

Ravimiresistentne hüpertensioon

Eva Martina Pöder¹

Ravimiresistentset hüpertensiooni defineeritakse kõrgvererõhuna, mis ei ole eesmärkväärtuseni langetatav, kombineerides vähemalt kolme antihüpertensiivset preparaati, mis kuuluvad eri ravimiklassidesse ja millest üks on diureetikum. Ravimiresistentsus esineb umbes 10%-l hüpertoonikutest. Need haiged vajavad erilist käsitlust, sest nende hüpertensioon on sageli sekundaarne ning olenemata antihüpertensiivsest ravist on neil elundikahjustuste, kardiovaskulaarsete tüsistuste ja surma risk suur. Artiklis on antud ülevaade seisundi etiopatogeneesist, diagnostikast ja ravimeetoditest.

Vaatamata tõhusate ja hästi talutavate ravimite olemasolule on vähemalt kolmandikul hüpertoonikutel maailmas vererõhk eesmärkväärtusest kõrgem (1). Kontrollimatu hüpertensiooniga haigete hulka kuulub rühm patsiente, kelle puhul saab rääkida ravimiresistentsest hüpertensioonist (RH). RH korral ei saavutata vererõhu eesmärkväärtust < 140/90 mm Hg kolme eri ravimiklassi antihüpertensiivse preparaadi kombineerimisel, seda maksimaalsetes või suurimates talutavates päevastes annustes. Üks kasutatavatest ravimitest peab olema diureetikum, mis on valitud neerufunktsioonist lähtudes. Enamasti kuuluvad raviskeemi ka pikatoimeline kaltsiumikanali antagonist ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor või angiotensiini retseptori blokaator (ARB) (2).

Hiljuti tehtud metaanalüüsi andmetel on RH levimus hüpertoonikute seas umbes 10% (3). RH haigetel on elundikahjustuste, kardiovaskulaarsete tüsistuste ja surma üldine risk suur (4). Põhjuseks on pikalt kestnud kontrollimatu hüpertensioon, aga ka teised seisundiga sagedasti kaasnevad kardiovaskulaarsed riskitegurid nagu ülekaalulisus, diabeet ja krooniline neeruhaigus (5).

ETIOPATOGENEES JA RISKITEGURID

Ravimiresistentsus võib kujuneda nii primaarse kui ka sekundaarse hüpertensiooni foonil. Primaarse kõrgvererõhktõve teke ja ravimiresistentseks muutumine on kompleksne protsess, milles kombineeruvad mitmed riskitegurid ja patofüsioloogilised rajad. RH patofüsioloogias on enamikul

haigetel kesksel kohal vedeliku retentsioon (6). Vaid väiksel rühmal haigetest domineerib tõenäoliselt sümpaatilise närvisüsteemi (SNS) ületoonus (7). Enamikule RH-patsientidele kohalduvad küll kõik primaarse hüpertensiooni riskitegurid, kuid käesolevas artiklis on käsitletud vaid neid, mille seoseid RHga on eraldi uuritud.

Elustiili riskitegurid

Üks vedeliku ülekoormuse võimalikke põhjuseid on ülemäärane soolatarbimine. Ööpäevase uriini analüüside põhjal tarbib üks kolmandik RH-haigeid liigselt soola (5) ning on leitud, et väikese soolasisaldusega dieediga ($\text{Na}^+ < 50 \text{ mmol} / 24 \text{ t}$) on neil võimalik vererõhku märkimisväärselt langetada (8).

Teine oluline RH riskitegur on ülekaalulisus. Kehamassiindeks $> 30 \text{ kg/m}^2$ on iseseisev RH riskitegur (9). Vererõhule avaldab enim mõju vistseraalne rasvumine, sest sellega kaasnevad hormonaalsed muutused ning rasvkude avaldab neerudele otseselt survet. Suureneb reniin-angiotensiinsüsteemi (RAS) ja SNSi aktiivsus, kasvab soolatundlikkus ja kujuneb vaskulaarne düsfunktsioon. Pikaajaste hemodünaamiliste ja metaboolsete häirete püsimise korral tekib krooniline neerukahjustus, mis omakorda süvendab hüpertooniat ning muudab selle ravile raskemini alluvaks (10).

Kolmandaks riskiteguriks peetakse kehalise aktiivsuse vähesust. Väheliikuga elustiili kaasneva riski kohta annab kaudset teavet uuring, milles leiti, et mõõduka intensiivsusega aeroobse treeninguga langeb RH-haigetel vererõhk kehakaalust sõltumatult. Rõhu langus ei erine oluliselt

Eesti Arst 2019; 98(8):461–467

Saabunud toimetusse: 09.04.2019
Avaldamiseks vastu võetud: 05.07.2019
Avaldatud internetis: 27.09.2019

¹ Tartu Ülikooli meditsiini-teaduste valdkonna arsti-teaduse eriala üliõpilane

Kirjavahetajaautor:
Eva Martina Pöder
evamartinap@gmail.com

Juhendaja: Raili Ermel –
Tartu Ülikooli Kliinikumi
südamekliinik

Võtmesõnad:
ravimiresistentne hüper-tensioon, sekundaarne hüper-tensioon, hüpertensiooni invasiivne ravi

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursil „Minu esimene publikatsioon” 2. koha pälvinud töö

ravile alluva hüpertensiooniga patsientidel täheldatust (11).

Ravimite kõrvaltoimed

Mitmetel laialt kasutatavatel ravimitel on vererõhku tõstev kõrvaltoime, mis võib vähestel haigetel olla hüpertoonia otseseks põhjuseks või hüpertoonikutel ravi mõju vähendada (vt tabel 1).

Sekundaarne hüpertensioon

Sekundaarset hüpertensiooni defineeritakse kõrgvererõhuna, mille põhjuseks on mingi teine haigus. Kõige sagedasemad sekundaarse hüpertensiooni põhjused RH-haigetel on obstruktiivne uneapnoe, primaarne aldosteronism, neeruarteri stenoos ja krooniline neeruhaigus (13).

Unehäired

Obstruktiivset uneapnoed (OUA) põeb 70–90% RH-haigetest. OUA on iseseisev RH riskitegur, suurendades selle tekke tõenäosust ligi viis korda (14). Apnoe põhjustab SNSi aktiivsuse tõusu ja oksüdatiivse stressi vahendusel endoteeli düsfunktsiooni. Ajapikku väheneb seeläbi arterite elastsus ja aheneb valendik. Teistpidi on võimalik, et neid seisundeid seob omavahel vedeliku retentsioon: nii OUA kui ka RH patsientidele on tüüpiline ülemäärane soolatarbimine ja aldosterooni kõrge tase. RH korral tekitab vedeliku ülekoormus tõenäoliselt ülemiste hingamisteede limaskesta turset, seda eriti öösel (15). Lisaks OUA-le raskendavad hüpertensiooni kontrolli ka teised unetuse

põhjused, näiteks rahutute jalgade sündroom (16).

Hüperaldosteronism

Primaarse aldosteronismi korral toodetakse aldosterooni organismis reniini tasemest ja soolatarbimisest sõltumatult. Hormooni liia tõttu tekib vedeliku retentsioon ja SNSi ületoonus. Lisaks metaboolsetele häiretele kujunevad aldosterooni toksilisuse toimetel südame, veresoonte ja neerude kahjustus, mistõttu on kardiovaskulaarse surma risk neil patsientidel mitmeid kordi suurem kui primaarse hüpertensiooni korral. Primaarne aldosteronism esineb kuni 20%-l RH-haigetel (12, 17).

Neeruarteri stenoos

Neeruarteri stenoos põhjustab neeru püsivat hüpoperfusiooni, mille tagajärjel tekivad elundi kahjustus ja funktsiooni halvenemine. Elundi verevoolu tagamiseks aktiveeruvad RAS ja SNS, mis aga tõstavad oluliselt ka arteriaalset vererõhku. Ühepoolse stenoosi korral kahjustab kujunev hüpertensioon ka vastaspoole neeru. Neeruarteri ahენemise põhjuseks vanemas eas on tavaliselt ateroskleroos, kusjuures 24%-l vanema-ealistest RH-patsientidest esineb oluline neeruarteri ahენemine. Noortel täiskasvanutel tingib stenoosi sagedamini fibromuskulaarne düsplaasia (18).

Krooniline neeruhaigus

Krooniline neeruhaigus võib olla nii hüpertensiooni põhjus kui ka tagajärg. Neeru-

Tabel 1. Ravimid, mille kõrvaltoimeks on vererõhu tõus. Kohandatud kirjandusallika 12 järgi

Ravimite rühm	Kommentaar
Valuvaigistid	Kõik MSPVAd (v.a toopilised) tõstavad valu ja põletikku alandavates annustes vererõhku. Väikses annuses aspiriin vererõhku ei tõsta, paratsetamoolil on lühiaegne rõhku tõstev mõju
Naissuguhormoonid	Östradioolil ja progesteroonil on annusest sõltuv vererõhku tõstev toime, seega on kombineeritud preparaatide mõju rõhule olulisem kui väiksemas annuses monopreparaatidel
Sümpatomimeetikumid	Pseudoefedriini või fenüülefriiniga dekongestandid, metüülfenidaat, amfetamiinid, kokaiin, meskaliin
Immunosupressandid	Tsüklosporiin ja steroidid tõstavad oluliselt vererõhku, takroliimusel on tagasihoidlikum toime
Antidepressandid	MAO inhibiitorid, SSRI, SNRI klassi ravimid ning tritsüklilised antidepressandid
Antipsühhootikumid	Klosapiin, olansapiin
Muud ained	VEGFi inhibiitorid, erütropoetiin, anaboolsed steroidid, lagrits, ženšenn

MSPVA – mittesteroidne põletikuvastane aine; MAO – monoamiini oksüdaas; SSRI – selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor; SNRI – selektiivne serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor; VEGF – vaskulaarne endoteliaalne kasvufaktor

funktsiooni halvenes häirub naatriumi ekskretsioon. Mida kehvem on neerufunktsioon, seda keerulisem on vererõhu kontrolli saavutada: RH levimus on selles populatsioonis ligi 23% ja esinemissagedus kasvab neerufunktsiooni halvenes (3).

Aordi koarktatsioon

Noortel patsientidel võib RH põhjuseks olla kaasasündinud aordi koarktatsioon, mis on jäänud vastsündinuna diagnoosimata. Koarktatsioonile on iseloomulik aordi istmuse ehk kitsuse stenoos, aordi jäigastumine ning selle degeneratiivsed muutused. Südame suurenenud järelkoormuse tõttu hüpertrofeerub haigel vasak vatsake ja ajapikku kujuneb selle düsfunktsioon. Hüpertensioon tekib nendel haigetel ülakehas, seevastu alajäsemetes on vererõhk madal (19).

DIAGNOSTIKA

Kui patsiendi raviskeem ja kabinetis mõõdetud vererõhk vastavad RH definitioonile, ei tähenda see alati, et tegemist on tõelise resistentsusega. Oluline on kindlaks teha, et haige ka tarvitab talle välja kirjutatud ravimeid ning et vererõhu mõõtmise tulemused esindavad tõepäraselt haige hüpertensiooni kontrolli – seni võib rääkida pelgalt näilisest resistentsusest.

Resistentse hüpertensiooniga haigete seas on väga sage probleem ravirežiimi halb järgimine (20), mille tõenäolisteks põhjusteks on hüpertensiooni pikk asüptomaatiline periood, ravimite kõrvaltoimed ja polüfarmakoterapia koorem. Ravisoostumust on selle dünaamilisuse ja mitmetahulisuse tõttu igapäevapraktikas keeruline täpselt hinnata. Arstile annab objektiivset teavet retseptikeskuses väljaostetud ravimite kontrollimine, kuid väga oluline on ka patsiendi empaatiline intervjuerimine. Kui haigel on raviskeemi järgimisega raskusi, siis tuleks tegeleda selle põhjustega: kirjutada mitme preparaadi asemel välja kombineeritud tablette, eelistada üks kord päevas manustatavaid ravimeid, valida sobivama kõrvaltoimete profiiliga ravim, vestelda patsiendiga haiguse riskidest ja ravi tähtsusest. Ravisoostumus võib paraneda ka siis, kui patsient on raviotsustesse rohkem kaasatud ja oma haigusest hästi informeeritud (12).

Isegi kui patsient peab raviskeemist hästi kinni, püsib võimalus, et näiline ravimiresis-

tentsus on tingitud mõõtmisveast. Umbes ühel kolmandikul RH-kahtlusega haigetel esineb pseudoresistentsus, mille põhjuseks on ravijuhiste eiramine vererõhu mõõtmisel (21). Paraku ei ole kabinetis isegi ideaalse mõõtmistehnikaga võimalik kõigi patsientide ööpäeva keskmise vererõhu kohta adekvaatset teavet saada, sest 40%-l näilise RHga haigetel esineb nn valge kitli efekt (12). See tähendab, et kabinetis mõõdetud vererõhu näidud on neil eesmärkväärtusest kõrgemad, kuid 24 tunni keskmine rõhk jääb eesmärkväärtuse piiresse. Seetõttu on hüpertensiooni ravijuhendis soovitatud tõelise RH kinnitamiseks kasutada 24tunnist ambulatoorset vererõhu jälgimist või alternatiivina patsiendipoolseid koduseid mõõtmisi. RH kinnitab ambulatoorsel jälgimisel ööpäeva keskmine süstoolse vererõhu väärtus ≥ 130 mm Hg või diastoolne rõhk ≥ 80 mm Hg ja kodusel mõõtmisel vastavalt ≥ 135 mm Hg süstoolne või ≥ 85 mm Hg diastoolne rõhk (2).

Kõiki RH-haigeid peab uurima hüpertensiivsete elundikahjustuste suhtes: teha tuleks neuroloogiline läbivaatus, hinnata kognitsiooni, palpeerida perifeerseid artereid, kuulatleda südant, teha elektrokardiograafia ja fundoskoopia ning hinnata laboratoorselt neerufunktsiooni (2).

RH võimaliku põhjuse väljaselgitamiseks on oluline haigelt küsida tema elustiili, toitumistava ja kehalise aktiivsuse, une- kvaliteedi ja tarvitataivate ravimite (sh käsimüügiravimite ja keelatud ainete) kohta. Nii anamneesi kogudes kui ka läbivaatust tehes tuleks silmas pidada sagedasemaid sekundaarse hüpertensiooni põhjuseid ning vajaduse korral peaks tegema kaebustest ja sümptomitest lähtuvalt edasisi laboratoorseid ja visualiseerivaid sõeluuringuid (vt tabel 2).

Olenemata kliinilisest kahtlusest soovitatakse kõiki RH-haigeid sõeluurida primaarse aldosteronismi ja kroonilise neeruhaiguse suhtes. Viimase esinemisel peab haiget uurima ka neeruarteri ahenemise suhtes (12). Sekundaarset hüpertensiooni põhjustava haiguse diagnoosi kinnitab ja haigust ravib tavaliselt vastava eriala spetsialist.

RAVI

Sekundaarsel hüpertensioonil on sageli võimalik põhjuslik ravi, misjärel ka vererõhku alandavate ravimite vajadus väheneb. Primaarse RH ravis kombineeritakse riski-

Tabel 2. Sagedasemad sekundaarse resistentse hüpertensiooni põhjused. Kohandatud allika 13 järgi

	Anamnees	Sümptomid	Sõeluuring	Labor
Uneapnoe	Norskamine, öine ärkamine, unisus, hommikuti peavalu	Ülekaalus, perifeersed tursed	Polüsomnograafia	Mittespetsiifiline
Primaarne aldosteronism	Väsimus, kõhukinnisus, polüuuria ja -dipsia	Lihasnõrkus	Aldosterooni ja reniini suhe plasmas	ARR↑ K ⁺ ↓
Neeruarteri stenoos	Kõrge iga või noor (nais)patsient, ateroskleroos või selle riskitegurid, ägeda kopsuturse episoodid	Kuulatluskahin, perifeersete arterite haigus, AKEi või ARB ravi alustamise järel P-Crea ↑	Duplex-UH, KT või MRT	K ⁺ ↓ Na ⁺ ↓
Krooniline neeruhaigus	Diabeet, ateroskleroos, äge neerupuudulikkus, noktuuria	Perifeersed tursed, kahvatus, lihassmassi ↓	P-Crea, eGFR, U-Alb/Crea, UH	P-Crea ↑, eGFR ↓, albuminuuria, Ca ²⁺ ↓, K ⁺ ↑, PO ₄ ↑
Kilpnäärme haigus	Ületalitlus: kaalu ↓, ärevus, palpitatsioon, kuumatalumatus Alatalitlus: kaalu ↑, väsimus, kõhukinnisus	Ületalitlus: tahhükardia, FA Alatalitlus: bradükardia, lihasnõrkus, müksödeem	TSH	Ületalitlus: TSH ↓ Alatalitlus: TSH ↑
Aordi koarktatsioon	Noor patsient, peavalu, ninaverejooks, jalgade väsimine, klaudikatsioon	Nõrk ja hilinev femoraalpuls, palpeeritavad kollateraamid	Üla- ja alajäseme või ülajäsemete vaheline rõhugradient ≥ 20/10 mm Hg, ehhoKG	Mittespetsiifiline
Feokromotsütoom	Peavalu, palpitatsioon, näo punetus, ärevus	Paroksüsmaalne HT, higistamine, kahvatus	Metanefriin, normetanefriin plasmas ja 24 t uriinis	Metanefriinid ↑

ARR – aldosterooni ja reniini suhe; AKEi – angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor; ARB – angiotensiini retseptori blokaator; UH – ultraheliuuring; KT – kompuutertomograafia; MRT – magnetresonantstomograafia; P-Crea – kreatiniin plasmas; eGFR – hinnanguline glomeruaalfiltratsiooni kiirus; U-Alb/Crea – albumiini ja kreatiniini suhe uriinis; TSH – türeotropiin; ehhoKG – ehokardiograafia; FA – kodade virvendusarütmia; HT – hüpertensioon

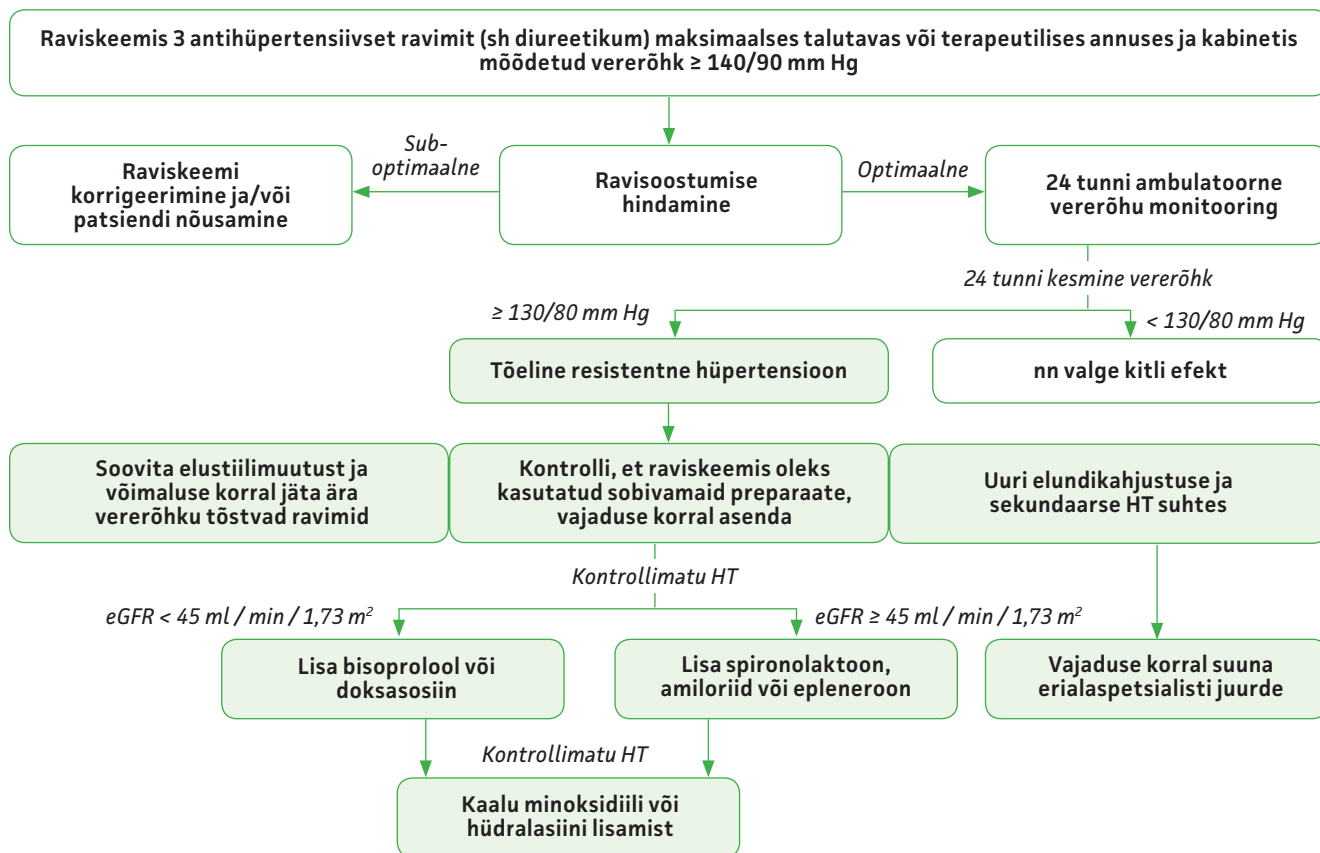
tegurite mõjustamist ja medikamentoosse ravi intensiivistamist.

RH-haigete seas tehtud uuringute alusel on tõhusad elustiili muutused eelkõige soolatarbimise vähendamine vähem kui 5 grammini päevas, aga ka normaalkaalu saavutamine ja aeroobne treening (5, 9, 11). Kui haige tarvitab vererõhku tõstvaid ravimeid, tuleb need võimaluse korral asendada või ära jätta. Edukas elustiilimuutus võib edaspidi vähendada antihüpertensiivse ravi vajadust.

Enne haigele neljanda ravimi määramist tuleks kontrollida, kas senisesse raviskeemi kuuluvad tõhusaimad preparaadid optimaalses annuses. Et RH patofüsioloogia keskmis on sageli vedeliku ülekoormus, on esmatähtis efektiivseima diureetikumi valik. Tiasiide ja tiasiidilaadseid diureetikume sobib kasutada, kui hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus ehk eGFR on ≥ 25–30 ml / min / 1,73 m². Kloortalidoonil ja indapamiidil on kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamisel suurim tõendus põhjus

ning nende antihüpertensiivne toime ületab hüdroklorotiasiidi oma (22). Kui patsiendi eGFR on < 30 ml / min / 1,73 m², sobib kasutada pikatoimelist lingudiureetikumi. Ka ARBide toime varieerub preparaaditi: asilsartaanmedoksimiil langetab süstoolset rõhku teiste ARBide ja ramipriiliga võrreldes 4–8 mm Hg võrra enam (12).

Neljanda ravimina soovitatakse skeemi lisada väikses annuses spironolaktoon, mille tõhusus RH ravis on leidnud tõestust mitmetes juhuslikustatud uuringutes (6, 23). Antiandrogensete kõrvaltoimete ilmne misel sobib seda asendada eplenerooni või amiloriidiga. Nende ravimite määramiseks peab ravi eel eGFR olema ≥ 45 ml / min / 1,73 m² ja plasma kaaliumisisaldus ≤ 4,5 mmol/l. Juhul kui kaaliumi säästvad diureetikumid on vastunäidustatud, sobib kasutada bisoprolooli või doksasosiini, (2) kuid nende efektiivsus RH ravis on tagasihoidlikum (6). Kui vererõhu kontrolli siiski ei saavutata, võib kaaluda patsiendile vasodilatoorse hüdralasiini või minoksidili määramist, ent



eGFR – hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus; HT – hüpertensioon

Joonis 1. Resistentse hüpertensiooni kliiniline käsitus.

siis peaks tüüpiliste kõrvaltoimete vältimiseks raviskeemi kuuluma ka β -blokaator ja lingudiureetikum. Kõrges eas patsientide puhul ei pruugi RH ravi intensiivistamine olla mõttekas, kui on oht, et see tingib kaasuvate haigusseisundite – posturaalse hüpotensiooni või alajäseme kroonilise isheemia – halvenemise (2).

RAVI TULEVIKUVÄLJAVAATED

Invasiivne ravi

Tulevikus võib olla võimalik RH-haigete ravimikoormust ja riske vähendada invasiivsete protseduuridega. Kliiniliste uuringute etapis on mitmed kirurgilised ja endovaskulaarsed ravimeetodid.

Neeruarterite denervatsioon

SNSi suurenenud toonus põhjustab neeru veresoonte ahenemist ja soodustab seeläbi vedeliku retentsiooni. Selle raja katkestamiseks on välja töötatud neeruarterite denervatsiooni protseduur, mis seisneb endovas-

kulaarse sondi abil arterite seinas kulgevate sümpaatiliste närvikiudude kahjustamises. Meetod on võrdlemisi ohutu, kuid statistiliselt oluline vererõhu langus tekib sellega vaid kahel kolmandikul hüpertoonikutest (24). RH-populatsioonis on läbi viidud kaks denervatsiooni käsitlevat juhuslikustatud uuringut (25, 26), ent kummagi tulemused ei olnud piisavalt veenvad, et õigustada meetodi edasist rutiinset kasutamist. Püsib siiski võimalus, et protseduuri näidustuste täpsustamisel ja meetodika arendamisel leiab see tulevikus taas rakendust.

Karotiidarteri rõhuretseptorite aktivatsioon

Vererõhu kiire tõusu korral suureneb karotiidarteri rõhuretseptorite aktiivsus. Signaal rõhu tõusust liigub kesknärvisüsteemi ning vastusena sellele väheneb SNSi ja suureneb parasümpaatilise närvisüsteemi aktiivsus. Langevad vererõhk ja pulsisagedus. Retseptoreid on võimalik aktiveerida ka implanteeritava raviseadmega, mille puhul viiakse

karotiidsiinuste kohale aktiveerivad elektrootidid. RH-patsientide seas tehtud juhuslikustatud uuring näitas esimese põlvkonna bilateraalse elektrootididega seadme puhul märkimisväärset vereõhu langust, kuid probleemseks osutusid lõikuse tüsistused (27). Teise põlvkonna unilateraalse elektrootidiga seade annab samaväärse tulemuse väiksemamahulise lõikusega (28), ent unilateraalse stimulaatori pikaajase efektiivsuse ja turvalisuse juhuslikustatud uuringud alles käivad. Lisaks on kliinilised uuringud juba näidanud ka edu endovaskulaarsete karotiidarterit laiendavate implantaatide kasutamisel (29).

¹ MSc student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Eva Martina Pöder evamartinap@gmail.com

Supervisor: Raili Ermel – Heart Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Keywords: resistant hypertension, secondary hypertension, invasive hypertension treatment

Arteriovenoosne fistul

Arteriovenoosse fistli moodustamiseks luuakse miniinvasiivse protseduuriga iliakaalarteri ja -veeni vahele stentanastomoos. Osa arteriaalsest verest juhitakse pidevalt venoossesse süsteemi ja seeläbi langevad nii diastoolne kui ka süstoolne rõhk. RH-haigetel läbiviidud juhuslikustatud katses osutus fistli loomine võrreldes medikamentoosse raviga tõhusamaks, kuid meetodi võtmist laiemasse kasutusse takistab sage tüsistumine veeni stenoosiga ning pikaajaste ohutusuringute tulemuste puudumine (30).

Farmakogeneetika

Geeniteadlaste hinnangul võib järgneva kümnendi jooksul saada reaalsuseks geenipõhine vererõhu ravi individualiseerimine, mis võimaldaks igale haigele koostada tõhusaima ning vähima kõrvaltoimete riskiga raviskeemi. Et oleks võimalik geenitestidest lähtudes raviotsuseid teha, on vaja veel kindlaks teha paljud erinevate antihüpertensiivsete ravimite toimet mõjutavad geenivariandid, kuna iga üksiku variatsiooni mõju ravitoimele on väike (31).

KOKKUVÕTE

Resistentse hüpertensiooni haigetel on vererõhu eesmärkväärtuse saavutamine optimaalsest raviskeemist ja ravisoostumusest hoolimata raskendatud. Seisundi diagnostikas on olulisel kohal ambulatoorne vererõhumonitoring, uurimine elundikahjustuste ja hüpertensiooni võimalike sekundaarsete põhjuste suhtes. Ravis on olulised elustiililisi riskitegurite vähendamine ja vererõhku tõstvatel ravimitel loobumine. Vajaduse korral tuleks senisele

ravile lisada spironolaktoon. Halvenenud neerufunktsiooni korral sobib alternatiivina kasutada bisoprolooli või doksasosiini. Kontrollimatu hüpertensiooni püsimisel võib kaaluda minoksidiili või hüdralasiini lisamist raviskeemi.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Resistant hypertension

Eva Martina Pöder¹

Resistant hypertension is defined as elevated blood pressure that remains beyond the goal despite the concurrent use of at least 3 antihypertensive drug classes, of which one is a diuretic, administered at maximum or maximally tolerated daily doses. Ten per cent of all hypertensive patients are treatment resistant and thus at a higher risk of hypertension-mediated organ damage, cardiovascular events and all-cause mortality. They are also very likely to have a secondary cause of hypertension. The diagnosis requires assurance of medication adherence and ambulatory or home blood pressure monitoring. Treatment should include appropriate lifestyle changes and discontinuation of any drugs that elevate blood pressure. Spironolactone is the fourth-line drug of choice. If not well tolerated, another potassium sparing diuretic, doxazosin or bisoprolol, should be considered. Hydralazine or minoxidil could be used for additional therapy in case blood pressure remains above goal.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–68.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–104.
3. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart* 2018;105:98–105.
4. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and non-resistant hypertension. *Kidney Int* 2015;88:622–32.
5. Flórczak E, Prejbisz A, Szwenczak-Pietrasz E, et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens* 2013;27:678–85.
6. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PAT-HWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059–68.

7. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens* 2012;14:7–12.
8. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;54:475–81.
9. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens* 2012;30:1211–6.
10. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension. *Circ Res* 2015;116:991–1006.
11. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, et al. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60:653–8.
12. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018;72:53–90.
13. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J* 2014;35:1245–54.
14. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, et al. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2014;27:1069–78.
15. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2010;56:1077–82.
16. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*, 2006;47:833–9.
17. Eide IK, Torjesen PA, Droisum A, et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217–26.
18. Benjamin MM, Fazel P, Filardo G, et al. Prevalence of and risk factors of renal artery stenosis in patients with resistant hypertension. *Am J Cardiol* 2014;113:687–90.
19. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014;35:2873–926.
20. Hameed MA, Tebbit L, Jacques N, et al. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: results of a directly observed therapy clinic. *J Hum Hypertens* 2016;30:83–9.
21. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, et al. Prevalence of pseudo-resistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens* 2016;10:493–9.
22. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;65:1041–6.
23. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens* 2017;39:257–63.
24. Townsend RR, Sobotka PA. Catheter-based renal denervation for hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018;20:93.
25. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393–401.
26. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1957–65.
27. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:765–73.
28. Wachter R, Halbach M, Bakris GL, et al. An exploratory propensity score matched comparison of second-generation and first-generation baroreflex activation therapy systems. *J Am Soc Hypertens* 2017;11:81–91.
29. Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, et al. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet* 2017;390:2655–61.
30. Lobo MD, Sobotka PA, Stanton A, et al. Central arteriovenous anastomosis for the treatment of patients with uncontrolled hypertension (the ROX CONTROL HTN study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:1634–41.
31. Cooper-DeHoff RM, Johnson JA. Hypertension pharmacogenomics: in search of personalized treatment approaches. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:110–22.

LÜHIDALT

Asümptomaatilisel kulgenud südameinfarkt kardialse äkksurma põhjusena

USA andmeil moodustab äkksurm 50% kõigist südamehaigusest tingitud surmajuhtudest. Enamasti on südamesurma põhjuseks koronaarhaigus, kuid mõnel juhul võib see kulgeda oluliste sümptomiteta ja äkksurm on koronaarhaiguse esmane avaldus.

Põhja-Soomes aastatel 1998–2017 tehtud uuringus Fingersture analüüsi lahingul kinnitatud 5869 koronaarhaigusest tingitud äkksurmajuhtu. Enamik uurimiselustest – ligi 79% – olid mehed. Enam kui pooltel neist (53,2%) ei olnud varem koronaarhaigust diagnoositud.

Nendest 3122 isikust 1322 isikul (42,4%) leiti lahingul nii makroskoopilisel kui ka mikroskoopilisel uuringul müokardis armkude, mis viitas varem asümptomaatilisel kulgenud müokardiinfarktile (AMI). Nendel uurimiselustel leiti sagedamini ka müokardi hüpertroofia. 83% neist olid mehed, keskmise vanusega 66,8 aastat. Surm oli neil saanud füüsilise tegevuse ajal.

Vaid 187-l äkksurmaga lõppenud varem diagnoosimata koronaarhaigusega juhul olid uurijatele kättesaadavad ka varasemad EKG-uuringu andmed. Muutused EKGs ilmsid 66,8%-l AMI-juhtudest ja 55,4%-l AMI-ga mitteseotud äkksurmajuhtudest. EKG-leius tulid esile muutused QRS-kompleksis ja negatiivne T-sakk.

Artiklis on autorid arutlenud, millised oleksid võimalused diagnoosida AMI elupuhuste uurimismeetoditega. Muutused EKGs on sel puhul mittespetsiifilised ja võivad paljudel juhtudel üldse puududa. Südame magnetotomograafiline uuring võiks olla informatiivne müokardi armistumise diagnoosimiseks, kuid see on kulukas ega ole praegu veel laialdaselt kättesaadav. Vajalikud on edasised uuringud, et selgitada välja võimalikud AMI riskitegurid ja rahvastiku riskirühmad, keda põhjalikumalt uurida.

REFEREERITUD

Vähätalo JH, Huikuri HV, Holmström LTA, et al. Association of silent myocardial infarction and sudden cardiac death. *JAMA Cardiol* 2019;4:796–802.