

# Rezisztens és szekunder hypertoniák

ALFÖLDI SÁNDOR

## RESISTANT AND SECONDARY FORMS OF HYPERTENSION

A hypertonia a cardiovascularis események és halálozás vezető rizikófaktora világszerte. A terápiarezisztens hypertonia esetében a terápia ellenére fokozott a hypertoniával összefüggő cardiovascularis és renalis morbiditás, illetve a mortalitás kockázata. A valódi terápiarezisztens hypertoniában a szekunder hypertonia prevalenciája rendkívül magas. Mivel az időben történő adekvát kezelés nélkül nemritkán súlyos szövődmények várhatók, ezért szűrésük minden esetben indokolt. A fontosabb szekunder hypertoniák közül az obstruktív alvási apnoe, a primer aldosteronismus, a renovascularis hypertonia és a phaeochromocytoma/paraganglioma diagnosztikájával és terápiájával kapcsolatos klinikai ajánlásokat tárgyaljuk.

Hypertension is the leading risk factor for cardiovascular events and mortality worldwide. In the case of resistant hypertension, the risk of hypertension-related cardiovascular and renal morbidity and mortality is increased despite the therapy. The prevalence of secondary hypertension is extremely high in patients with true resistant hypertension. Without an adequate treatment in time severe complications may occur frequently, therefore screening is mandatory in every case. Among more important secondary hypertensions, the clinical recommendations for diagnosis and therapy of obstructive sleep apnea, primary aldosteronism, renovascular hypertension and phaeochromocytoma/paraganglioma are discussed.

**rezisztens hypertonia,  
szekunder hypertonia,  
obstruktív alvási apnoe,  
primer aldosteronismus,  
renovascularis hypertonia,  
phaeochromocytoma/paraganglioma**

**resistant hypertension,  
secondary hypertension,  
obstructive sleep apnea,  
primary aldosteronism,  
renovascular hypertension,  
phaeochromocytoma/paraganglioma**

dr. ALFÖLDI Sándor (levelezési cím/correspondence): Dél-Budai Centrumkórház,  
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ/South Buda Central Hospital,  
Szent Imre Teaching Hospital, Metabolism Center;  
H-1115 Budapest, Tétényi út 12–14. E-mail: sandor.alfoldi@gmail.com

Érkezett: 2022. augusztus 24. Elfogadva: 2022. szeptember 26.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.034>

## Bevezetés

Ismeretes, hogy a hypertonia a cardiovascularis események és halálozás vezető rizikófaktora világszerte. Az elmúlt évtizedekben elért folyamatos javulás ellenére a hypertoniások jelentős hányada nem éri el az ajánlott vérnyomáscélértéket. A terápiarezisztens hypertoniások esetében a terápia ellenére fokozott a hypertoniával összefüggő célszervkárosodások és a cardiovascularis és renalis morbiditás, illetve a mortalitás kockázata. Mivel a szekunder, azaz az identifikálható kórokú hypertonia prevalenciája rendkívül magas terápiarezisztens hypertonia esetén, ezért indokolt a két kórforma együttes tárgyalása.

*Terápiarezisztens hypertoniának* nevezzük az olyan kezelt magasvérnyomás-betegséget, amikor megfelelő életmódi tanácsok és három különböző, komplementer hatástani csoportba tartozó, maximálisan tolerált adagban alkalmazott vérnyomáscsökkentővel, melyek közül az egyik vízajtó, a vérnyomást nem sikerül a célérték alá csökkenteni.

Gyakorisága nagyon nagy ingadozásokat mutat, a vizsgált hypertoniás populációtól függően 3–43% közötti (1). A valódi rezisztens hypertoniában szenvedő betegek között a célszervkárosodások gyakorisága (balkamra-hypertrophia, retinopathia, microalbuminuria, nagy artériák intima-media megvastagodása) 50–100%-kal

**1. táblázat.** A legfontosabb vérnyomást emelő gyógyszerek és gyógyhatású készítmények

Nem szteroid gyulladáscsökkentők
Glükokortikoidok, anabolikus szteroidok
Szimpatikomimetikumok
Hormonális fogamzásgátlók
Antiretrovirális (HIV) szerek
Kokain, amfetamin
Eritropoetin
Cyclosporin
VEGF-gátló onkológiai készítmények
Triciklikus antidepresszánsok, MAO-gátlók
Ólom, higany
Édesgyökér (glicirrhizinsav), orbáncfű ( <i>Hypericum perforatum</i> ), csikófark ( <i>Ephedra sinica</i> )

nagyobb a jól beállított betegekhez képest, és a cardiovascularis megbetegedések veszélye 2,5–5-szörösére növekszik

A diagnózis felállítása előtt a pszeudorezisztencia minden esetben kiszűrendő. Ennek leggyakoribb okai a nem megfelelő vérnyomásmérési technikából származó „álmagas” érték, továbbá a „fehérköpeny-jelenség”, valamint a betegek nem megfelelő gyógyszereszedési együttműködése. A valódi rezisztens hipertonia diagnózisa szempontjából elengedhetetlen a rendelőn kívüli vérnyomásmérés, továbbá a vérnyomást emelő gyógyszerek szedésének feltárása és ezek elhagyása (1. táblázat).

Másodlagos rezisztencia esetén a terápiarezisztencia valamely háttérben álló tényező jelenlétével függ össze, ami lehet kísérőbetegség (obesitas, túlzott alkoholfogyasztás, különösen a „binge drinking”, krónikus fájdalom szindróma, gyógyszer-interakció vagy szekunder hipertoniához vezető eltérés.

A Magyar Hypertonia Társaság 2018. évi ajánlásában (2) kibővült a rezisztens hipertonia definíciója. Valódi rezisztens hipertonia akkor állapítható meg, ha kizártuk a pszeudorezisztenciát és a szekunder hipertoniákat, a beteg terápiás együttműködése megfelelő és a vérnyomása nem normalizálható (< 140/90 Hgmm) – megfelelően betartott nem farmakológiai módszerekkel, valamint három vagy több maximálisan tolerálható adagban adott, különböző hatástani csoportba tartozó antihipertenzív szerrel, amelyek közül az egyik tiazidszerű/vagy tiazid diuretikum –, vagy csak négy különböző hatóanyagcsoportba tartozó szerrel normalizálható. A rezisztens hipertonia terápiáját illetően a közelmúltban több

kitűnő összefoglaló jelent meg a hazai sajtóban (3, 4), ezért ezzel terjedelmi korlátok miatt nem foglalkozom.

*Szekunder hipertonia* a hypertoniás betegek 10–20%-ában fordul elő, míg terápiarezisztens hipertonia esetén a prevalencia elérheti akár az 50%-ot is (1, 6). A kórforma jelentősen aluldiagnosztizált, mivel az etiológia meglehetősen komplex és eklektikus (2. táblázat).

Az európai (ESH/ESC) és a Magyar Hypertonia Társaság irányelvei szerint a szekunder hipertonia szűrése a 3. táblázatban felsorolt tényezők esetében indokolt (2, 5).

Az alábbiakban a fontosabb szekunder hipertonia kórformákat részletesebben tárgyaljuk.

## Obstruktív alvási apnoe

Az obstruktív alvási apnoe (OSA) a légzés alvás idején történő ismétlődő leállásával jellemezhető betegség, amit a garati izomzat és a nyelv tónuscsökkenése miatti légúti collapsus okoz. Az OSA fő klinikai tünetei: hangos, légzésszünetekkel megszakított horkolás, nappali aluszékonyság, reggeli fejfájás, a koncentráció, a libidó és a memória zavarai. Az OSA gyakran látható elhízott, megnövekedett nyakkörfogató egyénekben egyéb társuló rizikófaktorok hiányában is. Az OSA diagnózisa és klasszifikációja az alvás idején észlelt obstruktív apnoék és hypopnoék 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. A diagnózis felállításához segít az éjszakai pulzoximetriás és nazális oxigénáramlási, valamint a légzési effortot monitorozó *respiratorikus poligráfia*, de az aranystandard az alváslaboratóriumi *poliszom-*

**2. táblázat.** A gyakoribb szekunder hipertoniák kóros felosztása

<i>Obstruktív alvási apnoe (OSA)</i>	
<i>Endokrin</i>	
Primer aldosteronizmus (PA)	
Cushing-szindróma (CS)	
Phaeochromocytoma/paraganglioma (PPGL)	
Primer hyperparathyreosis	
Hypothyreosis	
Thyreotoxikosis	
Acromegalia	
<i>Renalis</i>	
Renoparenchymás betegség	
Renovasculáris hipertonia (RVH)	
Coarctatio aortae	
Vasculitisek	
<i>Iatrogén</i>	
Gyógyszerek és exogén hormonok	

### 3. táblázat. A szekunder hipertoniák főbb klinikai rizikófaktora

40 éves kor alatti vagy 65 év feletti hypertoniakezdet
Terápiarezisztens hypertonia
A rendelői vérnyomáshoz képest aránytalanul súlyos szervkárosodások
Hypokalaemiával járó hypertonia
ABPM-vizsgálattal az éjszakai vérnyomáscsökkenés elmaradása (non-dipping hypertonia)
Incidentálisan felfedezett mellékvese-adenomához társuló hypertonia
Szekunder hipertoniára jellegzetes klinikai tünetek

nográfias vizsgálat. A hypertoniás betegek körében az OSA meglepően gyakori, prevalenciája mintegy 30%, ennél is jelentősen nagyobb a terápiarezisztens hypertoniások között: egy vizsgálat szerint körükben elérheti a 70–80%-ot. Ezzel az OSA tekinthető a leggyakoribb szekunder hypertonia kórfelműnek (7). A hypertonia patomechanizmusának legfontosabb eleme az éjszakai apnoék következtében kialakuló *szimpatikus aktivitáció*, amely a nappali időszakra áthúzódva válthatja ki az emelkedett nappali vérnyomást. A sympathicotonia háttérben az alvásfragmentáció mellett az éjszakai hypoxaemia és hypercapnia áll. A következményes szekunder *hyperaldosteronismus* okozta hypervolaemia és nasopharyngealis oedema a terápiarezisztencia egyik oka lehet az OSA-hoz társult hypertoniában. Az OSA-hoz társuló hypertonia jellegzetesen izolált diasztolés formában kezdődik és gyakori a non-dipper kórfelmű, amikor a 24 órás ABPM-vizsgálat során elmarad az éjszakai vérnyomáscsökkenés. Ilyenkor a rendelői vérnyomásmérés alábecsülheti a vérnyomást, mivel gyakori a maszkírozott, illetve az izoláltan nocturnalis hypertonia. A vizsgálatok szerint a mineralokortikoidreceptor-antagonista *spironolactonkezelés* igen hatékonyan csökkentette a vérnyomást és emellett az AHI-t is OSA esetén. Az eszközös folyamatosnyomású légsín- (CPAP-) kezelés szignifikánsan, de csak néhány Hgmm-rel csökkenti mind az éjszakai, mind a nappali vérnyomást. A vérnyomáscsökkentő hatás kifejezettebb volt súlyos OSA esetén, különösen a nappali aluszékonysággal járó kórfelműkben, rezisztens hypertoniában, valamint jó CPAP-compliance esetén.

### Primer aldosteronismus

A primer aldosteronismus (PA) a szekunder hipertoniák leggyakoribb gyógyítható endokrin kóroka. Prevalenciája a hypertoniások körében

mintegy 6%, és több mint 20% terápiarezisztens hypertonia esetén. Az etiológiai megoszlás szerint az esetek mintegy 2/3-a unilaterális, főként aldosteront termelő mellékvese-adenoma, míg a bilaterális hyperplasiás kórfelmű (idiopathiás hyperaldosteronismus) az esetek 1/3-ában fordul elő. A PA-val kapcsolatos ajánlások (8) szerinti szűrési indikációk (minden II–III. fokozatú hypertonia, minden fiatalkori hypertonia, minden hypokalaemiával, magában álló pitvarfibrillációval, vagy incidentálisan felfedezett mellékvese-adenomával társuló hypertonia) mindössze töredékében kerül sor a szűrővizsgálatok elvégzésére. Az ajánlott szűrőmódszer a plazmaaldosteron és -renin hányadosának (ARR) vizsgálata. Alapvető problémát jelent, hogy a szűrővizsgálat előtt a reninaktivitást és az aldosteronszintet befolyásoló antihypertenzív és egyéb (nem szteroid gyulladásgátló, SGLT2-inhibitor stb.) gyógyszereket ajánlott 2–4 hétre elhagyni, vagy neutrális szerekre (doxazosin, verapamil, dihidralazin) kicserélni, ami súlyos, vagy társbetegségekkel szövődött hypertonia esetén nem veszélytelen, továbbá időigényes. Az ARR általánosan ajánlott küszöbértéke (> 30 ng/dl/ng/ml/h) nem elég szenzitív, emiatt az alapos biokémiai gyanú tévesen kerülhet elvetésre, és ezáltal lemondunk a célzott kezelés lehetőségéről ebben a fokozott, az esszenciális hypertoniához képest legalább 3-szoros cardiovascularis (pitvarfibrilláció, ischaemiás szívbetegség, pangásos szívelégtelenség, stroke) és renalis kockázatú kórfelműben. Az újabb ajánlások (9) jelentősen egyszerűsítenek azzal, hogy nem javasolják a gyógyszerelés megváltoztatását a szűrővizsgálat előtt, továbbá amennyiben a renin szupprimált (< 0,6 ng/ml/h), akkor szinte az aldosteron értékétől függetlenül pozitívnak tekintik a szűrést. Mivel az aldosteronszint igen jelentős napon belüli variabilitást mutat, ezért már 10 ng/dl felett egyértelműen pozitívnak tekinthető a teszt, míg az 5–10 ng/dl közötti érték szürkezónának tartható, ilyenkor a szűrés ismétlése javasolt. Ha a renin nem szupprimált, és a gyanú alapos, akkor mérlegelendő az álnegatív eredményt okozható szerek (diuretikumok, mineralokortikoid-antagonisták, RAS-gátlók) lecserélését követően a szűrővizsgálat megismétlése. Amennyiben a szűrővizsgálat pozitív, akkor ajánlott az endokrinológusspecialistához történő továbbutalás, aki megerősítő (aldosteronszuppressziós teszt) és pozitív esetben alcsoport-differenciáldiagnosztikai vizsgálatokat (mellékvese-CT vagy -MR), és az operálható betegknél indokolt esetben selektív mellékvesevéna-katéterezéssel hormonvizsgálatokat végez. Bizonyított unilaterális kórfelmű esetén a laparoszkópos adrenalectomia

leghatásosabb kezelés, bilaterális és nem operálható esetekben a mineralokortikoidreceptor-antagonista spironolacton vagy eplerenon megfelelő szintig történő feltrájtása javasolt, amelyek nemcsak a hipertóniát, hanem a fokozott cardiorenalis kockázatot is hatásosan csökkentik.

## Renovascularis hypertonia

Renovascularis hypertóniáról (RVH) akkor beszélünk, ha a vese artériájának szűkülete vagy elzáródása következtében a renalis perfúziós nyomás csökkenése aktiválja a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert, és ezáltal megemelkedik a vérnyomás. Fő kiváltó okai a fibromuscularis dysplasia (FMD) és az atherosclerosis. Az FMD főként gyermekekben és fiatal vagy középkorú nőkben jelentkezik. Az atheroscleroticus renovascularis hypertonia időskorú, főként multiplex atheroscleroticus rizikófaktorokkal rendelkező férfiakban lép fel. Prevalenciája hipertóniásokban 1–8%.

Előfordulása gyakoribb idős, dohányzó férfiakban, diabetesben, hyperlipidaemiában és krónikus vesebetegségben. Fennállásának klinikai gyanúját keltheti a fentiek mellett perifériás érbetegség jelenléte, a hasi, illetve nyaki erek felett hallott szisztolés surranás, illetve az anamnézisben szereplő, megtartott szisztolés funkció mellett jelentkező heveny, sokszor visszatérő (úgynevezett „flash”) tüdőoedema.

A RVH kivizsgálása az alábbi esetekben indokolt (10):

- súlyos ( $> 180/110$  Hgmm) hypertonia fiatal-középkorú nőkben,
- terápiarezisztens hypertonia,
- ACE-gátló/ARB adását követő új vagy romló azotaemia,
- tisztázatlan veseatrophia vagy  $> 1,5$  cm-rel kisebb vese,
- hirtelen fellépő, tisztázatlan tüdőoedema/szívelégtelenség,
- többágú koszorúér-betegség/perifériás érbetegség és hypertonia.

A szűrés az arteria renalisok duplex szonográfias vagy ennek hiányában CT- vagy MR-angiográfias vizsgálattal történik. Az elsőként választandó kezelés FMD esetén a percutan renalis angioplastica stentelés nélkül, atheroscleroticus RVH esetén megfelelő további indikáció fennállásakor a percutan angioplastica stenteléssel. Az amerikai ACC/AHA ajánlásai szerint az angioplastica és a stentelés javallatai a következők (10):

- tünetmentes bilaterális hemodinamikailag szignifikáns ( $> 70\%$ ) szűkület életképes vesékkel,

- hemodinamikailag szignifikáns unilaterális szűkület és terápiarezisztens hypertonia, vagy tisztázatlan unilaterális kis vese és hypertonia,
- progresszív krónikus vesebetegség bilaterális vagy szoliter vese szignifikáns szűkületével,
- krónikus veseelégtelenség unilaterális szignifikáns veseérszűkülettel,
- hemodinamikailag szignifikáns szűkület és rekurrens szívelégtelenség vagy tüdőoedema,
- hemodinamikailag szignifikáns szűkület és instabil angina.

A fenti indikációk hiányában a perifériás érbetegség irányelvei szerinti maximális gyógyszeres kezelés javasolt (11).

## Phaeochromocytoma/paraganglioma

A krómaffinsejtes catecholamint szekretáló neuroendokrin daganatok 80–85%-a a mellékvesevelőből kiinduló phaeochromocytoma, 15–20%-uk extraadrenalis, ezek a paragangliomák. A phaeochromocytoma/paraganglioma (PPGL) kifejezetten ritka körkép, a hypertóniás betegek 0,2–0,6%-ában fordul elő (12). A phaeochromocytomák 10–15%-a, a paragangliomák 20–50%-a malignus. Közel 1/3-uk hereditaer (familiaris phaeochromocytomák: MEN-1, Von Hippel-Lindau-szindróma, neurofibromatosis stb.), amelyek csírasejtes mutációja ismert, további 40–50%-ukban jellegzetes szomatikus mutációk fordulnak elő, amelyeknek ugyancsak komoly klinikai jelentőségük van, ezért a genetikai teszt elvégzése minden igazolt PPGL esetén indokolt. Jellegzetes klinikai megjelenés esetén rohamszerű fejfájással, verítékezéssel és tachycardiával jár (klasszikus triász), de emellett paroxysmalis hypertonia és elsápadás is gyakori. Phaeochromocytomás krízist számos gyógyszer, köztük paradox módon a béta-blokkolók (kiegyensúlyozatlan  $\alpha_1$ -adrenerg túlsúly), opioidok, MAO-bénítók, neuromuscularis blokkoló anesztetikumok is kiválthatnak.

A szűrővizsgálatok indikációja a jellegzetes klinikai tünetek mellett a terápiarezisztens hypertonia, az incidentálisan felfedezett mellékvese-daganattal járó hypertonia, valamint a családban előforduló PPGL. Az ajánlott szűrővizsgálat a vizeletcatecholamin-metabolitok (metanefrin, normetanefrin, metoxitiramin) napi ürítésének vizsgálata. A vizeletvanilmandulasav (VMA-) ürítés nem elég szenzitív, csak roham idején gyűjtve mérhető. A szérumban chromogranin-A emelkedett értéke is segíthet, amennyiben az álmagasság érték kizárható (jók a vesefunkciók, és nem szed protonpumpagátlót a beteg). Képzővizsgálatok (mellékvese CT/MR) csak pozitív szűrővizsgálati teszt esetén indokoltak.

Negatív eredményük esetén biokémiailag igazolt PPGL esetében a specifikus PET-CT-k (Ga-68 DOTATATE, 18F-DOPA) segíthetnek. A terápia a tumor sebészi eltávolítása perioperatív  $\alpha_1$ -blokkoló előkezelést követően.

## Összefoglalás

A szekunder hipertoniák szűrése költséges, időigényes, és csak alapos klinikai gyanú esetén

indokolt. Tekintettel arra, hogy időben történő adekvát oki kezelés nélkül az általuk okozott hipertonia gyakran terápiarezisztens, továbbá esetenként súlyos szövődmények várhatók, ezért fontos a szekunder hipertoniák gyanújának felvetése. A gyanú felvetése alapellátási kompetencia, az adekvát szűrővizsgálatok elvégzése a hipertonia-szakambulanciák feladata. A differenciáldiagnózis és a terápia beállítása a hipertonia-, az endokrin, a nefrológiai, illetve az alvász centrum kompetenciája.

## Irodalom

1. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the AHA. *Hypertension* 2018;72:e53-e90.
2. Farsang Cs, Járai Z (szerk). Az MHT 2018. évi Irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2018;22(55):S1-S36.
3. Fejes I, Ábrahám G, Légrády P, et al. Terápiarezisztens hipertonia a klinikai gyakorlatban. *Hypertonia és Nephrologia* 2016;20:160-3.
4. Schulcz D, Nagy TF, Thury A, et al. Percutan renalis denervációval szerzett tapasztalataink terápiarezisztens hipertonia kezelése során. *Hypertonia és Nephrologia* 2017;21:59-63.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
6. Rossi GP, Bisogni V, Rositto G, et al. Practice recommendations for diagnosis and treatment of the most common forms of secondary hypertension. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 2020;27:547-60. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00415-9>
7. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2010;105:1135-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.017>
8. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1889-916. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
9. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the primary aldosteronism syndrome: Updating the approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:3771-83. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa606>
10. Prince M, Tafur JD, White CJ. When and how should we revascularize patients with atherosclerotic renal artery stenosis? *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:505-17. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.10.023>
11. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39:763-821.
12. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915-4. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>