

# AKEI/ARB ja paradoksaalne vererõhu kõrgenemine

*Vererõhuravi peenregulatsioon*

Erik Salum, MD, PhD

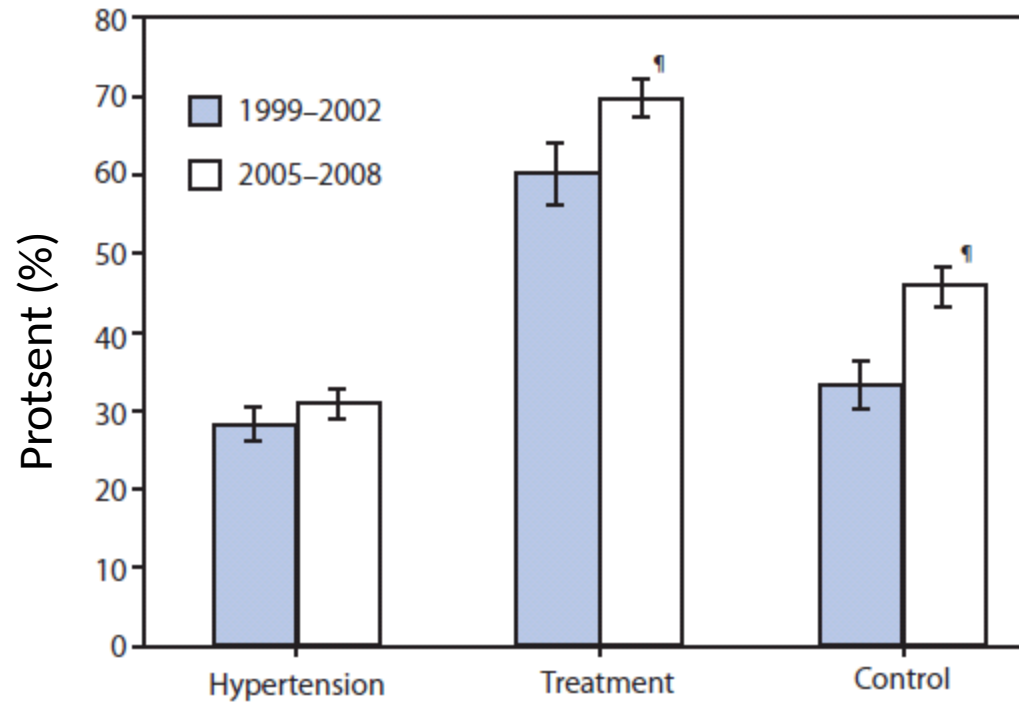
Südamekliinik, Tartu Ülikool

Südamekliinik, Tartu Ülikooli Kliinikum

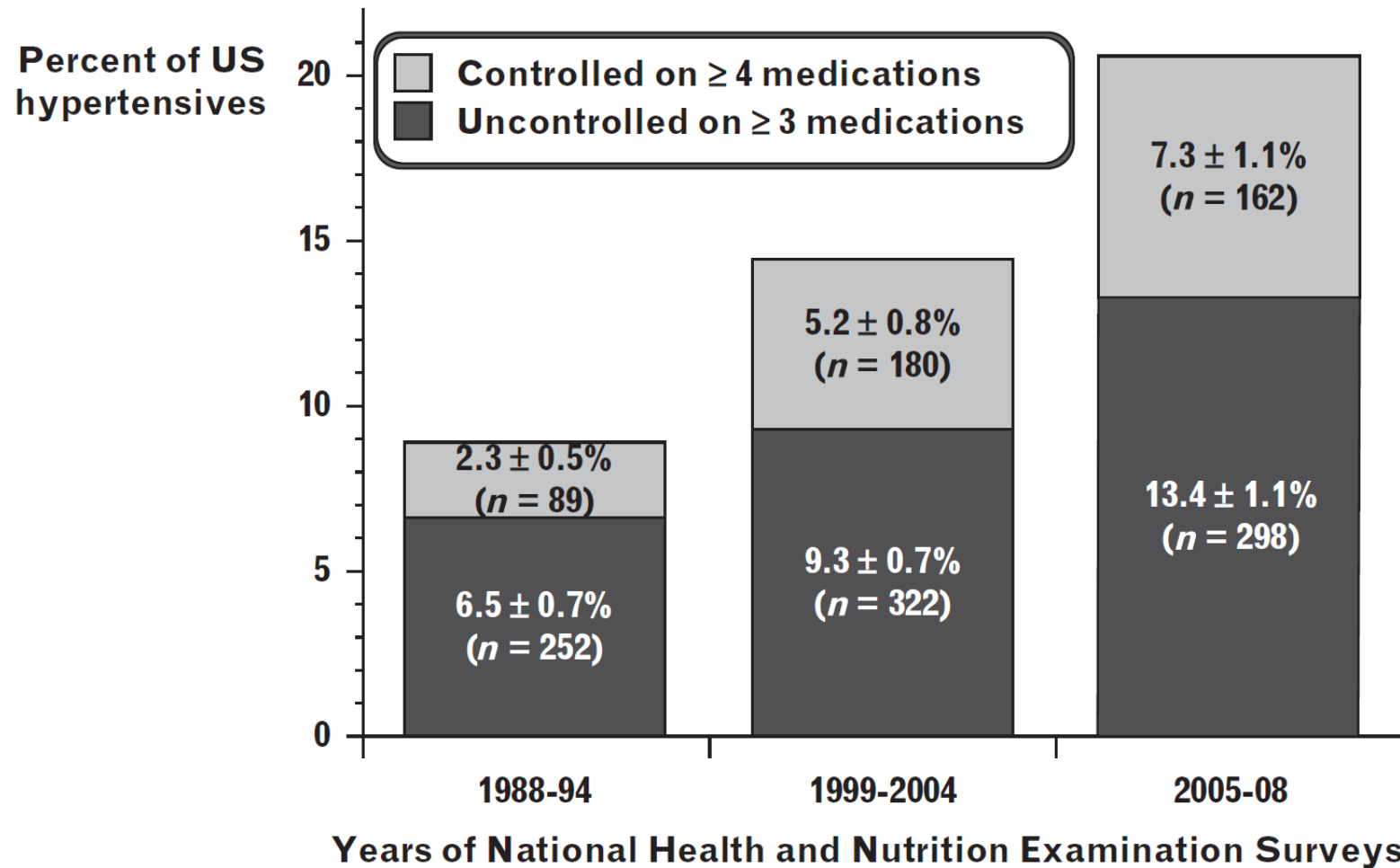
1. Probleemi kliiniline taust
2. Reniin-angiotensiin süsteem (RAS) ja vererõhk
3. Voluumeni-vasokonstriksiooni mudel
4. Soovitused

# Hüpertensiooni ravi

*National Health and Nutrition Examination Survey, Ameerika Ühendriigid  
1999-2002 vs 2005-2008*



# Resistentne hüpertsioon



# Kliiniline taust

- Antihüpertensiivne ravi avaldab toimet ligikaudu **pooltel** patsientidel<sup>1</sup>
  - Hüpertensiooni aste, **vanus**, rass/etnilisus, **sugu**, maksa- ja neerufunktsioon, **kaasuvad haigused**, ravisooatumus, söömine, füüsiline aktiivsus, suitsetamine, alkoholi tarvitamine, geneetilised erisused, **mõõtmise meetodika**
- Toime puudumist esineb sageli, kuid vererõhu paradoksaalset tõusu esineb harva
- Vererõhu langus sõltub interaktsioonist farmakodünaamilise toime ja vererõhu füsioloogilise regulatsiooni vahel

- RAS blokaatorid ja beetablokaatorid toimivad eeldatavasti paremini **keskmise-kõrge reniini taseme** korral<sup>1-3</sup>
- Vanusega reniini tase väheneb ning seega on RAS blokaatorite mõju nõrgem<sup>4</sup>
- **Hüpotees:** vererõhu paradoksaalset tõusu ennustab plasma **reniini** tase

1 Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. Am J Med 1973; 55: 261–274

2 Roman et al. Differential effects of angiotensin converting enzyme inhibition and diuretic therapy on reductions in ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and vascular hypertrophy. Am J Hypertens 1998; 11:387–396.

3 Attwood et al. Within-patient correlation between the antihypertensive effects of atenolol, lisinopril and nifedipine. J Hypertens. 1994 Sep;12(9):1053-60.

4 Tuomilehto et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. NEJM 1999;340:677

# Jälgimisuuring 1981-1999

- 945 patsienti, reniini aktiivsust mõõdeti **enne ravi** alustamist:
  - a) kõrge reniini tase (10%)
  - b) keskmine reniini tase (60%)
  - c) madal reniini tase (30%)
- Vererõhu tõus ja langus = 10 mmHg (süstoolne vererõhk, SBP)
- Ravimid jaotati kahte gruppi:
  - Reniin-angiotensiin süsteemi sekkuvad ravimid – beetablokaatorid, ACEI, ARB – **R ravimid**
  - Voluumenit mõjutavad ravimid – diureetikumid, kaltsiumkanali inhibiitorid (CCB) – **V ravimid**

# Uuringu tulemused

- Kõik ravimid langetasid vererõhku, V ravimgrupis oli langus 4 mmHg võrra suurem
- V ravimgrupis oli rohkem eakaid, mustanahalisi, kõrgem ravieelne SBP
- R ravimgrupis oli rohkem mehi ja kõrgem ravieelne reniini tase
- Igas ravimgrupis oli sarnasel hulgal patsiente, kellel vererõhk kas tõusis või langes



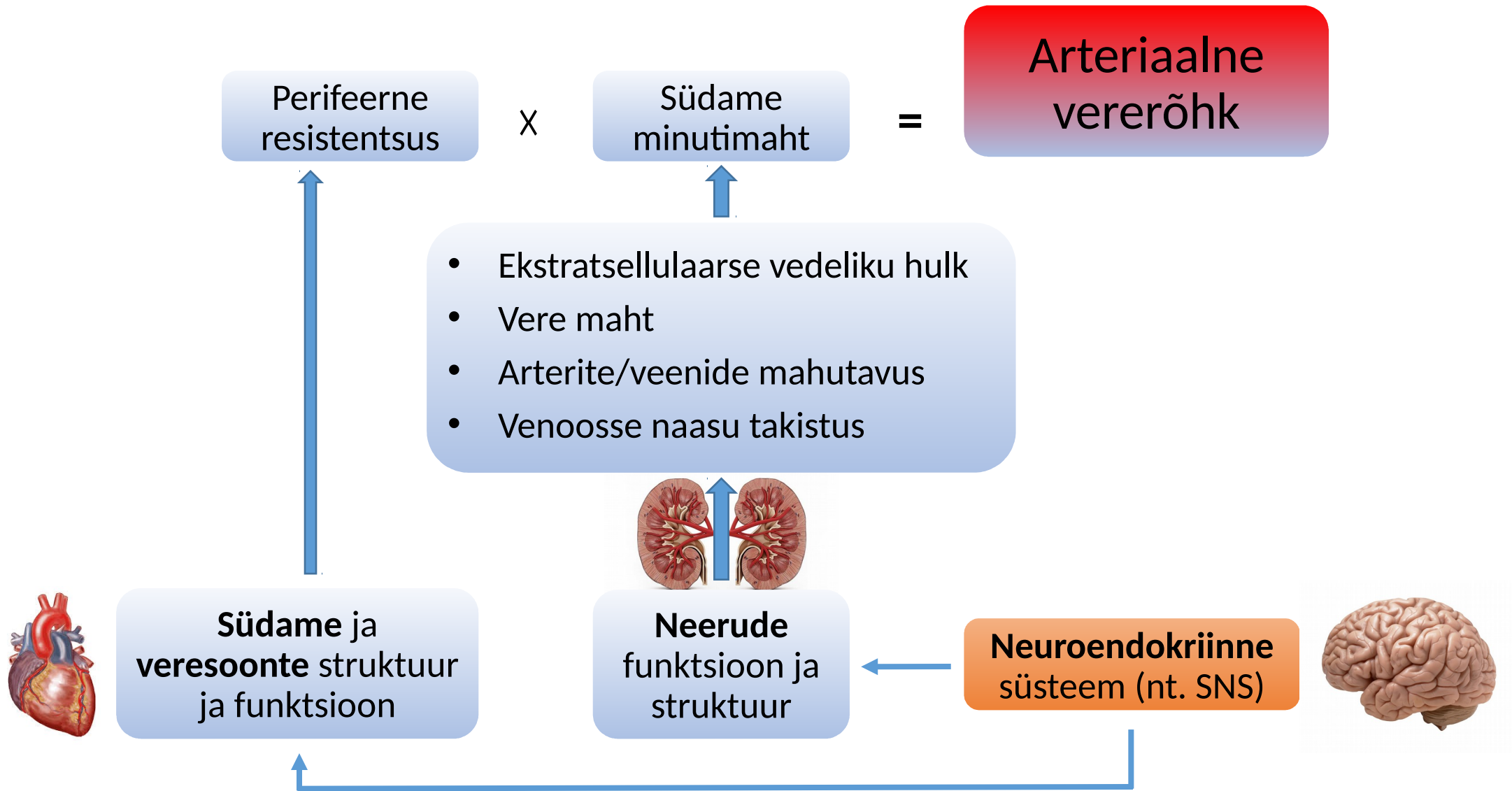
# Uuringu tulemused

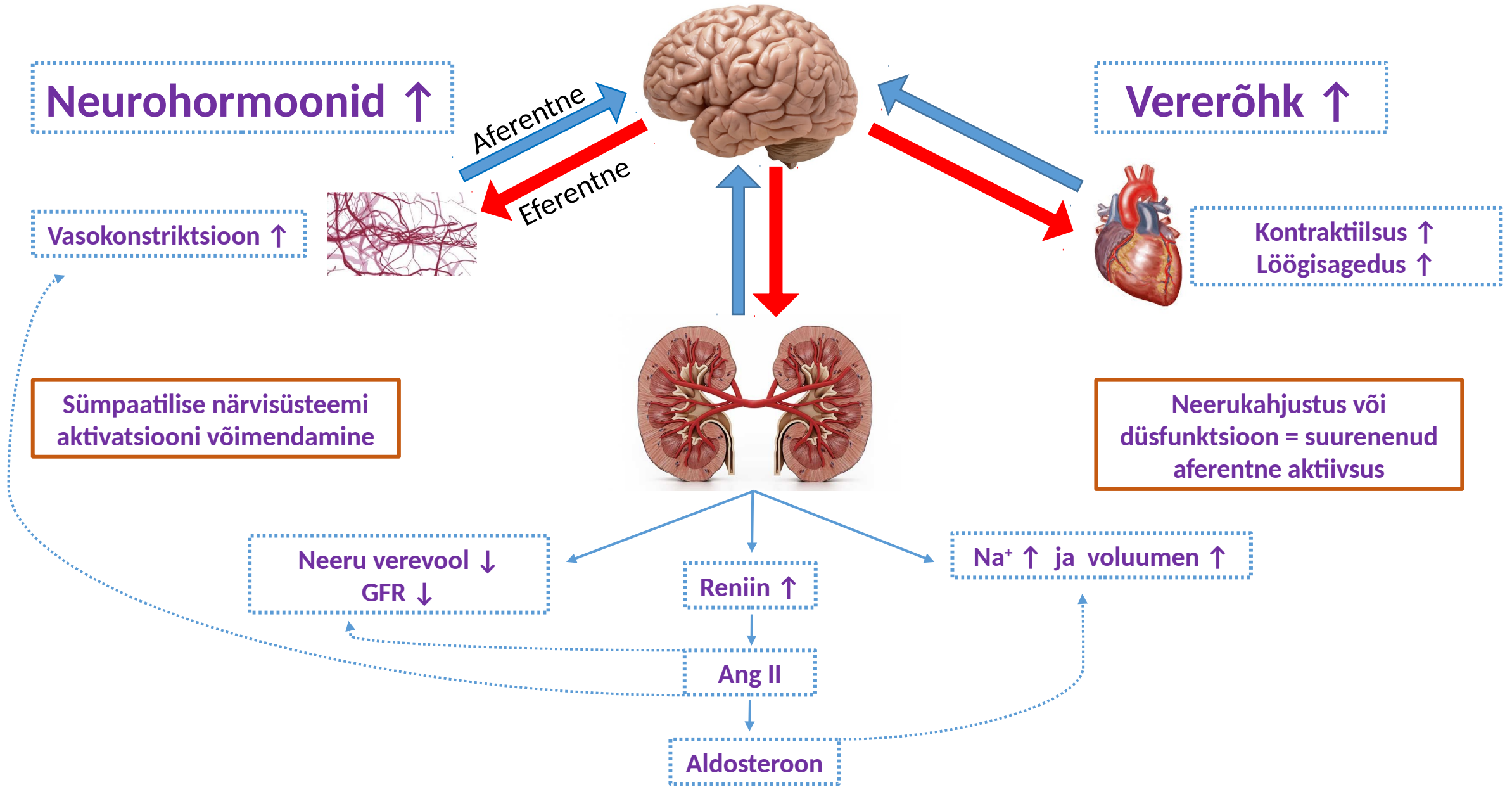
- Paradoksaalne vererõhu tõus (SBP >10 mmHg) tekkis 8% patsientidest
- R ravimgrupis esines SBP tõusu **2x** sagedamini kui V ravimgrupis
- SBP tõusu esines mistahes reniini taseme korral
  
- Mida madalam oli reniini tase, seda rohkem oli SBP **tõusu** R ravimiga
- Mida madalam oli reniini tase, seda rohkem oli SBP **langust** V ravimiga

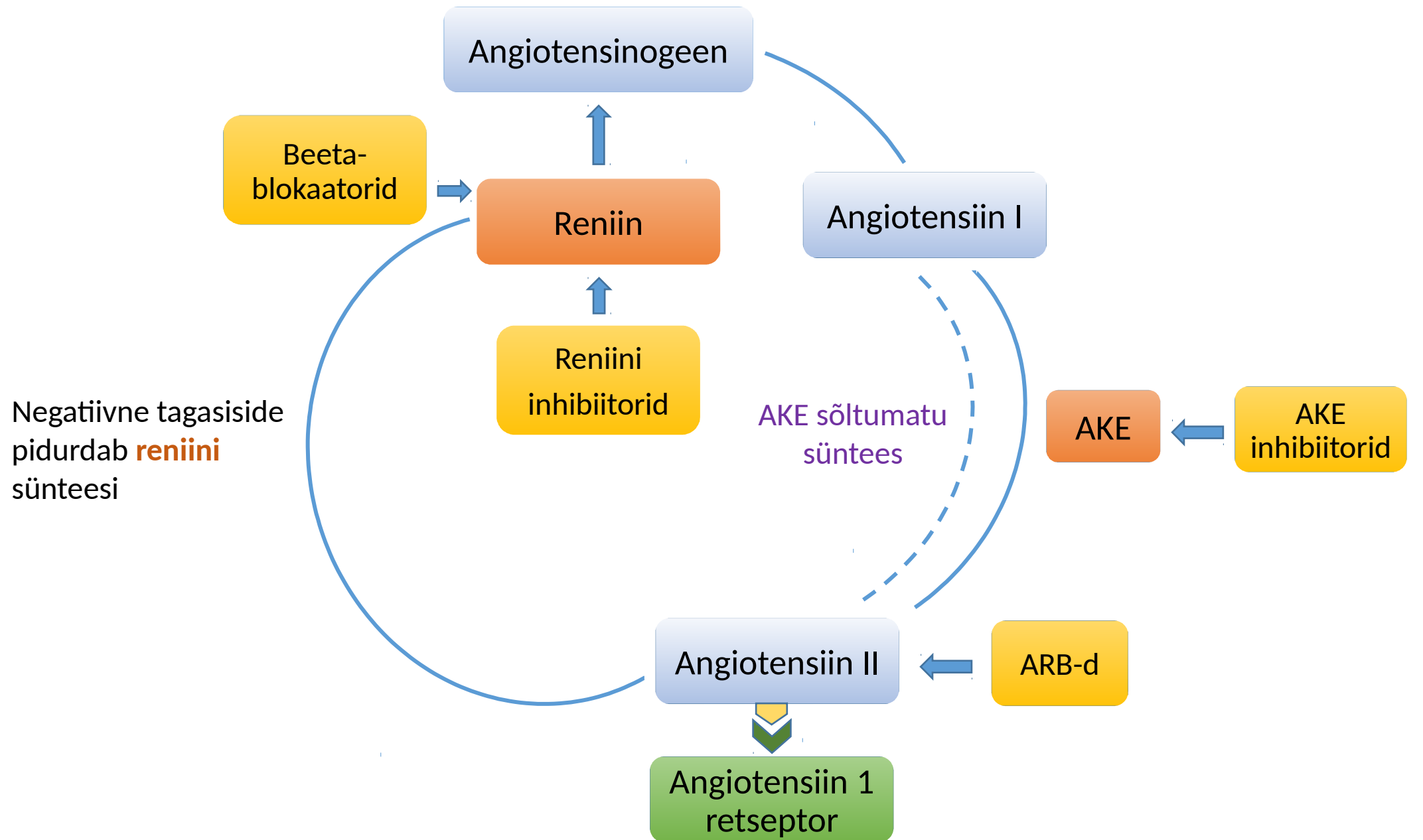
## Järeldus:

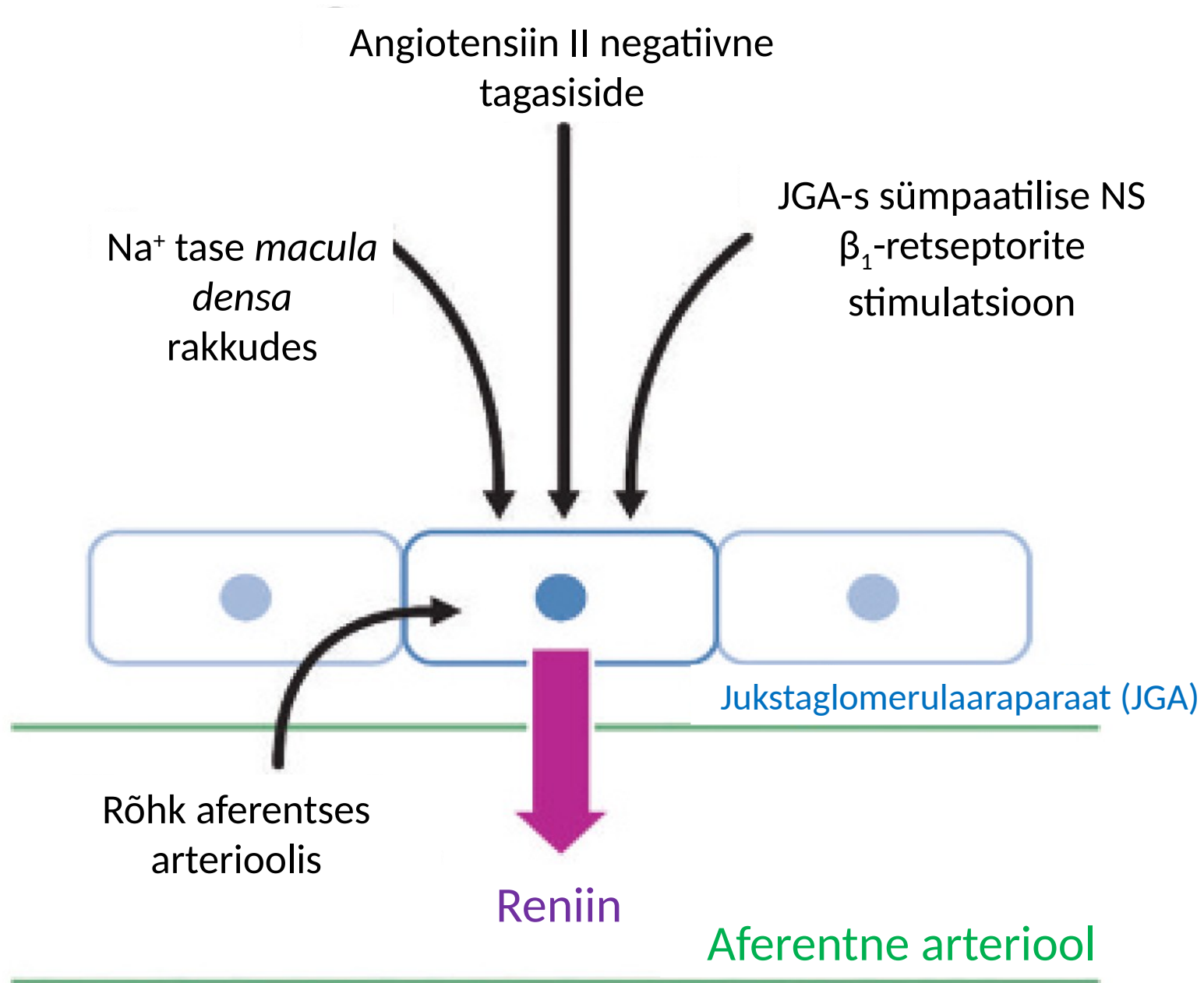
V ravimite toime oli parem madala ja keskmise reniini taseme juures

R ravimite toime oli parem kõrge reniini taseme juures









# Voluumeni-vasokonstriksiooni mudel

- Kaks kõige olulisemat vererõhu mõjutajat<sup>1</sup>:
  - 1) Vedeliku ja sellega seonduva Na<sup>+</sup> hulk arteriaalses basseinis ≈ **südame minutimaht**
  - 2) Arterioolide diameeter, mida reguleerib RAS ≈ **perifeerne resistentsus**

VERERÕHK = südame minutimaht × perifeerne resistentsus

- Reniini taseme põhjal on hinnatud, et **30%** esineb voluumen-tüüpi ja **70%** reniin-tüüpi hüpertensiooni<sup>2</sup>

## *Voluumeni hüpertensioon*

- Madal plasma reniini tase (<0.65 ng/ml/h)
- Hüpertensiooni põhjuseks naatriumi ja vee ülekoormus

## *Resistentsuse hüpertensioon*

- Kõrge plasma reniini tase (>0.65 ng/ml/h)
- Hüpertensiooni põhjuseks reniin-angiotensiini vahendatud vasokonstriksioon

Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. Am J Hypertens. 2001;14:186-194.

Sealey JE, James GD, Laragh JH: Interpretation and guidelines for the use of plasma and urine aldosterone and plasma angiotensin II, angiotensinogen, prorenin, peripheral, and renal vein renin tests, in: Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 1995

# Voluumeni-vasokonstriksiooni mudel

- Enamus patsientidest asub ekstreemse vedeliku liigsuse ja vasokonstriksiooni vahepeal
- Erandiks on patsiendid sekundaarse hüpertensiooniga:
  - Feokromotsütoomiga patsientidele (vasokonstriksioon) mõjuvad **alfablokaatorid**
  - Primaarse hüperaldosteronismiga patsientidele ( $\text{Na}^+$  ja vedeliku ülekoormus) mõjuvad **aldosterooni antagonistid**

# Voluumeni-vasokonstriksiooni mudel

Kahte gruppi saab jaotada ka antihüpertensiivsed ravimid:

## 1) Perifeerset resistentsust mõjutavad ravimid (A ja B ravimid)

- 1) Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid
- 2) Angiotensiin II retseptori blokaatorid
- 3) Beetablokaatorid

## 2) Voluumenit mõjutavad ravimid (C ja D ravimid)

- 1) Diureetikumid
- 2) Aldosterooni antagonistid (spironolaktoon)
- 3) Alfablokaatorid ja kaltsiumkanali blokaatorid



# Reniiini järgi juhitud ravi

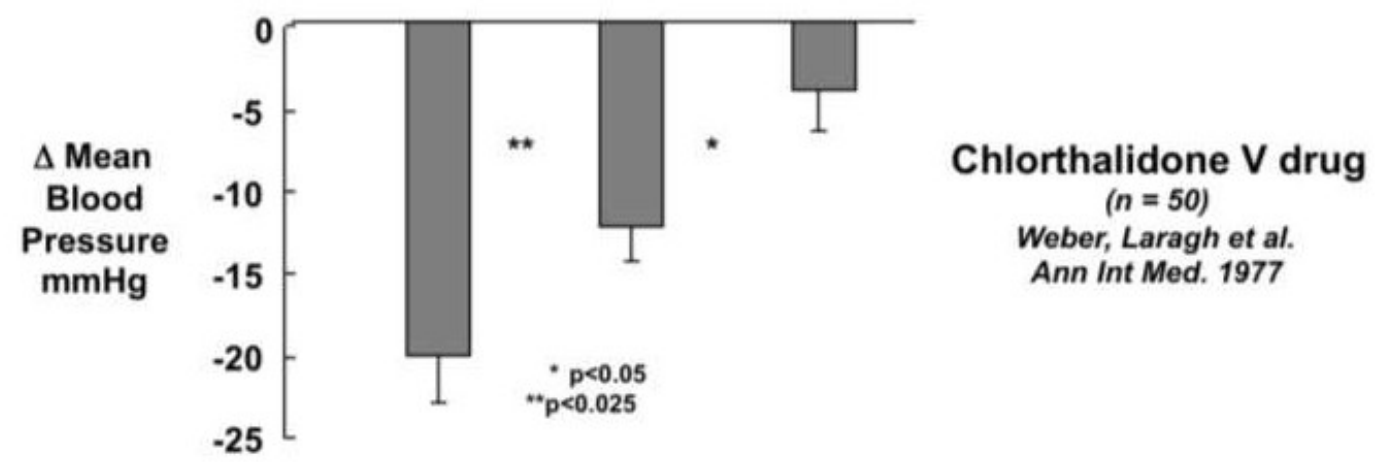
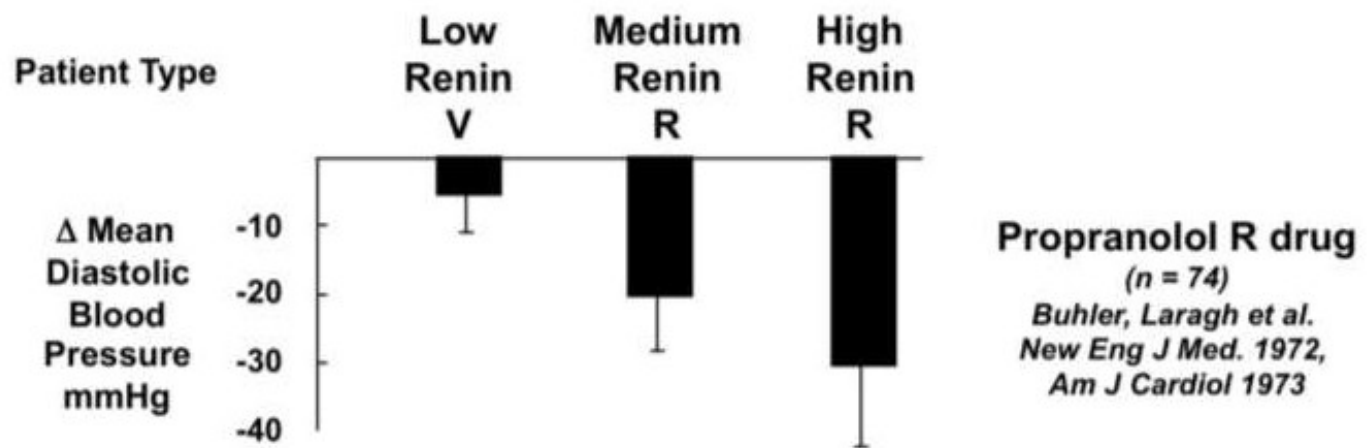
## Hüpertensioon ja...

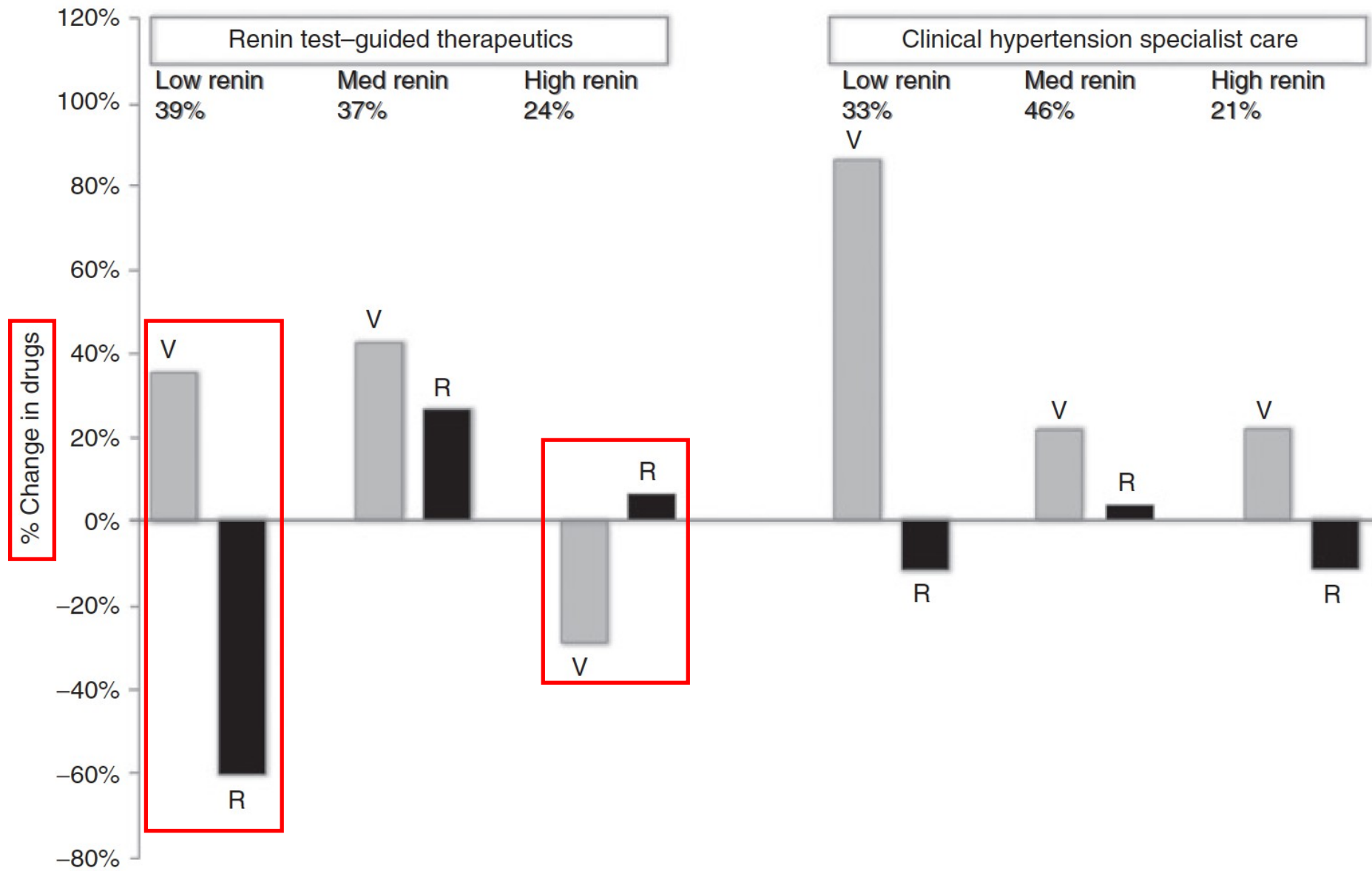
- Madal reniini tase
  - Lisa või tõsta V-ravimi annust, kaaluda R-ravimi katkestamist
- Keskmise reniini tase
  - Lisa R-ravimile V-ravim (kui R-ravim on maksimaalses annuses) või
  - Lisa V-ravimile R-ravim
- Kõrge reniini tase
  - Lisa või tõsta R-ravimi annust, kaaluda V-ravimi katkestamist

# Voluumeni-vasokonstriksiooni mudel

- ACEI/ARB, CCB või beetablokaatori kasutamine ja **madal** reniini tase
  - Normaalselt toimub nende ravimitega reniini sünteesi **stimulatsioon**
  - Vererõhk võib tõusta Na<sup>+</sup> ja vedeliku retensiooni tõttu
  - Kahtlustada primaarset hüperaldosteronismi
  - Beetablokaatorid pärsivad otseselt reniini sünteesi, reniini tase pole usaldusväärne

□ [Lisada diureetikum](#)





# Soovitused

- Enamus patsientidel sõltub vererõhk nii vasokonstriksioonist kui naatriumi tasemest:
  - Vererõhu langetamiseks on vajalik kombinatsioonravi
  - Raviga võib patsiendi positsioon muutuda, nt. diureetikumi toimel aktiveerub RAS ning vererõhu langetamiseks on vaja lisada RAS blokaator
  - Teoorias peaks ka kõige resistentsem hüpertensioon alluma adekvaatsele RAS blokaadile ja diureetikumile
- Ravijuhised: soovitav on alustada monoterapiaga
  - Väike hulk patsiente ei saavuta eesmärkväärtust (blokeerimata komponendi ülekompensatsioon (vasokonstriksioon või Na-retensioon?))

1 Dickerson JEC et al. Optimisation of anti-hypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. Lancet 1999;353:2008-13.

2 Deary A et al. Double-blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. J Hypertens 2002;20:771-7.

3 Turnbull F et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. J Hypertens 2007;25:951-8.

# Soovitused

- Juhtristuuringutes (*cross-over*) on näidatud:
  - <55 a. patsientidele mõjuvad paremini A ja B ravimid<sup>1,2</sup>
  - >55 a. patsientidele mõjuvad paremini C ja D ravimid<sup>3</sup>
- Rahvusvahelised ravijuhised on ravimi valimisel vastuolulised:
  - 2016 UK NICE (The National Institute of Health and Care Excellence):
    - Beetablokaatorid ja diureetikumid on kolmanda-neljanda rea valikud
  - 2013 ESC (European Society of Cardiology) ja ESH (European Society of Hypertension)
    - Esmavalikuks sobivad kõik preparaadid
    - Eakatel võib süstoolse hüpertensiooni korral eelistada CCB-sid ja diureetikume

1 Dickerson JEC et al. Optimisation of anti-hypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. Lancet 1999;353:2008-13.

2 Deary A et al. Double-blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. J Hypertens 2002;20:771-7.

3 Turnbull F et al. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. J Hypertens 2007;25:951-8.

# Cambridge'i AB/CD soovitused

**Reniin kõrge**

**1. tüüpi hüpertensioon**

A (või B)

A (või B)

A

+

+

C

**2. tüüpi hüpertensioon**

C või D

C või D

D

+

**Reniin madal**

## Resistentne hüpertensioon

Mõõda plasma reniini taset

Kõrge (>100 mU/L):  
**+  $\beta$  või teine  $\alpha$**

Normaalne:  
**+  $\alpha$**

Madal (<20 mU/L):  
**Muuda D ravimit  
või annust**

# Kokkuvõte

- Ravijuhised ei anna üheselt mõistetavat esmavaliku ravimi soovitus
- Väiksemahulised uuringud toetavad ravimi valimisel juhinduda vanusest
- Enamus patsiente vajab kombinatsioonravi (A/B ja C/D ravimid)
- Resistentsus või paradoksaalne vererõhu tõus ACEI/ARB raviga esineb harva
- Resistentsedel juhtudel võib kasutada Cambridge'i algoritmi ja **reniini** mõõtmist



# Eluviiside mõjutamine

Riskifaktorid, AOK või haigus	KÕRG- NORMAALNE SBP 130-139 või DBP 85-89	I ASTME HT SBP 140-159 või DBP 90-99	II ASTME HT SBP 160-179 või DBP 100-109	III ASTME HT SBP ≥180 või DBP ≥110
Riskifaktorid puuduvad	Ei ravi	Eluviiside muutus kuid Lisa medik. ravi	Eluviiside muutus nädalaid Lisa medik. ravi	Eluviiside muutus Medik. ravi
1-2 riskifaktorit	Eluviiside muutus Ei ravi	Eluviiside muutus nädalaid Lisa medik. ravi	Eluviiside muutus nädalaid Lisa medik. ravi	Eluviiside muutus Medik. ravi
3 ja enam riskifaktorit	Eluviiside muutus Ei ravi	Eluviiside muutus nädalaid Lisa medik. ravi	Eluviiside muutus Medik. ravi	Eluviiside muutus Medik. ravi
AOK, 3 staadiumi kr.neeruhaigus või diabeet	Eluviiside muutus Ei ravi	Eluviiside muutus Medik. ravi	Eluviiside muutus Medik. ravi	Eluviiside muutus Medik. ravi
Kardiovaskulaar- või neeru- haigused	Eluviiside muutus Ei ravi	Eluviiside muutus Medik. ravi	Eluviiside muutus Medik. ravi	Eluviiside muutus Medik. ravi