

## Prevalence a klinická charakteristika rezistentní hypertenze ve specializovaném centru\*

Tomáš Pikus, Jiří Widimský jr., Tomáš Zelinka, Jan Rosa, Branislav Štrauch, Ondřej Petrák, Robert Holaj

Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Pikus T, Widimský J jr., Zelinka T, Rosa J, Štrauch B, Petrák O, Holaj R (Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika). **Prevalence a klinická charakteristika rezistentní hypertenze ve specializovaném centru.** *Cor Vasa* 2007;49(10):351–354.

**Cíl práce:** Zjistit prevalenci a klinickou charakteristiku rezistentní hypertenze ve skupině nemocných vyšetřených v Centru pro hypertenzi.

**Metody:** Vyšetřili jsme skupinu 620 osob (průměrný věk  $55 \pm 10$  roků) s arteriální hypertenzí, kteří byli odesláni do Centra pro hypertenzi v průběhu let 2005–2006 za účelem posouzení možné sekundární etiologie hypertenze. U všech nemocných bylo za hospitalizace provedeno komplexní diagnostické vyšetření včetně vybraných hormonálních parametrů, 24hodinového monitorování krevního tlaku a zobrazovacích metod. Rezistentní hypertenzi jsme definovali (po vyloučení sekundárních forem) následujícím způsobem: klinický krevní tlak u lékaře 140/90 mm Hg a vyšší za předpokladu užívání nejméně trojkombinace antihypertenziv, včetně diuretik, nebo krevní tlak v domácím prostředí 135/85 mm Hg a vyšší za předpokladu užívání nejméně trojkombinace antihypertenziv, včetně diuretik, nebo průměrný krevní tlak při 24hodinovém monitorování TK 130/80 mm Hg a vyšší za předpokladu užívání nejméně trojkombinace antihypertenziv včetně diuretik.

**Výsledky:** Rezistentní hypertenze byla po vyloučení možnosti sekundární etiologie zjištěna u 61 osob, tj. 10% prevalence. Průměrná délka trvání hypertenze činila  $16 \pm 9$  roků a klinický krevní tlak při vstupním vyšetření činil  $188 \pm 27/104 \pm 18$  mm Hg. Normální body mass index byl nalezen jen u 15 % osob, ve zbývajících případech se jednalo o nadváhu (25 %) a obezitu (60 %). Diabetes mellitus se vyskytoval u 21 nemocných (38 %) a kritéria metabolického syndromu splňovalo 22 (40 %) osob; 84 % pacientů užívalo čtyřkombinaci antihypertenziv. Průměrná hodnota sérového kreatininu byla  $93 \pm 29$   $\mu\text{mol/l}$ , plazmatické reninové aktivity  $1,5 \pm 1,9$  ng/ml/hod. a plazmatického aldosteronu  $153 \pm 123$  pg/ml. Výskyt poškození kardiovaskulárních cílových orgánů byl následující: aterosenní změny karotid 59 %, koncentrická remodelace levé komory ve 38 %, a hypertrofie levé komory ve 41 % vyšetřených pacientů.

**Závěr:** Naše studie prokázala že rezistentní hypertenze není v klinické praxi vzácná a můžeme se s ní setkat i u nemocných užívajících kombinaci léčby antihypertenziv složenou z více než pěti různých tříd. U nemocných s rezistencí na léčbu jsme zjistili vysoký výskyt obezity, metabolického syndromu, diabetes mellitus a poškození cílových orgánů.

**Klíčová slova:** Hypertenze – Rezistence na léčbu – Prevalence – Klinická charakteristika

Pikus T, Widimský J Jr., Zelinka T, Rosa J, Štrauch B, Petrák O, Holaj R (Hypertension Center, Department of Internal Medicine III, General University Hospital and Charles University School of Medicine 1, Prague, Czech Republic). **Prevalence and clinical characteristics of resistant hypertension in a specialist center.** *Cor Vasa* 2007;49(10):351–354.

**Aim of study:** To determine the prevalence and clinical characteristics of resistant hypertension in a group of patients examined in a hypertension center.

**Methods:** We examined a series of 620 individuals (mean age,  $55 \pm 10$  years) with arterial hypertension referred to our Hypertension Center over the years 2005–2006 in an effort to assess the possibility of a secondary etiology of the hypertension. During hospitalization, all patients had a thorough diagnostic assessment including determination of selected hormonal parameters, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, and use of imaging techniques. Resistant hypertension was defined (after ruling out secondary forms) as follows: clinical blood pressure in the physician's office of 140/90 mmHg and higher while using at least a triple combination of antihypertensive drugs including diuretics, or a self-measured blood pressure of 135/85 mmHg and higher while using at least a triple combination of antihypertensive drugs including diuretics, or a mean blood pressure, as measured by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, of 130/80 mmHg and higher while using at least a triple combination of antihypertensive drugs including diuretics.

**Results:** Upon excluding the possibility of a secondary etiology, resistant hypertension was diagnosed in 61 individuals (a prevalence of 10%). Mean duration of hypertension was  $16 \pm 9$  years and baseline clinical blood pressure was  $188 \pm 27/104 \pm 18$  mmHg. A normal body mass index was determined in only 15% of individuals, with the remaining patients being overweight (25%) and obese (60%). Diabetes mellitus was present in 21 patients (38%), with metabolic

\*Tato práce byla podpořena grantem VZ MSM 0021620817.

syndrome criteria met by 22 (40%) individuals; 84% of the patients were taking combinations of four or more antihypertensives. Mean values of serum creatinine were  $93 \pm 29 \mu\text{mol/L}$ , plasma renin activity  $1.5 \pm 1.9 \text{ ng/ml/h}$ , and plasma aldosterone  $153 \pm 123 \text{ pg/ml}$ . The incidence of cardiovascular target organ damage was as follows: carotid atherogenic lesions were documented in 59%, concentric left ventricular remodeling in 38%, and left ventricular hypertrophy in 41% of examined patients.

**Conclusion:** Our study has demonstrated that resistant hypertension is not rare in clinical practice and can also be encountered in patients with combination therapy comprising antihypertensive drugs of more than five different classes. Non-responders were shown to have a high incidence of obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and target organ damage.

**Key words:** Hypertension – Resistance to therapy – Prevalence – Clinical characteristics

**Adresa:** prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc., III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, U nemocnice 1, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: jwid@lf1.cuni.cz

## ÚVOD

Rezistentní hypertenze je definována jako stav, kdy i přes užívání alespoň trojkombinace antihypertenziv (včetně diuretik) jsou hodnoty krevního tlaku  $140/90 \text{ mm Hg}$  nebo vyšší. U starších hypertoniků s izolovanou systolickou hypertenzí je rezistence na léčbu definována jako přetrvávání systolického krevního tlaku  $140 \text{ mm Hg}$  a více, navzdory podávání trojkombinace léků s využitím diuretik. Předpokladem splnění kritérií rezistentní hypertenze je samozřejmě vyloučení sekundárních forem hypertenze.

Rezistentní hypertenze je často opomíjeným, avšak stále se vyskytujícím fenoménem.<sup>(1)</sup> Přes existenci sedmi tříd různých antihypertenzních látek a vývoj některých dalších léků<sup>(2)</sup> se setkáváme v klinické praxi stále s nemocnými, u kterých nejsme schopni ani při použití pěti až sedmi různých kombinací vysokých dávek antihypertenziv (včetně diuretik) snížit krevní tlak do normálního rozmezí.

V literatuře se setkáváme s velmi rozdílnými údaji o prevalenci rezistentní hypertenze,<sup>(3,4)</sup> které oscilují mezi 3–50 %! Je velmi pravděpodobné, že tyto rozdíly mohou být způsobeny výběrem zkoumané populace, resp. charakterem daného pracoviště (např. ambulantní nespecializovaná praxe, interní, kardiologická, nefrologická ambulance, specializovaná centra pro hypertenzi atd.).

V literatuře existuje překvapivě málo reprezentativních údajů týkajících se prevalence rezistentní hypertenze na větších souborech pacientů.<sup>(5)</sup> Proto jsme provedli bližší analýzu pacientů přijímaných do Centra pro hypertenzi za účelem posouzení prevalence a klinické charakteristiky nemocných s arteriální hypertenzí rezistentních na léčbu.

## METODIKA

V průběhu dvou let jsme vyšetřili konsekutivně 620 nemocných se středně těžkou až těžkou arteriální hypertenzí (průměrného věku  $55 \pm 10$  roků), kteří byli odesláni do Centra pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze s podezřením na sekundární hypertenzi. Důvodem vyšetření byla těžká hypertenze nebo laboratorní či morfologické odchylky, poukazující na možnost sekundární hypertenze. U všech osob bylo provedeno komplexní diagnostické vyšetření včetně vybraných hormonálních parametrů, 24hodinového monitorování krevního tlaku a zobrazovacích metod.

Rezistentní hypertenzi jsme definovali po vyloučení sekundární hypertenze následujícím způsobem:

1. krevní tlak u lékaře (klinický krevní tlak/TK/)  $140/90 \text{ mm Hg}$  a vyšší za předpokladu užívání nejméně trojkombinace antihypertenziv včetně diuretik anebo
2. krevní tlak v domácím prostředí  $135/85 \text{ mm Hg}$  a vyšší za předpokladu užívání nejméně trojkombinace antihypertenziv včetně diuretik anebo
3. průměrný krevní tlak při 24hodinovém monitorování TK  $130/80 \text{ mm Hg}$  a vyšší za předpokladu užívání nejméně trojkombinace antihypertenziv včetně diuretik.

U všech osob bylo navíc provedeno echokardiografické vyšetření a sonografické vyšetření karotických tepen. Hypertrofie levé komory srdeční byla diagnostikována v případě indexu hmotnosti levé komory srdeční  $> 130 \text{ g/m}^2$  u mužů a  $> 115 \text{ g/m}^2$  u žen.<sup>(6)</sup> Koncentrická remodelace byla definována jako relativní tloušťka stěn levé komory (RWT) nad 45.<sup>(7)</sup> Za aterogenní změny karotid jsme považovali nález intimomediální tloušťky nad  $0,9 \text{ mm}$ .<sup>(8)</sup>

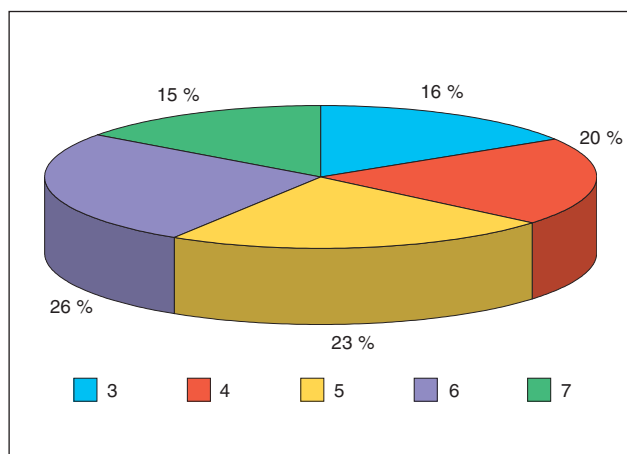
## VÝSLEDKY

Základní klinická charakteristika sledovaných osob je shrnuta v *tabulce I*.

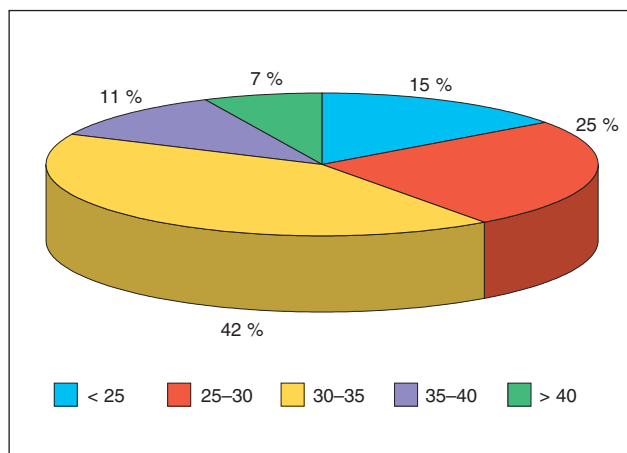
**Tabulka I**  
Klinická charakteristika vyšetřených osob s rezistentní hypertenzí

Rezistentní hypertenze-parametr	
Počet pacientů	61
Věk (roky)	$55 \pm 10$
Znamé trvání hypertenze (roky)	$16 \pm 9$
Klinický krevní tlak (mm Hg)	$188 \pm 28/104 \pm 18$
Body mass index (BMI)	$30,9 \pm 5,1$
Plazmatický kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	$93,3 \pm 29$
Plazmatický cholesterol (mmol/l)	$5,3 \pm 1,2$
HDL-cholesterol (mmol/l)	$1,3 \pm 0,4$
Plazmatické triglyceridy (mmol/l)	$1,8 \pm 0,9$
Glykemie (mmol/l)	$5,3 \pm 1,4$
Plazmatická reninová aktivita (ng/ml/hod.)	$1,51 \pm 1,9$
Plazmatický aldosteron (pg/ml)	$153 \pm 123$

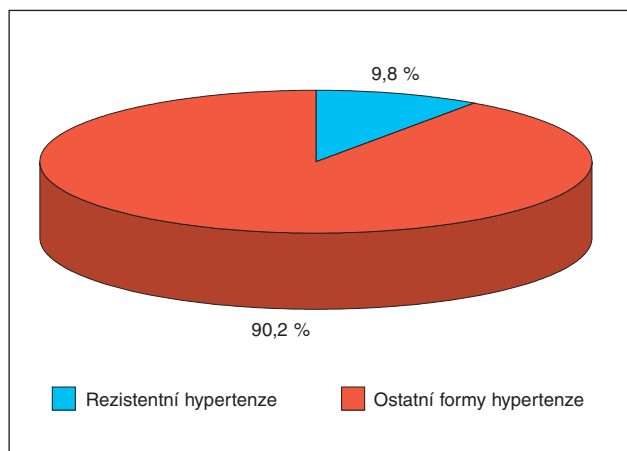
Průměrná známá délka trvání hypertenze činila  $16 \pm 9$  roků a klinický krevní tlak při vstupním vyšetření činil  $188 \pm 27/104 \pm 18 \text{ mm Hg}$ ; 84 % pacientů užívalo čtyř- a vícekombinaci antihypertenziv.



Obr. 1 Počet užívaných antihypertenziv



Obr. 2 Hodnoty BMI u rezistentní hypertenze



Obr. 3 Prevalence rezistentní hypertenze v našem souboru pacientů

Sumarizace kombinační léčby je uvedena na *obrázku 1*. Průměrná hodnota sérového kreatininu byla  $93 \pm 29 \mu\text{mol/l}$ , plazmatické reninové aktivity  $1,5 \pm 1,9 \text{ ng/ml/hod.}$  a plazmatického aldosteronu  $153 \pm 123 \text{ pg/ml}$ .

Ze všech 61 jedinců jen 9 (15 %) mělo body mass index (BMI) pod 25. BMI mezi 25 a 30 mělo 15 (25 %) osob, BMI mezi 30 a 35 pak 26 (43 %) pacientů, BMI mezi 35 a 40 mělo 7 (11 %) osob a BMI nad 40 mělo

4 (7 %), *obrázek 2*. Diabetes mellitus se vyskytoval u 22 osob (36 %); kritéria metabolického syndromu splňovalo 22 (36 %) osob.

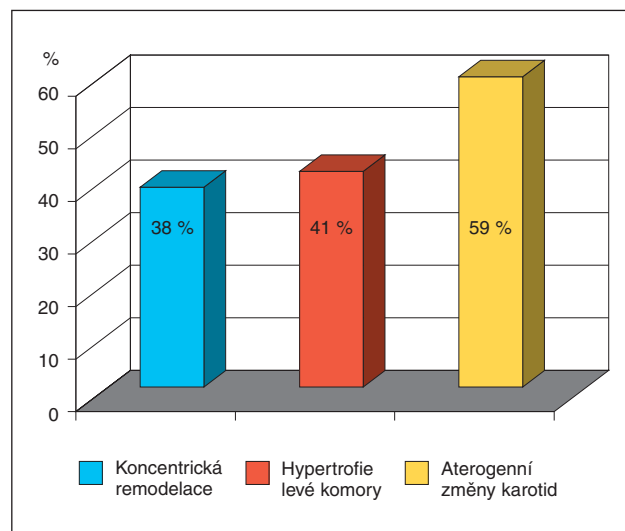
Ve vzorku preselektovaných 620 těžkých hypertoniků jsme zjistili skutečnou rezistentní hypertenzi u 61 jedinců, 30 mužů a 31 žen ve věku  $56 \pm 10$  roků. Prevalence rezistentní hypertenze v našem vzorku hypertoniků tedy činila 10 %, *obrázek 3*.

Výskyt poškození kardiovaskulárních (KV) cílových orgánů byl následující: aterosenní změny karotid 59 %, koncentrická remodelace levé komory ve 38 % a hypertrofie levé komory ve 41 % z počtu vyšetřených pacientů.

## DISKUSE

Naše analýza ukázala, že rezistentní hypertenze není vzácná a její prevalence se ve specializovaném centru pohybovala kolem 10 %. Naše výsledky jsou velmi blízké závěrům práce jiných autorů, pracujících rovněž ve specializovaném hypertenzním centru/ambulanci, kteří našli 9% prevalenci rezistentní hypertenze.<sup>(9)</sup> Skutečně rezistentní hypertenze by měla být diagnostikována až po vyloučení možné sekundární etiologie hypertenze, při podávání alespoň trojkombinace antihypertenziv, včetně diuretik, a za předpokladu dobré compliance. Tyto předpoklady byly naplněny, neboť 91 % pacientů v naší studii užívalo kombinaci nejméně čtyř antihypertenziv včetně diuretik; vzácností nebyli ani nemocní léčení kombinací 6 či 7 různých látek. Zbýlých 9 procent bylo léčeno trojkombinací antihypertenzních látek včetně diuretika. Možnost sekundární etiologie hypertenze jako příčina rezistence byla vyloučena komplexním diagnostickým vyšetřením během hospitalizace.

Ve většině případů se jednalo o nedostatečně kontrolovaný jak systolický tak i diastolický krevní tlak. V menšině případů se jednalo o rezistenci na léčbu u izolované systolické hypertenze. Nejistili jsme v našem souboru žádného pacienta, který by měl normální hodnoty systoly při nedostatečně kontrolovaném diastolickém krevním tlaku. Tyto údaje korespondují s výsledky metaanalýz mortalitních studií<sup>(10)</sup> a velkých epidemiologických studií,<sup>(11)</sup> ve kterých by-



Obr. 4 Výskyt poškození cílových orgánů

la jednoznačně prokázána obtížnost terapeutického ovlivnění systolického krevního tlaku oproti normalizaci diastolického TK. Podle našich výsledků se zdá, že u nemocných s rezistentní hypertenzí jsou relativně časté zvýšené hodnoty BMI, zvýšený výskyt diabetu a metabolického syndromu. Abnormální BMI byl zjištěn v 85 % případů, což velmi dobře koresponduje novějším údajům.<sup>(12)</sup> Zdá se, že obezita samotná komplexním způsobem přispívá k udržování vysokého krevního tlaku.<sup>(13)</sup> Úprava hypertenze u obézních osob je komplikována horší odpovědí na léčbu a zvýšenou potřebou kombinace různých antihypertenziv.<sup>(13)</sup> V rozsáhlé studii zahrnující více než 45 000 hypertoniků sledovaných praktickými lékaři bylo přesvědčivě prokázáno, že kompenzace hypertenze je u obézních osob významně horší ve srovnání s pacienty s normální tělesnou hmotností.<sup>(14)</sup>

Rovněž častost výskytu diabetes mellitus v našem souboru není překvapující, protože vysoký krevní tlak, který je u pacientů s diabetes mellitus, je 2–3krát vyšší než u osob bez diabetu.<sup>(15)</sup> Je známo, že normalizace krevního tlaku u diabetiků je klíčovým terapeutickým opatřením významně ovlivňujícím další prognózu nemocných. Rezistence na léčbu (u diabetiků definována jako TK nad 130/80 mm Hg) představuje tedy u těchto nemocných velmi negativní klinický parametr.

Těžká arteriální hypertenze/rezistence na anti-hypertenzní léčbu dále zvyšuje kardiovaskulární riziko,<sup>(16)</sup> k čemuž může přispívat i relativně časté poškození cílových orgánů v našem souboru. V některých případech rezistentních hypertenzí jsme pozorovali až maligní charakter hypertenze s opakovanými cévními mozkovými příhodami a progredujícím renálním selháním.

Ve snaze minimalizovat výskyt poškození cílových orgánů by komplexní terapeutická intervence měla být co nejčasnější.

## LITERATURA

1. Widimský J jr. Rezistentní hypertenze – nepříliš častý, avšak stále existující problém. *Cor Vasa* 2002;44:265–6.

2. Widimský J jr. Nové léčebné možnosti blokády systému renin-angiotenzin-aldosteron u hypertenze. Kapitola ve Sborníku přednášek z V. ročníku symposia Arteriální hypertenze, současné klinické trendy. Praha: Triton, 2007:183–9.
3. Vidt DG. Contributing factors in resistant hypertension. *Postgrad Med* 2000;107:57–65.
4. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005; 23:1441–4.
5. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005;18:619–26.
6. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994;23:600–6.
7. Linhart A, Paleček T, Aschermann M. Echokardiografie pro praxi. Praha: Audioscan, 2002:1–245.
8. Pignolli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399–406.
9. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991;151:1786–92.
10. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002;8:1461–4.
11. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *New Engl J Med* 2001;345:479–86.
12. Narkiewicz K. Obesity and hypertension: the issue is more complex than we thought. *Nephrol Dial Transpl* 2006;21:264–7.
13. Chrostowska M, Szczech R, Narkiewicz K. Antihypertensive therapy in obese hypertensive patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:487–92.
14. Bramlage P, Pittrow, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* 2004; 17:904–10.
15. Widimský J jr. Léčba hypertenze u diabetes mellitus. *Medicina po promoci* 2004;5: 24–7.
16. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003;21:1011–53.

Došlo do redakce 23. 4. 2007

Přijato po úpravách 16. 7. 2007