

A REZISZTENS HYPERTONIÁK MODERN KEZELÉSE

Dr. Barna István

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: *A hypertoniás betegek kezelésének célja, hogy meggátoljuk vagy lassítsuk a hypertonia okozta célszervkárosodások, illetve a szövődmények kialakulását, ezáltal meghosszabbítsuk az egészségben eltöltött élettartamot, csökkentsük a mortalitást, és javítsuk az életminőséget. Rezisztens – azaz az átlagos terápiára nem válaszoló – a hypertonia, ha az előírt életmódváltoztatás és legalább 3 különböző hatóanyag (egyikük diuretikum) ellenére 3 hónap alatt a szisztolés/diasztolés célvérnyomás nem érhető el. Valódi terápiarezisztens a hypertonia akkor állapítható meg, ha kizártuk a pszeudorezisztenciát és a szekunder hypertoniákat. Pszeudorezisztens hypertonia – nem valódi, a kezelésre nem reagáló állapot- okai közt a vérnyomásmérés pontatlanságából, az életmódbeli sajátosságokból, gyógyszerelésből adódó pszeudorezisztencia, valamint az életkor, az obesitas és a beteggyüttműködés hiánya állhat. Szekunder hypertonia okozta terápiarezisztencia hátterében leggyakrabban a primer aldosteronizmus, a Cushing-szindróma, az obstruktív alvási apnoe szindróma, és renovascularis hypertonia állhat. Ezek ellátásában a háttér pontos feltárása és annak célzott kezelése az elsődleges. Miután kizártuk a pszeudorezisztencia és szekunder hypertonia okait a nem-gyógyszeres és gyógyszeres kezelés alapelveit alkalmazzuk. A valódi terápiarezisztens hypertonia kezelését RAS gátlóval, kalciumcsatorna blokkolóval és diuretikum adásával kezdjük, és ezután építjük fel a mineralokortikoid receptor antagonistá, értágító és centrálisan ható szereket.*

Kulcsszavak: *terápiarezisztens hypertonia, hypertonia irányelvek, nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelés*

Barna I.: MODERN TREATMENT OF RESISTANT HYPERTENSION

SUMMARY: *The aim of the treatment of hypertensive patients is to prevent or slow down the development of target organ damage and complications caused by hypertension, thereby extending the lifespan spent in good health, reducing mortality and improving the quality of life. Hypertension is resistant – i.e. unresponsive to average therapy – if the target systolic/diastolic blood pressure cannot be reached within 3 months despite prescribed lifestyle changes and at least 3 different active substances (one of them a diuretic). True therapy-resistant hypertension can be established if pseudo resistance and/or secondary hypertension have been ruled out. The causes of pseudo resistant hypertension – a condition that is not real and does not respond to treatment – include the inaccuracy of blood pressure measurement, pseudoresistance due to lifestyle characteristics, medication, as well as age, obesity and lack of patient cooperation. Primary aldosteronism, Cushing's syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, and renovascular hypertension are the most common causes of resistance to therapy caused by secondary hypertension. In its treatment, the precise exploration of the background and its targeted treatment are primary. After ruling out the causes of pseudo resistance and secondary hypertension, we apply the principles of non-pharmacological and pharmaceutical treatment. Treatment of resistant hypertension with real therapy begins with RAS inhibitors, calcium channel blockers and diuretics, and then mineralocorticoid antagonist, vasodilators and centrally acting agents are added.*

Keywords: *therapy resistant hypertension, hypertension guidelines, non-pharmacological and pharmacological treatment*

Magy Belorv Arch 2024; 77: 145–153.

Levelező szerző: Dr. Barna István

Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

E-mail: barpis@gmail.com, barna.istvan@semmelweis.hu

DOI: 10.59063/mba.2024.77.3.2

Bevezetés

A Magyar Hypertonia Társaság regisztere alapján a népbetegségnek számító hipertóniában szenvedő betegek száma hazánkban meghaladja a 3,3 milliót. Az 55 év alatti férfiakban nagyobb a hipertonia prevalenciája, mint a nőkben; 55–64 év között a két nem egyenlően érintett, 65 év felett pedig a nőknél gyakoribb az előfordulása. Normál testtömeg esetén 23–24%, túlsúly esetén 48–50%, elhízottaknál 60–70%-os a hipertonia előfordulási aránya. Hypertóniások között a diabetes gyakorisága meghaladhatja a 30%-ot, ugyanakkor a hipertonia 1-es típusú diabeteses betegekben 20–30%-os, 2-es típusú diabetesesekben 40–50%-os gyakoriságú.^{1,2}

A lezárult nagy nemzetközi vizsgálatok eredményeképpen 2023 júniusában megjelent az Európai Hypertonia Társaság legújabb irányelve a magasvérnyomás betegség diagnózisáról és kezeléséről.³

Terápiarezisztens hipertonia (TRH) meghatározása, gyakorisága

A vérnyomásértékek osztályozása során normális és emelkedett kategóriát különböztetünk meg. A hipertóniás betegek kezelésének célja, hogy meggátoljuk vagy lassítsuk a hipertonia okozta célszervkárosodások, illetve szövödmények kialakulását, ezáltal meghosszabbítsuk az egészségben eltöltött élettartamot, csökkentjük a mortalitást, és javítsuk az életminőséget. Magas vérnyomásban szenvedő betegek esetén jellemző kóreltani elváltozások alakulnak ki. A hipertonia meghatározása szerint magas a vérnyomás, ha ismételten ≥ 140 Hgmm-es rendelői szisztolés és/vagy ≥ 90 Hgmm diasztolés vérnyomásértéket mérünk. Az új irányelvekben a vérnyomás célértéke nem változott, a cél a legtöbb betegnél $< 140/80$ Hgmm alatti érték. (1. táblázat).

Rezisztens – azaz a szokásos terápiára nem válaszoló – a hipertonia, ha a javasolt életmódváltoztatás és legalább 3 különböző hatóanyag (egyike diureti-

kum) ellenére a szisztolés/diasztolés célvérnyomás nem érhető el 3 hónap alatt. Vagyis az életmódbeli változtatások mellett, az optimális (USA-ban: maximális) adagban adott vérnyomáscsökkentő kezeléssel a célérték feletti (SBP > 140 Hgmm, vagy DBP > 90 Hgmm) vérnyomást mérünk. Terápiarezisztensként (TRH) definiálható a hipertóniás betegek legalább 15–25%-a (a felmérés helyétől függően). 2018-as ESH ajánlás alapján valódi TRH akkor állapítható meg, ha

- kizártuk a pszeudorezisztenciát és a szekunder hipertóniákat, és
- megfelelő életmódtanácsok betartása mellett és három különböző hatástani csoportba tartozó vérnyomáscsökkentővel, amelyek közül az egyik vízhajtó, a vérnyomást nem sikerül $140/90$ Hgmm alá csökkenteni.

Azok a betegek is terápiarezisztensek, akiknek a vérnyomása csak négy vagy több szer kombinálásával éri el a célértéket. A TRH jelentősége, hogy növelik a szív-érrendszeri kockázatot.⁴

A TRH diagnózisának alapja a részletes kórtörténet felvétele, beleértve az életmód felmérését; alkohol-, sófogyasztás, társbetegségek gyógyszerelése, alvási sajátosságok tisztázása, emellett az antihipertenzív kezelés pontos felmérése, pl. gyógyszerosztályok, adagolás. A fizikális vizsgálat során kiemelt figyelmet kell fordítani a célszervkárosodásra és a szekunder jelekre. A valós terápiarezisztencia megítélése ambuláns vérnyomásméréssel (ABPM) és otthoni mérések (HBPM) segítségével történik. A laboratóriumi meghatározások széles sorát a klasszikus kémiai vizsgálatokkal kezdjük, majd haladunk a ritkább eltérések felé (szekunder hipertonia jelei – aldosteron, renin, kortizol, pajzsmirigy hormonok stb.). A valódi TRH-ban szenvedő betegek között a célszervkárosodások (mint például a balkamra-hypertrophia, retinopathia, mikroalbuminuria, nagyerek intima media megvastagodása) gyakorisága 50–100%-kal nagyobb a jól beállított betegekhez képest, és a cardiovascularis betegségek veszélye 2,5–5-szörösére növekszik.^{5,6}

1. táblázat. A normális vérnyomás és a hipertonia stádiumbeosztása

Kategória	Szisztolés vérnyomás (Hgmm)		Diasztolés vérnyomás (Hgmm)
Optimális vérnyomás	< 120	és	< 80
Normál vérnyomás	120–129	és/vagy	80–84
Emelkedett-normál vérnyomás	130–139	és/vagy	85–89
I. fokozatú hipertonia	140–159	és/vagy	90–99
II. fokozatú hipertonia	160–179	és/vagy	100–109
III. fokozatú hipertonia	≥ 180	és/vagy	≥ 110
Izolált szisztolés hipertonia (ISH)	≥ 140	és	< 90
Izolált diasztolés hipertonia (IDH)	< 140	és	≥ 90

Pszeudorezisztens hipertonia – nem valódi, kezelésre nem reagáló állapot

1. A vérnyomásmérés pontatlanságából adódó pszeu- dorezisztencia

A vérnyomás mérése során kulcsfontosságú annak helyes kivitelezése. Az új irányelvek részletes algoritmust tartalmaznak a vérnyomás mérésére vonatkozóan. Az előnyben részesített módszer az automatizált mandzsetta alapú validált műszerrel történő vérnyomásmérés (1/B evidencia). A validált műszerekről folyamatos tájékoztatást kaphatunk a www.stridebp.org weboldalon. Az önvérnyomásmérés kiemelt jelentőségűvé vált a hipertonia diagnosztikájában és a terápia hatékonyságának ellenőrzésében. Bizonyítékokkal alátámasztott, hogy az önvérnyomásmérés javítja a beteg compliance-et és a vérnyomás-ellenőrzést. Önvérnyomásmérésre elsősorban a félautomata, illetve automata elektromos vérnyomásmérők ajánlottak. Az alkalmazott – hitelesített – elektromos (oszillometriás mérési elven alapuló) vérnyomásmérőket legalább évente hitelesíteni kell. A vérnyomásértéket számos tényező (érzelmi-fizikai állapot, étkezés, alkoholfogyasztás, dohányzás, külső-belső hőmérséklet, a vizsgált személy testhelyzete, a kar alátámasztása stb.) befolyásolja, és a gyorsan változó érték gyakori tévedések forrása lehet. Ezekhez még a naponta, és havonta ingadozó hormonváltozások is társul(hat)nak, amelyek mind befolyásolják az aktuálisan mért vérnyomásértéket. Az otthoni vérnyomásérték a rendelői értéknél jobb előjelzője a szervkárosodások megjelenésének (1/C). A 24 órás vérnyomásmonitorozás mortalitást jelző hatása, az éjszakai és a reggeli vérnyomásemelkedést mutató hatása egyedülálló információkat ad a nappali és éjszakai 20 percenkénti mérés során (1/B). A „fehér köpeny” hatás is ide tartozik, amelynek felismerésében a 24 órás vérnyomásmérés (ABPM), a rendelőn kívüli vérnyomásmérés, vagy otthoni mérés (HBPM) lehet segítség. Amennyiben 140/90 Hgmm feletti rendelői értékek mellett a hét napon keresztül reggel és este, gyógyszereszedés előtt, két-két alkalommal mért otthoni vérnyomásértékek átlaga (az első nap adatainak törlése után maradó 24 mérés) kisebb, mint 125/76 Hgmm, akkor a „fehér köpeny hatás” jelenléte nagyon valószínű, és további ez irányú vizsgálat nem indokolt. A túlsúlyosak és igen erős, izmos egyének karkörfogatánál is jelentős hibát okozhat a nem megfelelő méretű mandzsetta használata. Keskenyebb, rövidebb mandzsetta esetén 20–30 Hgmm-rel magasabb értéket mérhetünk. Emlékeztetésül: a mandzsettának a karkörfogat 2/3-át kell érnie.^{7, 8}

2. Életmódból, gyógyszerelésből adódó pszeu- dorezisztencia

Ugyancsak pszeudorezisztenciát okozhat a nem megfelelően választott gyógyszerek, vagy a nem megfelelő adagolás is. A betegegyüttműködés napi egyszeri gyógyszereszedés mellett a legjobb, napi két- vagy há-

romszori bevétel mellett már jelentősen romlik. Az egyszeri gyógyszereszedés rendszerint kombinált hatóanyag-tartalmú gyógyszerrel valósítható meg.⁹ Az életmódbeli „hibák”, mint a kalóriadús, szénhidrát gazdag étrend, a túlzott alkohol- és sófogyasztás ugyancsak lehet a nem valódi terápiaerezisztens hipertonia okozója. A nagyívök vérnyomás-emelkedésének nagysága átlagosan körülbelül 5–10/2–5 Hgmm, a szisztolés növekedés pedig szinte mindig nagyobb, mint a diasztolés. A plazma renin aktivitás szignifikánsan nagyobb „nagyívökben”, összehasonlítva a mérsékelt vagy enyhe alkohol fogyasztókéval.¹⁰

A társ gyógyszerelés okozta vazokonstriktio vagy sóvisszatartás, esetleg a gyógynövényhatások gyakran megjelennek a rezisztensnek látszó hipertonia hátterében. A nem szteroid gyulladáscsökkentők, a glükokortikoidok, fogamzásgátlók, szimpatikomimetikumtartalú készítmény mellett számolnunk kell a kokain, amfetamin, „crack” „speed” okozta hatásokkal. A krónikus fájdalom, illetve annak csillapítására használt készítmények jelentősége igen nagy, gyakran feledésbe, háttérbe szorul a TRH hátterének keresésekor. A hangulati élet szinte minden zavara, különösen a depresszió és annak kezelésére használt triciklikus antidepresszánsok ugyancsak okozhatnak pszeudorezisztenciát. Az édesgyökér (glicirrhizinsav), orbáncfű (hypericum perforatum), csikófark (ephedra sinica) alkalmazása során ismert a pszeudorezisztencia jelensége.

3. Társállapotok (életkor, obesitas) okozta pszeu- dorezisztencia

A 80 éves kor feletti betegek esetében az európai hipertonia irányelv a gyógyszeres kezelés megkezdését 160 Hgmm szisztolés értéknél javasolja. 65–80 éves hipertoniás betegnél 140–159 Hgmm közötti szisztolés vérnyomás esetén antihipertenzív kezelés akkor ajánlott, ha a beteg általános állapota jó, és a kezelés során a vérnyomáscsökkentést jól tolerálja. A vérnyomáscsökkentő kezelés abbahagyása nem javasolt csak azért, mert a beteg elérte a 80. életévét, ha eddig a kezelést jól tolerálta. A betegek gyógyszeres kezelése megkezdésének küszöbét egyénre kell szabni (2. táblázat). Egy vizsgálatban, átlagosan 81 éves egyénekben (n = 121) elemezték az időskori fokozott esendőség, a depresszió, a demencia okozta gyógyszereszedési pontatlanság és a hipertonia kapcsolatát. A vizsgálatban TRH szempontjából nem találtak összefüggést az antihipertenzív szerek pontatlan szedése, az életkor, a nemek, a testsúly, így következményesen a vérnyomásérték között sem. A friss tanulmány nem talált összefüggést az idős betegek hangulata és a TRH között sem. A szerzők a vizsgálat folytatását, kiterjesztését irányozták elő a végső következtetéshez.¹¹

A nehezen beállítható hipertoniások körében az obesitas gyakran észlelhető. Hasi obesitas esetén nátrium és volumenretenció, következményesen intracellulárisan nagy nátrium-, és kalciumtartalom jelentkezik,

2. táblázat. Rendelői vérnyomásérték és kezelés javaslata

Rendelői célvérnyomásértékek	CoR*	LoE**
<i>18-64 év életkorban</i>		
Cél a rendelői vérnyomás 130/80 Hgmm értékre vagy ez alá csökkentése	I	A
<i>65-79 év életkorban</i>		
A kezelés elsődleges célja a vérnyomást 140/80 Hgmm alá csökkenteni	I	A
Megfontolható a vérnyomás csökkentése 130/80 Hgmm alá, ha a beteg jól tolerálja a kezelést	I	B
<i>65-79 év életkorban ISH-ban</i>		
Elsődleges cél a szisztolés vérnyomás csökkentése 140-150 Hgmm értékre	I	A
Megfontolható a szisztolés vérnyomás csökkentése 130-139 Hgmm tartományba, ha a beteg jól tolerálja a kezelést. Azonban óvatosságot igényel, ha a diasztolés vérnyomásérték 70 Hgmm alatt van.	II	B
<i>80 év vagy afeletti életkorban</i>		
A szisztolés vérnyomás célértéke 140-150 Hgmm, a diasztolés vérnyomás célértéke 80 Hgmm alatti	I	A
Megfontolható a szisztolés vérnyomás csökkentése 130-139 Hgmm tartományba, ha a beteg jól tolerálja a kezelést. Azonban óvatosságot igényel, ha a diasztolés vérnyomásérték 70 Hgmm alatt van.	II	B
<i>További biztonsági ajánlások</i>		
Rossz általános állapotú betegeknél a rendelői szisztolés és diasztolés vérnyomás célértéket egyénileg kell meghatározni.	I	C
Gyógyszeres kezelés alatt ne legyen a rendelői szisztolés vérnyomás célérték 120 Hgmm, a diasztolés vérnyomás célérték 70 Hgmm alatti	III	C
Óvatosságot igényel, ha a kezelés alatt a rendelői szisztolés érték még mindig jóval a célértékek felett van, de a diasztolés vérnyomás 70 Hgmm alatti.	II	C
Megfontolandó a gyógyszeres kezelés mérséklése 80 éves vagy a feletti életkorban alacsony szisztolés vérnyomásérték (< 120 Hgmm) vagy orthostatikus hypotonia jelenléte, illetve rossz általános állapot esetén.	III	C
*CoR – Ajánlás osztálya (Class of Recommendation), **LoE – Bizonyíték szintje (Level of Evidence)		

amely a perifériás rezisztencia növelése révén okoz hypertoniát. Az emelkedett intracelluláris nátrium és kalcium fokozza a sejtek katekolamin iránti érzékenységet, ami további érösszehúzódást eredményez.¹² Így obesitasban a fokozott szimpatikus aktivitás, a nátrium- és vízviesszatartás, a renin-angiotenzin rendszer aktiválódása együttesen járul hozzá a TRH gyakoriságának növekedéséhez.

4. Az adherencia, beteggyüttműködés hiánya okozta pszeudorezisztencia

Amennyiben egy gyógyszert tartósan szükséges szedni, akkor a betegek több mint fele vagy kisebb adagban, vagy egyáltalán nem szedi azt. Az elégtelen együttműködés sem az iskolázottsággal, sem az intelligenciával, sem az anyagi helyzettel nincs szoros összefüggésben. A mellékhatások megjelenése, vagy annak lehetősége is nagyban csökkenti a gyógyszereszedési hajlandóságot. A betegek több mint 60%-a a kezelőorvos tudta nélkül változtat a gyógyszereszedési javaslaton. Nem megfelelő beteggyüttműködés, a kis fokú adherencia, mérsékelt fokú compliance, a nem megfelelő gyógyszerválasztás és az orvosi inercia (meggyőződés hiánya) is ide tartozik. A gyógyszer pontatlan szedése rontja a kezelés hatékonyságát, de olcsóbb a betegnek, hátránya rövid távon az ellátásban nem szembetűnő.¹³

A beteg-orvos kapcsolat magasabb szintjét érheti el, ha a beteg az állapotának nemcsak passzív elfogadója (compliance), hanem aktív részese (adherence) lesz. Számos félreértés tisztázódhat, mindkét fél sajátjának tekinti a betegséget, melynek legfelismerhetőbb tünetét, a vérnyomás változását a beteg maga is észleli, s ennek leghatékonyabb eszköze az önvérnyomás-mérés. A beteg önmaga megfigyelheti, hogy mely napszakban (délelőtt, este), milyen környezeti változásokra (hideg-, ill. melegfront, szellemi-testi megerőltetés), milyen étrend mellett, vagy egyéb tényezők következtében változik meg a kórházi környezetben elért egyensúlyi állapot. Az önvérnyomás-mérés kiemelt jelentőségűvé vált a hypertonia diagnosztikájában és a terápia hatékonyságának ellenőrzésében, emellett növeli a betegek terápiás compliance-ét is. Bizonyítékokkal alátámasztott, hogy az önvérnyomás-mérés javítja a beteg compliance-ét és a vérnyomás-ellenőrzést. Az együttműködés javításának egyik legfontosabb megoldása a betegek oktatása, tevékeny bevonásuk a kezelésükbe, az otthoni vérnyomás-mérés, valamint az egyszerű gyógyszereszedési rendszer (fix dózisú kombináció) és a minimális mellékhatással rendelkező hatékony készítmények alkalmazása. Ha a beteg az előírt diétás tanácsokat, alkoholfogyasztás mérséklését, dohányzás elhagyását, sószegény étrendet, és fokozott

fizikai aktivitást be is tartja, és emellett elvárjuk a komplett, élethosszig tartó terápiás fegyelmet, a napi 6–8 féle gyógyszer bevitelét a megfelelő időpontokban, akkor orvosi gyakorlatom alapján, elrugaszkodunk a mindennapoktól. Bár kétségtelen, hogy a beteg sokkal inkább beveszi a gyógyszert, mintsem változtasson életmódján. A gyógyszer pontatlan szedése rontja a kezelés hatékonyságát, látszólagos TRH-t okoz, ez azonban a beteg számára kisebb költséget, nagyobb szabadságot jelent, és a szövődmények megjelenéséig talán senkinek nem tűnik fel.^{14, 15}

Szekunder hipertonia okozta terápiaerezisztencia

Szekunder hipertonia a hipertoniás betegek 10–20%-ában fordul elő, az etiológia meglehetősen komplex, a kórforma jelentősen aluldiagnosztizált.¹⁶

1. Primer aldosteronismus

A szekunder hipertonia leggyakoribb gyógyítható oka, 6–20%-os gyakoriságban észlelhető. Jellemző lehet a hypokalaemia, pitvarfibrilláció, alvási apnoe, a mellékvese területén észlelt incidentaloma és a familiáris halmozódás. ABPM vizsgálat során valódi terápia rezisztens hipertonia, gyakran megfordult diurnális ritmus látható.¹⁷ Az EKG-n balkamra-hypertrophia, csökkent diasztolés funkció, MR-vizsgálattal szívizomfibrosis képe jelenhet meg. A plazma aldoszteronkoncentrációjának és a reninaktivitásnak a hányadosa (ARR) a javasolt szűrővizsgálat.¹⁸ Az ARR általánosan ajánlott küszöbértéke 30 ng/dl/ng/ml/h. A szűrővizsgálat előtt a reninaktivitást és az aldoszteronszintet befolyásoló antihipertenzív és egyéb (nem szteroid gyulladásgátló, SGLT2-inhibitor stb.) gyógyszereket ajánlott 2–4 hétre elhagyni, vagy neutrális szerekre (doxazosin, verapamil, dihidralazin) cserélni. Amennyiben a szűrővizsgálat pozitív, akkor ajánlott az endokrinológus specialista-hoz történő továbbutalás, aki megerősítő hormonvizsgálatokat végez.¹⁹ Leggyakrabban ez az izotóniás só-infúzió 4 órán át tartó (500 ml/óra) adását követően mért plazma aldoszteronszint. Ha ez több, mint 30 ng/dl, akkor igazolt a primer aldosteronismus, ha 5 ng/dl alatti, akkor a primer aldosteronismus kizárható. Ezt követi a lokalizációs vizsgálat. Egyoldali adenoma (Conn-szindróma) esetén a megoldást a laparoskopos adrenalectomia jelenti. Kétoldali idiopathiás hyperplasia esetén nem műtét, hanem gyógyszeres kezelés szükséges. A spironolacton (kompetitív aldoszteron-antagonista) kezdő napi adag 200–400 mg, fenntartó adag: akár napi 25–75 mg. A spironolacton széles körben használatos, első generációs, nem szelektív mineralokortikoidreceptor-antagonista (MRA), szerkezete a progeszteronéhoz hasonló, amely magyarázza az MRA-hatáson túl ismert, egyéb szteroid receptorokon kifejtett hatását (progeszteron-, androgén-, glükokortikoid receptorok). Mellékhatásai közül kiemelendő a hyperkalaemia, a vesefunkció-romlás és a nem kívánt antiandrogén hatások (gynecomastia, menstruációs za-

var). TRH esetén az ESC-ajánlás alapján ≥ 45 ml/perc GFR és $\leq 4,5$ mmol/l szérumkálium-érték mellett biztonságosan adható. Gyakorlati szempontból a kiindulási vesefunkciós és ionértékek után a bevezetést követően röviddel, majd pedig legalább évente vesefunkció- és ionkontroll javasolt. Dózismódosítás esetén javasolt az ismételt vesefunkció- és ionkontroll elvégzése. A tiazid diuretikum növeli a hatékonyságot. Spironolacton intolerancia esetén káliummegtartó, Na-reabszorpciót gátló diuretikum amilorid/triamteren jöhet szóba. Kiegészítő kezelésként kalciumantagonista (dihidropiridin az aldoszteron szekréciót gátolja), esetleg renin-angiotenzin gátló javasolt.

2. Cushing-szindróma

2–5%-os gyakoriságban észlelhető rezisztens hipertóniások körében. A gyanú centrális obesitas, arcon látható plethora, „holdvilág” arc, a bőr elvékonyodása, proximális myopathia, testsúlynövekedés, cukorbetegség, TRH esetén merül fel. ABPM vizsgálat során gyakran megfordult napszaki ritmus, illetve rövid távú vérnyomás-variabilitás látszik. Az EKG-n balkamra-hypertrophia, a szívultrahang során gyakran csökkent szisztolés és diasztolés funkció mérhető. Szűrővizsgálatként az éjszakai dexamethason teszt elvégzése, 24 órás vizelet szabad kortizol meghatározása vagy késő éjszakai nyálkortizol mérése javasolt. A továbbiakban ACTH, dezmpresszinnel, vagy ACTH-val stimulált CRH mérése javasolt, képalkotók közül a CT választandó. A 24 órás vizelet szabad kortizol ürítés enyhébb emelkedését krónikus szorongás, depresszió, alkoholizmus, (pseudo-Cushing), terhesség okozhatja. Végső megoldást a sebészi kezelés jelenti, ACTH-termelő hypophysis adenoma esetén a transspheoidealis adenomectomia, hormonálisan aktív mellékvese adenoma esetében a laparoskopos adrenalectomia. A vérnyomás normalizálása tiazid diuretikum és spironolacton kombinációjával, a kiegészítő kezelés kalciumantagonistákkal és RAS-gátlókkal történik.

3. Obstruktív alvási apnoe (OSA)

Az obstruktív alvási apnoe (OSA) a légzés alvás idején történő ismétlődő leállításával jellemezhető betegség. Prevalencia (férfi/nő) 2:1 arányú, a felnőtt női népesség 2%-át, a férfi népesség 4%-át érinti. A hipertóniások 10–30%-ában, míg metabolikus szindróma és hipertonia együttes fennállásakor 40–50%-ban, terápiaerezisztens hipertóniában 70-80%-ban észlelhető. Alvási apnoe esetén a hipertonia gyakorisága közel 80%. Az állapot aluldiagnosztizált, csak 10%-a ismert a betegeknek.²⁰

Jellemző a repetitív apnoe jelenléte, a hemodinamikai paraméterek oszcillációja. Az OSA diagnózisa és klasszifikációja az alvás idején észlelt obstruktív apnoe és hypopnoe óránkénti száma, azaz az apnoe-hypopnoe index (AHI) alapján történik: az OSA diagnosztikus kritériuma klinikai tünetek esetén $AHI > 5/h$, klinikai tünetek hiányában: $AHI > 15/h$. Apnoe kezdetén

a vérnyomás csökken, majd emelkedik az apnoe végéig, a különbség 15-80 Hgmm közt változik. Az apnoehypopnoe epizódok alkalmával megemelkedő vér- CO_2 -szintje szimpatikus hiperaktivációt okoz, ami a vérnyomás emelkedésén túl szívritmuszavart okozhat és cardiovascularis rizikót jelent.²¹ Gyógyszeresen ACE-gátló/ARB, béta-blokkolók (carvedilol, nebivolol), valamint az aldosteronreceptor antagonistá spironolacton 25–50 mg-os adagban történő adása javasolt, amely szignifikánsan csökkenti a vérnyomást és az OSAS súlyosságát is. Az intenzifikált diuretikus kezelés tiazid(szerű) diuretikum + spironolacton együttes alkalmazását jelenti. Hosszú távú megoldása az éjszakai folyamatos pozitív nyomású légsín (CPAP) alkalmazása.

4. Renovascularis hypertonia

A renovascularis hypertonia jellemzően a 40 év alatti és a 65 év feletti korosztályban jelenik meg. Az előbbi esetén fibromuscularis hypertrophia, az utóbbi esetén generalizált atherosclerosis részeként jelenik meg. Fizikális vizsgálattal hasi érzőrej hallható, az ABPM során non-dipper hypertonia, gyakran hypokalaemia (másodlagos hyperaldosteronismus) észlelhető. A rekuráló flash, tüdőoedema, akut veseelégtelenség súlyos szövődeményeket jelez. TRH mellett az ACE-gátló/ARB adását követően kialakuló beszűkülő vese-funkció vetheti fel a gyanút. Kezelésében leginkább a sófogyasztás csökkentése, diuretikum adása (a folyadékterhelés csökkentésére) tiazid(szerű) készítmények (indapamid, tiazid) kapnak szerepet, és eGFR <30 ml/min/1,73 m² alatt váltás kacsdiuretikumra. Antialdosteron alkalmazása eGFR > 45 ml/min/1,73 m² érték esetén javasolt, de eplerenon és amilorid is megfontolható. Az értágító műtét enyhítheti a vérnyomásérték nagyságát.

5. Genetikai eltérések

Inkább csak felsorolásszerűen említem meg az igen ritka genetikai betegségeket. A Liddle-szindróma, amikor a renalis tubularis epithel nátriumcsatornájának megnövekedett aktivitása révén csökkent kálium-, renin-, aldosteronszint észlelhető metabolikus alkalózissal. Gordon-szindrómára a nátrium klór kotranszporter fokozott aktivitása jellemző, melynek következtében metabolikus acidosis, és ugyancsak csökkent kálium-, renin- és aldosteronszint mérhető. Geller-szindróma esetén, a terhesség során jelentkező progeszteron okozta hypertonia csökkent renin- és aldosteronszinttel társul.

A terápiarezisztens hypertonia betegsége nem gyógyszeres kezelése

Fontos a nem gyógyszeres kezelés, azaz az életmódváltás, a túlsúly csökkentése (1/A), a dohányzás abbahagyása, a sófogyasztás csökkentése (1/A), a rendszeres fizikai aktivitás mielőbbi elkezdése (1/B) (3. táblá-

zat). A fizikai aktivitások közül a gyaloglás, futás, úszás, evezés javasolt legalább hetente három–négy alkalommal, de lehetőleg minden nap, 30–60 perces időtartamban (1/B). Nem ajánlott, hogy hypertoniás beteg ellenőrzés nélkül kezdjen testedzést. Ajánlott a normális testtömegindex elérése és megtartása, a napi 5 g alatti nátrium-klorid fogyasztás, nagyobb mennyiségű zöldség, gyümölcs, alacsony transzsírtartalmú ételek fogyasztása. Javasolt az alkoholfogyasztás mérséklése kevesebb, mint 20–30 g/nap etanolra férfiak, és kevesebb, mint 10–20 g/nap etanolra nők esetében (1/B). A dohányzó betegeknek leszokási tanácsokat és segítséget kell nyújtani (1/B). A nem gyógyszeres kezelés egyre nagyobb hangsúlyt kap, hiszen a magas-normál vérnyomású és kis- vagy közepes- kardiovaszkuláris kockázatú betegekben ezzel is elérhető a kívánt eredmény, azaz a vérnyomás normalizálása. Az irányelv a gyógyszermentes életmódváltás fő célcsoportjának az emelkedett normális vérnyomással (130–139/85–89 Hgmm) és rizikótényezőkkel vagy célszervkárosodással rendelkező pácienseket tekinti. A stressz mindennapjaink szerves része, és nem tudunk, vagy nem is akarunk káros és egyre növekvő hatásaiba belegondolni. A vágyott életminőség biztosítása érdekében folytatott életmódunk része, hogy a stresszhelyzetekre adott vérnyomás válaszreakciók túlzóak. Kezelése sokszor háttérben marad, pedig közel 30%-ban a terápiarezisztencia a hangulati élet változásaival szoros kapcsolatban áll.

Gyógyszeres vérnyomáscsökkentés valódi terápiarezisztens hypertoniás betegekben

A terápiarezisztens hypertonia kezelését az 1. ábrával szemléltetjük.

Az öt fő gyógyszercsoport – angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB), béta-blokkolók, kalciumcsatorna-blokkolók és tiazid/tiazid-szerű diuretikumok – bármelyikének és ezek kombinációjának alkalmazása javasolt. A rezisztens hypertonia nagy kardiovaszkuláris kockázatot jelent (1/B). A legtöbb betegnek két gyógyszer kombinációjával javasolt a kezelést megkezdeni, amelynek során az „alapgyógyszer” kiválasztása a legfontosabb. Az előnyben részesített kombinációk renin-angiotenzin-blokkolót (ACE-i, ARB) tartalmaznak kalciumcsatorna-blokkolóval vagy tiazid/tiazid-szerű diuretikummal, praktikusán egyetlen tablettában kombinálva a tablettaterhelés csökkentése, valamint az adherencia és az eredmény javítása érdekében. Ha a vérnyomást nem sikerül beállítani a kezdeti két gyógyszer kombinációjával, a megfelelő komponensek maximális ajánlott és tolerálható dózisaival, a kezelést három gyógyszer kombinációjára kell váltani (1/B). A béta-blokkolókat korábban nem tekintették a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek első számú választásának, de a klinikai gyakorlatban sok beteget kezelnek ezekkel a gyógyszerekkel. Manapság a béta-blokkolókat elsősorban

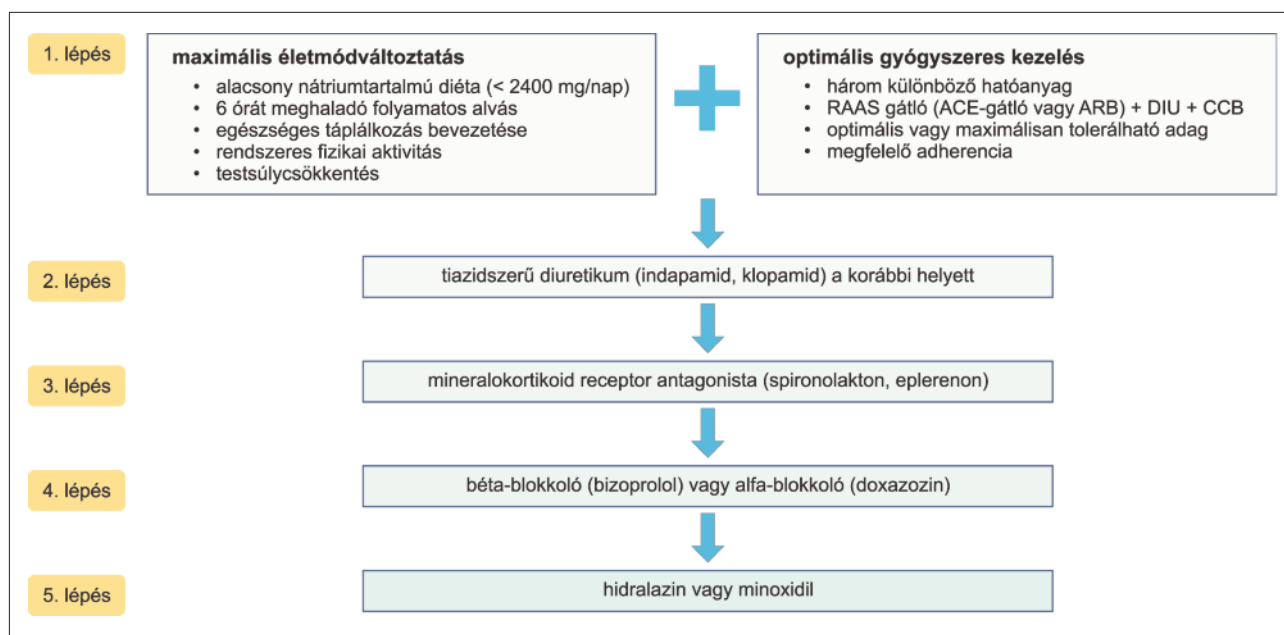
3. táblázat. Életmódbeli ajánlások

Életmódbeli ajánlások	CoR*	LoE**
Emelkedett vérnyomású, túlsúlyos vagy elhízott felnőtteknél testsúlycsökkentés javasolt a vérnyomás csökkentése és a kardiovaszkuláris (CV) kimenetel javítása érdekében.	I	A
Az előnyben részesített élelmiszerek közé tartoznak a zöldségek, gyümölcsök, babok, diófélék, magvak, növényi olajok, valamint a hal és baromfi. Korlátozni kell a zsíros húsokat, a magas zsírtartalmú tejtermékeket, a hozzáadott cukrot, az édesített italokat és az édességeket. Összességében az egészséges táplálkozási minták, több növényi és kevesebb állati eredetű élelmiszer fogyasztása javasolt.	I	B
Magas vérnyomásban szenvedő felnőtteknél, akik magas nátriumtartalmú étrendet fogyasztanak (a legtöbb európai), sópótló fűszerek, illetve a NaCl egy részének KCl-dal történő helyettesítése javasolt a vérnyomás és a szív-érrendszeri betegségek kockázatának csökkentése érdekében.	I	A
Emelkedett vérnyomású felnőttek számára ajánlott a só (NaCl) korlátozása a vérnyomás csökkentése érdekében. Ajánlott az elfogyasztott napi sómennyiséget 5 g-ra (2 g Na) csökkenteni.	I	B
Fokozott káliumfogyasztás (lehetőleg étrendmódosítással) ajánlott emelkedett vérnyomású felnőtteknél, kivéve az előrehaladott krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeket.	I	B
Emelkedett vérnyomású felnőttek számára napi fizikai aktivitás és megtervezett testmozgás javasolt a vérnyomás csökkentése és a szív- és érrendszeri kockázati profil javítása érdekében. Hetente legalább 150–300 perc közepes intenzitású aerob testmozgásra, vagy hetente 75–150 perc erőteljes intenzitású aerob edzésre vagy azzal egyenértékű kombinációra ajánlott törekedni. Szintén csökkenteni kell az ülőmunka idejét, és dinamikus ellenállással végzett edzés gyakorlattal kell kiegészíteni (heti 2–3 alkalommal).	I	B
Az alkoholt nagymértékben (napi 3 vagy több ital) fogyasztó emelkedett vérnyomású, vagy hypertóniás betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy az alkoholfogyasztás mérséklése vagy elhagyása csökkenti a vérnyomást (egy italnak számít 3,5 dl sör, 1,5 dl bor).	I	B
Az alkohol fogyasztása nem javasolt a szív- és érrendszeri betegségek megelőzésére, mivel a mérsékelt fogyasztást az alacsonyabb CV-kockázattal összekapcsoló korábbi tanulmányok valószínűleg tévesek.	III	B
Ajánlott kerülni a túlzott alkoholfogyasztást a vérnyomás csökkentése, valamint a vérzéses stroke és a korai halálozás kockázatának csökkentése érdekében.	III	B
A dohányzás abbahagyása, a leszokást segítő ellátás és a dohányzás abbahagyására irányuló programokon való részvétel minden dohányos számára ajánlott az ambuláns vérnyomás-emelkedés elkerülése, a maszkírozott hypertonia kockázatának csökkentése és a CV egészségi állapot javítása érdekében is.	I	B
A stressz csökkenthető az ellenőrzött légzőgyakorlatok, éberség- vagy tudatos jelenlét alapú (mindfulness) gyakorlatok és meditáció révén.	II	C
*CoR – Ajánlás osztálya (Class of Recommendation), **LoE – Bizonyítékszintje (Level of Evidence)		

speciális állapotok gyógyszereként pozicionáljuk, amelyek a kezelési algoritmus bármely lépésében alkalmazhatók, különösen, ha előnyösek. Az irányelvek azt is javasolják, hogy a gyógyszert naponta egyszer kelljen bevenni. Nincs különbség a reggeli vagy esti adagolás eredményességében, de tudjuk, hogy az adherencia gyakran jobb, ha a gyógyszereket reggel veszik be, és nem tanácsos a vízhajtót este bevenni. Az esti szedés esetén azonban a reggeli érték kisebb és az esti nagyobb. A hazai gyakorlatban a nemzetközi ajánlásokkal megegyező módon mind este, mind reggel szedhető vérnyomáscsökkentő szer.³ Valódi TRH esetén RAS gátló, kalciumcsatorna-blokkoló és diuretikum adása ajánlott. Krónikus vesebetegség (CKD) 1–5 stádiuma esetén spironolacton, béta-blokkoló vagy alfablokkoló, illetve centrális ható szer kiegészítése javasolt (1/B). (1. ábra).

A TRH betegek szoros kontrollja javasolt ABPM és otthoni HBPM mérésekkel, az utóbbi a beteg-együttműködést is javítja (1/C). A veseartériákat kívülről kíséző idegi hálózat hővel való roncsolása, rádiófrekvenciás katéteres ablációja van elterjedőben, el nem ért célérték esetén megfontolható az alkalmazása.²²

A pszichés háttér lehetőségét (a szorongásból adódó panaszok okozzák az emelkedett vérnyomást vagy vérnyomáskiugrást) a betegek nehezen fogadják el. Nem hajlandók (vagy nem tudják) a pszichológus vagy a pszichiáter segítségét igénybe venni. Ezért TRH esetén javasolt, hogy a terápiás tervben legyen szorongáscsökkentő gyógyszer is. Nagy jelentőségű a beteg tájékoztatása a betegség szövődményeiről és a kezelés előnyeiről. A sokat hangoztatott személyre szabott terápia része a kezelés leegyszerűsítése, a gyógyszerek számának és a napi bevétel gyakoriságának mérséklé-



1. ábra. A terápiareszisztens hipertónia kezelése

Rövidítések: RAAS (renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer), ACE (angiotenzinkonvertáló enzim), ARB (angiotenzinreceptor bénító), DIU (diuretikum), CCB (kalciumcsatorna blokkoló)

se. Javasolt a beteg családjának bevonása a betegséggel kapcsolatos információkba és a kezelésbe.^{9, 23}

Összefoglalva, a TRH esetén kellő gondosságu kivizsgálással és jó beteg-együttműködéssel jelentős mértékben csökkenthető a kezelésre nem reagáló betegek aránya.

Irodalom

1. **Farsang Cs, Jármai Z (szerk.):** A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hipertónia betegség ellátásának irányelvei. 11. módosított, javított és kiegészített kiadás. Hypertonia és Nephrologia 2018; **22(Suppl 5):** S1-S36.
2. **Barna I:** Hypertonia az orvosi gyakorlatban. SpringMed Kiadó, Budapest, 2022.
3. **Mancia G, Kreutz R, Brunström M és mtsai:** 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertens 2023; **41:** 1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480
4. **Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL és mtsai:** Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension 2018; **72:** e53-e90. https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000084.
5. **Tislér A:** Terápiareszisztens hipertónia: differenciáldiagnózis és kezelés. LAM 2009; **19:** 753-759.
6. **Fejes I, Ábrahám Gy, Légrády P:** A pszeudoreszisztens hyper-

tonia igazolásának nehézségei egy eset kapcsán. Hypertonia és Nephrologia 2015; **19:** 208-210.

7. **Stergiou GS, Palatini P, Parati G és mtsai:** 2021 European Society of Hypertension practice Guidelines for Office and Out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens 2021; **39:** 1293-1302. DOI:10.1097/HJH.0000000000002843.
8. **Nagy V:** Rezisztens hipertónia. MD Prevenció 2022; **2:** 55-62.
9. **Peeters LEJ, Kappers MHW, Hesselink DA és mtsai:** Anti-hypertensive drug concentration measurement combined with personalized feedback in resistant hypertension: a randomized controlled trial. J Hypertens 2024; **42:** 169-178. doi: 10.1097/HJH.0000000000003585.
10. **Burke V, Beilin LJ, German R és mtsai:** Association of lifestyle and personality characteristics with blood pressure and hypertension: a cross-sectional study in the elderly. J Clin Epidemiol 1992; **45:** 1061-1070. doi: 10.1016/0895-4356(92)90146-e.
11. **Rivasi G, Ceolin L, Turrin G és mtsai:** Prevalence and correlates of frailty in older hypertensive outpatients according to different tools: the HYPER-FRAIL pilot study. J Hypertens 2024; **42:** 86-94. doi: 10.1097/HJH.0000000000003559.
12. **Benczúr B:** A hipertónia kezelés sajátosságai metabolikus szindrómában. Metabolizmus, 2023; **1:** 22-26.
13. **Cornelissen VA:** Overcoming barriers to implement in the management of hypertensive patients. Blood Press 2023; **32:** 2208232. doi:/10.1080/08037051.2023.2208232.
14. **Barna I:** Beteg-együttműködés a hatékony egészségügyi ellátás középpontjában. MD Prevenció 2023. **Suppl. A9-A11.**
15. **Charchar FJ, Prestes PR, Mills C és mtsai:** Lifestyle management of hypertension: International Society of Hypertension

- position paper endorsed by the World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2024; **42**: 23-49. doi: 10.1097/HJH.0000000000003563.
16. **Alföldi S**: Rezisztens és szekunder hipertóniák *LAM* 2022; **32**: 435–439. DOI: [HTTPS://DOI.ORG/10.33616/LAM.32.034](https://doi.org/10.33616/LAM.32.034)
 17. **Judd EK, Calhoun DA, Warnock DG**: Pathophysiology and treatment of resistant hypertension: The role of aldosterone and amiloride-sensitive sodium channels. *Semin Nephrol* 2014; **34**: 532-539. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.08.007.
 18. **Gláz E**: Primer aldosteronismus és egyéb mineralocorticoidok. In: Leövey A (szerk.). *A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve*. Budapest, Medicina Könyvkiadó, 2001, 402-412.
 19. **Vaidya A, Carey RM**: Evolution of the primary aldosteronism syndrome: Updating the approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; **105**: 3771-3783. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa606>.
 20. **Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP és mtsai**: Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2010; **105**: 1135-1139. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.017>.
 21. **Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S és mtsai**: Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circ Res* 2019; **124**: 1061-1070. [/doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312156](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312156).
 22. **Légrády P, Alföldi S, Tislér A és mtsai**: Terápiarezisztens hypertonia és eszközös kezelése. In: *Hypertonia és kardiovaszkuláris prevenció kézikönyve*. Farsang Cs (ed.). Budapest: Medintel Kft.; 2013. p. 272-94.
 23. **Armanini D, Sabbadin C, Manso J és mtsai**: Consideration in the evaluation of follow-up of resistant hypertension. *J Hypertens* 2024; **42**: 56-57. DOI:10.1097/HJH.0000000000003603.