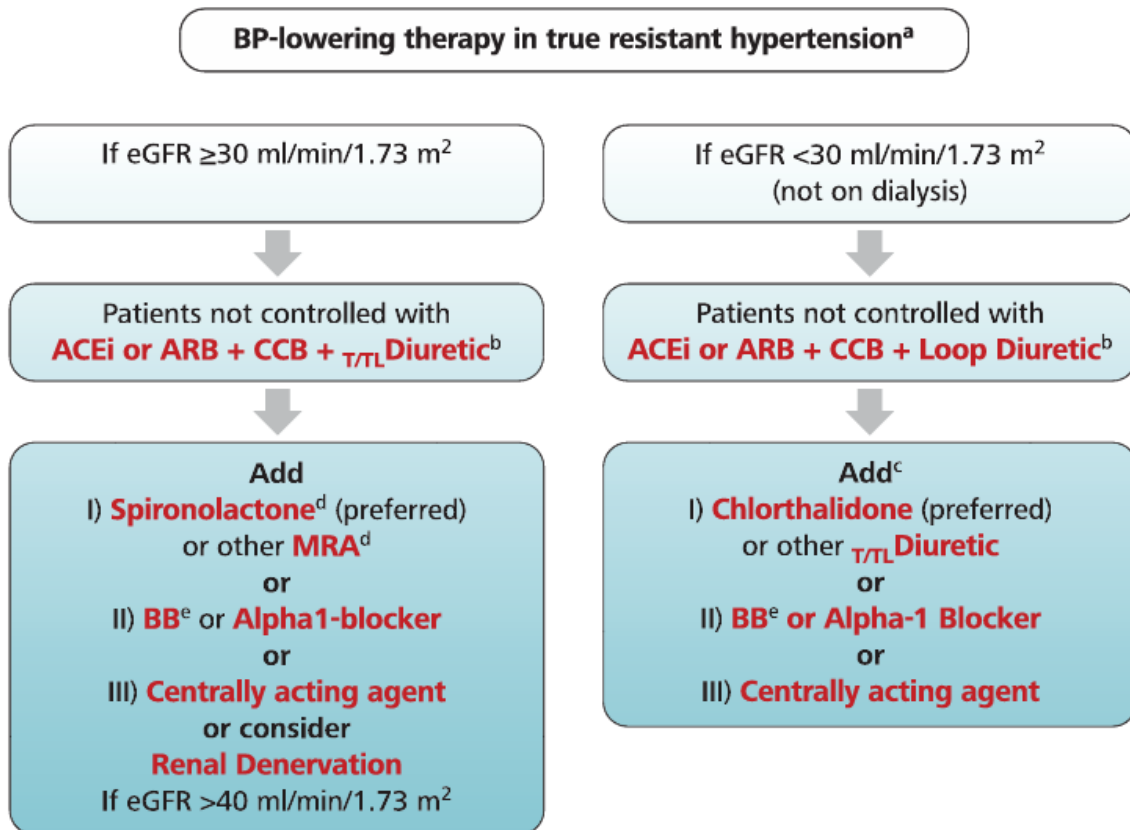




Δύσκολα ρυθμιζόμενη - ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση Difficult-to-control – resistant hypertension



Εικόνα: Στρατηγική μείωσης της αρτηριακής πίεσης στην αληθή ανθεκτική υπέρταση ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.

Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsoufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járαι Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: J Hypertens. 2024 Jan 1;42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621. PMID: 37345492.



Τι είναι η αρτηριακή υπέρταση;

Η αρτηριακή υπέρταση είναι η αυξημένη πίεση του αίματος στο εσωτερικό του τοιχώματος των αρτηριών του σώματος. Η αρτηριακή πίεση εκφράζεται με δύο αριθμούς. Ο μεγαλύτερος αριθμός, που είναι η «συστολική» πίεση, αφορά την πίεση όταν η καρδιά συστέλλεται και ωθεί το αίμα στις αρτηρίες. Ο δεύτερος, δηλαδή η «διαστολική» πίεση, αντικατοπτρίζει την πίεση όταν η καρδιά χαλαρώνει μεταξύ των παλμών. Η αρτηριακή υπέρταση ορίζεται από επαναλαμβανόμενες τιμές συστολικής πίεσης ιατρείου ≥ 140 mmHg ή/και διαστολικής πίεσης ιατρείου ≥ 90 mmHg, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την Υπέρταση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (ESH) του 2023 και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) του 2024.

Ποια τα αίτια της αρτηριακής υπέρτασης;

Στο 95% των περιπτώσεων αρτηριακής υπέρτασης, δεν αναγνωρίζεται σαφές αίτιο και ονομάζεται πρωτοπαθής ή ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση. Η ιδιοπαθής υπέρταση οφείλεται στην πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς και στη γήρανση του οργανισμού. Δευτεροπαθής υπέρταση, δηλαδή αυξημένη αρτηριακή πίεση από συγκεκριμένα αίτια, ανευρίσκεται στο 5% των περιπτώσεων. Τα συνηθέστερα αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι η νεφροπαρεγχυματική νόσος, η νεφραγγειακή υπέρταση, ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός, το φαιοχρωμοκύτωμα, το σύνδρομο Cushing και η στένωση του ισθμού της αορτής, για τα οποία γίνεται έλεγχος σε ασθενείς βάσει της ηλικίας και του ιστορικού τους.

Τι είναι η ανθεκτική – δύσκολα ρυθμιζόμενη υπέρταση;

Η αρτηριακή υπέρταση ορίζεται ως ανθεκτική, όταν η αρτηριακή πίεση ιατρείου παραμένει $\geq 140/90$ mmHg, παρά την εφαρμογή κατάλληλων υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και παρά τη θεραπεία με τη βέλτιστη ή την καλύτερα ανεκτή δόση τριών ή περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων (θειαζιδικό διουρητικό, αναστολέας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και αναστολέας διαύλων ασβεστίου).

Οι αυξημένες τιμές ιατρείου θα πρέπει να επιβεβαιώνονται με μετρήσεις πίεσης εκτός ιατρείου, όπως με τοποθέτηση 24ωρης περιπατητικής καταγραφής αρτηριακής πίεσης ($\geq 130/80$ mmHg). Για την αληθώς ανθεκτική υπέρταση, πρέπει να αποκλειστεί η ύπαρξη αιτιών δευτεροπαθούς υπέρτασης, καθώς και η πιθανότητα πλημμελούς συμμόρφωσης του ασθενούς με τη φαρμακευτική αγωγή. Σε αντίθετη περίπτωση, η ανθεκτική υπέρταση είναι φαινομενική και ονομάζεται ψευδο-ανθεκτική υπέρταση.

Στην κλινική πράξη είναι πολλές φορές δύσκολη η διαφοροδιάγνωση της ανθεκτικής από την ψευδο-ανθεκτική υπέρταση. Αυτά τα περιστατικά εμπίπτουν στο φάσμα της δύσκολα ρυθμιζόμενης υπέρτασης και χρήζουν διερεύνησης και παρακολούθησης σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία στην αντιμετώπιση αυτών πολύπλοκων περιστατικών.



Γιατί μας ενδιαφέρει η ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση;

Η αληθώς ανθεκτική υπέρταση υπολογίζεται ότι αφορά περίπου το 5% του πληθυσμού των ασθενών με υπέρταση. Ωστόσο, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης ποικίλλει ανάλογα με τον πληθυσμό των ασθενών που αξιολογείται (π.χ. ανάλογα το κλινικό περιβάλλον, τον αποκλεισμό ή όχι των ασθενών με ελλειπή συμμόρφωση στη θεραπεία, τη μέθοδο μέτρησης της αρτηριακής πίεσης) και κυμαίνεται στο 10-20 %. Επίσης, η ανθεκτική υπέρταση απαντάται συχνότερα σε άτομα μεγάλης ηλικίας, με παχυσαρκία, διαβήτη και χρόνια νεφρική νόσο.

Αν και συχνά η αληθώς ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση είναι σιωπηλή, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες σε ποικίλα όργανα, όπως η καρδιά, ο εγκέφαλος, οι νεφροί και οι οφθαλμοί. Συγκεκριμένα, είναι ένας από τους κύριους παράγοντες εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, καρδιακής ανεπάρκειας, χρόνιας νεφρικής νόσου και αγγειακής άνοιας. Έτσι, η έγκαιρη διάγνωση, αντιμετώπιση και τακτική παρακολούθηση είναι εξαιρετικά σημαντικές.

Ποια είναι τα αίτια της ανθεκτικής αρτηριακής υπέρτασης;

Στα αίτια της ψευδο-ανθεκτικής υπέρτασης, ανήκουν η πλημμελής συμμόρφωση στη θεραπεία, το φαινόμενο λευκής μπλούζας, η λανθασμένη μέθοδος μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, η έντονη ασβεστοποίηση της βραχιόνιας αρτηρίας (φαινόμενο Osler), καθώς και η αδράνεια του κλινικού ιατρού (όπως ανεπαρκείς δόσεις ή/και μη κατάλληλοι συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων).

Η αληθώς ανθεκτική υπέρταση μπορεί να σχετίζεται με τον τρόπο ζωής, όπως με την απουσία τακτικής σωματικής άσκησης, την υπερβολική ημερήσια πρόσληψη νατρίου, την αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και τη χρήση φαρμάκων και ουσιών που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (όπως είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τα γλυκοκορτικοστεροειδή).

Διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς με ανθεκτική υπέρταση

Η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει αρχικά τον αποκλεισμό της ψευδο-ανθεκτικής υπέρτασης, για τον οποίο απαιτείται:

- (i) η ανεύρεση αυξημένων τιμών πίεσης σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή ($\geq 130/80$ mmHg)
- (ii) ο αποκλεισμός μίας πηγής αυξημένης αρτηριακής πίεσης που σχετίζεται με ανακριβείς μετρήσεις (πχ ασβεστοποίηση της βραχιόνιας αρτηρίας)
- (iii) ο αποκλεισμός κάποιας αιτίας δευτεροπαθούς αρτηριακής υπέρτασης
- (iv) ο αποκλεισμός ύπαρξης πλημμελούς συμμόρφωσης με τη φαρμακευτική αγωγή.

Μετά την επιβεβαίωση της αληθώς ανθεκτικής υπέρτασης, πρέπει να ακολουθήσει η λήψη αναλυτικού ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, η διενέργεια εκτενούς κλινικής εξέτασης, ηλεκτροκαρδιογραφήματος 12 απαγωγών, αιματολογικών εξετάσεων [αιμοσφαιρίνη και/ή αιματοκρίτης, γλυκόζη αίματος νηστείας, λιπιδία αίματος (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια), κάλιο και νάτριο αίματος, ουρικό οξύ,



κρεατινίνη αίματος, ασβέστιο], εξετάσεων ούρων (γενική εξέταση ούρων και λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων), καθώς και καρδιαγγειακής απεικόνισης για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την εύρεση πιθανών βλαβών σε όργανα στόχους του ασθενούς. Στο πλαίσιο αυτό, προτείνεται επίσης η μέτρηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του σφυροβραχιόνιου δείκτη, η μέτρηση σκορ ασβεστίου στεφανιαίων αρτηριών, καθώς και η διενέργεια τρίπλεξ καρωτίδων, υπέρηχου κοιλιακής αορτής, υπέρηχου νεφρών και βυθοσκόπησης.

Ποια είναι η αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης;

Η αντιμετώπιση της αληθώς ανθεκτικής υπέρτασης περιλαμβάνει:

- (i) αλλαγές στον τρόπο ζωής (όπως μείωση της πρόσληψης νατρίου και αλκοόλ, τακτική σωματική άσκηση, απώλεια βάρους σε ασθενείς με παχυσαρκία),
- (ii) διακοπή των φαρμάκων και ουσιών που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση,
- (iii) αύξηση των δόσεων της τρέχουσας θεραπείας και επιλογή ενός απλούστερου θεραπευτικού σχήματος,
- (iv) διαδοχική προσθήκη αντιυπερτασικών φαρμάκων στην υπάρχουσα τριπλή θεραπεία. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, προτιμώνται η σπιρονολακτόνη ή κάποιος άλλος ανταγωνιστής υποδοχέων αλδοστερόνης. Σε περίπτωση που αντενδείκνυνται ή δεν είναι καλώς ανεκτά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κάποιο β -blocker ή $\alpha 1$ -blocker ή κεντρικώς δρών αντιυπερτασικό φάρμακο. Επιπλέον, η συμπαθητική νεφρική απονεύρωση προτείνεται σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση βάσει των τελευταίων κατευθυντήριων οδηγιών για την Υπέρταση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (ESH) του 2023 και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) του 2024.

Δεδομένης της ανάγκης για πολλαπλά και σύνθετα φαρμακευτικά θεραπευτικά σχήματα, καθώς και των πιθανών πολλαπλών συννοσηροτήτων στους ασθενείς με αληθή ανθεκτική υπέρταση, προτείνεται η παραπομπή των ασθενών αυτών σε εξειδικευμένα για την υπέρταση κέντρα, προκειμένου να γίνει η απαραίτητη διερεύνηση και κατάλληλη αντιμετώπιση.

Συμπεράσματα

Η ανθεκτική υπέρταση, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης παρά τη λήψη τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων (εκ των οποίων το ένα είναι διουρητικό), αφορά ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση και σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Για τη διάγνωση της αληθώς ανθεκτικής υπέρτασης απαιτείται ο αποκλεισμός της ψευδο-ανθεκτικής υπέρτασης, ενώ έπειτα είναι ζωτικής σημασίας η αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και η αναζήτηση πιθανών βλαβών σε όργανα στόχους του ασθενούς. Για την αντιμετώπισή της, απαιτούνται η αλλαγή του τρόπου ζωής και η εντατικοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής, ενώ πλέον ενδείκνυνται και θεραπείες βάσει συσκευών (όπως η συμπαθητική νεφρική απονεύρωση).



What is arterial hypertension?

Hypertension is the increased pressure of blood inside the walls of the arteries of the body. Blood pressure is expressed with two numbers. The higher number, the “systolic” pressure, refers to the pressure when the heart contracts and pushes blood into the arteries. The second number, the “diastolic” pressure, reflects the pressure when the heart relaxes between beats. Hypertension is defined as repeated office systolic blood pressure values ≥ 140 mmHg and/or office diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, according to the 2023 European Society of Hypertension (ESH) and 2024 European Society of Cardiology (ESC) guidelines on hypertension.

What are the causes of arterial hypertension?

In 95% of cases of arterial hypertension, no cause is identified, and this is called primary or idiopathic arterial hypertension. Idiopathic hypertension is caused by the complex interaction between genetic and environmental factors, as well as the process of aging. Secondary hypertension, which is elevated blood pressure due to specific causes, is found in 5% of hypertension cases. The most common causes of secondary hypertension are renal parenchymal disease, renovascular hypertension, primary aldosteronism, pheochromocytoma, Cushing's syndrome and coarctation of aorta, for which patients are tested based on their age and history.

What is difficult-to-control – resistant hypertension?

Hypertension is defined as resistant when the office blood pressure remains $\geq 140/90$ mmHg, despite the implementation of appropriate dietary measures and despite treatment with the optimal or best tolerated doses of three or more antihypertensive drugs (thiazide diuretic, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor and calcium channel blocker).

Elevated office values should be confirmed by out-of-office blood pressure measurements, such as by 24-hour ambulatory blood pressure monitor ($\geq 130/80$ mmHg).

For true resistant hypertension, the existence of secondary causes of hypertension must be excluded, as well as the possibility of poor patient compliance with medication. Otherwise, resistant hypertension is apparent and is called pseudo-resistant hypertension.

In clinical practice, it is often difficult to differentiate true resistant from pseudo-resistant hypertension. These cases fall within the spectrum of difficult-to-control hypertension and require investigation and monitoring in specialized centers with experience in treating these complex cases.

Why are the diagnosis and treatment of resistant hypertension important?

True resistant hypertension is estimated to affect approximately 5% of the hypertensive population. However, the prevalence of resistant hypertension varies depending on the patient



population being evaluated (e.g. on the clinical setting, exclusion or not of patients with poor adherence to treatment, blood pressure measurement method) and ranges from 10-20%.

Also, resistant hypertension is more frequently found in older people, with obesity, diabetes, and chronic kidney disease.

Although true resistant hypertension is often silent, it can cause serious damage to various organs, such as the heart, brain, kidneys, and eyes. Specifically, it is one of the main factors in the occurrence of stroke, ischemic heart disease, heart failure, chronic kidney disease and vascular dementia. Thus, early diagnosis, treatment and regular monitoring are extremely important.

What are the causes of resistant hypertension?

Causes of pseudo-resistant hypertension include poor adherence to treatment, white coat effect, incorrect blood pressure measurement method, severe brachial artery calcification (Osler phenomenon), and clinician inertia (such as inadequate doses and/or inappropriate combinations of antihypertensive drugs). True resistant hypertension may be related to lifestyle, such as lack of regular physical exercise, excessive daily sodium intake, increased alcohol consumption, and the use of drugs and substances that increase blood pressure (such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticosteroids).

Diagnostic approach to the patient with resistant hypertension

The diagnostic approach initially includes the exclusion of pseudo-resistant hypertension, which requires:

- (i) elevated blood pressure values in 24-hour ambulatory recording ($\geq 130/80$ mmHg)
- (ii) the exclusion of a source of elevated blood pressure related to inaccurate measurements (e.g. brachial artery calcification)
- (iii) the exclusion of a cause of secondary arterial hypertension
- (iv) the exclusion of the existence of poor compliance with medication.

After confirmation of true resistant hypertension, a detailed personal and family history should be taken, and an extensive clinical examination, a 12-lead electrocardiogram, blood tests [hemoglobin and/or hematocrit, fasting blood glucose, blood lipids (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides), blood potassium and sodium, uric acid, blood creatinine, calcium], urine tests (general urinalysis and urine albumin/creatinine ratio), as well as cardiovascular imaging should be performed, in order to assess cardiovascular risk and detect possible hypertension-mediated damage to the specific organs. In this context, it is also recommended to measure pulse wave velocity, ankle-brachial index, and coronary artery calcium score, as well as perform carotid triplex, abdominal aortic ultrasound, renal ultrasound, and fundoscopy.



What is the treatment of resistant hypertension?

The treatment of true resistant hypertension includes:

- (i) lifestyle changes (such as reducing sodium and alcohol intake, regular physical exercise, weight loss in obese patients),
- (ii) discontinuation of drugs and substances that increase blood pressure,
- (iii) increasing the doses of the current treatment and choosing a simpler treatment regimen,
- (iv) sequential addition of antihypertensive drugs to the existing triple therapy. Specifically, in patients with $\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$, spironolactone or another mineralocorticoid receptor antagonist is preferred. In cases where they are contraindicated or not well tolerated, a β -blocker or $\alpha 1$ -blocker or a centrally acting antihypertensive drug can be used. In addition, sympathetic renal denervation is recommended in patients with resistant hypertension based on the latest European Society of Hypertension (ESH) 2023 and European Society of Cardiology (ESC) 2024 Hypertension Guidelines.

Given the need for multiple and complex drug treatment regimens, as well as the possible multiple comorbidities in patients with resistant hypertension, it is recommended to refer these patients to specialized hypertension centers for the necessary investigation and appropriate treatment.

Conclusions

Resistant hypertension, which is characterized by elevated values of blood pressure despite taking three antihypertensive drugs (one of which is a diuretic drug), concerns a significant proportion of patients with arterial hypertension and is associated with increased cardiovascular risk. The diagnosis of true resistant hypertension requires the exclusion of pseudo-resistant hypertension, and it is crucial to assess the cardiovascular risk of the patient and search for possible hypertension-mediated damage to the target organs. Lifestyle changes and treatment intensification are required, while device-based therapies (such as sympathetic renal denervation) are now also indicated.