

**Çətin nəzarətdə saxlanılan,
pseudorezistent və rezistent
arterial hipertenziyalar- hədəfə gedən
yolda əsas maneələr**

**Rafiq Yusifli t.ü.f.d. Böyük elmi işçi
Ak.C.M. Abdullayev adına
Elmi-Tədqiqat Kardiologiya İnstitutu
23 sentyabr 2023-cü il, Naxçıvan şəhəri**

İstifadə edilmiş əsas mənbələr

1. 2018 **ESC/ESH** Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/hypertesc.pdf>

2. 2020 РКО Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации

3. 2023 **ESH** Guidelines for the management of arterial hypertension

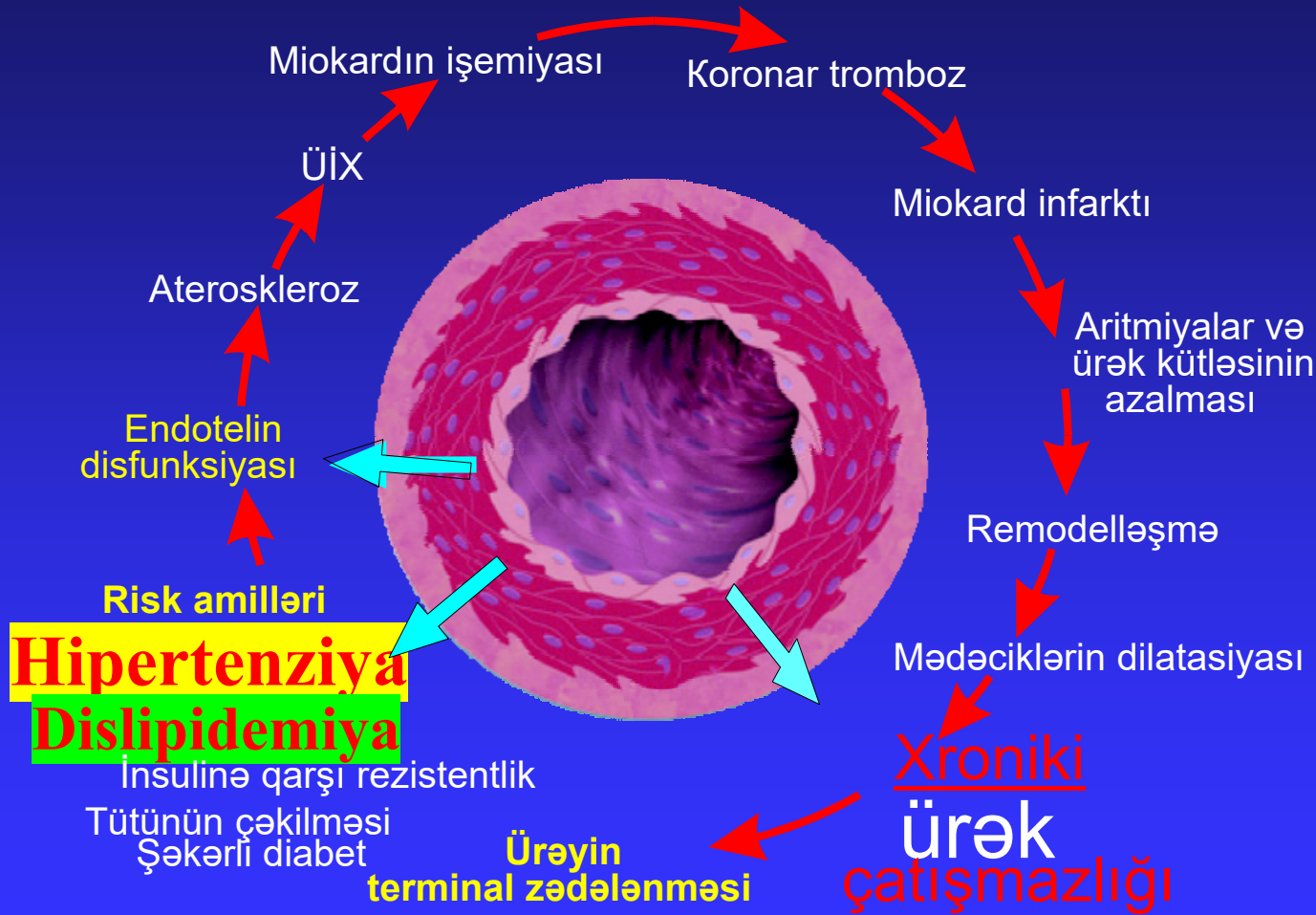
The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension

Endorsed by the European Renal Association (ERA)

and the International Society of Hypertension (ISH)

4. Всемирная организация здравоохранения. (2022). Клинические рекомендации по медикаментозной терапии артериальной гипертензии у взрослых. Всемирная организация здравоохранения. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/364490>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Arterial Hipertenziya Ürək-damar xəstəliklərinin əsas risk amilidir



Am Heart J. 1991 Apr;121(4 Pt 1):1244-63

Hipertenziyaya dair global icmal 2013



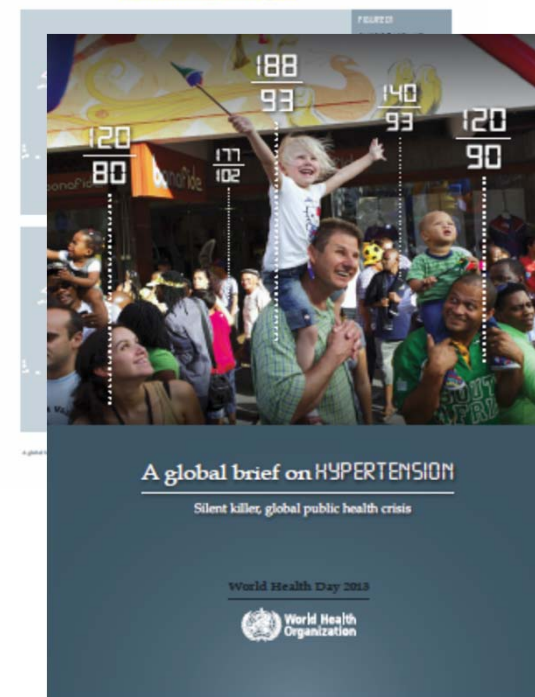
World Health
Organization

Hipertenziyanın ağırlaşmaları nəticində ölüm

≈ **9,4 milyon** nəfər/il



Globally cardiovascular disease accounts for approximately 37 million deaths a year, more than one-third of the total (1). Of these, complications of hypertension account for 6.4 million deaths worldwide every year (2). Hypertension is responsible for at least 55% of deaths due to heart disease. Global estimates based on disease mortality estimates in Fig. 13, and 55% of deaths due to stroke (3) are attributable to hypertension (Fig. 13, 14).



**Arterial hipertoniyaalı xəstələrinin böyük əksərində
AT nəzarət altında deyil !!!!**

2003-2007-2009-2013-2018-2023 (Tövsiyələr)



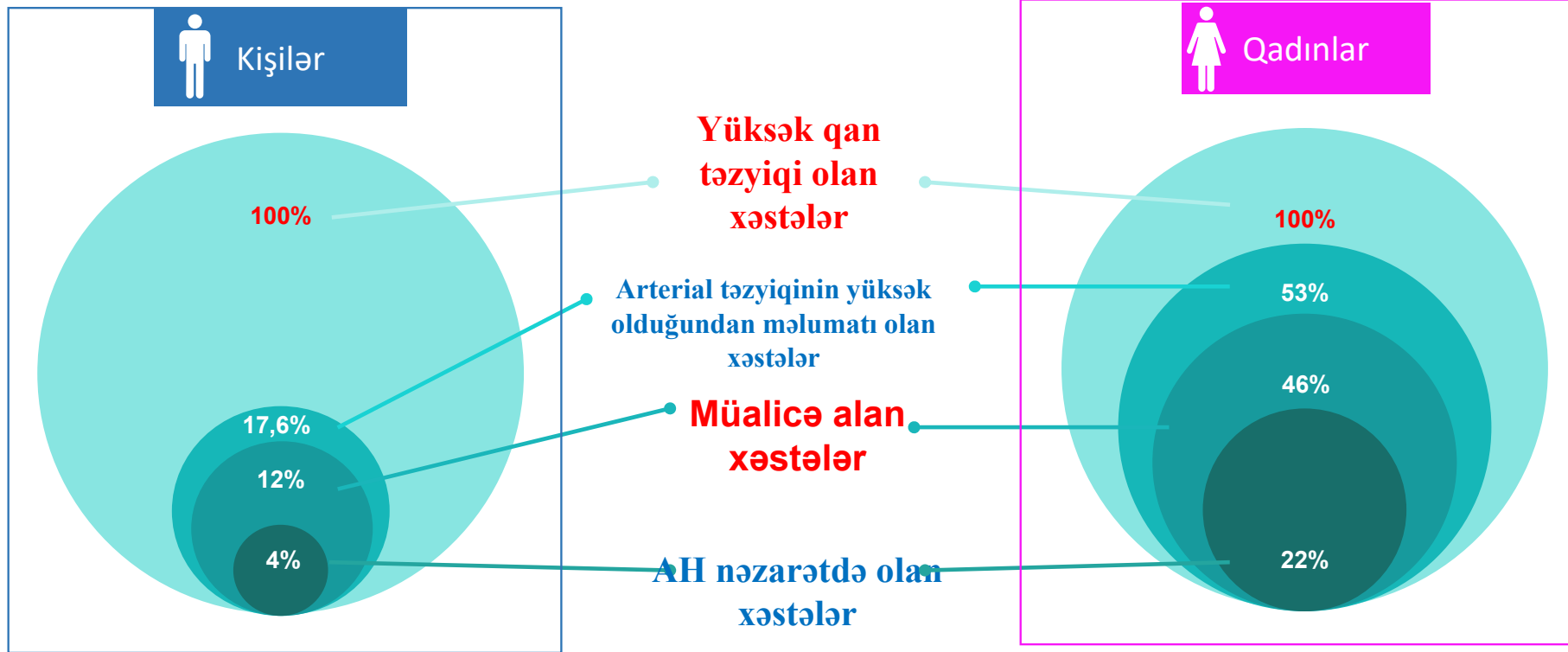
Dünya üzrə AH mənzərəsi



Arterial Hipertoniya - AZƏRBAYCAN



Arterial hipertoniya xəstələrinin böyük əksəriyyətində AT nəzarət altında deyildir!



Arterial Hipertenziyaya dair AHC/AKC-nin tövsiyələri

AH-nin müalicəsinin hədəfi



❖ **Arterial hipertenziyası olan xəstələrdə**

AT < 140/90 mm c.s.

❖ **Şəkərli diabeti və böyrək patologiyası olan xəstələrdə**

AT < 130/85 mm c.s.

AT hədəfə çatmırsa bu həqiqi rezistent AH hesab edilirmi? (2018 ESC)

- Həqiqi rezistent AH odur ki, həyat tərzinin normal, adekvat olması, tövsiyə olunan müalicə taktikası (**AÇFİ/ARB+ KKB+Diuretik optimal** və ya dözülə bilən maksimal dozaları) verilməsinə baxmayaraq
- **Ofis SAT <140 mm c.st. və ya <DAT 90 mm c.st.-də saxlanılmasına nail olunmur.**

Bu şərtlə ki:

- 1-SAT və DAT səviyyəsinin yüksək qaldığı-AT SM(sutkalıq monitor) və ya AT EM (evdə monitor) ilə təsdiq olunmalıdır;
- 2-Aparılan müalicəyə **riayətkarlığın səviyyəsi**, yəni xəstənin dərmanı qəbul edib-etmədiyi müxtəlif vasitələrlə təsdiq edilməlidir;
- 3 -Pseudorezistentliyə, işkincili AH səbəb ola biləcək bütün hallar inkar edilməlidir!

Əgər bu şərtlər yerinə yetirilməyibsə və AT yüksəkliyi qalırsa, bu hələ həqiqi rezistentlik yox, pseudorezistentlik kimi qiymətləndirilir!

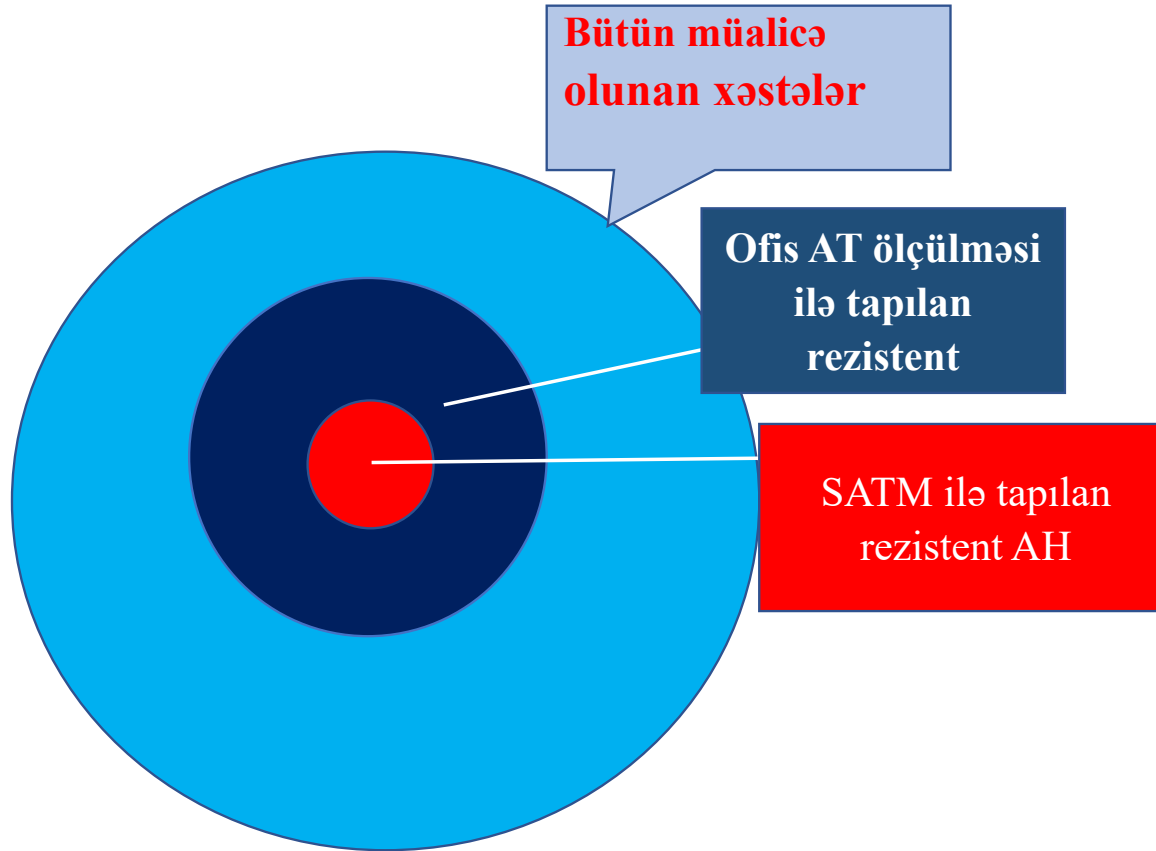
- **Dəqiqləşdirilmiş müayinələrdən sonra həqiqi rezistent AH <10% olması müəyyən edilmişdir (ESC 2018)!**

Ev şəraitində AT monitorinqi qaydaları

- a) Arterial təzyiq eyni vaxt və şəraitdə ardıcıl **5 gün** ərzində ölçülür;
- b) **Səhər** arterial təzyiq 1 dəqiqə fasilələrlə tonometrin manjetini açmadan 3 dəfə ölçülür və yazılır;
- c) **Axşam** da yenə eyni qaydada arterial təzyiq 1 dəqiqə fasilələrlə 3 dəfə ölçülür və yazılır.
- d) Ölçülən **1-2-3-4-5** günün ilk 2 günü, səhər və axşam ölçülərinin isə **1-2-3** birinci nəticələri nəzərə alınmır və 2-3 nəticələr hesaba alınır.
- e) Səhər, axşam və sutka üçün 2 dəfənin orta rəqəmi tapılır və yazılır.

Həqiqi rezistent AH-in yayılma tezliyi

(68 045 AH olan xəstələr arasında)



Pseudorezistentlik həqiqi rezistentlikdən dəfələrlə çoxdur!!!

Xəstələrlə bağlı səbəblər

- Təyin edilmiş müalicəyə riayətçılığın aşağı olması;
- Klinik-itibbi inertlik (ətalətlilik), kiçik dozalarla antihipertenziv müalicə təyin etmək, qeyri-rasional kombinasiya və qeyri-adekvat dərman, diuretik seçimi;
- Həkim qəbulunda tonometriyanın qüsurlarla aparılması, xüsusilə, manjet seçilməsinin nəzərə alınmaması, bəzi arteriyasının ciddi sklerozu;
- AT-in yüksəldən, maye və dizun ləngiməsinə səbəb olan dərmanlar qəbulu;
- Sosial iqtisadi çətinlik, dərmanların xəstənin özünün almağa məcbur olması;
- Qeyri-sağlam həyat tərzi, hipodinamiya, piylənmə, çoxlu duz, alkaqol qəbulu, bitki mənşəli qidalardan az istifadə;
- «Ağ xalat» fenomeni;
- Obstruktiv yuxu apnoesi;

İkincili arterial hipertenziyalar

- Kohn sindromu (birincili aldosteronizm)
- Böyrək parenximasının zədələnməsi və böyrək arteriya stenozları
- Feoxromositoma (böyrəküstü vəz qabığının şişi)
- Issenko-Kuşinq xəstəliyi
- Paratiroid vəz funksional fəallığı artması
- Aorta koarktasiyası
- Akromeqaliya
- Mərkəzi sinir sisteminin şişləri

Pseudorezistentliyə səbəb olan **3 əsas** amil

- **Arterial təzyiqin ölçülməsindəki nöqsanlar**
- **Obstruktiv yuxu apnoe sindromu**
- **Xəstələr və tibbi işçilərinin riayətkarlığın aşağı olması**

Arterial təzyiqin ölçülməsinə aid yeni tövsiyələr:

Qırmızı sual: *Bu qaydalara tam əməl edənlər əlin qaldırsın????*



AT-in nə ilə ölçülməsinə aid yeni tövsiyələr

Tövsiyələr	Sinif	Səviyyə
Ofis və evdə AT ölçmək üçün bazu manjetli avtomatik elektron tonometrlərdən istifadə edilməsi	I	B
Hibrid əl auskultativ tonometrlər və ya aneroid tonometrlər avtomatik cihazlar olmadıqda istifadə edilə bilər	I	B
Ancaq validasiya olunmuş cihazların istifadəsi	I	B
Manjetsiz cihazlardan istifadə məsləhət görülmür	III	C

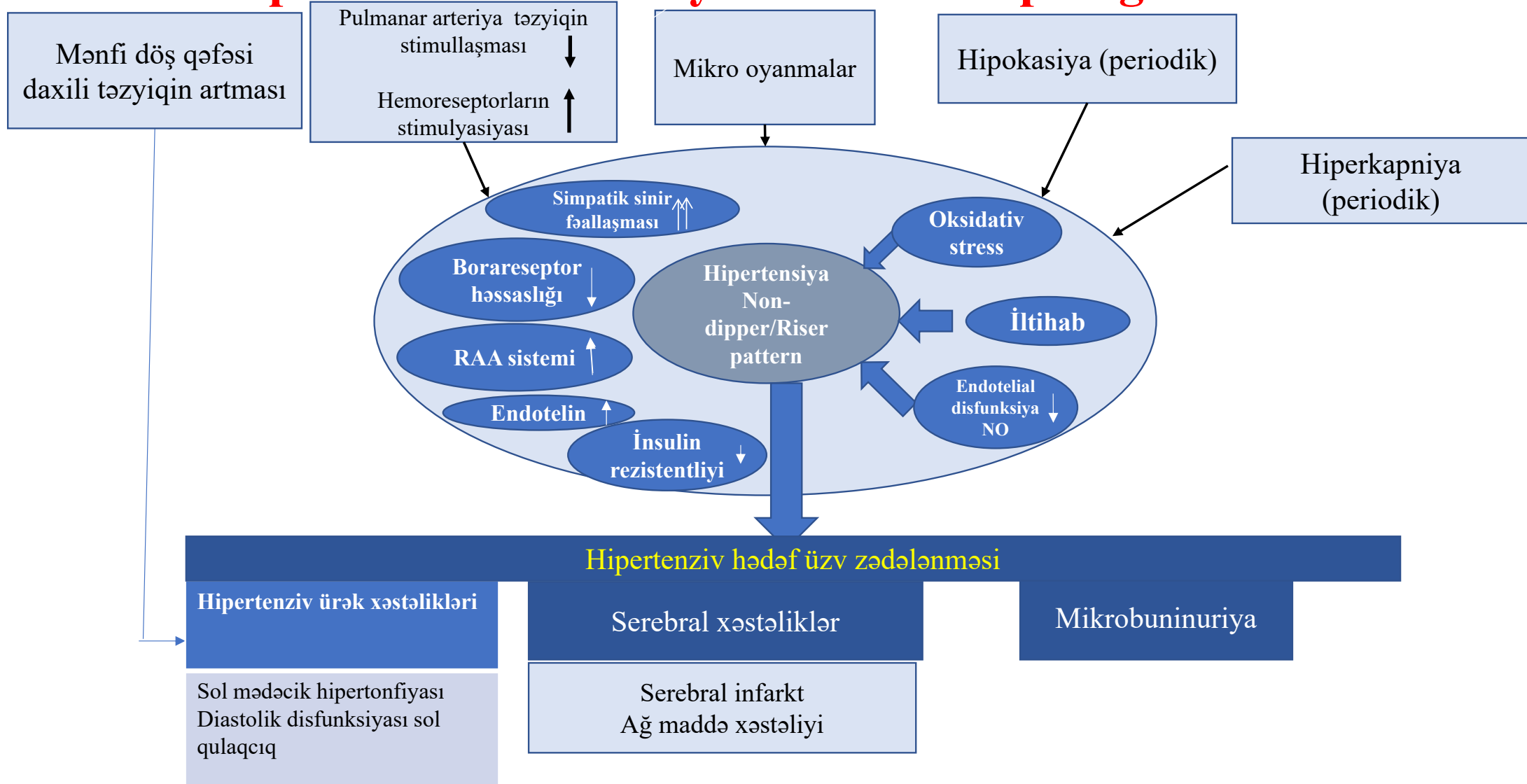
Nəzarətdə saxlanılmayan AT ən əsas səbəbi riayətkarlığın aşağı olmasıdır
(Sağalmaq istəməyəni sağaltmaq olmur!!!)

«РЕЛИФ» tədqiqatı

- A) Xəstələrin 58,2%-i dərmanı AT çox yüksək olanda qəbul edir;
- B) 63,3% dərmanı hər gün atmır;
- C) 39,7% AT normal olanda müalicəni dayandırır;
- D) 39,2% dərmanı qəbul etməyi unudur;
- E) Ancaq 3,3% dərman hər gün atır.

Lazım olan dərmanı qəbul edilməməsinə təsir edən ən vacib amillərdən biri dərmanların qiymətinin bahalığıdır.

Yuxu apnoesi zamanı AH yüksəlməsinin patogenezi



NEW!

2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

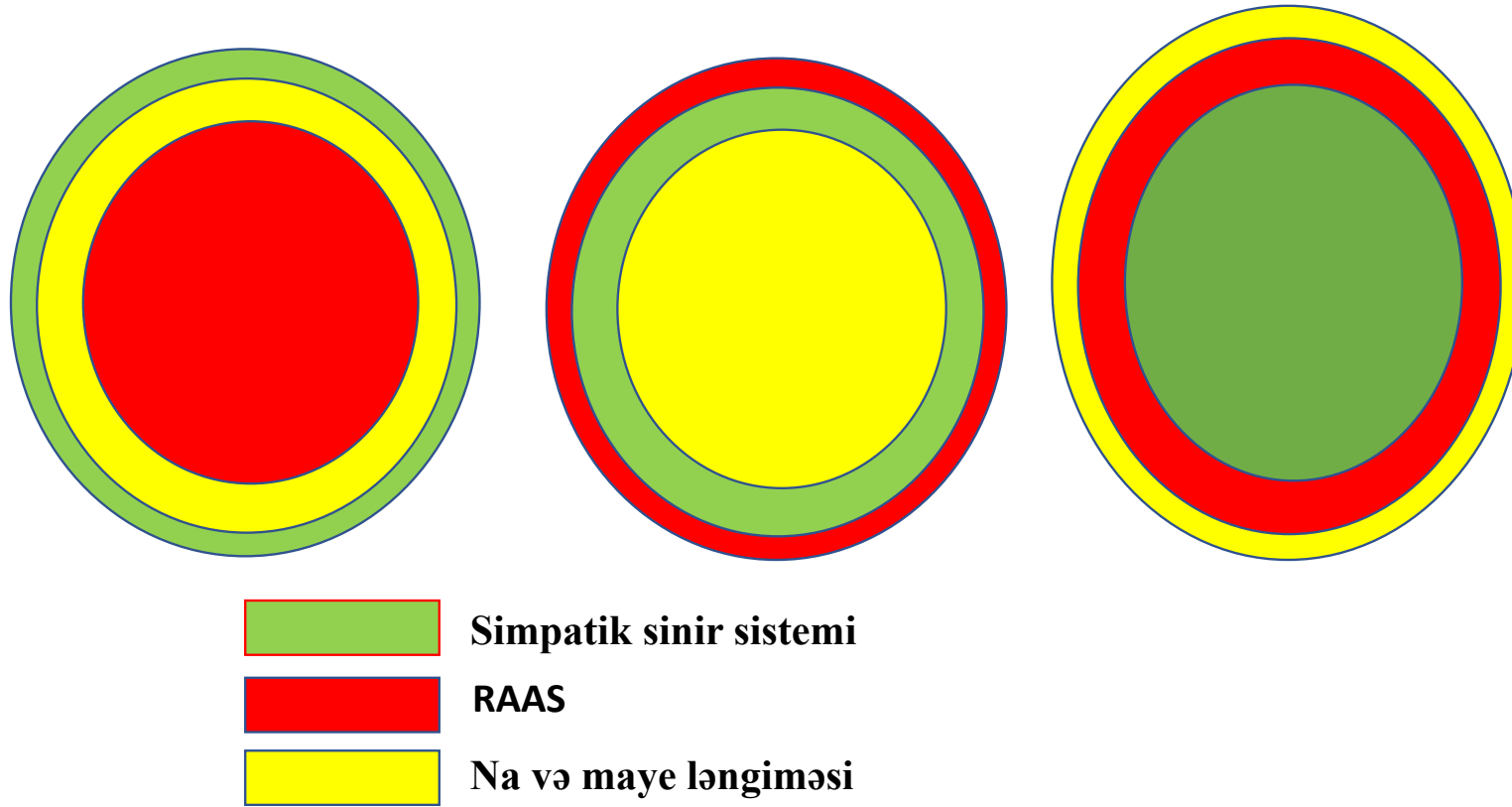


Həqiqi rezistent AH və Antihipertenziv terapiyaya aid Təvsiyələr	Sınıf	Səviyyə
Rezistent AH yüksək riskli hal hesab edilərək, müalicə olunmalıdır, çünki o, hədəf üzvlərin zədələnməsi və ürək-damar xəstələrinin riskinin yüksəkliyi ilə assosasiya olunur.	I	B
Rezistent AH olanlarda AT 140/90 mm.c.st. və götürülə bilərsə, 130/80 mm.c.st. endirilməlidir.	I	B
Rezistent AH zamanı həyat tərzini dəyişdirilmə tədbirlərinin gücləndirilmək təvsiyə edilir.	I	B

Arterial hipertoniyanın müalicəsinin təşkili

1. Müalicəyə fərdi yanaşılmaqla aparılmalıdır
2. Xəstəliyin patogenetik mexanizminin bütün həlqələri nəzərə alınmalıdır
3. Sağlam həyat tərzini, pəhriz, fiziki fəallıq və s. nəzərə alınmalıdır
4. Fiksə olunmuş, 3 komponentli, 24 saat təsirli, metabolik neytral, yanaşı təsirlər az və ən əsası mümkün qədər xəstələrin daim almağa imkanı çata biləcək dərman təyin edilməlidir

Üçlü fiksə kombinasiya vacib edən səbəb- arterial hipertenziya heterogen xəstəlik olmasdır



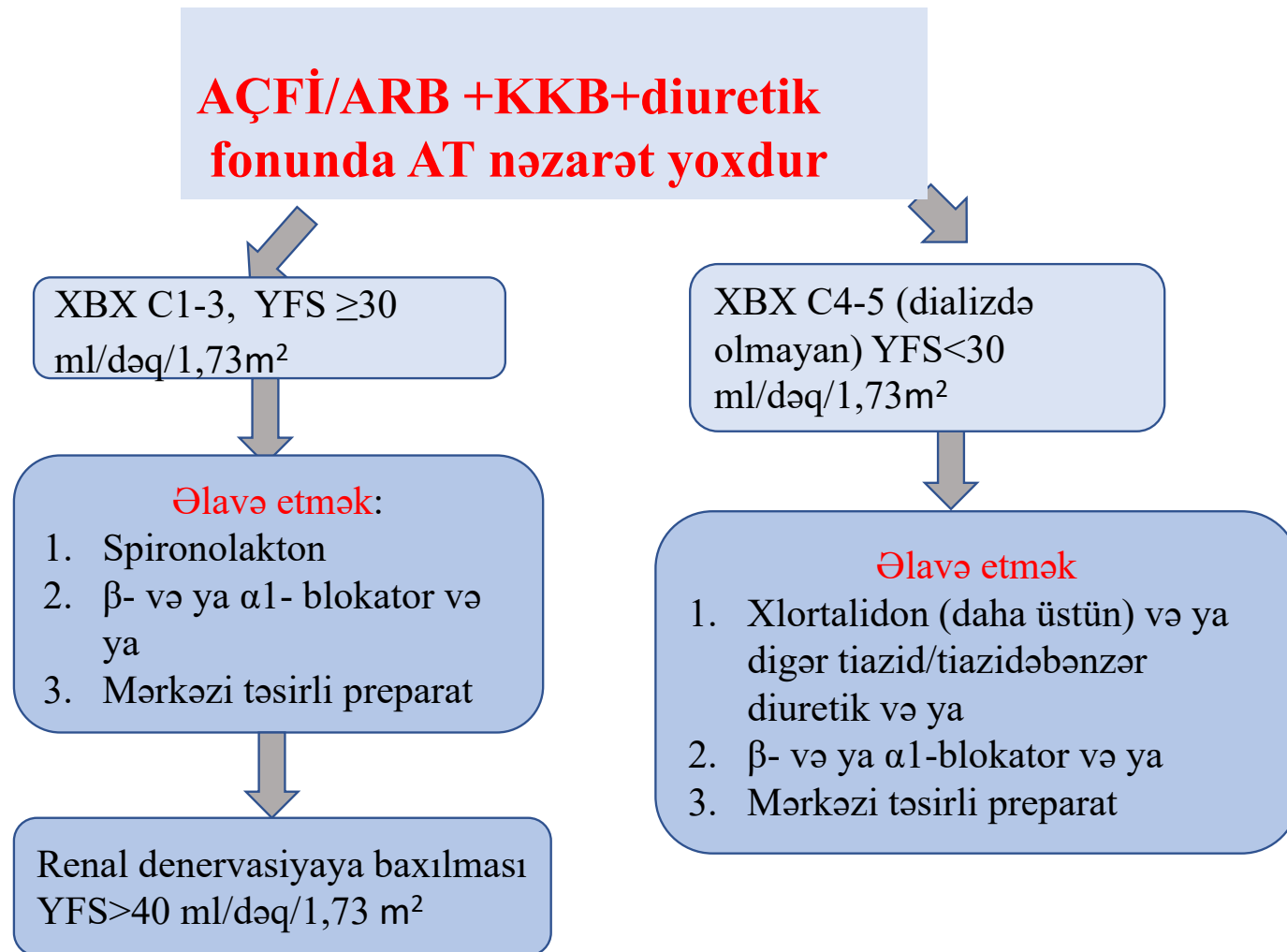
Üçlü fiksə kombinasiyalı müalicənin üstünlükləri

1. AH-in patgenetik mexanizmin müxtəlif həlqərinə eyni vaxtda təsir;
2. Qarşılıqlı sinergitik müsbət təsir edir;
3. Biri digərinin yanaşı təsirini neytrallaşdırır;
4. Riayətkarlığı əhəmiyyətli dərəcədə yüksəldir;
5. İqtisadi cəhətcə sərfəlidir:

Qeyd: Olmesartan 40 mq+HCTZ 12,5 mq (ikili fiksə kombiasiya) -19,2 man
+ Amlodipin 5 mq -2,54 man

	Cəmi	21,74 man
Həmin doza ilə üçlü fiksə kombinasiya (İmperium)		17,6 man

Həqiqi rezistent AH zamanı AT-in aşağı salınma strategiyası

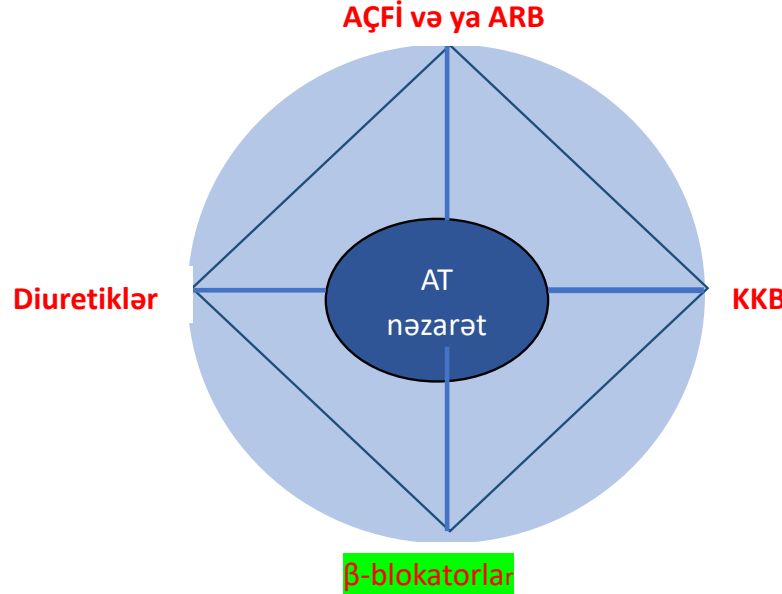


Rezistent AH-in müalicəsinə aid ESH 2023 tövsiyələri



Əsas sinif antihipertenziv preparatların tayıni meyarları:

- Monoterapiyada effekti sübut olunub
- Randomizə nəzarətli tədqiqatlarda bu preparata fonunda xəstələnmə və ölümün azalması sübut olunub
- Təhlükəsizliyi və götürülməsi yaxşıdır



Əlavə sinif antihipertenziv preparatlar

- Steroid MRA
- İlgək diuretiklər
- Alfa-1 blokatorlar
- Mərkəzi təsirlili preparatlar
- Damargenişləndiricilər
- Xüsusi yanaşı xəstəliklər zamanı
 - ARNI
 - SÇLT2i
- Qeyri-steroid digər MRA

**Angiotenzin reseptorları
blokatorlar (sartanlar) RAAS
fəallığını azaldan, yanaşı təsirləri
olmayan preparatlardır**

Angiotenzin reseptor blokatorlarının tətbiq sahəsi getdikcə genişlənir

I. BHOK, 2001

1. AÇFİ ilə müalicədə öskürək baş verdikdə

II. BHOK, 2004 Rusiya

1. AÇFİ ilə müalicədə öskürək baş verdikdə
2. Diabetik MAU
3. Sol mədəciyin hipertrofiyası

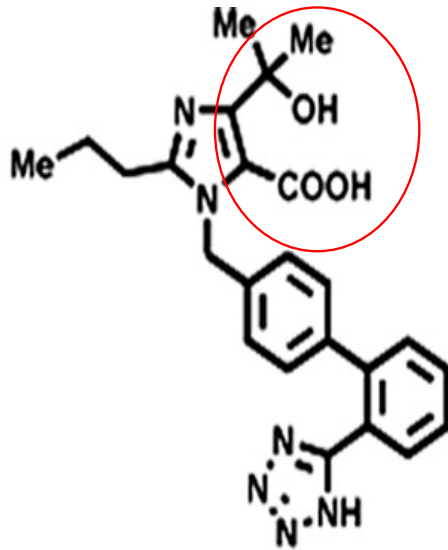
1. AÇFİ -lə müalicədə öskürək baş verdikdə
2. Diabetik MAU
 - proteinuriya
 - nefropatiya
3. Sol mədəciyin hipertrofiyası
4. Keçirilmiş Mİ
5. ŞD
6. MS
7. XÜÇ

IV. BHOK 2010 və son tədqiqatlara əsasən

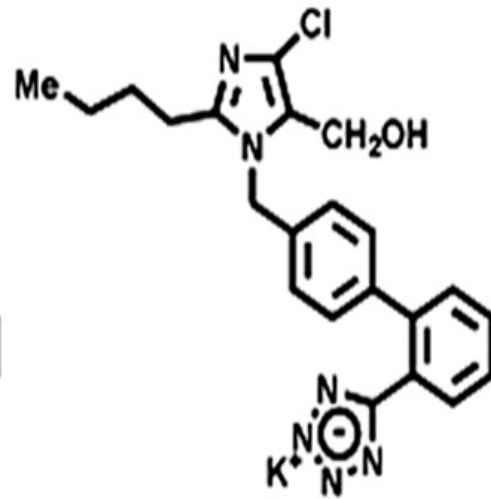
1. AÇFİ-lə müalicədə öskürək baş verdikdə
2. Diabetik MAU
 - proteinuriya
 - nefropatiya
3. Sol mədəcik hipertrofiyası
4. Keçirilmiş Mİ
5. ŞD
6. MS
7. XÜÇ
8. İnsultların I və II profilaktikası
9. ŞD-lə əlaqəsi olmayan böyrək zədələnməsi
10. Angioplastikadan sonrakı vəziyyət
11. Angigenezə müsbət təsiri
12. Endotel funksiyasını yaxşılaşdırır
13. Vazoprotektor təsir edir

Sartanların hamısı eyni deyil!

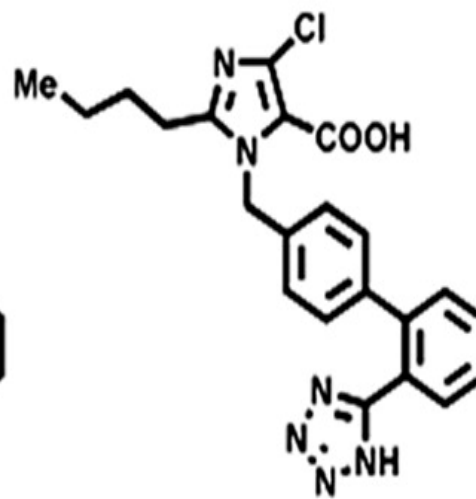
Olmesartan AT₁ reseptorları ilə bağlanmasına görə unikal mexanizmə malikdir. **Double Chain Domain** mexanizmində **OH** və **COOH** qrupları iştirak edir. Digər sartanlarda isə sadəcə COOH qrupu bağlanmada iştirak edir. Məhz bu xüsusiyyət AT₁ reseptorlarının daha güclü blokadasını və daha uzun antihipertenziv effekti təmin edir.



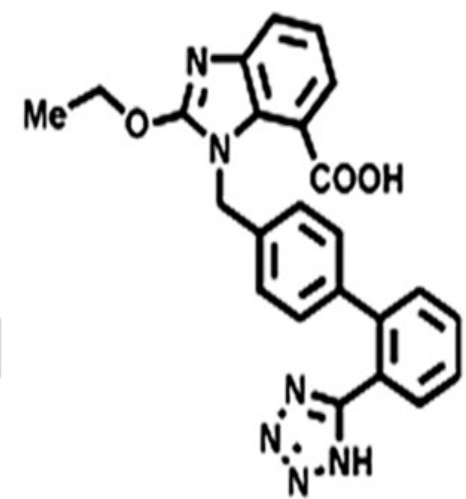
Olmesartan



Losartan



EXP3174



Candesartan



Olmesartanın AT-in gecə dəyişməsinə təsiri (AT sutkalıq monitorinqi əsasında)

AT-nin sutka ərzində dəyişməsi 2 fazalı ritm əsasında olur.

- «Dipper» – Gecə vaxtı AT-in normal enməsi (SI 10-20%)
- «Non-dipper» – Gecə vaxtı AT-in kifayət qədər enməməsi. (SI 0<10%)
- «Night-peaker» - Gecə vaxtı hipertenziya (SI 0%)
- «Over-dipper» - Gecə vaxtı AT-in həddən artıq düşməsi (SI >20-22%)

Müəyyən edilmişdir ki, XBC, ŞD2 və AH olan xəstələrdə
**olmesartan qəbulu AT ritmini «non-dipper»-dən «dipper»-ə
dəyişmişdir.**

Buna səbəb olmesartanın həmçinin natriuretik effektə malik olmasıdır.

Fukuda M, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker, olmesartan, restores nocturnal blood pressure decline by enhancing daytime natriuresis. J Hypertens. 2008 Mar;26(3):583-8.

Mərkəzi Arterial Qan Təyziqinə (ŞD ilə xəstələr də daxil) təsirinə görə
Olmesartan+Amlodipin kombinasyonunun Perindopril+Amlodipin
kombinasyonı ilə müqayisəsi.
SEVITENSION klinik tədqiqatı.

2011. Madrid, İspaniya



Contemporary Clinical Trials

journal homepage: www.elsevier.com/locate/conclintrial



Efficacy of Sevika® compared to the combination of perindopril plus amlodipine on central arterial blood pressure in patients with moderate-to-severe hypertension: Rationale and design of the SEVITENSION study

Luis M. Ruilope ^{a,*}, Angie Schaefer ^b

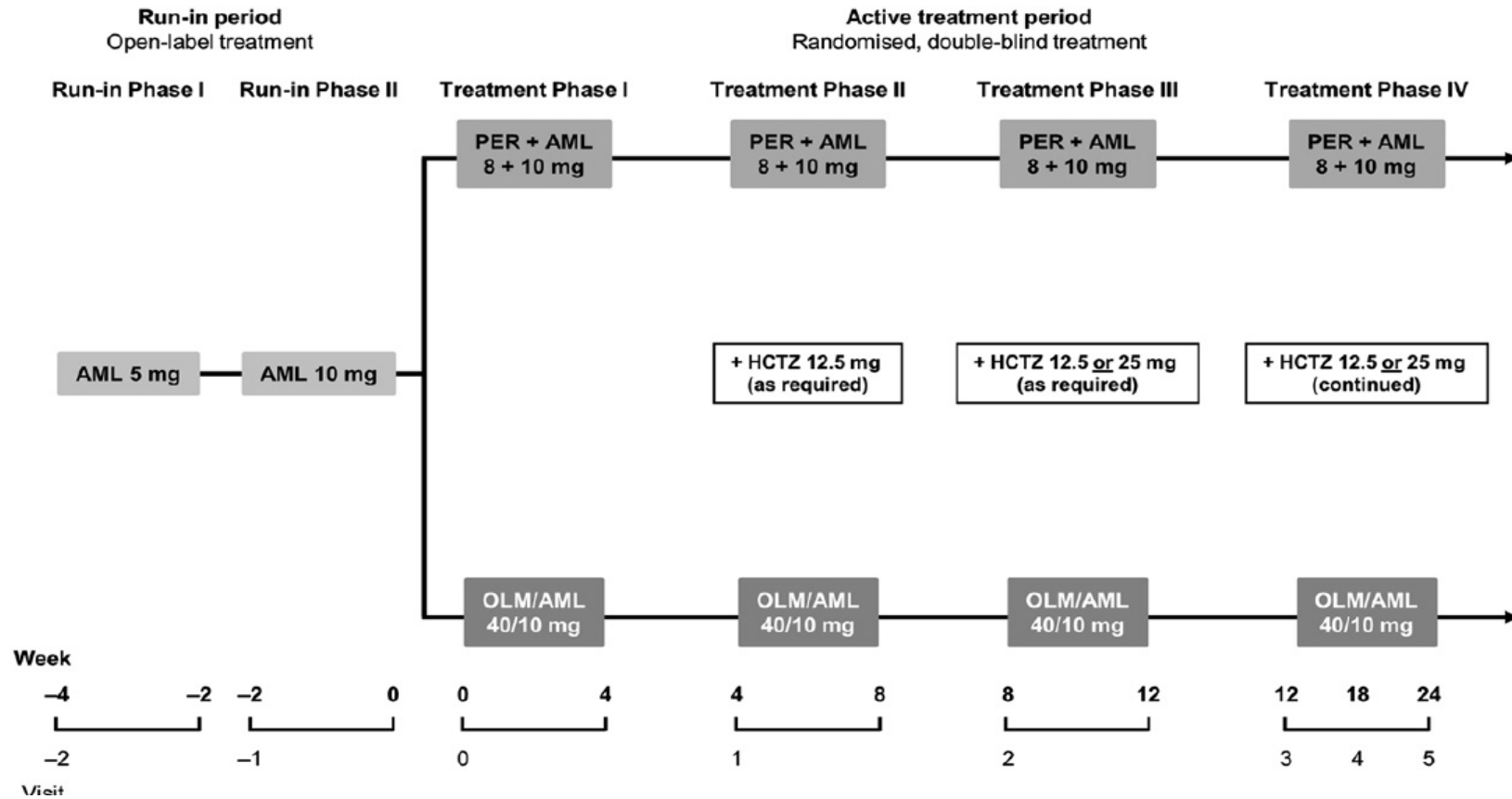
^a Hypertension Unit, Hospital 12 de Octubre, 28041 Madrid, Spain

^b Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48 D-81379, Munich, Germany



Imperium
Gücün mükəmməl forması

SEVITENSION study



Dizayn: Çoxmərkəzli, ikili kor, paralel qrup 24 həftə davam edən klinik tədqiqat.

Xəstə sayı: Ciddi AH və 3 risk faktoru olan 40-80 yaş arası 600 xəstə (o cümlədən 233 ŞD ilə).

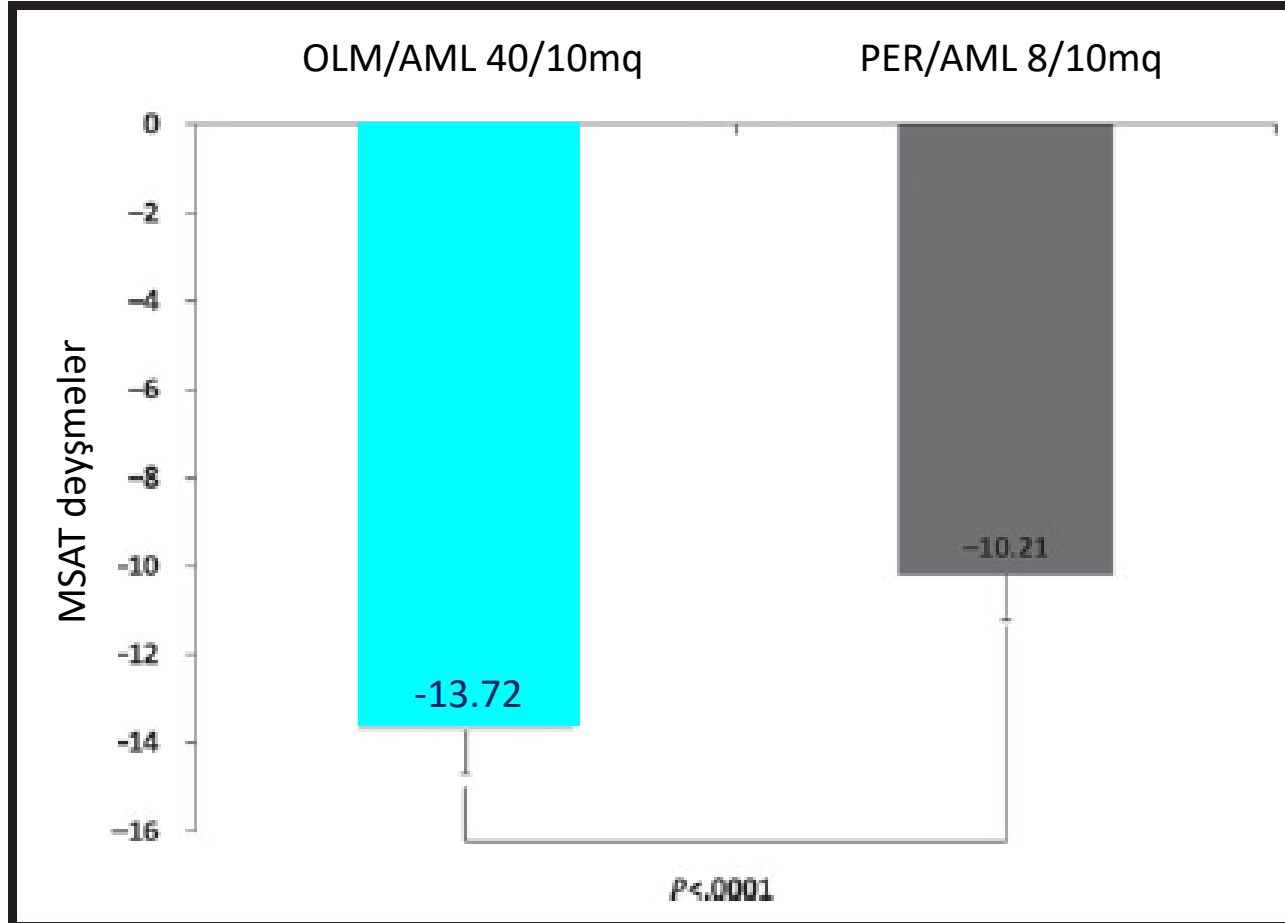
2-4 həftə əvvəl amlodipin, daha sonra 24 həftəlik müalicəyə 40 mq olmesartan, digər qrupa isə 8 mq Perindopril əlavə olunmuşdur.

4,8,12,18-ci həftələrdə hədəf səviyyəyə çatmayan xəstələrdə 12.5 mq HCTZ, artıq 12.5 mq HCTZ alan xəstələrə isə 25 mq HCTZ verilmişdir.

SEVITENSION study



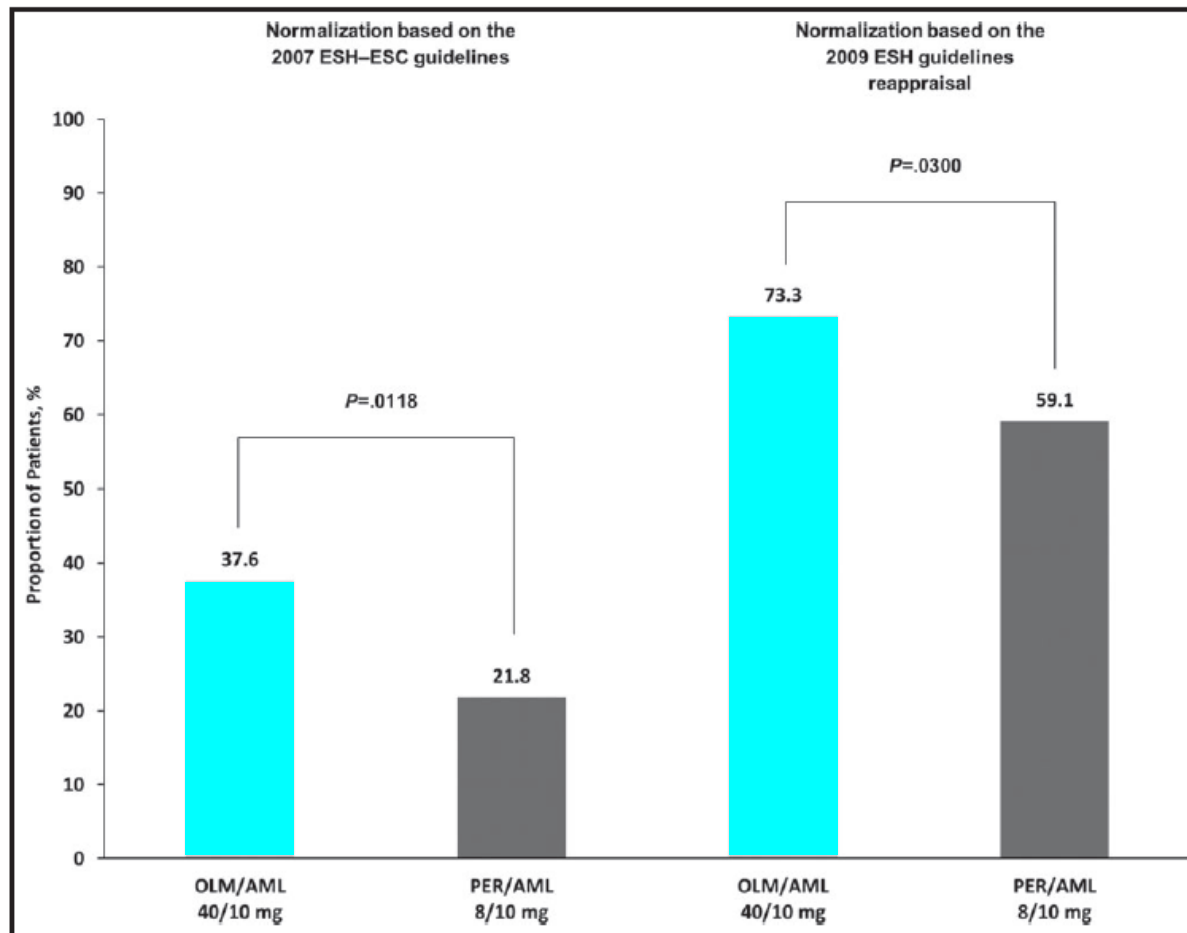
**Diabetik hipertenziv xəstələrdə
OLM/AML və PER/AML hipotenziv effektivliyi**



Mərkəzi Sistolik Arterial Təzyiqə təsirinə görə başlangıç (0 həftə) və 24 həftəlik müalicənin nəticələri.

SEVITENSION study

Diabetik hipertenziv xəstələrdə:



2007 AHC və AKC klinik protokollarına görə ŞD ilə xəstələrdə hədəf səviyyə 130/80 mm c.s. idi. 2009 da bu rəqəmlər 140/90 olaraq qəbul edildi.

SEVITENSION study

Təhlükəsizlik:

TABLE II. Safety Observations During the Double-Blind Treatment Period in the Safety Analysis Set

Characteristic	OLM/AML 40/10 mg (n=111)	PER/AML 8/10 mg (n=122)	Total (N=233)
≥1 TEAE	50 (45.0)	60 (49.2)	110 (47.2)
≥1 drug-related TEAE	24 (21.6)	33 (27.0)	57 (24.5)
≥1 serious TEAE	2 (1.8)	3 (2.5)	5 (2.1)
≥1 serious drug-related TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued because of TEAE	7 (6.3)	13 (10.7)	20 (8.6)
Discontinued because of drug-related TEAE	6 (5.4)	12 (9.8)	18 (7.7)
Patients with ≥1 TEAE			
Peripheral edema	21 (18.9)	29 (20.5)	46 (19.7)
Nasopharyngitis	6 (5.4)	7 (5.7)	13 (5.6)
Cough	3 (2.7)	8 (6.6)	11 (4.7)
Erectile dysfunction	1 (0.9)	2 (1.6)	3 (1.3)
Malaise	2 (1.8)	1 (0.8)	3 (1.3)
Erythema	0 (0.0)	2 (1.6)	2 (0.9)
Flushing	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)

Abbreviations: AML, amlodipine; OLM, olmesartan; PER, perindopril; TEAE, treatment-emergent adverse event.

CONCLUSIONS

The results from this subgroup analysis found that OLM/AML was noninferior to PER/AML in reducing CSBP in a subgroup of hypertensive patients with diabetes. Moreover, OLM/AML was found to have superior BP-lowering effects compared with PER/AML.

At the time of final examination, a higher proportion of patients treated with OLM/AML had normalized BP according to both the 2007 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension and the 2009 ESH guidelines reappraisal, compared with PER/AML.

Both treatments were well tolerated and diabetic patients showed no signs of having an additional risk for TEAE compared with the general population. Furthermore, OLM/AML was associated with a lower incidence of cough compared with PER/AML and a clinically relevant lower rate of discontinuations.

Nəticə: OLM/AML kombinasiyası PER/AML kom-dan heç də zəif olmamış, üstəlik AH təsirinə görə daha güclü olmuşdur. İstər AHC/AKC 2007, istərsədə 2009 –cu il tövsiyyələrinə görə OLM/AML kombinasiyası xəstələri daha çox hədəf səviyyəyə çatdırmışdır. OLM/AML qrupunda öskürək halları daha az rast gəlinmiş və əlavə təsirlərə görə müalicəni dayandıran xəstə sayı OLM/AML qrupunda daha az olmuşdur.

Combined Olmesartan, Amlodipine, and Hydrochlorothiazide Therapy in Randomized Patients with Hypertension: A Subgroup Analysis of the **TRINITY Study by Age**

Kereiakes et al. *Cardiovascular Diabetology* 2012, 11:134
<http://www.cardiab.com/content/11/1/134>



ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access

Olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in participants with hypertension and diabetes, chronic kidney disease, or chronic cardiovascular disease: a subanalysis of the multicenter, randomized, double-blind, parallel-group TRINITY study

Dean J Kereiakes^{1*}, Steven G Chrysant², Joseph L Izzo Jr³, Thomas Littlejohn III^{4*}, Michael Melino⁵, James Lee⁵, Victor Fernandez⁵ and Reinilde Heyrman⁶

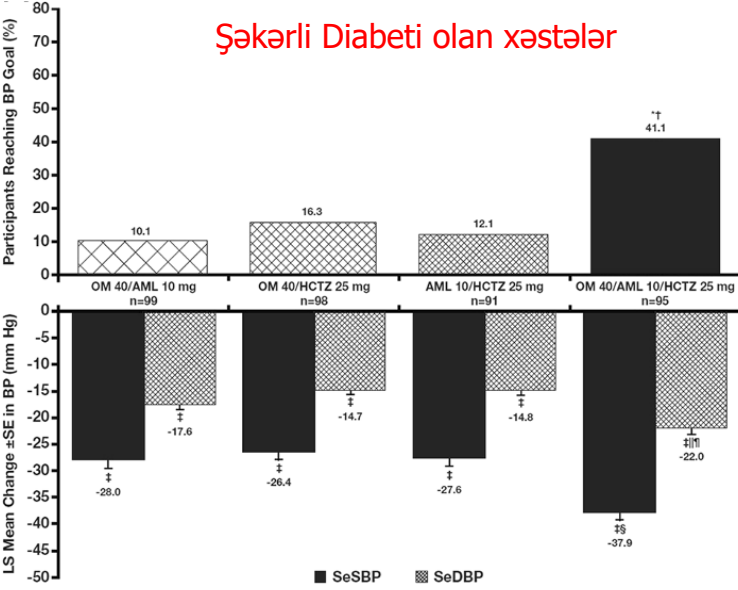
Çoxmərkəzli, ikiqat , paralel qruplarda 12 həftəyə aparılan təqiqatda yaşı <65 (2021 nəfər) və ≥ 65 olan (471 nəfər) AH-li xəstələr cəlb edilmişdir. Qruplar bu qaydada bölünmüşdür:

- **1) Omesartan (OM) 40 mq, / amlodipin 10 mq/ HXTZ 25 mq**
- **2) Omesartan (OM) 40 mq, / amlodipin 10 mq**
- **3) Omesartan (OM) 40 mq/ hidroxlortiazid 25 mq**
- **4)Amlodipin 10 mq /hidroxlortiazid 25 mq**

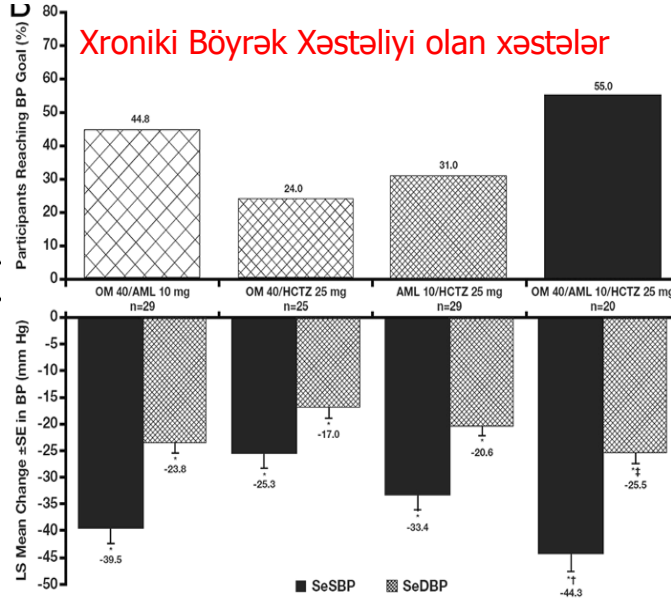


Imperium
Gücün mükəmməl forması

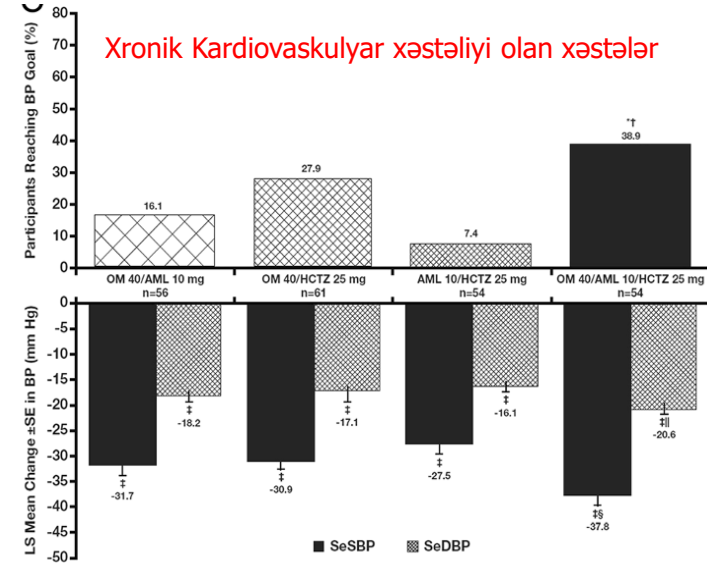
Şəkərli Diabeti olan xəstələr



Xroniki Böyrək Xəstəliyi olan xəstələr



Xronik Kardiovaskulyar xəstəliyi olan xəstələr



*P<0.0001 vs OM 40/AML 10 mg and AML 10/HCTZ 25 mg; †P=0.0002 vs OM 40/HCTZ 25 mg; ‡P<0.0001 vs baseline; §P<0.0001 vs each dual-combination treatment; ¶P<0.0001 vs OM 40/HCTZ 25 mg and AML 10/HCTZ 25 mg; ††P=0.0013 vs OM 40/AML 10 mg.

*P<0.0001 vs baseline; †P<0.0141 vs OM 40/HCTZ 25 mg and AML 10/HCTZ 25 mg; ‡P=0.0023 vs OM 40/HCTZ 25 mg.

*P=0.0099 vs OM 40/AML 10 mg; †P=0.0002 vs AML 10/HCTZ 25 mg; ‡P<0.0001 vs baseline; §P<0.0360 vs each dual-combination treatment; ¶P<0.0434 vs OM 40/HCTZ 25 mg and AML 10/HCTZ 25 mg.

OM 40/AML 10/HCTZ 25 mq kombinasiyası hər üç qrupda:

- AT-ni daha çox azaltmışdır
- Xəstələrin daha çox hissəsi AT hədəf səviyyəsinə (130/80 mm c.s.) çatmışdır.
- Uzun müddətli müalicədə yaxşı dözümlənmişdir



İmperium

- Qısa müddət ərzində AT-in hədəf səviyyəyə çatdırılmasına imkan verir.
- Preparat yüksək üzv qoruyucu (ÜDS, MSS, Böyrəklər) xüsusiyyətə malikdir.
- Yanaşı təsirləri çox azdır, metabolik proseslərə neytraldır.
- Geniş sübut bazasına malikdir.



Gücün mükəmməl forması

Diqqətinizə görə təşəkkürlər!

