

Dirençli Hipertansiyonda MRA Rolü



Dr. Kenan Keven
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Sina Hastanesi
Nefroloji B.D.

Tanım - 2008 AHA

- Farklı sınıflardan 3 antihipertansif ilacın kullanımına rağmen kan basıncının hedef düzeyin üstünde kalması olarak tanımlanır
- deal olarak 3 ilaçtan birisi diüretik olmalıdır
- Tüm ilaçlar optimal dozlarda uygulanmalıdır
- 4 veya daha fazla ilaçla kontrol altında kan basıncına sahip hastalar da dirençli hipertansiyon olarak adlandırılır

Tanım

- Pseudo-rezistans (Yalancı Dirençli)
“Önce u 5 Faktörü Kontrol Et”
 - İlacın etkin doz alınmaması (%22)
 - İlaça uyumsuzluk (%29)
 - Yanlı KB ölçümü
 - Yaşam ekli de i ikli i ve tuz alımına uyumsuzluk
 - Beyaz gömlek etkisi (%22)

Prevalans (The National Health and Nutritional Examination Survey-2003-2008)

Prevalence of Resistant Hypertension in the United States, 2003–2008

Grup	Katılan Populasyon	Tüm HT arasında	ilaçla Tedavi edilenler arasında
Kontrolsüz ilaçsız	1520	%30.7	
Kontrollü HT 3 ilaç	2035	%40.8	%58.9
Kontrolsüz HT 2 ilaç	1136	%19.6	%28.3
Dirençli HT Kontrolsüz 3 ilaç Veya Kontrollü 4 ilaç	539	%8.9	%12.8

Türkiye: PATENT 2

Dirençli Hipertansiyon

- Tüm hipertansifler içinde
 - %9.0
- İlaç kullanan hastalar içerisinde
 - %18

Referans: Türk Hipertansiyon Böbrek Hastalıkları Derneği
Genel Sekreteri Prof. Dr. İsmail Engül (Personel Com. Mayıs 2014)

spanya çalı ması: Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry

68.000 Hasta OKB Verisi Olan Hasta



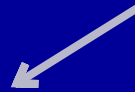
10.052 Hasta (%14.8) Dirençli HT



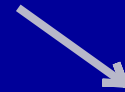
1757 Hasta
Kontrollü Dirençli HT



8295 Hasta (%12.2) KontROLSÜZ Dirençli HT
24 Saat ABPM



5182 hasta (%62.5)
ABPM >130/80 mmHg
Gerçek KontROLSÜZ DH



3113 Hasta (%32.5)
ABPM <130/80 mmHg
Beyaz Gömlek Etkisi

Özellik	Dirençli HT	Kontrollü HT	p
Ya	66.4	59.5	<0.001
Cinsiyet (K)	%53.8	%53.8	0.9
İrk (AA)	%18.5	%12.6	0.002
VKI (kg/m2)	32.4	31.0	0.01
eGFR(ml/dk)	69.1	80.2	<0.001
eGFR<60 ml/dk	%33.7	%16.5	<0.001
Albumin/Kreatinin			<0.001
<30 mg/g	%61	%86.8	
30-300 mg/g	%26.2	%11.3	
>300 mg/g	%12.8	%1.9	
KAH	%22.0	%9.4	<0.001
KKY	%10.0	%4.1	<0.001
DM	%35.2	%20.0	<0.001
nme	%10.0	%3.8	<0.001

Dirençli HT olgularının ilaç kullanımı

İlaç Sınıfı	Alt sınıf	Oran (%)
ACE inhibitörü		57.0
ARB		40.9
Beta Bloke Edici Ajanlar		75.5
Kalsiyum KB		66.5
Diüretikler		85.6
	Tiyazid Benzeri	58.5
	HCTZ	55.1
	Loop	30.4
	K tutucu	12.5
	Aldosteron Antagonisti	3.0
Alfa Bloke Edici Ajanlar		17.7
Santral Etkili		10.0

Dirençli HT olgularda Diüretik Kullanımı

Diüretik Kullanımı	Total, % (N=503)	GFR \geq 30 ml/dk %, (N=472)	GFR <30 ml/dk %, (N=31)
Tiyazid benzeri ve loop diüretik kullanımı			
Ne tiyazid ne de loop diüretik	14.9	15.0	12.5
Sadece tiyazid benzeri diüretik	55.7	57.6	21.0
Sadece loop diüretikler	25.7	23.9	59.1
Tiyazid benzeri ve loop diüretikler	3.7	3.5	7.4
Potasyum tutucu diüretikler	12.6	12.3	17.6
Aldosteron Antagonistleri	2.9	2.4	11.1

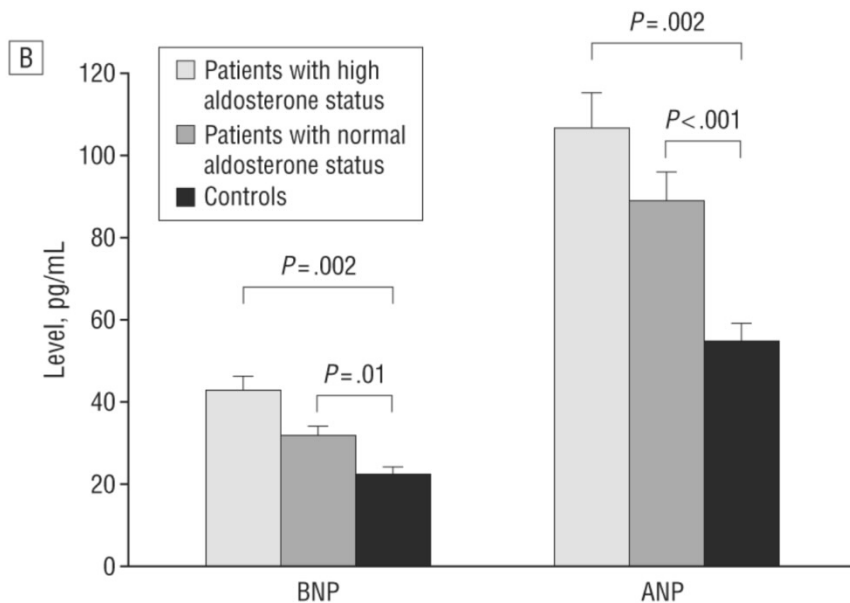
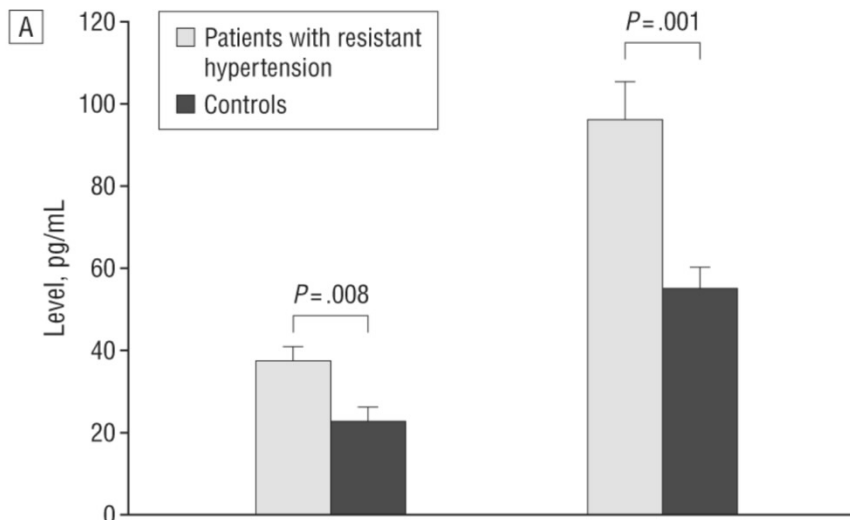
Dirençli HT

Risk Faktörleri: Çoklu Değerlendirme Analizi

- İleri Yaş
- Obezite
- Daha uzun süre HT
- Daha düşük GFR
- Daha yüksek Albümin/Kreatinin (mg/g)
- DM varlığı
- Sol Ventrikül Hipertrofisi
- Daha önce KVH varlığı

Characterization of Resistant Hypertension: Association Between Resistant Hypertension, Aldosterone, and Persistent Intravascular Volume Expansion

Arch Intern Med. 2008;168(11):1159-1164. doi:10.1001/archinte.168.11.1159



- 279 Dirençli HT hasta
- 52 KB kontrol altında hasta
- ANP ve BNP düzeyleri
- B grafi inde
 - Pl. aldosteron düzeyi normal (197)
 - Pl. Aldosteron yüksek (82)
 - Kontrol grubu

Dirençli Hipertansiyonu Olan Hastalarda Renin Baskılı,
Aldosteron Yüksek. BNP ve ANP gibi volüm ili kili faktörler
Hipervolemi i aret etmekte

Özellik	Dirençli HT	Kontrol
Ya	54	50
KB	146/86	125/79
laç	4.1	0.5
Pl. Aldosteron (ng/dl)	13.0	8.4
Pl. Renin Aktivitesi ng/ml/saat	2.3	3.8
BNP (pg/ml)	37.2	22.5
ANP (pg/ml)	95.9	54.8
Serum K (mEq/l)	3.9	4.3

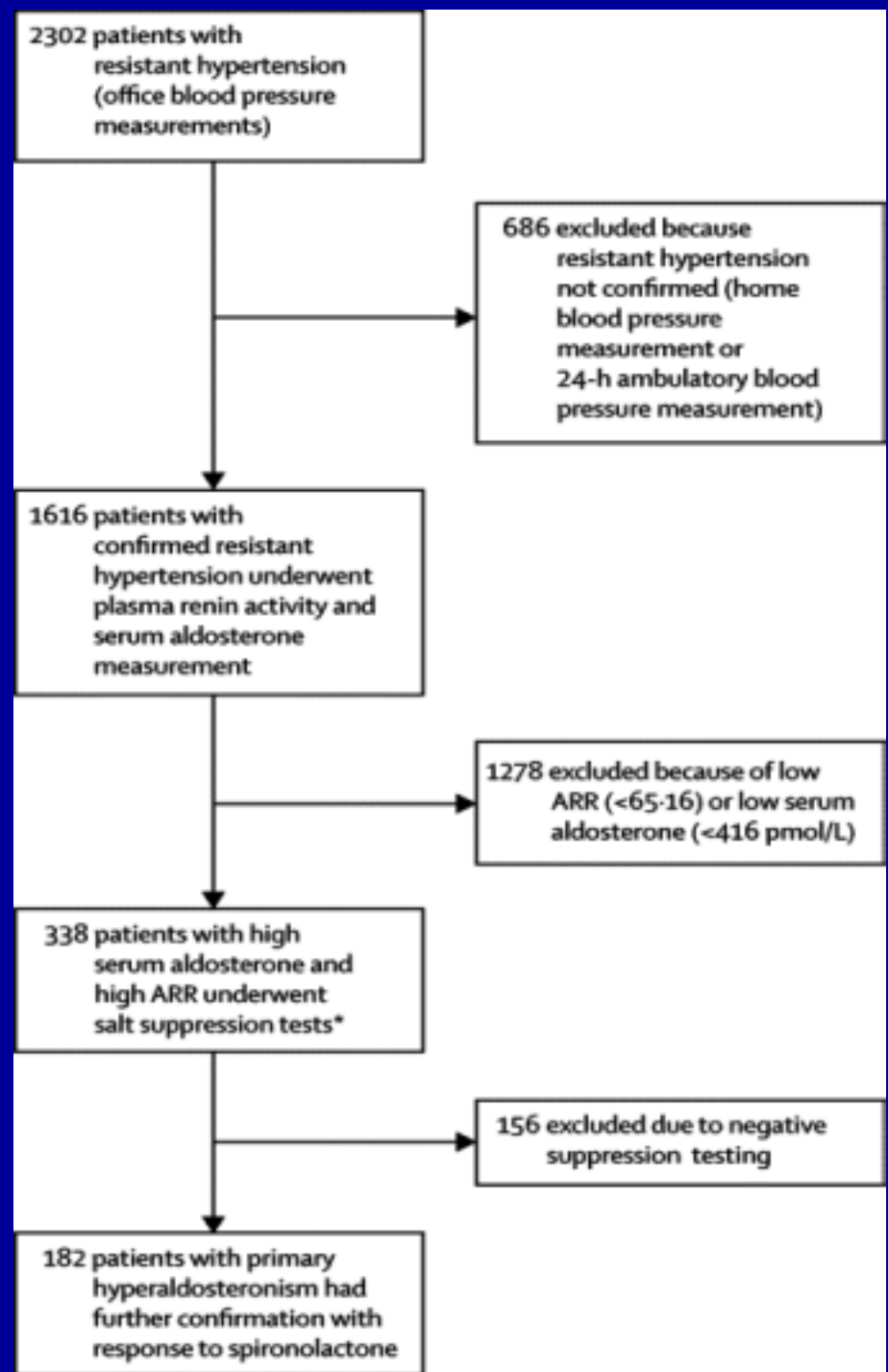
Hastalar: %85 HCTZ, %57 ACEi, %51 ARB, %71 Beta Bloker,
%76 KKB, %10 Alfa Bloker, %46 Di er Tedaviler Altında

	Dirençli HT	Kontrol
PRA <0.1ng/ml/saat	%60	%40
Ald/Renin >20		
Üald >12 µgr/24 saat	%35	%4
PRA <0.1 ng/ml/saat		

Primer Hiperaldosteronizm (PHA)

- Conn 1955'de tanımlamı tır
- Hipertansiflerin %20 kadarında PHA oldu unu ileri sürdü
- Sonraki 4 dekadda çok nadir
- 1990 sonrasında yeniden dikkati çekiyor
- Yayınlarda primer HT olguların %10 kadarı PHA

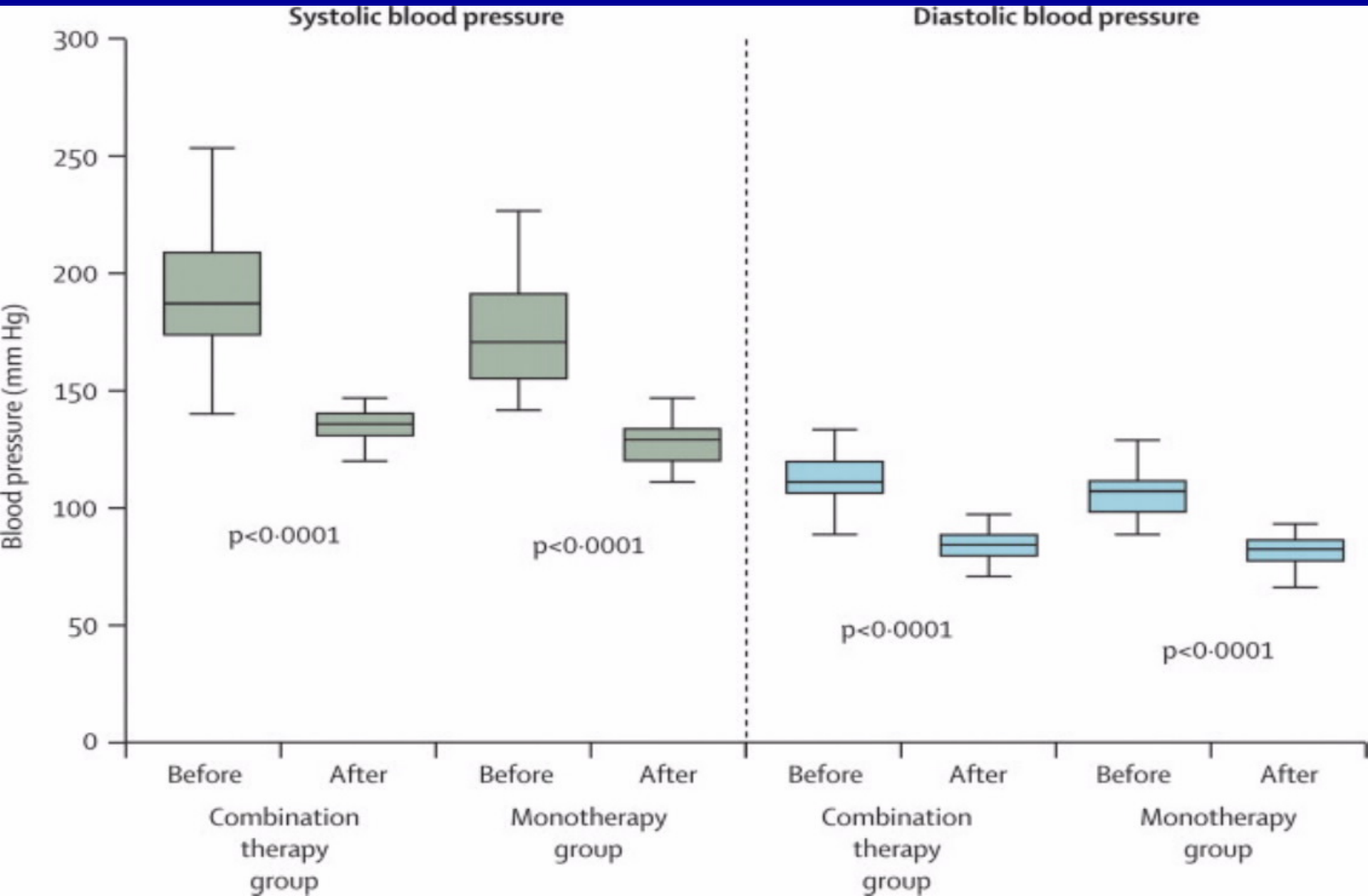
Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study



Primer HA total hasta popülasyonunun %11.2'sinde saptandı.
ARR > 65.16 olan olguların %50 kadarında PHA var.

	Esansiyel HT (159)	Primer HA (182)	p
Ya	56	56	AD
Cinsiyet (E)	62	59	AD
VKI	31	28	AD
SKB	165	182	0.01
DKB	101	111	0.01
Pl. Renin A.	4.22	2.05	0.01
S. Aldosteron	517	633	0.01
S. Aldosteron 4 h SF infüzyonu	127	369	0.0001
S. Aldosteron 4 gün Fludrok. sonrası	105	411	0.0001
Serum K	4.4	3.7	0.0001

Spironolaktan sonrası Kan Basıncı Cevabı



D RENÇL HT HASTALARDA PR MER ALDOSTRERON ZM PREVALANSI

Table 1. Prospective studies evaluating prevalence of PA in hypertensive patients

Study	Patients, N	Location	Inclusion criteria	Method to diagnose PA	Prevalence
Mosso et al, 2003 ³⁴	600	Chile	Unselected essential HTN	Elevated ARR confirmed with fludricortisone testing	6.1% (1.99% Stage I HTN; 13.2% Stage III HTN)
Strauch et al, 2003 ³⁵	402	Czech Republic	Moderate to severe HTN	Elevated ARR confirmed with aldosterone suppression after saline infusion	19%
Gallay et al, 2001 ³⁶	90	Seattle, WA	Poorly controlled HTN	Elevated ARR supported by BP control with spironolactone therapy	17%
Calhoun et al, 2002 ³⁷	88	Birmingham, AL	RHTN	Suppressed PRA and elevated urinary aldosterone in setting of high sodium diet	20%
Eide et al, 2004 ³⁸	90	Norway	RHTN	Elevated urinary aldosterone and/or elevated serum aldosterone	23%
Umpierrez et al, 2007 ³⁹	100	Atlanta, GA	RHTN and type 2 DM	Elevated ARR confirmed with oral or intravenous salt loading	14%

ARR, aldosterone-to-renin ratio; BP, blood pressure; DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; PA, primary aldosteronism; RHTN, resistant hypertension; PRA, plasma renin activity.

Sonuç

- Primer Hiperaldosteronizm
 - Rezistan HT olguları arasında %12 civarında neden
 - Önceki çalışmalarda daha az sayıda olgularda bu oran %14-22
 - istatistiksel analiz ile benzer çalışmalarda hasta havuzunu benzerle tirilirse
 - Total sıklık %15.7 kadar hesaplanmakta.

Evidence for an Increased Rate of Cardiovascular Events in Patients With Primary Aldosteronism

Paul Milliez, MD,* Xavier Girerd, MD, PhD,† Pierre-François Plouin, MD,‡ Jacques Blacher, MD, PhD,§ Michel E. Safar, MD,§ Jean-Jacques Mourad, MD, PhD||

Paris and Bobigny, France

Table 1. Clinical Characteristics and Risk Factors Parameters of Primary Aldosteronism Patients and Controls

	Primary Aldosteronism (n = 124)	Essential Hypertension (n = 465)	p Value
Age (yrs)	52 ± 10	52 ± 10	NS
Men/women (%)	67/33	63/37	NS
SBP (mm Hg)	176 ± 23	174 ± 20	NS
DBP (mm Hg)	107 ± 14	106 ± 14	NS
Heart rate (beats/min)	72 ± 8	72 ± 10	NS
Current or past smokers (%)	42	44	NS
Serum glucose (mmol/l)	6.0 ± 1.3	5.9 ± 1.9	NS
Total cholesterol (mmol/l)	5.4 ± 0.9	5.9 ± 1.1	0.0004

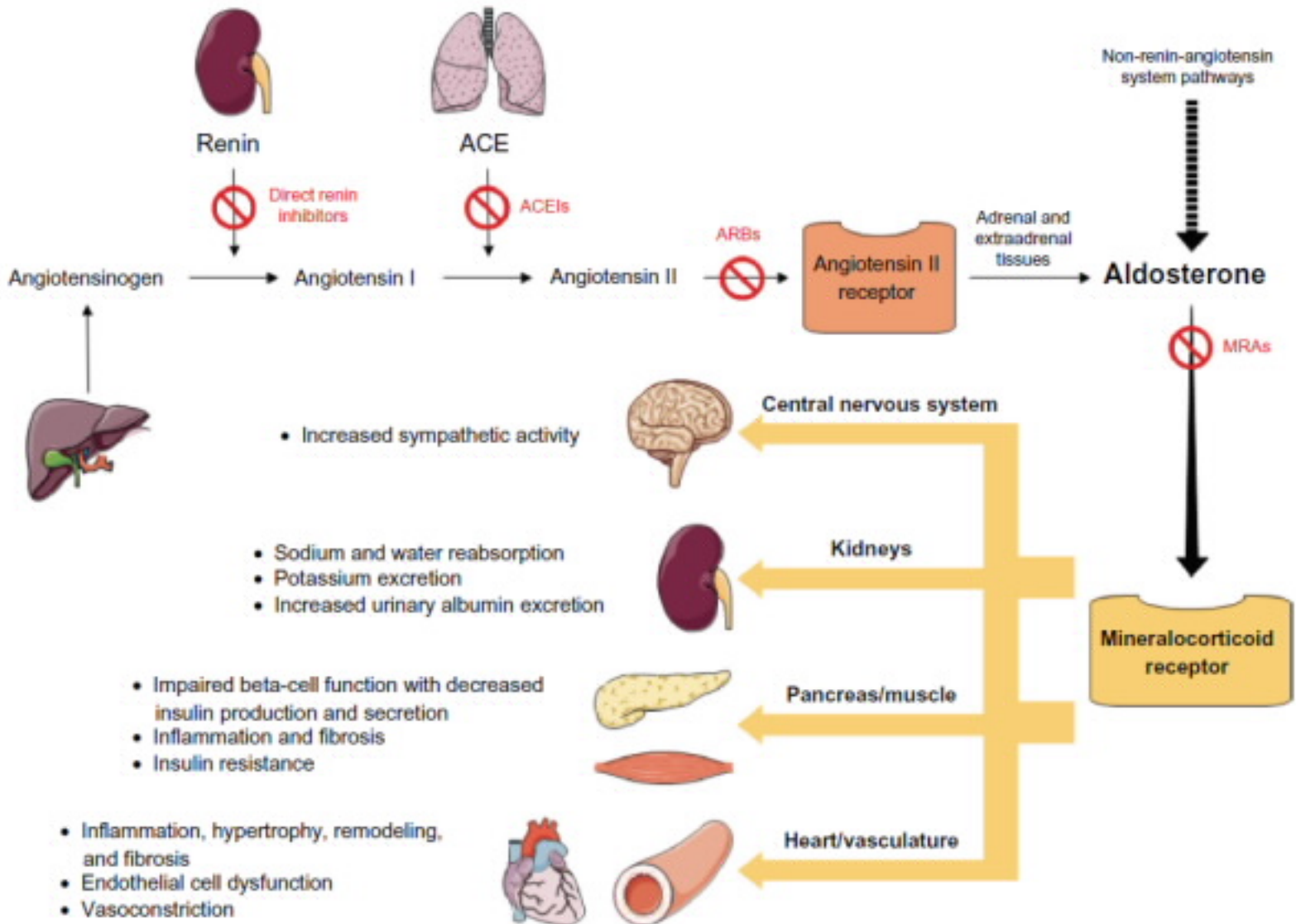
Values expressed as mean ± SD.

DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure.

EH ve PHA olgularında kardiyovasküler komplikasyonlar ve SVH

	Primer Aldosteronizm (n:124)	Esansiyel HT (n=465)	OR (%95)	p
nme (%)	12.9	3.4	4.2 (2-8.6)	<0.0001
MI (%)	4.0	0.6	6.5 (1.5-27)	<0.005
Atriyal Fibrilasyon (%)	7.3	0.6	12.1 (3-45)	<0.0001
SVH (EKO) (%)	34	24	1.6 (1-25)	<0.001

RAAS ve MINERALOKORTKOD RESEPTÖRLER



Effectiveness of Aldosterone Blockade in Patients With Diabetic Nephropathy

by Atsuhisa Sato, Koichi Hayashi, Mitsuhide Naruse, and Takao Saruta

Hypertension
Volume 41(1):64-68
January 1, 2003

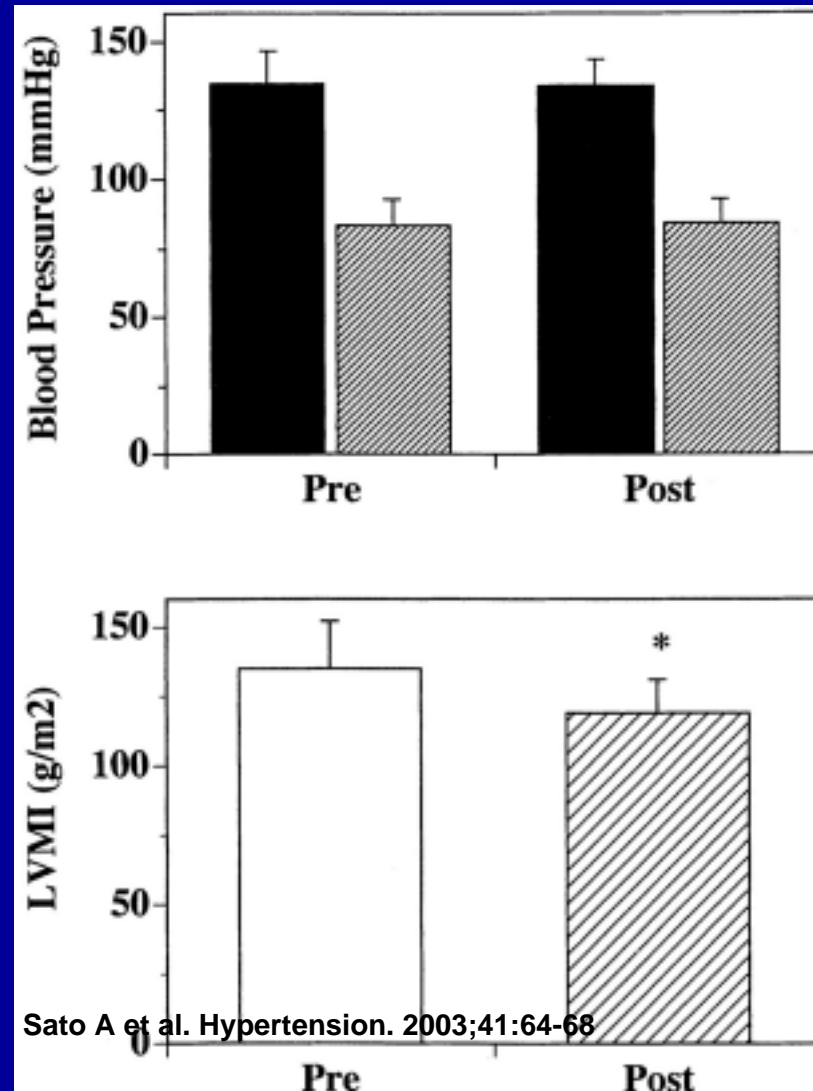


Aldosteron Kaçı Fenomeni:

Uzun Dönem ACEi kullanımı sonrasında azalan serum aldosteron düzeyinde zamanla artı .
40 DM- erken nefropati olgusunda 2-4 mg Trandolapril 40 hafta tedavi veriliyor

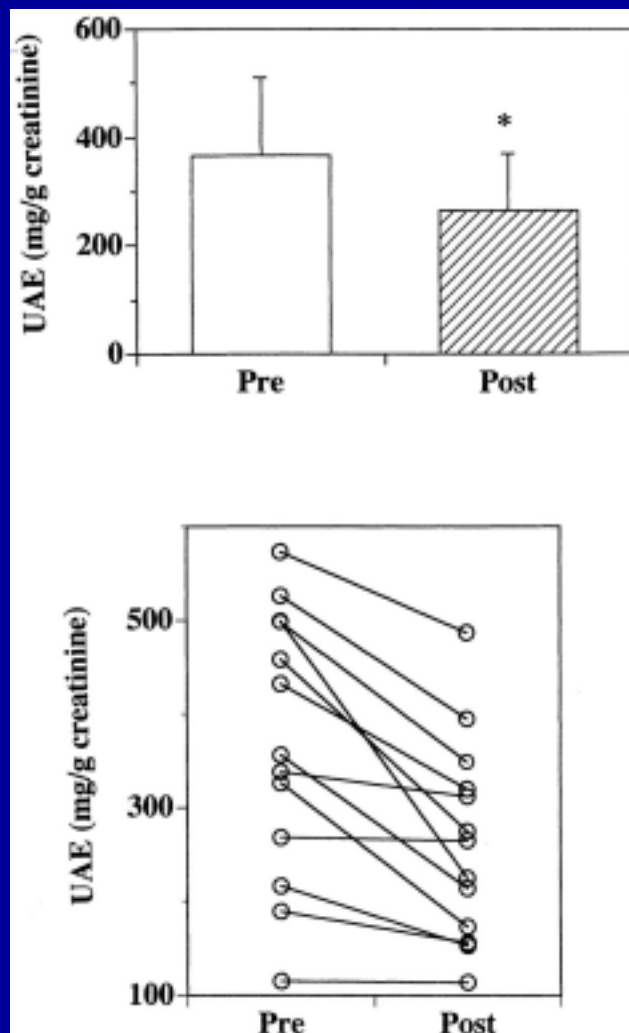
	Aldosteron Kaçı (-) n=22	Aldosteron Kaçı (+) n=18
Ya	64	61
Bazal SKB (mmHg)	136	135
Bazal DKB	84	83
Bazal PAC (pg/ml)	53 (83)	112 (85)
Bazal UAC (mg/g)	119	368
Kreatinin (mg/dl)	0.88	0.90

Figure 1. Changes in systolic blood pressure (closed bars), diastolic blood pressure (hatched bars) (upper), and LVMI (lower) before and after treatment with spironolactone and an ACE inhibitor for 24 weeks.



Sato A et al. Hypertension. 2003;41:64-68

Figure 2. Changes in average (upper) and each patient's data (lower) of UAE before and after treatment with spironolactone and an ACE inhibitor for 24 weeks.



Sato A et al. Hypertension. 2003;41:64-68

Aldosteron Escape: Aldosteron Breakthrough: Kaçı Fenomeni

Literatürde 2 Farklı Tanımlama

1- Uzun süre ACEi tedavisi ile özellikle DM ve Kalp Yetmezli i olgularında Aldosteronu baskılayıcı etkinin ortadan kalkması
- %10-%40 SIKLIK verilmekte

2- Uzun süre hiperaldosteronizm durumunda aldosteronun belli bir düzey volüm-Na tutulumu, K kaybettirici etkisinden sonra bu etkinin devam etmemesi.

MEKAN ZMA: Di er nefron segmentlerinde azalmı
Na reabsorbsiyonu

Dirençli HT ve MRA

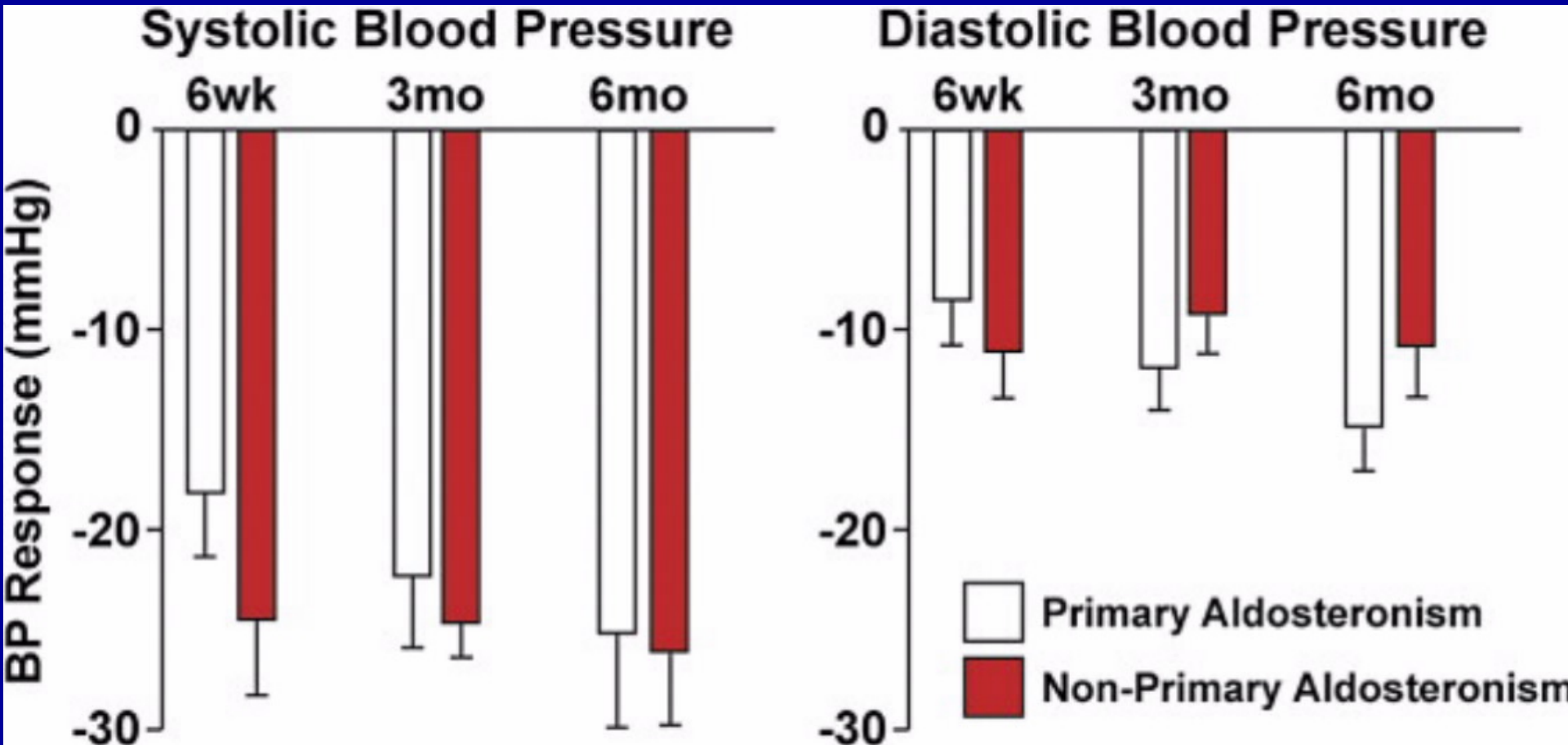
Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

	Eplerenon	Spirolakton
Yarı Ömrü	4-6 saat	1.3-2.0 saat 13-14 saat metabolit
Doz	25-50 mg	25-100 mg
Metabolizma	CYP3A4	KC

Dirençli HT Spironolakton Kullanımı

Çalı ma	Dizayn (AKB vs KKB)	Hasta	Özellik	Spironolakton	Ortalama KB dü ü ü
Nishizaka 2003	Prospektif Klinik KB	76	Diü+ACEi veya ARB	12.5-25 mg	25/12 mmHg
Chapman 2007	Gözlemsel Klinik KB	1411	4. sıra ajan olarak SPL	25 mg	22/10 mmHg
Souza 2010	Propektif AKB	175	Median 4 ilaç	25-100 mg	16/9 mmHg
Alvarez 2010	Prospekif Klinik ve AKB	42	SPL vs Dual RAS BL	25-50 mg	20/9 mmHg 7/3 mmHg

Primer HA olan ve Primer HA olmayan-Dirençli HT Olgularda
Spironolakton eklenmesi ile (ACEi+HCTZ veya ARB+HCTZ)
6 hafta, 3 ay ve 6 ay sonra KB düzeyleri



D RENÇL HT'L HASTALARDA SP RONOLAKTON OBSTRUKTİF SLEEP APNE'NİN DEĞERİNİ AZALTIR

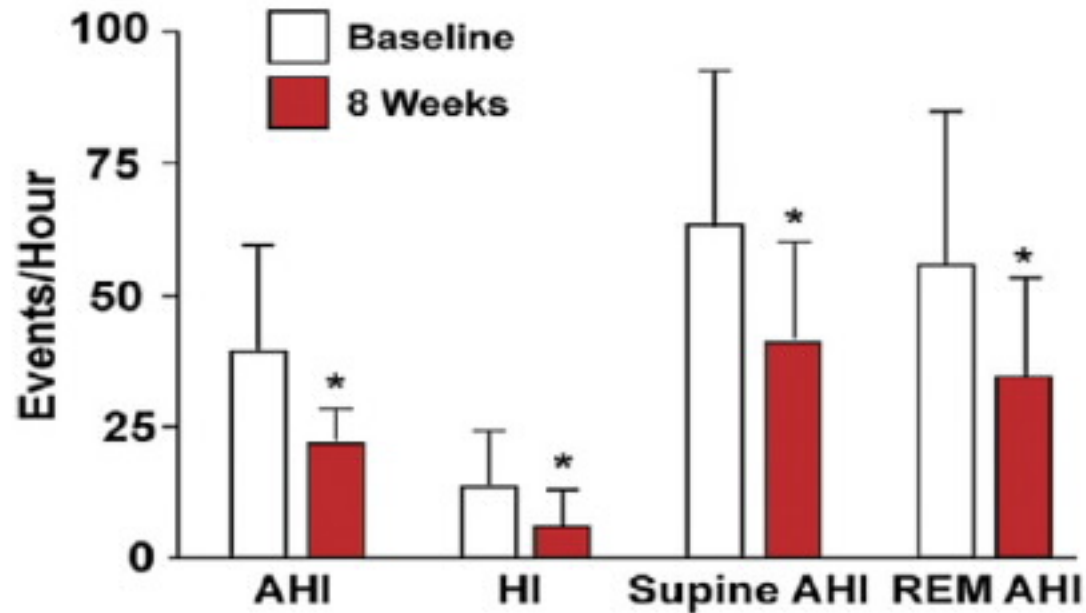
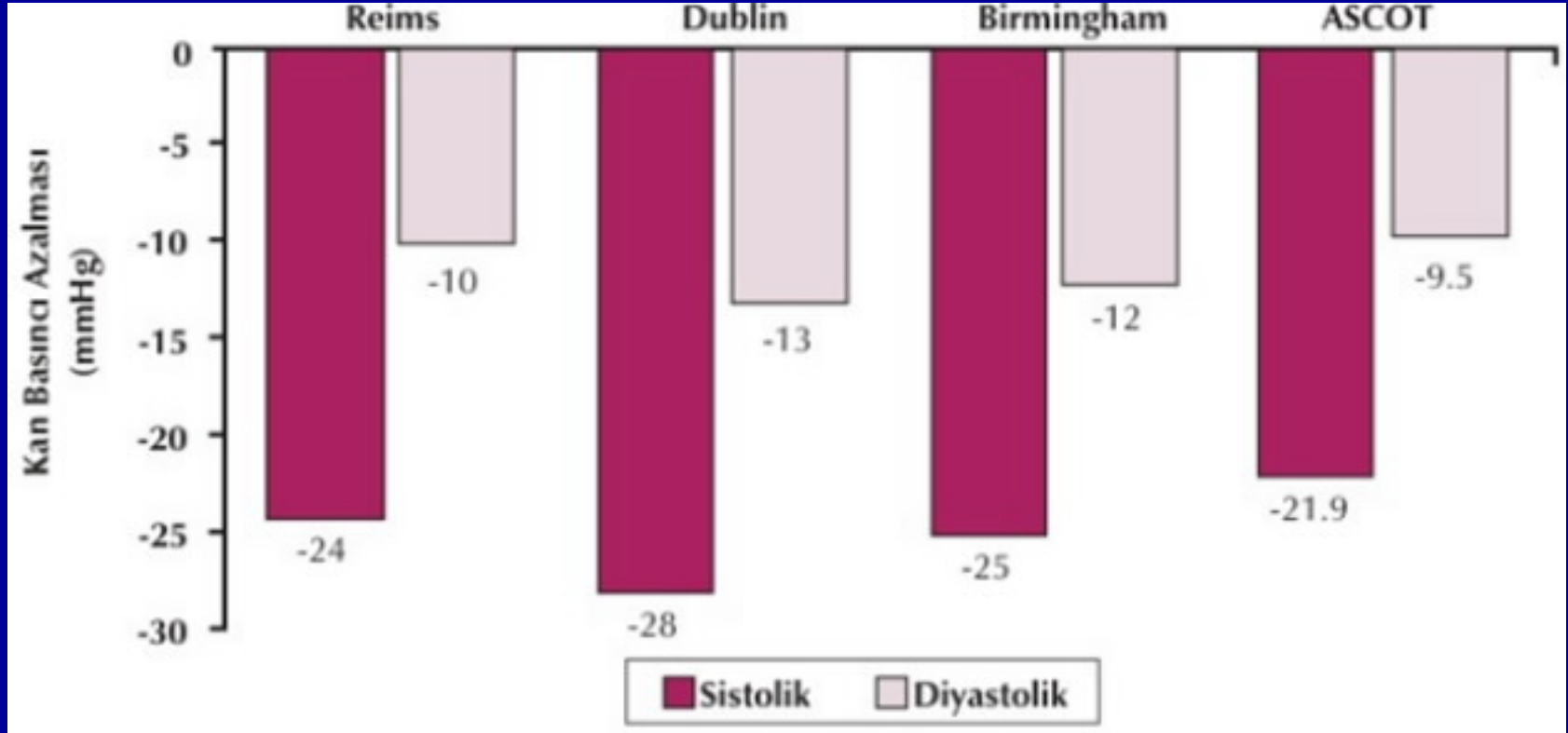


Figure 3. Changes in apnea-hypopnea index (AHI), hypoxic index (HI), supine AHI, and rapid eye movement (REM) sleep AHI at 8 weeks compared with baseline. Values are mean \pm SD. *Different compared with baseline, $P < 0.05$.

Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010;24:532-7.

D RENÇL HT'L HASTALARDA SP RONOLAKTON TEDAV S

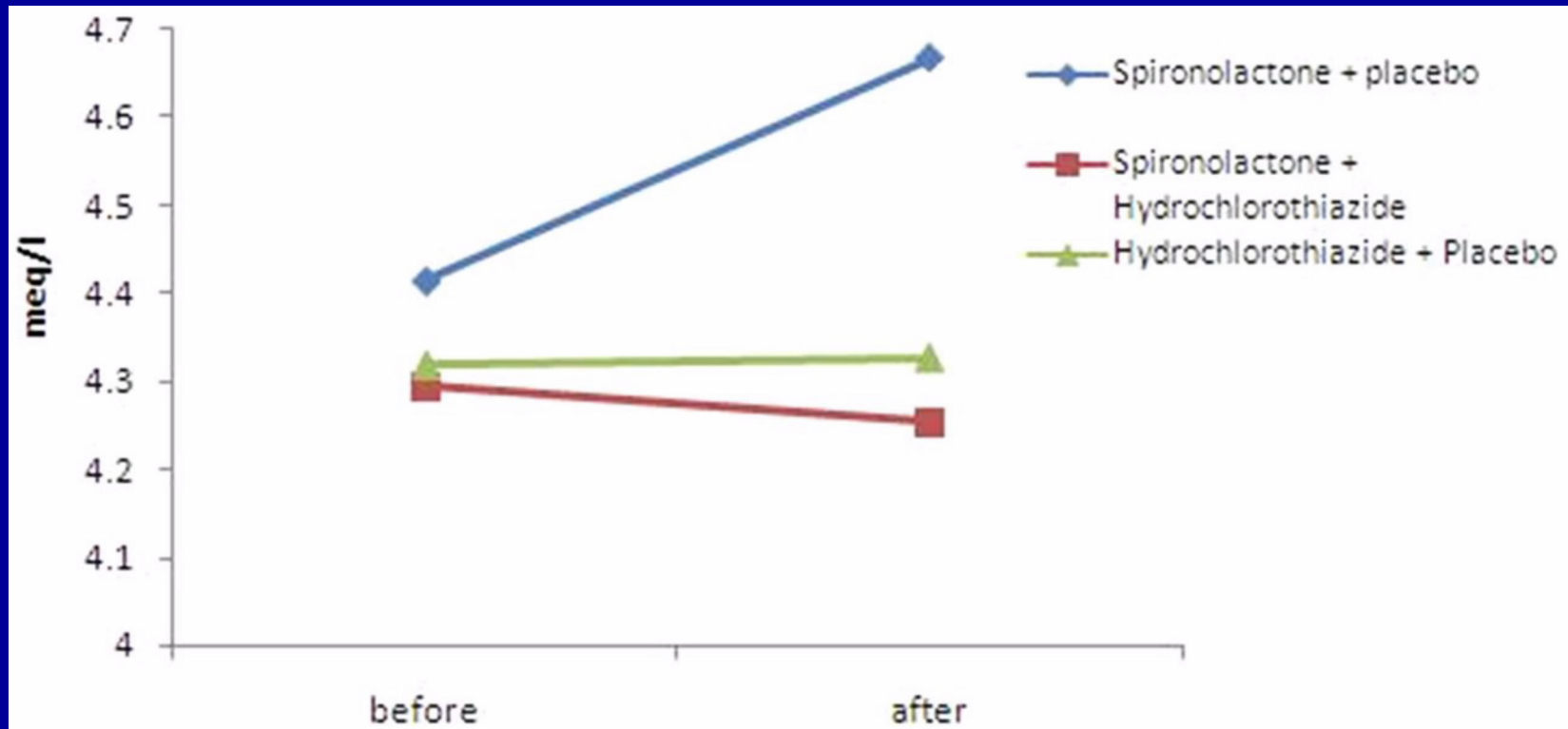


Yan Etki

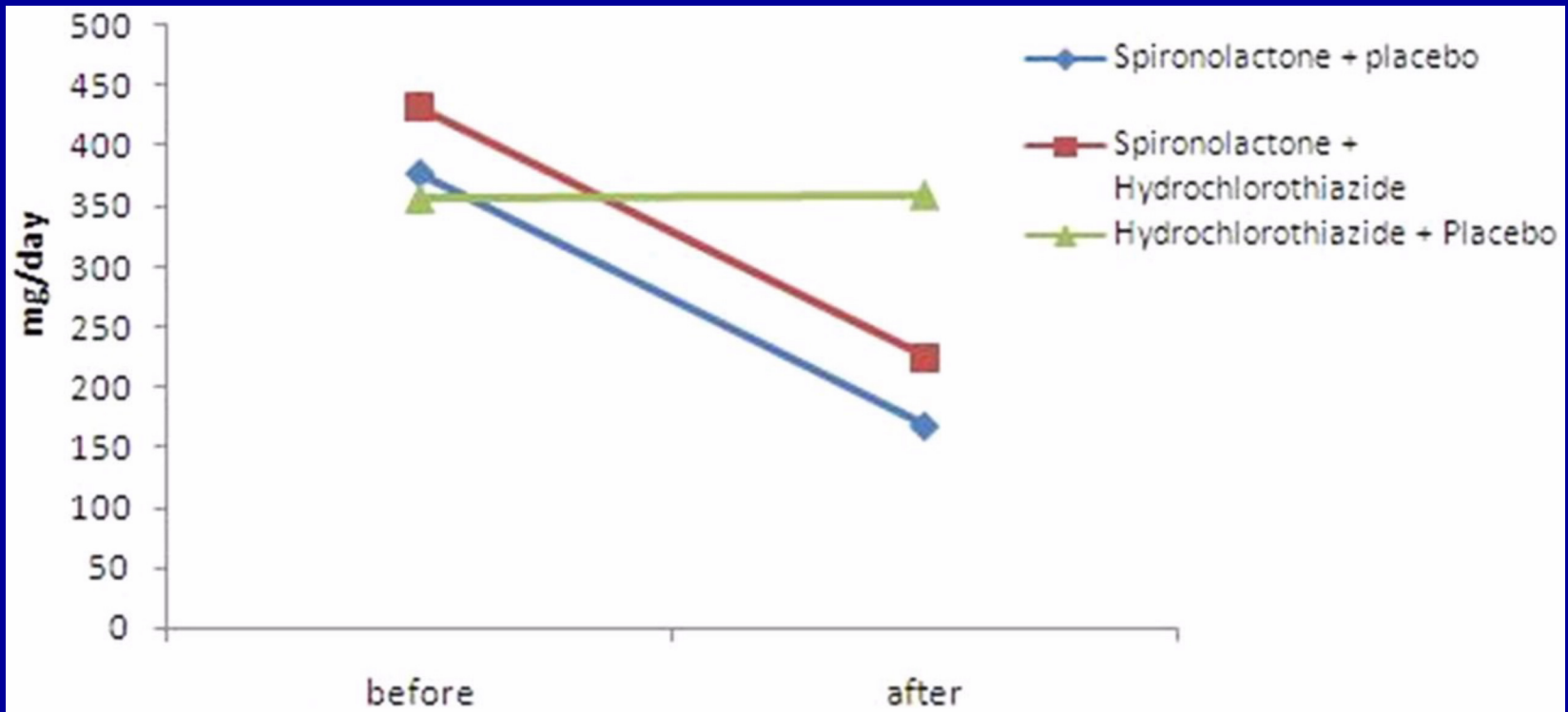
- Hiperpotasemi (%1-4)
 - DM, KBH (Evre 2 ve üzeri)
 - NSAI, ACEi, ARB, Renin inh.
 - K düzeyi 5.0 mEq/L üzeri ba lama
 - K düzeyi 5.5 mEq/L üzeri kes
 - Takipte 5.0-5.5 takip et ve %50 doz azalt
- Jinekomasti

Spironolakton + HCTZ

60 Tip 2DM ACEi veya ARB kullanan Hasta Hastaların Serum K+ Düzeyleri



Tedavi sonrası 24 saatlik proteinüri.

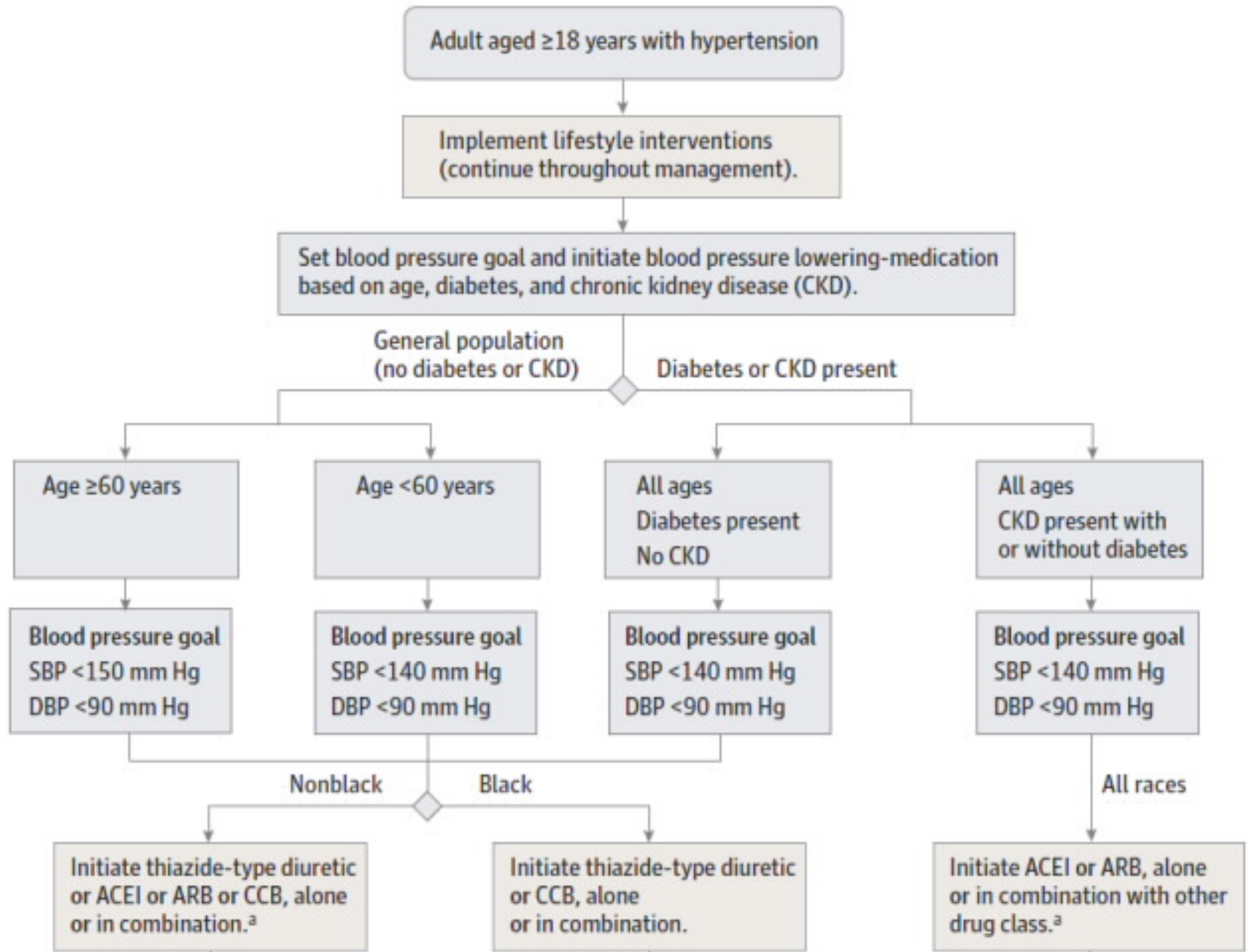


Special Communication

JAMA. 2014;311(5):507-520.

2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)

Paul A. James, MD; Suzanne Oparil, MD; Barry L. Carter, PharmD; William C. Cushman, MD;
Cheryl Dennison-Himmelfarb, RN, ANP, PhD; Joel Handler, MD; Daniel T. Lackland, DrPH;
Michael L. LeFevre, MD, MSPH; Thomas D. MacKenzie, MD, MSPH; Olugbenga Ogedegbe, MD, MPH, MS;
Sidney C. Smith Jr, MD; Laura P. Svetkey, MD, MHS; Sandra J. Taler, MD; Raymond R. Townsend, MD;
Jackson T. Wright Jr, MD, PhD; Andrew S. Narva, MD; Eduardo Ortiz, MD, MPH



Initiate thiazide-type diuretic or ACEI or ARB or CCB, alone or in combination.^a

Initiate thiazide-type diuretic or CCB, alone or in combination.

Initiate ACEI or ARB, alone or in combination with other drug class.^a

Select a drug treatment titration strategy

A. Maximize first medication before adding second or

B. Add second medication before reaching maximum dose of first medication or

C. Start with 2 medication classes separately or as fixed-dose combination.

At goal blood pressure?

Yes

No

Reinforce medication and lifestyle adherence.

For strategies A and B, add and titrate thiazide-type diuretic or ACEI or ARB or CCB (use medication class not previously selected and avoid combined use of ACEI and ARB).

For strategy C, titrate doses of initial medications to maximum.

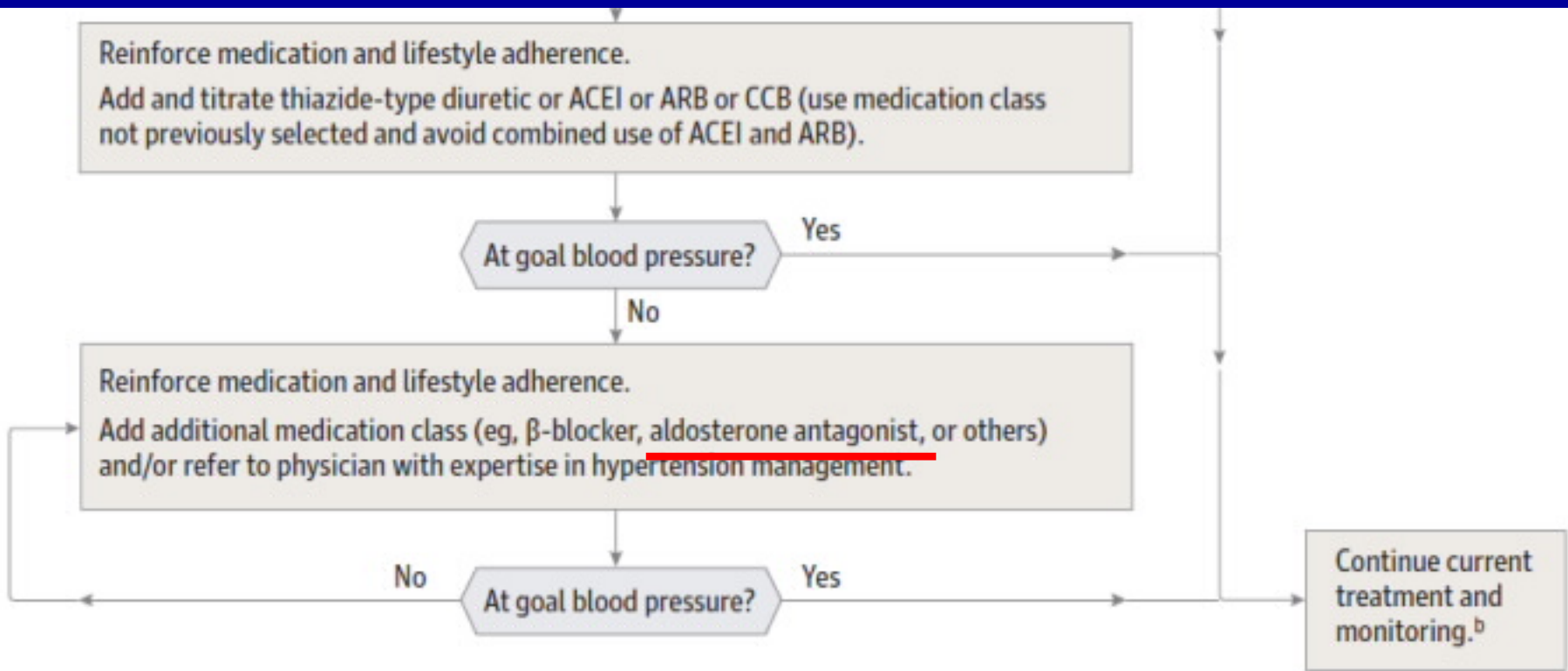
At goal blood pressure?

Yes

No

Reinforce medication and lifestyle adherence.

Add and titrate thiazide-type diuretic or ACEI or ARB or CCB (use medication class not previously selected and avoid combined use of ACEI and ARB).



ACE /ARB/KKB veya
Tiyazid diüretikten sonra
4. ilaç olarak
Aldosteron Antagonisti

JNC
8
2014

Sonuç

- Primer Hiperaldosteronizm Dirençli HT olgularında akla gelmelidir.
- MRA ilaçlar dirençli hipertansiyonda etkin ilaçlardır.
- MRA sadece diüretik değildir
 - Non-epitelyal mineralokortikoid reseptörler çok değişik organlarda multiple etkilere sahiptir
- Ciddi hiperpotasemi nadirdir. Ancak kullanımı kısıtlayan en önemli yan etkidir

Sonuç

- HCTZ ile Spironolakton kombinasyonu serum K düzeyi için daha nötr etki olu turabilir
- Proteinüri ile seyreden DM olgularında ACEi ile geli ebilecek Aldosteron Kaçı Fenomeninde uygun bir tedavi ajanı olabilir.

Te ekkürler

