



REZISTENTNA HIPERTENZIJA

Autori: Prof. dr Ivan Tasić

¹Univerzitet u Nišu Medicinski fakultet,

²Institut za lečenje i rehabilitaciju „Niška Banja“ KC Niš

SAŽETAK

Najnoviji podaci Svetske zdravstvene organizacije (SZO) ukazuju da je hipertenzija u više od 60% slučajeva odgovorna za mortalitet, dok je 70% šlogova i 50% koronarne smrti posledica nekontrolisane hipertenzije. Zabrinjavajuće je to što danas, kada su na raspolaganju brojne terapijske opcije nekontrolisanu hipertenziju ima od 35-40% bolesnika. Međutim, nemaju svi bolesnici sa nekontrolisanom hipertenzijom i rezistentnu hipertenziju. Ona se definiše tek ukoliko nefarmakološka i farmakološka terapija nema efekta; odnosno, kao hipertenzija kod koje se ne postiže ciljna vrednost i pored adekvatnog lečenja i uzimanja 3 ili više lekova. Jedan od tih lekova mora biti diuretik. Prema definiciji rezistentne hipertenzije to su bolesnici koji redovno uzimaju terapiju, nemaju fenomen hipertenzije „belog mantila“ i uzimaju lekove koji imaju sinergistički efekat a jedan od njih diuretik.

Novi lekovi i nove nemedikamentne terapijske procedure, kao što su barorefleksna aktivaciona terapija i renalna simpatička denervacija pokazale su se kao uspešne u lečenju bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom.

Ključne reči: rezistentna hipertenzija, farmakološka i nefarmakološka terapija

DEFINICIJA I PREVALENCE

Arterijska hipertenzija je veoma kompleksna bolest. Ona je rezultat uticaja brojnih genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine. Njihova povezanost dovodi do stalno povišenog krvnog pritiska (KP) koji oštećuje ciljne organe u hipertenziji, što dalje izaziva kardiovaskularne i renalne komplikacije, uključujući infarkt miokarda, šlog, srčanu insuficijenciju i bubrežnu bolest (1). Sniženje KP na vrednosti ispod 140/90 mmHg redukuje fatalne i nefatalne događaje kod hipertenzivnih bolesnika utičući i na sniženje ukupnog KV rizika (2). Međutim, procenat bolesnika koji dostiže ovu ciljnu vrednost KP je i pored napretka medicine i otkrića brojnih novih lekova i dalje je na niskom nivou (između 20-30% u razvijenim evropskim zemljama i 34% u USA)(3).

Veliki broj ovih bolesnika kontrolu KP postiže kombinacijom antihipertenzivnih lekova, međutim i pored toga, dobar broj biva i dalje otporan na ovakav tretman. Hipertenzija se obično definiše kao rezistentna ili otporna (RH) na tretman ukoliko terapijski plan koji uključuje promenu načina života (koji ima dokazan efekat na sniženje KP) i uzimanje najmanje tri antihipertenzivna leka (uključujući i diuretik) u adekvatnoj dozi, nije doveo do sniženja KP (<140/90 mmHg u opštoj populaciji ili <130/80 mmHg kod hipertenzivnih bolesnika sa visokim ili veoma visokim globalnim KV rizikom) a da je pritom isključena izolovana ambulantna hipertenzija (4).

U poslednjoj preporuci Američke asocijacije za srce za rezistentnu hipertenziju stoji da su bolesnici koji za kontrolu KP zahtevaju primenu ≥ 4 medikamenata rezistentni na tretman (5). Učestalost rezistentne hipertenzije, analizirana u velikim studijama, pokazala je priličnu različitost od 7-43% ali opšti zaključak je da je njena učestalost visoka.

Skorašnje analize National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) kod bolesnika lečenih od hipertenzije, pokazale su da je samo 53% bolesnika imalo kontrolisanu hipertenziju <140/90 mmHg. 37% NHANES ispitanika sa hroničnom bubrežnom bolešću dostiglo je ciljni KP <130/80 mm Hg i samo kod 25% ispitanika sa dijabetesom, KP je bio <130/85 mmHg.

U Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) studiji posle 5 godina praćenja 27% bolesnika uzimalo je 3 ili više medikamenata.

POSTUPCI ZA DIJAGNOZU REZISTENTNE HIPERTENZIJE

Prilikom sagledavanja bolesnika sa RH, prvi postupak je postavljanje tačne dijagnoze rezistentne hipertenzije i razdvajanje od efekta belog mantila, pseudohipertenzije, loše kompliance uzimanja medikamenata ali i drugih ne manje važnih činioca koji utiču na dobru regulaciju KP a to su: „inercija doktora“, nedostatak dobre komunikacije doktor-bolesnik, neadekvatno merenje KP. Ta stanja ne prezentuju pravu rezistentnu hipertenziju, već „nekontrolisanu“ hipertenziju. Na tabeli 1 prikazani su brojni uzroci koji mogu dovesti do neadekvatnog odgovora na primenjenu antihipertenzivnu terapiju.

Tabela 1. Osnovni uzroci koji dovode do rezistentne hipertenzije

<u>Uzroci rezistentne hipertenzije</u>
Loša primena terapijskog plana
Neuspeh primene modifikacije načina života, koja uključuje:
Telesnu težinu
Unos velike količine alkohola (npr: opijanje)
Stalni unos agenasa koji podižu KP (kokain, glikokortikoidi, nesterodini antiinflamatorni lekovi i dr.)
Opstruktivna sleep apnea
Nesumnjivi sekundarni uzroci hipertenzije
Ireverzibilna ili minimalno reverzibilna oštećenja ciljnih organa
Volumensko preopterećenje:
<ul style="list-style-type: none">• Neadekvatna diuretska terapija• Progresivna bubrežna insuficijencija• Visok unos soli• hiperaldosteronizam
<u>Uzroci lažno rezistentne hipertenzije</u>
Izolovana ambulantna (beli mantil) hipertenzija
Loše merenje uzrokovano velikom manžetnom ili širokom rukom
Pseudohipertenzija

Tipični bolesnici sa RH imaju visoki bazični KP, stariji su, češće ženskog pola, gojazni, unose veću količinu soli, imaju bubrežno oboljenje ili diabetes melitus. Na našoj ispitivanoj populaciji hipertenzivaca (nepublikovani rezultati), oštećenje ciljnih organa – posebno hipertrofija leve komore i visok totalni kardiovaskularni rizik skor bili su nezavisni prediktori loše regulacije KP.

Primena 24-h ambulatornog monitoringa KP (AMKP) je ključna za dijagnozu hipertenzije „belog mantila“. Efekat „belog mantila“ je veoma važan uzrok lažne ili pseudo rezistentne hipertenzije. Ova metoda (AMKP) koja je u poslednjem Britanskom vodiču (6) stekla punu aformaciju i praktično je preporučena za postavljanje dijagnoze arterijske hipertenzije, ima i veliki prognostički značaj. Pokazano je da bolesnici sa rezistentnom hipertenzijom i prosečnim dnevnim dijastolnim KP

≥95 mmHg imaju značajno više kardiovaskularnih događaja nakon petogodišnjeg praćenja nego bolesnici sa nižim KP (7).

Primena drugih medikamentata, koji su danas veoma rasprostranjeni i naširoko se primenjuju, kao što su nesteroidni antireumatici, dekongestivi, oralni kontraceptivi, psihotropi, preparati za mršavljenje, amfetamin, kokain, alkohol, mogu negativno uticati na dejstvo antihipertenziva i dovesti do RH. Gojaznost, sleep apnea, visok unos soli, takođe, mogu uticati na neefikasnost primene antihipertenziva. Još je Framinghamska studija pokazala vezu između gojaznosti izražene preko BMI (>25-30 kg/m²) i rezistencije na terapiju. Veza između gojaznosti i RH rezultat je kompleksnih mehanizama koji uključuju povećanu aktivaciju simpatičkog nervnog sistema, disfunkcije barorefleksa, sindrom sleep apneje, povećane renalne i kardijalne simpatičke aktivnosti i direktnog efekta adipoznog tkiva na renin angiotenzin sistem (8).

Svako povećanje težine za 10% udruženo je sa povećanjem sistolnog KP za 6,5 mmHg. Stoga je redukcija težine obavezna preporuka kod bolesnika sa RH. Opstruktivna sleep apneja (OSA)(apnea/hipopneja indeks>5) nađena je kod 79.6% bolesnika sa pravom RH, dok je umerena do teška OSA dijagnostikovana u 53.7% i to češće kod muškaraca nego žena (77.4% prema 21.7%)(9). Visok unos soli direktno smanjuje efikasnost ACE inhibitora i diuretika, tako da je redukcija unosa soli jedan od obaveznih terapijskih preporuka za lečenje bolesnika sa RH. Smatra se da je za lošu kontrolu KP u 50% slučajeva odgovorna neadekvatna primena preporučenog terapijskog režima, bilo da je to zbog nefarmakološke ili farmakološke terapije.

Posle uvida u gore navedene moguće uzroke RH, potrebno je isključiti sekundarne uzroke hipertenzije. U našoj praksi AMKP se pokazao kao odlična metoda za otkrivanje sekundarnih hipertenzija. Naime, mlađi bolesnici sa hipertenzijom koji nisu imali adekvatan pad KP u toku sna, „non dipper“ u velikom procentu, imali su sekundarnu hipertenziju. U najnovijem Britanskom vodiču stoji da svaki bolesnik sa hipertenzijom koji je mlađi od 40 godina mora biti od strane specijaliste za hipertenziju ispitan u pravcu sekundarne hipertenzije. Kao najčešći uzroci u literaturi navode se hiperaldosteronizam (8-32%), bubrežna insuficijencija i stenoza renalne arterije. Nakon podataka koji ukazuju da brojni bolesnici sa aldosteronizmom nemaju obavezno i nizak kalijum, porastao je broj dijagnostikovanih bolesnika. Kod bolesnika sa niskim reninskom RH skrining na aldosteronizam je obavezan. Primarni hiperaldosteronizam je moguće uspešno lečiti hirurški ili medikamentnom terapijom. Renovaskularnu bolest se danas uspešno rešava revaskularizacionim procedurama ali je efekat na kontrolu KP ipak ograničen. Bubrežnu insuficijenciju treba lečiti u skladu sa etiologijom.

Nakon eliminisanja svih ovih gore navedenih faktora koji uplivaju na lečenje hipertenzije i otklanjanje uzroka sekundarne hipertenzije, procenat bolesnika sa pravom esencijalnom RH se smanjuje na ispod 5% (10).

TRETMAN REZISTENTNE HIPERTENZIJE

Nakon gore navedenih složenih postupaka za isključivanje pseudorezistentne hipertenzije i otkrivanje prave RH, neophodno je preduzeti tretman RH koji obihvata nefarmakološki, farmakološki a ukoliko to ne dovede do povoljnog efekta, i primenu novih invazivnih metoda lečenja.

Nefarmakološka uputstva podrazumevaju:

- Redukciju težine (10 kg manje – 6/4,6 mmHg), ali ne naglo, već postepeno i na duge staze;
- Regularnu fizičku aktivnost (najmanje 30 min pešačenja više dana u toku nedelje) + bicikl 3x ned (efekat za 16 nedelja još 5/7 mmHg ali kasnije se taj efekat gubi; kod visokog KP veoma umerena fizička aktivnost);
- Unos male količine soli (<100 mEq Natrium/24-hr) dovodi do dodatnog sniženja KP za 9/8 mmHg
- Umeren unos alkohola (ne više od 2 pića dnevno za muškarce i 1 piće za žene ili one sa manjom težinom)
- Unos hrane sa malo masti i veći unos vlaknastih materija (DASH) dijeta: smanjuje KP za 11/5 mmHg
- Tretman opstruktivne sleep apneje (kontinuirani pozitivni aitway pritisak 5h u toku noći snižava KP za 15/9 mmHg

Farmakološki tretman

Po jednoj definiciji, RH postoji ukoliko se regulacija KP postiže sa najmanje 4 antihipertenzivna leka, od kojih je jedan diuretik, a da ne moraju svi lekovi biti u maksimalnim dozama. Jedino se preporučuju maksimalne doze diuretika i to hidrohloriazida od 50 mg, hlotalidona 25 (ima ga samo na američkom tržištu) uz dodatak spirinolaktone (50 mg). Takođe se preporučuju maksimalne doze i antagonista kalcijuma. Naime, prelazak sa 5 na 10 mg amlodipina dodatno snižava KP za 6-8 mmHg. Nije pokazana takva efikasnost sa dupliranjem doze ACE inhibitora, naime povećanje doze lizinopriila npr. od 10-40 mg dovodi do malih promena u visini KP. Beta blokatori imaju značajno mesto u terapiji rezistentne hipertenzije, posebno beta blokatori novije generacije – nebivolol, bisoprolol i karvedilol. Kombinacija ACE inhibitor + dihidropiridinski antagonista kalcijuma pokazala se kao veoma efikasna u tretmanu rezistentne hipertenzije i danas je stožer lečenja RH. Rezultati ACCOMPLISH studije ukazali su na to (11). Takođe, kombinacija blokatora angiotenzinskih receptora i antagonista kalcijuma pokazala se kao veoma efikasna a danas su napravljene i prve fiksne trojne kombinacije: blokatori angiotenzinskih receptora+antagonisti kalcijuma+diuretici.

Novo metode za lečenje rezistentne hipertenzije

Sigurno će u budućnosti farmakolozi puno učiniti tražeći nove lekove za lečenje RH, ali ima se utisak da danas za

ove bolesnike počinje era primene invazivnih procedura koje prema najnovijim studijama imaju povoljan efekat. Barorefleksna senzitivizacija i renalna simpatička denervacija pokazale su veoma povoljne efekte kod bolesnika sa RH. Ove metode svoje prve rezultate dale su u studijama izvedenim u Evropi i Australiji. Barorefleksna senzitivizacija zahteva kompletnu obučenu hiruršku ekipu i opštu anaesteziju, dok se renalna simpatička denervacija, bazirana na savremenom perkutanom kateterskom pristupu radi relativno jednostavno. Naime, renalni simpatički nervi bili su meta hirurga pre pojave savremenih medikamenata. Tadašnje hirurške resekcije simpatičkih nerava bile su praćene značajnim nuspojavama i komplikacijama, kao što su impotencija, inkontinencija, teška posturalna hipotenzija. Današnje metode perkutane kateter radiofrekventne ablacije ne dovode do takvih nuspojava a efekat na KP je impozantan. SYMPPLICITY HTN – 2 studija pokazala je nakon šestomesečnog praćenja značajno smanjenje KP od 32/12 mmHg uz povoljan efekat na glikozu a bez značajnijih nuspojava (12).

Ovo se odrazilo na smanjenje uzimanja broja antihipertenzivnih lekova. Druga studija, koja je trajala 24 meseca, pokazala je da se efekat sniženja KP održava i nakon ovog perioda i prosečno je oko 27 mmHg za sistolni KP (13). Za ulazak u ove studije kriterijumi su bili vrlo strogi a sama hipertenzija bila je veoma teška. Procenat svih ispitanika koji su snizili sistolni KP kretao se oko 10%. Ovi rezultati su ohrabrujući za bolesnike sa ovim oblikom arterijske hipertenzije.

ZAKLJUČAK

Rezistentna hipertenzija je veliki problem savremene medicine. Nakon isključenja pridruženih faktora, koji otežavaju regulaciju KP, procenat ovih bolesnika sa pravom RH je oko 5%. Kompleksni nefarmakološki tretman, dobar izbor moćnih antihipertenzivnih lekova i nove invazivne perkutane intervencije, kao što je renalna simpatička denervacija, ulivaju nadu ovim bolesnicima.

LITERATURA

- 1 Kearney PM, Whelton M, *et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
- 2 Turnbull F, Neal B, *et al.* Effects of different blood pressure- lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch. Intern. Med* 2005; 165(12), 1410–1419.
- 3 Erdine S, Aran SN. Current status of hypertension control aeround the world. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 731-7.
- 4 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, *et al.* 2007 Guidelines for the management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
- 5 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(6): 1403–1419.
- 6 Ritchie LD, Campbell NC, Murchie P. New NICE guidelines for hypertension. *BMJ.* 2011; 7:343:d5644.
- 7 Redon J, Campos C, *et all.* Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31:712-718.
- 8 Grassi G, SeravalleG, Dell’Oro R, *et al.* Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 538–542.
- 9 Florczak E, Januszewicz A, Prejbisz A, *et al.* Frequency of obstructive sleep apnea and other common secondary hypertension causes in patients with true resistant hypertension. *J Hypertens* 2010; 28: e536–e537.
- 10 Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR; for the RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18: 619–626.
- 11 Sorrentino MJ. The ACCOMPLISH Trial: will first-line hypertension therapy change? *Curr Cardiol Rep.* 2011 Dec;13(6):475-7.
- 12 Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376:1903-9
- 13 Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011;57:911-917.

RESISTANT HYPERTENSION

Prof. dr Ivan Tasić

Recent data from World Health Organization (WHO) showed that hypertension may account for more than 60% of mortality, 70% of strokes occurred due to uncontrolled hypertension, and about half of the coronary deaths are attributed to uncontrolled hypertension. It's really sad that with so many therapeutic options available that it is uncontrolled in as many of 35%-40% of the patients. However, most are uncontrolled but not resistant hypertensives. Resistant hypertension is defined only when the appropriate non-pharmacologic and pharmacologic treatments of hypertension have been undertaken; when the patient has been adequately treated by 3 or more drugs and their blood pressure is still not at goal. One of those three drugs has to be a diuretic. In defining resistant hypertension we have to be certain that the patient has had good compliance with the therapy, does not have phenomenon such as white-coat hypertension, and in addition to that the patient has been treated by drugs that have synergistic action and one of them has to be a diuretic.

Newer drugs and new nondrug therapeutic measures such as baroreflex sensitization and renal sympathetic denervation are presently being utilized successfully in the management of patients with resistant hypertension.

Key words: resistant hypertension, pharmacological and non-pharmacological therapies