

Rezistentna arterijska hipertenzija

Resistant Arterial Hypertension

Dragan Ljutić, Ivo Jeličić

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

KBC Split

21000 Split, Spinčićeva 1

Sažetak Rezistentna arterijska hipertenzija (RAH) definira se kao nemogućnost postizanja ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka unatoč upotrebi triju antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan obvezno diuretik. Učestalost RAH nije poznata, ali se na osnovi opservacijskih i velikih klinički kontroliranih studija ishoda antihipertenzivnog liječenja pretpostavlja da u općoj populaciji iznosi oko 5%. Uzroci RAH mogu se podijeliti na prividne (nepridržavanje preporučenog liječenja, neadekvatno doziranje lijeka, nepravilnosti u mjerenju arterijskog tlaka, pseudohipertenzija, hipertenzija bijelog ogrtača) i prave (pridružena stanja kao npr. pretilost, neadekvatan barorefleksni luk, interakcije s drugim lijekovima kao što su npr. nesteroidni antireumatici, hipervolemija, sekundarna arterijska hipertenzija i genske varijacije). U patogenezi RAH istaknuto mjesto zauzima aldosteron: ponajprije svojim vazokonstriktornim učinkom i mogućnošću mijenjanja vaskularne popustljivosti. Nakon temeljite kliničke obrade uz standardni pristup liječenju nove studije upućuju na dodatno značajno sniženje arterijskog tlaka dodavanjem antagonista aldosterona.

Ključne riječi: rezistentna arterijska hipertenzija, aldosteron

Summary Resistant arterial hypertension (RAH) is defined as inability to achieve target arterial pressure values despite the use of three antihypertensive drugs, one of which must be a diuretic. Although the RAH frequency is not known, it is assumed to be about 5% in the general population on the basis of observational and large outcome controlled clinical studies. The RAH causes can be divided into apparent (non-compliance with recommended treatment, inadequate drug dosing, irregularities in arterial pressure measurement, pseudohypertension, white coat hypertension) and true (associated conditions such as obesity, inadequate baroreflex arch, interactions with other drugs (e.g. nonsteroidal antirheumatics), hypervolemia, secondary arterial hypertension, and genetic variations). Aldosterone plays a significant role in the RAH pathogenesis, primarily due to its vasoconstrictive effects and the possibility of altering vascular compliance. In addition to a standard treatment approach, recent studies have shown that the inclusion of aldosterone antagonists in the treatment, following a thorough clinical evaluation, can significantly reduce arterial pressure.

Key words: resistant arterial hypertension, aldosteron

Rezistentna arterijska hipertenzija (RAH) definira se nemogućnošću postizanja vrijednosti arterijskog tlaka koje su ispod ciljnih (za opću populaciju 140/90 mmHg, a za dijabetičare i nefropate 130/80 mmHg) unatoč upotrebi triju antihipertenziva, u punoj dozi, od kojih je jedan obvezno diuretik. Rezistentnom hipertenzijom smatra se i vrijednost arterijskog tlaka u okviru ciljnih vrijednosti uz upotrebu četiri antihipertenzivnih lijekova (1, 2).

Europsko društvo za hipertenziju odnosno Europsko kardiološko društvo definiraju postojanje RAH kada promjena životnog stila i upotreba najmanje triju antihipertenziva u adekvatnoj dozi ne snižavaju sistolički i dijastolički arterijski tlak na zadovoljavajući način (3).

Problemi u definiciji bilo Međunarodnog društva za arterijsku hipertenziju ili pak Europskih društava su jasni: što znači puna doza, a što adekvatna? i zašto je u jednoj definiciji obvezan diuretik, a u drugoj se i ne spominje?

Prevalencija rezistentne arterijske hipertenzije

Učestalost RAH nije poznata. Naime, nema epidemioloških istraživanja vezanih uz RAH. Podaci o učestalosti mogu se izvesti iz podataka opservacijskih i velikih kontroliranih kliničkih studija u kojima su se vršila istraživanja na velikom broju ispitanika kao što su studije NHANES, ALLHAT, CONVINC i VALUE (National Health and Nutrition Examination Survey; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points; Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation). Iz tih studija se mogu iščitati učestalosti nekontrolirane arterijske hipertenzije (AH), ali i RAH na osnovi broja upotrijebljenih antihipertenzivnih lijekova (nekontrolirana AH i RAH nisu isto). Tako je npr. u studiji ALLHAT nakon 5 godina praćenja

34% ispitanika imalo nekontroliranu AH, a 27% njih RAH. Na kraju studije u 8% ispitanika propisana su 4 i više lijekova: u skupinu RAH moglo bi se klasificirati oko 15% ispitanika. U studiji CONVINCENCE 18% ispitanika liječeno je s 3 lijeka i više. U studiji VALUE u 15% bolesnika koji su primali 3 i više lijekova njih 61% ostalo je s povišenim arterijskim tlakom. Procjene učestalosti RAH mogu proizlaziti i iz analize više malih studija: u općoj praksi gdje nije zastupljena selekcija bolesnika prevalencija je oko 5%, dok je u ambulanti nefrologa ta zastupljenost s obzirom na selekciju bolesnika gotovo 50% ili čak i više ovisno o stadiju zatajenja funkcije bubrega (1-6).

Kliničke osobitosti bolesnika s rezistentnom arterijskom hipertenzijom

Bolesnici u kojih se češće registrira RAH su: stariji (RAH se osobito nalazi u onih koji su stariji od 75 godina), oni u kojih je utvrđena hipertrofija lijeve klijetke, koji su debeli, pušači, koji pretjerano troše sol, koji imaju više vrijednosti bazalnog arterijskog tlaka, koji su dijabetičari, žene, crnci i bolesnici s kroničnim zatajenjem funkcije bubrega (tablica 1). Kronično zatajenje bubrega najizraženiji je prediktor rezistencije na liječenje antihipertenzivima (1, 2).

Tablica 1. Kliničke osobitosti bolesnika s rezistentnom arterijskom hipertenzijom

1. Stariji
2. Pretili
3. Pušači
4. Žene
5. Crnci
6. S hipertrofijom lijeve klijetke
7. S niskim vrijednostima bazalnog arterijskog tlaka
8. Dijabetičari
9. S kroničnim zatajenjem bubrega
10. S opstruktivnom apnejom tijekom spavanja
11. Sa sindromom straha i panike

S druge strane, imajući na umu **komborbidna stanja**, korekcija stila života može bolesnika učiniti podložnijim liječenju antihipertenzivima. Naime, svaka **popušena cigareta** ima presorni učinak koji traje 15-30 minuta (što je teško registrirati u ambulanti kada bolesnici ne puše!). **Pretilost** je kao što je napomenuto također povezana s porastom arterijskog tlaka, i to preko više mehanizama (poremećaj izlučivanja natrija, povećana simpatička aktivnost, RAAS i hiperinzulinemija). Debljina je povezana i s **opstruktivnom apnejom tijekom spavanja** (koja se nalazi u 1/3 bolesnika s RAH; mehanizam razvoja RAH ovdje nije jasan, čini se da se odvija preko aldosterona – hiperkapnija i hipoksija

osobito povećavaju izlučivanje aldosterona). Prekomjerno uzimanje **alkohola** također može voditi porastu arterijskog tlaka i akutno i kronično (1-3, 7, 8)

Oni hipertoničari u kojih se registrira tzv. **sindrom straha i panike** također mogu biti rezistentni na liječenje antihipertenzivima. Razlikuju se od bolesnika s **hipertenzijom bijelog ogrtača** jer su u njih prisutni simptomi vrtoglavice, slabosti, glavobolje, parestezija, tahikardije ili atipična bol u prsima. Na ovaj sindrom može se posumnjati u osoba s voljnom hiperventilacijom (1).

Uzroci rezistentne arterijske hipertenzije

Ovisno o uzrocima RAH se može podijeliti na: 1. prividnu RAH ili pseudorezistentnu AH i 2. pravu RAH (tablica 2.). Zapravo se za RAH mogu "optužiti" bolesnik, liječnik, sustav zdravstva i lijek antihipertenziv.

Tablica 2. Uzroci rezistentne arterijske hipertenzije

Prividna
Nepridržavanje preporučenog liječenja
Neadekvatno doziranje lijekova
Nepravilnosti u mjerenju tlaka
Pseudohipertenzija
Hipertenzija bijelog ogrtača
Prava
Pridružena stanja
Neadekvatan barorefleksni luk
Interakcija s lijekovima
Hipervolemija
Sekundarna arterijska hipertenzija
Genske varijacije

Prividna RAH

Kad se govori o prividnoj RAH, ponajprije se misli na **nepridržavanje liječenja od strane bolesnika** (nuspobjave lijeka, nedostatak ili nekontinuirano praćenje sa strane primarne zdravstvene zaštite, neprimjereno uzimanje lijeka, problem u razumijevanju preporuka liječenja, problemi s memorijom, socijalni i kulturološki problemi te cijena lijeka) i na **neadekvatno doziranje antihipertenziva od strane liječnika**. Posebnu pažnju treba pokloniti **tlakomjeru**: manšeti tlakomjera (dovoljno duga) i načinu mjerenja arterijskog tlaka (1, 2, 9).

Pseudohipertenzija je rijedak slučaj RAH, a nastaje zbog nemogućnosti kompresije aterosklerotske ili kalcificirane brahijalne i radijalne arterije; sumnja se na pseudohipertenziju kada se u liječenih bolesnika javljaju simptomi hipertenzije bez promjena arterijskog tlaka (rješenje je u mje-

renju intraarterijskog tlaka). Pomoć pri dijagnosticiranju pseudohipertenzije jest postojanje **Oslerova postupka** pri kojem je radijalna arterija još palpabilna nakon kompresije brahijalne arterije manšetom tlakomjera (1, 2, 9, 10).

Poseban su problem bolesnici s tzv. **hipertenzijom bijelog ogrtača**. Naime, arterijski tlak u mirovanju ne može upozoriti na odgovor arterijskog tlaka osobe tijekom fizičkog i emocionalnog stresa. Tako 20-25% osoba kojima je ambulantno izmjeren povišen arterijski tlak nema povišen tlak kod kuće ili prilikom 24-satnog ambulatornog automatskog monitoriranja. Karakteristika bolesnika s hipertenzijom bijelog ogrtača jest da oni ne odgovaraju na liječenje antihipertenzivima u bolnici, dok kod kuće imaju pretjeran antihipertenzivni odgovor. Ako u tih bolesnika postoji oštećenje ciljnih organa, onda je to prava AH (1).

Prava RAH

U skupinu uzroka prave RAH, izuzimajući komorbidna stanja koja su spomenuta u raspravi o osobitostima bolesnika, ubrajamo one bolesnike u kojih postoji: rezistencija zbog neadekvatnosti barorefleksnog luka, rezistencija zbog interakcije s drugim lijekovima, fiziološka rezistencija (hipervolemija), rezistencija zbog sekundarnih uzroka i rezistencija zbog genske varijacije (1-3, 9)

Na **neadekvatnost barorefleksnog luka** treba misliti u slučajevima velikih varijacija arterijskog tlaka i pulsa. Ovo je stanje teško liječiti; potrebna je redovita kontrola bolesnika (1).

Najpoznatiji **lijekovi** koji mogu uzrokovati porast arterijskog tlaka su nesteroidni antireumatici (uključujući COX-2-inhibitore). Ovi lijekovi stupaju u interakciju sa svim antihipertenzivima osim blokatora kalcijevih kanala. Sličan učinak ima i acetilsalicilna kiselina, ali u manjoj mjeri i paracetamol. S druge strane i brojni drugi lijekovi mogu podizati arterijski tlak kao npr. simpatomimetici (tablica 3) (9).

Tablica 3. Interakcije s lijekovima kao uzrok RAH

Nesteroidni protuupalni lijekovi
Simpatomimetici
Nazalni dekongestivi
Supresori apetita
Kokain
Kofein
Oralni kontraceptivi
Adrenalni steroidi
Ciklosporin
Eritropoetin
Kolestiramin
Antidepresivi (inhibitori monoamin oksigenaze, triciklički)

U bolesnika s RAH najčešći uzrok rezistencije na antihipertenzivno liječenje jest tzv. fiziološka rezistencija, odnosno **hipervolemija**. U praksi se uobičajeno prvo registrira pad arterijskog tlaka izazvan npr. vazodilatatorima, a potom aktivacijom kontraregulatornih mehanizama dolazi do porasta zadržavanja soli i vode što rezultira hipervolemijom. Čest uzrok ovog stanja je nedostatak diuretika u liječenju ili neadekvatna doza diuretika. Naravno, uvijek treba uzeti u obzir funkciju bubrega (1, 2).

Sekundarna arterijska hipertenzija. U podlozi RAH mogu biti različiti drugi uzroci kao što su npr. progresivno zatajenje bubrega, renovaskularna bolest, primarni hiperaldosteronizam, Cushingova bolest, feokromocitom (1-3, 9).

Što se **genskih varijacija** tiče vrijedi, općenito, da bolesnici s genski niskom reninskom aktivnošću plazme imaju slabiji odgovor na ACE-inhibitore, ARB i izravne inhibitore renina, a izdašan odgovor na diuretike i blokatore kalcijevih kanala (1).

Patogeneza rezistentne arterijske hipertenzije

Jedan od najvažnijih napredaka u razumijevanju patogeneze RAH jest saznanje o važnosti aldosterona. Izgleda da postoji izravna povezanost prekomjernog ili autonomnog izlučivanja aldosterona i mehanizma rezistencije na lijekove u AH. Tako je pokazano da u 2/3 bolesnika s RAH postoji niska razina renina u plazmi. Da je nalaz hiperaldosteronizma čest u bolesnika s RAH (primarni hiperaldosteronizam utvrđen je u oko 20% bolesnika), potvrdilo je više studija. Učinak aldosterona na porast AH, čini se, nije samo zbog retencije natrija, nego i zbog njegovih drugih učinaka kao što su učinak na glatke mišiće krvnih žila u smislu vazokonstrukcije i mijenjanja žilne popustljivosti. Aldosteron povećava žilnu čvrstoću. Primarni aldosteronizam također je udružen s oštećenom funkcijom barorefleksa, dijelom zbog snižene popustljivosti žila. Osim toga aldosteron posjeduje mogućnost oštećenja funkcije krvne žile ovisne o endotelu putem supresije stvaranja dušičnog oksida (9-11).

Klinička obrada bolesnika s rezistentnom arterijskom hipertenzijom

U obradi bolesnika s RAH ponajprije se mora utvrditi da li zaista postoji RAH, odnosno isključiti pseudorezistenciju. Potom treba utvrditi i pokušati promijeniti postojanje čimbenika vezanih uz stil života (pretilost, fizička neaktivnost, prekomjerno uzimanje alkohola, prekomjerno uzimanje soli i prehrana s malo ostataka). Zatim treba ukinuti ili smanjiti uzimanje lijekova koji mogu utjecati na arterijski tlak (npr. NSAID, simpatomimetici, oralni kontraceptivi, dekongestivi). Nadalje treba tražiti postojanje sekundarnog uzroka AH (npr. primarni hiperaldosteronizam, opstrukcij-

ska apneja tijekom spavanja, stenoza renalne arterije, feokromocitom, kronično zatajenje bubrega) i tek tada se odlučiti za liječenje RAH (2, 10).

Liječenje rezistentne arterijske hipertenzije

Već iz prethodnog poglavlja jasan je pristup liječenju RAH koji se sastoji od četiri postupka: 1. isključivanje pseudo-rezistencije, 2. promjena stila života, 3. korekcija sekundarnih uzroka AH i 4. upotreba učinkovitog antihipertenzivnog liječenja.

Kao što je ranije navedeno nepridržavanje uzimanja propisanih lijekova danas je najčešći razlog neadekvatne kontrole arterijskog tlaka. Zbog toga je nužno dovoljno vremena posvetiti bolesniku u ambulanti, razložno mu objasniti njegov problem, način uzimanja lijekova i u kojoj dozi, smanjiti fiksnim kombinacijama broj lijekova i ne opterećivati bolesnika kupnjom lijeka. Prije samog mjerenja tlaka treba dopustiti bolesniku da se adaptira, a ako postoji sumnja na AH bijelog ogrtača, sugerirati kućno mjerenje ili 24-satno automatsko mjerenje arterijskog tlaka.

Promjena stila života (fizička aktivnost, sniženje tjelesne težine, nepušenje i ustezanje od uzimanja alkohola) i prehrane (DASH dijeta) dobro su poznati postulati koji snižavaju arterijski tlak. Kako je dobro poznato da je u pozadini RAH često sekundarni uzrok AH, svi bolesnici s RAH moraju biti u tom smislu i obrađeni, te ako se utvrdi uzrok, na pravilan način biti liječeni (2, 9, 12).

Farmakološko liječenje RAH zahtijeva upotrebu učinkovitog liječenja s više antihipertenziva različitih mehanizama djelovanja. Nadalje, brojne studije upućuju na učinkovito liječenje kombiniranjem tijazidskog diuretika s ostalim klasama antihipertenziva. Ovo je osobito važno za RAH jer je dobro poznato da perzistirajuća intravaskularna retencija volumena često uzrokuje rezistenciju na antihipertenzivno liječenje (3). Prema tome liječenje s tri i više antihipertenziva mora uključivati tijazidski diuretik ako nema kontraindikacije. Iako je hidroklorotijazid zastupljeniji ponajprije u fiksnim kombinacijama, valja napomenuti da je klortalidon moćniji antihipertenziv (izgleda, u prvom redu zbog dugog poluživota) (12). Iako nema podataka o učinkovitosti sniženja arterijskog tlaka kod upotrebe triju lijekova, čini se da bi kao preporuka mogla biti sugestija o kombiniranju tijazidskog diuretika, blokatora kalcijevih kanala i ACE-inhi-

bitora ili blokatora angiotenzinskih receptora. U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega kada je klirens kreatinina manji od 30 ml/min, zbog učinkovitosti treba tijazid zamijeniti diuretikom Henleove petlje furosemidom (minimalno dozirati 2 x na dan zbog kratkog poluživota) ili torsemidom (dužeg djelovanja). Dodavanje 4., 5. ili 6. lijeka ne može biti standardizirano: pristup mora biti strogo individualan. Upotreba mineralokortikoidnog antagonista ponajprije kao četvrtog lijeka pokazala je značajnu učinkovitost, tj. dodatno sniženje arterijskog tlaka (12). Naravno, još dolaze u obzir i druge klase lijekova kao što su beta-blokatori, alfa i beta-blokatori, lijekovi koji djeluju centralno (česte nuspojave) i izravni vazodilatatori kao što su minoksidil i hidralazin (nuspojave: tahikardija i retencija tekućine, ali i perikardijalni izljev i sindrom sličan lupusu) (2, 3, 9, 12).

Upotreba niskih doza antagonista

aldosterona

Brojne su studije pokazale izdašno daljnje sniženje arterijskog tlaka nakon dodavanja niskih doza antagonista aldosterona u liječenje RAH (12). Snaga studija je u podatku da je sniženje u svim studijama bilo konzistentno i čini se da prelazi ona očekivanja sniženja arterijskog tlaka koja bi mogli postići drugi antihipertenzivi. U jednoj od studija tako se oridinirao spironolakton (12,5 do 50 mg) koji je nakon dva tjedna snizio arterijski tlak za 28+/-3/13+/-2 mmHg (12). Postoje i studije slične učinkovitosti amilorida i možda novog selektivnog antagonista aldosterona eplerenona koji još nije testiran u bolesnika s RAH (13, 14). Bitno je istaknuti da je stupanj sniženja arterijskog tlaka nakon dodavanja antagonista aldosterona bio istovjetan bez obzira na to je li razina aldosterona u krvi bila povišena ili nije (15).

Zaključak

Rezistentna arterijska hipertenzija, definirana kao nekontrolirana AH unatoč upotrebi triju lijekova od kojih je jedan diuretik, čest je problem u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U bolesnika s RAH čest je i nalaz hiperaldosteronizma, ekspanzije volumena, pretilosti i opstruktivne apneje tijekom spavanja. Dodatak mineralokortikoidnog antagonista učinkovit je način liječenja RAH čak i u bolesnika koji nemaju povišenu razinu aldosterona.

Literatura

1. KAPLAN NM, SICA DA. Resistant hypertension. U: Izzo JL, Sica DA, Black HR, sur. Hypertension primer, 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008:248-350.
2. CALHOUN DA, JONES D, TEXTOR S i sur. 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;117:510-26.
3. EPSTEIN M. Resistant hypertension: prevalence and evolving concept. *J Clin Hypertens* 2007; 9 (supl 1):2-6
4. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
5. BALCK HR, ELLIOT WJ GRANDITS G i sur. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073-82.
6. JULIUS S, KJELDSSEN SE, BRUNNER H i sur. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003;16:544-8.
7. LJUTIĆ D, KORŠIĆ M. Arterijska hipertenzija pretilih – pogled na etiopatogenezu. *Liječ Vjesn* 1993;115:119-22.
8. LJUTIĆ D, DODIG J, KOVAČIĆ V. Arterijska hipertenzija i prehrana. *Liječ Vjesn* 2007;129:364-6.
9. PIMENTA E, CALHOUN DA, OPARIL S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:683-92.
10. PARK J, CAMPESE V. Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis. *J Clin Hypertens* 2007;9(Supl 1):7-12.
11. DUPREZ DA. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007;9(Supl 1):13-8.
12. CALHOUN DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007;9(Supl 1):19-24.
13. SAHA C, ECKERT GJ, AMBROSIUS WT i sur. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005;46:481-7.
14. WEINBERGER MH, RONIKER B, KRAUSE SL, WEISS RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:709-16.
15. NISHIZAKA MK, ZAMAN MA, CALHOUN DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925-30.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prof. dr. sc. Dragan Ljutić, dr. med.
 Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta
 Sveučilišta u Splitu
 KBC Split
 21000 Split, Spinčićeva 1
 E-mail: dragan.ljusic@yahoo.com

Primljeno / Received

11. 7. 2008.
 July 11, 2008

Prihvaćeno / Accepted

18. 7. 2008.
 July 18, 2008

Izmjereno 6500 korisnika



www.plivamed.net

Recept stručnog usavršavanja

- bogatstvo stručnih vijesti i referenci
- on line testovi
- besplatni pristup na harrison principles...
- interaktivno pretraživanje stručnih časopisa
- kompletna baza HZZO...



PLIVA

Članica Barr grupe