

*Lihtsad asjad on alati kõige keerulisemad.*  
C. G. Jung

# Ravimitele resistentne hüpertensioon

Alar Irs

Südamekliinik, TÜ kliinilise meditsiini instituut

Kliinilise farmakoloogia õppetool, TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituut

Ravimiamet

- Definiitsioonid
- Mehhanismid
- Käsitluse ABC

## Resistentne hüpertensioon

olukord,  
kus 3 või enama ravimiga, mille  
hulgas on tiasiidi tüüpi  
diureetikum,  
ei saavutata vererõhu  
eesmärkväärtusi\*  
(10-20% ravitud  
hüpertensioonipatsientidest)

\*või saavutatakse eesmärkväärtus  $\geq 4$  ravimiga

\*\* optimaalsed annused

## Refraktaarne hüpertensioon

olukord,  
kus maksimaalse  
farmakoteraapiaga (5 või enam  
ravimit) ei saavutata vererõhu  
eesmärkväärtusi  
(5% resistentse  
hüpertensiooniga patsientidest)

*Calhoun et al. Circulation. 2008;117:e510-e526.*

*Mancia et al. J Hypertens. 2013;31:1281.*



# Ei tea

- tegelikku levimust
- patogeneesi
- prognoosi

## Resistant Hypertension: A Real Entity or a Phantom Diagnosis?

Costas Thomopoulos, MD; George Skalis, MD; Thomas Makris, MD

*The Journal of Clinical Hypertension* Vol 17 | No 8 | August 2015

When dealing with hypertensive disease, the only true resistance to overcome is the one related to vascular disease. Difficult-to-control hypertension will be an eternal clinical challenge for physicians.

# Hüpertensioon tundub resistentne? (*apparently resistant hypertension*)

- kehv farmakoteraapia
- pseudoresistentne hüpertensioon } >50%
  - arteriaalse rõhu vale mõõtmine (nt väike manžett)
  - kehv elustiili- ja dieedisoovituste jälgimine
  - kehv ravimivõtmine
  - nn valge kitli hüpertensioon (u 1/3)

# Mehhanism

Kaasuvad tegurid/seisundid: rasvumus, must rass, naissugu, diabeet, koronaarhaigus, krooniline neeruhaigus, obstruktiivne uneapnoe.

## Resistentne hüpertensioon

valdavalt hüpervoleemiaga seotud mehhanism (*volume-dependent*)

## Refraktaarne hüpertensioon

oletatakse neurogeenset mehhanismi (sümpatikotoonia), kuna sageli esineb tahhükardia ja vastus diureetikumile on vähene

- nooremad
- sagedamini südamepuudulikkuse diagnoosiga

# Ravimid resistentse hüpertensiooni põhjusena

- MSPVR
- GKS
- östrogeenid
- dekongestandid
- stimulandid
- kaltsineuriini inhibiitroid
- antidepressandid
- angiogeneesi inhibiitorid
- erütropetiin
- lagrits

*Calhoun et al. Circulation. 2008;117:e510-e526.*





# Resistentne HT: sekundaarne?

- primaarne hüperaldosteronism (10-20% RHT-st)
- neeruarteri stenoos
- krooniline neeruhaigus
- obstruktiivne uneapnoe
  
- feokromotsütoom
- Cushingi sündroom
- aordikoarktatsioon

# Soovitatav käsitlus

- Pseudoresistentse HT välistamine
- Sekundaarse HT otsimine
- Organikahjustuse hindamine

# Arst ja patsient

- Vanus HT leidmisel, kestus, raskus ja progresseerumine
- Elustiilitegurid
- Kõik kasutatavad ravimid, sh käsimüügiravimid ja toidulisandid
- Seni kasutatud ravimite toime, patsiendi hinnang ravimivõtmisele, seda mõjutavad tegurid: kõrvaltoimed, keeruline skeem, hind
- Viited sekundaarsele hüpertensioonile

# Arst ja patsient

## Obj uurimisel mh

- väga korralik vererõhumõõtmine
- fundoskoopia
- arterikahinate kuulatlus
- vererõhu ja pulsi hindamine eri jäsemeil

# Soovitavad laboriuuringud

- S-elektrolüüdid
- S-glükoos
- S-uurea ja kreatiniin
- uriini ribaanalüüs
- hommikune P-aldosteroon ja P-reniin
- 24h uriin: Na ekskretsioon, kreatiinikliirens, aldosterooni ekskretsioon

# Riskifaktorite olemasolul neeruarteri stenoosi mitteinvasiivne hindamine

## Viited:

- ateroskleroos teistes soontes (koronaar-, aju-, alajasemearterid)
- kuulatlusel kahin kõhul
- S-kreatiniini taseme oluline tõus pärast ACEI/ARB ravi alustamist
- hüpertensiooni teke noores eas

## Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement

Endocrine Reviews, April 2017, 38(2):103–122

### Table 1. Endocrine Causes of Hypertension

#### Etiology

##### Adrenal-dependent causes

1. Pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma
2. Primary aldosteronism
3. Hyperdeoxycorticosteronism
  - a. Congenital adrenal hyperplasia
    - i.  $11\beta$ -Hydroxylase deficiency
    - ii.  $17\alpha$ -Hydroxylase deficiency
  - b. Deoxycorticosterone-producing tumor
  - c. Primary cortisol resistance
4. Cushing syndrome

##### Apparent mineralocorticoid excess/ $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency

1. Genetic
2. Acquired
  - a. Licorice or carbenoxolone ingestion
  - b. Cushing syndrome

##### Parathyroid-dependent causes

1. Hyperparathyroidism

##### Pituitary-dependent causes

1. Acromegaly
2. Cushing syndrome

##### Secondary hyperaldosteronism

1. Renovascular hypertension

##### Thyroid-dependent causes

1. Hypothyroidism
2. Hyperthyroidism

# Mittefarmakoloogiline mõjutamine

- keedusoola hulk dieedis (Na 24h ekskretsioon)
- kehakaal
- alkoholi tarbimine
  
- Meetod: info andmine, motivatsiooni otsimine, „struktuuridesse“ suunamine, lähedaste kaasamine
- Tüsistustega hirmutamine vähendab ravikoostööd



# Farmakoterapia optimeerimine

- Lihtne skeem (1 kord 24 h)
- Väike tablettide arv
- Vähesed kõrvaltoimed
- Väike kulu

# „Esimesed“ ravimid

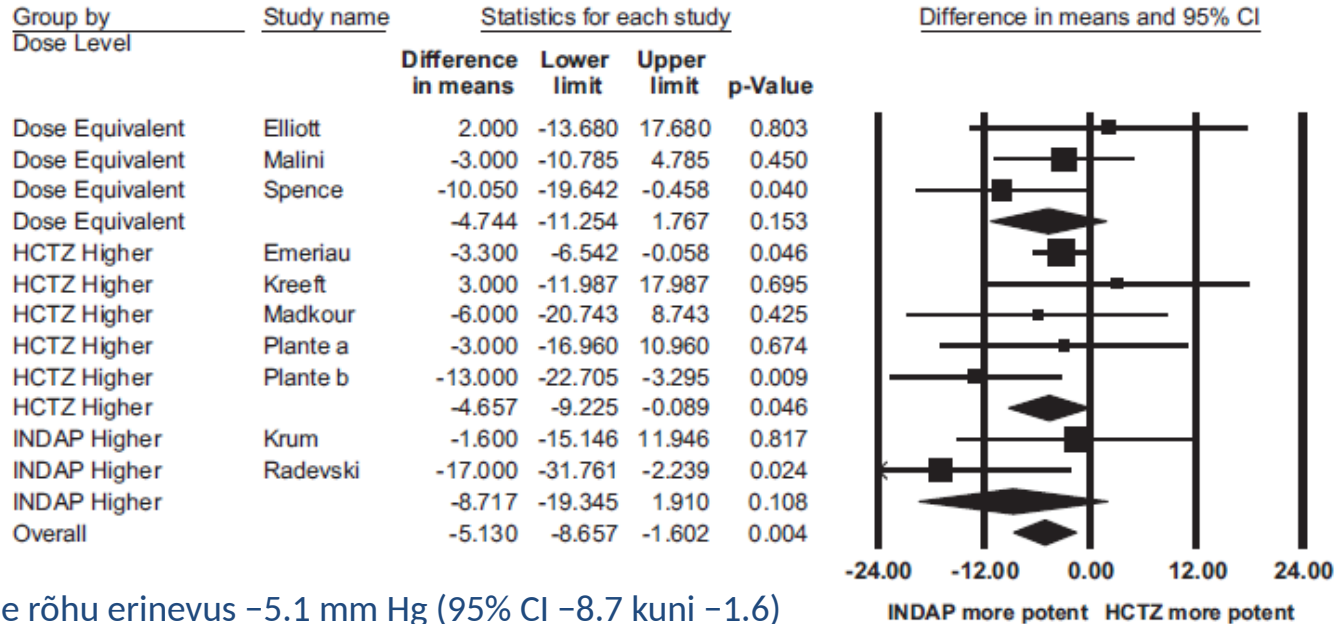
Adekvaatses annuses (>50% maksimaalsest)

- ACEI/ARB
- kaltsiumikanalite dihüdropüridiinne blokaator (tavaliselt amlodipiin)
- tiasiidi tüüpi diureetikum

# Diureetikumide kasutamine

- Sageli esineb hüpervoleemia (ei põjusta turset), ka väikeses annuses tiasiidi tarbivatel patsientidel
- Rahuldav neerufunktsioon - indapamiid (kuni 5mg) ja kloortalidoon võivad olla efektiivsemad kui hüdroklorotiasiid
- Halb neerufunktsioon – lingudiureetikum
- Elektrolüütide kadu 10-14 päeva, seejärel stabiilne
- Liigse diureesi tunnused – väsimus, ortostaatiline hüpotensioon, S-kreatiniini taseme tõus

# Tiasiidi tüüpi diureetikumide toime tavalise annuse tugevus võib veidi erineda



Süstoolse rõhu erinevus  $-5.1$  mm Hg (95% CI  $-8.7$  kuni  $-1.6$ )  
Metaboolsed toimed sarnased.

# „Tagumised“ ravimid

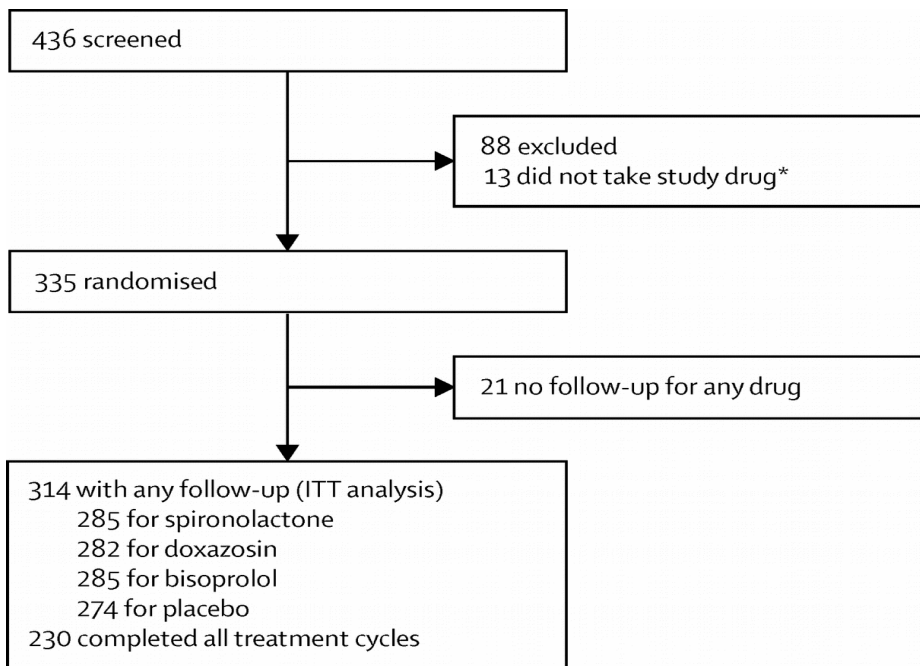
- mineralokortikoidi antagonistid jt  $K^+$  säästvad diureetikumid
- vasodilateerivad beeta-adrenoblokaatorid
- alfa-adrenoblokaatorid
- tsentraalse toimega ravimid (klonidiin)
- otsese toimega vasodilataatorid (hüdralasiin, minoksidiil)

# Spirolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial

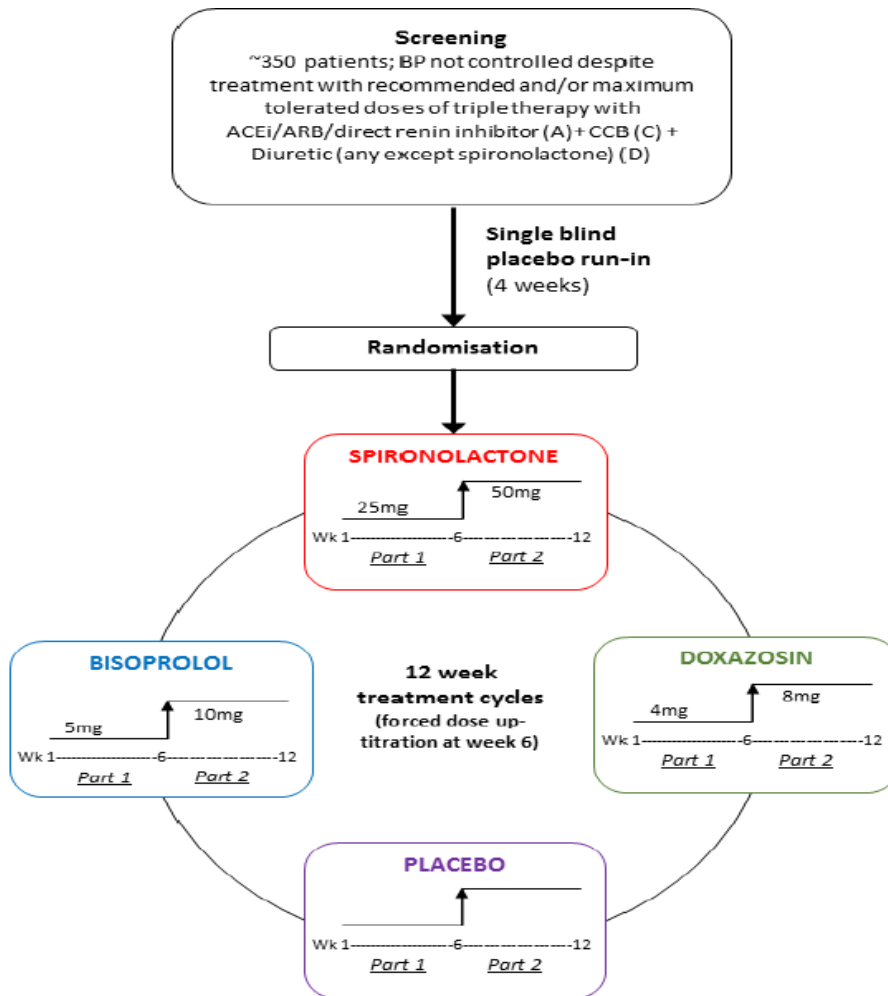


**Funding** The British Heart Foundation and National Institute for Health Research.

**Lancet 2015; 386: 2059–68**



- 18–79a patsiendid,
- A+C+D maksimaalse
- talutava annusega ravil vähemalt 3 kuud,
- süst. art. rõhk arsti juures  $\geq 140$  mmHg,
- diabeedi puhul  $\geq 135$  mmHg (või kodus  $\geq 130$  mmHg)



6 + 6 nädalat

- Spironolaktoon 25 -> 50 mg
- Doksasosiin (prolong) 4 -> 8 mg
- Bisoprolool 5 -> 10 mg
- Platseebo

	Mean (SD) or N (%)
Age (years)	61.4 (9.6)
Sex	
Male	230 (69%)
Female	105 (31%)
Weight (kg)	93.5 (18.1)
Smoker	26 (7.8%)
Home	
Systolic blood pressure (mm Hg)	147.6 (13.2)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	84.2 (10.9)
Heart rate (beats per min)	73.3 (9.9)
Clinic	
Systolic blood pressure (mm Hg)	157.0 (14.3)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	90.0 (1.5)
Heart rate (beats per min)	77.2 (12.2)
24 h urine (mmol/24 h)	
Sodium	137.1 (71.8)
Potassium	70.5 (29.5)
Blood electrolytes (mmol/L)	
Sodium	139.6 (3.0)
Potassium	4.1 (0.5)
eGFR (mL/min)	91.1 (26.8)
Diabetic	46 (14%)

eGFR=estimated glomerular filtration rate.

**Table 1: Baseline characteristics of the patients randomised into the PATHWAY-2 study (n=335)**



	Blood pressure (mm Hg)	Change from baseline (mm Hg)
<b>Mean</b>		
Spirolactone	133.5 (132.3 to 134.8)	-14.4 (-15.6 to -13.1)
Doxazosin	138.8 (137.6 to 140.1)	-9.1 (-10.3 to -7.8)
Bisoprolol	139.5 (138.2 to 140.8)	-8.4 (-9.7 to -7.1)
Placebo	143.7 (142.5 to 145.0)	-4.2 (-5.4 to -2.9)
<b>Mean differences</b>		
Spirolactone vs placebo	-10.2 (-11.7 to -8.74)	p<0.0001
Spirolactone vs mean bisoprolol and doxazosin	-5.64 (-6.91 to -4.36)	p<0.0001
Spirolactone vs doxazosin	-5.30 (-6.77 to -3.83)	p<0.0001
Spirolactone vs bisoprolol	-5.98 (-7.45 to -4.51)	p<0.0001

Data are mean (95% CI). Sensitivity analysis using only the mean home systolic blood pressure at the final visit of each cycle (week 12).

**Table 3: Home systolic blood pressure at final visit of each cycle**

	Blood pressure (mm Hg)	p value
Spirolactone	-3.86 (-5.28 to -2.45)	<0.0001
Doxazosin	-0.88 (-2.32 to 0.56)	0.23
Bisoprolol	-1.49 (-2.94 to -0.04)	0.04
Placebo	-0.68 (-2.10 to 0.75)	0.35

Difference in mean home systolic blood pressure after treatment with the lower (week 6) and higher doses (week 12) of each treatment.

**Table 4: Home systolic blood pressure dose response (higher vs lower dose)**

Spirolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial



**Funding** The British Heart Foundation and National Institute for Health Research.

**Lancet 2015; 386: 2059-68**

**Supplementary Table S7. Home systolic BP control rates**

	HSBP		Patients (n)	Met target		Least squares estimate (95% CI)	Odds ratio	p- value
	Baseline	Final		(r)	r/n (%)			
Control								
Spirolactone	148.3	133.9	282	163	57.8	58.0 (52.0, 63.7)		
Doxazosin	147.8	138.8	276	115	41.7	41.5 (35.8, 47.5)	0.52 (0.37, 0.73)	<.001
Bisoprolol	147.7	139.6	280	122	43.6	43.3 (37.5, 49.2)	0.55 (0.39, 0.78)	<.001
Placebo	147.8	143.5	270	66	24.4	23.9 (19.1, 29.4)	0.23 (0.16, 0.33)	<.001

BP control rates refer to patients achieving a home systolic BP of <135mmHg. Odds ratios from logistic regression models adjusted for baseline.

Meanwhile, truly resistant hypertension can now be considered rare and redefined as blood pressure not controlled by A + C + D + spironolactone.

# Resistentne hüpertensioon ja PATHWAY 2

- Ei kaasatud patsiente, kelle eGFR < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- Kui spironolaktoon ei sobi?

# „Arenev“ ravi

- neeruarterite denervatsioon
- tsentraalne arterio-venoosne anastomoos
- karotiidsiinuse baroretseptorite elektriline stimulatsioon

**Table 1. Overview of selected arterial hypertension guidelines.**

Organization	Year	First-line medications	Resistant HTN discussed	Medications for resistant HTN	Renal denervation discussed	Ref.
American Heart Association	2008	ACE-I/ARB, CCB, thiazide	Yes	Maximize diuretic, use chlorthalidone or loop diuretics, MRA	No	[6]
National Institute of Health and Care Excellence	2011	ACE-I/ARB, CCB, thiazide	Yes	Consider further diuretic incl. MRA <sup>†</sup> , $\alpha$ -blocker or $\beta$ -blocker	Yes	[10]
JNC8	2013	Thiazide, CCB, ACE-I/ARB in nonblack; thiazide or CCB in black populations	No	–	No	[9]
European Society of Hypertension, European Society of Cardiology	2013	ACE-I/ARB, CCB, thiazide		MRA, amiloride, $\alpha$ -blocker, maximize diuretic or loop diuretic	Yes	[5]
American Heart Association, American College of Cardiology, Centers for Disease Control and Prevention	2013	Thiazide for most, or ACE-I, ARB, CCB or combo	No	–	No	[12]
American Society of Hypertension, International Society of Hypertension	2014	ACE-I/ARB, CCB, thiazide	Yes	MRA, $\alpha$ -blocker, centrally acting agent, $\beta$ -blocker, vasodilator	No	[8]

<sup>†</sup>If not contraindicated.

$\alpha$ -blocker:  $\alpha$ -Adrenoceptor antagonist;  $\beta$ -blocker:  $\beta$ -Adrenoceptor antagonist; ACE-I: Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin receptor blocker; CCB: Calcium channel blocker; HTN: Hypertension; MRA: Mineralocorticoid receptor antagonist.



# Kokkuvõte

- Resistentsena näiv hüpertensioon on tavaline
- Kontrollime, milline arteriaalne rõhk tegelikult on
- Enne järgmise ravimi lisamist püüame välja selgitada põhjuse
- Püüame parandada ravikoostööd/-järgimist, sh mittemedikamentoosse ravi osas
- Kasutame toimivaid ravimeid toimivas annuses
- Ei suuna asjatult ja eelnevate uuringuteta spetsialistile



Rahvatervishoid  
Mailis Toompuu 2016