

# Клиничен подход в терапията на резистентната хипертония

Д-р Борислав Георгиев

Университетска национална кардиологична болница

*Резистентната хипертония се определя като неуспех за постигане на прицелните стойности на артериалното налягане, независимо от приложението на комбинация от 3 медикамента в максимални дози, един от които диуретик, или необходимост от приложение на 4 или повече антихипертензивни медикамента за контрол на артериалното налягане. Смята се, че около 20% от пациентите с хипертония страдат от резистентна хипертония. Резистентната хипертония може да се дължи на липса на съпричастност към лечението, на прием на вещества, които си взаимодействат с антихипертензивните медикаменти или предизвикват повишение на артериалното налягане, на субоптимално лечение.*

*С наличието на резистентна хипертония са свързани някои състояния – хронична бъбречна болест, диабет, затлъстяване, увреждане на крайните органи (микроалбинурия, ретинопатия, левокамерна хипертрофия). Вторичните причини за резистентна хипертония са необичайни и включват обструктивна сънна апнея, хронично бъбречно заболяване, първичен хипералдостеронизъм, стеноза на бъбречната артерия, феохромоцитом и болест на Кушинг.*

*Началната медикаментозна терапия на резистентната хипертония обикновено включва добавяне на медикамент или повишаване на дозата на диуретик, който ефективно понижава артериалното налягане при голям брой пациенти с резистентна хипертония. Допълнителни терапевтични мерки са промяна на начина на живот, комбинирана терапия с антихипертензивни медикаменти в зависимост от профила на пациента, добавяне на антихипертензивни медикаменти от 4 и 5 линия и насочване на пациента към специалист.*

Резистентната хипертония се определя като артериално налягане, което остава повишено над прицелните стойности, независимо от приложението на 3 и повече антихипертензивни медикаменти от различни класове (единият от които в идеалния случай е диуретик) в оптимални дози.<sup>1</sup> Това определение включва пациенти, които се нуждаят от 4 или повече медикамента за постигане на контрол на артериалното налягане.

Резистентната хипертония трябва да бъде разграничена от неконтролираната хипертония. Неконтролираната хипертония включва пациентите, които не получават оптимална терапия или които са с наистина резистентна хипертония.<sup>1,2</sup> Обикновено по-трудно се постигат прицелни стойности на систолното налягане в сравнение с диастолното налягане.<sup>1</sup>

Пациентите с резистентна хипертония са с повишен риск за увреждане на прицелните органи, като левокамерна хипертрофия, атеросклеротична болест, ретинопатия и микроалбинурия в сравнение с пациентите с контролирана хипертония,<sup>3,4</sup> което помага за идентификацията и терапията на пациентите с

резистентна хипертония по отношение на превенцията на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Освен това, пациентите с резистентна хипертония са с повишена обща и сърдечно-съдова смъртност в сравнение с пациентите с контролирана хипертония и псевдорезистентност.<sup>5</sup>

## Честота и разпространение

Смята се, че честотата на резистентната хипертония възлиза на 10–20%.<sup>6–8</sup> Резистентната хипертония пряко корелира с възрастта, високото изходно ниво на систолното артериално налягане, затлъстяването, ексцесивната консумация на сол, хроничното бъбречно заболяване, диабета, левокамерната хипертрофия, черната раса, женския пол.<sup>1,8</sup> Някои генетични фенотипове също допринасят за развитието на резистентна хипертония, въпреки че изследванията в тази област все още са ограничени.<sup>1</sup>

## Псевдорезистентност

Псевдорезистентността представлява неконтро-

лирана хипертония, дължаща се на субоптимално лечение, неправилно измерване на артериалното налягане, хипертония на бялата престилка или липса на съпричастност към терапията.<sup>9</sup> Диференцирането на резистентната хипертония от псевдорезистентността е ключов компонент в изследването на пациента.<sup>1, 3, 10</sup> То включва идентификацията на веществата, които могат да повишат артериалното налягане, идентификация на вторичните причини, оценка на съпричастността към терапията и точно измерване на артериалното налягане. Две чести причини за неточно измерено високо налягане са липсата на почивка на пациента преди измерването или използването на малък маншет.

24-часово амбулаторно проследяване (АВРМ) е индицирано за диагностициране на резистентна хипертония, като при около 30% от пациентите с изявена резистентна хипертония може да се установи контрол на артериалното налягане при АВРМ.<sup>9, 11, 12</sup> Хипертонията на бялата престилка може да наподоби резистентна хипертония и едно проучване установява честота на контролирана хипертония 20–30% при 24-часово амбулаторно мониториране при пациентите с резистентна хипертония.<sup>11</sup> Хипертонията на бялата престилка или псевдорезистентността трябва да бъде взета предвид при пациенти с изявена резистентна хипертония, които нямат данни за увреждания на прицелните органи или имат симптоми на хипотония.<sup>13, 14</sup> При възрастни пациенти артериалната ригидност може да доведе до развитие на псевдорезистентност, тъй като ригидните артерии са причина за фалшиво завишени измервания на артериалното налягане.<sup>15</sup>

За диференцирането на пациенти с резистентна хипертония от пациенти с хипертония на бялата престилка е необходим анализ на някои състояния, които се срещат с по-висока честота при резистентна хипертония. Към тях се отнасят мъжкият пол, измерено в кабинета систолно артериално налягане >180 mmHg, повишено ниво на кръвната захар на гладно, ниско серумно ниво на калия, данни за увреждане на прицелните органи (микроалбуминурия, левокамерна хипертрофия).<sup>16</sup>

## Фактори, свързани с резистентната хипертония

Затлъстяването обичайно е свързано с повишен риск за резистентна хипертония и повишено артериално налягане.<sup>1</sup> Причините за повишения риск за резистентна хипертония при пациенти със затлъстяване не са напълно известни, но се предполага ролята на симпатиковата активация в бъбреците, повишената активация на ренин-ангиотензиновата система, повишеното налягане върху бъбреците от заобикалящата ги мастна тъкан и промени в бъбречната структура, включително гломерулно увреждане.<sup>17</sup>

Диабетът и хипертонията са тясно свързани състояния, въпреки че ролята на инсулиновата резистентност като етиологична причина за хипертонията не е точно определена.<sup>1</sup> Пациентите с диабет и хипертония имат повишена вероятност за неконтролирана хипертония и обикновено изискват 2 или повече антихипертензивни медикамента за постигане на прицелните стойности за артериалното налягане.<sup>1, 2</sup>

Приемът на готварска сол с храната се свързва с изява и на есенциална, и на резистентна хипертония. При по-старите пациенти и пациентите с хронично бъбречно заболяване артериалното налягане е особено чувствително към солевия прием.<sup>1</sup>

Ексцесивният прием на алкохол и приемът на някои медикаменти може да се свърже с резистентна хипертония.<sup>1</sup> Тютюнопушенето може да повиши артериалното налягане за повече от 30 минути и трябва да се разглежда като потенциална причина за повишение на артериалното налягане при измерване.<sup>18</sup>

Медикаменти без прескрипция също могат да доведат до повишение на артериалното налягане и могат да изграт роля при резистентна хипертония (табл. 1). Сред медикаментите, които могат да повишат артериалното налягане, са нестероидните противовъзпалителни средства, аспириновият, инхибитори на COX-2, деконгестанти, стимуланти, използвани за понижаване на телесното тегло, нарколептици, медикаменти за лечение на дефицита на вниманието, орални контрацептиви, циклоспорин и еритропоетин.<sup>1</sup> Билкови добавки, които действат като стимуланти, като ефедрин (известна и като китайското хапче махуанг за отслабване), също могат да повишат артериалното налягане.

Допълнителни причини за резистентната хипертония са обструктивната сънна апнея, хроничното бъбречно заболяване, първичният хипералдостеронизъм, стенозата на бъбречната артерия, феохромоцитомът, болестта на Кушинг, коарктацията на аортата, хипер- и хипотиреоидизмът, интракраниалните тумори.<sup>1, 3</sup> и се установяват при 10–20% от пациентите с резистентна хипертония, които следват предписаната им терапия.<sup>19</sup>

### Обструктивна сънна апнея

Обструктивната сънна апнея често се съпровожда от резистентната хипертония (честотно отношение 5.0 в едно проучване със случаи и контроли)<sup>20</sup> и има съобщения, че е представена при повечето от пациентите с резистентна хипертония, постъпващи в специализираните клиници за лечение на хипертонията.<sup>21</sup> Повишената тежест на обструктивната сънна апнея е свързана с повишен риск за резистентна хипертония.<sup>1, 2</sup>

В група пациенти с резистентна хипертония пациентите с по-висок риск за сънна апнея имат значително

Медикамент	Механизъм на действие	Честота на развитие на хипертония	Рискови фактори	Терапия (при липса на терапия – прекъсване на медикамента)
Кортикостероид	Минералкортикоидна активност Повишение на артериалната резистентност Повишена чувствителност към катехоламините	15–20%	Възрастни пациенти Фамилна анамнеза за хипертония	Ограничение на течностите Диуретици
Ликориция	Минералкортикоиден излишък			Няма
Кетоконазол	Минералкортикоиден излишък			Ограничение на течностите Диуретици
Орални контрацептиви	Повишение на обема (стимулация на минералкортикоидните рецептори) Повишение на плазмената концентрация на ангиотензиноген	2–3 пъти повишение на риска	Анамнеза за хипертония през бременността Фамилна анамнеза за хипертония Използване на тютюн Черна раса Затлъстяване Диабет	Преминаване към контрацептиви, съдържащи само прогестин или гроспиренон (прогестин 4 генерация)
Диназол	Водно-солева задръжка			Диуретици
Циклоспорин	Бъбречна вазоконстрикция	50–70% при пациенти с бъбречна и чернодробна трансплантация		Диуретици (могат да влошат пререналната азотемия), калциеви антагонисти (могат да повишат серумното ниво на циклоспорин)
Еритропоетин	Вазоконстрикция	20–33%	Фамилна или лична анамнеза за хипертония	Антихипертензивна терапия (ефективност на монотерапията 8 42%) При пациенти на хемодиализа – отстраняване на течност, флеботомия 500 ml
Нестероидни противовъзпалителни средства	Водно-солева задръжка Повишена симпатикова активация Неефективна бъбречна вазодилатация	Относително повишение на риска с 21–35%	Ибупрофен, пироксикам, напроксен са с най-висок риск Сулindak, аспирин са с най-нисък риск	Антихипертензивните ефекти на всички класове медикаменти се повлияват от нестероидните противовъзпалителни, с изключение на калциевите антагонисти
Симптоматични агенти Назални спрейове Орални деконгестанти Супресори на апетита Капки за очи, съдържащи епинефрин	Алфа-адренергични агонисти Стимулация на освобождаването на норадреналин			Да се избягват бета-блокери (могат да предизвикат некомпенсируема алфа-адренергична вазоконстрикция) Могат да бъдат използвани антихипертензивни медикаменти
Алкохол	Нарушен барорефлекс Симпатикова активация Повишено интрацелуларно ниво на калций Кортизолов излишък Нарушения на натриевия метаболизъм	Повишение на риска с 50% при консумация на 4 и повече чаши дневно		Ограничение на 40% алкохол до 30 ml за мъже и 15 ml за жени
Кокаин	Симпатикова активация			Алфа-рецепторни антагонисти Директни вазодилататори Калциеви антагонисти Комбинация алфа/бета-блокери
Амфетамини	Симпатикова активация			Няма данни
Антидепресанти	Повишено ниво на норадреналин (MAO-инхибитори)		Прием на храна, съдържащи тирамин, по време на прием на MAO-инхибитори	Алфа-блокери и комбинация алфа/бета-блокер (за MAO-индуцирана хипертония)
Диуретици или директно действащи вазодилататори	Ренинова стимулация			Предотвратяване на понижението на обема
Клонидин	Периферна вазоконстрикция Рядкото прекъсване на приема може да доведе до rebound продукция на катехоламини		Конкурентното приложение на клонидин и бета-блокер повишава риска за rebound хипертония при прекъсване на терапията	Намаляване на дозата преди преустановяване на лечението
Метилдопа	Начална екзацербация на хипертонията			Отзвучава при продължително приложение (ефект в началото на терапията)
Бета-блокери	Прекъсването им може да предизвика нарушение в регулацията на бета-рецепторите			Намаляване на дозата преди преустановяване на лечението
Кетамин	Повишение на системната съдова резистентност			Алфа-блокери, кетамин
Десфлуран	Симпатикомиметично действие			Алфа-блокери, клонидин, комбинация алфа/бета-блокер
Ерготаминови алкалоиди	Вазоконстрикция		Анамнеза за гестационен диабет	
Бромокриптин				
Сибутрамин	Повлиява съдовите аферентни нерви			
Антиеметици			Терапия с цисплатина	
Метоклопрамид			Съществуващ феохромоцитом	
Прохлорперазин				

Наука Кардиология 6/2010

Табл. 1. Медикаменти, които могат да доведат до развитието на Вторична хипертония<sup>14, 18, 29, 78</sup>

повишена честота на първичния хипералдостеронизъм в сравнение с пациентите с по-нисък риск за апнея (36 vs 19%).<sup>22</sup> Проучване с последователни пациенти с резистентна хипертония установи зависимост между тежестта на обструктивната сънна апнея и излишък на алдостерон.<sup>21</sup> Това може да означава, че сънната апнея стимулира алдостероновата екскреция, което води до повишение на риска за първичен хипералдостеронизъм, а следователно и при пациенти с резистентна хипертония. Друг фактор, като затлъстяването, също може да повиши риска за обструктивна сънна апнея и повишена екскреция на алдостерон.<sup>22</sup> Хипоксичното състояние, характерно за пациентите с обструктивна сънна апнея, вероятно води до активация на симпатиковата нервна система, което на свой ред повишава артериалното налягане.<sup>1</sup>

Терапията на обструктивната сънна апнея с уре-ди за СРАР (continuous positive airway pressure) регулира нивото на артериалното налягане с най-изразен благоприятен ефект при пациентите с тежка обструктивна апнея на антихипертензивна терапия.<sup>1</sup>

### Първичен хипералдостеронизъм

Около 10–20% от пациентите с резистентна хипертония страдат от първичен хипералдостеронизъм.<sup>1, 23</sup> Разпространението на първичния хипералдостеронизъм се повишава с нарастването на тежестта на хипертонията.<sup>24</sup> Първичният хипералдостеронизъм може да се свърже и със затлъстяване, и с обструктивна сънна апнея.<sup>1</sup>

Алдостеронът оказва множество ефекти, които водят до повишение на системната съдова резистентност, включително ендотелна дисфункция, съдово ремоделиране чрез отлагане на гликоген, съдово увреждане, нарушение на барорецепторния рефлекс, което води до дисфункция на механизма, компенсиращ повишението на артериалното налягане, и хиперволемиа.<sup>2, 24, 25</sup> Алдостероновият излишък, в отсъствие на диагностициран първичен хипералдостеронизъм, може да доведе до развитие на резистентна хипертония, което потвърждава благоприятния ефект на алдостероновите антагонисти при пациенти с и без първичен хипералдостеронизъм, а така също и идентификацията на биохимичните маркери на алдостероновия излишък при пациенти с резистентна хипертония.<sup>8</sup> Първичният хипералдостеронизъм може да представлява краен етап на процес, започващ с ниско ниво на ренин и нормотензивно състояние и прогресиращ през нискоренинова хипертония до нормокалиемичен първичен алдостеронизъм и накрая до хипокалиемичен първичен алдостеронизъм.<sup>26, 27</sup>

Първичният хипералдостеронизъм може да бъде подсказан от наличието на хипокалиемия,<sup>7</sup> въпреки че тя е късен признак на болестния процес и настъпва след развитието на хипертонията.<sup>1</sup> Първичният

хипералдостеронизъм е еднaквo представен при пациенти с резистентна хипертония от кавказката и африканската раса.

Тъй като първичният хипералдостеронизъм често се лекува ефективно с алдостеронови антагонисти, остава противоречив въпросът дали поставянето на диагноза е необходимо при пациенти, които са позитивни при скрининг и имат повишено отношение алдостерон/ренин.<sup>28, 29</sup> Адrenalната агенектомия е индицирана при алдостерон-продуциращи аденони и може да бъде терапия на избор при първичен хипералдостеронизъм и хипертония, но при повечето пациенти с първичен хипералдостеронизъм не се установява аденон и трябва да бъдат лекувани медикаментозно.<sup>28</sup>

### Хронично бъбречно заболяване

Множество фактори са отговорни за развитието на хипертонията при пациенти с хронично бъбречно заболяване. Към тях се отнасят разширение на вътресъдовия обем и активация на ренин-ангиотензиновата система.<sup>30</sup> Други предполагаеми фактори са активацията на симпатиковата нервна система поради понижения кръвоток в бъбреците, хипоксемията при обструктивна сънна апнея, промените в ендотел-зависимите вазоконстриктори и вазодилататори, повишената артериална ригидност, реактивните кислородни радикали (вероятно в резултат от вазоконстрикцията), бъбречната исхемия, рекомбинантния човешки еритропоеин.<sup>30</sup> Неконтролираната хипертония при пациенти с хронично бъбречно заболяване е обичайна и съпроводена с повишено серумно ниво на креатинина, което е силен предиктор за резистентна хипертония.<sup>1</sup>

### Стеноза на бъбречните артерии

Атеросклеротичното засягане на бъбречната артерия е относително често при пациенти с хипертония, но не е известно каква е ролята на обструктивните лезии при повишено артериално налягане при тези пациенти.<sup>1</sup> При пациенти с резистентна хипертония атеросклерозата на бъбречната артерия е често вторична причина за развитие на хипертония с по-висока честота при възрастните хора, пушачите, пациентите с атеросклеротична съдова болест и пациентите с окултна бъбречна недостатъчност.<sup>1</sup> Няма данни терапията на стенозата на бъбречната артерия, дължаща се на атеросклеротичния процес, с помощта на хирургична интервенция или реваскуларизация да води до подобрене на контрола на артериалното налягане.<sup>1</sup> Обратно, ангиопластика при фибромускулна болест, причина за стеноза на бъбречните артерии, има терапевтична стойност и почти винаги има благоприятен ефект.<sup>1</sup> Заболяването на бъбречната артерия най-често е свързано с атеросклеротични плаки, по-малко от 10% от стесненията са фибромускулни.<sup>1</sup>



### Феохромоцитом

Макар и рядък, феохромоцитомът може да бъде открит при малък брой пациенти с резистентна хипертония. Повишено артериално налягане настъпва при 95% от пациентите с феохромоцитом, въпреки че само половината от пациентите имат постоянно високо артериално налягане.<sup>1</sup> Феохромоцитомът трябва да бъде взет предвид като евентуална етиологична причина при пациентите с резистентна хипертония с главоболие, палпитации и изпотяване.<sup>1</sup>

### Синдром на Кушинг

Повишеното артериално налягане е често срещана находка при пациентите със синдром на Кушинг, с честота на резистентната хипертония в тази популация, която е съпоставима с честотата в общата популация на пациентите с хипертония (около 1:5).<sup>1</sup> Патологичният механизъм на повишението на артериалното налягане при синдром на Кушинг е причина за неефективността на повечето антихипертензивни медикаменти.<sup>1</sup> Антагонистите на минералкортикоидните рецептори са особено ефективни при пациентите със синдром на Кушинг, тъй като повишеното артериално налягане води до кортизол-медирана активация на минералкортикоидните рецептори.<sup>1</sup> Възможно е обаче и други фактори да изграят роля в повишението на артериалното налягане, включително обструктивната сънна апнея и инсулиновата резистентност.<sup>1</sup>

### Изследване на пациента с резистентна хипертония

Резистентната хипертония често е свързана с други патологични състояния и изследването на пациента трябва да се фокусира върху анамнестичните данни, които могат да покажат наличието на тези състояния (табл. 2). Обструктивната сънна апнея трябва да бъде взета в съображение при всички пациенти с дневна сънливост, хъркане и данни от близките за апнея. Стеноза на бъбречната артерия трябва да бъде взета предвид при пациентите с белези или симптоми на периферна или коронарна болест на сърцето. Основания за търсене на феохромоцитом има при съпровождане на хипертонията от палпитации и обилно изпотяване.

Липсата на съпричастност към предписаната антихипертензивна терапия се съобщава с висока честота – 40–60%,<sup>1, 18</sup> и е по-честа при хронични, асимптоматични заболявания и при терапии с продължителност над 6 месеца, което превръща липсата на съпричастност към терапията в особено значим проблем.<sup>12</sup> Следователно, пациентите трябва да бъдат контролирани за това дали приемат предписаните им медикаменти на всеки преглед и особено при изява на резистентна хипертония. Клиницистите трябва да търсят внимателно факторите, които повишават риска за отклонение от предписаната терапия – странични ефекти на медикаментите, цена, неправилно дозиране, неразбиране

Заболяване	Анамнестични данни	Физикални данни	Лабораторни или диагностични данни
Хронично бъбречно заболяване	Съпътстващи заболявания, предизвикващи бъбречно увреждане Ноктурия	Едем	Понижен креатининов клирънс, абнормен уринен профил (протеинурия, хематурия, пиурия), абнормна бъбречна ехография, ЯМР, компютърна ангиография и АСЕ-инхибиторно сканиране
Коарктация на аортата		Разлика между брахиалния и феморалния пулс, систолни шумове, систолен шум на сърцето	Ехокардиографски данни за коарктация
Синдром на Кушинг	Мускулна слабост и уморяемост, емоционални нарушения, понижено либидо, аменорея	Луновидно лице, централно затлъстяване, абнормни стрици, интерскапуларно отлагане на мастна тъкан, задръжка на течности	Повишено плазмено ниво на кортизола след приложение на дексаметазон
Обструктивна сънна апнея	Хъркане, повишена дневна сънливост, мъжки пол	Напругване на мазнини в областта на меките тъкани на фаринкса, къса и широка шия	Изследване на нарушенията на съня
Феохромоцитом	Епизодична хипертония с диафореза, палпитации и главоболие, фамилна анамнеза, лабилно артериално налягане	Петна café-au-lait, неврофиброми, абдоминална маса в надбъбречната или централната зона	Повишено 24-часово отношение метанефрин/креатинин или свободен плазмен метанефрин (90–100% чувствителност и 89–98% специфичност)
Първичен алдостеронизъм	Мускулни крампи, слабост, полиурия, полидипсия		Повишено отношение алдостерон/ренин, повишено серумно ниво на алдостерона при обременяване с глюкоза, хипокалиемия (обикновено късен симптом), абнормен компютърно-томографски скан, показващ надбъбречен аденем
Стеноза на бъбречната артерия	Млади жени (фибромускулна болест), напреднала възраст, тютюнопушене, анамнеза за атеросклеротична болест, бъбречна недостатъчност, липса на затлъстяване, анамнеза за бързоразвиващ се белодробен оток (атеросклеротична лезия)	Шум на каротидни или бъбречни артерии	Увреждане на бъбречната функция след добавка или повишаване на дозата на АСЕ-инхибитор или АРБ

Табл. 2. Данни от анамнезата и физикалното изследване, подсказващи етиологичните причини за вторична хипертония<sup>1, 3, 14, 19, 29, 33, 70</sup>

от страна на пациента на целта и значението на терапията, наличието на органични мозъчни нарушения, възпрепятстващи приемането на предписаните медикаменти.<sup>18</sup> Допълнителна информация, която трябва да бъде потърсена от пациента, е дали разбира кои медикаменти са му предписани за лечението на хипертонията, как трябва да бъдат приемани и съхранявани, дали медикаментите се приемат от стари опаковки, дали се приемат и от други членове на семейството. Членовете на семейството са друг източник на информация за съпричастността към терапията на възрастни пациенти и пациенти с мозъчни увреждания, които са зависими от подкрепата на семейството за приема на терапията.<sup>1</sup> Клиницистите могат да повишат съпричастността на пациентите към терапията чрез обучение, избор на еднократни дневни дозови режими при възможност, избягване на лекарствените взаимодействия и позитивна оценка при подобрене на стойностите на артериалното налягане.<sup>19</sup>

Оценката на съпричастността на пациента към предписаната терапия може да бъде голямо предизвикателство, но е необходим компонент в изследването на пациента с резистентна хипертония. Приложение на електронни системи за проследяване подобрява детекцията на пациентите, които не следват предписаните им терапевтични режими.<sup>31</sup>

Трябва да бъдат взети предвид няколко въпроса относно прескрипцията на медикаментозната терапия. Първо, съпричастността към терапията е динамичен процес – варира с времето и се подобрява непосредствено преди планиран контролен преглед.<sup>31</sup> Второ, видът на антихипертензивните медикаменти е от съществено значение, като терапията с ангиотензин-рецепторни блокери е асоциирана с най-висока вероятност за продължителна съпричастност от страна на пациента.<sup>31</sup> Трето, електронното проследяване на съпричастността на терапията подобрява контрола на артериалното налягане.<sup>31</sup> В случай на съмнение относно съпричастността на пациента към терапията може да се има предвид и краткосрочна хоспитализация за по-стриктно наблюдение.<sup>19</sup>

## Физикално изследване

Поставянето на диагноза резистентна хипертония започва с прецизното измерване на артериалното налягане и изключване на хипертония на бялата престилка.<sup>1</sup> Клиничното измерване на артериалното налягане може да доведе до фалшиво повишение на стойностите му поради множество фактори – температура на стаята, скорошно натоварване, прием на никотин, алкохол или други вещества, неправилна позиция на ръката на пациента, говорене по време на измерването, невъзможност клиницистът да чуе тоновете на Коротков.<sup>32</sup> Клиничното измерване на артериалното налягане трябва да стане след като

пациентът е останал в покой 5 минути. Пациентът трябва да бъде поставен с опора под гърба и ръката и некръстосани крака. Маншетът не трябва да бъде поставян върху дрехи и всички дрехи трябва да бъдат отстранени, за да се избегне притискащият им ефект върху мишницата.<sup>32</sup> Ръката на пациента трябва да бъде поставена на нивото на сърцето, а маншетът трябва да обхваща поне 80% от обиколката на предмишницата.<sup>32</sup> Клиницистът може да използва една техника, свързана с цифрите – да закръгли до нула отчетената стойност за налягането (напр. 120 вместо 122).<sup>32</sup> Препоръчва се двукратното измерване през интервал поне 1 минута и усредняване на стойностите.<sup>32</sup>

Физикалният преглед на пациента със съмнение за резистентна хипертония трябва да се фокусира върху откриването на микро- и макросъдови усложнения.<sup>1</sup> Наличието на увреждания на крайните органи сочи за продължително развитие на неконтролирана хипертония.<sup>1</sup> Изследването на увреждания на крайните органи включва фундоскопски преглед за установяване на ретинопатия и сърдечно-съдово изследване за търсене на шумове на сърцето или изместване на сърдечния връх, белег на левокамерна хипертрофия.<sup>1</sup> Допълнителни анамнестични и физикални изследвания, които могат да посочат вторични причини за хипертонията, са представени в табл. 2.

## Лабораторни изследвания

Лабораторните изследвания на пациент с известна или подозирана резистентна хипертония включват хематокрит, основен метаболитен профил, анализ на урината, включително изследване за микроалбуминурия, липиден и глюкозен профил, пикочна киселина, тиреоид-стимулиращ хормон (тъй като тиреоидната болест се свързва с хипертония) и скрининг за първичен хипералдостеронизъм.<sup>1, 3, 12</sup>

Стойността на серумния креатинин не е достоверен признак за диагностициране на хронично бъбречно заболяване и при пациенти с резистентна хипертония трябва да бъде определена степенята на гломерулна филтрация с помощта на формулата Modification of Diet in Renal Disease.<sup>12, 29</sup>

Ако има съмнения за феохромоцитом, се препоръчва уринен или плазмен тест за фракционирани свободни метанефрини (метанефрин, норметанефрин). Плазменният тест има чувствителност 99–100% и специфичност 89–97.6%.<sup>1, 33</sup>

Тестът за микроалбуминурия е важен за установяване на увреждане на прицелните органи, тъй като дава прогностична информация за сърдечно-съдовия риск, но също така е от значение и за избора на антихипертензивни медикаменти.<sup>18</sup>

Скринингът за първичен хипералдостеронизъм може да бъде извършен с изчисляване на отношението ре-

Заболяване	Препоръчителна терапия
Хронично бъбречно заболяване	Диуретици (бримковите диуретици се препоръчват при понижена степен на гломерулна филтрация) АСЕ-инхибитори за редуция на протеинурията и забавяне на прогресията на диабетната нефропатия Калциеви антагонисти
Коарктация на аортата	Хирургична интервенция, балонна ангиопластика
Болест на Кушинг	Хирургична резекция на хипофизен аденон, радиотерапия на хипофизата
Обструктивна сънна апнея	CPAP ( <i>Continuous Positive Airway Pressure</i> ), редуция на телесното тегло, приложение на алдостеронови антагонисти
Феохромоцитом	Хирургична интервенция, алфа- и/или бета-блокери
Първичен хипералдостеронизъм	Хирургично отстраняване на надбъбречен аденон, приложение на алдостеронови антагонисти за надбъбречната хиперплазия
Стеноза на бъбречната артерия – атеросклеротична болест	Противоречиви данни; провеждащо се в момента проучване (CORAL) изследва ефективността на медикаментозната терапия в сравнение с поставянето на стент Препоръчва се стент пред балонна ангиопластика
Стеноза на бъбречната артерия – фибромускулна болест	Балонна ангиопластика

Табл. 3. Терапия на вторичните причини за хипертония<sup>3, 19, 29</sup>

нин/алдостерон, което има висока чувствителност, но ниска специфичност, и трябва да бъде потвърден с тест с обременяване с натрий или флуорокортизонов супресионен тест.<sup>12, 23</sup> Докато отношението ренин/алдостерон има висока негативна предиктивна стойност, то може да се позитивира фалшиво през 50% от времето.<sup>23</sup> Може да бъде извършен потвърждаващ тест с инфузия на 2 L нормален солеви разтвор за 4 часа, последвана от измерване на плазмения алдостерон. Невъзможността на солевата инфузия да супресира алдостероновото ниво до <5–10 ng/dL, е признак за първичен хипералдостеронизъм.<sup>28</sup> Като алтернативен метод може да бъде използвана 24-часовата екскреция на алдостерона с урината по време на обременяване с натрий, приет с храната.<sup>28</sup> Хипокалиемията не е достоверен индикатор за първичен хипералдостеронизъм и калиевото ниво може да бъде в норма в ранните етапи на заболяването.<sup>23, 24</sup>

## Диагностичен тест

Електрокардиографията (ЕКГ) е индицирана при пациенти с резистентна хипертония за установяване на левокамерна хипертония.<sup>3, 12</sup> Левокамерната хипертония може да потвърди диагнозата резистентна хипертония, тъй като увреждането на крайните органи е често срещано при пациенти с истинска резистентна хипертония, а така също може да идентифицира пациентите с повишен сърдечно-съдов риск.

Ехокардиографията е по-чувствителна в детекцията на левокамерната хипертрофия, но и по-скъпа. Тя може да бъде извършена при пациенти, при които има силно съмнение за наличието на левокамерна хипертрофия, и може да бъде особено полезна при мъже над 50-годишна възраст, при които вероятността е повишена.<sup>34</sup>

Стенозата на бъбречната артерия, дължаща се на атеросклероза, е често явление при по-възрастните пациенти. Скринингът за стеноза на бъбречната артерия може да бъде извършен с ядрено-магнитен резонанс, компютърна ангиография, Доплерова ехография или ренография с инхибиция на ангиотензин-конвертиращия ензим.<sup>12, 35</sup> Ядрено-магнитният резонанс и

Доплеровата ехография са предпочитани методи при пациенти с бъбречно увреждане.<sup>35</sup>

## Терапия

Терапията на резистентната хипертония се състои в оптимизиране на начина на живот, прекъсване на приема на медикаменти и вещества, които повишават артериалното налягане, терапия на подлежащите състояния (като обструктивна сънна апнея) (табл. 3), повишаване на съпричастността на пациента към терапията и фокусиране върху терапевтични възможности за постигане на прицелни стойности на артериалното налягане.<sup>1</sup>

Немедикаментозната терапия включва понижаване на телесното тегло, ограничение на приема на сол с храната [<100 mmol/24 часа (5.8 g сол за 24 часа)], понижаване на алкохолната консумация, повишаване на физическата активност и хранителен режим, богат на фибри, зеленчуци и плодове и с ниско съдържание на мазнини.<sup>1, 36</sup> Ефектите на редуцията на телесното тегло не са специално изследвани при пациенти с резистентна хипертония, но е доказано, че понижението на теглото води до понижаване на систолното и диастолното артериално налягане при пациенти с хипертония.<sup>1, 37</sup> Диетата с ниско съдържание на сол има по-благоприятни ефекти при пациенти с повишена солева чувствителност – възрастни пациенти, лица от афро-американски произход и пациенти с хронично бъбречно заболяване.<sup>37</sup>

Времето на прием на медикаментите, назначени за терапия на хипертонията, може да повлияе контрола на артериалното налягане. При пациенти с неконтролирана хипертония, приемащи 3 или повече медикаменти сутрин, назначаването на вечерен прием на един от медикаментите води до сигнификантно понижаване на 24-часовото систолно и диастолно артериално налягане. 21–37% от пациентите, които започват да приемат един от медикаментите си вечер, постигат контрол на артериалното налягане.<sup>38, 39</sup> Установена е и редуция с 10% на нощното спрямо дневното артериално налягане, което е от съществено значение предвид данните, че нощните стойности на артериалното налягане са

по-добър предиктор на сърдечно-съдовите усложнения от стойностите на 24-часовото и дневното артериално налягане.<sup>40-43</sup> В малко проучване, включващо 44 пациенти от Бразилия, присъединяването на фармацевт към екипа на първичната медицинска помощ води до по-изразено понижение на артериалното налягане, въпреки че половината от пациентите не постигат прицелни нива на артериалното налягане.<sup>44</sup> Фармацевтите влияят чрез обучение на пациента, измърване на артериалното налягане и контрол на

съпричастността на пациента към терапията. Съпричастността на пациента към терапията се повишава от 63.3% до 95.5% в края на проучването.

## Медикаментозна терапия

Медикаментозната терапия е базирана на правилно подбран диуретик – тиазиден за повечето пациенти и бримков за пациентите с понижена степен на гломерулна филтрация.<sup>10</sup> Препоръчва се комбинацията от тиазиден диуретик, калциев антагонист с прогъл-

Диуретик	Механизъм на действие	Цена	Предимства	Недостатъци	Дозов интервал
Хлорталидон	Тиазидо-подобен диуретик	Евтин, наличен като генеричен медикамент	По-добър 24-часов контрол на артериалното налягане от HCTZ. Много големи клинични проучвания потвърдиха подобрената прогноза при пациенти на терапия с хлорталидон. Лека уринарна симптоматика	Наличен в таблетки с фиксирани комбинации. Риск от хипокалиемия и хипонатриемия. Потенциален нежелан ефект върху глюкозията и липидния метаболизъм	12.5–25 mg дневно (може да се използва и 6.25 mg, но е трудно постижимо, защото изисква разделяне на таблетката на ¼)
Хидрохлоротиазид	Тиазиден диуретик	Евтин, наличен като генеричен медикамент	Наличен в множество комбинации с фиксирани дози. Леки уринарни симптоми	По-кратко действие от хлорталидон, риск за хипокалиемия и хипонатриемия. Наличие на нискодозови форми. Потенциални странични ефекти върху глюкозията и липидния метаболизъм	12.5–50 mg дневно
Буметанид	Бримков диуретик	Евтин, наличен като генеричен медикамент	Може да се използва при понижена степен на гломерулна филтрация. Понижен риск от хипонатриемия, ефективен за терапия на отоци	Кратко действие, изисква 2–3-кратно дневно дозирание за контрол на артериалното налягане	0.5–2 mg два пъти дневно
Фуросемид	Бримков диуретик	Евтин, наличен като генеричен медикамент	Може да се използва при понижена степен на гломерулна филтрация. Понижен риск от хипонатриемия, ефективен за терапия на отоци	Кратко действие, изисква 2–3-кратно дневно дозирание за контрол на артериалното налягане. Риск от хипокалиемия. Не е наличен в комбинации, не е изследван за терапия на хипертония. Натриурезата може да бъде компенсирана с повишен прием на натрий. Уринарни симптоми	20–80 mg два пъти дневно
Торасемид	Бримков диуретик	Евтин, наличен като генеричен медикамент. По-скъп от фуросемид и буметанид	По-прогължително действие, малко странични ефекти		2.5–10 mg дневно
Амилорид Триамтерен	Блокери на натриевите каналчета (индиректни минералкортикоидни рецепторни антагонисти)	Амилорид е евтин, наличен като генеричен медикамент. Триамтерен е евтин, наличен в комбинация с HCTZ като генеричен медикамент	Редуцира натриевата екскреция (понижава риска от хипокалиемия. Амилорид няма странични ефекти, свързани с половите хормони, характерни за спиронолактон	Обикновено изисква комбинация с тиазиден или бримков диуретик за оптимален ефект. Може да предизвика хипокалиемия или метаболитна ацидоза	Амилорид – 5–10 mg, разделени в един или два приема. Триамтерен – 50–100 mg, разделени веднъж или два пъти дневно
Еплеренон Спиронолактон	Алдостеронови антагонисти	Еплеренон е скъп, спиронолактон е евтин, наличен като генеричен медикамент	Редуцира калиевата екскреция (понижава риска от хипокалиемия). Има мощен благоприятен ефект при пациенти с резистентна хипертония с/без първичен алдостеронизъм. Еплеренон е по-селективен и има по-малко странични ефекти	Често се комбинира с тиазиден или бримков диуретик за максимален ефект. Странични ефекти – гинекомастия, менструални нарушения, еректилна дисфункция. Може да предизвика хиперкалиемия или метаболитна ацидоза	Spironolactone – 12.5–50 mg дневно, разделен в една или две дози. Дозите могат да бъдат по-високи (до 200 mg) при първичен алдостеронизъм. Еплеренон – 25 mg дневно до 50 mg 2x на ден
Метопролол		Евтин		Може да предизвика хипокалиемия и хиперурикемия	2.5–5 mg дневно

Табл. 4. Сравнение на диуретичните медикаменти<sup>10, 24, 28, 34, 43, 54, 79</sup>



жително действие и АСЕ-инхибитор или ангиотензин-рецепторен блокатор (АРБ).<sup>10</sup> Хлорталидон се предпочитат пред хидрохлоротиазид, особено при пациенти с резистентна хипертония (табл. 4).<sup>24</sup> Допълнителни медикаменти от 4, 5 и 6 линия могат да бъдат добавени към терапията в зависимост от индивидуалните особености на пациента, съблюдавайки препоръките на JNC VII.<sup>36</sup> Други медикаменти, които могат да бъдат взети в съображение, са минералкортикоидните антагонисти, комбинацията на алфа-блокери с бета-блокери или директни вазодилататори (хидралазин, миноксидил).<sup>10</sup>

### Диуретици

Терапията с диуретици е важен елемент на медикаментозната терапия на резистентна хипертония, тъй като хиперволемията е обичаен признак при пациентите с резистентна хипертония.<sup>19, 24, 45</sup> Хиперволемията може да е резултат от ексцесивен прием на сол, прогресивно бъбречно увреждане, задръжка на течности поради редуцията на артериалното налягане и липса на диуретик в терапията.<sup>18</sup> Диуретиците не се използват достатъчно в терапията на хипертонията<sup>37, 46</sup> поради няколко причини – нежелани метаболитни ефекти, неяснота относно максималните дози.<sup>3, 36</sup> Добавката на диуретик, повишаването на дозата му или промяната на класа диуретик се препоръчва като първа стъпка в терапията на резистентната хипертония и може да подобри контрола на артериалното налягане при около 50% от пациентите.<sup>19, 46</sup>

Хидрохлоротиазид се използва по-често в клиничната практика<sup>13</sup> от хлорталидон – тиазидо-подобен диуретик, вероятно поради по-улесненото му приложение, наличието на повече фармацевтични форми и наличността на комбинирани таблетки с фиксирани дози.<sup>37, 45, 46</sup> Хлорталидон и хидрохлоротиазид не са сравнявани по отношение на ефективността и поносимостта си в проучвания, но има повече данни за приложението на хлорталидон за превенцията на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност.<sup>45</sup> Хидрохлоротиазид обикновено се използва в дози до 25 mg дневно, но в дози над 50 mg дневно може да осигури по-ефективен контрол на налягането.<sup>36</sup> Въпреки сходното понижаване на артериалното налягане, хлорталидон осигурява по-ефективен 24-часов контрол на артериалното налягане в сравнение с хидрохлоротиазид.<sup>47</sup> Това може да бъде обяснено с разликата в продължителността на действие – 16–24 часа за хидрохлоротиазид и 48–72 часа за хлорталидон.<sup>48</sup> Хлорталидон е около 2 пъти по-могъщ от хидрохлоротиазид; така например 25 mg хидрохлоротиазид е еквивалентен на 12.5 mg хлорталидон.<sup>47, 48</sup> Хипокалиемията се посочва като проблем при терапията с хлорталидон. Кръстосано проучване не показва разлика в честотата на хипокалиемия между еквивалентни дози хидрохлоротиазид и хлорталидон.<sup>47</sup> Поради по-добрия 24-часов

контрол на артериалното налягане, хлорталидон се препоръчва за терапия на резистентната хипертония в доза 25 mg дневно.<sup>1, 10, 45, 46, 49</sup> С внимание трябва да използват тиазидните диуретици при пациенти с анамнеза за сигнификантна хипонатриемия, хипокалиемия или подагра.<sup>36</sup> Загължително е проследяването на натриевото и калиевото ниво, независимо от избора на диуретик.<sup>45</sup>

При пациентите с понижена бъбречна функция (креатининов клирънс <30–50 mL/min) тиазидните диуретици не са ефективни.<sup>1, 3</sup> При тези пациенти се препоръчва приложението на бримкови диуретици. Ако се използват кратко-действащи бримкови диуретици, като фуросемид или буметанид, те трябва да бъдат приемани поне 2 пъти дневно за осигуряване на ефективен контрол на артериалното налягане.<sup>3, 38, 50</sup>

### Алдостеронови антагонисти

Спиринолактон – алдостеронов антагонист, е важен медикамент в терапията на резистентната хипертония. Повишеното алдостероново ниво е обичайна находка при пациентите с резистентна хипертония и е свързано със затлъстяването и обструктивната сънна апнея – две много чести състояния, установявани при резистентната хипертония. Алдостероновата блокада играе важна роля в терапията на резистентната хипертония. Клинични проучвания показаха благоприятните ефекти на терапията със спиринолактон при пациенти с и без първичен хипералдостеронизъм.<sup>28</sup>

Добавката на спиринолактон в ниска доза (12.5–50 mg дневно) при рефрактерна или резистентна хипертония понижава систолното артериално налягане с 21.7–28 mmHg и диастолното артериално налягане с 8.5–13 mmHg. Това понижаване се постига независимо от наличието на първичен алдостеронизъм. Освен това, нивото на алдостерона преди началото на терапията, екскрецията на алдостерона и отношението алдостерон/ренин не са предиктори по отношение на отговора на налягането към спиринолактон.<sup>51–55</sup> Това води до засилване на препоръките за лечение на спиринолактон при резистентна хипертония,<sup>1, 9, 10, 28, 51–55</sup> дори като медикамент на 4 линия.<sup>13, 44</sup>

Терапията със спиринолактон обикновено започва в доза 25 mg дневно, въпреки че има препоръки за стартиране с доза 12.5 mg дневно при пациенти със захарен диабет, хронично бъбречно заболяване и възрастни пациенти. Терапията със спиринолактон може да бъде започната заедно с тиазиден диуретик за по-ефективен контрол на артериалното налягане и калиев баланс.<sup>13, 28, 56</sup> Пациентите на терапия с АСЕ-инхибитор или АРБ са с повишен риск за развитие на хиперкалиемия. Ако пациентите приемат допълнително калий, трябва да го прекъснат (или да го редуцират, ако приемат значително количество) при стартиране на терапия със спиринолактон. Калиевото ниво и бъбречната функция трябва да се проследяват на всеки

4 седмици след началото на лечението, с изключение на високо-рисковите групи – пациенти със захарен диабет, хронично бъбречно заболяване и възрастни пациенти, при които е необходим по-чест контрол. Титрация на дозата трябва да бъде извършвана на 4–6-седмични интервали, с регулярен контрол на калиевото ниво и бъбречната функция. Лекарта хиперкалиемия обикновено може да бъде повлияна с редукция на дозата, но при ниво на калия >5.5 mmol/L терапията със спиронолактон трябва да бъде преустановена, с възможност за рестартиране при по-ниска доза след възстановяването на калиевото ниво. Дозите на спиронолактон над 50 mg дневно са изследвани при резистентна хипертония; основание за по-високи дози има при пациенти с диагностициран първичен алдостеронизъм.<sup>54, 57, 58</sup>

Освен хипокалиемията и бъбречната недостатъчност, чувство на напрегнатост в гърдите е честа странична реакция към спиронолактон. Този ефект е дозо-зависим, с честота около 10% от хората на доза 25 mg дневно.<sup>28, 54</sup> При тези пациенти терапията може да бъде преустановена и рестартирана в по-ниска доза след отзвучаване на проблема. Други странични реакции са гинекомастията, менструалните нарушения и еректилната дисфункция.<sup>54, 58</sup>

Амилорид, индиректен алдостеронов антагонист с по-добра поносимост поради липсата на антиандроногенно действие, е изследван в проучвания за резистентна хипертония. Едно малко проучване установи, че при пациенти с неконтролирана хипертония добавката на 2.5 mg амилорид дневно понижава систолното артериално налягане с 31 mmHg и диастолното артериално налягане с 15 mmHg.<sup>59</sup> Друго изследване показва, че 10 mg амилорид дневно е еквивалентен на 25 mg спиронолактон дневно по отношение на редукцията на артериалното налягане.<sup>60</sup> Препоръчва се изборът на спиронолактон, освен в случаите на непоносимост към него. Ако се прилага амилорид, трябва да се контролира калиевото ниво и бъбречната функция, както и при спиронолактон.

Еплеренон – по-селективен алдостеронов антагонист, е ефективен в терапията на хипертонията, но приложението му при резистентна хипертония не е проучвано.<sup>10, 13</sup> Той може да бъде прилаган при пациенти с непоносимост към спиронолактон, особено при пациенти със странични ефекти, свързани с половите хормони – чувствителност на гърдите, гинекомастия, еректилна дисфункция, менструални нарушения.<sup>24</sup>

### Блокери на ренин-ангиотензиновата система

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) също имат дълга история на приложение в терапията на хипертонията и са особено препоръчителни при пациенти с диабет, сърдечна недостатъчност, пост-миокарден инфаркт, хронично бъбречно заболяване, висок коронарен риск и превенция на рекурентния инсулт.<sup>36, 61</sup>

Ангиотензин-рецепторните блокери (АРБ) са алтернатива за пациентите с непоносимост към АСЕ-инхибитори. Проучванията, изследващи комбинацията с АСЕ-инхибитори и АРБ в терапията на хипертонията, показаха подобрене в сравнение с монотерапията, но в повечето от тези проучвания не е използвана максималната доза на медикамента в монотерапия.<sup>1</sup> Освен това, комбинацията АСЕ-инхибитор/АРБ не е толкова ефективна, колкото комбинацията АРБ/калциев антагонист.<sup>62</sup> Нови проучвания показаха възможност за повишение на честотата на нежелан бъбречен изход при комбинацията АСЕ-инхибитор/АРБ без подобрене на останалите клинични изходи.<sup>63, 64</sup> Следователно, комбинацията АСЕ-инхибитор/АРБ не се препоръчва при повечето пациенти.<sup>1, 50, 65</sup> Дозата на АСЕ-инхибитора и АРБ може да бъде повишена до максималната препоръчителна доза, докато нивото на креатинина не се повиши с повече от 35% над изходното и не настъпи развитие на хиперкалиемия.<sup>36</sup> При някои пациенти се наблюдава леко повишение на нивото на калия (0.4 до 0.6 mmol/dL).<sup>66</sup>

### Калциеви антагонисти

Калциевите антагонисти биват дихидропиридинови (амлодипин, фелодипин, никардипин, нифедипин, низолдипин) и недихидропиридинови (дилтиазем, верапамил). И двете групи калциеви антагонисти се препоръчват за начална терапия на хипертонията от JNC VII.<sup>36</sup> Дихидропиридиновите калциеви антагонисти се свързват с по-голям афинитет към рецепторите на кръвоносните съдове в сравнение с недихидропиридиновите калциеви антагонисти, които имат еднъкъв афинитет към съдовете и сърдечните рецептори.<sup>67</sup>

В дозите, използвани в клиничната практика, недихидропиридиновите калциеви антагонисти могат да понижат проводимостта и контрактилитета на миокарда.<sup>67</sup> Калциевите антагонисти се препоръчват като елемент от тройната комбинирана терапия, която включва тиазиден диуретик и АСЕ-инхибитор или АРБ въз основа на допълващите им се механизми на действие.<sup>1, 50</sup> Обичайни странични ефекти на калциевите антагонисти са констипацията и отоците, които обикновено не се повлияват от терапията с диуретици.<sup>46</sup>

### Бета-блокери и алфа-блокери

Бета-блокерите отдавна се използват за терапията на хипертонията и се препоръчват особено при пациенти с повишен сърдечно-съдов риск, сърдечна недостатъчност, след миокарден инфаркт и захарен диабет.<sup>36</sup> Маскирането на хипогликемията бе използвано като съображение за приложението на бета-блокерите при захарен диабет, но един обзор не потвърди, че бета<sub>1</sub>-селективните блокери маскират хипогликемията, утължават хипогликемията или повлияват неблагоприятно глюкозния метаболизъм.<sup>68</sup> Бета-блокерите имат като страничен ефект повишение на периферните отоци. Това е причината някои експер-

ти да препоръчат приложението на бета-блокери в комбинация с алфа-блокери, макар и не като терапия на първи избор.<sup>1, 3, 13, 49</sup> Това отчасти се дължи на сигнификантното повишение на сърдечно-съдовите инциденти и хоспитализацията при терапия с доксамосин в сравнение с клорталидон, наблюдавана в проучването ALLHAT, която доведе до преждевременно приключване на рамото с доксамосин.<sup>69</sup> Следователно, алфа-блокерите могат да бъдат логичен избор при пациенти със симптоми от страна на пикочните пътища. Особено внимание трябва да бъде отделено на проследяването за ортостатична хипертония при приложение на алфа-блокери.

### Комбинирана терапия

Тиазидните диуретици могат да бъдат използвани сигурно и ефективно в комбинация с почти всички класове антихипертензивни медикаменти.<sup>24</sup> Препоръчва се тройна комбинация, включваща тиазиден диуретик, калциев антагонист и АСЕ-инхибитор/АРБ.<sup>24, 28</sup> Тази тройна комбинация не е проучена много детайлно, но тиазидните диуретици в комбинация с повечето класове медикаменти имат по-висока ефективност в контрола на артериалното налягане в сравнение с комбинациите, които не съдържат диуретик.<sup>24</sup>

Нито един комбиниран режим не е доказано по-добър от останалите в терапията на резистентната хипертония. Препоръчва се обаче прилагането на някои принципи при избора на комбинирана терапия. Пациентите трябва да бъдат лекувани с антихипертензивни медикаменти по индикации.<sup>36</sup> Пациентите трябва да бъдат изследвани по отношение на подлежащия механизъм на хипертонията (ренин-зависим, алдостерон-зависим, хемодинамично-зависим) – комплексен и труден процес.<sup>14, 70</sup> По-практична е оценката на настоящия медикаментозен режим на пациента и терапевтичния отговор към него, тъй като пациентите с резистентна хипертония вече приемат няколко медикамента. Пациентите с частичен отговор към някои медикаменти могат да имат полза от повишение на дозата на медикамента или добавяне на втори медикамент с комплементарен механизъм на действие.<sup>13</sup> Замяната на един медикамент с друг е потенциална възможност за действие, но обикновено се предпочита добавянето на допълнителен медикамент,<sup>13</sup> тъй като комплементарният механизъм на действие подобрява общата ефективност на терапевтичния режим.

При необходимост от добавяне на медикамент към комбинирана терапия, вече включваща диуретик, се препоръчва добавката на калциев антагонист, АСЕ-инхибитор или АРБ към комбинацията алфа-блокери/бета-блокери пред чистата бета-блокада<sup>3, 71</sup> и централно действащи медикаменти (клонидин, метилдопа) или директни вазодилататори (миноксидил, хидралазин), въпреки че приложението на последните два класа

медикаменти е ограничено от поносимостта на пациентите и честото дозиране.<sup>24</sup> Комбинацията алфа-блокери/бета-блокери, чрез приложение на един медикамент (карведилол, лабеталол) или два медикамента, предлага допълнителни благоприятни ефекти, особено при пациенти, които не успяват да постигнат целевото ниво на артериалното налягане с помощта на комбинация диуретик/АСЕ-инхибитор.<sup>71</sup> В резултат на мощната вазодилатация под действието на директните вазодилататори, бета-блокерите и бримковите диуретици обикновено са необходими за преодоляване съответно на рефлекторната тахикардия и задръжката на течности. Ако пациентите се нуждаят от тези медикаменти за контрол на артериалното налягане, в терапията трябва да бъдат включени специалисти по лечение на хипертония.<sup>1, 13, 49, 72</sup>

Комбинациите с фиксирани дози в една таблетка повишават съпричастността на пациента в сравнение с еквивалентна терапия с двата медикамента в отделни таблетки.<sup>73</sup> Малко проучвания обаче сравняват ефективността на комбинираната таблетка в сравнение с приема на медикаментите в отделни таблетки.<sup>74</sup> За съжаление повечето комбинации в една таблетка във фиксирани дози не използват максимални дози на включените медикаменти,<sup>74</sup> въпреки че много медикаменти изискват максимална доза в монотерапия.

### Други медикаменти

Ендотелин-рецепторните антагонисти са нов клас антихипертензивни медикаменти, които се проучват в момента.

Дарусентан – селективен ендотелин-рецепторен антагонист, в момента е в процес на проучване и все още не е одобрен за клинично приложение, но показва дозо-зависимо поддържане на понижението на артериалното налягане в проучвания от фаза II.<sup>75</sup> Дарусентан е селективен антагонист на тип А ендотелиновите рецептори, активацията на които води до вазоконстрикция и пролиферация на съдовата гладка мускулатура.<sup>75</sup> Макар и все още непотвърдени, очаква се медикаментозните му взаимодействия да са минимални въз основа на профила му на елиминиране.<sup>76</sup> В дози над 300 mg дневно дарусентан значимо понижава систолното и диастолното артериално налягане за повече от 24 часа при амбулаторно мониториране. Не е наблюдавана обаче статистически сигнификантна разлика между групите по отношение на пациентите, постигнали прицелните стойности на артериалното налягане (въпреки че се наблюдава благоприятна тенденция за дарусентан).<sup>75</sup> Главоболието и отоците са най-честите нежелани ефекти на дарусентан.<sup>75</sup> Потенциалните странични ефекти на ендотелин-рецепторните антагонисти (тератогенност, хепатотоксичност) ограничават приложението им като медикаменти на първа линия, но същото проучване<sup>75</sup> показва благоприятен ефект на дарусентан в терапията на резистентната



хипертония. Трябва да се отбележи, че в това 10-сегмично проучване не е наблюдавана сигнификантна хепатотоксичност.<sup>75</sup>

За пациентите с резистентна към антихипертензивната терапия хипертония след проучване на вторичните причини за хипертонията може да се има предвид електростимулация на каротидния синус с помощта на имплантируеми устройства. Едно проучване показва, че това води до понижаване на систолното артериално налягане с 22–24 mmHg.<sup>77</sup>

## Заклучение

Резистентната хипертония трябва да бъде разграничена от неконтролираната хипертония, дължаща се на липса на съпричастност към терапията, субоптимално лечение или псевдорезистентност. Резистентната хипертония може да бъде диагностицирана въз ос-

нова на изчерпателна анамнеза, амбулаторно измерване на 24-часовото артериално налягане и диагностични тестове за установяване на увреждания на крайните органи. След поставянето на диагнозата резистентна хипертония, важно е да се установят вторичните етиологични причини за развитието ѝ.

Терапията на вторичната хипертония включва немедикаментозни (понижение на телесното тегло, физически упражнения, ограничение на приема на сол) и медикаментозни подходи. Установяването и повлияването на вторичните етиологични причини е от изключително значение. Медикаментозното лечение започва с диуретик, а в последствие се добавят и комбинирани терапевтични стратегии, подходящи за индивидуалния пациент. Насочването към специалист по лечение на хипертонията е целесъобразно при невъзможност за постигане на целевите стойности на артериалното налягане.

## Книзопис

1. 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. *Circulation* 2008; 117(25):e510–e526.
2. Epstein M. Resistant hypertension: prevalence and evolving concepts. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9 (1 Suppl 1):2–6.
3. Moser M, Setaro JF. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355(4):385–392.
4. Cuspidi C, Macca G, Sampeiri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19(11):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(11):1422–1428.
6. Erdine S, Arat-Ozkan A. Resistant Hypertension. *Blood Press* 2003; 12(5–6):347–348.
7. Calhoun DA, Nishikaza MK, Zaman A, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40(6):892–896.
8. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama M, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008; 168(11):1159–1164.
9. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(3):239–244.
10. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9(1 Suppl 1):19–24.
11. Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* 2001; 14(12):1263–1269.
12. Park J, Campese V. Clinical characteristics of resistant hypertension: the importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9(1 Suppl 1):7–12.
13. Trewet CLB, Ernst ME. Resistant hypertension: identifying causes and optimizing treatment recommendations. *Southern Med J* 2008; 101(2):166–173.
14. Vidt DG. Pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Minerva Med* 2003; 94(4):201–214.
15. Pickering TG. Arterial stiffness as a cause of resistant hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9(5):390–395.
16. Muxfeldt ES, Bloch KV, da Rocha Nogueira A, Salles GH. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens* 2005; 18(12):1534–1540.
17. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41[part 2]:625–633.
18. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005; 23(8):1441–1444.
19. Hall WD. Resistant hypertension, secondary hypertension, and hypertensive crises. *Cardiol Clin* 2002(2); 20:281–289.
20. Cadaval Goncalves S, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007; 132(6):1858–1862.
21. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131(2):453–459.
22. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004; 125(1):112–117.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.