

Možnosti léčby rezistentní hypertenze

doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Rezistentní hypertenze je definována jako hypertenze, která není kompenzována ani na medikaci optimálními dávkami tří různých antihypertenziv, z nichž jedno je diuretikum. Před definitivním stanovením této diagnózy je třeba vyloučit pseudorezistenci, která je často způsobena tím, že pacient neužívá léky podle předpisu. Důležité je také odstranit vlivy zvyšující krevní tlak, jako je nadměrný příjem soli a užívání léků a dalších látek způsobujících hypertenzi. Rezistentní je nezřídka i hypertenze sekundární při obezitě, syndromu spánkové apnoe, cévních a endokrinních onemocněních nebo nitrolebních nádorech. Medikace musí vždy obsahovat vhodně vybrané diuretikum v dostatečné dávce. V rámci klinických studií jsou dnes možné i nefarmakologické postupy jako je renální denervace nebo stimulace karotického sinu.

Klíčová slova: hypertenze rezistentní, hypertenze sekundární, léčba hypertenze, diuretika, katetrizační renální denervace, karotická stimulace.

Treatment options of resistant hypertension

Resistant hypertension is defined as hypertension that remains uncontrolled despite treatment with three different optimally dosed antihypertensive agents, one of which is a diuretic. Prior to making a definitive diagnosis, it is necessary to rule out pseudoresistance that is often caused by the fact that the patient is not taking medications as prescribed. It is also of importance to eliminate factors that increase blood pressure, such as excessive salt intake and use of medications and other substances causing hypertension. Not uncommonly, resistance may occur in secondary hypertension due to obesity, sleep apnoea syndrome, vascular and endocrine diseases, or intracranial tumours. Medications must always contain an appropriately selected diuretic at a sufficient dose. In clinical trials today, it is also possible to use nonpharmacological strategies, such as renal denervation or stimulation of the carotid sinus.

Key words: resistant hypertension, secondary hypertension, hypertension management, diuretics, catheter-based renal denervation, carotid sinus stimulation.

Med. praxi 2013; 10(4): 139–141

Rezistentní hypertenze je definována jako hypertenze, která není kompenzována ani na medikaci optimálními dávkami tří různých antihypertenziv, z nichž jedno je diuretikum. Do této kategorie tedy patří pacienti, kteří mají při výše uvedené léčbě tlak 140/90, nebo vyšší a stejně tak pacienti, jejichž tlak je sice kompenzován, ale užívají 4 nebo více antihypertenziv působících léků. Tito nemocní mají vyšší riziko kardiovaskulárních komplikací a lékových interakcí a často lze u nich identifikovat některou z příčin sekundární hypertenze. Prevalence rezistentní hypertenze není přesně známa, protože ve velkých populačních studiích medikace není jednotná a hypertenzní populace jsou různým způsobem selektované (1).

Vyloučení pseudorezistence

Před úvahou o změně léčby je nutno vždy vyloučit pseudorezistenci, tedy stav, kdy se nejedná o pravou rezistentní hypertenzi (tabulka 1). Správná technika měření tlaku by měla být samozřejmostí, pacienty je však nutno upozornit, že před kontrolami by neměli kouřit nebo pít kofeinové nápoje. Protože krevní tlak v ordinaci může být různými způsoby ovlivněn, doporučuje se rezistentní hypertenzi ověřit domácím

měřením nebo 24hodinovou ambulantní monitorací tlaku (2). Procento pacientů, kteří léky neuvžívají, je překvapivě velké, a to i u hospitalizovaných. Všechny užívané léky při vyšetření hladiny lze nalézt u 34,5 % pacientů, zbytek některé léky nebere, 34,5 % neužívá žádný předepsaný lék (3). Při podrobnější anamnéze většina pacientů ne zcela ideální užívání medikace většinou připustí. Pokud tomu tak není, je dnes přítomnost většiny antihypertenziv možno zjistit v krvi nebo v moči a u některých se dají stanovit i koncentrace v plazmě (4).

Odstranění vlivů zvyšujících krevní tlak

Kromě sekundárních příčin existuje více odstranitelných vlivů, které zvyšují krevní tlak (tabulka 2). Obezita způsobuje hypertenzi mechanismy, které nejsou zcela prozkoumány (5). Nepochybně se na vyšší prevalenci podílí i častější syndrom spánkové apnoe a menší fyzická aktivita u obézních. Snížení hmotnosti vede obvykle ke snížení tlaku, ale je to záležitost dlouhodobá a ne u všech pacientů úspěšná. Pacienti s velkým příjmem alkoholu jsou často také hypertenzní a krevní tlak v populaci stoupá se zvyšujícím se příjmem alkoholu i u těch, jejichž tlak

Tabulka 1. Příčiny pseudorezistence

1. Špatná technika měření tlaku
■ Příliš malá manžeta
■ Nedostatečná doba v klidu vsedě před měřením
■ Cigareta bezprostředně před měřením
■ Nápoje s obsahem kofeinu krátce před měřením
2. Syndrom bílého pláště
3. Nedodržování léčebného režimu
■ Neužívání léků
■ Vynechávání dávek
■ Léčba „podle aktuálního tlaku“

Tabulka 2. Vlivy zvyšující krevní tlak

1. Obezita
2. Vysoký příjem alkoholu
3. Dietní faktory
■ Vysoký příjem soli
■ Lékořice
4. Drogy
■ Kokain
■ Pervitin a ostatní budivé aminy
5. Léky
■ Nesteroidní antirevmatika
■ Sympatomimetika
■ Cyklosporin
■ Erytropoetin
■ Antikoncepce
■ Androgeny

ještě nedosáhl hypertenzních hodnot (6). Vliv příjmu soli na hypertenzi je obecně znám, přesto se tato znalost jen málokdy promítá do terapeutických doporučení. Citlivost na sodík je různá a výsledek omezení soli nebude u všech pacientů stejný, ale přesto jde o důležité terapeutické opatření, zejména u pacientů se sníženou funkcí ledvin (7). Z našich vlastních zkušeností vyplývá, že jen velmi málo pacientů má příjem soli pod 10 g/24 hodin a někteří dokážou dosáhnout až 20 g/den (nepublikované výsledky). Přitom doporučené množství je cca 5–6 g/24 hodin. U pacientů na stabilní medikaci lze ověřit příjem soli zjištěním odpadu sodíku do moči. Množství v milimolech se vydělí 17 a výsledek odpovídá zhruba gramům soli za 24 hod. Je však nutné ověřit, že sběr byl skutečně správný a kompletní. Nadměrný příjem lékořice pravděpodobně nebude populačně zásadní problém, ale u jednotlivců může být významným faktorem. Lékořice obsahuje glycirhizin, který inhibuje 11-beta hydroxylázu, a tím zvyšuje reabsorpci sodíku v ledvinách. Rozebírat vliv drog a léků na tlak přesahuje rozsah tohoto článku a dostatek informací lze najít v informacích o lécích nebo jiných přehledech (8).

Vyloučení sekundární hypertenze

Rezistentní hypertenze je často sekundární. Přehled možných příčin sekundární rezistentní hypertenze je v tabulce 3. Je vynecháno těhotenství, protože jde o přechodný stav a jeho léčba vyžaduje specifické postupy. Syndrom spánkové apnoe (SAS) je nezanedbatelnou příčinou hypertenze a léčba kontinuálním pozitivním tlakem (CPAP) vede k poklesu krevního tlaku (9). Anamnéza je většinou dostatečným vodítkem pro vyslovení podezření na SAS. Potvrzení a specifická léčba patří do rukou specializovaného centra.

Na primární renální příčinu se při rezistentní hypertenzi pomýšlí často, ale poškození ledvin může být i sekundární v důsledku špatně kompenzovaného vysokého tlaku. Onemocnění ledvin by proto mělo být vyloučeno nebo potvrzeno u každého nemocného s rezistentní hypertenzí. Pokud je normální ultrazvuk ledvin, normální močovina a kreatinin a negativní nález jak v moči chemicky, tak v sedimentu, lze onemocnění ledvin celkem spolehlivě vyloučit. Provádění clearance nemá v takovém případě velký smysl a podle zkušeností našeho pracoviště je zatíženo značnou chybou vyplývající z nepřesného sběru moči. Žádné z výše zmíněných vyšetření však nelze opominout, protože se mohou vyskytnout pacienti s evidentním

onemocněním ledvin, kteří mají „jen“ mikroskopickou hematurii nebo nález polycystózy v ultrazvukovém obraze a jejich ostatní nálezy jsou zcela normální.

Stenóza renální tepny je relativně častým nálezem, není ale jasné, zda je vždy příčinou hypertenze. Zhruba 10 % stenóz je způsobeno fibromuskulární dysplazií, zejména u mladších žen. Na stenózu renální tepny aterosklerotického původu bychom měli pomýšlet u pacientů staršího věku, kuřáků a pacientů s aterosklerotickým onemocněním v jiných řečištích. Podezření zvyšuje i renální insuficience nejasného původu s minimálním močovým nálezem nebo záchvatovitý plicní edém, který není v souladu s normálním kardiologickým nálezem. Tyto stavy se vyskytují u oboustranné stenózy ledvinových tepen, zatímco hypertenze může být způsobena i postižením jednostranným. Randomizované studie ani metaanalýzy neprokázaly přesvědčivý účinek revaskularizace na krevní tlak, ani na zlepšení funkce ledvin (10, 11). U aterosklerotického postižení se tedy k intervenci přistupuje pouze u nevládnutelné hypertenze nebo rychlého poklesu renální funkce, jinak se postupuje konzervativně (12).

Primární hyperaldosteronismus je patrně častější příčinou hypertenze, než se dříve předpokládalo (13). Navzdory obecnému přesvědčení nemají všichni pacienti s primárním hyperaldosteronismem hypokalemii (14). V souboru pacientů s rezistentní hypertenzí bylo toto onemocnění diagnostikováno u více než pětiny pacientů. Primární hyperaldosteronismus je charakterizován vysokým poměrem aldosteronu k plazmatické reninové aktivitě (15). Před vyšetřením by měla být vysazena většina antihypertenzních léků, povolen je pouze izoptin a alfa-blokátory. Toto zásadní omezení medikace by mohlo být u některých pacientů rizikové. Většina antihypertenziv (ACE inhibitory, sartany, verospiron diuretika) však zvyšuje hodnotu reninu. Pokud je renin na této medikaci inhibován a aldosteron je nad horní hranici normy, pak je onemocnění velmi pravděpodobné. Potvrzení diagnózy a terapie je pak záležitostí endokrinologů.

Plně rozvinutý Cushingův syndrom je většinou patrný z fyzikálního vyšetření. Podstatou hypertenze je stimulace mineralokortikoidního receptoru a retence sodíku, což je podkladem nedostatečné účinnosti většiny antihypertenziv. Nejlepší účinek se dá očekávat od antagonistů aldosteronu – spironolaktonu nebo eplerenonu (16).

Feochromocytom je vzácnou příčinou rezistentní hypertenze. Někteří pacienti mají záchvatovitou hypertenzi, ale trvale zvýšený krevní tlak

Tabulka 3. Sekundární příčiny rezistentní hypertenze

1.	Syndrom spánkové apnoe
2.	Onemocnění ledvin
3.	Cévní anomálie
	■ Koarktace aorty
	■ Stenóza renální tepny
4.	Endokrinní onemocnění
	■ Primární aldosteronismus
	■ Feochromocytom
	■ Cushingův syndrom
	■ Hyperparatyreóza
5.	Nitrolební nádory

byl popsán zhruba u poloviny z nich. Nejlepší diagnostickou metodou jsou volné metanefriny v plazmě (17). V léčbě se podávají alfa-blokátory a následně betablokátory, definitivní řešení je ovšem chirurgické.

Hyperparatyreóza je často spojena s hypertenzí. Jejím podkladem je přímý vliv parathormonu a hyperkalcemie na kardiovaskulární aparát. Spolupodílí se pravděpodobně i nadprodukce aldosteronu u postižených jedinců (18). Normální nebo zvýšené hodnoty vápníku v krvi spolu se zvýšenou koncentrací parathormonu jsou klíčem k diagnóze. Pokud nejde o sekundární nebo paraneoplastickou hyperparatyreózu, spočívá léčba v odstranění postižených příštítých tělísek.

Medikamentózní léčba

Odhalení a řešení všech výše zmíněných stavů (pokud jsou ovlivnitelné) je základem postupu u rezistentní hypertenze. Vlastní medikamentózní léčba pacienta s pravou rezistentní hypertenzí je ovšem svízelná. V zásadě nejsou velké odlišnosti od obecně přijímaných doporučení vydávaných odbornými společnostmi, i když jejich detaily se mohou lišit (19–21). U pacientů s chybějícím nočním poklesem tlaku je vhodné podávat jedno z antihypertenziv večer (22).

Důležitý je správný výběr diuretika. Převodnění pacienta je většinou překážkou kompenzace jeho krevního tlaku. Furosemid je užíván jako „silné“ diuretikum. U pacientů s funkcí ledvin vyšší než 30 ml/min (0,5 ml/s) se však k léčbě vysokého tlaku nehodí pro příliš krátký poločas. Pacient má tak po podání tablety výraznou diurézu, po níž po zbytek dne následuje retence sodíku a vody („rebound“). Dáváme tedy přednost thiazidovým diuretikům. U hydrochlorothiazidu byla popsána nižší účinnost dávek 12,5–25 mg podávaných samostatně oproti dávce 50 mg (23). Citovaná metaanalýza se sice nezabývala účinkem v kombinaci s jinými antihypertenzivy, ale zvýšení dávky

diuretika na maximální povolenou a tolerovanou úroveň by tedy mělo předcházet případnému přidání dalšího léku. V poslední době se zdůrazňují výhody chlortalidonu oproti hydrochlorothiazidu (24). Chlortalidon je však v ČR registrován pouze jako součást kombinovaného preparátu s atenololem. Dále lze použít indapamid. Výhodné je podávání antagonisty aldosteronových receptorů spironolaktonu. U pacientů s nedostatečností funkce ledvin je však třeba velké opatrnosti pro riziko hyperkalemie, kterému se dá do značné míry čelit kombinací s furosemidem nebo thiazidy.

Pokud nelze příčinu rezistentní hypertenze odstranit, je třeba podávat více léků, někdy i pět nebo šest různých substancí. Důležité je, aby byly vybírány z různých skupin a podávány v dostatečné dávce.

Nové metody terapie

V poslední době probíhají studie s nefarmakologickými metodami léčby rezistentní hypertenze. Jednou z nich je renální denervace. Princip spočívá v přerušení vláken sympatiky vedoucích k ledvině. Tím se zablokuje jak sympatická signalizace k ledvině, zvyšující produkci reninu, tak aferentní signalizace z ledviny, která zvyšuje krevní tlak centrálním mechanismem. Výkon se provádí v analgosedaci. Speciální ablační katétr se zavádí přes femorální tepnu a radiofrekvenčním proudem se přes stěnu tepny přerušují nervová vlákna. Výkon má dlouhodobý vliv na snížení krevního tlaku (25, 26). Jde však dosud o metodu experimentální a pacienti tedy musí být léčeni pouze v rámci schválených klinických studií, z nichž některé probíhají i v ČR (27).

Další možnost nefarmakologické léčby nabízí baroreceptorová stimulace (28). Metoda je založena na implantaci podkožního systému, který trvale stimuluje karotická tělíska (původně oboustranně, nyní se zavádějí i jednostranné systémy). Metoda má na základě dosud publikovaných výsledků dlouhodobý účinek na snížení krevního tlaku a přijatelná rizika (29, 30). Jde ovšem také o experimentální postup a v ČR není zatím dostupný.

Souhrnně lze pro pacienty s rezistentní hypertenzí doporučit následující postup:

1. Vyloučit pseudorezistenci.
2. Intervence faktorů životního stylu – současně s dalšími opatřeními, účinek je až po delší době a nelze na něj nečinně čekat.

3. Úprava medikace – omezení léků zvyšujících krevní tlak.
4. Vyloučení nebo potvrzení sekundární hypertenze a léčba tam, kde je možná.
5. Úprava antihypertenzní medikace – zejména vhodné diuretikum, případně kombinace diuretik.
6. Zařazení pacienta do studie s nefarmakologickou léčbou hypertenze.

Literatura

1. Carey RM. Resistant hypertension. *Hypertension*. 2013; 61: 746–750.
2. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens*. 2001; 14: 1263–1269.
3. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res*. 2011; 34: 87–90.
4. Štrauch B, Chytil L, Kurcová I, et al. Jak posoudit non-compliance k farmakoterapii u těžké rezistentní hypertenze? *Cor et Vasa*. 2011; 53: 429–432.
5. Aghamohammadzadeh R, Heagerty AM. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, treatments, and the contribution of perivascular adipose tissue. *Ann Med*. 2012; 44(Suppl 1): S74–84.
6. Fan AZ, Li Y, Elam-Evans LD, Balluz L. Drinking pattern and blood pressure among non-hypertensive current drinkers: findings from 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Epidemiol*. 2013; 5: 21–27.
7. Horký K. Snížení obsahu soli v potravě – opomíjený postup v prevenci a léčbě hypertenze v populaci. *Vnitr Lek*. 2009; 55: 797–801.
8. Holaj R. Arteriální hypertenze navozená léky a rezistence na antihypertenzní terapii. *Medical Tribune*. 2010. Dostupné na <http://www.tribune.cz/clanek/28188-arterialni-hypertenze-navozena-leky-a-rezistence-na-antihypertenzni-terapii>.
9. Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder. *J Postgrad Med*. 2011; 57: 168–175.
10. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. N Engl J Med*. 2000; 342: 1007–1014.
11. Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 298–304.
12. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens*. 2010; 23: 1159–1169.
13. Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1863–1867.
14. Mosso L, Carvajal C, González A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension*. 2003; 42: 161–165.
15. Strauch B. Primární aldosteronismus, nejčastější forma sekundární hypertenze. *Postgraduální medicína* 2010; 964–969.
16. Sacerdote A, Weiss K, Tran T, Rokeya Noor B, McFarlane SI. Hypertension in patients with Cushing's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Hypertens Rep*. 2005; 7: 212–218.
17. Widimský J, Zelinka T, Petrák O, et al. Feochromocytom: diagnostika a léčba. *Cas Lek Cesk*. 2009; 148: 365–369.

18. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, et al. Aldosterone and parathyroid hormone: a precarious couple for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2012; 94: 10–19.

19. 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 Research. *Hypertension*. 2008; 51: 1403–1419.

20. Hypertension ESo. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Dostupné na <http://www.eshonline.org/Guidelines/ArterialHypertension.aspx>.

21. Filipovský J, Widimský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitr Lek*. 2012; 58: 785–801.

22. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2008; 51: 69–76.

23. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 590–600.

24. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension*. 2012; 59: 1110–1117.

25. Bash L, Astor B, Coresh J. Risk of incident ESRD: a comprehensive look at cardiovascular risk factors and 17 years of follow-up in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55: 31–41.

26. Esler MD, Krum H, Schlaich M, et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial. *Circulation*. 2012; 126: 2976–2982.

27. Widimský P, Filipovský J, Widimský J, Branny M, Monhart V, Táborský M. Odborné stanovisko České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi k provádění katetričních renálních denervací (RDN) v České republice. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2012; 1: 5–9.

28. Alnima T, de Leeuw PW, Kroon AA. Baroreflex activation therapy for the treatment of drug-resistant hypertension: new developments. *Cardiol Res Pract*. 2012; 2012: 5871–5894.

29. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled reos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 765–773.

30. Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1254–1258.

Článek přijat redakcí: 19. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 2. 4. 2013

doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty
a Všeobecné fakultní nemocnice
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
Vera.Certikova@seznam.cz