



Novinky v terapii rezistentní hypertenze

Renata Cífková

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a TN, Praha

Hypertenzi rezistentní na léčbu v současné době rozumíme stav, kdy doporučená léčba nedokáže snížit hodnoty krevního tlaku (TK) v ordinaci lékaře na $< 140/90$ mm Hg a nedostatečná kontrola hypertenze je potvrzena ambulantní monitorací TK nebo měřením TK v domácích podmínkách. Doporučená medikamentózní léčba rezistentní hypertenze zahrnuje kombinaci tří antihypertenziv podávaných v optimálních nebo maximálně tolerovaných dávkách; součástí kombinace by mělo být diuretikum, dále obvykle nejčastěji inhibitor ACE/sartan + blokátor kalciových kanálů. Odhadovaná prevalence při použití této definice je pravděpodobně méně než 10 % u medikamentózně léčených hypertoniků. Vždy je třeba vyloučit pseudorezistentní hypertenzi a sekundární příčiny hypertenze. Jako čtvrtý lék do kombinace je v současné době doporučován spironolakton až do dávky 50 mg denně. Je upřednostňováno užívání fixních kombinací.

Klíčová slova: pseudorezistentní hypertenze, inhibitory ACE, AT_1 -blokátory (sartany), sekundární hypertenze, 24h ambulantní monitorace TK, měření TK v domácích podmínkách.

Latest developments in the management of resistant hypertension

Hypertension resistant to treatment is currently defined as a situation when the recommended treatment strategy fails to lower office blood pressure to values $< 140/90$ mmHg, and inadequate control of blood pressure is confirmed by ambulatory blood pressure monitoring or home blood pressure measurement. The recommended treatment strategy should include treatment with optimal or best-tolerated doses of three



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Renata Cífková, renata.cifkova@ftn.cz
Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze
a Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4

Převzato z: Interní Med. 2018; 20(4): 167–170

Článek přijat redakcí: 17. 7. 2018

Článek přijat k publikaci: 26. 8. 2018



or more drugs that should include a diuretic and, typically, an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker and a calcium-channel blocker. The estimated prevalence using the above definition is likely to be < 10% of treated patients. Pseudoresistant hypertension and secondary causes of hypertension should be excluded. The recommended treatment strategy should include treatment with optimal or best-tolerated doses of three or more drugs that should include a diuretic and, typically, an ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker and a calcium-channel blocker. The fourth-line treatment should include spironolactone (up to 50 mg a day). Fixed combinations are preferred.

Key words: pseudoresistant hypertension, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, secondary hypertension, 24h ambulatory BP monitoring, home BP measurement.

Nová evropská doporučení pro hypertenzi definují hypertenzi jako rezistentní na léčbu, pokud doporučená léčba nedokáže snížit hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku (TK) < 140/90 mm Hg a nedostatečná kontrola hypertenze je potvrzena ambulantní monitorací TK nebo měřením TK v domácích podmínkách u pacientů s potvrzenou adherencí k léčbě (1).

Doporučená léčba zahrnuje vhodná režimová opatření a medikamentózní léčbu kombinací tří antihypertenziv, jejíž součástí by mělo být diuretikum a nejčastěji inhibitor ACE nebo sartan a blokátor kalciových kanálů, podávaných v optimálních nebo maximálně tolerovaných dávkách.

Prevalence rezistentní hypertenze se udává mezi 5 až 30% pacientů léčených pro hypertenzi. Široké rozmezí prevalence je způsobeno nejednotnou definicí rezistentní hypertenze. Při použití výše uvedené definice a při vyloučení příčin pseudorezistentní hypertenze je pravděpodobné, že skutečná prevalence rezistentní hypertenze je méně než 10% u léčených hypertoniků.

Vždy je třeba vyloučit pseudorezistentní hypertenzi (2, 3) a sekundární příčiny hypertenze (4).

Tab. 1. Příčiny pseudorezistentní hypertenze

1. Špatná adherence k předepsaným lékům (až u 50 % pacientů, u kterých je prováděno terapeutické monitorování hladin léčiv; je v přímém vztahu k počtu předepsaných tablet)
2. Fenomén bílého pláště
3. Špatná technika měření krevního tlaku v ambulanci (např. úzká manžeta při větším obvodu paže)
4. Významné kalcifikace brachiální tepny (zvl. u starších pacientů)
5. Nihilismus ze strany lékařů (nedostatečné dávkování nebo neracionální kombinace antihypertenziv)

Možné příčiny pseudorezistentní hypertenze uvádí **tab. 1**.

Další možné příčiny rezistentní hypertenze zahrnují:

1. faktory způsobu života (např. obezita nebo velký nárůst hmotnosti, nadměrná konzumace alkoholu a vysoký příjem soli);
2. užívání látek zvyšujících TK nebo zadržujících sodík (perorální antikonceptiva, sympatomimetika, nesteroidní antiflogistika, cyklosporin, erythropoetin, některá onkologická léčiva);



3. některé bylinné přípravky (*ephedra sinica*, chvojník čínský, v čínské medicíně známý pod jménem ma huang), rekreační drogy (kokain a amfetamin, anabolika), event. nadměrný příjem lékořice;
4. obstrukční spánková apnoe, obvykle, nikoliv nezbytně provázená obezitou;
5. sekundární hypertenze;
6. pokročilé orgánové poškození u hypertenze (zvl. chronické ledvinné onemocnění nebo ztráta elasticity velkých tepen).

U pacientů s rezistentní hypertenzí by měl být screeningovými vyšetřeními vyloučen primární hyperaldosteronismus a stenóza renální tepny na podkladě aterosklerózy (zvláště u starších osob nebo

u nemocných se sníženými renálními funkcemi). Špatná adherence k léčbě by měla být brána v úvahu, ale její odhalení v běžné klinické praxi je poněkud obtížné. Slibné se v tomto směru zdá terapeutické monitorování hladin léčiv v krvi nebo v moči.

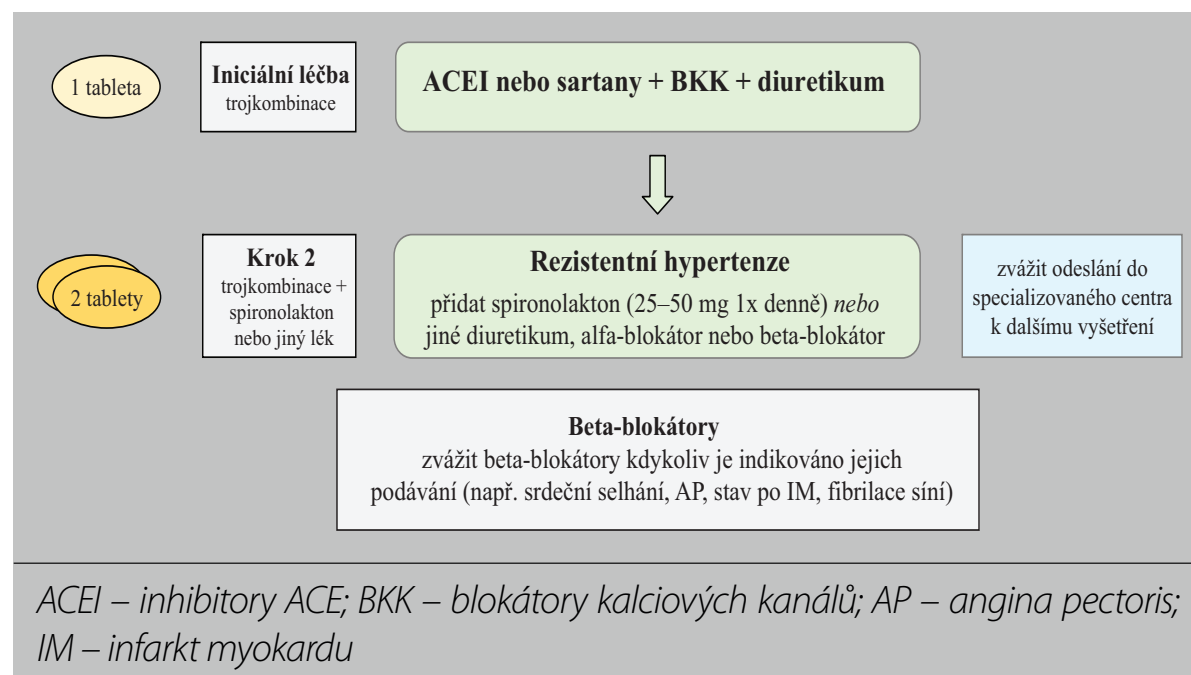
Léčba rezistentní hypertenze

Účinná léčba rezistentní hypertenze zahrnuje změny životosprávy (zvláště snížení příjmu soli) (5). přerušení užívání léků zvyšujících TK a postupné přidávání antihypertenziv k počáteční trojkombinaci (**tab. 2**).

Doporučeným řešením je náhrada všech léků fixní kombinací anti-hypertenziv s cílem zlepšení adherence. Základní léčebná strategie pro rezistentní hypertenzi je uvedena na **obr. 1**. Základem léčby je již zmíněná

Tab. 2. Rezistentní hypertenze

Doporučení	Třída	Úroveň důkazů
Je doporučeno, aby hypertenze byla definována jako rezistentní na léčbu (tzn. rezistentní hypertenze), pokud: ■ optimální dávky (nebo nejlépe tolerované dávky) trojkombinace (nejčastěji inhibitor ACE nebo sartan + BKK + thiazidové nebo thiazidům podobné diuretikum) nedokáže snížit TK < 140/90 mm Hg ■ nedostatečná kontrola TK byla ověřena ABPM nebo monitorací TK v domácím prostředí a ■ byly vyloučeny různé příčiny pseudorezistentní hypertenze (zvl. špatná adherence k léčbě) a sekundární hypertenze	I	C
Doporučená léčba rezistentní hypertenze zahrnuje:		
■ zdůraznění opatření životosprávy (zvl. restrikce soli)	I	B
■ přidání nízké dávky spironolaktonu ke stávající léčbě	I	A
■ nebo přidání další diuretické léčby v případě intolerance spironolaktonu: eplerenon, amilorid, vyšší dávka thiazidového anebo thiazidům podobného diuretika nebo kličkového diuretika	I	B
■ nebo přidání bisoprololu nebo doxazosinu	I	B

**Obr. 1.** Základní léčebná strategie pro rezistentní hypertenzi

trojkombinace (inhibitor ACE nebo sartan + blokátor kalciového kanálu + diuretikum), kterou je vhodné podat ve fixní kombinaci v jedné tabletě. V současné době existují fixní trojkombinace v různých dávkách jednotlivých účinných látek, což umožňuje lékaři flexibilitu.

Nejúčinnější léčebnou strategií se zdá být aditivní navýšení diuretické léčby s cílem snížit volumové přetížení společně s restrikcí soli, zvláště u pacientů s chronickým ledvinovým onemocněním. Kontrolu TK lze zlepšit zvýšením dávky podávaného diuretika nebo záměnou za účinnější thiazidům podobné diuretikum (chlorthalidon nebo indapamid). Kličkové diuretikum je nutno podávat, pokud vypočtená glomerulární filtrace (eGFR) < 30 ml/min (0,5 ml/s).

Hromadí se důkazy pro to, aby jako čtvrtý lék do kombinace byl zahrnut antagonist mineralokortikoidních receptorů (spironolakton až do

dávky 50 mg denně), jak ukázala studie PATHWAY 2 (6) a další studie a jejich meta-analýzy (7, 8).

Někteří pacienti netolerují spironolakton pro jeho antiandrogenní nežádoucí účinky rezultující v citlivost prsou nebo gynekomastii (cca v 6 %), impotenci u mužů a nepravidelnosti menstruačního cyklu u žen.

Podávání spironolaktonu u rezistentní hypertenze je obvykle omezeno vypočtenou glomerulární filtrací (eGFR) ≥ 45 ml/min (0,75 ml/s) a hladinou kálie v plazmě < 4,5 mmol/l. Renální funkce je třeba vyšetřit znovu krátce po zahájení léčby spironolaktonem a dále monitorovat v minimálně ročních intervalech. V případě intolerance spironolaktonu lze zvážit eplerenon (50–100 mg). Studie PATHWAY-2 (9) prokázala, že amilorid v dávce 10–20 mg denně je stejně účinný jako spironolakton v dávce 25–50 mg denně.

Na základě výsledků studie PATHWAY lze doporučit podávání bisoprololu a doxazosinu v léčbě rezistentní hypertenze, pokud je spironolakton kontraindikován nebo není tolerován.

Léky s přímým vazodilatačním účinkem (např. hydralazin nebo minoxidil) se příliš nepoužívají, protože způsobují výraznou retenci tekutin a tachykardii.

Závěrem je možné shrnout, že hlavní novinkou v léčbě rezistentní hypertenze je podávání spironolaktonu již jako čtvrtého léku do kombinace. Základem léčby je trojkombinace (nejčastěji inhibitor ACE nebo sartan + blokátor kalciového kanálu + diuretikum), nejlépe jako fixní kombinace v jedné tabletě. Vždy je třeba vyloučit pseudorezistentní hypertenzi a provést screeningová vyšetření k vyloučení primárního hyperaldosteronismu a stenózy renální tepny.



LITERATURA

1. Williams B, Mancia G, et al., 2018 ESC-ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, Eur Heart J 2018 Aug 25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. [Epub ahead of print] a J Hypertens 2018 v tisku.
2. Gupta P, Patel P, Horne R, Buchanan H, Williams B, Tomaszewski M. How to Screen for Non-Adherence to Antihypertensive Therapy. Curr Hypertens Rep 2016; 18: 89.
3. Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, Beech A, Maresova V, Topham PS, Stanley A, Thurston H, Smith PR, Horne R, Widimsky J, Keavney B, Heagerty A, Samani NJ, Williams B, Tomaszewski M. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. Hypertension 2017; 70: 1042–1048.
4. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J 2014; 35: 1245–1254.
5. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. Hypertension 2009; 54: 475–481.
6. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford 4770 I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salisbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ, British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet 2015; 386: 2059–2068.
7. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Exp Hypertens 2017; 39(3): 257–263. doi: 10.1080/10641963.2016.1246564. Review.
8. Zhao D, Liu H, Dong P, Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. Int J Cardiol 2017; 233: 113–117.
9. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Padmanabhan S, Mackenzie IS, Salisbury J, Brown MJ, British Hypertension Society programme of Prevention Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; Apr 11. pii: S2213-8587(18)30071-8. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30071-8. [Epub ahead of print].