

Léčba rezistentní hypertenze

Robert Holaj

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze, III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Holaj R. **Léčba rezistentní hypertenze.** *Cor Vasa* 2011;53:423–428.

Stále nejsou známa antihypertenziva, která by dovedla spolehlivě snížit hodnoty krevního tlaku pod 140/90 mm Hg u všech nemocných s arteriální hypertenzí. Tento článek shrnuje některé osvědčené diagnostické a terapeutické postupy používané v péči o nemocné s rezistentní hypertenzí. Nadějným terapeutickým přístupem se zdá být přidání blokátoru mineralokortikoidních receptorů spironolaktonu ke stávající léčbě. V první řadě je však nutné vyloučit nízkou compliance nemocného k léčbě a sekundární etiologii hypertenze. Po selhání veškeré farmakoterapie lze zvážit nové nefarmakologické postupy, např. elektrickou stimulaci baroreflexu a denervaci renálního sympatiku.

Klíčová slova: Hypertenze – Rezistentní hypertenze – Blokátory mineralokortikoidních receptorů – Spironolakton – Stimulace karotických baroreceptorů – Denervace renálního sympatiku

Holaj R. **Management of resistant hypertension.** *Cor Vasa* 2011;53:423–428.

Antihypertensive drugs which are effective to decrease blood pressure below values of 140/90 mmHg in all patients with arterial hypertension are still unknown. This review article summarizes some proved diagnostic and therapeutic procedures used in care for patients with resistant hypertension. Combined antihypertensive treatment including aldosterone receptor blocker spironolactone seems to be promising therapeutic approach. At first, non-compliance and secondary hypertension must be excluded. In case of failure of all pharmacotherapy, non-pharmaceutical approaches, such as implantable devices or renal sympathetic denervation, should be considered.

Key words: Hypertension – Resistant hypertension – Mineralocorticoid receptor antagonists – Spironolactone – Carotid baroreceptors stimulation – Renal sympathetic denervation

Adresa: Doc. MUDr. Robert Holaj, CSc., III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2, e-mail: robert.holaj@vfn.cz

Definice a prevalence rezistentní hypertenze

Rezistentní arteriální hypertenze je definována jako nemožnost dosažení adekvátních hodnot krevního tlaku (TK) navzdory léčbě nejméně třemi antihypertenzivy včetně diuretika, podávanými v adekvátních dávkách po vyloučení nepravé hypertenze, jako je izolovaná hypertenze v ordinaci lékaře nebo použití příliš úzké manžety při měření TK nemocnému s velmi silnou paží.¹

Prevalence tohoto fenoménu není dosud známa, protože chybí klinické studie navržené pro hodnocení kombinace tří a více antihypertenziv. Velké publikované studie ukázaly, že trojkombinaci antihypertenziv je nutno podávat ve 25–30 % případů, aby bylo dosaženo dostatečné kompenzace TK definované v mezinárodních doporučeních ($\leq 140/90$ mm Hg nebo $\leq 130/80$ mm Hg podle aktuálního kardiovaskulárního rizika nemocných).^{2,3} Nemocní s rezistentní hypertenzí mají v porovnání s nemocnými se snáze kompenzovatelnou hypertenzí zvýšené kardiovaskulární riziko, což dokládá jednak zvýšený výskyt subklinického orgánového poškození, tedy vyšší cévní tuhost, hypertrofie levé srdeční komory, chronické onemocnění ledvin, a jednak výsledky studií ukazující vyšší výskyt kardiovaskulárních komplikací.^{4–6}

Diagnóza rezistentní hypertenze je stanovena po vyloučení ostatních možných příčin, které by mohly vysvětlit nebo zhoršit špatnou kontrolu TK, jako je volumová zátěž, syndrom spánkové apnoe, primární hyperaldosteronismus nebo jiná forma sekundární hypertenze. Důležité je uvědomit si možné lékové interakce s podávanými antihypertenzivy. Ty nejčastější jsou shrnuty v *tabulce 1*. Na prvním místě je však nezbytné se přesvědčit o dodržování předepsané léčby a doporučených režimových opatření. Dodržování antihypertenzní léčby může snížit riziko kardiovaskulárních příhod oproti jejímu nedodržování o 20–25 %.⁷

Zásady režimových opatření a farmakoterapie při rezistentní hypertenzi

Léčba rezistentní hypertenze by měla vedle podávání účinné kombinací léčby začít změnou životního stylu. Nemocní s rezistentní hypertenzí jsou značně citliví na příjem soli, a proto jeho omezení v potravě může TK snížit.⁸ Sama neslaná dieta u hyperteniků redukuje výskyt kardiovaskulárních příhod.⁹ Kombinace diety a sníženého příjmu soli může být stejně účinná, pokud jde o snížení TK, jako antihypertenzní léčba

Tabulka 1 Látky, které mohou interferovat s kontrolou krevního tlaku

Běžné

- Alkohol
- Antidepresiva: blokátory zpětného vychytávání serotoninu (fluoxetin, citalopram, paroxetin, sertralin), blokátory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (venlafaxin), blokátory zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu (bupropion), inhibitory monoaminoxidázy, tricyklická antidepresiva
- Antiflogistika (včetně inhibitorů cyklooxygenázy 2)
- Antikoncepce perorální
- Sympatomimetika: kokain, amfetamin, dekongestiva

Méně běžné

- Cyklosporin
- Erythropoetin
- Kortikosteroidy
- Lékořice
- Některé dietní doplňky: ženšen, chvojník nevadský (*Ephedra nevadensis*), chvojník čínský (*Ephedra sinica*), citroník hořký (*Citrus aurantium*)
- Tacrolimus

Upraveno podle: Viera AJ, Hinderliter AL. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. Am Fam Physician 2009;79:863–869.

jedním lékem.¹⁰ Stejně jako při hypertenzi obecně, pomůže kompenzaci TK kromě snížení nadváhy také pravidelná fyzická zátěž a omezení konzumace alkoholu. Dopad změny životního stylu na lepší kompenzaci hypertenze je shrnut v *tabulce 2*.

V případě dobré tolerance se u nemocných, jejichž léčba vyžaduje kombinaci více antihypertenziv, doporučuje jako počáteční léčba trojkombinace, kterou tvoří thiazidové diuretikum, inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu (inhibitor ACE) nebo blokátor receptorů AT₁ pro angiotensin II a dlouhodobě působící blokátor kalciového kanálu.^{11,12} Tato kombinace je obvykle účinná a dobře tolerovaná. Ke zvýšení compliance je vhodné předepsat jen dva přípravky, z nichž

Tabulka 2 Dopad změny životního stylu na lepší kompenzaci hypertenze

Doporučení	Průměrné snížení systolického TK (mm Hg)	Průměrné snížení diastolického TK (mm Hg)
Osvojení dietního plánu (DASH)	-11	-5,5
Zdrženlivost v konzumaci alkoholu (ne více než dva drinky denně pro muže a jeden drink denně pro ženy)	-4	-2,5
Provozování pravidelného aerobního cvičení (optimálně 20 minut denně)	-5	-4
Snížení hmotnosti při nadváze	-5 až -20	-3 až -10
Snížení příjmu sodíku v potravě	-5	-3

Upraveno podle: Viera AJ, Hinderliter AL. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. Am Fam Physician 2009;79:863–869.

jeden bude obsahovat v jedné tabletě fixní kombinaci dvou různých účinných látek. Zásadně bychom se vždy měli snažit o výběr léku s dávkováním jednou denně. Nemocným, u nichž nelze dosáhnout kompenzace TK podáváním slabších thiazidových diuretik, doporučují někteří autoři přednostně podávat chlorthalidon pro jeho větší účinnost na snížení TK.^{11,13} Komplexní medicínský přístup k nemocným s rezistentní hypertenzí je v odborných časopisech opakovaně připomínán¹⁴ a v aktualizované podobě shrnut v *tabulce 3*.

Význam blokady RAAS při léčbě rezistentní hypertenze

Systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) je hlavním regulátorem vodní a sodíkové rovnováhy a je jedním ze základních mechanismů zapojených do patogeneze hypertenze. Vývoj léčiv působících proti jeho jednotlivým složkám se ukázal při léčbě hypertenze jako velmi užitečný.

Tabulka 3 Přístup k léčbě nemocných s rezistentní hypertenzí

1. Motivovat nemocného ke změně životního stylu (viz tabulku 2)

- Snížit nadměrný příjem tekutin a kuchyňské soli
- Snížit příjem alkoholu
- Snížit hmotnost
- Zvýšit fyzickou aktivitu

2. Zvýšit adherenci k léčebným režimům

- Ověřit dostatečnou compliance k léčbě
- Mít na paměti cenu léku pro nemocného
- Preferovat režim jedné denní dávky léku
- Používat fixní kombinace léků

3. Eliminovat či minimalizovat užívání látek, které mohou působit lékové interakce (viz tabulku 1)

4. Vyloučit sekundární etiologii hypertenze

- Cushingův syndrom
- Feochromocytom
- Hyper- nebo hypotyreóza
- Chronické onemocnění ledvin
- Koarktace aorty
- Primární hyperaldosteronismus
- Primární hyperparatyreóza
- Renovaskulární hypertenze
- Syndrom spánkové apnoe

5. Intenzifikovat stávající farmakoterapii, kterou by měla tvořit trojkombinace: diuretikum + inhibitor ACE (nebo blokátor receptorů AT₁ pro angiotensin II) + blokátor kalciového kanálu (nebo beta-blokátor)

- Zvýšit dávku podávaného diuretika, či nahradit účinnějším (indapamid → hydrochlorothiazid → chlorthalidon → furosemid)
- Přidat blokátor mineralokortikoidních receptorů (spironolakton, ev. eplerenon), a/nebo alfa-blokátor (např. doxazosin, ev. terazosin), a/nebo centrálně působící látku (moxonidin, rilmenidin, urapidil*), a/nebo inhibitor reninu (aliskiren)

6. Zvážit nefarmakologickou léčbu

- Elektrickou stimulaci baroreflexu
- Denervaci renálního sympatiku

* Působí i na periferní α-adrenergní receptory.

Upraveno podle: Viera AJ, Hinderliter AL. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. Am Fam Physician 2009;79:863–869.

Dvojí (nebo dokonce v některých případech i trojí) blokáda RAAS se používá ve snaze o lepší kompenzaci TK nebo ochranu cílových orgánů. RAAS jsou schopny blokovat inhibitory ACE, blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II, blokátory mineralokortikoidních receptorů a nově i přímé inhibitory reninu. Různé studie ukázaly, že více než 10 % nemocných s hypertenzí má poměr aldosteronu k reninu (aldosterone to renin ratio – ARR) vyšší, než je norma, aniž by se jednalo o primární hyperaldosteronismus.¹⁵ Tito nemocní mají často hůře kontrolovaný TK a předpokládá se, že právě oni by měli dobře odpovědět na léčbu blokátory mineralokortikoidních receptorů.

Při léčbě rezistentní hypertenze se dnes rutinně zkouší dvojí blokáda RAAS pomocí blokátorů mineralokortikoidních receptorů, zejména spironolaktону v kombinaci s inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II. Tato kombinace je podložena velkou řadou observačních studií, které prokázaly specifický přínos blokády mineralokortikoidních receptorů při léčbě rezistentní hypertenze.^{16–19} Velký klinický zájem o léčbu spironolaktónem u nemocných s rezistentní hypertenzí v poslední době podnítily zejména výsledky Chapmanovy retrospektivní post-hoc analýzy studie ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm). Přidání spironolaktónu k trojkombinaci antihypertenziv u 1 411 účastníků studie vedlo k významnému snížení systolického i diastolického TK o dalších 21,9/9,5 mm Hg.¹⁶ Přetrvávající přínos spironolaktónu byl zaznamenán dokonce i po 15 měsících sledování.

Studie popisující zásadní přínos spironolaktónu při léčbě rezistentní hypertenze došly sice k podobným výsledkům, ale jejich nevýhodou bylo otevřené uspořádání a většinou absence použití aktivního srovnávacího léku. Přínos antihypertenzního působení přidaného spironolaktónu v těchto studiích se zdá být větší, než jaký by se dal očekávat při přidání jiných tříd léčiv; ale tento předpoklad nebyl dosud pro většinu antihypertenziv prospektivně ověřen. V retrospektivní Sharabiho analýze byl spironolaktón přidaný k antihypertenzní léčbě rezistentní hypertenze účinnější než jiné třídy léčiv.²⁰

Při léčbě rezistentní hypertenze přidat spironolaktón nebo duální blokádu RAAS?

V loňském čísle časopisu *Journal of Hypertension* byl publikován článek španělských autorů Alvarezové-Alvarezové a spol. srovnávající účinnost spironolaktónu oproti duální blokáde RAAS u 42 nemocných s rezistentní hypertenzí diagnostikovanou na základě ambulantního monitorování TK.²¹ Nemocní vstoupili do otevřeného zkříženého hodnocení, v němž dostávali k současné léčbě navíc inhibitor ACE, pokud již užívali blokátor receptoru AT_1 pro angiotensin II, nebo blokátor receptoru AT_1 pro angiotensin II, pokud již užívali inhibitor ACE. Za měsíc po vysazení přidaného léku byl nemocným přidán spironolaktón v denní dávce 25–50 mg. Na výsledcích studie je pozoruhodné, že spironolaktón snížil TK měřený v ordinaci o 32,2/10,9 mm Hg a TK při 24hodinovém monitorování o 20,8/8,8 mm Hg. Naopak duální blokáda RAAS pomocí kombinace inhibitoru ACE a blokátoru receptoru AT_1

pro angiotensin II snížila TK podstatně méně: TK naměřený v ordinaci o 12,9/2,2 mm Hg a TK při ambulantním monitorování o 7,1/3,4 mm Hg. Plné kontroly TK bylo dosaženo u 25,6 % nemocných s duální blokádou a u 53,8 % nemocných léčených spironolaktónem. Stupeň snížení TK dosažený při podávání spironolaktónu byl velmi výrazný a větší než v jiných studiích s nemocnými s rezistentní hypertenzí.

Výsledky studie španělských autorů mají význam také pro argumentaci proti duální blokáde RAAS kombinací inhibitoru ACE s blokátorem receptorů AT_1 pro angiotensin II jako terapeutického postupu při rezistentní hypertenzi. Třebaže duální blokáda RAAS ve výše zmíněné studii také statisticky významně snížila hodnoty TK, nedosáhlo snížení takového rozdílu jako přidání spironolaktónu. Snížení TK při duální blokáde RAAS bylo pozorováno i v jiných studiích,¹¹ ale její prospěšnost na redukci kardiovaskulární morbidity a mortality u vysoce rizikových nemocných v dosud nejrozsáhlejší sekundárně preventivní studii ON-TARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trail) oproti monoterapii inhibitorem ACE prokázána nebyla.²²

Výhoda přidání spironolaktónu v porovnání s duální blokádou RAAS kombinací inhibitoru ACE s blokátorem receptorů AT_1 pro angiotensin II podporuje všeobecný terapeutický přístup využívající kombinaci různých tříd antihypertenziv s různými mechanismy účinku ve srovnání s podáváním tříd léků s podobnými nebo překrývajícími se mechanismy účinku. K potvrzení výhody spironolaktónu při léčbě rezistentní hypertenze ve srovnání s jinými třídami antihypertenziv budou nutné další randomizované studie.

Účinek spironolaktónu oproti placebu v léčbě rezistentní hypertenze

V letošním čísle časopisu *Hypertension* byla publikována studie českých autorů Václavíka a spol. s akronymem ASPIRANT (Addition of Spironolactone in Patients with Resistant Arterial Hypertension).²³ Jedná se o první randomizovanou dvojí slepou studii, která hodnotí účinek přidání spironolaktónu oproti placebu u 111 nemocných s rezistentní hypertenzí bez postižení ledvinných funkcí, léčených minimálně trojkombinací antihypertenziv včetně diuretika. Oproti nemocným v placebové větvi vedlo osmitýdenní podávání spironolaktónu v dávce 25 mg u 55 nemocných ke snížení TK měřeného v ordinaci o 6,5/2,5 mm Hg a TK při 24hodinovém monitorování o 9,8/1,0 mm Hg. Nepatrné snížení diastolických tlaků v aktivní větvi, které nedosáhlo statistické významnosti, vysvětlují autoři relativně vysokým zastoupením (až 38%) nemocných se systolickou hypertenzí a uniformní dávkou spironolaktónu ve výši 25 mg denně po celou dobu sledování. Aby bylo dosaženo statisticky významného snížení diastolického TK, které by získané výsledky činilo přesvědčivějšími, chtějí autoři zařadit do příští podobně navržené studie nejméně 282 nemocných.

Jak však autoři v komentáři k této studii sami přiznávají, v průběhu dalšího sledování po ukončení studie odhalili sekundární příčinu hypertenze u 24 % nemocných.²⁴ Bylo

by zajímavé znát výsledky této studie po vyřazení všech nemocných se sekundární hypertenzí z analýzy.

Vysoká hodnota aldosteronu a nízká hodnota reninu – faktory úspěšné léčby rezistentní hypertenze spironolaktonem?

Aldosteron je zapojen do procesu vzniku a udržování arteriální hypertenze, a proto jeho nadprodukce může přispívat k patogenezi rezistentní hypertenze.²⁵ To by mohlo být vysvětlením částečného selhání kontroly TK některých konvenčních léčebných postupů u nemocných s vysokou koncentrací aldosteronu. Některé studie totiž ukázaly, že vysoké cirkulující koncentrace aldosteronu zvyšují riziko horší kontroly arteriální hypertenze navzdory vyloučení současné diagnózy primárního hyperaldosteronismu.²⁶

Eide a spol. zjistili souvislost mezi nízkou koncentrací reninu a rezistencí k antihypertenzní léčbě u dvou třetin nemocných vyšetřovaných pro rezistentní hypertenzi.²⁷ U těchto nemocných s nízkou hodnotou reninu vedla terapie spironolaktonem k většímu poklesu TK.

Spironolakton je popisován jako diuretikum se specifickými účinky na cévy, nezávislými na jeho účincích na elektrolytové a vodní hospodářství.^{28,29} Má také inhibiční vliv na odezvu kardiovaskulárního systému na adrenergní stimulaci a aktivaci RAAS. Tento účinek přetrvává déle než účinek navozený inhibitory ACE díky fenoménu úniku, k němuž u těchto léčiv na rozdíl od spironolaktonu dochází.³⁰ Zda je větší antihypertenzní účinek spironolaktonu dán kompletnější blokádou mineralokortikoidních receptorů, nebo spíše silnějším diuretickým a antiadrenergickým účinkem v porovnání s duální blokádou, zůstává otázkou, kterou musejí zodpovědět příští studie.

V některých studiích byl nalezen přímý vztah mezi ARR a hodnotou TK.^{28,31} Jestliže vliv spironolaktonu na snížení TK je určován výchozí hodnotou aldosteronu nebo sníženou hodnotou reninu, potom ARR by měl být dobrým prediktorem odpovědi na léčbu. To ale zůstává v současné době nejasné, protože výsledky studií se neshodují. Zatímco Pratt-Ubunama a spol.³² nenašli prediktivní hodnotu ARR pro odpověď na snížení TK, tak na druhou stranu Lim a spol.¹⁵ prokázali, že zvýšená hodnota ARR předpovídá dobrou odpověď na spironolakton.

Také v práci autorů Václavíka a spol. bylo snížení TK při léčbě spironolaktonem výrazně nižší u nemocných s hodnotou ARR ≤ 7 a plazmatickou reninovou aktivitou (PRA) $> 1,34$ ng/ml/h než u nemocných s hodnotou ARR > 7 a PRA $\leq 1,34$ ng/ml/h.

Bezpečnost podávání spironolaktonu a farmakologické alternativy při léčbě rezistentní hypertenze spironolaktonem

Užívání nízké dávky spironolaktonu se ukázalo být nejen účinné při snižování TK, ale i bezpečné. V retrospektivní Chapmanově analýze zahrnující dosud největší počet nemocných léčených spironolaktonem odstoupilo od léčby z důvodu nežádoucích účinků jen 6 % nemocných. U těchto nemocných byly iontové změny a snížení kreatininu klinic-

ky nevýznamné. V nedávno publikovaných pracích autorů Alvarezové-Alvarezové a spol. a Václavíka a spol. byl počet nežádoucích účinků, především hyperkalémie, vynucujících si ukončení léčby minimální (2,6 %, resp. 3,6 %). Také ostatní dříve publikované výše zmíněné studie ukázaly, že tato léčba je bezpečná.

Farmakologické alternativy v případě objevení se nežádoucích účinků při léčbě rezistentní hypertenze spironolaktonem jsou značně omezeny. V případě gynekomastie se nabízí výměna spironolaktonu za eplerenon – novější selektivnější blokátor mineralokortikoidních receptorů. Tato látka však nemá schválenou indikaci pro léčbu arteriální hypertenze. V případě zhoršení renálních funkcí, především pak hyperkalémie, by spironolakton měl být nahrazen lékem neovlivňujícím RAAS. V této souvislosti máme u některých nemocných dobré literárně podpořené zkušenosti s doxazosinem.³³ Kromě látek uvedených v tabulce 3 je dalším slibným, dosud ale neregistrovaným lékem testovaným v indikaci rezistentní hypertenze darusentan – selektivní antagonist endotelinových receptorů.³⁴

Nefarmakologická léčba rezistentní hypertenze

Navzdory dostupnosti mnoha antihypertenziv zůstává řada nemocných s těžkou hypertenzí vůči léčbě rezistentních. Pokud u spolupracujícího pacienta s rezistentní hypertenzí vyloučíme sekundární příčiny hypertenze a pacient má stále vysoký TK i přes maximální tolerovanou medikamentózní terapii, nejsme mu již schopni navrhnout žádnou další ověřenou léčebnou alternativu. Z těchto důvodů probíhá kromě výzkumu farmakologické léčby i vývoj dalšího nefarmakologického ovlivnění vysokého TK. V posledních letech se velké pozornosti těší zejména elektrická stimulace baroreflexu a denervace renálního sympatiku.

Stimulace karotických baroreceptorů

Úloha baroreflexu v krátkodobé regulaci krevního tlaku je známa desítky let. Omezené technické možnosti té doby společně s následným velkým rozvojem farmakoterapie odsunuly rozvoj této metody do posledních let. Experimentální studie stimulace baroreflexu u psů potvrdily pokles TK. Stejně úspěšná byla i studie u nemocných, ve které byla testována krátkodobá elektrická stimulace v oblasti karotických sinů. Elektrody byly přikládány u nemocných podstupujících operaci karotid z jiného důvodu. Až následně byla zahájena první klinická studie s implantovatelným stimátorem baroreflexu. Přístroj je implantován pod pravý klíček a elektrody chirurg zavádí do oblasti obou karotických bifurkací. Oblast karotického sinu je těmito elektrodami obalena zvnějšku. Řezy jsou vedeny stejným způsobem jako při karotické endarterektomii. Na rozdíl od endarterektomie se však cévy neotevírají, pouze jsou preparovány k následnému uložení elektrody. Pilotní studie DEBUT-HT (Device Based Therapy in Hypertension Trial) zahrnuje 45 nemocných, jimž byl implantován stimátor.³⁵ Zařazení byli nemocní s TK 160/90 mm Hg

a vyšším při léčbě nejméně trojkombinací antihypertenziv včetně diuretika. Průměrný krevní tlak při zařazení do studie byl 179/105 mm Hg při léčbě pěti antihypertenzivy. Po třech měsících léčby došlo k poklesu krevního tlaku o 21/12 mm Hg. Tříměsíční sledování dokončilo 37 nemocných, jednoleté sledování 26 nemocných. Data z dvouletého sledování byla dostupná od 17 nemocných, u nichž se zdál pokles TK ještě větší než po třech měsících. Šest z nich mělo v průběhu studie závažné nežádoucí příhody spojené s implantací přístroje a elektrod. Lze předpokládat, že s nárůstem zkušeností v implantačních centrech by měl počet komplikací klesat.

Denervace renálního sympatiku

Chirurgická sympatektomie byla historicky používána k léčbě nemocných s maligní hypertenzí. Nesla s sebou nejenom riziko operačních a pooperačních komplikací vyplývajících z chirurgického zákroku, ale i nežádoucí účinky způsobené vlastní sympatektomií (posturální hypotenze, erektilní dysfunkce atd.). Vzhledem k důležité roli ledvin v regulaci TK je atraktivní myšlenka cílené renální sympatektomie. Ta by měla mít méně nežádoucích účinků než necílená chirurgická sympatektomie. Aferentní i eferentní nervová vlákna sympatiku leží ve stěně renální tepny. Díky současným technickým možnostem bylo možné vytvořit koncept renální denervace, která je vlastně radiofrekvenční renální sympatektomií. Radiofrekvenční denervace se provádí katetrem zavedeným do renální tepny femorálním přístupem. Pilotní klinická studie s radiofrekvenční renální denervací byla publikována v roce 2009 v časopise *Lancet*.³⁶ Zařazení byli nemocní se systolickým TK 160 mm Hg a vyšším navzdory nejméně trojkombinaci antihypertenziv obsahující diuretikum. V této studii podstoupilo renální denervaci 45 nemocných. Vstupní krevní tlak byl 177/101 mm Hg, nemocní užívali v průměru 4,7 antihypertenziva. Tři měsíce po výkonu bylo zkontrolováno 39 pacientů, 12 měsíců po výkonu již pouze devět pacientů. V průběhu renální denervace vznikla u jednoho pacienta disekce renální tepny. Kontrola morfologie renálních tepen proběhla do jednoho měsíce angiograficky u 18 pacientů. U 14 nemocných byla po šesti měsících provedena magnetická rezonance renálních tepen. Pokles TK tři měsíce po zákroku činil 21/10 mm Hg.

Na tuto studii navazovala klinická studie s názvem Symplicity HTN-2 publikovaná koncem roku 2010 opět v časopise *Lancet*.³⁷ V tomto případě se jednalo o randomizovanou studii s 52 nemocnými randomizovanými k intervenci a 54 nemocnými, kteří byli zařazení do kontrolní skupiny. Výchozí TK nemocných byl 178/96 mm Hg, průměrný počet antihypertenziv byl 5,2. Hodnocení po šesti měsících od intervence se zúčastnilo 49 intervenovaných nemocných, u nichž byl pokles krevního tlaku 32/12 mm Hg oproti kontrolní skupině. V této studii nebyly hlášeny vážné nežádoucí příhody v souvislosti s výkonem. Vyšetření renálních tepen podstoupilo po šesti měsících 43 nemocných. Pouze nález u jednoho nemocného vzbudil podezření na progresi aterosklerózy renální tepny.

Současné postavení nefarmakologické léčby hypertenze v klinické praxi

Studie zaměřené na elektrickou stimulaci baroreflexu a denervaci renálního sympatiku měly podobný výběr pacientů, studovaný soubor a i některé shodné výsledky. Na stejném počtu zařazených nemocných autoři pozorovali prakticky identický pokles TK po třech měsících léčby (u studie Symplicity HTN-2 po šesti měsících). Ve všech studiích jsou uvedeny i výsledky delšího sledování, ale vždy u malého procenta původně zařazených jedinců.

Dle dostupných literárních dat lze konstatovat, že oba postupy významně snižují krevní tlak u nemocných ne-reagujících ani na trojkombinaci antihypertenziv. Je třeba velké opatrnosti při hodnocení dlouhodobého účinku. Poskytnutá data nelze považovat zdaleka za dostatečná, navíc musíme mít na paměti nedávný příklad s odezněním účinku mikrovaskulární dekomprese tlakových center prodloužené míchy po dvou letech.^{38,39}

Obdobným problémem je dlouhodobá bezpečnost a „praktičnost“ léčby. V případě stimulace baroreflexu jsou nežádoucí účinky vázány na úvodní chirurgický zákrok. Vznik komplikací v místě stimulace karotidy s delším časovým odstupem je méně pravděpodobný, neboť elektroda obaluje tepnu zevnějšku. Důležitým praktickým problémem jsou reimplantace v důsledku vyčerpání zdroje.

V první ze studií s renální denervací byla nejzávažnější periprocedurální komplikací disekce renální tepny řešená stentem. Otázkou však zůstává, zda nemůže v horizontu let docházet k častějšímu vzniku významných stenóz renálních tepen.

V současné době musíme stimulaci baroreflexu i renální denervaci stále považovat za léčbu experimentální a lze je zvážit jako poslední možnost pro farmakologicky zcela nezvladatelné, velmi těžké či opravdu rezistentní hypertenze. Jejich posun do klinické praxe bude možný na základě dlouhodobé studie ukazující účinnost a bezpečnost těchto metod na větších souborech pacientů sledovaných několik let.

V budoucnu se mohou objevit i další nefarmakologické postupy léčby. Zcela nedávno byla publikována kasuistika ukazující pokles TK při stimulaci mozkové tkáně stereotakticky zavedenou elektrodou.⁴⁰

Závěr

Přestože pro léčbu arteriální hypertenze máme k dispozici rostoucí řadu léčiv se spolehlivě prokázaným účinkem, u jistého procenta nemocných s arteriální hypertenzí se nedaří snížit hodnoty TK pod 140/90 mm Hg ani při užití kombinační léčby několika antihypertenziv. U těchto nemocných bychom vždy měli vyloučit všechny možné příčiny, které by mohly účinky předepisovaných léčiv snižovat, jako je nízká compliance k léčbě či četné lékové interakce, dále chybná životospráva, syndrom spánkové apnoe, primární hyperaldosteronismus nebo jiná forma sekundární hypertenze. Výsledky studií z posledních let ukazují, že pro nemocné s rezistentní hypertenzí je

nadějná léčba spironolaktonem v dávce 25–50 mg denně přidaná k jednoduché blokádě RAAS. Tato léčba není provázena nápadnou prevalencí obávaných nežádoucích účinků. Po selhání veškeré farmakoterapie zůstávají v záloze nefarmakologické možnosti snížení TK, jako je elektrická stimulace baroreflexu a denervace renálního sympatiku. Obě tyto metody je v současné době nutno považovat za experimentální, vhodné jen pro selektovanou populaci těžkých hypertoniků.

Literatura

1. 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.
2. 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;288:2981–2997.
3. Píkus T, Widimský J Jr, Zelinka T, et al. Prevalence a klinická charakteristika rezistentní hypertenze ve specializovaném centru. *Cor Vasa* 2007;49:351–354.
4. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2063–2070.
5. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:1422–1428.
6. Rosa J, Štrauch B, Petrák O, et al. Relationship between clinical, 24-hour, average day-time and night-time blood pressure and measures of arterial stiffness in essential hypertension. *Physiol Res/Acad Sci Bohemoslov* 2008;57:303–306.
7. Corrao G, Parodi A, Nicotri F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29:610–618.
8. Pimenta E, Calhoun DA. Aldosterone and metabolic dysfunction: an unresolved issue. *Hypertension* 2009;53:585–586.
9. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ Clin Res* 2007;334:885–888.
10. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
11. 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;51:1403–1419.
12. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–2158.
13. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352–358.
14. Viera AJ, Hinderliter AL. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. *Am Fam Physician* 2009;79:863–869.
15. Lim PO, Jung RT, MacDonald TM. Raised aldosterone to renin ratio predicts antihypertensive efficacy of spironolactone: a prospective cohort follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:756–760.
16. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007;49:839–845.
17. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925–930.
18. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, et al. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:333–339.
19. de Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension* 2010;55:147–152.
20. Sharabi Y, Adler E, Shamis A, et al. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:750–755.
21. Alvarez-Alvarez B, Abad-Cardiel M, Fernandez-Cruz A, Martell-Claros N. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens* 2010;28:2329–2335.
22. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
23. Václavík J, Sedlák R, Plachý M, et al. Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2011;57:1069–1075.
24. Václavík J, Kociánová E, Táborský M. Využití spironolaktonu v léčbě rezistentní arteriální hypertenze. *Cor Vasa* 2011;53:343–347.
25. Dluhy RG, Williams GH. Aldosterone – villain or bystander? *N Engl J Med* 2004;351:8–10.
26. Sartori M, Calo LA, Mascagna V, et al. Aldosterone and refractory hypertension: a prospective cohort study. *Am J Hypertens* 2006;19:373–379; discussion 380.
27. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217–2226.
28. Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. Lesson XXIV: on the major roles of the renin system in the pathogenesis of hypertension and of its sequelae, heart attack, heart failure, kidney failure, and stroke: replies to commonly asked questions. *Am J Hypertens* 2001;14:733–742.
29. Laragh JH, Sealey JE. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens* 2003;16:407–415.
30. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* 1981;91:457–465.
31. Newton-Cheh C, Guo CY, Gona P, et al. Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. *Hypertension* 2007;49:846–856.
32. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Calhoun DA. Aldosterone antagonism: an emerging strategy for effective blood pressure lowering. *Curr Hypertens Rep* 2005;7:186–192.
33. Ceral J, Solař M. Doxazosin: safety and efficacy in the treatment of resistant arterial hypertension. *Blood Press* 2009;18:74–77.
34. Weber MA, Black H, Bakris G, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:1423–1431.
35. Bisognano JD, Kaufman CL, Bach DS, et al. Improved cardiac structure and function with chronic treatment using an implantable device in resistant hypertension: results from European and United States trials of the Rheos system. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1787–1788.
36. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275–1281.
37. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903–1909.
38. Ceral J, Žižka J, Eliáš P, et al. Neurovascular compression in essential hypertension: cause, consequence or unrelated finding? *J Hum Hypertens* 2007;21:179–181.
39. Frank H, Heusser K, Geiger H, et al. Temporary reduction of blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertensive patients after microvascular decompression. *Stroke* 2009;40:47–51.
40. Patel NK, Javed S, Khan S, et al. Deep brain stimulation relieves refractory hypertension. *Neurology* 2011;76:405–407.

Došlo do redakce 13. 6. 2011

Přijato 31. 7. 2011