

Rezistentna arterijska hipertenzija

Resistant Hypertension

INGRID PRKAČIN

KB Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zajčeva 19, Zagreb

SAŽETAK Prevalencija rezistentne hipertenzije (RH) iznosi između 10 – 30%, a povezana je s većim rizikom od oštećenja bubrega i kardiovaskularnog sustava. Patofiziologija RH povezana je s povišenom razinom aldosterona zbog čega važnu ulogu u terapiji imaju antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA). Denervacija bubrežnih arterija (DBA) radiofrekvencijom jedna je od obećavajućih novih metoda liječenja rezistentne hipertenzije (RH), refraktorne na optimalno liječenje kombiniranom antihipertenzivnom terapijom koja uključuje 3 i više lijekova iz različitih antihipertenzivnih skupina, a od kojih jedan mora biti diuretik. Potrebno je prethodno isključiti sekundarne uzroke, neadekvatno mjerenje tlaka te nesuradljivost bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: rezistentna hipertenzija, spironolakton i eplerenon, bubrežna denervacija

SUMMARY The prevalence of resistant hypertension ranges between 10 – 30%, and is associated with a higher risk of kidney and cardiovascular system damage. Pathophysiology is associated with increased levels of aldosterone, which is why mineralocorticoid receptor antagonists play a significant role in therapy. Renal sympathetic denervation with radiofrequency is a promising new method of treating resistant hypertension refractory to optimal treatment, using combined antihypertensive therapy which includes three or more drugs from different antihypertensive groups, one of which has to be a diuretic. Secondary causes, inadequate blood pressure measuring and inadequate patient's adherence have to be previously eliminated.

KEY WORDS: resistant hypertension, spironolactone and eplerenone, renal denervation

Uvod



Kontrola krvnog tlaka bitan je čimbenik prevencije i liječenja kardiovaskularnih bolesti. Unatoč raznovrsnim terapijskim mogućnostima, u kojima liječnici preferiraju kombinirane fiksne doze antihipertenziva radi bolje suradljivosti i dodatnog učinka na smanjenje oštećenja ciljnih organa, i nadalje velik broj bolesnika ne postiže regulaciju krvnog tlaka na odgovarajući način. Dijagnoza rezistentne hipertenzije (RH) postavlja se u bolesnika koji unatoč pridržavanju promjena životnog stila uzimaju najmanje tri antihipertenzivna lijeka u optimalnim dozama (od kojih je jedan diuretik), a ne postižu preporučene vrijednosti krvnog tlaka (< 140/90 mmHg za populaciju nedijabetičara, a za dijabetičare < 140/85 mmHg) (1, 2). Prevalencija RH iznosi između 10 – 30% bolesnika s hipertenzijom i povezana je s velikim rizikom od oštećenja ciljnih organa, odnosno lošijim cerebrokardiovaskularnim i bubrežnim ishodom (3 – 5). U patogenezi RH važna uloga pripada aldosteronu, koji dovodi do retencije natrija, vazokonstrikcije i mijenja žilnu popustljivost te suprimira stvaranje dušičnog oksida (6). Temeljem studija u 2/3 bolesnika s RH utvrđena je niska razina renina u plazmi, a primarni hiperaldosteronizam (PH) utvrđen je u do 20% bolesnika s RH, stoga je strategija uvođenja blokatora mineralokortikoidnih receptora u liječenje RH pokazala nedvojben učinak (7).

Važnost primjerenog liječenja – kombinirano liječenje

Hipertenzivna bolest srca, mozga i bubrega uobičajen je nalaz kod bolesnika s RH koja je multifaktorske etiologije (2). Zbog porasta sistoličkog opterećenja i povećanog stresa te istezanja srča-

nih stijenki dolazi do hipertrofije lijeve klijetke (HLK), što je inače najčešći srčani poremećaj u hipertenziji. Hipertenzija je najčešće popratno stanje u bolesnika s atrijskom fibrilacijom, a često se zaboravlja na hipertenzivno oštećenje mozga, bubrega i žila (2). Liječenje je usmjereno prema identifikaciji i poništenju čimbenika koji pridonose otpornosti na terapiju; ispravnoj dijagnozi i prikladnoj terapiji sekundarnih uzroka te uporabi učinkovitih *multidrug* režima. U algoritmu terapije rezistentne hipertenzije inicijalna trostruka terapija blokatorima renin-angiotenzinskog sustava (ACEI – ACE-inhibitor ili ARB – antagonist angiotenzinskih receptora), blokatorima kalcijevih kanala i tiazidskim diuretikom većinom nije dostatna za regulaciju tlaka (1, 7, 8). Mjere koje je potrebno poduzeti u zbrinjavanju pacijenata s RH možemo podijeliti prema Denolleu i suradnicima (8) na dvije razine.

Na razini **primarne zdravstvene zaštite potrebno je primijeniti stavke 1. i 2.:**

- 1. Nefarmakološke mjere:** Promjena životnih navika.
- 2. Farmakološke mjere:** Ukidanje interferirajućih lijekova. Trostruka antihipertenzivna terapija uz potvrđenu suradljivost bolesnika (nesuradljivost se može kontrolirati nadzorom u izdavanju e-recepata), pravilno mjerenje tlaka (regulirati pravilnim odabirom manšete, mjeriti tlak nakon 15 minuta mirovanja, isključiti hipertenziju bijelog ogrtača kontinuiranim mjerenjem tlakova).

Razina specijalista hipertenzijologa uključuje stavke 3. i 4.:

- 3. Potvrda i liječenje sekundarnih uzroka hipertenzije:** Liječenje debljine, opstruktivne apneje u snu, bubrežnih uzro-

ka (stenoze renalne (-ih) arterije (-a), renoparenhimnih uzroka), hiperaldosteronizma, bolesti štitnjače, Connova sindroma, feokromocitoma... Uvodi se dodatna terapija antagonistima mineralokortikoidnih receptora, beta-blokatorima, centralnim antihipertenzivnim lijekom. Slijedi radiološka obrada radi isključenja anatomskih zapreka za **4. bubrežnu denervaciju** koja se izvodi u centrima izvrsnosti (7, 8).

Primjer iz kliničke prakse s mogućnošću usklađivanja liječenja

U ambulanti za RH Poliklinike KB Merkur primjenjujemo skrining (probir) obrade na tri razine uz suvremeno načelo individualno usmjerenog optimalnog medikamentnog liječenja.

1. U isključivanju prividnih uzroka nezaobilazna je važnost 24-satnog ambulantnog monitoriranja krvnog tlaka (kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka – KMAT, engl. *ambulatory blood pressure monitoring* – ABPM). S pomoću KMAT-a bilježi se visoki udio bolesnika koji su *non-dipper* (to omogućava razlikovanje od hipertenzije bijele kute (WCH) i maskirane hipertenzije). Stoga je razumna preporuka o rutinskoj upotrebi KMAT-a u inicijalnoj evaluaciji bolesnika s RH, kao i u praćenju terapijskih modifikacija uz EKG. Kao čimbenici za *non-dipper* profil navode se i parametri poput debljine, poremećaja sna, sindroma apneje (sindrom OSA), visokog unosa soli u prehrani, ortostatske hipotenzije, autonomne disfunkcije, starije dobi, dijabetičke neuropatije i kronične bubrežne bolesti (KBB) (7). Antihipertenzivna terapija trebala bi se propisivati prema vrijedećim smjernicama i principima medicine temeljene na dokazima koja predlaže fiksne kombinacije (2). Izbor početne terapije ovisi o genetskim i okolišnim čimbenicima te mogućim nuspojavama. U sklopu procjene suradljivosti pacijenta korisna može biti hospitalizacija na nekoliko dana kako bi se procijenile vrijednosti krvnog tlaka i učinkovitost terapije u kontroliranim uvjetima (2).
2. Nakon isključenja prividnih uzroka isključuju se potencijalno lječivi sekundarni uzroci (debljina, sindrom apneje u snu (sindrom OSA), primarni hiperaldosteronizam, stenoza renalne arterije, renoparenhimna etiologija, feokromocitom, hipertireoza, hiperparatiroidizam, koarktacija aorte, Cushingov sindrom i hipertenzija inducirana lijekovima). Laboratorijska analiza uključuje parametre bubrežne i srčane funkcije.
3. Selektiranje bolesnika koji mogu imati korist od daljnjih novih postupaka liječenja, a nakon optimalnoga medikamentnog liječenja, odnosno dodavanja blokatora mineralokortikoidnih receptora kao četvrtog antihipertenziva, uz dodatak moksonidina, urapidila te minoksidila strogo je individualno. Riječ je o kombiniranom antihipertenzivnom liječenju u kojem se pacijentu daju fiksne kombinacije lijekova radi bolje suradljivosti (8 – 11).

Ovisno o oštećenju ciljnog organa treba usmjeriti i izbor terapije (1, 2): ACEI, ARB i blokatori kalcijevih kanala učinkovitiji su od beta-blokatora u smanjenju HLK. Ako bolesnik ima fibrilaciju atrijsku, treba dodati beta-blokatore. Hipertenzija je vodeći rizični čimbenik za razvoj zatajivanja srca, a danas je ono jednako česta komplikacija hipertenzije kao i moždani udar. Više od 50% bolesnika s RH ima metabolički sindrom o čemu također treba misliti pri izboru liječenja. Poseban je problem zatajivanje srca s očuvanom sistoličkom funkcijom, što je tipična komplikacija njegova hipertenzivnog oštećenja (12). Učinkovitom se pokazala upotreba antagonista mineralokortikoidnih receptora poput spironolaktona, čak i u niskim dozama, i α -1-blokatora doksazosina kao četvrtog ili petog antihipertenzivnog lijeka (1).

Osvrt na eplerenon u liječenju rezistentne hipertenzije

U patogenezi RH istaknuto mjesto zauzima aldosteron sa svojim vazokonstriktornim učinkom i mogućnošću mijenjanja vaskularne popustljivosti u stijenkama krvnih žila. On djeluje na remodeliranje vaskularnog sustava: u miokardu uzrokuje fibrozu; u endotelu krvnih žila osim profibrotskog odgovora uzrokuje oksidativni stres blokiranjem enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, što rezultira upalom i hipertrofijom; djeluje na endotel cerebralnih krvnih žila (povećana incidencija cerebrovaskularnog infarkta) (6). Studije upućuju na dodatno značajno sniženje krvnog tlaka dodavanjem antagonista aldosterona (7 – 11). Najnovija izvješća o potrebi uvođenja i učinkovitosti antagonista aldosterona očituju se u studiji grupe istraživača iz Praga, objavljenoj 2016. U njoj se preporučuje dodavanje antagonista aldosterona kao učinkovite metode liječenja potvrđene rezistentne hipertenzije ako bolesnici toleriraju lijek unatoč brojnim nuspojavama (7). Uspoređujući učinkovitost liječenja bubrežnom denervacijom u odnosu prema skupini bolesnika koja je bila liječena farmakološki (intenzivirano dodavanjem antagonista aldosterona) u periodu od 12 mjeseci, bubrežna denervacija nije bila bolja od intenziviranoga farmakološkog pristupa (7). Sukladno izvješćima o visokoj prevalenciji primarnog aldosteronizma kod pacijenata s RH, istraživanja su pokazala da antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) u dozi od 12,5 do 50 mg na dan znatno pridonose učinkovitosti kada se dodaju postojećoj terapiji od 4 antihipertenzivna lijeka, s dodatnim sniženjem tlaka za 25/12 mmHg (11).

Kod svih bolesnika prije uvođenja MRA obavezno je procijeniti bubrežnu funkciju. Ako je procijenjena bubrežna funkcija eGFR < 50 mL/min, ne preporučuje se dnevna doza viša od 25 mg, primarno zbog hiperkalemije. Rizik od nje povećan je kod starijih pacijenata, sa šećernom bolesti i/ili kroničnom bubrežnom bolešću, ili kada se terapija MRA dodaje na terapiju ACEI, ARB i/ili pacijenti uzimaju nesteroidne antireumatike (NSAR) (12). Osnovni lijekovi koji se primjenjuju u ovoj grupi jesu spironolakton i eplerenon. Osnovna je razlika djelovanja MRA u se-

ektivnosti inhibicije receptora aldosterona. Ključna studija s dokazima učinkovitosti eplerenona jest EMPHASIS-HF sa smanjenjem kardiovaskularnog pobola i dobrim sigurnosnim profilom lijeka (13).

Eplerenon je selektivniji MRA od spironolaktona, s nižom incidencijom ginekomastije, osjetljivosti dojki i bradavica, spolne i menstrualne disfunkcije (ima manje nuspojava nego spironolakton). On učinkovito snižava krvni tlak, što je dokazano na populaciji > 3500 hipertenzivnih pacijenata iz 11 randomiziranih kliničkih studija, u dozama od 25 do 100 mg eplerenona, uz odličnu podnošljivost lijeka (11). Osim u terapiji RH eplerenon je indiciran kod bolesnika s kroničnom srčanom slabošću funkcionalne klase NYHA II – IV, sistoličkom funkcijom < 35% ili trajno povišenom vrijednosti BNP-a (engl. *brain natriuretic peptide*) unatoč postojećoj terapiji s ACEI ili ARB i beta-blokatorom (13, 14), što se vrlo često dijagnosticira kod bolesnika s RH.

Eplerenon se uvodi u dozi od 25 mg na dan i titrira do 50 mg na dan. Kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom eGFR < 50 mL/min maksimalna je dnevna doza 25 mg. Neovisno o tome koji MRA uvodimo nakon 3 – 5 dana potrebno je kontrolirati razinu kreatinina i kalija u serumu. Ako vrijednost kreatinina poraste do 30% u odnosu prema početnoj, to se smatra fiziološkom prilagodbom (autoregulacija protoka kroz bubrege) zbog sniženja tlaka te se ona normalizira u periodu od nekoliko mjeseci. No, ako vrijednost kreatinina poraste za > 30% u odnosu prema početnoj razini, a razina kalija poraste na > 5,5 mmol/L, potrebno je prekinuti terapiju MRA-om, a bolesnicima je važno preporučiti izbjegavanje hrane bogate kalijem i primjene NSAR-a.

Učinkovitost blokatora mineralokortikoidnih receptora u rezistentnoj hipertenziji – PATHWAY-2

U više istraživanja, među kojima je najvažnije PATHWAY-2 iz 2016. godine, dokazano je da spironolakton kao dodatak inicijalnoj trojnoj terapiji RH (blokatori renin-angiotenzinskog sustava, diuretici i blokatori kalcijevih kanala) snižava sistolički krvni tlak na < 135 mmHg u 60% pacijenata (15). PATHWAY-2 je randomizirani dvostruko slijepi klinički pokus i jedino istraživanje do sada koje je usporedilo više antihipertenzivnih lijekova na skupini od oko 300 bolesnika koji su morali zadovoljiti stroge uvjete da bi ušli u istraživanje. Također, jedino je istraživanje koje je usporedilo učinak spironolaktona s učincima blokatora simpatičkog sustava (α i β -blokatori) koji su alternativa spironolaktonu. Studija je trajala 12 mjeseci te su bolesnici u 4 različita ciklusa terapije trajanja po 12 tjedana, uz postojeću antihipertenzivnu terapiju dobivali spironolakton, doksazosin, bisoprolol i placebo. Usporedbom rezultata nađeno je da je prosječno sniženje sistoličkog tlaka bilo značajnije uz primjenu spironolaktona nego nakon primjene placeba (-8,7 mmHg), doksazosina (-4,03 mmHg) i bisoprolola (-4,48 mmHg).

Bubrežna denervacija

Kateterska bubrežna denervacija nova je minimalno invazivna dodatna metoda liječenja rezistentne hipertenzije kojom se smanjuje ukupni tonus simpatičkoga živčanog sustava selektivnom ablacijom živčanih ogranaka u stijenci bubrežnih arterija (16, 17). Opservacijske studije pokazale su da je riječ o sigurnom i učinkovitom načinu redukcije ambulantnoga krvnog tlaka u pacijenata s rezistentnom hipertenzijom i pozitivan učinak na kontrolu glukoze u krvi, srčanu i bubrežnu funkciju, opstruktivnu apneju u spavanju te znakove oštećenja ciljnih organa (16 – 18). Postupak RDN-a izvodi se u sali za endovaskularne zahvate (sala za interventnu radiologiju, laboratorij za kateterizaciju srca) pod kontrolom rendgena. U svijetu najšire primjenjivan sustav za RDN jest *Symplcity Renal Denervation System* tvrtke Medtronic te se većina dokaza iz kliničkih studija odnosi upravo na njega. *Symplcity* sustav sastoji se od upravljivog endovaskularnog katetera, generatora radiofrekventne struje, elektroda, prekidača u obliku pedala i električnih kabela. Postoji još nekoliko sustava (*EnligHTN System*, *V2 Renal Denervation System*, *OneShot System*, *Paradise System*, *Iberis System*). U sklopu premedikacije uvodi se antitrombotska terapija (100 mg acetilsalicilne kiseline na dan do 7 dana nakon zahvata), heparinizacija (5000 i. j. nefrakcioniranog heparina), analgezija (10 – 20 mg morfija iv.) i sedacija prema potrebi. Vaskularni pristup ostvaruje se postavljanjem uvodnice promjera 2 mm (6 Fr) u femoralnu arteriju. Kroz uvodnicu se zatim uvodi kateter za renalne arterije kako bi se izvela angiografija. Ako nalaz angiografije zadovoljava uvjete za nastavak postupka, u renalnu se arteriju kroz kateter ubrizgava nitroglicerina da bi se spriječio nastanak spazma arterije. Nakon toga uvodi se ablaacijski kateter *Symplcity* na čijem se vrhu nalazi kružna elektroda kojom se isporučuje radiofrekventna struja, a može se rotirati u svim smjerovima s pomoću kontrole na dršku. Time se olakšava postavljanje katetera na pojedine točke za ablaciju i osigurava čvrst kontakt vrha sa stijenkom krvne žile. Generator radiofrekventne struje unaprijed je kalibriran tako da isporučuje uvijek jednaku količinu energije tijekom 120 sekunda koliko traje pojedinačni ablaacijski postupak. Osim toga generator mjeri impedanciju između vrha katetera i stijenke krvne žile čime operateru daje informaciju o kontaktu. Ako se impedancija promijeni zbog pomaka katetera ili pretjeranog zagrijavanja tkiva tijekom ablacije, generator će automatski zaustaviti isporuku radiofrekventne struje.

Ablacija se izvodi od distalnog prema proksimalnom dijelu renalne arterije u 4 – 8 ablaacijskih točaka. Najdistalnija ablaacijska točka trebala bi se nalaziti neposredno prije grananja segmentalnih arterija. Ostale se točke zatim odabiru povlačenjem katetera prema proksimalno i rotiranjem vrha duž cirkumferencije renalnih arterija. Nakon uspješnog postupka područje ablacije trebalo bi zahvaćati sve ogranke duž cirkumferencije bubrežne arterije na različitim udaljenostima od aorte. Isti se postupak zatim ponavlja na drugoj bubrežnoj arteriji (18).

Metoda bubrežne denervacije postigla je ne samo sniženje krvnog tlaka nego i dodatne pleotropne učinke na smanjenje oštećenja ciljnih organa (16 – 20). Nakon studije *Symplicity* HTN-3 bile su upućene kritike na račun opservacijskih studija bez zapisa 24-satnoga kontinuiranog mjerenja krvnog tlaka i varijabilnosti u terapijskom odgovoru pacijenata. Stoga su provedene dodatne analize studije *Symplicity* HTN-3 uz rezultate iz registara bolesnika kojima je učinjena bubrežna denervacija (RDN), a koje navode liječenje antagonistima aldosterona kao najvažniji farmakološki čimbenik sniženja tlaka (19). Osim opisane *Symplicity* tehnike postoji i *Spyral* sustav za renalnu denervaciju. Cilj je osigurati što pouzdaniju ablaciju uz maksimalno pojednostavnjenje postupka: novi radiofrekventni sustavi vrlo su slični klasičnom kateterskom RDN-u, no umjesto pokretljivog vrha s elektrodom imaju balon po čijem su opsegu raspoređene elektrode. Nakon ispunjenja balona elektrode bivaju pritisnute uz stijenku žile te se kompletni ablacijski zahvat izvodi u jednom aktu na više točaka (4*), bez opasnosti od pomicanja katetera. Nova multielektrodna metoda bubrežne denervacije *Spyral* omogućuje primjenu ablacije u anatomskim područjima koja su prethodno bila zapreka za *Symplicity* (akcesorne grane, promjer manji od 4 mm).

Hipertenzivna hitnoća (urgencija i emergencija)

Manjkavost postojećih smjernica krovnih europskih udruženja iz 2013. g. pod br. 6.16. upozorava na aktualnost problematike jer nedostaju doze lijekova koje se primjenjuju u hipertenzivnoj urgenciji i emergenciji.

Hipertenzivna emergencija (HE) definira se kao porast SKT-a (sistolickoga krvnog tlaka) (> 180 mmHg) ili DKT-a (dijastolickoga krvnog tlaka) (> 120 mmHg) povezan s progresivnim organskim oštećenjima kao što su ishemijski moždani udar (to je najčešći pojavni oblik), hipertenzivna encefalopatija, intracerebralno / subarahnoidalno krvarenje, akutni plućni edem, akutno popuštanje lijeve srčane klijetke, akutni koronarni sindrom, disekcija aorte, bubrežno zatajenje i eklampsija. Radi se, dakle, o akutnom oštećenju ciljnog organa uz visoki krvni tlak (najčešće se navode vrijednosti više od 180/120 mmHg).

Hipertenzivna urgencija (HU) izolirano je veliko povišenje KT-a (krvnog tlaka), ali bez akutnih organskih oštećenja (može biti asimptomatska ili simptomatska) (2).

Oba se pojma mogu sjediniti pod nazivom hipertenzivna kriza (HK), a HU je puno češće stanje od HE-a te ne postoji dogovor koja je to vrijednost KT-a iznad koje možemo reći da je riječ o hipertenzivnoj krizi. Ista vrijednost KT-a u jednog pacijenta može uzrokovati teško oštećenje ciljnih organa, dok u drugoga pri jednakoj vrijednosti KT-a klinička slika može biti asimptomatska. Za tijek i prognozu hipertenzivne krize važniji su brzina porasta tlaka i trajanje nego njegove apsolutne vrijednosti. Većina bolesnika s naglo povišenim KT-om ima nereguliranu kroničnu hipertenziju, a ne hipertenzivnu krizu. Takvi bolesnici trebaju modifikaciju/fiksne kombinacije antihipertenzivnog liječenja (2, 20).

Preporuke za liječenje jesu da pacijent s HE-om treba biti liječen u jedinici intenzivne skrbi uz trajno monitoriranje i invazivno (intraarterijsko) mjerenje KT-a, a lijekovi se primjenjuju parenteralno (2, 20). Liječenje HE-a ovisi o tipu pridruženog organskog oštećenja, a preporučuje se od opreznog snižavanja KT-a (u akutnome hemoragijskome moždanom udaru) do brzog i agresivnog spuštavanja KT-a (u akutnome plućnom edemu ili disekciji aorte). U većini slučajeva preporučuje se brzo, ali djelomično sniženje KT-a tako da on padne za < 25% svoje vrijednosti u prvim satima te ga se potom pažljivo nastavlja snižavati (2). Vrijednosti DKT-a ne bi trebale pasti na manje od 100 do 110 mmHg kako bi se spriječilo daljnje oštećenje ciljnih organa. Ciljevi liječenja KT-a kod intracerebralnoga hemoragijskog krvarenja drugačiji su nego kod ishemičnoga moždanog udara. U prvom slučaju ciljne vrijednosti KT-a su 160/110 mmHg te njegovo postupno sniženje tijekom 6 sati, dok za ishemijski moždani udar vrijede ciljne vrijednosti KT-a kao i za ostale HE (20). U stanju HE-a najčešće se upotrebljavaju urapidil i labetalol. Radi li se o moždanom udaru ili hipertenzivnoj encefalopatiji, primjenjujemo parenteralno urapidil ili labetalol. Pri akutnome zatajivanju srca u sklopu HE-a izbor je intravenska primjena gliceril trinitrata uz furosemid i urapidil. Ako je riječ o akutnome koronarnom sindromu i HE-u, izbor je gliceril trinitrat. Ključna je poruka da je bolesnike s HE-om potrebno obavezno uputiti u hitnu službu kako bi se utjecalo na smanjenje nastalog oštećenja ciljnih organa uzrokovano hipertenzijom.

Kod bolesnika s HU-om gdje nema oštećenja ciljnih organa potrebno je bolesnika zbrinuti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti te potom planirati obradu radi isključenja sekundarnih potencijalno lječivih uzroka hipertenzije.

Stanje HU-a liječi se kombiniranom peroralnom primjenom antihipertenzivnih lijekova i praćenjem pacijenta s postupnim snižavanjem KT-a. Najčešće se primjenjuju amlodipin, furosemid, felodipin, labetalol i kaptopril (20). Prilikom odabira antihipertenzivnog liječenja potrebno je procijeniti kardiovaskularni rizik bolesnika. Ako bolesnik ima visok i vrlo visok kardiovaskularni rizik te naglo nastalu hipertenziju (prethodno je bio normotenzivan) ili znatan porast krvnog tlaka, izbor liječenja je kombinirana antihipertenzivna terapija.

Najčešći simptomi HU-a jesu glavobolja i krvarenje iz nosa (epistaksa). Ako se simptomi glavobolje (i/ili smetnje vida) ne smanjuju na ordinirano liječenje, bolesnika s HU-om potrebno je uputiti u hitnu službu radi daljnje neurološke i oftalmološke obrade. Ako se u bolesnika s HU-om razvije prekordijalna opresija, također ga je potrebno uputiti u hitnu službu. Ako se u bolesnika s epistaksom krvarenje ne smanjuje nakon ordinirane terapije antihipertenzivima u roku od sat do dva, potrebno ga je uputiti u hitnu službu.

Važno je znati da vrijednosti koje nazivamo „visokim tlakom“ nisu fiksne i moguće je da se u pacijenta razvije oštećenje ciljnih organa ako je prije toga bio normotenzivan, a sada mjerimo vrijednosti KT-a koje nazivamo hipertenzijom (primjerice kod trudnica, kokainskih ovisnika).

Većina bolesnika koja se prezentira HK-om ima u podlozi nekontroliranu hipertenziju i/ili sekundarni potencijalno izlječiv uzrok hipertenzije, a ne rezistentnu hipertenziju (21).

ZAKLJUČAK

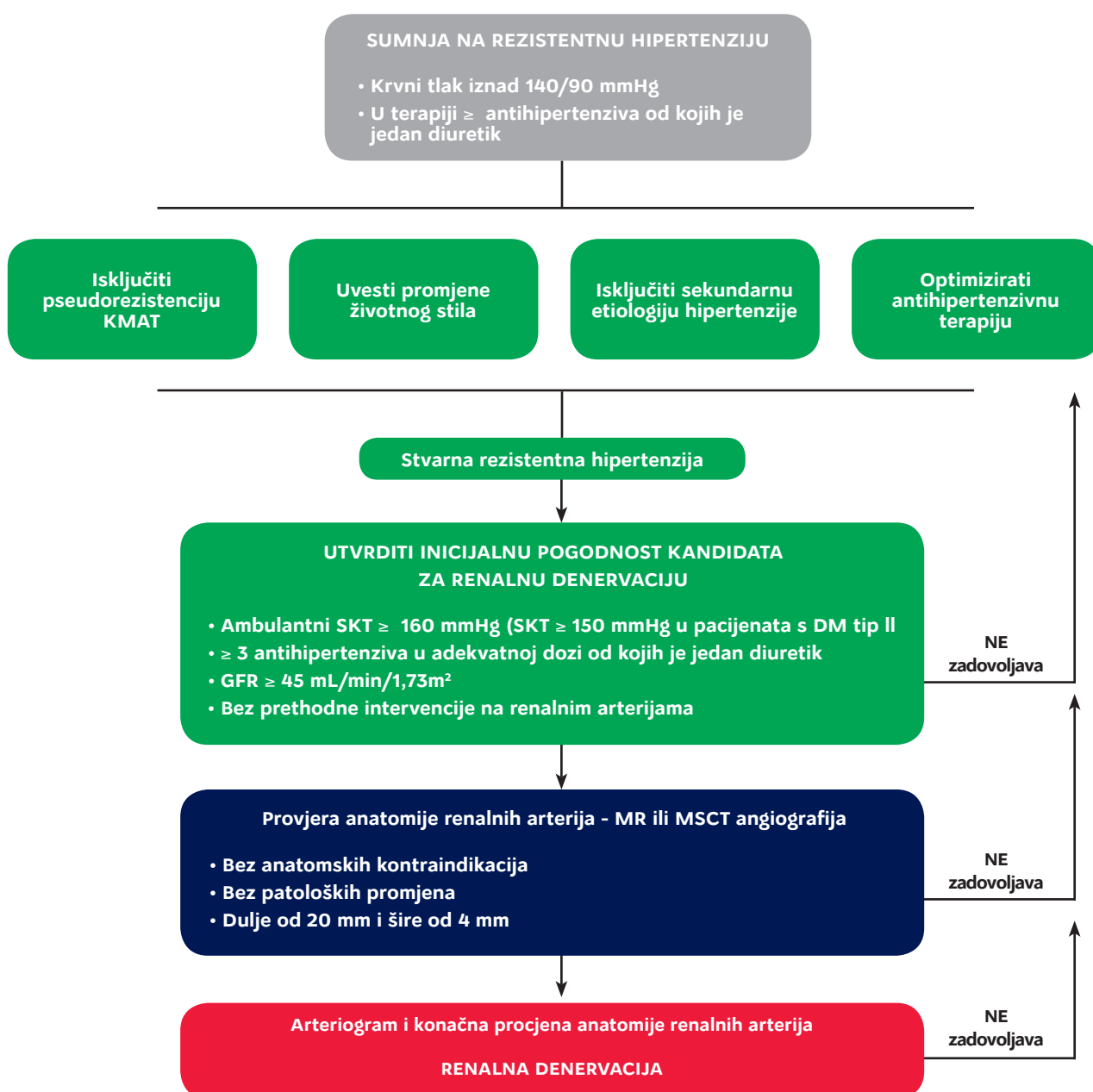
Rezistentna hipertenzija (RH) često je udružena s oštećenjem ciljnih organa: razvojem hipertenzivne bolesti mozga, srca i bubrega. RH donosi tri puta veći rizik od razvoja hiperten-

zivnog oštećenja organa i komplikacija u vezi s kardiovaskularnim sustavom. Zbog kompleksnosti problematike, opsega potrebnoga dijagnostičkog postupka i inercije liječnika često ostaje nedijagnosticirana.

Upotreba mineralokortikoidnog antagonista donosi dodatno znatno sniženje krvnog tlaka, a zbog bolje podnošljivosti eplerenon je lijek izbora standardnog optimalnog liječenja RH.

Dodavanje 4., 5. i 6. antihipertenzivnog lijeka u liječenju bolesnika s RH strogo je individualno te tada treba razmotriti mogućnost interventnog liječenja poput bubrežne denervacije.

SLIKA 1. Shema dijagnostičke obrade i procjene pacijenta za renalnu denervaciju



Obojeno sivom bojom nalazi se u domeni liječnika obiteljske medicine, zelena boja pripada domeni specijalista interne medicine, kardiologa i nefrologa, plava boja pripada domeni radiologa, a crvena boja interventnim radiolozima ili kardiolozima. Prilagođeno prema konsenzusu Europskog društva za kardiologiju (Mahfoud i sur. 2013)

LITERATURA

- Vongpatanasin W. Resistant hypertension: a review of diagnosis and management. *JAMA* 2014;311:2216–24.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. ESH/ESC 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* 2013;31:1281–357.
- Prkačin I, Balenović D, Jurina A i sur. Učestalost rezistentne hipertenzije u hipertenzivnih nedijabetičkih kroničnih bubrežnih bolesnika (I–IV. stadij) je podcijenjena. *Acta Med Croatica* 2012;66(supl 3):229–33.
- Ljutić D, Jeličić I. Rezistentna arterijska hipertenzija. *Medicus* 2007;16 195–9.
- Prkacin I, Balenovic D, Djermanovic-Dobrota V i sur. Resistant Hypertension and Chronotherapy. *Mater Sociomed* 2015;27:118–21.
- Dooley R, Harvey BJ, Thomas W. Non-genomic actions of aldosterone: From receptors and signals to membrane targets. *Mol Cell Endocrinol* 2012;350:223–34.
- Rosa J, Widimský P, Waldauf P i sur. Role of Aiding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension* 2016;67:397–403.
- Denolle T, Chamontin B, Doll G i sur. Management of resistant hypertension: expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *J Hum Hypertens* 2016. doi: 10.1038/jhh.2015.122.
- Dahal K, Kunwar S, Rijal J i sur. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies. *Am J Hypertens* 2015. pii: hpv031.
- Guo H, Xiao Q. Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta-analysis from randomized controlled clinical trials. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:7270–8.
- Pelliccia F, Rosano G, Patti G i sur. Efficacy and safety of mineralocorticoid receptors in mild to moderate arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2014;177:219–28.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF i sur. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–92.
- Eschalier R, McMurray JJ, Swedberg K i sur. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1585–93.
- Dhillon S. Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms. *Drugs* 2013;73:1451–62.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S i sur. The 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. *The Lancet* 2015;386:2059–68.
- Prkačin I, Čorić-Martinović V, Bulum T i sur. Circadian rhythm of blood pressure restoration and nephrotic proteinuria alleviation in a patient with chronic kidney disease after renal sympathetic denervation. *Acta Clin Croat* 2015;54:547–5.
- Ukena C, Cremers B, Ewen S, Böhm M, Mahfoud F. Response and non-response to renal denervation: who is the ideal candidate? *EuroIntervention* 2013;9:R54–R7.
- Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B i sur. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 2013. doi:10.1093/eurheartj/ehf154.
- Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL i sur. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPPLICITY HTN-3 and the GlobalSYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J* 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw325.
- Prkačin I, Cavrić G, Dabo N i sur. Hitna stanja vezana uz hipertenziju. *Liječ Vjesn* 2014;136 (Supp 2):100–3.
- Petrák O, Zelinka T, Štrauch B i sur. Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *J Hum Hypertens* 2016;30:35–9.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Izv. prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, prim. dr. med.
 specijalist internist, supspecijalist nefrologije i hitne medicine
 KB Merkur, Klinika za unutarnje bolesti
 Zajčeva 19, 10000 Zagreb
 e-mail: ingrid.prkacin@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

17. 8. 2016. / August 17, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

3. 10. 2016. / October 3, 2016

