

Dávky ostatních dvou léků základní trojkombinace, tj. blokátoru RAS a blokátoru kalciových kanálů, řídíme podle snášenlivosti a laboratorních hodnot. Obecně sledujeme kromě reakce TK především ledvině funkce, iontogram a další ukazatele.

Po vyčerpání možností základní trojkombinace přistoupíme k postupnému přidávání dalších léků. V úvahu přichází v první řadě **spironolakton**, jehož účinnost u rezistentní hypertenze byla ověřena ve studii PATHWAY-2 (4). Tento lék měl také dobré účinky ve studii TOPCAT (5), provedené u nemocných se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí, kde se obtížně léčitelná hypertenze vyskytuje často. V souladu s výsledky prvně jmenované studie by denní dávka spironolaktonu měla být 25–50 mg; při GF pod 0,75 ml/s a kalemie nad 4,5 mmol/l je třeba podávat lék opatrně a spíše v nižší dávce, protože riziko hyperkalemie je vyšší. Je možné užít také eplerenon; spíše teoretickou možností je použití nesteroidních antagonistů mineralokortikoidních receptorů, které mají nižší antihypertenzní účinnost. Alternativní léčbou je podávání amiloridu (u nás je k dispozici pouze magistraliter nebo ve formě fixní kombinace s chlortalidonem); amilorid ve vysoké dávce (10 mg) se ukázal být stejně účinný jako 25 mg spironolaktonu (6). Kromě diuretik přicházejí v úvahu také další léky, zejména pokud spironolakton není tolerován nebo kontraindikován: jsou to **bisoprolol** v dávce 5–10 mg a **doxazosin** od 4 do 8 mg za den. Oba tyto léky byly testovány v rámci výše uvedené studie PATHWAY-2 a jejich účinnost na snížení TK oproti placebo byla potvrzena. Pokles TK byl sice menší než při spironolaktonu, ale také výskyt nežádoucích účinků byl podstatně nižší.

Existují **další léky**, které mohou snížit TK u těžké hypertenze, ale jejich primární indikace není arteriální hypertenze nebo nejsou zatím běžně na trhu. Jejich použití je proto v dnešní době omezené, ale u některých z nich je možné je indikovat u nemocných, kteří mají příslušnou komorbiditu umožňující konkrétní lék podávat.

Glifloziny, původně používané jako antidiabetika, mají výrazné pozitivní účinky v léčbě srdečního selhání a v prevenci zhoršení ledvinových funkcí. Tyto efekty souvisí s tím, že blokáda SGLT2 receptorů vede kromě zvýšeného vylučování glukózy také k větší natriurze, jež má za následek mj. pokles TK: ve velkých studiích byl zaznamenán pokles systolického TK po odečtení vlivu placebo od 5 do 8 mm Hg (7). Také GLP1 agonisté snižují TK, který je zprostředkován především poklesem aktivity sympatiku, a to jak na centrální úrovni v mozgovém kmeni, tak na periférii, kde k poklesu TK dochází v souhře sympatiku se zvýšením natriurze a zlepšením inzulinové senzitivity (8).

Fixní kombinace sacubitrilu a valsartanu je určena pro léčbu chronického srdečního selhání, avšak tato kombinace je účinná také u hypertenze bez srdečního selhání: ve studii PARAMETER, kam byli zahrnuti starší nemocní se systolickou hypertenzí a pulzním TK větším než 60 mm Hg (9), došlo k poklesu 24hodinového systolického TK o 4,1 mm Hg oproti podávání 20 mg olmesartanu.

Do budoucna se rýsují další možnosti: léčba blokátory endotelinových receptorů. Nedávno ukončená studie s novým preparátem z této skupiny apocitanem ukázala pokles systolického TK zhruba o 4 mm Hg oproti placebo (citace 10; šlo o 3. fázi klinického zkoušení); jednalo se o nemocné s rezistentní hypertenzí a zavedenou trojkombinací léčbou včetně diuretika. Ve fázi výzkumu je zilebesiran, který dlouhodobě – až na 6 měsíců – inhibuje syntézu jaterního angiotenzinogenu, a dále baxdrostat, inhibitor aldosteron syntázy.

Speciální problematiku představuje situace, kdy **rezistentní hypertenze je důsledkem sekundární hypertenze**; zde se snažíme léčebně ovlivnit v první řadě prvotní příčinu. Častou příčinou je syndrom **spánkové apnoe**, a proto nezapomínáme na vyšetření nemocného tímto směrem, a to i u osob, které nejsou výrazně obézní. Vyšetření lze provést s výhodou ambulantně, kdy nemocný stráví noc ve svém přirozeném prostředí. Léčba přetlakovým kyslíkem nemá vždy výrazný antihypertenzní účinek, ale v mnoha případech výrazně zlepšuje kvalitu života nemocného, protože omezí spavost nemocného v průběhu dne, a to může vést také k dalším úpravám životního stylu, zejména co se týká pohybu a diety.

Mezi typické nemocné s rezistentní hypertenzí patří **nemocní s rozvinutými diabetickými komplikacemi**. U některých nemocných je vlivem autonomní neuropatie zcela narušena regulace TK, a ten může v průběhu každého dne kolísat od hypotenze až po extrémně vysoké hodnoty (např. systolický TK nad 200 mm Hg); u takových nemocných v podstatě není možné nastavit léčbu, která by tento problém vyřešila. U ostatních diabetiků s rezistentní hypertenzí můžeme postupně navyšovat medikamentózní antihypertenzní léčbu uvedenou výše a musíme uvažovat o komplexní léčbě diabetických komplikací; zvažujeme zejména časné zařazení do pravidelného hemodialyzačního programu při výrazném nefrotickém syndromu.

U nemocných s **těžkou aterosklerózou**, především pokud ji mají také v periferním řečišti, se setkáváme s rezistentní hypertenzí, která často málo reaguje na léčbu. Přesto nemocní, kteří si navyknou užívat léčbu pravidelně, mohou přežívat dlouhou dobu a k lepší kontrole hypertenze může dojít až po delší době. I zde je na místě komplexní přístup k nemocnému: je důle-



YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg