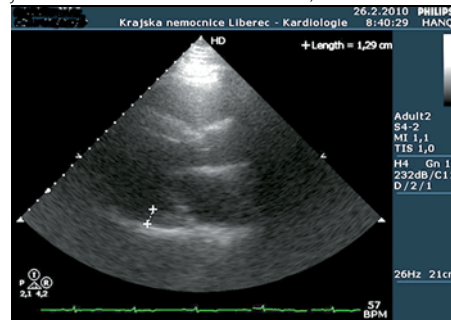
Obrázek 1. EKG obraz zatížení levé komory srdeční



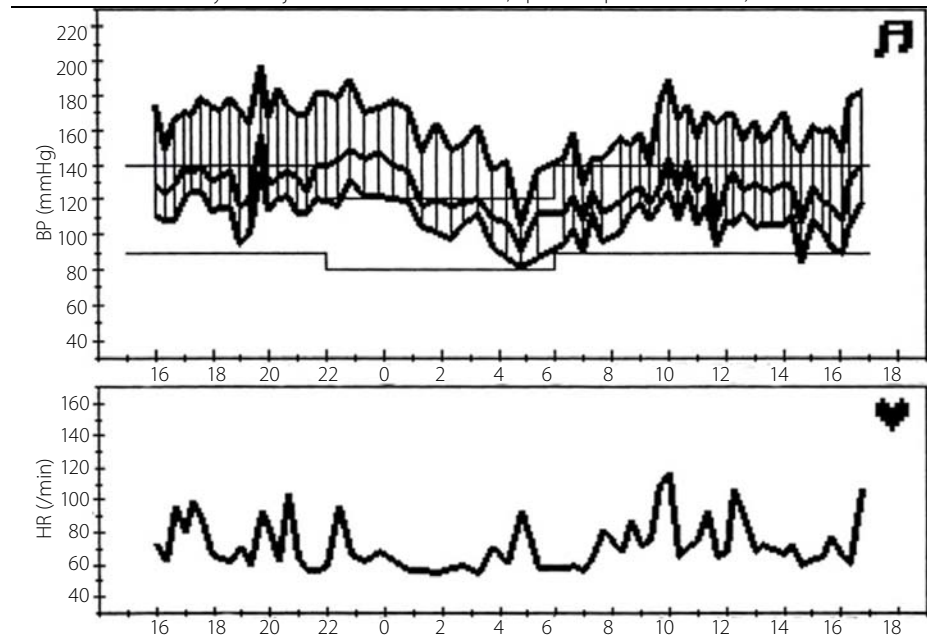
Obrázek 2. Hypertrofie levé komory srdeční v echokardiografickém obraze (parasternální projekce – dlouhá osa – interventrikulární septum)



Obrázek 3. Hypertrofie levé komory srdeční v echokardiografickém obraze (parasternální projekce – dlouhá osa – zadní stěna)



Obrázek 4. Záznam ambulantního monitorování krevního tlaku přístrojem Spacelabs 90207. (Terapie Ioptin 240 mg SR 1 × 1 a Zoxon 4 mg 2 × 2 tbl. Průměrný krevní tlak za 24 hodin byl 163/109 mm Hg, TF 72/min. Horní křivky ukazují záznam krevního tlaku, spodní tepové frekvence)



rapie a vyloučit užívání látek nebo léčiv zvyšujících krevní tlak, obezitu, syndrom spánkové apnoe nebo objemové přetížení. Nepochybně hlavní komponentou správně vedené léčby je ověření compliance/adherence pacienta k terapii. Nedostatečná kontrola krevního tlaku je až v 50 % způsobena právě nízkou compliancí pacienta (9–12). V jedné práci bylo až 30 % pacientů úspěšných v dosažení TK pod 140/90, když byli bedlivě sledováni, aniž by došlo ke změně farmakoterapie (12). Pseudohypertenze je běžná u pacientů pokročilého věku. Upozorní nás na ni chybné poškození cílových orgánů vzdor auskultačně zjištěnému vysokému krevnímu tlaku anebo symptomy hypotenze. Oslerův manévr má však nízkou prediktivní hodnotu (13–14). Populační studie ukazují na lineární závislost mezi příivodem soli v dietě a hodnotou TK (15–16). Blízký vztah obezity k rezistentní hypertenzi je dán komplexem faktorů, jako jsou zvýšená aktivita sympatického nervového systému, dysfunkce baroreflexu, častý výskyt syndromu spánkové apnoe, zvýšení aktivity sympatiku ledvin a srdce, přímý efekt tukové tkáně a abnormality v systému RAS (systém renin angiotensin). Vyloučení sekundárních forem hypertenze je vždy nezbytné. Po vyloučení všech uvedených příčin je „pravá esenciální rezistentní hypertenze“ poměrně vzácná a odhaduje se její výskyt pod 5 % pacientů léčených pro arteriální hypertenzi. Z hlediska farmakoterapie rezistentní hypertenze se osvědčuje k základní léčebné strategii ACEi/ARB, blokátoru kalciového kanálu a thiazidového diuretika přidání spironolaktonu ve zvyšující se dávce od 12,5 mg do 50 mg/den. V poslední době se čím dále více nadějí upírá

k instrumentální intervenční léčbě hypertenze, jako jsou katérová ablace renálního sympatiku nebo stimulace baroreceptoru.

Závěr

U 37letého muže s rezistentní arteriální hypertenzí, která byla svojí povahou na pomezí nízkoreninové arteriální hypertenze a primárního hyperaldosteronizmu, nakonec jednoduchou diagnostickou metodou stanovení metabolitů antihypertenziv byla prokázána non-compliance k léčbě. Nejčastější příčinou rezistentní hypertenze je nedostatečná compliance/adherence pacientů k léčbě. U pacientů s rezistentní hypertenzí je vždy nutné na prvním místě na tuto možnost myslet, náhodně provedený odběr na toxikologickou analýzu metabolitů je základní jednoduchou metodou k odhalení této příčiny rezistence.

Literatura

1. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management, ESH Clinical Practise Newsletters 2011: 27–28.
2. Jama 2002; 288: 2981–2997.
3. Julius S. Value Trial. Am J Hypertens 2003; 544–548.
4. Dahlhof B. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
5. Black HR. Results of the Controlled ONset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial by geographical region. J Hypertens 2005; 23(5): 1099–1106.
6. Syst-Eur-a multicenter trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly. Journal of cardiovascular pharmacology 1992: 120–125.
7. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlhof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensi-

on study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 1004–1010.

8. Redón J. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. Hypertension 1998; 168: 2340–2346.

9. Sega R, Trocino G, Lanzarotti AR, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Circulation 2001; 104: 1385–1392.

10. Burnier M, Biollaz J, Magnin JL, Bidlingmeyer M, Brunner HR. Renal sodium handling in patients with untreated hypertension and white coat hypertension. Hypertension 1993; 23: 496–502.

11. Hoegholm A, Kristensen KS, Bang LE, et al. Left ventricular mass and geometry in patients with established hypertension and white coat hypertension. Am J Hypertens 1993; 6: 282–286.

12. Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa, Kuramoto K. Is white coat hypertension innocent? Structure and function of the heart in the elderly. Hypertension 1993; 22: 826–831.

13. Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS, Nielsen JW, Holm J. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension and normotension. Hypertension 1994; 24: 101–105.

14. Marchesi E, Perani G, Falaschi F, et al. Metabolic risk factors in white coat hypertensives. J Hum Hypertens 1994; 8: 475–479.

15. Soma J, Wideroe TE, Dahl K, Rossvoll O, Skjaerpe T. Left ventricular systolic and diastolic function assessed with two-dimensional and doppler echocardiography in “white coat” hypertension. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 190–196.

16. Ferrara LA, Guida L, Pisanis F, et al. Isolated office hypertension and end organ damage. J Hypertens 1997; 15: 979–985.

Článek přijat redakcí: 22. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 20. 11. 2012

MUDr. Pavel Lang

Oddělení všeobecné interny,
Krajská nemocnice Liberec, a. s.
Husova 10, 460 63 Liberec 1
pavel.lang@nemlib.cz

