

REZISTENTNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA-PRISTUP BOLESNIKU U OBITELJSKOJ MEDICINI

INES DIMINIĆ-LISICA, LEONARDO BUKMIR i IVA LISICA¹

Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu i

¹Dom zdravlja Primorsko goranske županije, Rijeka, Hrvatska

Povećanje udjela bolesnika s kontroliranom arterijskom hipertenzijom uključuje bolje razumijevanje i sustavan pristup bolesnicima s rezistentnom arterijskom hipertenzijom (RAH). Proteklih desetljeća primijećeno je povećanje prevalencije RAH te je učestalost ovog problema veća i u praksi liječnika obiteljske medicine. Pacijenti s RAH imaju povećanu prevalenciju oštećenja ciljnih organa u odnosu na pacijente koji postižu ciljne vrijednosti arterijskog tlaka te im je rizik od neželjenog kardiovaskularnog događaja (KV) trostruko veći. RAH se definira kao hipertenzija kod koje se unatoč promjenama životnog stila, uzimanju najmanje tri antihipertenzivna lijeka u punim dozama, od kojih jedan mora biti diuretik, ne postiže zadovoljavajuća kontrola arterijskog tlaka. Prije postavljanja dijagnoze RAH bitno je isključiti prividne uzroke (nepridržavanje liječenja, neadekvatno doziranje, nepravilnosti u mjerenju krvnog tlaka) te pseudorezistenciju (hipertenziju bijelog ogrtača). Najznačajniji rizični čimbenici za rezistenciju na liječenje su starija životna dob, debljina, pušenje, pretjerani unos soli i alkohola, postojanje hipertrofije lijeve klijetke, kronično bubrežno zatajivanje, dijabetes, neadekvatan baroreflexni luk, kronični stres i pridružena psihička stanja, upotreba nekih lijekova i svi oblici sekundarne hipertenzije. Petina bolesnika s RAH ima primarni aldosteronizam. Opstruktivna apneja u snu (OAS) čest je uzrok RAH, a u literaturi se navodi sve veća učestalost. Optimalno liječenje uključuje kombinaciju tri lijeka od kojih je jedan diuretik. Upotreba mineralokortikoidnog antagonista kao četvrtog lijeka pokazala je značajnu učinkovitost čak i u bolesnika koji nemaju povišenu razinu aldosterona. Nove invazivne metode liječenja obuhvaćaju renalnu denervaciju i trajnu električnu stimulaciju karotidnog sinusa. Cilj ovog rada je naglasiti važnost RAH kao čimbenika KV rizika te značenja ranog prepoznavanja i liječenja na razini obiteljske medicine kao i pravodobnog upućivanja na daljnje postupke radi liječenja specifičnih oblika RAH.

Ključne riječi: rezistentna arterijska hipertenzija, obiteljska medicina, unaprjeđenje liječenja

Adresa za dopisivanje: Izv. prof. dr. sc. Ines Diminić-Lisica, dr. med.
Ordinacija obiteljske medicine
M. Kontuša 18
51 000 Rijeka, Hrvatska
E-pošta: ines.diminic@medri.uniri.hr

UVOD

Arterijska hipertenzija (AH), najznačajniji neovisni čimbenik kardiovaskularnog (KV) rizika od kojeg u svijetu danas boluje više od milijardu ljudi i nadalje je jedan od najvećih javnozdravstvenih problema (1). Vodeći je čimbenik prerane smrti i onesposobljenosti širom svijeta (2,3). Povećanje broja bolesnika s kontroliranom hipertenzijom, u sklopu upravljanja tim najznačajnijim neovisnim čimbenikom KV rizika, zahtijeva bolje razumijevanje i jasan pristup bolesnicima s rezistentnom arterijskom hipertenzijom (RAH) na razini primarne zdravstvene zaštite. RAH se definira kao hipertenzija kod koje se unatoč promjenama životnog stila, uzimanju najmanje tri antihipertenzivna

lijeka u punim dozama, od kojih jedan mora biti diuretik, ne postiže zadovoljavajuća kontrola arterijskog tlaka (4,5). RAH se smatra i vrijednost arterijskog tlaka u okviru ciljnih vrijednosti uz upotrebu četiri antihipertenzivna lijeka (5).

Iako je riječ o stanju visokog KV rizika, RAH je nedovoljno prepoznat problem (4). Ovi bolesnici imaju trostruko veći rizik za neželjene KV događaje u odnosu na dobro kontrolirane hipertoničare (6-8). Epidemiološke studije pokazuju da je relativni rizik od moždanog udara, infarkta miokarda, kongestivnog srčanog zatajenja i kronične bubrežne bolesti linearno ovisan o razini povišenja arterijskog tlaka. Pacijenti s RAH imaju povećanu prevalenciju oštećenja ciljnih organa

uključujući zadebljanje intime i medije karotidnih arterija, hipertrofiju lijevog ventrikula, mikroalbuminuriju i leziju retine, u odnosu na pacijente koji postižu ciljne vrijednosti arterijskog tlaka (6).

Ne postoje precizni epidemiološki podatci ni o incidenciji niti prevalenciji RAH na globalnoj razini (4,9). Proteklih desetljeća primijećeno je povećanje prevalencije RAH, vjerojatno kao posljedica sve većeg udjela pretilih i osoba starije životne dobi te je učestalost ovog problema povećana i u praksi liječnika obiteljske medicine (10). Prevalencija RAH kreće se oko 12-15 %, a po nekim studijama čak i 20 % od ukupne populacije hipertoničara, ali je sudeći prema kliničkoj procjeni taj problem i češći (6,11,12). Rezultati recentnih istraživanja pokazuju i nadalje neadekvatno liječenje RAH (13,14).

Cilj ovog rada je naglasiti važnost RAH kao čimbenika KV rizika te značenje ranog prepoznavanja i liječenja na razini obiteljske medicine kao i pravodobnog upućivanja na daljnje postupke radi liječenja specifičnih oblika RAH.

RASPRAVA

Definicije i pojmovi

Pojam RAH treba jasno razlučiti od pojma loše kontrolirana ili nekontrolirana hipertenzija. Bolesnici s nekontroliranom arterijskom hipertenzijom su oni koji ne postižu ciljne vrijednosti arterijskog tlaka, ali nisu odgovarajuće liječeni ili ne uzimaju lijekove redovito i na propisani način kao i bolesnici proglašeni rezistentnima zbog neadekvatne tehnike mjerenja. Tada govorimo i o prividnoj RAH. U bolesnika koji zadovoljavaju kriterije definicije za RAH, ali postižu ciljne vrijednosti kod kuće u samomjerenju ili na kontinuiranom mjerenju arterijskog tlaka (KMAT) govorimo o pseudorezistentnoj arterijskoj hipertenziji. Primjer pseudorezistentne hipertenzije je hipertenzija bijelog ogrtača za koju se procjenjuje da je prisutna u 2-5 % svih bolesnika s AH (3,4,15,16).

Pojam refraktorna hipertenzija koristi se u bolesnika koji ne postižu ciljeve niti s pet ili više lijekova, a liječenje ovih bolesnika u domeni je rada specijalista internista, nefrologa i kardiologa u nadležnim ustanovama (3).

Uzroci rezistentne arterijske hipertenzije

Uzroci RAH mogu biti višestruki. Najznačajniji rizični čimbenici za rezistenciju na antihipertenzivno liječenje su starija životna dob, debljina, pušenje, prekomjeren unos natrija hranom, prekomjeren unos alkohola, postojanje hipertrofije lijeve klijetke, kronično

bubrežno zatajivanje, dijabetes, neadekvatan barorefleksni luk, kronični stres (7,17). Komorbidne psihičke bolesti i poremećaji, a osobito depresivni poremećaj, mogu biti uzrok neodgovarajuće regulacije arterijskog tlaka ili RAH (18,19). Uzrok RAH može biti i primjena nekih lijekova kao što su: nesteroidni antireumatici, kortikosteroidi, sredstva stimulacije (kokain, kofein), kontraceptivi, acetilsalicilna kiselina i u manjoj mjeri paracetamol, simpatomimetici, nazalni dekongestivi, ciklosporin, zbog čega treba razmotriti smanjenje doze ili potpuno ukidanje navedenih lijekova (4).

Ako izuzmemo sve prethodno navedene čimbenike kao uzrok treba razmotriti sekundarnu hipertenziju. U podlozi petine bolesnika s RAH je primarni hiperaldosteronizam. Postoji izravna povezanost prekomjernog ili autonomnog izlučivanja aldosterona i mehanizma rezistencije na lijekove u AH. U 2/3 bolesnika s RAH postoji smanjena koncentracija renina u plazmi. Učinak aldosterona nije vezan samo na retenciju natrija nego i na vazokonstriktorni učinak i povećanje žilne čvrstoće (20). Primarni aldosteronizam također je udružen s oštećenom funkcijom barorefleksa, dijelom zbog snižene elastičnosti arterija. Aldosteron uzrokuje oštećenja funkcije krvne žile i putem supresije stvaranja dušičnog oksida (21). Uzrok sekundarne hipertenzije je i danas sve češće dijagnosticirana opstruktivna apneja u snu (OAS), a nalazi se u 1/3 bolesnika s RAH. Ovo stanje dovodi do intermitentne hipoksije povezane s hiperaldosteronizmom, povećanim tonusom simpatikusa, disfunkcijom endotela te upalom, što se smatra patofiziološkom podlogom za razvoj RAH (22). U rezultatima istraživanja hrvatskih autora postotak bolesnika s RAH i sindromom OAS iznosio je 13 %, dok se u literaturi navode i mnogo veće učestalosti (4). Značajan broj bolesnika koji imaju RAH i OAS ima i neprepoznatu kroničnu bubrežnu bolest. Prijašnje studije upućivale su da je najčešći sekundarni uzrok hipertenzije renoparenhimna i renovaskularna bolest. Danas je najčešći uzrok sekundarne hipertenzije udružen sa sindromom OAS (4). Kronična progresivna bolest bubrega povezana je i s debljinom. Među ostalim uzrocima sekundarne hipertenzije su Cushingov sindrom, feokromocitom, hiperparatiroidizam, koarktacija aorte, hipertireoza (9).

U dijelu bolesnika s RAH patofiziološki mehanizam je psihogeni ili neurogeni. Tijekom više od pola stoljeća provedena su brojna istraživanja koja su potvrdila povezanost emocionalnog distresa s povećanjem arterijskog tlaka. Ipak u svim smjernicama većina stručnjaka polazi s pozicije internističkih, nefroloških ili kardioloških spoznaja pri čemu nedostaje važna karika, psihološki aspekt. Cjelovitost prosudbe bolesnika uključujući psihološku procjenu ključna je zadaća obiteljske medicine. Problem AH kao psihosomatske bolesti danas se aktualizira.

Kod identifikacija kliničkih fenotipova AH potencirane psihogenim čimbenicima ističu se četiri podskupine bolesnika: bolesnici s bolestima u kojih je povećan tonus simpatikusa (anksiozni, depresivni poremećaji, ovisnici o alkoholu, bolesnici OAS), bolesnici s RAH, bolesnici s neobjašnjivom AH visokog stupnja, bolesnici s „paroksizmalnom i labilnom“ AH. Kod iznenadnih nastupa AH visokog stupnja sa simptomima glavobolje, znojenja, crvenila i bolova u prsima, iako je uobičajeno pomisliti na sekundarnu hipertenziju u sklopu dijagnoze feokromocitoma, tumor se nađe u samo 1-2 % slučajeva! Objašnjenja za ovakav oblik AH su potisnute emocije. Gotovo u svih pacijenata može se otkriti neuobičajena teška psihološka trauma koju pacijenti najčešće negiraju kao i bilo kakav emocionalni utjecaj te traume na njih (19). Uspješno liječenje paroksizama AH anksioliticima kao i učinkovitost antidepressiva na prevenciju paroksizama AH dodatno potvrđuje postojanje psihogenih čimbenika (23). Pristup liječenju AH temeljen na prepoznavanju psihogenog mehanizma bolesti omogućuje učinkovitije liječenje primjenom specifičnih lijekova.

Procjena bolesnika s rezistentnom arterijskom hipertenzijom u obiteljskoj medicini

U slučajevima kada arterijski tlak nije dobro reguliran bolesnika treba naručivati na mjesečne kontrole te provjeriti uzroke neregularnosti. Ponajprije treba prepoznati i isključiti daleko najčešći uzrok neregularnog arterijskog tlaka - nesuradljivost bolesnika. Nesuradljivost bolesnika najznačajniji je uzrok prividne RAH. U procjeni bolesnika s neregularnom AH potrebno je provjeriti i ispravnost tehnike mjerenja (24).

Suradljivost se pri liječenju lijekovima najviše smanjuje u prvih šest mjeseci nakon početka liječenja te se nastavlja smanjivati u sljedeće četiri godine.

Dobra komunikacija i cjelovita procjena bolesnika uvjet su za poboljšanje suradljivosti.

Najvažniji razlozi koji dovode do nesuradljivosti u liječenju su dvojbe o korisnosti liječenja te neželjeni učinci lijekova (25). Među razlozima nesuradljivosti važan je i problem nedostatne osposobljenosti bolesnika za prihvaćanje dijela odgovornosti za kontrolu kronične bolesti. Pristup liječnika obiteljske medicine utemeljen na principu bolesniku usmjerene skrbi te partnerski odnos u liječenju garancija su suradljivosti (26).

U cilju poboljšanja suradljivosti potrebno je također maksimalno pojednostaviti uzimanje lijekova primjerice propisivanjem lijekova koji se doziraju jednom dnevno. Propisivanje fiksnih kombinacija antihipertenziva osim pojednostavljenog uzimanja umanjuje i nuspojave pojedinih komponenti. Mnoge studije potvrdile su bo-

lju 24-satnu regulaciju arterijskog tlaka u bolesnika koji barem jedan od antihipertenziva uzimaju navečer. Bolesniku je nužno razložno objasniti njegov problem, način uzimanja lijekova i u kojoj dozi te ne opterećivati bolesnika kupnjom lijeka, ako je moguće (3).

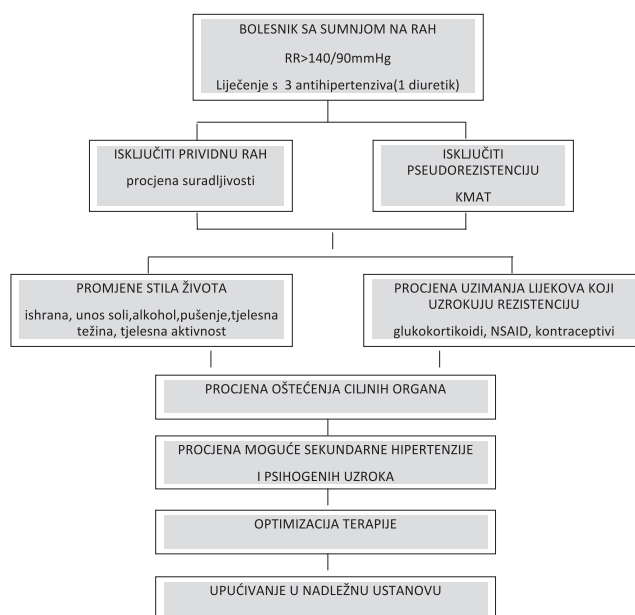
U svrhu unaprjeđenja liječenja bolesnika s AH te detekcije RAH preporučuje se primjena kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka posebice za detekciju hipertenzije bijelog ogrtača te maskirane hipertenzije koja se prema KV rizicima stavlja u rang s RAH (3).

Također je potrebno stalno inzistirati na adekvatnoj prehrani sa smanjenim unosom soli, provjeriti uzimanje alkohola i pušenje te u slučaju preuhranjenosti motivirati bolesnika na redukciju tjelesne težine. Neophodno je razmotriti uzimanje lijekova koji mogu doći u interakciju s antihipertenzivima (glukokortikoidi, nesteroidni protuupalni lijekovi, kontraceptivi) te propisati lijekove sukladno racionalnoj farmakoterapiji i kliničkim prioritetima. Kod bolesnika s RAH treba istražiti i dokumentirati prisutnost oštećenja ciljnih organa, kao što su hipertrofija lijeve klijetke, retinopatija i bubrežna insuficijencija, te kliničkih KV komplikacija (7).

Potrebno je procijeniti mogućnost hipervolemije pri prevelikoj dozi diuretika.

Ako se na taj način ne postignu rezultati, treba tražiti prisutnost pridruženih stanja u sklopu sekundarne hipertenzije.

Algoritam zbrinjavanja bolesnika sa sumnjom na RAH u obiteljskoj medicini prikazan je na sl. 1.



Sl. 1. Algoritam zbrinjavanja bolesnika sa sumnjom na rezistentnu arterijsku hipertenziju u obiteljskoj medicini.

Liječenje rezistentne arterijske hipertenzije

Nefarmakološke metode liječenja (pravilna prehrana, tjelesna aktivnost, nepušenje i ustezanje od uzimanja alkohola) početak su liječenja i trajna metoda kombinirana s farmakološkim liječenjem. Farmakološko liječenje RAH zahtijeva upotrebu učinkovitog liječenja s više antihipertenziva različitih mehanizama djelovanja. Brojne studije upućuju na učinkovito liječenje kombiniranjem tiazidskog diuretika s ostalim klasama antihipertenziva (3,16,27). Ovo je osobito važno za RAH jer perzistirajuća intravaskularna retencija volumena često uzrokuje rezistenciju na antihipertenzivno liječenje (16). Prema tome, liječenje s tri antihipertenziva mora uključivati tiazidni diuretik ako bolesnik nema kontraindikacije (17). Kod uznapredovale bubrežne bolesti tiazidni diuretik zamjenjuje se diuretikom Henleove petlje. U novije vrijeme neki autori predlažu, u pacijenata s RAH, terapijski režim kombinacijom diuretika uvođenjem nove paradigme sekvencijske blokade nefrona, postupnim dodavanjem niskih doza diuretika s djelovanjem na različite segmente nefrona (spironolakton - sabirni kanalčić i kortikalni dio sabirne cijevi, furosemid - uzlazni krak Henleove petlje, hidroklortiazid - distalni tubul, aldosteron - nezavisni blokator, amilorid - kortikalni dio sabirne cijevi). Ovaj pristup pokazao je ohrabrujuće rezultate te ako se potvrdi, mogao bi smanjiti prevalenciju RAH za dodatnih 5-6 % (28).

Ako i nakon temeljitih kliničkih pretraga postoji RAH uz standardni pristup liječenju, dodatno značajno sniženje arterijskog tlaka postiže se dodavanjem antagonista aldosterona (kao četvrtog lijeka u antihipertenzivnoj terapiji) (4). Dodatak mineralokortikoidnog antagonista učinkovit je način liječenja RAH čak i u bolesnika koji nemaju povišenu razinu aldosterona, uz neophodno češće kontroliranje razine kalija u serumu (7,27,29). Poboľšanje regulacije može se postići i uvođenjem alfa-1 blokatora doksazosina te povećanjem doze diuretika (27).

Svi dijagnosticirani sekundarni uzroci AH moraju biti liječeni na pravilan način.

U bolesnika sa psihogeno uzrokovanom AH osim specifičnih lijekova anksiolitika i antidepresiva, među antihipertenzivima najbolji učinak postiže se kombinacijom alfa i beta blokatora (19). Dolaze u obzir i druge klase lijekova, lijekovi koji djeluju centralno (u Hrvatskoj su registrirani moksonidin i urapidil) i izravni vazodilatatori.

Nove invazivne metode liječenja obuhvaćaju renalnu denervaciju, tj. selektivnu radiofrekventnu ablaciju simpatikusa koji prati renalne arterije (čime se postiže da bubrezi zadržavaju manje soli i tekućine i proizvode

manje renina) i trajnu električnu stimulaciju karotidnog sinusa putem elektrode spojene na implantabilni uređaj (7,28). Obje metode pokazuju dobre rezultate, u dobro odabranih i pogodnih pacijenata.

Dosadašnje studije pokazale su da je u pacijenata podvrgnutih zahvatu prosječno smanjenje arterijskog tlaka od 20/10 mm Hg do 32/12 mm Hg te da je učinak prisutan i 3 godine nakon zahvata (najdulje do sada praćeni pacijenti). Potrebna su ipak daljnja istraživanja i dokazi o dugoročnoj učinkovitosti i sigurnosti te je li moguće pomoću renalne denervacije prevenirati hipertenzijom uzrokovana oštećenja ciljnih organa (30,31).

ZAKLJUČAK

Rezistentna arterijska hipertenzija problem je s rastućom učestalosti u svakodnevnoj praksi. RAH treba jasno definirati i odvojiti od pseudorezistentne arterijske hipertenzije. U bolesnika s RAH čest je nalaz hiperaldosteronizma, ekspanzije volumena, pretilosti i OAS, ali i depresije i drugih psihogenih uzroka. U ovih bolesnika neophodne su češće kontrole od uobičajenih, procjena i liječenje svih sekundarnih oblika bolesti. Cjelovitim pristupom i preporučenim algoritmom dijagnostike RAH moguće je povećati udio bolesnika s kontroliranom hipertenzijom, te postići daljnje smanjenje komplikacija i smrtnost od KV bolesti.

LITERATURA

1. Olsen MH, Spencer S. A global perspective on hypertension: a Lancet Commission. *Lancet* 2015; 386: 637-8.
2. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 448-57.
3. Townsend RR, Epstein M. Resistant Hypertension: Insights on Evaluation and Management in the Post-SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Era. *Hypertension* 2016; 68: 1073-80.
4. Prkačin I i sur. Učestalost rezistentne hipertenzije u hipertenzivnih nedijabetičkih kroničnih bubrežnih bolesnika (I-IV Stadij) je podcijenjena. *Acta Medica Croatica* 2013; 66: 229-32.
5. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension incidence, prevalence and prognosis. *Circulation* 2012; 125: 1594-6.
6. Carey RM. Resistant Hypertension. *Hypertension* 2013; 61: 746-50.
7. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart* 2012; 98: 254-61.
8. Dechend R. JS ISH-ESH-3 Resistant hypertension - a growing challenge. *J Hypertens* 2016;34 Suppl 1 - ISH 2016 Abstract Book:e193.

9. Prkačin I, Balenovic D, Cavrić G, Bartolek D i Bulum T. Važnost sistemskog probira u algoritmu dijagnostike rezistentne hipertenzije. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 111-15.
10. Holmqvist L, Boström KB, Kahan T i sur. Prevalence of treatment-resistant hypertension and important associated factors—results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database. *J Am Soc Hypertens* 2016; 11: 838-46.
11. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ i sur. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125: 1635-42.
12. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ* 2012; 345: e7473.
13. Hwang AY, Dave C, Smith SM. Trends in Antihypertensive Medication Use Among US Patients With Resistant Hypertension, 2008 to 2014. *Hypertension* 2016; 68: 1349-54.
14. Fontil V, Pletcher MJ, Khanna R, Guzman D, Victor R, Bibbins-Domingo K. Physician underutilization of effective medications for resistant hypertension at office visits in the United States: NAMCS 2006-2010. *J Gen Intern Med* 2014; 29: 468-76.
15. Sarafidis PA, Georgianos P, Bakris GL. Resistant hypertension—its identification and epidemiology. *Nature Rev Nephrol* 2012; 9: 51-8.
16. Ljutić D, Jeličić I. Rezistentna arterijska hipertenzija. *Medicus* 2007; 16: 195-99.
17. Briet M, Bobrie G, Azizi M, Azizi M. Management of resistant hypertension. *Rev Prat* 2013; 63: 681-8.
18. Diminić-Lisica I. Učinak liječenja depresije u hipertenzivnih bolesnika (doktorska disertacija). Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 2007.
19. Mann SJ. Psychosomatic research in hypertension: the lack of impact of decades of research and new directions to consider. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 657-64.
20. Duprez DA. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 13-8.
21. Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. *Ann Rev Med* 2013; 64: 233-47.
22. Khan A, Patel NK, O'Hearn DJ, Khan S. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Int J Hypertension* 2013; 2013: 193010.
23. Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma). *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 12-18.
24. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension* 2013; 62: 218-25.
25. Diminić-Lisica I, Petek-Šter M. Arterijska hipertenzija. U: Katić M, Švab I. *Obiteljska medicina (udžbenik)*. Zagreb: Alfa, 2013, 77-91.
26. Dugdale LS, Siegler M, Rubin DT. Medical professionalism and the doctor-patient relationship. *Perspect Biol Med* 2008; 51: 547-53.
27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014; 23: 3-16.
28. Bobrie G, Frank M, Azizi M i sur. Sequential nephron blockade versus sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012; 30: 1656-64.
29. Cinza-Sanjurjo S. [PATHWAY-2 study. Vision of the family physician in the approach of resistant hypertension]. *Hypertens Riesgo Vasc* 2016; 33: 145-49.
30. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA i sur. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clinical cardiology* 2012;(35)9:528-35.
31. Hering D, Mahfoud F, Walton AS i sur. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1250-7.

SUMMARY

RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION – APPROACH TO PATIENT IN FAMILY MEDICINE

I. DIMINIĆ-LISICA, L. BUKMIR and I. LISICA¹

*University of Rijeka, School of Medicine, Department of Family Medicine and
¹Health Center of Primorje-Gorski Kotar County, Rijeka, Croatia*

Increasing the proportion of patients with controlled hypertension implies understanding and systematic approach to patients with resistant hypertension. In the past decades, an increase in the prevalence of resistant arterial hypertension (RAH) has been observed and the incidence of this problem is becoming greater in the practice of family physicians. Patients with RAH have a higher prevalence of target organ damage as compared with patients having achieved target blood pressure values, and their risk of an adverse cardiovascular event is tripled. RAH is defined as hypertension in which there is no satisfactory control of blood pressure despite compliance to lifestyle changes and taking at least three drugs in full doses, one of which has to be a diuretic. The most important risk factors for resistance to treatment are older age, obesity, smoking, excessive intake of salt and alcohol, the presence of left ventricular hypertrophy, chronic renal failure, diabetes, inadequate baroreflex pathway, chronic stress and associated mental states, use of some drugs, and all forms of secondary hypertension. One-fifth of patients with RAH have primary aldosteronism. Obstructive sleep apnea is a common cause of RAH, and literature reports point to its increasing frequency. Optimal treatment involves a combination of three drugs, one of which is a diuretic. Use of mineralocorticoid antagonist as the fourth drug has shown significant efficacy even in patients who do not have elevated levels of aldosterone. New invasive methods of treatment include renal denervation and permanent electrical stimulation of the carotid sinus. The aim of this paper is to emphasize the importance of RAH as a cardiovascular risk factor, along with early detection and treatment at the family medicine level and timely referral to additional procedures to treat the specific forms of RAH.

Key words: resistant arterial hypertension, family medicine, improving treatment