

Dirençli Hipertansiyon Resistant Hypertension

Öz

Dirençli hipertansiyon diüretik içeren en az 3 antihipertansif ilacın tam veya tolere edilebilen en yüksek dozuna rağmen kan basıncının en az 140/90mmHg olması olarak tarif edilir. Dirençli hipertansiyon hipertansif hastaların %9-18'inde gözüken ciddi bir tıbbi durumdur. Obezite, diyabet ve kronik böbrek hastalığı gibi ko-morbid durumlarla sıklıkla ilişkilidir. Hipertansiyon ve özellikle dirençli hipertansiyon patogenezinde renin-anjiyotensin sistemi, böbrekler ve sempatik sinir sistemi gibi farklı mekanizmalar vardır. Dirençli hipertansiyon tedavisinde anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri, diüretikler, uzun-etkili kalsiyum kanal blokerleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistlerini içeren çoklu ilaç tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, renal denervasyon veya barorefleks aktivasyon tedavisi gibi yeni tedaviler kan basıncı düşürme süreçlerinde yeni bir yol yaratabilirler.

Abstract

Resistant hypertension is defined by a blood pressure of at least 140/90 mmHg despite treatment with full doses or maximum tolerated doses of at least three antihypertensive medications, including a diuretic. Resistant hypertension is a severe medical condition which is estimated to appear in 9-18% of hypertensive patients. Resistant HTN is frequently associated with comorbidities such as obesity, diabetes, and chronic kidney disease. Different mechanisms are involved in the pathogenesis of hypertension and particularly in resistant hypertension: the renin-angiotensin-aldosterone system, the kidneys, and the sympathetic nervous system. A multidrug therapy including angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, beta blockers, diuretics, long-acting calcium channel blockers and mineralocorticoid receptor antagonists has been demonstrated to be effective in resistant hypertension treatment. Additionally, innovative therapies, e.g. a renal denervation or baroreflex activation therapy, may create a novel pathway of blood pressure lowering procedures.

Birisi diüretik olmak üzere değişik gruplardan üç antihipertansif ilacın uygun dozda kullanılmasına rağmen kan basıncı değerlerinin hedefin üzerinde olmasına dirençli hipertansiyon denir. Prevelansı tam net olmamakla birlikte hipertansiyon popülasyonunda %10'un altında olduğu bildirilmektedir. Dirençli hipertansiyon hastalarında genelde hem sistolik hem diyastolik kan basıncı yüksektir (1).

Dirençli hipertansiyondan şüphelenildiğinde ilk önce gerçekten direncin olup olmadığı araştırılmalıdır. Kontrolsüz hipertansiyon, yalancı dirençli hipertansiyon ve beyaz ön-

Uzm. Dr. Habil YÜCEL

Manisa Merkezefendi Devlet
Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Manisa Merkezefendi Devlet
Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği,
Uncubozköy Mah. 5537 sk. No:10/2
Yunusemre/Manisa

Tel/phone: +90 236 239 18 31

E-mail: habilycl@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

dirençli hipertansiyon, renal denervasyon, barorefleks aktivasyon terapisi

Keywords:

Resistant hypertension, renal denervation, baroreflex activation therapy

Geliş Tarihi - Received
18/02/2017

Kabul Tarihi - Accepted
16/03/2017

lük hipertansiyon dışlanmalıdır. Pek çok vakada kontrolsüz hipertansiyonun nedeni tedaviye uyumsuzluk, yetersiz tedavi veya yaşam tarzı değişikliklerine ve diyeteye uymamadır. En sık yalancı direnç nedenleri ise kan basıncının doğru ölçülmemesi ve yaşlı hastalarda komprese olmayan kalıfıye aterosklerotik arterlerdir. Beyaz önlük hipertansiyonu ise klinikte ölçülen kan basıncı değerlerinin yüksek ancak hastane dışı ölçümlerde kan basıncı değerlerinin normal çıkmasına denir. Beyaz önlük hipertansiyonundan şüphelendiğinde ambulatuvar kan kan basıncı ölçümü veya evde tansiyon ölçümü yapılmalıdır (2).

Dirençli hipertansiyonun ikincil bir sebebi olma olasılığı her zaman dikkate alınmalı ve sekonder hipertansiyon nedenleri araştırılmalıdır.

Medikal Tedavi

Kılavuzlar dirençli hipertansiyon tanımı için maksimum tolere edilebilen üç grup ilacın kullanılmış olmasını şart koşmaktadır. Bu üç ilaç tipik olarak ACE-i/ARB (A), kalsiyum kanal blokeri (C) ve tiyazid benzeri diüretikler (D), A+C+D'dir (3,4). Dirençli hipertansiyonda dördüncü ilacın ne olması gerektiği hakkında kılavuzlarda net bir tavsiye yoktur. Ancak bu üçlüye eklenecek dördüncü ilacın hangisi olabileceği çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.

2015 yılında sonuçları yayınlanan PATHWAY-2 çalışması çift-kör, plasebo kontrollü ve crossover tasarım bir çalışmadır. Çalışmaya RASS blokeri, kalsiyum kanal blokeri ve diüretiğin maksimal tolere edilen dozuyla en az 3 aylık tedaviye rağmen klinik sistolik kan basıncı >140mmHg (diyabetiklerde >135mmHg) ve ev kan basıncı >130mmHg olan hipertansiyon hastaları alınmıştır. Hastalara cross-over tasarım ile 12 hafta süreyle sırasıyla spironolakton (25-50mg), bisoprolol (5-10mg), doxazosin SR (4-8 mg) ve plasebo verilmiştir. İlaç dozları 6 hafta sonra iki katına çıkarılmıştır (5).

Çalışmaya 335 hasta alınmıştır ve bunlardan 230 tüm tedavi döngüsünü (cross-over) tamamlamıştır. Primer sonlanım olan evde ölçülen sistolik kan basıncı spironolaktonla plaseboya göre 8.70 mmHg, doxazosine göre 4.03 mmHg, bisoprolola göre 4.48 mmHg, bisoprolol/doxazosine göre 4.26 mmHg daha düşük olmuştur (tümü için p değeri <0.0001). Spironolaktonun 50 mg dozu 25 mg dozuna göre de daha etkilidir ve ikisi arasında 3.86 mmHg fark vardır (p<0.001). Dirençli hipertansiyon olan bu hastaların %58'inde kan basıncı spironolakton ile kontrol altına alınabilmiştir (5).

Çalışma başlangıcında bakılan renin düzeyi ile spironolaktona bağlı kan basıncı düşmesi arasında ters yönde ilişki vardır, renin düzeyi ile bisoprolol ve doxazosin etkinliği arasında ilişki tespit edilmemiştir. Spironolaktonun bisoprolol ve doxazosine üstünlüğü, renin düzeyi çok yüksek olan az bir grup dışında, tüm renin düzeylerinde geçerlidir. Tüm

tedaviler genel olarak iyi tolere edilmiştir. Spironolakton kullanımını sırasında sekiz hastada potasyum >6.0 mmol/L olmuştur. Sonuç olarak bu çalışma dirençli hipertansiyon tedavisinde test edilen alternatifler arasında en etkin ilacın spironolakton olduğunu göstermiştir (5).

2013 yılında yayımlanan ESC kılavuzu dirençli HT hastalarında MRA kullanımını sınıf IIa ve kanıt düzeyi B olarak önermektedir. Yine aynı kılavuzda beta blokerler ise birinci seçenek tedavide önerilen ilaçlar arasında RAAS blokerler, tiyazid benzeri diüretikler ve kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte tavsiye edilmiştir. Ancak Amerikan kaynaklı kılavuzlarda ise bu durum biraz farklı görünmektedir. Amerikan hipertansiyon derneği (ASH), Uluslararası Hipertansiyon Derneği (ISH) ortak kılavuzlarında spironolakton, β bloker ve santral etkili ajanları aynı sırada vermektedir. NICE kılavuzunda ise spironolakton veya tiyazid benzeri diüretik tedavi sonrası KB kontrolü sağlanamayan hastalarda β bloker veya alfa bloker eklenmesi önerilmektedir (2-4).

ESC kılavuzu spironolaktonla aynı sırada ve endikasyonda Klas IIa ve kanıt düzeyi B olarak doksazosini önermektedir. NICE kılavuzu ise β blokerle eş değer tutmaktadır.

Renal Denervasyon

Femoral arter içerisinden perkütan yolla yerleştirilen çeşitli tasarımlarda yapılan radyo frekanslı ablasyon kateterleri aracılığıyla, renal arter boyunca devam eden renal sinirlerin bilateral yıkımıdır. Renal denervasyonun mantığı, renal vasküler direnç, renin salınımı ve sodyum geri emilimi üzerindeki sempatik etkilerin öneminde, hipertansif hastaların böbrekte ve diğer organlarda sergilediği artmış sempatik tonusta ve deney hayvanlarında belgelenmiş olan renal afferent liflerin presör etkisinde yatar (2).

Hipertansiyon tedavisinde renal sempatik blokaj aslında yeni bir tedavi yöntemi değildir. Sempatik hiperaktivite ile hipertansiyon arasında belirgin ilişkiye dair geçmişten beri var olan kanıtlar nedeniyle sempatik sistem blokajının kan basıncını düşüreceği düşünülecek önce hayvanlarda daha sonrada malign hipertansiyonu olan insanlarda cerrahi sempatektomi yöntemi uygulanmış ve sonuçları değerlendirilmiştir (bülten).

Bu alanda yapılan ilk klinik kohort çalışması Krum ve ark.larınca (5) 2009 yılında yayınlanan Symplicity HTN-1 çalışmasıdır. Bu çalışmada üç veya daha fazla antihipertansif ilacı düzenli almasına rağmen sistolik KB >160mmHg olan (diyabetikler için >150 mmHg olarak alınmış) 45 hastaya renal denervasyon işlemi uygulanmıştır. Çalışmada renal arterlere, herbiri yaklaşık ikişer dakika süren ve en fazla 8 Watt enerji uygulanarak, toplam 6 farklı bölgeden, longitudinal ve rotasyonel olarak RF ablasyonu yapılmıştır. İşlem sonrası birinci, altıncı ve onikinci aylardaki kan basın-

cı düşüşleri sırasıyla; 14/10, 22/11 ve 27/17 mmHg olarak bildirilmektedir (1). Bu çalışmada sonuç olarak, dirençli hipertansiyonu olan 45 hastada renal denervasyonun güvenliği ve etkinliği değerlendirilmiş ve 1 yıllık takip süresince renal denervasyon yöntemi ile sistolik kan basıncında 27 mmHg'lık, diyastolik kan basıncında ise 17mmHg'lık düşüş sağlanmıştır. Çalışmada, işlemle ilişkili iki komplikasyon bildirilmiştir. İlki kateter yerleştirilmesi sırasında ortaya çıkan ve stentleme ile tedavi edilen renal arter diseksiyonu, ikincisi ise femoral artere kılıf yerleştirilmesi sırasında ortaya çıkan pseudoanevrizma şeklindedir. Tedavi sonrası hastalar renal arter darlığı gelişimi açısından değerlendirilmiş ve işlem öncesi var olan fokal düzensizliklerin stenozla ilerlemediği gösterilmiştir. Bu çalışma, renal denervasyon işleminin başarısı ve güvenilirliği ile ilgili yapılan ilk kohort çalışma olması dolayısıyla oldukça önemlidir (6). Ancak çalışmada herhangi bir kontrol grubu olmaması, dirençli hipertansiyon net tanımındaki eksiklikler ve sekonder hiperaldosteronizm veya beyaz önlük etkisinin dışlanmaması gibi sebepler, çalışmanın en önemli kısıtlayıcı yönleri olarak gösterilmiştir.

HTN-1 çalışmasından sonra Esler ve ark. (7) randomize kontrollü bir tasarımda ve daha büyük bir dirençli hipertansiyon hasta grubunda, HTN-2 çalışmasını başlattılar. Toplam 106 dirençli hipertansiyon hastası çalışmaya alınmış ve iki gruba randomize edilmiştir. Birinci gruptaki hastalara (n=52) almakta oldukları antihipertansif tedavilere ek olarak RSD işlemi uygulanırken, ikinci grup (n=54) mevcut tedavileri ile izlenmişlerdir. Altıncı ayda RSD grubunda, konservatif tedavi grubuna göre ofis KB düzeylerinde 33/11 mmHg'lık bir düşüş ($p<0.0001$) saptanmıştır. Bu düşüşün ev ölçümleri, ambulatuvar KB ölçümleri ve antihipertansif ilaç gereksiniminde azalma gibi diğer parametrelerce de desteklendiği görülmüştür. Çalışma süresince üçü renal denervasyon grubunda, ikisi ise kontrol grubunda olmak üzere toplam 5 hastada hipertansif acil durum ile hastaneye başvuru gerçekleşmiştir. Geçici iskemik atak ve stent gerektiren angina şeklinde tanımlanan istenmeyen olayların ise iki grup arasında benzer sıklıkta ortaya çıktığı bildirilmiştir (7). Renovasküler komplikasyonlar veya GFH'da azalma açısından da iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. İlk çalışmayı destekleyici bulguların elde edildiği bu çalışmada da hasta sayısının göreceli olarak az olması ve kısa takip süresi, tüm hastaların kendilerine uygulanan tedavinin farkında olmaları nedeniyle plasebo etkisinin dışlanması, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin yapılmayışi çalışmaya ait en önemli kısıtlayıcı özellikler olarak gösterilmiştir. Ayrıca, RD grubunda hipertansiyonu daha ciddi ve dirençli olabilecek erkek hastaların, diyabetiklerin ve koroner arter hastalığı olan bireylerin daha fazla sıklık-

ta bulunması gibi sebepler de çalışmaya yönelik ciddi eleştirilerin ortaya çıkmasına sebep olmuştur.

Bu çalışmayı takiben Krum ve ark.ları (8) daha önce 12 aylık sonuçları yayınlanmış olan RSD işleminin KB düşürücü etkisinin 24. ayda da devam ettiğini ve işlemin yan etkileri açısından oldukça güvenilir olduğunu 2011 yılında yayınladılar. Özellikle efferent sinir rejenerasyonuna bağlı ablasyon etkisinin zamanla ortadan kalkacağı yönündeki endişeler bu çalışma ile önemli ölçüde dışlanmıştır. Her iki çalışmaya yapılan yoğun eleştirilere rağmen Symplicity HTN-1 ve Symplicity HTN-2 çalışmalarından elde edilen olumlu veriler, bu yeni tedavi teknolojisinin Amerikan Gıda ve İlaç dairesi tarafından şartlı onay almasına yol açmıştır.

SYMPPLICITY HTN-3 (9) çalışmasına biri diüretik olmak üzere an az üç antihipertansif ilacı maksimal dozda kullanırken, ofis sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg olan hastalar alınıyor. Ayrıca ambulatuvar kan basıncı ölçümünde sistolik kan basıncının ≥ 135 mmHg olması gerekiyor. Primer etkinlik sonlanım, 6 ay sonra, kontrol (shame) grubuna göre ofis sistolik kan basıncındaki ortalama değişim olarak belirleniyor. Kontrol grubuna göre denervasyon grubunun ortalama sistolik kan basıncındaki düşme 5 mmHg'dan fazla olursa denervasyonun üstün olduğunun kabul edilmesine karar veriliyor. Primer güvenlik sonlanım 6 ayda ölüm, embolik olay, renal veya diğer vasküler komplikasyonlar olarak belirleniyor.

Çalışmaya 535 hasta alınıyor, 364' ü denervasyon koluna, 171' i shame kontrol grubuna randomize ediliyor. İşlem öncesi ortalama sistolik kan basıncı denervasyon grubunda 179.7 ± 16.1 mmHg, kontrol grubunda 180.2 ± 16.8 mmHg, diyastolik kan basıncı sırasıyla 96.5 ± 16.6 mmHg ve 98.9 ± 15.8 mmHg, ambulatuvar sistolik kan basınçları her iki grupta yaklaşık 159mmHg, ev ölçümlerindeki sistolik kan basıncı ise yaklaşık 169mmHg bulunuyor. Denervasyon grubunda sistolik kan basıncında ortalama 14.13 ± 23.93 mmHg, kontrol grubunda 11.74 ± 25.94 mmHg düşme meydana geliyor ve bu düşmeler bazale göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak denervasyon grubu ile kontrol grubu arasındaki sistolik kan basıncı farkı 2.39mmHg çıkıyor ve bu anlamlı değildir ($p=0.26$). 24-saatlik ambulatuvar kan basıncındaki düşme denervasyon grubunda 6.75 ± 15.11 mmHg, kontrol grubunda 4.79 ± 17.25 mmHg oluyor. Denervasyon ile kontrol grubu arasındaki fark 1.96mmHg ve bu fark anlamlı değildir ($p=0.98$). Güvenlik sonlanımı denervasyon ve kontrol grubunda benzer bulunuyor (denervasyon kolunda %1.4, kontrol kolunda % 0.6, $p=0.67$) (9).

Renal denervasyon ile elde edilen kan basıncı düşmesi, renal sempatik sinirlerin denervasyonuna bağlı olmayıp, işlemin plasebo etkisine bağlı olduğu ortaya çıkıyor.

Symplicity HTN-3 verileri, RD tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği konusunda ciddi hayal kırıklığına yol açmış

olsa da çalışmadan elde edilen dikkat çekici bazı bulgular mevcuttur. Çalışmanın alt grup analizleri ayrıntılı olarak incelendiğinde, RD tedavisinin Afrikalı-Amerikalılarda, düşük GFH seviyesi olanlar ve rölatif olarak daha yaşlı kişilerde etkisiz kaldığı iddia edilmektedir. Afrikalı olmayan Amerikalılar da ise RD tedavisinin taklit gruba göre daha etkili bir kan basıncı düşüşü sağladığı izlenmiştir.

Renal Arter Stentleme

Hipertansiyonun eşlik ettiği aterosklerotik renovasküler hastalıkta perkütan renal arter stentleme hala tartışmalıdır. 2009 yılında yayınlanan ASTRAL çalışmasında tek basıma medikal tedaviye karşı anjiyoplasti ve stent+medikal tedavi karşılaştırılmıştır. Toplam 806 hastanın dahil olduğu çalışmada renal arter obstruksiyonlarının stentlenmesi sonrası kan basıncı regülasyonunda anlamlı bir düşüşün olmadığı ve klinik bir fayda sağmadığı tespit edilmiştir (10). Yine bu çalışmaya benzer olan CORAL çalışmasının sonuçları 2014 yılında açıklanmıştır. Çalışmaya 947 hasta alınmış ve ortalama 43 ay takip edilmiştir. Medikal tedavi alanlarla ile stent+medikal tedavi alanlar karşılaştırılmıştır. Renal arter stentlemenin sistolik kan basıncında 2.3 mmHg düşüş sağladığı ama yine de bu düşüşün hipertansif hastalarda kronik böbrek yetmezliği olanlarda renal ve kardiyovasküler olayların gelişmesini engelleyememiştir (11). ESC 2013 Hipertansiyon Kılavuzunda Sınıf IIa, kanıt düzeyi B olarak fibromusküler displazide renal arter stentleme önerilmektedir. Günümüzde böbrek fonksiyonu son 6-12 ayda stabil kalmışsa ve hipertansiyon kabul edilebilir bir rejimle kontrol edilebilirse aterosklerotik renal arter stenozunda girişim önerilmemektedir (ESC 2013 Hipertansiyon Kılavuzu Sınıf III, Düzey B) (2).

Barorefleks Aktivasyon Terapisi

Dirençli hipertansiyonun patogenezinde renin-angiotensin-aldosteron sistemi, böbrekler ve sempatik sinir sistemi gibi farklı mekanizmalar vardır. Sempatik aşırı uyarılma kan basıncının artmasına neden olur ve aynı zamanda hedef organ hasarıyla ilişkilidir. Parasempatik tonusun azalması ve sempatik tonusun artması periferik vasküler direnci artırır, renal kan akımını azaltır ve sodyum retansiyonunu artırır. Farmakolojik ajanlar (beta blokerler, alfa blokerler) ve non-farmakolojik tedaviler (renal denervasyon, baroreseptör aktivasyonu) sempatik aşırı uyarılmayı inhibe etmek için geliştirilmiştir.

Barorefleks regülasyonu aortik arkta ve karotid sinüste bulunan baroreseptörlerde meydana gelir. Baroreseptörler damar duvarında basınç ile uyarılan mekanoreseptörlerdir. Karotid sinüsteki baroreseptörler nervus glossopharyngeus (IX), aort arkındaki baroreseptörler nervus vagus (X) üzerinden

iletirler.

Normalde kan basıncı yükselmesiyle afferent ileti yoluyla vazomotor merkez inhibe olur ve inhibitör merkez aktive olur, böylece periferik sempatik sinyal akımı azaltılır. Sonuç olarak kan basıncı ve kalp hızı düşer. Kronik kan basıncı yüksekliğine bağlı reseptörlerdeki desensitizasyona sekonder afferent ileti azalır. Bu prensipten yola çıkılarak cerrahi yöntemle uygulanan karotid sinüs stimülasyonu ile kan basıncı regülasyonu sağlanması amaçlanan cihazlar geliştirildi. Cihazların kronik stimülasyon aracılığı ile refleksi arkını aktif tutup kan basıncını düzenlemesi hedeflendi.

Rheos cihazı ilk jenerasyon cihaz olarak üretilmiştir (Rheos System, CVRx, Inc., Minneapolis, M, USA). Kardiyak pacemaker benzeri bir cihazdır ve bu cihazdan çıkan her iki karotis sinüse uzanan 2 lead ve karotis sinüslere yapışan elektrodlar vasıtasıyla çalışır.

İlk jenerasyon cihazı iki önemli çalışmada kullanıldı (12-13). Sonuçları 2010 yılında yayınlanan DeBuT HT çalışmasına dirençli hipertansiyonlu 42 hasta alındı. Non-randomize olan çalışmada tüm hastalara Rheos cihazı implante edildi ve bazale göre kan basıncı düşüşü takip edildi. 26 hastanın 1 yıl, 17 hastanın 2 yıllık takibi tamamlandı. 3 aylık sürede ofis kan basıncı ölçümlerinde 21/12 mmHg, 1 yıllık sürede 30/20mmHg ve 2 yıllık sürede 33/22 mmHg'lık istatistiksel olarak anlamlı kan basıncı düşüşü sağlandı (12).

İlk jenerasyon cihazlardan sonra ikinci nesil cihazlar geliştirildi. Sadece sağ karotid sinüse lead gönderilen cihazların implantasyonu kolaylaştırıldı (Barostim NeoTM system; CVRx, Inc., Minneapolis, MN, USA). Wallbach ve ark.ları yeni nesil cihaz ile yaptıkları çalışmanın sonuçları 2016 yılında yayınladılar. Çalışmaya 51 hasta alındı. BAT implantasyonundan önce ve BAT başlangıcından 6 ay sonra hastaların ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapıldı. 6 ay sonra 24 saatlik ambulatuvar sistolik kan basıncı 148 mmHg'dan 140 mmHg'a, diyastolik kan basıncı 82 mmHg'dan 77 mmHg'a düştü. Bu sonuçlar istatistiksel olarak da anlamlıydı (14).

Özellikle yeni nesil cihazlar ile yapılan BAT dirençli hipertansiyon tedavisinde önemli yer tutabilir. Ancak bu alanda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu an için ESC kılavuzunda BAT sınıf IIb öneri düzeyi ile tavsiye edilmektedir (2).

Santral Arteriyo-Venöz Fistül

Dirençli hipertansiyonun patofizyolojisindeki artmış periferik vasküler direnci düşürmek üzerine düşünülmüş bir tedavi yöntemidir. Distal eksternal iliyak ven ile eksternal iliyak arter arasına 4mm uzunluğunda kendinden genişleme özelliği olan ve 800 ml şant sağlayan ROX Coupler (ROX Medical San Clemente, CA, USA) adı verilen bir cihaz yer-

leştirilerek fistül oluşturulmaktadır. Bu cihaz ile yapılan ROX CONTROL HTN çalışmasının sonuçları 2015 yılında yayınlanmıştır. Çalışmaya 83 hasta alınmış, 44 hastaya arteriyovenöz coupler cihazı implante edilmiş ve bu hastalar medikal tedavilerine devam edilerek izlenmiştir. Kontrol grubu olarak 39 hasta sadece medikal tedavi ile takip edilmiştir. Arteriyovenöz coupler cihazı tedavi grubunda kontrol grubuna göre ofis sistolik kan basıncı 26,9mmHg ($p<0.0001$), ofis diyastolik kan basıncı 3,7 mmHg ($p=0.31$), 24 saatlik ortalama ambulator sistolik kan basıncı 13,5 mmHg ($p<0.0001$), 24 saatlik ortalama ambulator diyastolik kan basıncı 0,5 mmHg ($p=0.86$) düşüş izlendi. . Arteriyovenöz coupler cihazı tedavi grubundaki 12 hastaya (%29) vade daralma nedeniyle stent veya venoplasti uygulanmıştır (15).

2016 yılında yayınlanan ROX CONTROL HTN çalışmasının post hoc analizinde arteriyovenöz coupler cihazı tedavi grubundaki hastalar kombine hipertansiyon ile izole sistolik hipertansiyon hastalar olarak ikiye ayrılmıştır. ROX Coupler cihazının kombine hipertansiyon ve izole sistolik hipertansiyonda benzer kan basıncı düşüşü sağladı bildirilmiştir.

Santral arteriyovenöz fistül tedavisinin uzun dönemli takiplerinde ne gibi sıkıntılar olacağı henüz belli değildir. Bunun uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- 1- Braam B, Taler SJ, Rahman M, Fillaus JA, Greco BA, Forman JP, Reisin E, Cohen DL, Saklayen MG, Hedayati SS. Recognition and Management of Resistant Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Mar 7;12(3):524-535.
- 2- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013 Jul;34(28):2159-219.
- 3- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kerner JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2014 Jan;32(1):3-15.
- 4- Krause T, Lovibond K, Caulfield M, et al: Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011; 343:d4891.
- 5- Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al; 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.
- 6- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275-81
- 7- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the simplicity HTN-2 trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903-9.
- 8- Krum H, Barman N, Schlaich M, Sobotka P, Esler M, Mahfoud F, et al. Catheterbased renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911-7.
- 9- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1393-401.
- 10- ASTRAL Investigators., Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson A, Scoble J. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009 Nov 12;361(20):1953-62.
- 11- Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, Matsumoto AH, Steffes M, Jaff MR, Prince MR, Lewis EF, Tuttle KR, Shapiro JJ, Rundback JH, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Dworkin LD; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014 Jan 2;370(1):13-22.
- 12- Scheffers JJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, Luft FC, Haller H, Menne J, Engeli S, Ceral J, Eckert S, Erglis A, Narkiewicz K, Philipp T, de Leeuw PW. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Oct 5;56(15):1254-8.
- 13- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schaffer J, de Leeuw PW, Sica DA. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rehos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Aug 9;58(7):765-73.
- 14- Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Lüders S, Böhring E, Müller GA, Wachter R, Koziolok MJ. Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension.* 2016 Apr;67(4):701-9.
- 15- 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 Apr 25;385(9978):1634-41.
- 16- Ott C, Lobo MD, Sobotka PA, Mahfoud F, Stanton A, Cockcroft J, Sulke N, Dolan E, van der Giet M, Hoyer J, Furniss SS, Foran JP, Witkowski A, 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 Dec 21;5(12).