

抵抗性高血圧 (Ground Rounds) JAMA June 4.2014

Resistant Hypertension, A Review of Diagnosis and Management

H26.6.西伊豆病院 西伊豆早朝カンファレンス 仲田和正

著者: WanpenVongpatanasin, MD

テキサス大学南西医学センター、心臓部門高血圧科

JAMA, June 4, 2014 のテキサス大学 Grand Rounds(全体勉強会) が抵抗性高血圧でした。小生の外来でも何人かいて具体的にどうしたらよいかわからなかったのをまとめてみました。

なお、今までのトップジャーナルの総説のまとめは「総合診療アップデート・西伊豆特講(CBR社)」に載せましたが、今後、新しいまとめは 10 日程度のタイムラグはありますが必ず、以下の西伊豆病院ホームページ、早朝カンファに掲載いたしますのでご利用頂ければ幸いです。

<http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference.html>

(西伊豆病院 早朝カンファ)

この総説は、MEDLINE, PubMed, OVID, Cochrane で 1985 年 1 月 1 日より 2014 年 3 月 31 日までの 600 研究から inclusion criteria を満たす 36 研究を選んでまとめられたものです。

著者の名が WanpenVongpatanasin という変わった名前なのでご出身を調べたところタイ出身でバンコクの名門チュラロンコン大学病院でトレーニングを受けた後、渡米したドクターのようです。

数年前、長男が友人と二人でタイに行き現地でママチャリを買ってバンコクからシンガポールまで自転車旅行して来ました。途中で自転車が壊れペダルが外れたのですが現地の方が寄ってたかってただで修理してくれとてもやさしかったと感激していました。

ただ現地のトイレに紙がなく、トイレ内には強い水圧のホースがあるだけで、どうやって後始末をするのか最後までわからず、おしりを拭くことができないので犬のようにおしりを振りながら出てきたとのこと。

抵抗性高血圧の JNC7 (Joint National Committee) の定義は「利尿剤を含む 3 種類以上の降圧剤で 140/90 未満にならない高血圧」、AHA (American Heart Association) の定義は「最低 3 種の降圧剤でコントロールできない、或いは最低 4 種類でコントロールできる高血圧」です。

この抵抗性高血圧総説の最大のポイントは以下の 13 点です。

- Nonadherence (内服してない) を否定せよ!
- 白衣高血圧、睡眠時無呼吸 (CPAP を行う) を否定せよ。
- K 低値は? アルドステロンとレニン測定し Primary aldosteronism 否定せよ。
- ARR (アルドステロン・レニン比) > 200 かつアルドステロン > 150 で疑う。
- 降圧剤継続のまま検査するなら ARR > 690 で Primary aldosteronism 疑う。
- 腎動脈狭窄に対するステントの効果はない。
- 他に pheochromocytoma、Cushing、thyrotoxicosis、経口避妊薬、大量飲酒否定!

- ・塩分摂取を減らし有酸素運動(散歩、ジョギング1日 30分)せよ。
- ・高血圧 3 剤で効なければ第 1 選択は利尿剤(chlorthalidon かナトリックス)。
- ・だめなら ACEI+CCB または ARB+CCB を併用、心血管リスク下がる。
- ・ACEI と ARB は併用するな！失神、腎不全増加する！
- ・第 4 選択はアルダクトン(左室肥大急速に退縮する)かセララ。
- ・第 5 選択は B ブロッカー。

1. Nonadherence の多さ

この総説を読んで大変驚いたのは nonadherence(薬をキチっと内服していないこと)の多さでした。抵抗性高血圧患者の 8 から 40%は nonadherence だということです。

Nonadherence のリサーチ用に患者さんが薬箱を開けるとタイムカードみたいに日時が記録される電子ピルボックスというのがあり、本人の内服自己申告はピルボックスで確認すると 80%も過大評価になるとのことです。

Adherence の確認は一般的には自己申告、錠剤数、再処方率で行います。

たまげたのは米国では降圧剤の血清濃度測定が医療保険でカバーされており、血清濃度を調べると nonadherence は何と 50 から 60%だということです！！

ちゃんと薬を飲んでいるのは実に 2 人に 1 人しかいないというわけです。

「自己申告は信じるな、患者を見たら薬を飲んでないと思え」というのです。

Nonadherence と言えば小生の義父がクモ膜下出血を起こし脳外科外来でデパケンをもらっていました。外来で「薬はまだありますか？」と聞かれ、ついうっかり正直に「あーる、ある。馬にくれるほどある。」と答えてひどく怒られました。

義母に「余分なことを言わないで！」としかられていました。

患者が内服しない原因は薬の副作用、複雑な内服法、経済的負担、認知症などによります。

ですからできるだけ安い薬にし、また数を減らし内服法を簡単にすることが重要です。

小生は老人では極力朝 1 回の内服で済むようにしております。どうせたくさん薬を出したところで半数の患者は飲まないのです。

4 剤以上の polypharmacy では眠剤でなくとも転倒リスクが増加しますので極力 4 剤以上にならぬよう努力が必要です。

2. 白衣高血圧

また白衣高血圧、すなわち診察室で高血圧なのに家庭血圧あるいは 24 時間血圧が正常なことはよくあることです。白衣高血圧の定義は診察室血圧 (office BP) 140/90 以上、24 時間血圧 130/80 以下であることです。降圧薬 3 剤内服してもなお高血圧患者の 30%位までは白衣高血圧といわれます。知り合いの診療所医師は緊張させないために白衣は着ません。

なお、英国では感染予防の為、医師の長袖の白衣、ネクタイ(洗わないので不潔)や指輪着用は禁止されたと聞きました。

以前、小生、隣町のガソリンスタンドで「あの一、警察の方でしたっけ？」と聞かれたことがありました。きっと、「どこか緊張する所で見た顔だ」と思ったのでしょう。

小心者の小生もパトカーや警察官を見ると未だに緊張します。

次男も、小さい頃はパトカーを見る度に身を隠しておりました。3, 4歳の頃は「やまんばに聞いてみる」と次男に言うだけですべて白状し、親としてはやまんばにお歳暮を贈りたいくらいでした。

白衣高血圧は抵抗性高血圧に比し心血管合併症は少なく良好コントロール群と同等です。

しかしながら正常者に比べれば白衣高血圧の予後は不良なのだそうです。

なお白衣高血圧の20-25%は3剤以上内服しても3-6カ月で抵抗性高血圧に移行します。

ですから「白衣高血圧の4分の1は抵抗性高血圧に移行する可能性がある」ことを念頭におくべきです。

抵抗性高血圧は心血管疾患、感情的ストレスが多くその原因は多因子で高齢、肥満、腎障害、糖尿病があります。抵抗性高血圧は一般に全身血管抵抗が高く、心拍出量に比し血漿量が多いのだそうです。また抵抗性高血圧の多くでアルドステロン値がやや高くレニンが抑制されてることが多いとのこと。

3. ライフスタイルへの介入

ライフスタイルへの介入ですが、米国の平均食塩消費量は1日8.5gだそうで、意外に塩分を取っているんだなと驚きました。欧米ではもっと少ないと思ってました。

ポテトチップ食べながらテレビ見たりしてれば当然かもしれません。

厚労省の下記のサイトによると日本人の食塩摂取は1日11から12gだそうです。

このサイトで驚いたのは梅干し1つで2g、味噌ラーメンか天ぷらそば1杯で6gにもなるという点です。

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/seikatu/kouketuatu/meal.html>

(厚労省、高血圧を防ぐ食事)

軽症高血圧患者では食塩1日1.7gまでの制限で外来血圧は5/3mmHg低下し、抵抗性高血圧で利尿剤を含む3剤内服患者では食塩1日1.1gまで制限すると24時間血圧は23/9mmHg低下するとのこと。

しかしこんなに減塩したら食事がちっとも楽しくないよなと思いました。

高血圧の食事療法については2010年のNEJMに総説があり素晴らしくまとまっており下記の当西伊豆病院ホームページにまとめてありますので是非ご覧ください。

そのNEJM総説では地中海式食事を勧めており要点は次の3点です。

- ・果物、野菜、低脂肪乳製品、玄米、全粒粉(茶色のパン)、鶏肉、魚、豆、ナッツ、植物油(特にオリーブ油)をとれ!
- ・減らすべきは赤い肉(red meat)、バター、ラード、菓子、砂糖入り飲料!
- ・赤ワインを1, 2杯(白ワインではない)飲もう。

http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h22/conference-22_01.pdf

(高血圧の食事療法, Dietary Therapy in Hypertension ,

Clinical Therapeutics, NEJM, June 3, 2010)

一方、運動はガイドラインによると高血圧患者には1週間の大半で1日最低30分の有酸素運動(散歩、ジョギング)を推奨です。抵抗性高血圧でトレッドミル週3回、2から3カ月で6/3mmHg低下します。抵抗性高血圧患者であっても有酸素運動をすべきだというのはちょっと驚きでした。

小生、血圧低いけど週3回位1時間歩いています。

隣町の漁港から美しい川沿いに歩くのですが、四季折々花が楽しみ最高です。

こんな贅沢な散歩道を楽しめるなんて田舎で仕事していなければ不可能です。

4. Primary Aldosteronism

Primary aldosteronism は高血圧患者の5から10%、抵抗性高血圧の7から20%に見られ意外に多いようです。

低カリウム血症であることはヒントになりますが必ず低カリウムとは限りません。

Primary aldosteronism を疑ったら血漿レニン活性、血清アルドステロンを計測しますが計測時、ミネラルコルチコイド受容体拮抗剤(アルドステロン、セララなど)、レニン拮抗剤(ACEI、ARB)ループ利尿剤は6週中止してから行います。

評価中はCa拮抗剤, hydralazine, α -blocker などを使用せよとのこと。

しかし降圧剤を6週も変更するのはなかなか難しいですから何か方法はないだろうか、小生ネットを調べてみました。

www.pariet.jp/helpful/vol57/no590/sp10.html

(原発性アルドステロン症のスクリーニング検査)

上記サイトによりますとスクリーニングで重要なのは血漿アルドステロン(PAC:pg/ml)を血漿レニン活性(PRA:ng/ml/h)で割ったアルドステロン・レニン比(ARR)です。

なおこれら採血は30分安静臥位または15分安静座位後に行います。

ARR > 200 の時 Primary aldosteronism を疑います。

しかしこのARRはレニン値に非常に左右されやすくPAC正常でもPRAが小さい為にARR > 200になってしまうことがあるのだそうです。Primary aldosteronism で血漿アルドステロン値(PAC)正常のことは少ないのでPAC > 150pg/ml の条件をつけることが望ましいそうです。

また降圧剤を中止しなくてもARR > 690であれば80%以上の確率でprimary aldosteronismを診断できるそうですので、小生はこのやりかたで行こうと思いました。

つまり降圧剤を中止せずに血漿アルドステロンと血漿レニンを測定し、アルドステロン > 150pg/ml でかつアルドステロン・レニン比(ARR) > 690ならPrimary Aldosteronismを疑うわけ。

なお注意すべきはPACは以前はng/dlで表示することが多く、現在のpg/mlではその10倍表示にする点です。

この総説の症例でもng/dlで表示されています。

JAMA 総説によると血清アルドステロン高値(15ng/dl 以上つまり 150pg/ml)でレニン抑制されている時、生食静注抑制試験を行います。国内では 3 つの確認試験、即ちカプトプリル負荷試験、フロセミド立位負荷試験、生理食塩水負荷試験の 3 つのうち 2 つを行うことになっていますがこの JAMA の症例では生理食塩水負荷試験かその他のテストを行うと書いてありました。

生食静注抑制試験は利尿剤、ACEI、ARB を 4 から 6 週中止、K は 4.0mEq/L に近づけてから行えとのこと(低 K は副腎のアルドステロン放出を阻害する)。

生食静注抑制試験は 4 時間でなんと 2L 生食を負荷してアルドステロン産生が抑制されるか否かを見ます。

この試験で aldosterone10ng/dl 以上の時、副腎静脈サンプリングを行います。

CT、MRI のみでは副腎の片側肥大とアルドステロン産生腺腫を区別できないのだそうです。

アルドステロン過剰産生では spironolactone(アルダクトン)か eplerenone(セララ)を用います。

腺腫の場合、摘出手術により高血圧は 50 から 60%で治癒します。

この JAMA 総説には、冒頭症例として Primary Aldosteronism の症例提示があります。

大変、具体的でどのようにすればよいかよくわかりますのでご覧下さい。

【症例提示】

70 歳男性、stage3 の CKD と高脂血症、抵抗性高血圧にて紹介。39 歳で高血圧診断、5、6 年前までは良好コントロールだった。当初 telmisartan(ARB, ミカルディス)、hydrochlorothiazide (ニュートライド)、atenolol (β ブロッカー、テノーミン)を処方されていたが最大量まで増量しても収縮期血圧は 185 から 210、拡張期血圧 90 から 100 だった。Aliskiren (レニン阻害薬、レジレス)投与されたが効果なし。Amlodipine も追加したが下肢浮腫のため中止。

次に valsartan(ARB,ディオバン)160 mg、eplerenone(K 保持性利尿薬、セララ)50mg、carvedilol(アーチスト)25mg、hydralazine(血管拡張薬、アプレゾリン)300mg、clonidine(中枢性交感神経抑制、カタプレス)0.2mg、bumetanide (ループ利尿薬、ルネトロン)をだしたが家庭血圧は 180/90 以上だった。

NSAID やハーブなどは使用していない。不眠やいびきをかくようなことはない。

2006 年に腎血管造影を行ったが狭窄はない。薬はキチッと飲んでいる。

診察では

BP210/92, P58、立位で BP201/91,P54。四肢の脈は良く触れ腹水、頸静脈怒張なし。

両足関節に軽度浮腫あり。血清 K3.5mEq/L、推定 GFR48ml/min/1.73 m²(正常値>90)。

K 低値から primary aldosteronism が疑われたため、検査前に薬剤の調整が行われた。

レニン、アルドステロンを乱すような薬剤を中止した。即ち、eplerenone (K 保持性利尿薬、セララ)、valsartan(ARB,ディオバン)、bumetanide(ループ利尿薬、ルネトロン)を 6 週間中止した。

血清アルドステロン値は 52ng/dl (520pg/ml です)(正常<16ng/dl)と高値で血清レニン活性は血清 1ng/ml/hr (正常 2.9-10.8)に抑制されていた。生食静注抑制試験では塩分負荷にも関わらず 26ng/dl と高値であった。

腹部 CT で径 8 から 10mm の良性副腎腫瘍が見つかった。副腎静脈サンプリングで右副腎でアルドステロン産生は高値で右副腎摘出がおこなわれ血圧は大幅に改善した。術後は降圧剤 2 種類で血圧は 140/90 未満であった。

5. 睡眠時無呼吸 (Obstructive sleep apnea)

高血圧の 5 から 10%で二次性高血圧があり睡眠時無呼吸は高血圧患者の 30 から 40%にありますが抵抗性高血圧の 60 から 70%にあるそうです。そんなに多いとは思ってもみませんでした。睡眠時無呼吸で抵抗性高血圧の場合、CPAP で血圧は 3 から 5mmHg 低下します。CPAP をキチンと忠実にを行うと 7 から 10mmHg 低下するそうです。

抵抗性高血圧の原因として nonadherence、白衣高血圧、primary aldosteronism、睡眠時無呼吸を否定したあと、必要に応じ pheochromocytoma、Cushing、thyrotoxicosis も調べます。また経口避妊薬、大量飲酒が抵抗性高血圧の原因のことがあるので薬歴は徹底的に聞けとのこと。

6. Renal Artery Stenosis

抵抗性高血圧患者の 2%から 24%に腎動脈狭窄が見られるそうです。

Stent は FDA で承認はされてはいるものの議論が多い(controversial) そうです。

というのも腎動脈狭窄かつ抵抗性高血圧の 947 例で stent が行われたのですがわずか sBP2mmHg しか下がらず心血管機能、腎機能の改善もなかったというのです。

「へっ？」という感じです。ヒアルロン酸内服が一時、変形性膝関節症に効くといわれたのに結局無効という結論になりましたが理論と実践とは随分違うものだなあと思います。

ただ抵抗性高血圧で急速に腎不全が進んでいる時は効果があります。

また fibromuscular dysplasia では revascularization は意味があるそうです。

7. 抵抗性高血圧の初期治療

では抵抗性高血圧の初期治療はどうすればよいのかと言うと、3 剤併用で効果がない時はまず利尿剤 (chlorthalidone) から開始せよとのこと。その理由は書かれていませんでしたが抵抗性高血圧患者 3550 例で利尿剤で 1 年後、改善が見られたそうです。

利尿剤の中でも chlorthalidone(thiazide 様利尿剤、日本国内では販売中止)は hydrochlorothiazide (ニュートライド)の 2 倍強力だそうです。

またメタアナライシスで indapamide(ナトリックス) は hydrochlorothiazide より降圧効果が高かったそうです。

当西伊豆病院ではナトリックスを使用しています。

AHA 推奨利尿薬は chlorthalidone のみです。JNC8 (Joint National Committee) では薬品名を指定していません。

8. ACEI と CCB

抵抗性高血圧は利尿剤を最大限使用したあと ACEI と CCB の併用を行うと良いそうです。このコンビネーションは ACEI+thiazide よりも心血管リスクを下げるに有効とのこと。利尿剤を含む 3 剤で効果がない時に ARB+CCB でも 6 割以上で有効だったそうです。

ACEI 最大量に ARB 追加しても血圧低下はわずかなのだそうで、ハイリスク DM で telmisartan (ARB, ミカルディス) と ramipril (ACEI: ラミプレス) 併用は利点がなく失神、腎不全が増加するそうです。そう言えば JNC8 (Joint National Committee) も ACEI と ARB 併用を禁止しました。

Aliskiren (レニン阻害剤、ラジレス) 追加はプラセボに比し効果はありません。Aliskiren を ACEI、ARB と併用すると高 K、腎不全、脳卒中が増加したそうです。

9. Mineral corticoid receptor antagonist、 α -ブロッカー、 β -ブロッカー

次に Mineralcorticoid Receptor Antagonist、つまりアルダクトンやセララです。

第 4 選択として spironolactone (アルダクトン) 25mg/日 で sBP はプラセボより 10mmHg 低下したそうです。

(ASPIRANT: Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension)

抵抗性高血圧では Spironolactone により左室肥大は急速に退縮するそうです。

Eplerenone (抗アンドロゲン作用のないミネラルコルチコイド受容体拮抗剤、セララ) 50 mg を第 4 剤として使用しても血圧は 10mmHg 低下したそうです。

血清アルドステロン値が正常でも spironolactone と eplerenone は効果があるそうです。

α -blocker (hydralazine, アプレゾリン) はレニンやアルドステロンに影響しないのでアルドステロンの検査をするとき使用できます。

また Spironolactone の代用として α -blocker を使えます。

抵抗性高血圧の第 5 選択は β blocker ですが心不全、心筋梗塞既往のないことに注意が必要です。

β blocker+thiazide の心血管保護作用は CCB+ACEI+ARB+thiazide に劣るとのことです。

10. Device therapy

頸動脈洞電気刺激装置による交感神経ブロックで血圧は 54% 低下しましたが何らかの原因で装置が停止した患者でも 46% で低下したそうでその効果は不明です。

カテによる腎血管周囲神経 abrasion は効果はなかったそうで、抵抗性高血圧に対し device therapy は効果はありません。

というわけで device therapy に効果はありません。

JAMA「抵抗性高血圧」の要点は以下の 74 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

JAMA「抵抗性高血圧」要点

1. 抵抗性高血圧は降圧剤 3 種類以上でコントロールできない高血圧
2. JNC7 の定義「利尿剤を含む 3 種類以上の降圧剤で 140/90 未満にならぬ高血圧」
3. AHA の定義「最低 3 種降圧剤でコントロールできぬ或いは最低 4 種でコントロールできる高血圧」
4. 2005-2008 で JNC7 の定義で高血圧患者の 13%、AHA の定義で 21%であった。
5. 抵抗性高血圧は心血管疾患、感情的ストレスが多い。

6. 原因は多因子で高齢、肥満、腎障害、糖尿病がある。
7. 抵抗性高血圧は一般に全身血管抵抗が高く、心拍出量に比し血漿量が多い。
8. 多くでアルドステロン値がやや高くレニン抑制されてることが多い。
9. Nonadherence(薬剤を内服していない)、白衣高血圧を除外せよ。
10. 診察室で高血圧で家庭血圧あるいは 24 時間血圧正常はよくある。

11. 白衣高血圧の定義は診察室 (office BP) 140/90 以上、24 時間血圧 130/80 以下
12. 3 剤でなお高血圧の患者の 30%位までは白衣高血圧と言われる。
13. 白衣高血圧は抵抗性高血圧に比し心血管合併症は少なく良好コントロール群と同等。
14. 白衣高血圧は正常者に比べれば予後は不良。
15. 白衣高血圧の 20-25%は 3 剤以上内服しても抵抗性高血圧に 3-6 カ月で移行。

16. Nonadherence は偽性高血圧のもう一つの原因。
17. Adherence の確認は自己申告、錠剤数、再処方率で行う。
18. 自己申告は電子モニターやピルボックスに比し 80%過大評価している。
19. 錠剤数のカウントは電子ピルボックスに比し 50-70%の正確性しかない。
20. 抵抗性高血圧患者の 8 から 40%は nonadherence と推定。

21. 血清濃度でのモニタリングでは nonadherence は 50 から 60%。
22. 電子ピルボックスはリサーチでしか使われてない。
23. 降圧剤血清濃度測定のコストは多くの医療保険でカバーされており疑わしい時は測れ。
24. Nonadherence の原因は薬の副作用、複雑な内服法、経済的負担、認知症など。
25. 軽症高血圧患者で食塩 1 日 1.7gまでの制限で外来血圧は 5/3mmHg 低下する。

26. 利尿剤を含む 3 剤内服患者で食塩 1 日 1.1gまで制限で 23/9mmHg 低下する。
27. 米国の平均食塩消費量は 1 日 8.5g。
28. ガイドラインでは高血圧患者は 1 週間の大半で 1 日最低 30 分の有酸素運動推奨。
29. 抵抗性高血圧でトレッドミル週 3 回、2 から 3 カ月で 6/3mmHg 低下。
30. 高血圧の 5 から 10%で二次性高血圧がある。

31. 睡眠時無呼吸は高血圧患者の 30 から 40%、抵抗性高血圧の 60 から 70%にある。
32. Primary aldosteronism は高血圧患者の 5 から 10%、抵抗性高血圧の 7 から 20%。
33. Primary aldosteronism では血漿レニン活性、血清アルドステロンを計測。
34. 計測時、ミネラルコルチコイド受容体拮抗剤、レニン拮抗剤、利尿剤は中止すべき。
35. 生食静注抑制試験は 4h で 2L 生食を負荷してアルドステロン産生抑制を見る。

36. 生食静注抑制試験は利尿剤、ACEI、ARB を 4 から 6 週中止、K は 4.0mEq/L に近づけてから行う（低 K は副腎のアルドステロン放出を阻害する）。
37. 評価中は CCB, hydralazine, α -blocker などを使用。
38. 血清アルドステロン高値 (15ng/dl 以上) でレニン抑制時、生食静注抑制試験を行う。
39. 生食静注で aldosterone10ng/dl 以上の時、副腎静脈サンプリングを行う。
40. CT、MRI のみでは副腎の片側肥大とアルドステロン産生腺腫を区別できない。

41. アルドステロン過剰産生では spironolactone (アルダクトン) か eplerenone (セララ) を用いる。
42. 腺腫の場合、摘出により高血圧は 50 から 60% で治癒する。
43. 睡眠時無呼吸で抵抗性高血圧の場合、CPAP で血圧は 3 から 5mmHg 低下する。
44. CPAP をキチと行うと 7 から 10mmHg 低下する。
45. 必要に応じ pheochromocytoma、Cushing、thyrotoxicosis も調べる。

46. 経口避妊薬、大量飲酒が抵抗性高血圧の原因のことがあり薬歴は徹底的に聞け。
47. 抵抗性高血圧患者の 2 から 24% に腎動脈狭窄が見られる。
48. Stent は FDA で承認はされているが議論が多い (controversial)。
49. 腎動脈狭窄かつ抵抗性高血圧の 947 例で stent で sBP2mmHg しか下がらず。
50. stent で心血管機能、腎機能改善もなかった。

51. stent は抵抗性高血圧で急速に腎不全が進んでいる時は効果あり。
52. fibromuscular dysplasia では stent は意味がある。
53. 3 剤併用で効果がない時まず利尿剤 (chlorthalidone) から開始。
54. 抵抗性高血圧患者 3550 例で利尿剤で 1 年後、改善が見られた。
55. chlorthalidone (thiazide 様利尿剤) は hydrochlorothiazide の 2 倍強力。

56. メタアナライシスで indapamide (ナトリックス) は hydrochlorothiazide より降圧効果あり。
57. AHA 推奨利尿薬は chlorthalidone のみ。JNC8 では薬品名を特定していない。
58. 利尿剤を最大限使用したあと ACEI と CCB の併用を行う。
59. このコンビネーションは ACEI+thiazide よりも心血管リスクを下げるに有効。
60. 利尿剤を含む 3 剤で効果ない時 ARB+CCB も 6 割以上で有効。

61. 第4選択として spironolactone 25mg/日で sBP はプラセボより 10mmHg 低下。
62. 抵抗性高血圧で Spironolactone により左室肥大は急速に退縮する。
63. Eplerenone(セララ)50 mgを第4剤として使用すると血圧は 10mmHg 低下した。
64. 血清アルドステロン値が正常でも spironolactone と eplerenone は効果がある。
65. α -blocker はレニンやアルドステロンに影響せずアルドステロンの検査をするとき使用できる。

66. Spironolactone の代用として α -blocker を使える。
67. ACEI 最大量に ARB 追加しても血圧低下はわずかである。
68. ハイリスク DM でミカルディス(ARB)とラミプレス(ACEI)併用は利点なく失神、腎不全増加。
69. Aliskiren(レニン阻害剤)追加はプラセボに比し効果はない。
70. Aliskiren を ACEI、ARB と併用すると高 K、腎不全、脳卒中が増加した。

71. 第5選択は β blocker だが心不全、心筋梗塞既往のないことに注意。
72. β blocker+thiazide の心血管保護作用は CCB+ACEI+ARB+thiazide に劣る。
73. 頸動脈刺激装置で血圧 54%低下、しかし装置停止患者も 46%で低下した。
74. カテによる腎血管周囲神経 abrasion は効果はなかった。