

## هایپرتانسیون مقاوم و رویکرد تشخیصی درمانی: گزارش موردی

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۰۷/۱۵ ویرایش: ۱۳۹۸/۰۷/۲۲ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۲/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۲/۳۱

**زمینه و هدف:** هایپرتانسیون مقاوم هنگامی گفته می‌شود که فشارخون با وجود درمان با سه دارو از کلاس‌های مختلف شامل بلوک‌کننده کانال کلسیمی، مهارکننده سیستم رنین-آنژیوتانسین و دیورتیک، از هدف درمانی بالاتر باشد. در این مقاله رویکرد تشخیصی-درمانی در بیمار مبتلا به هایپرتانسیون مقاوم ارائه می‌شود.

**معرفی بیمار:** مرد ۵۹ ساله، مورد نفروپاتی دیابتی با کراتینین سرم ۱/۲ mg/dl و فشارخون کنترل نشده که ترکیب داروی ضد فشارخون مناسب دریافت نمی‌کرد. بیمار مورد مونیتورینگ سرپایی فشارخون قرار گرفت و اثر روپوش سفید بر فشارخون، کنار گذاشته شد. با استفاده از بلوک‌کننده کانال کلسیمی دی‌هیدروپیریدینی در ترکیب با مهارکننده گیرنده آنژیوتانسین و تبدیل دیورتیک بیمار به شبه تiazیدی و اضافه کردن اسپرونولاکتون و کارودیلول، کنترل فشارخون بیمار مناسب بود.

**نتیجه‌گیری:** احتمال ابتلا به عوارض هایپرتانسیون و مرگ‌ومیر در مبتلایان به هایپرتانسیون مقاوم بیشتر است. بنابراین رویکرد تشخیصی و درمانی مناسب در هایپرتانسیون مقاوم اهمیت زیادی دارد.

**کلمات کلیدی:** هایپرتانسیون مقاوم، داروی ضد فشارخون، پایداری به مصرف دارو، گزارش‌های موردی، مدیریت بیماری.

محمدتقی نجفی، محمدحسین شجاع  
مرادی\*، فرزانه‌سادات مینو

مرکز تحقیقات نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی  
تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز،

بیمارستان امام خمینی.

کدپستی ۱۴۱۹۷۳۳۱۴۱

تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۸۱۵۶۸

E-mail: mh.shoja@gmail.com

### مقدمه

میزان بروز هایپرتانسیون مقاوم در بیماران تحت درمان با داروهای ضد فشارخون بین ۹ تا ۱۸٪ گزارش شده است و این تفاوت از اختلاف در رویکرد تشخیصی برای هایپرتانسیون مقاوم ناشی می‌شود.<sup>۱</sup> از نظر مشخصات دموگرافیک، هایپرتانسیون مقاوم در افراد مسن، در مردان و در نژاد سیاهپوست شایع‌تر است.<sup>۲</sup> همچنین خطر بروز هایپرتانسیون مقاوم در بیماران با افزایش درایو سمپاتیکی ناشی از چاقی، آپنه خواب، دیابت قندی و نارسایی کلیوی افزایش یافته است.<sup>۳</sup> احتمال ابتلا به عوارض هایپرتانسیون شامل بیماری عروق کرونر، نارسایی احتقانی قلب، سکته مغزی، بیماری مزمن کلیه و نیاز به درمان جایگزینی کلیوی در مبتلایان به هایپرتانسیون مقاوم نسبت به بیماران با پرفشاری خون کنترل شده چندین برابر بیشتر

هایپرتانسیون مهمترین عامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی، سکته مغزی، ناتوانی و مرگ‌ومیر در سراسر جهان محسوب می‌شود.<sup>۱</sup> هایپرتانسیون مقاوم به شرایطی گفته می‌شود که فشارخون بیمار با وجود استفاده از سه داروی ضدفشارخون از سه کلاس مختلف بالاتر از هدف درمانی باشد.<sup>۲</sup> این سه کلاس دارویی شامل بلوک‌کننده کانال کلسیمی طولانی اثر، مهارکننده سیستم رنین-آنژیوتانسین و یک دیورتیک می‌باشد که با بیشترین دوز درمانی یا بیشترین دوز قابل تحمل تجویز می‌شوند. پیش از تشخیص فشارخون مقاوم، عدم پایداری به مصرف دارو و اثر روپوش سفید باید کنار گذاشته شود.<sup>۳</sup>

بیمار برابر با  $42 \text{ kg/m}^2$  بود. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک بیمار در مطب به ترتیب برابر با  $170$  و  $110 \text{ mmHg}$  ثبت شد و ادم در هر دو اندام تحتانی مشاهده گردید. در آزمایش‌ها کراتینین سرم  $1/2 \text{ mg/dl}$  و پروتئین ادرار برابر با  $3300 \text{ mg}$  در  $24$  ساعت بود. در اکوکاردیوگرافی انجام شده هیپرتروفی متوسط بطن چپ گزارش گردید. بیمار مطرح شده با وجود دریافت بلوک‌کننده کانال کلسیمی از گروه غیر دی‌هیدروپیریدین، مهارکننده سیستم رنین-آنژیوتانسین و دیورتیک دچار فشارخون‌های کنترل نشده بود. در اولین قدم و جهت کنار گذاشتن مقاومت کاذب، برای بیمار مانیتورینگ سرپایی فشارخون انجام گرفت (نمودار ۱-الف) که تفسیر آن شامل هایپرتانسیون  $24$  ساعته، هایپرتانسیون طی روز و هایپرتانسیون شبانه بود. همچنین بیمار افت شبانه فشارخون نداشت (Non-dipping Status) و با توجه به مقایسه نتایج ثبت فشارخون ساعت اول بیمار، اثر روپوش سفید نیز در بیمار مشاهده گردید. برای بیمار آموزش رژیم غذایی مناسب ارایه شد. هدف از رژیم درمانی در این بیمار کاهش وزن پنج تا  $10\%$ ، محدودیت دریافت نمک و محدودیت دریافت پروتئین به میزان  $0/6 \text{ g/kg}$  در شبانه‌روز بود. مطالعات مرتبط با درمان‌های دارویی در هایپرتانسیون مقاوم در جدول ارایه شده است.

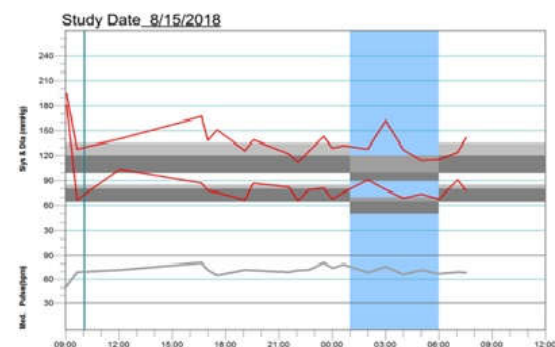
می‌شود. همچنین مرگ‌ومیر به هر علت در بیماران با هایپرتانسیون مقاوم نسبت به بیماران با فشارخون کنترل شده به‌طور معناداری بیشتر است.<sup>۹۸</sup> بنابراین تشخیص به موقع هایپرتانسیون مقاوم و درمان مناسب آن اهمیت زیادی دارد. در این مقاله رویکرد تشخیصی-درمانی در یک بیمار مبتلا به هایپرتانسیون مقاوم مورد بررسی قرار گرفته است.

## معرفی بیمار

بیمار مرد  $59$  ساله دارای دیابت قندی نوع دو از حدود هشت سال پیش و نفروپاتی دیابتی بود که به دلیل فشارخون‌های کنترل نشده در اردیبهشت ماه سال  $1397$  به کلینیک فشار خون بیمارستان امام خمینی (ره) دانشگاه علوم پزشکی تهران ارجاع شده بود. بیمار جهت کنترل فشارخون تحت درمان با لوزار-اچ (لوزارتان در ترکیب با هیدروکلروتیازید) با دوز  $50-12/5 \text{ mg}$  دو بار در روز، دیتلیازم با دوز  $60 \text{ mg}$  سه بار در روز و فوروزماید با دوز  $20 \text{ mg}$  دو بار در روز بود و جهت کنترل قندخون، متفورمین و انسولین گلازژین دریافت می‌کرد. در معاینه وزن بیمار برابر با  $136 \text{ kg}$  و شاخص توده بدنی

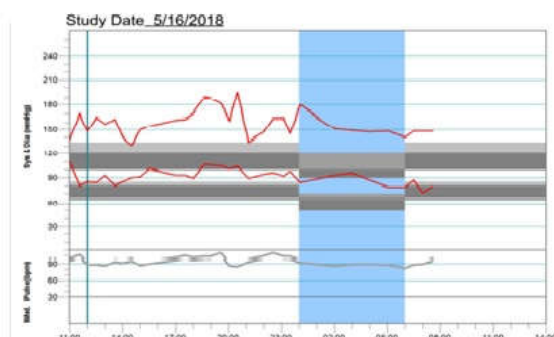
جدول: بررسی مطالعات مرتبط با درمان‌های دارویی در هایپرتانسیون مقاوم

نویسندگان	سال انتشار	مجله	عنوان
White WB و همکاران <sup>۱۱</sup>	۲۰۱۶	<i>J Hypertens</i>	کارآزمایی بالینی بر روی $1291$ بیمار مبتلا به فشارخون نشان داد که درمان با آزلیسارتان مدوکسومیل، والسارتان و المسارتان به ترتیب منجر به افت $10/3$ ، $10$ و $11/7 \text{ mmHg}$ در فشارخون سیستولیک می‌شوند و آزلیسارتان مدوکسومیل در مقایسه با سایر مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین، اثربخشی بیشتری در کنترل فشارخون بیماران دارد.
Tanaka T و همکاران <sup>۱۲</sup>	۲۰۱۳	<i>J Clin Med Res</i>	تعداد $35$ بیمار مبتلا به فشارخون کنترل نشده تحت درمان ترکیبی با دوز ثابت والسارتان+آملودیپین (VA) یا والسارتان+نیفیدپین آهسته رهش (VN) قرار گرفتند. در هر دو گروه، فشارخون بیماران به‌طور معناداری کاهش یافت. در بیماران تحت درمان با رژیم VN نیاز به دوزهای بیشتر بلوک‌کننده کانال کلسیمی کمتر بود.
Roush GC و همکاران <sup>۱۳</sup>	۲۰۱۵	<i>Hypertension</i>	متاآنالیز انجام شده بر روی $14$ کارآزمایی بالینی با $883$ بیمار نشان می‌دهد که کلرتالیدون و ایندپامید در مقایسه با هیدروکلروتیازید فشارخون سیستولیک را به ترتیب به میزان $3/6$ و $5/1 \text{ mmHg}$ بیشتر پایین می‌آورند.
William B و همکاران <sup>۱۴</sup>	۲۰۱۵	<i>Lancet</i>	کارآزمایی انجام شده بر روی $285$ بیمار مبتلا به فشارخون بالا با وجود مصرف سه داروی ضد فشارخون نشان داد که اضافه کردن اسپیرونولاکتون به رژیم دارویی بیمار در مقایسه با پلاسبو، دوکسازوسین و بی‌زوپرولول فشارخون سیستولیک را به ترتیب به میزان $8/7$ ، $4/3$ و $4/8 \text{ mmHg}$ بیشتر پایین می‌آورد.



Average Blood Pressure (SD)						White Coat Window			
Sys	Dia	HR	MAP	PP		Sys	Dia	HR	
24-hr	136 (17)	83 (15)	78 (6)	101	53	Readings	2	2	2
Awake	137 (16)	84 (16)	78 (7)	102	53	1st hr Max	194	181	76
Asleep	133 (21)	78 (9)	78 (5)	96	55	Night-time Dip%			
						Sys	Dia		
						Dip%	3.1	7.3	

ب



Average Blood Pressure (SD)						White Coat Window			
Sys	Dia	HR	MAP	PP		Sys	Dia	HR	
24-hr	157 (15)	91 (8)	92 (5)	113	66	Readings	3	3	3
Awake	158 (15)	92 (8)	94 (6)	114	66	1st hr Max	170	110	101
Asleep	155 (14)	88 (7)	89 (2)	110	67	Night-time Dip%			
						Sys	Dia		
						Dip%	1.6	4.6	

الف

نمودار ۱: مانیتورینگ سرپای فشارخون پیش (الف) و ۱۲ هفته پس از تغییر در رژیم درمانی بیمار (ب)

بسیار شایع هیپرتانسیون مقاوم هستند.<sup>۱</sup> نتایج مطالعات نشان می‌دهد که جایگزینی هیدروکلروتیازید با دیورتیک‌های شبه تیازیدی شامل کلرتالیدون و ایندپامید با افت بیشتر در فشارخون سیستولیک همراه است.<sup>۳</sup> همچنین راهنمای بالینی انجمن قلب آمریکا توصیه می‌کند که در هایپرتانسیون مقاوم، هیدروکلروتیازید با دیورتیک شبه تیازیدی جایگزین شود و از دیورتیک لوپ در میزان فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۳۰ ml در دقیقه استفاده گردد.<sup>۲</sup> بنابراین، دیورتیک‌های فروزماید و هیدروکلروتیازید بیمار قطع شد و ایندپامید ۱/۵ mg روزانه تجویز گردید.

بیمار پس از چهار هفته مورد ارزیابی مجدد و مانیتورینگ سرپای فشارخون قرار گرفت که همچنان فشارخون‌های بیمار از کنترل مناسب برخوردار نبود. براساس مطالعات انجام شده و همچنین راهنمای بالینی انجمن قلب آمریکا، در بیماران و همچنین افراد با فشارخون حساس به نمک، استفاده از بلوک‌کننده‌های گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی نسبت به بلوک‌کننده‌های گیرنده آلفا و بتا برتری دارد.<sup>۱۴</sup> با توجه به کنترل نبودن فشارخون بیمار، در این مرحله اسپرونولاکتون ۱۲/۵ mg روزانه به داروهای بیمار اضافه شد. در شرح حال بیمار شواهدی مبنی بر آپنه انسدادی خواب شامل خرناس

بیمار در ابتدا تحت درمان با چندین داروی ضد فشارخون بود ولی ترکیب رژیم درمانی تجویز شده برای وی مناسب نبود. به‌عنوان مثال بیمار لوزار-اچ را به‌صورت دو بار در روز دریافت می‌کرد که این مساله می‌تواند موجب تشدید ناکچوری و افزایش فشارخون شبانه شود. همچنین باوجود فشارخون‌های کنترل نشده، بلوک‌کننده کانال کلسیمی طولانی اثر هیدروپیریدینی برای بیمار تجویز نشده بود.

نتایج مطالعات انجام گرفته نشانگر آن است که ترکیب با دوز ثابت از داروهای ضد فشارخون منجر به افزایش پایبندی بیماران به مصرف دارو می‌شود و ممکن است اثربخشی دارو را افزایش دهد.<sup>۱۰</sup> با توجه به نتیجه مانیتورینگ سرپای فشارخون، برای کنترل بهتر فشارخون و افزایش ادهرانس بیمار، از بلوک‌کننده کانال کلسیمی طولانی اثر آمیلودیپین در ترکیب با والسارتان (اکسفورج ۱۶۰/۵) به صورت دو بار در روز استفاده شد و دوز دیلتیازم کاهش یافت.

## بحث

در هایپرتانسیون مقاوم انتخاب دیورتیک مناسب اهمیت زیادی دارد، چون اورلود حجمی و ناتوانی در رعایت رژیم کم نمک از علل

استفاده از فشار مثبت مداوم در راه‌های هوایی در صورت لزوم به کنترل بهتر فشارخون‌های بیمار به‌ویژه در طی شب کمک خواهد کرد. احتمال ابتلا به عوارض هایپرتانسیون و مرگ‌ومیر در مبتلایان به هایپرتانسیون مقاوم نسبت به افراد با فشارخون کنترل شده بیشتر است. بنابراین رویکرد تشخیصی و درمانی مناسب در هایپرتانسیون مقاوم اهمیت زیادی دارد.

با توجه به نقش اورلود حجمی و ناتوانی در رعایت رژیم کم نمک در پاتوژنز هایپرتانسیون مقاوم، انتخاب دیورتیک مناسب اهمیت زیادی دارد و جایگزینی هیدروکلروتیازید با دیورتیک شبه‌تیازیدی می‌تواند منجر به کنترل بهتر فشارخون بیمار شود. همچنین در هایپرتانسیون مقاوم، استفاده از بلوک‌کننده‌های گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی نسبت به بلوک‌کننده‌های گیرنده آلفا و بتا ترجیح داده می‌شود.

کشیدن و خواب‌آلودگی در طی روز ثبت گردید. با توجه به اثربخشی کارودیلول در کاهش تون سمپاتیک در مبتلایان به آپنه انسدادی خواب و کنترل بهتر فشارخون، برای بیمار کارودیلول ۶/۲۵ mg دو بار در روز تجویز گردید و بیمار جهت پلی‌سومنوگرافی ارجاع شد. ۱۲ هفته پس از تغییر رژیم دارویی آنتی‌هایپرتانسیون، بیمار بار دیگر مورد مانیتورینگ سرپایی فشارخون قرار گرفت (نمودار ۱-ب) که به‌روشنی میانگین فشارخون‌های ۲۴ ساعته، روزانه و شبانه بیمار کاهش یافته بود. در ساعت سه شب پیک فشارخون مشاهده شد که به دلیل ناکچوری بیمار بود. با توجه به آن که فشارخون‌های بیمار همچنان از هدف درمانی بالاتر بود دوز کارودیلول بیمار به ۱۲/۵ mg دو بار در روز افزایش یافت. همچنین با توجه به آن‌که بیمار از بزرگی و درد پستان‌ها شکایت داشت اسپرونولاکتون قطع و اپلنون با دوز ۲۵ mg دو بار در روز تجویز گردید. پیگیری انجام پلی‌سومنوگرافی و

## References

- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317(2):165-82.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018;72(5):e53-e90.
- Calhoun DA, Schiffrin EL, Flack JM. Resistant hypertension: an update. *Am J Hypertension* 2019;32(1):1-3.
- Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2015;28(3):355-61.
- Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Rocella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000;36(4):594-9.
- Wei FF, Zhang ZY, Huang QF, Staessen JA. Diagnosis and management of resistant hypertension: state of the art. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(7):428-41.
- Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens* 2011;2011:642416.
- Muntner P, Davis BR, Cushman WC, Bangalore S, Calhoun DA, Pressel SL, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2014;64(5):1012-21.
- Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and non-resistant hypertension. *Kidney Int* 2015;88(3):622-32.
- Lauffenburger JC, Landon JE, Fischer MA. Effect of combination therapy on adherence among us patients initiating therapy for hypertension: a cohort study. *J Gen Intern Med* 2017;32(6):619-25.
- White WB, Cuadra RH, Lloyd E, Bakris GL, Kupfer S. Effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J Hypertens* 2016;34(4):788-97.
- Tanaka T, Miura S, Tanaka M, Uehara Y, Hirano T, Saku K. Efficacies of controlling morning blood pressure and protecting the kidneys by treatment with valsartan and nifedipine CR or valsartan and amlodipine (MONICA Study). *J Clin Med Res* 2013;5(6):432-40.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;65(5):1041-6.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. *Lancet* 2015;386(10008):2059-68.

## Resistant hypertension, case based approach to diagnosis and management: *case report*

Mohammad Taghi Najafi M.D.  
Mohammad Hossein  
Shojamoradi M.D.\*  
Farzanehsadat Minoos M.D.

*Nephrology Research Center,  
Tehran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.*

### Abstract

Received: 07 Oct. 2019 Revised: 14 Oct. 2019 Accepted: 13 May 2020 Available online: 20 May 2020

**Background:** Resistant hypertension is defined when the blood pressure remains elevated above the therapeutic target levels despite the use of three antihypertensive agents including calcium channel blocker (CCB), renin-angiotensin system (RAS) blocker and a diuretic. These drugs should be used at maximally tolerated doses and white coat effect and non-adherence should also be excluded. In this article, by describing a case of resistant hypertension, we discuss a diagnostic and therapeutic approach to resistant hypertension.

**Case Presentation:** A 59 years old man, known case of diabetic nephropathy with a serum creatinine level of 1.2 mg/dL and proteinuria of about 3300 mg in 24 hours referred to Hypertension Clinic of Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, for evaluation of resistant hypertension. The patient was under treatment by losar-H, diltiazem, and furosemide, which are not appropriate combinations of antihypertensive agents. The ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) of the patient revealed daytime and nighttime hypertension and also the non-dipping status of blood pressure. Dihydropyridine CCB was prescribed in combination with RAS blocker (Exforge 50 mg/ 160 mg) and the diuretic was changed to thiazide-like agents. In the next step, spironolactone and carvedilol were added for better control of blood pressure. The patient referred to the sleep clinic for polysomnography and evaluation of obstructive sleep apnea. Following three months prescription of these medications, ABPM revealed relatively appropriate control of blood pressure, so the average 24-hour blood pressure decreased from 157/91 mm Hg to 136/83 mm Hg.

**Conclusion:** The complications and mortality of hypertension would be increased dramatically in patients with resistant hypertension. So, an appropriate diagnostic and therapeutic approaches should be considered for these patients. Choosing appropriate diuretic agents would be important in the management of resistant hypertension.

**Keywords:** resistant hypertension, antihypertensive agent, medication adherence, case reports, disease management.

\* Corresponding author: Imam Khomeini  
Hospital Complex, Keshavarz Blvd.,  
Tehran, Iran.  
Postal Code: 1419733141  
Tel: +98-21-66581568  
E-mail: mh.shoja@gmail.com