

## 2. Ανθεκτική Υπέρταση

Σταύρος Αντωνόπουλος  
Α' Παθολογική Κλινική, Γζάνειο Γ.Ν.Πειραιά

Ως ανθεκτική υπέρταση ορίζεται η αποτυχία επίτευξης της επιθυμητής αρτηριακής πίεσης-στόχου (<140/90 mmHg στην ανεπίπλεκη υπέρταση ή <130/80 mmHg σε υπέρταση με σακχαρώδη διαβήτη ή με νεφρική δυσλειτουργία, δηλ GFR<60 ml/min ή λευκωματουρία), σε ασθενείς που συμμορφώνονται με τη λήψη πλήρους δοσολογίας ενός κατάλληλου φαρμακευτικού σχήματος τριών ή περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων, το οποίο περιλαμβάνει και ένα διουρητικό [1].

Η επίπτωση της ανθεκτικής υπέρτασης δεν είναι γνωστή, εντούτοις κλινικές μελέτες προτείνουν ότι μπορεί να έχει επίπτωση έως και στο 30% των ατόμων με υψηλή αρτηριακή πίεση. [2]. Σε τέτοιες περιπτώσεις πρέπει να ληφθεί υπόψη η παραπομπή σε έναν ειδικό, ή σε ένα κέντρο υπέρτασης, επειδή η ανθεκτική υπέρταση αναγνωρίζεται να συνδέεται συχνά με υποκλινική βλάβη οργάνων και υψηλό επιπρόσθετο καρδιαγγειακό κίνδυνο [3].

Η πρόγνωση των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση δεν έχει αξιολογηθεί, ωστόσο θεωρείται ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι αυξημένος σε αυτούς τους ασθενείς επειδή συχνά έχουν ιστορικό μακροχρόνιας σοβαρής υπέρτασης επιπλεγμένης με πολλαπλούς άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η άπνοια ύπνου, ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρόνια νεφρική νόσος [4].

Τα αίτια της ανθεκτικής υπέρτασης αναγράφονται στο Πλαίσιο 1. Ένα από τα συχνότερα αίτια της ανθεκτικής υπέρτασης είναι η κακή συμμόρφωση προς τη φαρμακοθεραπεία, ή τα συνιστώμενα μέτρα για αλλαγή του τρόπου ζωής. Σε αυτή την περίπτωση δύο εναλλακτικές λύσεις είναι πιθανές. Μπορεί να βοηθήσει το ενδεχόμενο να γίνει η χορήγηση φαρμάκων υπό στενή ιατρική επίβλεψη, και να ξεκινήσει από την αρχή με μία νέα, απλούστερη αγωγή, ή να κανονισθεί μία σύντομη εισαγωγή σε νοσοκομείο προκειμένου να χορηγηθεί η θεραπεία υπό ιατρική επίβλεψη.

Η παχυσαρκία είναι ένα συχνό χαρακτηριστικό της ανθεκτικής υπέρτασης. Η απώλεια βάρους, αν και δεν έχει επακριβώς εκτιμηθεί σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, έχει σαφή οφέλη στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και τον αριθμό των απαιτούμενων φαρμάκων. Η υψηλή πρόσληψη άλατος μέσω της διατροφής είναι συνήθης στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και περισσότερο έντονη στους αλατο-ευαίσθητους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων, των Αφροαμερικανών και ιδιαίτερα των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Στους ασθενείς με γενικά αυξημένη αρτηριακή πίεση, μείωση του διαιτητικά

προσλαμβανόμενου άλατος μπορεί να μειώσει τη συστολική και τη διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 5-10 και 2-6 mmHg, αντίστοιχα. Οι αφροαμερικανοί και οι ηλικιωμένοι ασθενείς τείνουν να εμφανίζουν μεγαλύτερα οφέλη από τη μείωση του προσλαμβανόμενου άλατος. Αυξημένη πρόσληψη αλκοόλ επίσης σχετίζεται με ανθεκτική υπέρταση.

Επισημαίνεται πως αρκετές κατηγορίες φαρμακευτικών και μη παραγόντων (ΜΣΑΦ, συμπαθητικομμητικά, αποσυμφορητικά, αντισυλληπτικά, κυκλοσπορίνη, ερυθροποιητίνη, κοκαΐνη, αμφεταμίνες, γλυκόριζα) μπορεί να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση και να συμβάλλουν στην εμφάνιση της ανθεκτικής υπέρτασης, αν και αυτές οι επιδράσεις εξαρτώνται σε υψηλό βαθμό από τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς. Φάρμακα που είναι γνωστό πως αυξάνουν την αρτηριακή πίεση, όπως τα ΜΣΑΦ, θα πρέπει να διακόπτονται ή να ελαττώνονται, εάν είναι εφικτό.

Μία επιπλέον, όχι σπάνια, αιτία ανθεκτικής υπέρτασης είναι η άπνοια ύπνου [5], πιθανώς εξαιτίας των μακροχρόνιων επιδράσεων της νυχτερινής υποξίας και της διέγερσης χημειούποδοχέων, όπως επίσης και της στέρησης ύπνου. Οι δυσκολίες στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί επίσης να οφείλονται σε εκτεταμένη καρδιαγγειακή βλάβη. Η υπερφόρτωση όγκου μπορεί να οφείλεται σε εξελισσόμενη νεφρική ανεπάρκεια, υπερβολική κατανάλωση αλατιού, υπεραλδοστερονισμό και συχνότερα ανεπαρκή διουρητική αγωγή.

Τέλος, πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα μίας ψευδούς υπέρτασης, όπως η μεμονωμένη υπέρταση ιατρείου (λευκής μπλούζας) και η μη χρησιμοποίηση μεγάλων περιβραχιονίων σε μεγάλους βραχιόνες (κάτι το οποίο οδηγεί σε υπερεκτίμηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης). Στους ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να αποκλεισθεί η πιθανότητα ψευδοϋπέρτασης, κατάσταση στην οποία ένας μεγάλος βαθμός σκλήρυνσης των μεγάλων αγγείων καθιστά δυσχερή τη συμπίεση του αγγειακού τοιχώματος από ένα εξωτερικό περιβραχιόνιο και οδηγεί σε μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης ψευδώς μεγαλύτερες των αληθών ενδο-αρτηριακών.

Επιπρόσθετα, είναι επιβεβλημένο να αποκλεισθούν τα αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης όπως η νεφρική βλάβη με υπερφόρτωση όγκου, η στένωση νεφρικών αρτηριών, το φαιοχρωμοκύτωμα, ο υπεραλδοστερονισμός και το σύνδρομο Cushing. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός αποτελεί μια πολύ πιο συχνή αιτία απ' ό τι αναφερόταν παλιότερα και είναι παρών

**Πλαίσιο 1. Αίτια ανθεκτικής υπέρτασης**

- Κακή συμμόρφωση στο θεραπευτικό πλάνο
- Αποτυχία αλλαγής του τρόπου ζωής περιλαμβανομένων της παχυσαρκίας και της κατάχρησης οινοπνευματωδών
- Συνεχιζόμενη πρόσληψη ουσιών οι οποίες αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (γλυκόριζα, κοκαΐνη, γλυκοκορτικοειδή, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, κλπ)
- Άπνοια ύπνου
- Μη υποπτευόμενη δευτεροπαθής αιτία
- Μη αναστρέψιμη ή ελάχιστα αναστρέψιμη βλάβη οργάνων
- Υπερφόρτωση όγκου εξαιτίας:
  - ανεπαρκούς διουρητικής θεραπείας
  - προοδευτικής νεφρικής ανεπάρκειας
  - υψηλής πρόσληψης νατρίου
  - υπεραλδοστερονισμού
- Αίτια ψευδούς ανθεκτικής υπέρτασης:
  - Αμιγής υπέρταση ιατρείου (λευκής μπλούζας)
  - Μη χρησιμοποίηση μεγάλων περιβραχιονίων σε μεγάλους βραχίονες
  - Ψευδοϋπέρταση

στο 20% των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση. Η επιτυχής αντιμετώπιση αυτού, όπως και του συνδρόμου Cushing και του φαιοχρωμοκυτώματος - λιγότερο συχνών αιτιών δευτερογενούς ανθεκτικής υπέρτασης - μπορεί να απαιτούν παραπομπή σε ειδικό. Μία λανθάνουσα στένωση της νεφρικής αρτηρίας μπορεί να οδηγήσει σε αρτηριακή υπέρταση ανθεκτική στη θεραπεία και, παρότι οι πιθανότητες βελτίωσης της αρτηριακής πίεσης είναι μεγαλύτερες στα νεότερα άτομα, εξακολουθεί να είναι πιθανό να ελαττωθεί το θεραπευτικό φορτίο ως αποτέλεσμα παρεμβάσεων, όπως επεμβάσεων επαναγγείωσης, οι οποίες μπορούν να πραγματοποιηθούν συχνά με αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent.

Συνεπώς, το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης έγκειται σε μία προσεκτική λήψη του ιστορικού, μία διεξοδική εξέταση του ασθενούς και ένα καλό βιοχημικό έλεγχο ώστε να αποκλεισθούν δευτερογενή αίτια υπέρτασης.

Η διερεύνηση περιλαμβάνει την 24-ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, η οποία μπορεί να χαρακτηρίσει περαιτέρω το βαθμό της αύξησης της αρτηριακής πίεσης και της αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου [6]. Θα είναι απαραίτητο να ελεγχθεί εάν η συμμόρφωση είναι καλή ή όχι (Πλαίσιο 2), ενώ η προσεκτική λήψη του ιστορικού μπορεί να αποκαλύψει το αίτιο: η κατάχρηση οινοπνευματωδών, για παράδειγμα, μπορεί να εξηγήσει το γιατί η αρτηριακή πίεση ενός ατόμου είναι

δύσκολο να ρυθμιστεί.

Τελικά πολλοί ασθενείς θα χρειασθούν τη χορήγηση περισσότερων των τριών φαρμάκων. Επί του παρόντος, η καλύτερη επιλογή για τους αντιϋπερτασικούς παράγοντες 3ης, 4ης, και 5ης γραμμής δεν έχει ακόμα διερευνηθεί από κατάλληλες τυχαιοποιημένες μελέτες. Εντούτοις, πρόσφατες μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν ότι ο ανταγωνιστής της αλδοστερόνης, σπιρονολακτόνη, παρέχει σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης όταν προστεθεί σε πολυφαρμακευτικές θεραπευτικές αγωγές ασθενών με ανθεκτική υπέρταση [7].

Στη μόνη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένη μελέτη, οι Saha και συν., [8] εντόπισαν μία μεγαλύτερη πρόσθετη αντιϋπερτασική δράση της αμιλοριδης σε σχέση με τη σπιρονολακτόνη. Παρόλα αυτά η σπιρονολακτόνη διαπιστώθηκε ότι έχει μία καλή πρόσθετη αντιϋπερτασική δράση, χορηγούμενη σε σχετικά μικρή δόση (25-50 mg/ημέρα) [9].

Η μεγαλύτερη ανάλυση για τη χρήση αναστολέων της αλδοστερόνης στην υπέρταση, που δημοσιεύτηκε ως τώρα, προέρχεται από μια υποομάδα 1411 ασθενών της μελέτης ASCOT, που ελάμβαναν σπιρονολακτόνη (μέση δόση 25 mg, με μέση διάρκεια θεραπείας 1,3 έτη). Σε αυτούς τους ασθενείς η συστολική πίεση μειώθηκε κατά 22 mmHg και η διαστολική κατά 10 mmHg, ενώ το 6% των ασθενών της μελέτης διέκοψαν τη θεραπεία λόγω επώδυν

**Πλαίσιο 2. Πώς να υπάρξει καλύτερη συμμόρφωση ως προς τη θεραπεία**

- Ενημερώστε τον ασθενή για τον κίνδυνο της υπέρτασης και το όφελος της αποτελεσματικής αγωγής
- Δώστε σαφείς γραπτές και προφορικές οδηγίες σχετικά με την αγωγή
- Προσαρμόστε το θεραπευτικό σχήμα στον τρόπο ζωής και τις ανάγκες του ασθενούς
- Απλοποιήστε την αγωγή μειώνοντας, εάν είναι εφικτό, τον αριθμό των καθημερινών φαρμάκων
- Συμπεριλάβετε τον σύντροφο ή την οικογένεια του ασθενούς στην ενημέρωση σχετικά με την πάθηση και τα θεραπευτικά σχέδια
- Χρησιμοποιήστε τις μετρήσεις της ΑΠ από τον ίδιο τον ασθενή στο σπίτι και τις στρατηγικές συμπεριφοράς όπως τα συστήματα υπενθύμισης.
- Δώστε προσοχή σε παρενέργειες (ακόμα και εάν είναι δυσδιάκριτες) και προετοιμαστείτε για την έγκαιρη αλλαγή της δοσολογίας ή των τύπων των φαρμάκων, εφόσον αυτό είναι αναγκαίο.
- Συζητήστε με τον ασθενή σχετικά με τη συμμόρφωση στις οδηγίες και ενημερωθείτε για τα προβλήματά του.

νης γυναικομαστίας και 2% λόγω υπερκαλιαιμίας [10]. Ας σημειωθεί ότι η επλερενόνη, αν και διατηρεί δραστηριότητα έναντι των υποδοχέων της αλδοστερόνης, στερείται των ανεπιθύμητων παρενεργειών που σχετίζονται με τους υποδοχείς τεστοστερόνης και προγεστερόνης. Το εάν η καλή αντίδραση σε αντιαλδοστερονικούς παράγοντες σε ορισμένους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση οφείλεται σε μη διαγνωσμένο υπεραλδοστερονισμό ή σε δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό είναι επί του παρόντος άγνωστο.

Η αναφερθείσα αποτελεσματικότητα μικρών δόσεων αυτών των παραγόντων, καθιστά τις ανεπιθύμητες ενέργειες της σπιρονολακτόνης λιγότερο πιθανές, αλλά είναι απαραίτητο να δοθεί προσοχή στις συγκεντρώσεις καλίου και κρεατινίνης επειδή πολλοί από αυτούς τους ασθενείς

μπορεί να έχουν επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και είναι πιθανό να λαμβάνουν παράλληλα αποκλειστές του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης.

Όσον αφορά στο κάλιο, θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά (κάθε 1-2 εβδομάδες τους πρώτους 1-2 μήνες) και η δόση της σπιρονολακτόνης ή της επλερενόνης να μειώνεται κατά το ήμισυ αν το κάλιο του ορού είναι 5,5-6 mEq/L ή το φάρμακο να διακόπτεται αν το κάλιο είναι >6 mEq/L. Το πλεονέκτημα της χορήγησης ανταγωνιστών της ενδοθηλίνης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση είναι υπό διερεύνηση.

Σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση αναφέρθηκε πρόσφατα μία ελάττωση της αρτηριακής πίεσης μέσω χρόνιας διέγερσης των νεύρων του καρωτιδικού κόλπου με τη βοήθεια εμφυτευμένων ηλεκτρικών συσκευών [11].

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 2007 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). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
- Cuspidi G, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salemo M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:2063-2070.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:510-526
- Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:205-208.
- Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712-718
- Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 747-750
- Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, Pratt JH. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005; 46:481-487
- Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007; 25:891-894
- Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49 (4): 839-845
- de Leeuw PW, Kroon AA, Scheffers I, et al. Baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: preliminary efficacy and safety results from the rheos debut-ht study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2006; 24(suppl 4): S300.