

ПРАКТИЧЕСКИ АСПЕКТИ В ПОВЕДЕНИЕТО И ТЕРАПИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С РЕЗИСТЕНТНА ХИПЕРТОНΙΑ В УСЛОВИЯТА НА ОБЩАТА МЕДИЦИНСКА ПРАКТИКА

А. Постаджиян

*Катедра „Обща медицина“, Медицински университет – София
Клиника по кардиология, УМБАЛ “Св. Анна” – София*

Резюме. Резистентната артериална хипертония е чест клиничен проблем в условията на първичната медицинска практика. По правило резистентната хипертония (РХ) винаги е с мултифакторна етиология. Изграждането на правилна стратегия за поведение и лечение при пациентите с РХ включва идентифициране на факторите, свързани с начина на живот, които имат отношение към терапевтичната резистентност, оценка и повишаване на съчастието от страна на болния, диагноза и лечение на вторичните причини за АХ и избор на ефективна комбинирана терапия. Изграждането на ефективна стратегия за поведение е възможно само в тясно сътрудничество между пациент, ОПЛ и лекаря специалист.

Ключови думи: артериална хипертония, резистентна хипертония/поведение, терапия

A. Postadjian. PRACTICAL ASPECTS OF THE EVALUATION AND TREATMENT OF PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION IN PRIMARY CARE

Summary. Resistant hypertension is a common clinical problem faced by both primary care physicians and specialists. Resistant hypertension is almost always multifactorial in etiology. Successful treatment requires identification and reversal of lifestyle factors contributing to treatment resistance; assessment and improvement of patient's compliance; diagnosis and appropriate treatment of secondary causes of hypertension; and use of effective multidrug regimens. A successful strategy is only possible with participation of patients, GPs and specialists.

Key words: arterial hypertension, resistant hypertension/management, treatment

През последните години бяха публикувани редица методични правила за поведение и лечение на пациентите с артериална хипертония. Усилията на *Българската лига по хипертония* и на *Дружеството на кардиолозите в България* доведоха до публикуването на няколко методични указания, съобразени с препоръките на *Европейското дружество по кардиология* [1, 2, 3, 21]. Резистентната на терапия артериална хипертония е разпространен проблем в клиничната практика. За актуалността на проблема говори и фактът, че за първи път през 2008 г. са публикувани препоръки за диагноза, поведение и лечение на пациентите с резистентна хипертония, предложени от American Heart Association [8]. Настоящият обзор е опит за формулиране на някои практически насоки в поведението и терапията на пациентите с резистентна хипертония за нуждите на общата медицинска практика.

ДЕФИНИЦИЯ, РАЗПРОСТРАНЕНИЕ И ПРОГНОСТИЧНИ ИНДИКАТОРИ

Хипертонията може да бъде определена като резистентна на лечение, когато терапевтичният план, включващ корекция на мерките, които се отнасят до начина на живот и предписването на поне 3 лекарствени средства, включително и диуретик в адекватни дози, не съумява да понижи стойностите на систолното и диастолното артериално налягане. Като прагове се смятат стойностите над 130/80 mm Hg при пациенти със захарен диабет или бъбречно заболяване (серумен креатинин над 133 $\mu\text{mol/l}$ или белтъчна екскреция над 300 mg за 24 часа) и над 140/90 при останалите пациенти. Резистентната хипертония не е синоним на неконтролираната хипертония. Последното състояние включва както пациенти с истинска терапевтична резистентност, така и тези, при които се наблюдава недобър контрол на АН

поради липсата на придържане към терапевтичния план от страна на болния и неадекватен терапевтичен режим. Изхождайки от посочените дефиниции, пациентите с наскоро диагностицирана хипертония и тези, при които не е започната терапия или тя е в неадекватна дозировка, не попадат в групата на резистентната хипертония. Обратно, пациентите с постигнати прицелни нива при употреба на 4 или повече медикамента попадат в групата на резистентните хипертоници.

Независимо че в специализираната литература липсват точни данни за честотата на резистентната хипертония, резултатите от няколко големи проучвания сочат, че тя е често срещан клиничен проблем [4, 6, 13]. Във Фрамингамското проучване сред пациентите, лекувани за АХ, 90% достигат прицелните стойности за диастолен АН < 90 mm Hg, докато само при 49% има стойности на систолното АН < 140 mm Hg [13]. В проучването ALLHAT, включващо над 33 000 пациенти, при приблизително 50% от участниците контролът на АН изисква включването на 3 или повече антихипертензивни медикамента [4].

Посочените проучвания дават възможност за идентифициране на някои клинични и демографски прогностични индикатори за липсата на терапевтичен контрол [4, 6, 13]. Възрастта над 75 год., левокамерната хипертрофия, обезитетът ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) и високото изходно АН са фактори, доказано свързани с терапевтична резистентност. В ALLHAT най-строгият предиктор за терапевтична резистентност е наличието на хронично бъбречно заболяване (серумен креатинин над $133 \mu\text{mol/l}$). Други индикатори са наличието на захарен диабет, принадлежност към черната раса, както и женският пол.

ПРАКТИЧЕСКИ НАСОКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕТО ПРИ ПАЦИЕНТИ С РЕЗИСТЕНТНА ХИПЕРТОНИЯ

При липсата на клинични проучвания с добър дизайн препоръките за поведение при пациентите с резистентна хипертония се базират почти изключително на данни от обсервационни и клинични проучвания, сравняващи ефективността на различни антихипертензивни медикаменти. Резултатите от подобни изследвания насочват акцента към потвърждаване на истинската терапевтична резистентност, идентифициране на причините, допринасящи за нейното развитие, скрининг за увреда на таргетни органи и за асоциирани клинични заболявания. В повечето случаи терапевтичната резистентност е с мултифакторна етиология. Чести фактори са обезите-

тът, диетичните грешки, наличието на sleep арпеа, захарният диабет и хроничните бъбречни заболявания. Белези за увреда на таргетни органи като ретинопатия, хронична бъбречна недостатъчност, левокамерна хипертрофия, задебеляване на артериалната стена, плаки по каротидните артерии или наличието на асоциирани клинични заболявания подкрепят диагнозата лошо контролирана хипертония и в част от случаите имат важно отношение към избора на терапевтичен режим.

Анамнеза. Внимателно снетата медицинска история на заболяването е основа за идентифицирането на коригиреми причини за терапевтична резистентност. ОПЛ и кардиологът трябва да акцентират вниманието се върху: продължителността, тежестта и прогресията на хипертоничната болест; съдействието на пациента и неговото придържане към терапевтичния план; предходната употреба на АХ медикаменти – ефект и странични действия; настоящата медикация по отношение на АХ и наличните съпътстващи заболявания – идентифициране на наличните рискови фактори, диетичния режим, тютюнопушенето, консумацията на алкохол, симптомите и белезите за увреда на таргетни органи и асоциираните клинични заболявания, симптомите и белезите на вторични причини за развитието на артериална хипертония.

Оценка на съдействието и придържането към терапевтичния план от страна на пациента. Тъй като диагнозата резистентна хипертония изисква обективни данни за повишено АН въпреки употребата на 3 медикамента в адекватна дозировка, оценката на съдействието и придържането към терапевтичния план от страна на пациента и адекватността на приложените дозировки и режима трябва да бъдат рутинно оценявани при всеки преглед. За да оценим правилно и да отхвърлим/променим даден терапевтичен режим, той трябва да бъде приеман редовно. В хода на консултацията пациентът трябва да бъде насочван, разпитван по отношение честотата на прием на предписаните медикаменти и дозировката. Необходими са дискусия на наличните странични ефекти, оценка от страна на пациента на предписания режим и на икономическата възможност за поемане на разходите по лечението. В този смисъл участието на членове на семейството в консултацията може да предостави ценна информация. Независимо че е изключително трудно да бъде изключен обективно, лошият комплайънс може да бъде подозрян при пропускани консултативни прегледи, както и при липсата на физиологични доказателства от провежданата терапия – ускорена сърдечна дейност, независимо от предписаните бета-блокери или недихидро-

пиридинови калциеви антагонисти, персистиращ оточен синдром при адекватна спрямо състоянието на пациента диуретична терапия.

Фактори, свързани с начина на живот. Обезитетът чрез нарушената натриева екскреция, повишената симпатикова активност и активирането на РААС е свързан с наличието на повисоки стойности на АН, повишена нужда от АХ медикаменти и като резултат на това е прогностичен индикатор за наличието на резистентна хипертония. Основни фактори, свързани с начина на живот и резистентността, са увеличеният прием на натриев хлорид и алкохол, тютюнопушенето и ниската физическа активност. В повечето случаи освен директен ефект върху повишаването на стойностите на АН се добавя и понижаването на антихипертензивния ефект на повечето от предписаните лекарствени комбинации.

Фактори, свързани с приема на съпътстващи медикаменти. Пациентите трябва насочено да бъдат разпитвани относно приема на медикаменти или субстанции, които могат да повишат АН или да антагонизират ефекта на антихипертензивните медикаменти. Примери в това отношение са симпатикомиметиците (ефедрин, фенилефедрин, кокаин, амфетамини), анаболните стероиди и глюкокортикостероидите, понижаващите апетита средства и еритропоетинът. Водещо е значението на НСПВС и Сох-2 инхибиторите главно поради високата честота на употреба. НСПВС и Сох-2 инхибиторите повишават както систолното, така и диастолното АН с няколко mm Hg. Скоро проведен метаанализ констатира повишение на средното АН с 5 mm Hg при тяхната употреба [11, 20]. Тези агенти нарушават екскрецията на натрий с последваща задръжка на течност, но с по-голямо значение е инхибирането на продукцията на локални бъбречни вазодилататорни простагландини, като по този начин се антагонизира терапевтичното действие на АСЕ инхибиторите, бета-блокери и диуретиците, но не и на калциевите антагонисти. Независимо че би било уместно премахването им от терапията, то при съпътстващи заболявания, налагащи прием на НСПВС и Сох-2 инхибитори, е необходимо модифицирането на прилагания антихипертензивен режим.

Измерване на АН. Независимо че следва общите принципи, неправилната техника при измерване на АН може да доведе до погрешно заключение за терапевтична резистентност. Две от най-често срещаните грешки при процедурите по измерване на АН включват пренебрегването на правилото пациентът да е в седнало положение в тиха обстановка поне 5 min, преди да се

премине към регистриране на стойностите, както и използването на твърде малки маншети спрямо ръката на болния. В тези случаи се регистрират фалшивовисоки измервания. Други често пренебрегвани правила с отношение към поведението при резистентна хипертония включват липсата на измерване на АН на двете ръце и на оценка на налична ортостатична хипотония.

Физикален преглед. При редици вторични хипертонии физикалният преглед има насочваща стойност – така например наличието на пигментирани абдоминални стрии, *facies lunata* и проминираща интерскапуларна мастна гърбица насочват към болестта на Къшинг. В по-общ план най-често допусканата грешка включва подценяването на ангиологичния статус. Наличието на патологичен систолен шум при аускултация на каротидните/феморалните артерии, отслабени или липсващи периферни съдови пулсации, разлика в аорто/феморалните пулсации, палпацията на абдоминалната аорта и аускултация на абдомена редовно се пропускат при клиничната оценка на болните. В резултат от това правилното им категоризиране по отношение на рисков профил, наличие на увреда на таргетни органи или скрининг за вторични хипертонии е твърде непълно и закъсняло.

Ефект на бялата престилка. Някои пациенти, оценени като резистенти на терапията в лекарския кабинет, показват нормални стойности на АН в домашни условия. Смята се, че честотата на ефекта на бялата престилка е приблизително 20-30% при пациентите с резистентна хипертония [7, 10]. Наличието му може да се подозира при установени повишени стойности на АН в лекарския кабинет, при липсата на белези за увреда на таргетни органи, при документирана разлика между офисното и измереното от пациента АН, при пациенти, при които се наблюдават белези на ортостатизъм, свързан с прилаганата терапия. Документирането на ефекта на бялата престилка изисква оценка на стойностите на АН посредством амбулаторно мониториране и оценка на измереното от пациента АН в домашни условия. Измерването на АН в домашни условия има някои благоприятни ефекти – предоставя повече информация на лекаря, необходима за вземането на правилно решение, повишава степента на придържане на пациента към предписаното лечение. Необходима е и оценка на личностната характеристика на болния, защото домашното мониториране може да има и неблагоприятни последици – увеличаване степента на безпокойство, както и неразумна и честа промяна на терапевтичния режим от страна на пациента.

Вторични хипертонии се откриват често при болните с резистентна хипертония, независимо че точната честота е трудно да бъде посочена. Детайлен анализ на вторичните хипертонии, както и клиниката, биохимията, неинвазивните и инвазивните методи за тяхната диагностика и лечение са извън целта на настоящия обзор и може да бъдат намерени в специализираната литература и публикуваните ръководни правила [1, 4, 12, 21]. Независимо от това трябва да се посочат няколко причини със сравнително висока честота. Нелекуваната обструктивна sleep арпеа е строго асоциирана с хипертонията и при нормотензивни пациенти предсказва развитието на АХ. Сред пациентите с резистентна хипертония sleep арпеа се среща често, като в едно проучване, обхващащо 41 последователни пациенти с резистентна хипертония, при 83% се диагностицира sleep арпеа, базирана на апнея/хипоксия индекс над 10 инцидента на час [14]. Друга причина с висок относителен дял е първичният хипералдостеронизъм. В едно скорошно проучване се установява честота от 6.1% сред 600 хипертоници и достигаща до 13% сред пациентите със стойности на АН над 180/100 mm Hg [17]. Важно от клинична гледна точка е да се отбележи, че класическият лабораторен белег хипокалиемия е сравнително късна изява на заболяването и нейната липса не отхвърля диагнозата [9, 17]. В този случай установяването на високо отношение на плазмен алдостерон/ренин над 25 е ефективен скринингов тест с висока негативна предсказваща стойност. Установяването на високо отношение обаче е с ниска специфичност и насочва към провеждането на допълнителни диагностични изследвания. Бъбречните хипертонии са друга честа причина за терапевтична резистентност, като атеросклеротичната реновазална хипертония се среща сравнително често при пациентите с тежка АХ, подложени на сърдечна катетеризация (по някои данни при приблизително 20% се установяват над 70% уни- или билатерални стенози) [5]. Това, което все още не е категорично, е значението на тези лезии за терапевтичната резистентност. Вероятността за атеросклеротична ренална стеноза нараства с повишаването на възрастта, при пушачите, при пациентите с мултифокална атеросклероза, при лицата с необяснима бъбречна недостатъчност. Билатерална бъбречна стеноза може да се подозира при пациенти с повтарящи се епизоди на ОЛЗСН, особено когато ехокардиографското изследване показва нормална левокамерна систолна функция.

ПРАКТИЧЕСКИ НАСОКИ ЗА ТЕРАПЕВТИЧНОТО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С РЕЗИСТЕНТНА

Резистентната хипертония почти винаги е с мултифакторна етиология. Успехът на терапията зависи от идентифицирането и корекцията на мерките, отнасящи се до начина на живот, диагностицирането и лечението на вторичните форми на хипертония, намаляването на употребата на съпътстващи медикаменти, повишаващи АН или понижаващи ефекта на избрания режим, увеличаване на степента на участие от страна на пациента в терапевтичната стратегия и от избора на ефикасна комбинирана терапия. Подходящите нефармакологични мерки включват редукция на приема на сол, телесното тегло и приема на алкохол, увеличаване на физическата активност и спиране на тютюнопушенето. Очакваната степен на понижение на АН при въвеждането на посочените мерки е от съществено клинично значение – намаляване на АН с 2 до 8 mm Hg при понижен прием на натриев хлорид, с 2-4 mm Hg при намалена алкохолна консумация, с 4-9 mm Hg при редовна физическа активност (30-45 min разходка на ден), намаляване с 6 mm Hg за систолното и с 4 mm Hg за диастолното налягане при редукция на телесното тегло с 10 kg.

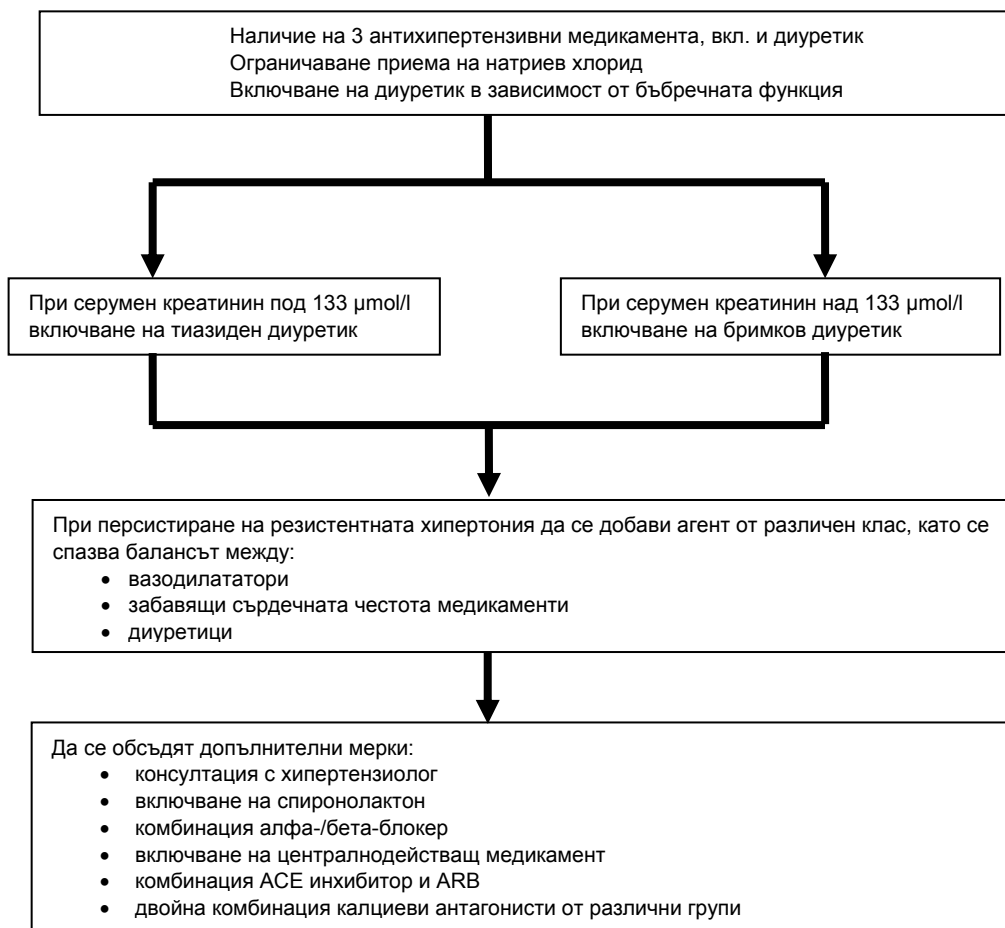
Съдействието от страна на пациентите намалява при употребата на множество медикаменти, при сложен терапевтичен режим и висока цена на предписаното лечение. Опростяването на терапевтичния режим чрез използването на фиксирани дългодействащи комбинации би редуцирало броя на приемите и би увеличило съдействието от страна на пациента. Други методи с доказана ефективност са по-честите консултации, поощряването на измерването на АН в домашни условия, включването на членовете на семейството в консултациите, използване на мултидисциплинарен екип.

Терапевтичната стратегия чрез комбинирането на антихипертензивните медикаменти трябва да се изгражда въз основа на повлияването на различните патогенетични механизми – като утвърдената в клиничната практика ABCD схема (**A** – ACE инхибитор или AR блокер; **B** – бета-блокер; **C** – калциев антагонист; **D** – диуретик). Не трябва да се забравя, че пациентите с резистентна хипертония обичайно са на различни комбинации от посочените медикаменти. При тези случаи може да бъде увеличена дозата на медикаментите до максималната препоръчвана и да се премине към двукратен дневен прием. Друг възможен изход е включването на алдостеронов антагонист при пациент на комбинирана терапия с ACE инхибитор, диуретик и калциев антагонист. Не трябва да се забравя, че при изгражда-

нето на терапевтична стратегия се вземат предвид и вече настъпилите усложнения на артериалната хипертония. Така например се включват бета-блокери, АСЕ инхибитор или алдостеронов антагонист при пациенти след ОМИ или СН.

Интересен подход за подобряване на терапевтичния отговор предлага Moser [16], базирайки се на резултатите от някои проучвания, които показват, че приблизително 60% от болните с резистентна хипертония се повлияват от включването на диуретик в терапията (фиг. 1). При наличието на 3 антихипертензивни медикамента и ограничаване на приема на натриев хлорид при стойности на серумния креатинин под 133 $\mu\text{mol/l}$ се преминава към включване на тиазиден диуретик в дози 12.5-25 mg на ден. При нарушена бъбречна функция се препоръчва бримков диуретик (фуранрил, 20-80 mg дневно), разделен в 2-3 приема, за да се избегне реактивната натриева задръжка при интермитентния прием, медирана чрез РААС. Като следваща стъпка трябва да бъде преоценена антихипертензивната терапия, като водещ акцент да е повлияването на основните патофизиологични пътища и постигането на балансираност при използване на класическите антихипертензивни медикаменти. Други медикаменти, които влизат в съображение в клиничната практика, са комбинираните алфа- и бета-блокери (Carvedilol, Labetalol), централно действащите медикаменти – алфа-2-агонисти – ими-

дазолин, рецепторни модулатори, директни вазодилататори (винаги в комбинация с бета-блокери и диуретик). Трябва да се отбележи обаче, че с изключение на спиронолактона и алфа-блокерите, които са с доказана ефективност при пациентите с резистентна хипертония, липсват категорични доказателства за ефикасността от използването на някои от посочените групи медикаменти. Известна надежда дават имидазолин I2 рецепторните модулатори, които в клиничната практика изглежда имат благоприятен ефект при пациентите с резистентна хипертония. Комбинациите, включващи 2 медикамента от една и съща група, също са слабо проучени. В този аспект отново с най-висока ефективност е комбинацията, включваща спиронолактон, като добавянето му в доза 25-50 mg към тиазиден или бримков диуретик доказано води до намаляване на систолното АН с 20-25 mm Hg и на диастолното АН с 10-12 mm Hg [18]. Други подобни двойни комбинации – АСЕ инхибитор и AR блокери, или два калциеви антагонисти – дихидропиридинов и недихидропиридинов – демонстрират допълнителен клиничен ефект в сравнение с монотерапията с посочените медикаменти, но все още е трудно да се прецени дали допълнителната редукция на АН е резултат от комбинацията, или от непълното титриране на отделните медикаменти [15, 19].



Фиг. 1. Метод за оптимизиране на терапевтичната стратегия при пациенти с резистентна хипертония – по Moser

Библиография


1. Работна група на БЛХ и ДКБ. Практически насоки на Българската лига по хипертония и дружеството на кардиолозите в България за оценка и контрол на артериалната хипертония, 2006.
2. Торбова, С., Н. Гочева, В. Сиракова, Р. Търновска, Т. Донова и В. Влахов. Работна група на Дружеството на кардиолозите в България. Консенсус за моно- и комбинирана терапия на артериалната хипертония в България. – Бълг. Кардиол., 2005, приложение.
3. Торбова, С. Хипертонична болест. С., Мед. Физк., 1994.
4. 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, **288**, 2002, 1981-1897.
5. Aqel, R. A. et al. Iskandrian AE. Prevalence of renal artery stenosis in high-risk veterans referred to cardiac catheterization. – J. Hypertens., **21**, 2003, 1157-1162.
6. Black, H. R. et al. Principal results of the Controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points (CONVINCE) trial. – JAMA, **289**, 2003, 2073-2082.
7. Brown, M. A., M. L. Buddle et A. Martin. Is resistant hypertension really resistant? – Am. J. Hypertens., **14**, 2001, 1263-1269.
8. Calhoun, D. A. 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, 51DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141
9. Fardella, C. E. et al. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **85**, 2000, 1863-1867.
10. Hermida, R. C. et al. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. – Hypertension, **46**, 2005, 1053-1059.
11. Johnson, A. G., T. V. Nguyen et R. O. Day. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. – Ann. Intern. Med., **121**, 1994, 289-300.
12. Kaplan, N. M. Clinical hypertension. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998.
13. Lloyd-Jones, D. M. et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. – Hypertension, **36**, 2000, 594-599.
14. Logan, A. G. et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. – J. Hypertens., **19**, 2001, 2271-2277.
15. Mogensen, C. E. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) Study. – BMJ, **321**, 2000, 1440-1444.
16. Moser, M. et J. F. Setaro. Resistant or difficult to control hypertension. – N. Engl. J. Med., **355**, 2006, 385-392.
17. Mosso, L. et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. – Hypertension, **42**, 2003, 161-165.
18. Nishizaka, M. K. et D. A. Calhoun. Use of aldosterone antagonists in resistant hypertension. – J. Clin. Hypertens. (Greenwich), **6**, 2004, 458-460.
19. Saseen, J. J. et al. Comparison of nifedipine alone and with diltiazem or verapamil in hypertension. – Hypertension, **28**, 1996, 109-114.
20. Sowers, J. R. et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-

hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. – Arch. Intern. Med., **165**, 2005, 161-168.

21. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the ESH and of ESC. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. – EHJ, **28**, 2007, 1462-1536.

 Адрес за кореспонденция

Д-р Арман Постаджиян
УМБАЛ "Света Анна"
Клиника по кардиология
Ул. "Д. Моллов" № 1
1784 София
☎ 0888798364
e-mail: armanp@abv.bg

 Постъпила – 27.06.2008 г.