



# Behandlingsresistent hypertension

*Dansk Hypertensionsselskab 2008*

Niels Holmark Andersen, Kent Lodberg Christensen, Ole Norling Mathiassen & Hans Ibsen

*På vegne af Dansk Hypertensionsselskab*

## **Formål**

At give en kort og klar oversigt over mulighederne for at opnå normaliseret blodtryk hos patienter med behandlingsresistent hypertension.

## **Definition**

Vedvarende blodtryk  $\geq 140 / 90$  mmHg på trods af 3-stofs antihypertensiv behandling i fuld anbefalet dosis\* (1).

Gennemsnitligt døgn- eller hjemmeblodtryk på  $\geq 135/85$  mmHg, samt blodtryk  $\geq 130/80$  mmHg, hos patienter med diabetes eller med nefropati.

\*Ét af de tre stoffer bør være et diuretikum.

## **Prævalens**

Studier peger på op mod 10 procent af en hypertensionspopulation (2;3).

## **Ætiologi**

- Fejlagtig blodtryksmåling & white-coat hypertension
- Non-compliance
- Behandling med medikamenter, som hæver blodtrykket
- Non-farmakologiske faktorer, som giver blodtryksforhøjelse
- Utilstrækkelig diuretikum dosering
- Pseudohypertension
- Sekundær hypertension
- Uafklaret behandlingsresistens

## **Diagnostik og terapeutisk tilgang**

### **Fejlagtig blodtryksmåling og white-coat hypertension**

Der bør, hos formodet behandlingsresistente patienter, gennemføres døgnblodtryksmåling. Her vil vise sig at 20- 40 % af disse patienter har normalt blodtryk. Døgnblodtryksmåling bør i denne sammenhæng ikke erstattes af hjemmeblodtryksmåling.

Mange apparater til hjemmeblodtryksmåling er uegnede eller har nedsat nøjagtighed. Manglende vedligeholdelse eller kalibrering kan ligeledes give anledning til fejlagtig diagnostik. Ofte følges protokollerne til hjemmeblodtryksmåling ikke, og gennemsnit af sporadiske hjemmemålinger må forventes at give for høje værdier.

Se Dansk Hypertensionsselskabs vejledning i diagnostisk blodtryksmåling på

[www.hypertension.suite.dk](http://www.hypertension.suite.dk)

### **Non-compliance**

Grundig medicinanamnese er vigtig, for at afklare hvorvidt patienten tager sin medicin som foreskrevet. Bivirkninger, økonomi og manglende tiltro til behandlingen, er blandt de hyppigste årsager til uregelmæssigheder.

Det er afgørende, at patienten forstår og støtter formålet med den antihypertensive behandling og er enig i nødvendigheden heraf.

Dog skal det erindres, at måleusikkerheden på klinikmålinger langt overstiger den forventede effekt af et enkelt antihypertensivum, hvilket kan gøre det vanskeligt for patienten at se effekten af den givne behandling. Inadækvate blodtryksmålinger med svingende blodtryksværdier kan bidrage til at forværre en eventuel mistillid.

Indlæggelse med overvåget medicinindtagelse kan være nødvendig i enkelte tilfælde. Særligt, hvis der er mistanke om uhensigtsmæssig adfærd, så som misbrug af bl.a. alkohol.

Ofte anbefales simple regimer med langtidsvirkende stoffer, som kan engangsdoseres. Dette øger compliance, men garanterer dog ikke altid adækvat blodtrykskontrol, og i enkelte tilfælde vil flergangsdoseret terapi give bedre blodtryksregulation end engangsdoseret terapi (4).

Alternativt kan man også anvende kombinationsbehandling (To typer antihypertensiva i én tablet), som nedsætter det daglige tabletindtag, hvilket ligeledes kan fordrer bedre compliance.

### **Non-farmakologiske faktorer, som giver blodtryksforhøjelse**

Det bør afdækkes, hvorvidt der er andre ledsagende faktorer, som enten direkte hæver blodtryksniveauet, eller kan interferere med patientens medicinske behandling.

- **Salt**

Det anbefales at patienter med behandlingsresistent hypertension reducerer saltindtaget mest muligt, hvorved der kan opnås en betydelig blodtryksreduktion (5;6). Især hos patienter med isoleret systolisk hypertension er det vist, at en reduktion i saltindtaget fra 10 g til 5 g dagligt, gennemsnitligt medfører en systolisk blodtryksreduktion på ca. 10 mmHg (7).

Endvidere kan et stort saltindtag antagonisere virkningen af størstedelen af antihypertensive midler (særligt ACE-hæmmere, Angiotensin II receptor antagonist, såvel som thiazid-diuretika). Omvendt vil saltindskrænkning intensivere effekten af specielt ACE-hæmmere og Angiotensin II receptor antagonist. Calcium kanal blokkere synes ikke i samme grad at være påvirkelig af saltindtaget.

- **Lakrids**

Excessiv lakridsindtagelse kan medføre blodtrykforhøjelse via en "mineralocorticoid effekt" i nyretubuli (hæmmet omdannelse af cortisol til inaktive cortison) (8). Mekanismen er velbeskrevet og lakridsindtag bør begrænses ved behandlingsresistent hypertension.

- **Alkohol**

Moderat til stor daglig alkoholindtagelse ( $\geq 210$  g alkohol (ca. 17 genstande) per uge) er associeret til blodtryksforhøjelse (9;10). Grundig alkoholanamnese er derfor vigtig og reduktion i det daglige alkoholindtag kan give en væsentlig blodtryksreduktion (11;12).

Biokemiske tegn på langvarig alkoholoverbrug kan monitoreres ved måling af erythrocytmiddelcellevolumen (MCV), gammaglutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) eller kulhydratdeficient transaminase (CDT) (13-15).

- **Obstruktiv søvnapnø**

Forekomst af hypertension hos patienter med obstruktiv søvnapnø er velkendt (3;16;17), og forekomst af obstruktiv søvnapnø bør overvejes hos den behandlingsresistente hypertensionspatient (3;16). Da overvægt er en hyppig komorbiditet hos disse patienter (16), er multifaktoriel intervention ofte nødvendig. Natlig non-invasiv ventilations behandling (CPAP/BIPAP), har i en enkelt undersøgelse vist blodtryksreduktion på 2-3 mmHg (18). Behandling af obstruktiv søvnapnø kan således ikke være eneste løsning på blodtryksproblemet ved resistent hypertension.

## **Behandling med medikamenter, som hæver blodtrykket**

Anden medicinsk behandling kan medvirke til blodtryksforhøjelse. En lang række medikamenter har velbeskrevet indvirkning på blodtrykket, hvoraf de hyppigste er nævnt nedenfor. En del af disse præparater gives til patienter med kronisk sygdom, og blodtryksbehandlingen bør i disse tilfælde være et samarbejde med faglige specialister inden for det pågældende felt.

- **NSAID & COX-2-hæmmere**

Behandling med NSAID-præparater eller COX-2-hæmmere kan over længere tid øge blodtrykket med 4-6 mmHg (19-21). Desuden kan præparaterne interferere med alle typer antihypertensiva, fraset calcium-kanal blokkere (22).

- **Binyrebarkhormoner**

Glukokortikoider har en velbeskrevet blodtryksøgende effekt, udløst af såvel mineralocorticoid som glukokortikoid-receptor virkning samt potensering af katekolamin-medierede responser. Blodtryksresponsen varierer, men kan være betragteligt, afhængig af glukokortikoid dosering (23).

- **Orale antikonceptiva**

Orale antikonceptiva kan hæve blodtryksniveauet med 3-4 mmHg (24), hvilket dog ofte er reversibelt efter 2-12 måneders behandlingsophør (25).

- **Anoreksika**

Appetitsænkere som Sibutramin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med hypertension, idet midlet i visse tilfælde kan øge blodtrykket. Blodtryk og puls skal derfor kontrolleres tæt, og stoffet bør seponeres, hvis blodtrykket ikke kan behandles adækvat (26).

(Se endvidere [www.medicin.dk](http://www.medicin.dk))

- **Immunosuppressiva**

Immunosuppressiva som Cyclosporin (i mindre grad også Tacrolimus (27)) kan øge blodtryksniveauet (28). Flere undersøgelser understøtter brugen af calcium-kanal blokkere ved immunosupprimerede med hypertension (29), dog bør blodtryksbehandling hos denne patientgruppe varetages af et specialecenter.

- **Erythropoietiske vækstfaktorer (EPO)**

Blandt flere forskellige mekanismer, relaterer blodtryksstigningen i forbindelse med EPO behandling til hæmoglobinniveauet, som kan være korrigeret over for kort tid, eller blot være blevet uhensigtsmæssig højt (30;31).

## **Utilstrækkelig diuretikumdosering**

Ofte har patienter med resistent hypertension forøget plasmavolumen, grundet vand og saltretention. Derfor anbefales diuretika at indgå i behandlingsregimet, og en intensivning af dosis bør forsøges (1;4;32-35).

## **Pseudohypertension**

Pseudohypertension er en sjælden tilstand, betinget af falsk for højt målte blodtryksværdier, som følge af manglende eftergivelighed af den arterie, der ligger under manchetten. Det ses ved Mönckeberg's mediasclerose og ved almindelig atherosclerose – oftest hos ældre. Forekomsten er ca. 1 % af ældre hypertensionspatienter (36). Pseudohypertension bør overvejes ved forekomsten af markant forhøjet blodtryk, fravær af organforandringer, men klare symptomer på overbehandling. Invasiv blodtryksmåling, inklusiv indlæggelse med overvåget medicinindtagelse, kan i sjældne tilfælde overvejes hos patienter med vedvarende svær blodtryksforhøjelse, som er refraktær for alle tiltag (37;38).

## **Sekundær hypertension**

Patienter med vedvarende behandlingsresistens, efter korrektion af de ovennævnte problemstillinger, bør udredes for sekundær hypertension.

Blandt de hyppigste årsager er parenchymatøs nyresygdom, primær hyperaldosteronisme og nyrearteriestenose (1;32). Ved tilgangen til udredning af sekundær hypertension anbefales Dansk Hypertensionsselskabs vejledning desangående.

## **Uafklaret behandlingsresistens**

Blodtryksforhøjelse, som fortsat er behandlingsresistent eller uforklaret efter gennemgang af de anførte punkter, er yderst sjældent forekommende.

## **Specielle behandlingsregimer til resistent hypertension**

Grundlæggende kombineres de fire gængse stofgrupper (ACE-hæmmer/ Angiotensin II receptor antagonist (ARB), Calcium-kanal blokker, thiazid eller en betablokker).

Herefter kan overvejes:

- Tillæg af en Alfablokker (doxazosin).
- Tillæg af Moxonidin (imidazolin receptor hæmmer).
- Intensivering af diuretikumdosering
- Kombination af en ACEI og en ARB ved type 2 diabetes patienter eller ved non-diabetisk nyresygdom (39;40). I så fald bør nyrefunktion og elektrolytter monitoreres tættere end vanligt. Behandlingsformen synes ikke i samme grad effektiv, hos patienter med essentiel hypertension (40;41).

- Tillæg af spironolacton i lav dosering (25-50 mg per dag). Flere studier har vist markant blodtryksreduktion hos patienter, som ikke kunne kontrolleres på flerstofsterapi (42;43). Reduktionen i systolisk blodtryk har, i et enkelt studie, været over 20 mmHg hos patienter, som i forvejen var optitrerede i 3-stofs antihypertensiv behandling (42).
- Pacemakerbehandling af sinus caroticus  
I meget svære og sjældne tilfælde vil man kunne enkelte behandle patienter med baroreflex stimulation via elektrisk stimulation af sinus caroticus med en implanteret specialpacemaker (44-46). Foreløbig udføres dette ikke i Danmark.

## **Konklusion**

Hypertension, som fortsat er behandlingsresistent efter de tiltag, som er anført, er sjældent forekommende. Efter døgnblodtryksmåling, sikring af compliance, sanering af den øvrige medicinske behandling og optimal non-farmakologisk intervention, foreligger en mindre restgruppe med blodtryksforhøjelse, på trods af medicinsk behandling med 3 antihypertensiva i fuld dosering. Denne lille restgruppe bør udredes for sekundær hypertension.

En endnu mindre restgruppe kan ikke opnå optimale blodtryk, på trods af alle tiltag, samt korrektion af en eventuelt sekundær årsag. Her kan der være behov for indlæggelse til observation, invasiv blodtryksmåling og i svære tilfælde, kan en blodtryks-sænkende pacemaker være en ny og lovende behandlingsmulighed.

- 1) Udeluk white-coat hypertension. *Udfør altid døgnBTmåling* eller hjemme-BTmåling, hvis førstnævnte ikke er muligt.
- 2) Grundig anamnese omkring salt, alkohol, lakrids, slankemidler og P-piller.
- 3) Udeluk non-compliance ved en ekstra grundig anamnese. Vær helt sikker på, at patienten forstår formålet med behandlingen og at denne er enig i nødvendigheden heraf. I enkelte tilfælde kan det være nyttigt med *indlæggelse og overvåget medicinindtagelse*.
- 4) Gennemgå medicinlisten. Seponér om muligt medikamenter, som har en kendt BT-hævende virkning. Hør patientens holdninger til medicinsk behandling og forsøg altid at forenkle medicinen (én daglig dosis, så få piller som muligt).
- 5) Overvej uerkendt sekundær hypertension

**Tabel 1.**

**Forslag til fremgangsmåde ved manglende effekt af 3-stofs antihypertensiv behandling.**

## Litteraturliste

- (1) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-2572.
- (2) Brown MA, Buddle ML, Martin A. Is resistant hypertension really resistant? *Am J Hypertens* 2001; 14(12):1263-1269.
- (3) Epstein M. Resistant hypertension: prevalence and evolving concepts. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9(1 Suppl 1):2-6.
- (4) Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355(4):385-392.
- (5) He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002; 16(11):761-770.
- (6) He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42(6):1093-1099.
- (7) He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Modest salt reduction lowers blood pressure in isolated systolic hypertension and combined hypertension. *Hypertension* 2005; 46(1):66-70.
- (8) Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6):2384-2392.
- (9) Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension* 2001; 37(5):1242-1250.
- (10) Thadhani R, Camargo CA, Jr., Stampfer MJ, Curhan GC, Willett WC, Rimm EB. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. *Arch Intern Med* 2002; 162(5):569-574.
- (11) Potter JF, Macdonald IA, Beevers DG. Alcohol raises blood pressure in hypertensive patients. *J Hypertens* 1986; 4(4):435-441.
- (12) Potter JF, Beevers DG. Pressor effect of alcohol in hypertension. *Lancet* 1984; 1(8369):119-122.
- (13) Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005; 100(10):1477-1486.
- (14) Niemela O, Sorvajarvi K, Blake JE, Israel Y. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol abuse: relationship to alcohol consumption, severity of liver disease, and fibrogenesis. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19(5):1203-1208.
- (15) Rublo M, Caballeria J, Deulofeu R, Caballeria L, Gasso M, Pares A et al. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of alcohol consumption in male patients with liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21(5):923-927.
- (16) Prisant LM, Dillard TA, Blanchard AR. Obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8(10):746-750.
- (17) Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens* 1997; 15(12 Pt 2):1613-1619.
- (18) Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50(2):417-423.
- (19) Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165(5):490-496.
- (20) Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121(4):289-300.
- (21) Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153(4):477-484.
- (22) Klassen DK, Jane LH, Young DY, Peterson CA. Assessment of blood pressure during naproxen therapy in hypertensive patients treated with nifedipine. *Am J Hypertens* 1995; 8(2):146-153.



- (23) Baid S, Nieman LK. Glucocorticoid excess and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6(6):493-499.
- (24) Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1988; 11(3 Pt 2):II11-II15.
- (25) Ribstein J, Halimi JM, du CG, Mimran A. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999; 33(1):90-95.
- (26) Ioannides-Demos LL, Proietto J, Tonkin AM, McNeil JJ. Safety of drug therapies used for weight loss and treatment of obesity. *Drug Saf* 2006; 29(4):277-302.
- (27) McCormack PL, Keating GM. Tacrolimus: in heart transplant recipients. *Drugs* 2006; 66(17):2269-2279.
- (28) Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, Rollins JA, Tindall RS, Ring S et al. Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323(11):693-699.
- (29) van der Schaaf MR, Hene RJ, Floor M, Blankestijn PJ, Koomans HA. Hypertension after renal transplantation. Calcium channel or converting enzyme blockade? *Hypertension* 1995; 25(1):77-81.
- (30) Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(5):821-828.
- (31) Jones MA, Kingswood JC, Dallyn PE, Andrew M, Cheetham A, Burwood R et al. Changes in diurnal blood pressure variation and red cell and plasma volumes in patients with renal failure who develop erythropoietin-induced hypertension. *Clin Nephrol* 1995; 44(3):193-200.
- (32) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(9):1751-1762.
- (33) Setaro JF, Black HR. Refractory hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327(8):543-547.
- (34) Graves JW, Bloomfield RL, Buckalew VM, Jr. Plasma volume in resistant hypertension: guide to pathophysiology and therapy. *Am J Med Sci* 1989; 298(6):361-365.
- (35) Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18(5 Pt 1):619-626.
- (36) Kuwajima I, Hoh E, Suzuki Y, Matsushita S, Kuramoto K. Pseudohypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8(5):429-432.
- (37) Littenberg B, Wolfberg C. Pseudohypertension masquerading as malignant hypertension. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1988; 84(3 Pt 1):539-542.
- (38) Belmin J, Visintin JM, Salvatore R, Sebban C, Moulias R. Osler's maneuver: absence of usefulness for the detection of pseudohypertension in an elderly population. *Am J Med* 1995; 98(1):42-49.
- (39) Knudsen ST, Andersen NH, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K et al. Pulse Pressure Lowering Effect of Dual Blockade With Candesartan and Lisinopril vs. High-dose ACE Inhibition in Hypertensive Type 2 Diabetic Subjects: A CALM II Study Post-hoc Analysis. *Am J Hypertens* 2008.
- (40) Andersen NH, Mogensen CE. Dual blockade of the renin angiotensin system in diabetic and nondiabetic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6(5):369-376.
- (41) Izzo JL, Jr., Weinberg MS, Hainer JW, Kerker J, Tou CK. Antihypertensive efficacy of candesartan-lisinopril in combination vs. up-titration of lisinopril: the AMAZE trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6(9):485-493.
- (42) Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever PS, Wedel H et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49(4):839-845.
- (43) Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, Carre E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15(4 Pt 1):333-339.
- (44) Filippone JD, Sloan JA, Illig KA, Bisognano JD. Electrical stimulation of the carotid sinus for the treatment of resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8(5):420-424.
- (45) Illig KA, Levy M, Sanchez L, Trachiotis GD, Shanley C, Irwin E et al. An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial. *J Vasc Surg* 2006; 44(6):1213-1218.
- (46) Mohaupt MG, Schmidli J, Luft FC. Management of uncontrollable hypertension with a carotid sinus stimulation device. *Hypertension* 2007; 50(5):825-828.