

頑固性高血壓（Resistant Hypertension）新知

（慈濟台北分院心臟內科）柯毓麟 醫師

當高血壓病患在經過同時使用三種不同機轉之抗高血壓藥物且已達到適當劑量，仍無法將血壓控制到目標血壓值時，即稱之為頑固性高血壓（resistant hypertension）。一般而言，所使用之三種降血壓藥物中最好須包括利尿劑，亦有學者建議應至少經過三個月之相同治療後方可用此定義。頑固性高血壓之重要性在於這些病患具有較高之次發性高血壓，目標器官傷害（target organ damage），健康照護花費及未來發生心血管及腎病變發作之可能性。因此需要更積極之治療。由美國心臟學會之高血壓研究專業教育委員會會議之共識下，Calhoun 等人（2008）於 *Circulation* 雜誌上，與多位學者共同發表頑固性高血壓之診斷、評估及治療準則，對相關議題已有詳細之敘述。而隨著此一 Scientific Statement 之發表，在其後之數年已有許多有關頑固性高血壓之臨床論文陸續發表，在此報告數篇最新之臨床文獻如下：

（一）頑固性高血壓之發生率

Calhoun 等人於 2008 年發表之 Scientific Statement 上，對於頑固性高血壓之真正發生率並不確定，只是引用過去高血壓藥物之大

型臨床研究顯示近 20-30% 之參與高血壓藥物臨床研究之病患屬於頑固性高血壓。但在陸續之研究中亦發現在日常之高血壓病患治療中，頑固性高血壓之發生率並非如此高，因而在其後之文章多半以約 15 至 20% 來表示（eg. Chiang et al., 2010）。今年則有兩篇文章分別探討美國及西班牙之高血壓病患其頑固性高血壓之發生率。Persell（2011）於 *Hypertension* 雜誌上分析在 National Health and Nutrition Examination Survey 中，由 2003-2008 年未懷孕之美國成年人所進行之研究，發現 8.9% 美國高血壓病患屬於頑固性高血壓，若以已接受高血壓藥物治療之美國高血壓病患來分析則有 12.8% 屬於頑固性高血壓。在此研究族群中，頑固性高血壓病患有較多之老年病患、肥胖、蛋白尿及腎功能不全，同時心血管相關疾病之病史，如冠狀動脈疾病、心衰竭、腦中風及糖尿病於頑固性高血壓病患亦明顯增加。Sierra 等人（2011）亦於 *Hypertension* 雜誌上分析由 Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry 收集之 68045 位曾接受 ambulatory BP monitoring 之高血壓病患，發現共有 8295 位（12.2%）頑固性高血壓病患，進一步由 ambulatory BP monitoring 之分

析中發現頑固性高血壓病患中 62.5% 之病患屬於真正之頑固性高血壓病患 (true resistant hypertensives)，而 37.5% 之病患為白衣高血壓病患 (white coat hypertensives)。此二大型臨床研究證實頑固性高血壓病患之發生率約在 9-12% 左右，若以 ambulatory BP monitoring 評估 (其時可能 home BP measurement 亦有相同效果) 則其比例可能更低。

(二) 頑固性高血壓之 Spironolactone 治療

在過去之研究中已顯示 Spironolactone 可有效改善頑固性高血壓病患之血壓控制。在 ASCOT-BPLA 之高血壓研究中共有 1141 位頑固性高血壓病患，當 Spironolactone 作為第四線藥物，每天 25mg 使用 1.3 年後，其平均收縮壓降低 22mmHg 而舒張壓降低 9.5mmHg。在整合六個大型臨床研究 (五個為 open-label 及一個 retrospective study) 共 1848 位頑固性高血壓病患之分析，亦顯示十分接近之結果 (即平均收縮壓降低 22-25mmHg 而舒張壓降低 9-13mmHg)。然而直至今年方有第一個頑固性高血壓 Spironolactone 治療之 randomized, double-blind, placebo-controlled trial 出現。Václavík 等人 (2011) 對 117 位頑固性高血壓病患進行每天 25mg Spironolactone 或 placebo 治療 8 週，發現在 Office BP 及 Ambulatory BP monitoring 中兩組病患在治療後平均收縮壓降低相差 6.5-8.6mmHg，而舒張壓則為 2.5-3.0mmHg。此一結果之血壓降低程

度雖不如過去之報告，但仍進一步證實 aldosterone excess 在頑固性高血壓佔有一重要角色，而 Spironolactone 的確可有效改善頑固性高血壓病患之血壓控制。

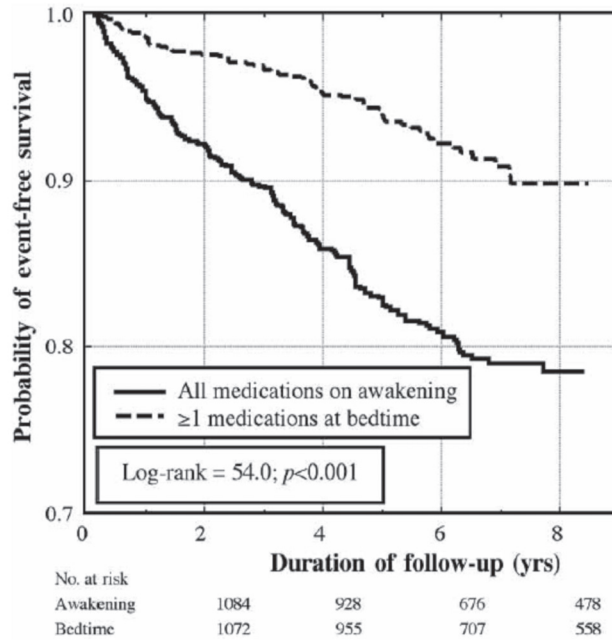
(三) Chronotherapy 在頑固性高血壓治療上之角色

自 2005 年後許多研究皆顯示將部分高血壓藥物改在晚上服用可有效降低包括夜間及整日之高血壓控制，同時可將部分屬於 Non-dipper 之高血壓病患轉變為 Dipper 之高血壓病患。研究亦顯示由於 Renin-angiotensin-aldosterone system 之最高活性發生於夜間及早晨將醒之時，因此有許多之證據顯示 ACE inhibitor 及 ARB 在晚上之藥物治療其效果明顯高於早上之使用。然而此種治療對長期預後之影響在早期並無報告，近兩年分別有動物實驗及臨床報告顯示夜間藥物治療之優越性。Martino 等人 (2011) 對由 trans-aortic constriction 造成老鼠之 pressure overload hypertrophy 進行研究，發現以 captopril 治療時，只有在夜間而非白天給藥，方才可改善老鼠之 cardiovascular remodeling 及心臟功能。在大型之 MAPEC study (2010) 共分析了 2156 位頑固性高血壓病患，長達 5.6 年之追蹤發現在 1092 位至少有一種高血壓藥物在睡前使用之病患，其心血管疾病之發生率較 1109 位所有藥物皆在早晨使用之病患呈現有意義之降低，其中包括整體死亡率、心血管死亡率、腦中風、急性心肌梗塞、心絞痛及心臟衰竭皆明顯降

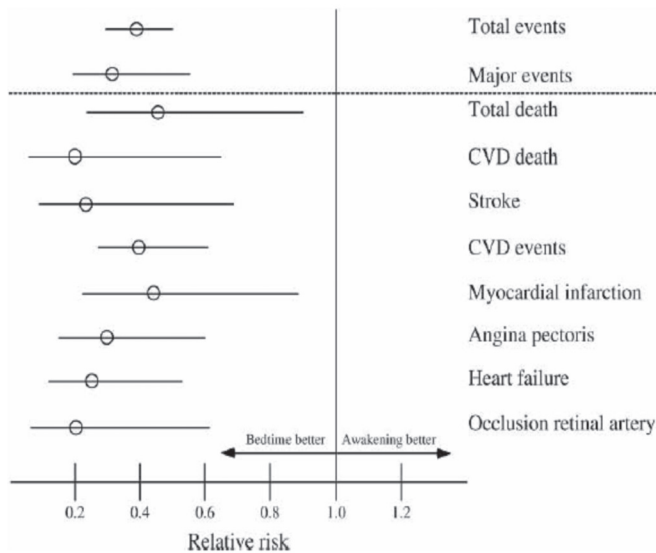
低，顯示夜間高血壓藥物之使用不只可增進血壓之控制，亦可改善病患之長期預後（圖一及圖二）。Hermida 等人（2011）分析 448

位罹患第二型糖尿病之高血壓病患在長達 5.4 年之追蹤中亦發現至少有一種高血壓藥物在睡前使用之病患較所有藥物皆在早晨使用

圖一



圖二



之病患，除了平均夜間血壓明顯降低及 24 小時血壓控制率增加（62.5% vs. 50.9%）外，其心血管疾病之發生率明顯降低（hazard ratio: 0.33，包括心血管死亡率、腦中風及急性心肌梗塞），平均每 5 mmHg 之夜間血壓降低可降低 12% 之心血管疾病之發生率。兩項長期追蹤之臨床研究皆證實睡前高血壓藥物使用之重要性。

（四）頑固性高血壓之介入治療

對頑固性高血壓病患除藥物治療外，以導管介入治療進行腎臟血管交感神經之去神經化（catheter-based renal sympathetic denervation），隨著兩項臨床研究 Simplicity HTN-1 及 Simplicity HTN-2 trials 之進行已顯示 renal sympathetic nerve 在高血壓發生機轉上之重要性及此一介入治療之臨床可應用性。而在今年五月之高血壓雜誌上 Simplicity HTN-1 之研究者更報告此一治療對血壓之持續降低可維持至兩年，未來對不易以藥物控制之頑固性高血壓病患，以導管介入治療進行腎臟交感神經之去神經化將是一個極可能之治療方式。

Reference

1. Ahmed MI, Calhoun DA. Resistant hypertension: bad and getting worse. *Hypertension*. 2011 Jun;57(6):1045-6.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008 Jun 24;117(25):e510-26.
3. Chiang CE, Wang TD, Li YH, Lin TH, Chien KL, Yeh HI, Shyu KG, Tsai WC, Chao TH, Hwang JJ, Chiang FT, Chen JH. Hypertension Committee of the Taiwan Society of Cardiology. 2010 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the management of hypertension. *J Formos Med Assoc*. 2010 Oct;109(10):740-73.
4. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011 May;57(5):898-902.
5. Elliott WJ. High prevalence of white-coat hypertension in Spanish resistant hypertensive patients. *Hypertension*. 2011 May;57(5):889-90.
6. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010 Sep;27(8):1629-51.
7. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jun;34(6):1270-6.
8. Martino TA, Tata N, Simpson JA, Vanderlaan R, Dawood F, Kabir MG, Khaper N, Cifelli C, Podobed

- P, Liu PP, Husain M, Heximer S, Backx PH, Sole MJ. The primary benefits of Angiotensin-converting enzyme inhibition on cardiac remodeling occur during sleep time in murine pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 17;57(20):2020-8.
9. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011 Jun; 57(6):1076-80.
10. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 25;52(22):1749-57.
11. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011 May;57(5):911-7.
12. Václavík J, Sedlák R, Plachy M, Navrátil K, Plásek J, Jarkovsky J, Václavík T, Husár R, Kociánová E, Táborsky M. Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hypertension*. 2011 Jun;57(6):1069-75.

