.

Dirençli Hipertansiyon Tedavisi

Dr. Aslı Kurtar Mansıroğlu, Dr. Yılmaz Güneş

Dr. Aslı Kurtar Mansıroğlu, Dr. Yılmaz Güneş

Dirençli hipertansiyon (HT) tedavisinde öncelikle sekonder sebepler, psödodirenç, beyaz önlük hipertansiyonu ve ilaç uyumsuzluğu dışlanmalıdır. En sık sekonder dirençli hipertansiyon nedenleri primer hiperaldesteronizm, aterosklerotik renovasküler hastalıkları, obstruktif uyku apne sendromu ve kronik böbrek hastalıkları iken, daha az sıklıkla görülenler feokromasitoma, fibromuskuler displazi, aort koarktasyonu, Cushing sendromu ve hiperparatiroidizm olarak sıralanabilir.1

Tedavi, yaşam tarzı değişikleri, ilaç tedavisi, girişimsel tedaviler olarak üç başlıkta incelenebilir.

1. **Yaşam tarzı değişiklikleri:**
   Yaşam tarzı değişikleri, kilo kaybı, günlük tuz alımının 6 g'dan (≤2.4 g Na) az olması, haftada en az 4 gün 30-45 dakika aerobik egzersiz (yürüyüş, yüzme, bisiklet binme vb.), bol lifli-az yağlı gıdalarla beslenme (sebze ve meyveden zengin, doymuş yağdan ve tuzdan fakir diyet- DASH diyeti), alkol alımının azaltılması, kan basıncını arttıran reçeteli ilaçların (ör; oral kontraseptifler, NSAİD, dekonjestanlar, siklosporin, eritropoetin, steroidler, bazı kanser ilaçları vb.) ve reçetesiz ilaçların (kokain, amfetamin, anabolik steroidler, meyan kökü, efedra, vb.) kesilmesi, dozlarının azaltılması veya daha az olumsuz olanlar ile mümkünse değiştirilmesi şeklinde olmalıdır. 2
2. **Farmakolojik tedavi:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/reseptör blokerleri (ACEi/ARB) ile birlikte sıklıkla tiazid diüretik (HTZ) ve tercihen uzun etkili kalsiyum kanal blokeri (KKB) olmak üzere üçlü tedavi verildiğinde hastaların büyük çoğunluğu için tansiyon kontrolü sağlanabilmektedir. Bu noktada ARB seçimi de önemli bir noktadır. Özellikle 24-saat ambulatuar kan basıncı ölçümü (ABPM) ile yapılan çalışmalarda azilsartan medoximilin diğer ARB'ler ve ramiprile göre daha etkili kan basıncı kontrolü sağladığı gösterilmiştir. 3,4 (Azilsartanın Türkiye'de preparatı yok.)
   Dihidropiridin grubu KKB'lerinden en fazla çalışması olan amlodipin ve nifedipindir. Nifedipinin amlodipine göre daha etkili olmasına karşın daha fazla ödem yan etkisi bilinmektedir.5 Bu grubun diğer üyeleri olan nikardipin ve isradipin ise günde 2-3 kez kullanım gereklilikleri nedeni ile hasta uyumu az olan ilaçlardır.6 Non- dihidropiridin KKB'lerin dirençli hipertansiyon tedavisindeki kullanımlarını destekleyen kanıt sınırlıdır.6
   Bahsi geçen üç grubun tolere edilebilir en yüksek dozunun kullanıldığından emin olunmalıdır.7 İlaçların alım saatlerinin değiştirilmesi veya kısa etkili ajanlarda bölünmüş dozlar şeklinde alınması 24 saatlik tansiyon kontrolüne katkı sağlayabilir.8
   Kontrol altına alınamayan hastalar için bu üçlü tedaviye eklenebilecek tedavilerden bahsedilecektir. Hasta bazında altta yatan patogenezin göz önünde bulundurulması sonraki ajanların seçiminde yol gösterici olmalıdır.

   I. <u>Diüretik tedavisi:</u>
   Dirençli HT hastalarında belirgin ödem olmadan gizli bir hipervolemi varlığı söz konusudur.9
   Bu nedenle bu grupta, hasta diüretik tedavi almıyor ise başlanması, alıyorsa dozunun arttırılması ve direnç gelişmesi halinde farklı bir tür diüretiğe geçilmesi önerilmektedir. Tiazid diüretikler sıklıkla 12,5-25 mg dozunda ACEi ve ARB'larla birlikte kombinasyon olarak mevcuttur. Hidroklorotiazidin kombinasyonlarda yaygın kullanılmasına karşın doz klortalidon 12.5-25 mg/g dozları ile daha etkin bir ajandır. Karşılaştırmalı çalışmalarda hidroklorotiazidden klortalidon günlük aynı dozuna geçildiğinde sistolik kan basıncında (SBP) 7 ila 8 mmHg'lık ek azalma sağlandığı gösterilmiştir.10,11 Ayrıca klortalidonun hipokalemi benzeri metabolik yan etkileri daha azdır. Hidroklotiazid eGFR <45 mL/dk varlığında efektif natriürezi sağlayamaz iken klortalidon eGFR<30 mL/dk'da bile natriürezi indükleyebilir.8 Tiazid ve tiazid- benzeri diüretikler eGFR 25-30 mL/dk'a kadar uygulanabilir. Bu eGFR değerinin altında veya hipoalbuminemi varlığında ise kıvrım diüretikleri tercih edilmelidir. Torasemid, bumetanid ve furosemidden daha uzun etkili olduğu için öncelikli tercih edilebilir. Furosemid günde iki kez, torasemid ise günde tek doz şeklinde tavsiye edilmektedir. 12

   ACEi/ARB, KKB ve hidroklorotiazide rağmen kan basıncı yüksek olan hastalarda eGFR ≥45 mL/dk ise dördüncü molekül olarak spironolakton 12.5-25 mg/g gibi küçük dozlarla başlanması ve aldosteronun biyolojik etkilerinin blokajı önerilmektedir.7 PATHWAY 2 (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based therapY-Optimal treatment of drug resistant hypertension) çalışmasında, dirençli hipertansiyon tedavisinde dördüncü ilaç olarak spironolakton (25-50 mg), bisoprolol (5-10 mg) ve doksazosin (4-8 mg) karşılaştırılmış ve alternatifler arasında en etkin ilacın spironolakton olduğu bulunmuştur 13 Meme hassasiyeti veya jinekomasti (%6), erkeklerde iktidarsızlık ve kadınlarda adet düzensizlikleri ile sonuçlanan antiandrojenik yan etkiler nedeniyle spironolaktonu tüm hastalar tolere edemeyecektir. Böyle bir durumda alternatif bir mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) olarak eplerenon (50 - 100 mg/g) düşünülebilir.14 Spironolaktona göre olan kısa etki süresi nedeni ile hipertansiyon tedavisinde gün iki kez kullanımı optimal etki için önerilir.

   II. <u>β blokerler:</u>
   Özellikle sempatik aktivite artışının olduğu hastalarda etkili görünmektedir. İstirahat kalp hızının > 80/dk olması ve kan basıncındaki labilite sempatik tonus artışının göstergeleri olabilir. Yine kan renin düzeyinin >100 ng/dl olduğu

hastalarda β blokerler tercih edilebilir.8 Eş zamanlı kalp yetersizliği veya koroner arter hastalığı olan hastalarda alfa ve beta bloker etkisi olan β blokerlerin faydalı olabileceği vurgulanmaktadır.15 Bisoprolol, spironolaktonun kontraendike olduğu veya tolere edilemediği hastalarda düşünülebilir.

III. Alfa blokerler:
Doksazosin, terazosin ve prazosin bu gruptaki moleküller olmakla birlikte doksazosin klinik tecrübenin en fazla olduğu moleküldür. Prostatizm varlığında ve kan renin seviyesi normal olan hastalarda alfa bloker tedavisi öncelikli olarak düşünülebilir. Ancak kalp yetmezliği varlığı ve ortostatik hipotansiyon yaşanması kullanımını kısıtlayan faktörlerdir.6

IV. Santral etkili adrenerjik blokerler:
Bu grup ilaçlardan klonidinin temel problemi kısa etkili olmasıdır. Sık uygulama ihtiyacı hasta uyumunu azaltır; doz atlanması ve unutulması durumunda gelişen rebound hipertansiyon riski nedeni ile mümkünse kullanımından kaçınılmaldır.6
Grubun diğer üyesi guanfasin ise daha uzun etkili olup antihipertansif etkisi daha zayıftır. Gebelerde hipertansiyon tedavisinde kullandığımız alfa metildopanın ise dirençli HT'da kullanımına dair yeterli kanıtı yoktur. Mekanizma olarak nöronal katekolamin salınımı inhibe eden reserpin ise düşük dozlarda güvenli olmakla birlikte depresyon yapıcı özelliği kullanımını kısıtlayan en önemli faktördür.6 Bu ilaçlara ülkemizde günlük pratikte ulaşamamaktayız.

V. Vazodilatörler:
Hidralazinin özellikle kalp yetmezliğinin eşlik ettiği hastalarda uzun etkili nitratlar ile birlikte yararlı olabileceği bildirilmektedir. Uzun etkili nitrat tedavisi renin düzeyi normal ve izole sistolik HT olan hastalarda alfa bloker yerine kullanılabilir. Nitratlar kalsiyum döngüsünü yeniden düzenler, kardiyak miyositlerde kontraktiliteyi arttırır ve süperoksit üretimini kontrol ederek özellikle kalp yetmezliği hastalarında tercih edilebilir.16 Birlikte kullanımlarında hidralazin nitrata karşı oluşan toleransı da azaltır.17 Hidralazinin günlük total dozunun < 150 mg tutulması ilaca bağlı sistemik lupus eritematosus riski açısından akılda tutulmalıdır. Son olarak hidralazinin yetersiz kaldığı durumlarda minoksidil düşünülebilir ancak minoksidile bağlı hirşutizm kullanımını kısıtlayıcı önemli bir özellik olarak bilinmelidir.15 Minoksidil günde en az 2 doz şeklinde kullanılmalıdır. Hem hidralazin hem de minoxidil sempatik tonusu arttırarak reflex taşikardi ve sodyum isteğini arttırarak su tutulumuna yol açabileceğinden β bloker ve diüretikler ile kombine kullanımları tavsiye edilmektedir.6 Rilmenidin sempatik aktiviteyi baskılayıp periferik direnci azaltarak kan basıncına düşüren ve diğer santral etkili ilaçların klasik yan etkilerini göstermeyen, diyabet ve dislipidemide olumlu metabolik etkileri olan ve ülkemizde temin edilebilen bir vazodilatör olarak akılda tutulmalıdır. 18

3. **Girişimsel tedaviler:**

a. Renal denervasyon:
Her iki renal arterdeki farklı noktalarına dairesel olarak 2 dakika süre ile 8 Watt ya da daha düşük düzeyde radyofrekans enerji ile ablasyon uygulanması ve renal arterlerin adventisya tabakasında yer alan renal efferent sempatik sinirlerin birbirleri ile olan iletişimi kesilmesi işlemidir. Bu yöntem ile renal nörepinefrin salınımının etkin olarak azaltıldığı gösterilmiştir. Alkol gibi nörotoksik ajanların perivasküler enjeksiyonu minimal invaziv bir tedavi seçeneği olarak dirençli hipertansiyonu olan hastalarda kateter bazlı renal denervasyon için bir diğer yöntemdir.19
Kateterizasyon işlemi ile ilgili nadir görülen problemler dışında (erişim yeri komplikasyonları, damar diseksiyonu, vb.), herhangi bir majör komplikasyon veya böbrek fonksiyonunda bozulma bildirilmemiştir.19 Renal denervasyonun klinik rolüne ilişkin büyük belirsizlikler devam etmekte olup uzman hipertansiyon merkezlerinde ve deneyimli operatörler tarafından seçilmiş hastalarda uygulanabilir. Bu konu ilerleyen bölümlerde ayrıntılı incelenecektir.

b. Karotis baroreseptör stimülasyonu (pacemaker ve stent):
Karotis baroreseptör stimülasyonu veya baroreflex amplifikasyon terapi, eksternal veya internal device kullanılarak kan basıncını dirençli hipertansiyon hastalarında düşürebilir. Karotis sinüs stimülasyonu ile sempatik sinir sistemi aktivitesi azalır; vagal aktivite artar ve böylece kalp atış hızı yavaşlar ve sol ventrikül dolum süresine izin vererek kardiyak iş yükünün ve enerji taleplerinin azaltılması ile sonuçlanır. Bu etkilerinin yanında, arteriyel dilatasyon meydana gelir, kardiyak afterload azalır ve natriürezi arttıran renal kan akışını iyileştirir. Stimülasyon derecesi hastanın gereksinimi doğrultusunda titre edilebilir.20,21
Bu yeni yaklaşımın kan basıncını düşürücü etkinliğine dair kanıt gösterilmesine rağmen uzun vadeli etkinlik ve güvenlik için devam eden randominize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilere ihtiyaç vardır.22

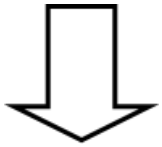
c. Arteriovenöz fistül oluşumu:
Distal eksternal iliyak ven ile eksternal iliyak arter arasına 4 mm uzunluğunda kendinden genişleme özelliği olan, nitinol içeren ve 800 ml şant sağlayan ROX Coupler (ROX Medical San Clemente, CA, USA) adı verilen bir cihaz yerleştirilerek fistül oluşturulmaktadır. Cihazı yerleştirmek için femoral arter ve aynı taraflı femoral venden perkütan yolla girilir, venden artere doğru özel bir iğne ile geçiş yapılarak ven ile arter arasına açılan deliğe cihaz yerleştirilir.23
Cihazın esas fizyolojik mekanizması, total vasküler rezistansı azaltması ve kardiyak outputu arttırmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca artmış doku oksijen dağılımına bağlı azalan nörohormonal mekanizmalar da sürece

destek olmaktadır. ROX CONTROL HTN çalışmasına göre, 6. Ayda ambulatur ve ofis tansiyonları, fistül grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış saptanmıştır.24 Sağ kalp yetmezliği veya yüksek-outputlu kalp yetmezliği device implantasyonu sonrası rapor edilmemekle birlikte venoplasti veya stent gerektiren ipsilatarel venöz stenoz hastaların %29'u gibi yüksek oranında saptanmıştır. Uygulamanın uzun dönem sonuçlarının aydınlatılması gerekmektedir.24,25

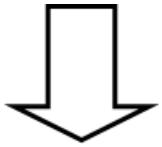
Bu girişimsel tedavilere ek araştırma aşamasında birçok cihaz deneme aşamasındadır. Ancak bu cihazlar ile yapılan çalışmalar henüz küçük çaplı ve kontrolsüzdür. Gelecekteki çalışmalar ile bu cihazlar özellikle ilaca dirençli durumlarda veya ilacı tolere edemeyen hastalarda umut vaat edebilir. Yine bu özel hasta grubunda yurtdışında birçok ülkede faal olan hipertansiyon uzman merkezleri ülkemiz için de aktifleştirilebilir.

Psödodirenç, uyum ve sekonder HT nedenleri dışlandıktan sonra dirençli hipertansiyona yaklaşım özeti:

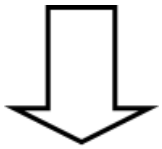
Yaşam tarzı değişikliği (tuzun azaltılması (<2.4 g/g sodyum, kilo verme, düzenli egzersiz, Akdeniz/DASH diyeti, Alkol terk/azaltılması



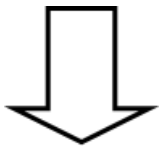
ACEi/ARB+ KKB+Diüretik maksimal tolere edilebilir dozlar



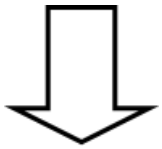
Diüretik dozunun maksimum doza çıkılması (indapamid 2.5 mg/g, HCZ (2x25 mg/g) veya klortalidon (25 mg/g), GFR<30 ml/dk ise kıvrım diüretiği



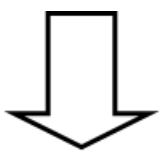
Spiranolakton 25-50 mg (tolere edilemezse amilorid veya eplerenon)



Nabız >80/d veya komorbid gerekçeler: Beta blokerler
Doksazosin 4-8 mg/g



Hidralazin, minoksidil, rilmenidin



İlaç dışı yöntemler (renal denervasyon,...)

Referanslar

1. Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. N Engl J Med 2006;355(4):385-92.

2. Dr. Abdullah DOĞAN, Dr. Mustafa KARABACAK. The causes and treatment of resistant hypertension: Review. Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2009;21(2):239-47.
3. White WB, Weber MA, Sica D, Bakris GL, Perez A, Cao C, Kupfer S. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension. 2011;57:413–420. doi: 10.1161/Hypertension AHA.110.163402
4. Handley A, Kupfer S. Antihypertensive efficacy of the angiotensin recep- tor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-con- verting enzyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens. 2013;27:479–486.
5. Byyny RL, Shannon T, Schwartz LA, Rotolo C, Jungerwirth S. Efficacy and safety of nifedipine coat-core versus amlodipine in patients withmild to moderate essential hypertension: comparison of 24-hour mean ambulatory diastolic blood pressure. J Cardiovasc Pharmacol Ther.1997;2:77–84.
6. Robert M. Carey, MD, FAHA, Chair; David A. Calhoun, MD, FAHA, Vice Chair; George L. Bakris, MD, FAHA; et al.Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management A Scientific Statement From the American Heart Association.
7. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR; RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison oftwo university-based cohorts. Am J Hypertens. 2005;18(pt 1):619–626.
8. Sun Y, Yu X, Liu J, Zhou N, Chen L, Zhao Y, Li X, Wang J, Cui L. Effect of bedtime administration of blood-pressure lowering agents on ambulatory blood pressure monitoring results: a meta-analysis. Cardiol J. 2016;23:473–481.
9. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. Hypertension 2002;39(5):982-8.
10. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and Office blood pressure. Hypertension. 2006;47:352–358.
11. Khosla N, Chua DY, Elliott WJ, Bakris GL. Are chlorthalidone and hydrochlorothiazide equivalent blood-pressure-lowering medications? JClin Hypertens (Greenwich). 2005;7:354–356.
12. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, Bähr V. Torsemide inhibits aldosterone secretion in vitro. Life Sci. 1998;63:45–50.
13. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015 Nov 21;386(10008):2059-68.
14. Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, Young WF Jr, Williams GH,Williams B, Ruilope LM, McInnes GT, Connell JM, MacDonald TM. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. J Hypertens. 2011;29:980–990.
15. Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. N Engl J Med 2006;355(4):385-92.
16. Dulce RA, Yiginer O, Gonzalez DR, Goss G, Feng N, Zheng M, Hare JM. Hydralazine and organic nitrates restore impaired excitation-contraction coupling by reducing calcium leak associated with nitroso-redox imbalance. J Biol Chem. 2013;288:6522–6533. doi: 10.1074/jbc.M112.412130
17. Gogia H, Mehra A, Parikh S, Raman M, Ajit-Uppal J, Johnson JV, Elkayam U. Prevention of tolerance to hemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hydralazine in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 1995;26:1575–1580.
18. Sahinarslan A, Gazi E, Aktoz M, Ozkan C, Ulusal Okyay G, Ucar Elalmis, et al. Consensus paper on the evaluation and treatment of resistant hypertension by the Turkish Society of Cardiology. Anatol J Cardiol. 2020;24:137-152
19. Mahfoud F, Bohm M, Azizi M, Pathak A, Durand Zaleski I, Ewen S, Tsioufis K, Andersson B, Blankestijn PJ, Burnier M, Chatellier G, Gafoor S, Grassi G, Joner M, Kjeldsen SE, Luscher TF, Lobo MD, Lotan C, Parati G, Redon J, Ruilope L, Sudano I, Ukena C, van Leeuwen E, Volpe M, Windecker S, Witkowski A, Wijns W, Zeller T, Schmieder RE. Proceedings from the European Clinical Consensus Conference for Renal Denervation: considerations on future clinical trial design. Eur Heart J 2015;36:2219–2227.
20. Bisognano JD, Kaufman CL, Bach DS, Lovett EG, de Leeuw P; DEBuT-HT and Rheos Feasibility Trial Investigators. Improved cardiac structure and function with chronic treatment using an implantable device in resistant hypertension: results from European and United States trials of the Rheos system. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1787–1788.
21. Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. J Am Soc Hypertens. 2012;6:152–158.
22. Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, van Kleef M, Lo R, Versmissen J, Moelker A, Kroon A, Reuter H, Ansel G, Stone GW, Bates M, CALM-FIM_EUR Investigators. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. Lancet 2017;390:2655–2661.
23. Burchell AE, Lobo MD, Sulke N, Sobotka PA, Paton JF. Arteriovenous anastomosis: is this the way to control hypertension? Hypertension 2014;64:6–12
24. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, Cockcroft JR, Sulke N, Dolan E, van der Giet M, Hoyer J, Furniss SS, Foran JP, Witkowski A, Januszewicz A, Schoors D, Tsioufis K, Rensing BJ, Scott B, Ng GA, Ott C, Schmieder RE, ROX CONTROL HTN Investigators. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. Lancet 2015;385:1634–1641.
25. Januszewicz A, Schoors D, Tsioufis K, Rensing BJ, Saxena M, Scott B, Ng GA, Achenbach S, Schmieder RE. Effect of arteriovenous anastomosis on blood pressure reduction in patients with isolated systolic hypertension compared with combined hypertension. J Am Heart Assoc 2016;5:e004234.