

## Πρόσφατες Εξελίξεις στην Διαχείριση της Ανθεκτικής Υπέρτασης

ΙΩΑΝΝΑ ΖΑΧΑΡΟΠΟΥΛΟΥ  
ΜΑΝΩΛΗΣ ΚΑΛΛΙΣΤΡΑΤΟΣ  
ΛΕΩΝΙΔΑΣ ΠΟΥΛΗΜΕΝΟΣ  
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Ι. ΜΑΝΩΛΗΣ

Καρδιολογικό Τμήμα, Ασκληπιείο Βούλας

**Κ**αι ξαφνικά, μετά από τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της νεφρικής απονεύρωσης και της διέγερσης των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων, το ενδιαφέρον για την ανθεκτική υπέρταση αυξήθηκε και όλοι οι επεμβατικοί, πολλοί εκ των οποίων χωρίς προηγηθείσα εμπειρία στην υπέρταση, ερωτεύτηκαν την υπέρταση και κυρίως την ανθεκτική υπέρταση. Στην κοινή συνάντηση για την υπέρταση της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης (ESH) και της Διεθνούς Εταιρίας Υπέρτασης (ISH) που έγινε το 2014 στην Αθήνα, δεν υπήρχαν περισσότερες από τέσσερις με πέντε συνεδρίες σχετικά με την ανθεκτική υπέρταση και την νεφρική απονεύρωση, ενώ στην συνάντηση του EuroPCR το ίδιο έτος υπήρχαν περισσότερες από 60 συνεδρίες σχετικές με την νεφρική απονεύρωση! Υπό το φως του αυξανόμενου επιστημονικού ενδιαφέροντος για την θεραπεία αυτής της ομάδας ασθενών, παρουσιάζουμε τα νεώτερα δεδομένα για τις διαθέσιμες θεραπείες καθώς και ορισμένες ανησυχίες σχετικά με τον ορισμό και την θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης.

### Εισαγωγή

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον πιο κοινό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιοαγγειακών συμβαμάτων, έως και το 50% του ενήλικου γενικού πληθυσμού εμφανίζει υπέρταση η οποία γίνεται περισσότερο διαδεδομένη με την γήρανση του πληθυσμού.<sup>1</sup>

Η μη θεραπευόμενη υπέρταση οδηγεί στην ανάπτυξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, σε αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα, σε μικροαλβουμινουρία, στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή. Ως ανθεκτική υπέρταση ορίζεται η μορφή υπέρτασης που παρουσιάζει αντίσταση στην θεραπεία, δηλαδή όταν μια θεραπευτική στρατηγική που περιλαμβάνει κατάλληλες αλλαγές στον τρόπο ζωής σε συνδυασμό με ένα διουρητικό και δυο άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα άλλης κατηγορίας σε κατάλληλες δόσεις (αλλά δεν είναι αναγκαίο να συμπεριλαμβάνεται ένας ανταγωνιστής υποδοχέων αλατοκορτικοειδών) αποτυγχάνει στο να ελαττώσει τις τιμές της συστολικής και της διαστολικής πίεσης κάτω από 140 και 90 mmHg αντίστοιχα.<sup>2</sup> Ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης μεταξύ των υπερτασικών έχει συζητηθεί εκτενώς, και αντικρουόμενα δεδομένα έχουν παρουσιαστεί σε νεφρολογικές κλινικές στις οποίες κυμαίνονται από 10 έως 50%. Σε μια ανάλυση υποομάδων μεγάλων κλινικών μελετών, ο επιπολασμός της μπορεί να έφτανε μέχρι και το 38%,<sup>3</sup> αν και όλες οι μελέτες δεν είχαν σχεδιαστεί για να εντοπίσουν περιστατικά ανθεκτικής υπέρτασης. Περαιτέρω μελέτες παρατήρησης μεγάλης κλίμακας θα χρειαστούν προκειμένου να διασαφηνιστεί καλύτερα η συχνότητα εμφάνισης της. Σε μια πρόσφατη μελέτη, 35,9% των ασθενών είχε μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση αλλά μόνο το 2,2% είχαν ανθεκτική υπέρταση.<sup>4</sup> Οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση είναι πιθανό να επωφεληθούν από την αξιολόγηση από

#### Λέξεις Ευρετηρίου:

Ανθεκτική υπέρταση, Νεφρική απονεύρωση,  
Διέγερση καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων



**Αθανάσιος Ι. Μανώλης**  
Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής

**Διεύθυνση Επικοινωνίας:**  
Βασιλέως Παύλου 1, 166 73 Βούλα  
Τηλ.: +30 213 2163630  
Fax: +30 213 2163209  
E-mail: ajmanol@otenet.gr

μια ομάδα εξειδικευμένη στην υπέρταση ώστε να επιτευχθεί η σωστή αναγνώριση των ασθενών αυτών, ο διαγνωστικός έλεγχος και η θεραπευτική αντιμετώπιση.<sup>5</sup>

## Θεραπεία

Πριν από την έναρξη οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να αποκλείσει την ψευδοανθεκτική υπέρταση (η οποία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της φτωχής συμμόρφωσης στην θεραπεία ή της υπέρτασης της λευκής μπλούζας), άλλες συναφείς αιτίες, καθώς και δευτεροπαθείς μορφές υπέρτασης. Το επόμενο βήμα πρέπει να είναι ένας συνδυασμός μεταξύ αλλαγών στον τρόπο ζωής και φαρμακευτικής θεραπείας.

## Αλλαγές στον τρόπο ζωής

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής (περιορισμός άλατος, απώλεια βάρους, φυσική άσκηση, μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, υγιεινή διαίτα και διακοπή του καπνίσματος) σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή μειώνουν πολύ αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση (Class I, level A,B).<sup>2</sup> Ο Kokkinos και οι συνεργάτες έδειξαν ότι στους ασθενείς με σοβαρή υπέρταση, η φυσική δραστηριότητα συνοδευόταν από μείωση της αρτηριακής πίεσης και υποστρόφη της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας,<sup>6</sup> ενώ μια πρόσφατη μελέτη της ίδιας ομάδας έδειξε ότι η εξέλιξη από φυσιολογική αρτηριακή πίεση σε ανθεκτική υπέρταση περιορίζεται με φυσική δραστηριότητα.<sup>7</sup> Αλλαγές στον τρόπο ζωής σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση σχετίζονται όχι μόνο με την μείωση της αρτηριακής πίεσης αλλά και με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων.<sup>8</sup>

## Φαρμακευτική θεραπεία

Οι γιατροί θα πρέπει να συνταγογραφούν φάρμακα με μακρά διάρκεια δράσης και υψηλό λόγο ύφεσης - αιχμής (trough to peak ratio) γιατί αυτό όχι μόνο θα βελτιώσει τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, αλλά και την συμμόρφωση του ασθενούς. Η θεραπεία πρέπει να συμπεριλαμβάνει δύο φάρμακα μαζί με ένα διουρητικό και σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της ESH και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC),<sup>2</sup> αυτή θα είναι συνδυασμός ενός αναστολέα του συστήματος ρενίνης – αγγει-

στενσίνης (RAS) με έναν αναστολέα των διαύλων ασβεστίου και ένα διουρητικό, εκτός εάν υπάρχουν ειδικές συνθήκες. Σε μια προηγούμενη μελέτη της ομάδας μας, φάνηκε ότι η προσθήκη ενός διουρητικού ή ενός αναστολέα των διαύλων ασβεστίου παρέχει σημαντικό αντιυπερτασικό αποτέλεσμα το οποίο ήταν ανώτερο από το συνδυασμό Αναστολέα υποδοχέων αγγειοτασίνης (ARB) με έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου (ACE), τονίζοντας έτσι την σημασία του συνδυασμού φαρμάκων με διαφορετικό μηχανισμό δράσης.<sup>9</sup> Ο ρόλος του διουρητικού είναι καθοριστικής σημασίας. Σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, η υπερφόρτωση όγκου λόγω κατακράτησης άλατος και ύδατος είναι ο πιο κοινός μηχανισμός που οδηγεί στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Έτσι, είναι σημαντικό κάθε αντιυπερτασική αγωγή να συνοδεύεται από περιορισμό άλατος. Επιπλέον, τα αντιυπερτασικά φάρμακα είναι περισσότερο αποτελεσματικά όταν οι ασθενείς είναι υπό περιορισμό άλατος.<sup>10</sup> Η χρήση των διουρητικών της αγκύλης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) <30 ml / min, ενώ σε όλες τις άλλες περιπτώσεις συνιστάται η χρήση θειαζιδικών διουρητικών. Πρόσφατα, έχει υπάρξει πολύ συζήτηση σχετικά με το ποιο διουρητικό είναι το καλύτερο: Η υδροχλωροθειαζιδόνη (HCTZ), η κλωροθαλιδόνη ή η ινδαπαμίδη; Δύο πρόσφατες μεταanalύσεις έδειξαν ότι η κλωροθαλιδόνη είναι πιο ισχυρή από την HCTZ όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων,<sup>11,12</sup> αλλά σε όλες τις μεταanalύσεις δεν υπάρχει καμία απευθείας σύγκριση, και επίσης στην μελέτη MRFIT (Μελέτη παρέμβασης σε Πολλαπλούς Παράγοντες Κινδύνου), η κλωροθαλιδόνη είχε χρησιμοποιηθεί σε υψηλότερες δόσεις από ό,τι η HCTZ. Με βάση τις οδηγίες ESH / ESC, δεν μπορεί να γίνει σύσταση υπέρ ενός συγκεκριμένου διουρητικού παράγοντα. Ωστόσο, αν ο θεραπευτικός στόχος είναι η βελτίωση του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με εξαιρετική συμμόρφωση στην θεραπεία, τουλάχιστον δύο άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι διαθέσιμες στην φαρέτρα μας: οι βήτα-αναστολείς (προτιμότερο αυτοί με αγγειοδιασταλτική δράση, όπως νεβιβολόλη και καρβεδιλόλη)<sup>13</sup> και οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης. Σύμφωνα με τις οδηγίες της ESH/ESC, ο συνδυασμός είτε ενός αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II είτε ενός αναστολέα του MEA με ένα βήτα-αναστολέα δεν είναι προσέγγιση πρώτης γραμμής, πιθανώς λόγω περιορισμένης αποτελεσματικότητας. Παρ' όλα αυτά, σε μια πρόσφατη μελέτη, ο Giles και οι συνεργάτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός σταθερής δόσης νεβιβολόλης και βαλσαρτάνης είναι μια αποτελεσματι-

κή και καλά ανεκτή θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με υπέρταση.<sup>14</sup>

Τα πράγματα είναι εντελώς διαφορετικά σε ασθενείς με κλινική βλάβη σε όργανα στόχους (π.χ. στεφανιαία νόσο ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) όπου αυτός ο συγκεκριμένος συνδυασμός είναι πολύ αποτελεσματικός και θα πρέπει να θεωρείται ως βέλτιστος.

Σε ορισμένους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, τα επίπεδα της αλδοστερόνης στο πλάσμα είναι σημαντικά υψηλότερα, υποδηλώνοντας κάποιο ρόλο στην αποτυχία ελέγχου της αρτηριακής πίεσης.<sup>15</sup>

Αυξανόμενος αριθμός δεδομένων αποδεικνύουν το όφελος από την χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, όπως η σπιρονολακτόνη ή η επλερενόνη, στη βελτίωση του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ανεξαρτήτως των κυκλοφορούντων επιπέδων της αλδοστερόνης.<sup>16</sup> Αν και περίπου 70% των ασθενών με μη ελεγχόμενη ανθεκτική υπέρταση έχουν εκτιμώμενο GFR μεγαλύτερο από 50ml/min και επίπεδα καλίου στον ορό μικρότερα από 4,5 mEq/L (το οποίο σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο για υπερκαλιαιμία), μόνο μια μειοψηφία λαμβάνει ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών. Πρόσφατα στοιχεία έχουν δείξει ότι αρχικά επίπεδα καλίου <4,5mEq/L, η μεγαλύτερη ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος και η υψηλή αρχική συστολική αρτηριακή πίεση συνδέονται με βελτίωση του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.<sup>17</sup> Έτσι, η κατηγορία αυτή των φαρμάκων παραμένει μια εναλλακτική θεραπεία για ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση παραμένει αυξημένη μετά από θεραπεία με τρία φάρμακα στην μέγιστη ανεκτή δόση.

## Επεμβατικές θεραπείες

Σε ασθενείς οι οποίοι εξακολουθούν να έχουν μη ελεγχόμενη υπέρταση παρά τη λήψη τριπλής φαρμακευτικής αγωγής, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού σε επαρκή δόση, μπορούμε να εξετάσουμε τη διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων ή τη νεφρική απονεύρωση.

## Διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων

Η διέγερση των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων δραματίζει κείμερο ρόλο στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και βλάβη στην λειτουργία τους έχει συν-

δεθεί με την ανάπτυξη και τη συντήρηση υπέρτασης.<sup>18</sup> Χρόνια ηλεκτρική διέγερση των νεύρων του καρωτιδικού κόλπου μέσω εμφυτεύσιμων συσκευών έχει δείξει σημαντική μείωση τόσο στη συστολική, όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση. Στις μελέτες Rheos rinotal, DEBuT-HT (Θεραπεία της υπέρτασης που βασίζεται στην χρήση συσκευών) και Rheos Feasibility, φάνηκε σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης είτε κατά την μέτρηση στην κλινική είτε κατά την 24ωρη καταγραφή της (ABPM).<sup>19</sup>

<sup>21</sup> Ωστόσο, μακροπρόθεσμες παρατηρήσεις έχουν συμπεριλάβει μόνο περιορισμένο αριθμό ασθενών και περαιτέρω δεδομένα σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών χρειάζονται για να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεθόδου. Από τους κυριότερους περιορισμούς της είναι η χειρουργική διαδικασία, η ανάγκη για γενική αναισθησία καθώς και το μέγεθος της συσκευής. Παρά το γεγονός ότι νέες συσκευές έχουν περιορίσει τη διαδικασία εμφύτευσης ετερόπλευρα, τα πιθανά ευεργετικά αποτελέσματα της μεθόδου θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι της επεμβατικής φύσης της διαδικασίας και έναντι της ανάγκης για περιοδικό έλεγχο και αντικατάσταση της γεννήτριας ή νέας επέμβασης σε περίπτωση βλάβης της συσκευής.

## Νεφρική απονεύρωση

Η νεφρική απονεύρωση είναι η αμφοτερόπλευρη καταστροφή των νεφρικών συμπαθητικών νεύρων, που ταξιδεύουν κατά μήκος της νεφρικής αρτηρίας, με καθετήρες κατάλυσης μέσω ραδιοσυχνότητας, οι οποίοι εισάγονται διαδερμικά μέσω της μηριαίας (και πρόσφατα κερκιδικής) αρτηρίας. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα νευρώνει τους νεφρούς, μέσω απαγωγών ινών, και παρέχει ρύθμιση του κεντρικού νευρικού συστήματος μέσω των προσαγωγών ινών. Σημαντικά γεγονότα μετά την απαγωγή διέγερση των νεφρών είναι η επίδραση του συμπαθητικού συστήματος στη νεφρική αγγειακή αντίσταση, στην μειωμένη νεφρική ροή του αίματος, στην απελευθέρωση της ρενίνης και στην επαναπρόσληψη του νατρίου. Στη νεφρική απονεύρωση, έχει αναφερθεί μεγάλη διακύμανση ως προς την μείωση της αρτηριακής πίεσης. Στη μελέτη Symplicity HTN-1, 45 ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση οι οποίοι ελάμβαναν ένα μέσο αριθμό 4,7 αντιυπερτασικών φαρμάκων υποβλήθηκαν σε νεφρική απονεύρωση με καθετήρα.<sup>22</sup> Παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, κατά 14 και 10mmHg αντίστοιχα μετά από 4 εβδομάδες, 27 και 17mmHg μετά από 12 μήνες (P <0,026), και 33 και 19mmHg μετά 36 μήνες (P <0,01),

αλλά υπάρχουν μακροχρόνια δεδομένα μόνο για 24 ασθενείς.<sup>23</sup> Στην μελέτη Symplicity HTN-2 που ακολούθησε, έλαβαν μέρος 106 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν την επεμβατική θεραπεία ή να χρησιμεύσουν ως ομάδα ελέγχου.<sup>24</sup> Μετά από 6 μήνες θεραπείας, η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου μειώθηκαν κατά 32/12 mmHg (P <0,0001), η αρτηριακή πίεση στο σπίτι κατά 20/12 mmHg (P <0,001), και η αρτηριακή πίεση στην 24ωρη καταγραφή κατά 11/7 mmHg (P <0,007), αλλά μόνο σε 20 ασθενείς. Άλλες μελέτες έχουν δείξει βελτίωση στην αρτηριακή σκληρία, υποστρόφη της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, καθώς και βελτίωση της διαστολικής δυσλειτουργίας, της ανοχής στη γλυκόζη και νεφρική προστασία. Ο Fadl Elmula και οι συνεργάτες σύγκριναν τον ρόλο της βέλτιστης φαρμακευτικής θεραπείας με την νεφρική απονεύρωση σε ασθενείς με πραγματική ανθεκτική υπέρταση.<sup>25</sup> Βρήκαν ότι σε ασθενείς με πραγματική ανθεκτική υπέρταση η μείωση στην 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης καθώς και στην αρτηριακή πίεση γραφείου με τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία ήταν ανώτερη από την νεφρική απονεύρωση. Ανακοινώθηκαν τότε και τα απογοητευτικά αποτελέσματα από την μελέτη Symplicity HTN-3<sup>26</sup> σύμφωνα με τα οποία, η νεότερη αυτή επεμβατική θεραπεία δεν ήταν καλύτερη από τη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία. Εν συντομία, 535 ασθενείς με σοβαρή ανθεκτική υπέρταση τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να υποβληθούν σε νεφρική απονεύρωση ή σε εικονική διαδικασία. Η μελέτη δεν κατόρθωσε να επιτύχει τόσο το πρωτεύον όσο και το δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας. Η μέση μείωση της αρτηριακής πίεσης ιατρείου στους 6 μήνες ήταν 14,1 mmHg με ενεργό θεραπεία και 11,7 mmHg με την εικονική θεραπεία και ήταν πολύ σημαντική και στις δύο ομάδες σε σύγκριση με την αρχική τιμή (P<0,001), αλλά η διαφορά μεταξύ των ομάδων ήταν μικρή (2,4mmHg) και δεν ήταν σημαντική (p=0,26). Αντίστοιχα, η μείωση της μέσης συστολικής αρτηριακής πίεσης στην 24ωρη καταγραφή στους 6 μήνες ήταν 6,8mmHg με ενεργό θεραπεία και 4,8mmHg με εικονική θεραπεία σε σύγκριση με την αρχική τιμή, και η μικρή διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (2,0mmHg) δεν ήταν σημαντική (p=0,98).

### Πού βρισκόμαστε τώρα. Εντοπισμός των ασθενών με πραγματική ανθεκτική υπέρταση

Όπως επισημάνθηκε στην αρχή, το πιο σημαντικό

θέμα το οποίο συχνά παραβλέπεται είναι να εντοπιστεί ο ασθενής με την πραγματική ανθεκτική υπέρταση. Αυτό μπορεί να γίνει σε πολλές περιπτώσεις (όπως έχουν προτείνει πολλές μελέτες και κατευθυντήριες οδηγίες) στα κέντρα αριστείας για την υπέρταση. Στην πρόσφατη κοινή συνάντηση των ESH/ISH στην Αθήνα, υπήρχαν δύο σημαντικές περιλήψεις που σχετίζονται με αυτό το θέμα. Στην πρώτη παρουσίαση από τον Fadl Elmula και συνεργάτες,<sup>25</sup> σε όλους τους ασθενείς που αξιολογήθηκαν ζητήθηκε να φέρουν τα αντιυπερτασικά φάρμακά τους μαζί τους και να τα δείξουν στους ερευνητές. Η αξιολόγηση της αρτηριακής τους πίεσης έγινε με 24ωρη καταγραφή (ABPM). Από τους 65 ασθενείς με υποψία ανθεκτικής υπέρτασης, μόνο 10 είχαν πραγματική ανθεκτική υπέρταση. Αυτοί οι 10 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε να υποβληθούν σε νεφρική απονεύρωση είτε να λάβουν την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Μετά από 6 και 12 μήνες, τόσο η αρτηριακή πίεση ιατρείου όσο και η 24ωρη καταγραφή ήταν χαμηλότερες στους ασθενείς που είχαν λάβει την βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία σε σχέση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με νεφρική απονεύρωση. Σε άλλη μελέτη, ο Tomaszewski και οι συνεργάτες<sup>27</sup> πραγματοποίησαν ανάλυση ούρων σε 298 διαδοχικούς ασθενείς, 17 εκ των οποίων παραπέμφθηκαν για νεφρική απονεύρωση. Ο μέσος αριθμός φαρμάκων για τον οποίο ελέγχθηκαν ήταν τρία, ενώ ο μέσος αριθμός των φαρμάκων που ανιχνεύθηκε ήταν μόλις 2,3 στο σύνολο των ελεγχθέντων ασθενών και μηδέν σε 10% των ασθενών! Και οι δύο μελέτες έδειξαν τη σημασία των κέντρων αριστείας για την υπέρταση στην ανίχνευση της αληθώς ανθεκτικής υπέρτασης πριν επιχειρηθεί οποιαδήποτε άλλη ενέργεια.

### Η μελέτη Symplicity HTN-3

Η μελέτη Symplicity HTN-3 είχε απογοητευτικά αποτελέσματα. Η μελέτη αυτή διεξήχθη, ακόμη και το μη-επεμβατικό μέρος της, από επεμβατικούς σε επεμβατικά τμήματα και όχι από ή σε συνεργασία με κέντρα υπέρτασης. Υπήρχε ένας ανεξήγητος ενθουσιασμός μεταξύ των επεμβατικών για την μέθοδο της νεφρικής απονεύρωσης, σε αντίθεση με τη συντηρητική και τεκμηριωμένη θέση του ESH / ESC κατά τις πρόσφατες δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες:<sup>2</sup> «Προς το παρόν, η μέθοδος της νεφρικής απονεύρωσης είναι πολλά υποσχόμενη, αλλά χρειάζονται επιπλέον δεδομένα από ορθά σχεδιασμένες μακροχρόνιες συγκριτικές μελέτες για να αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεθόδου αυτής έναντι της καλύτερης

δυνατής φαρμακευτικής θεραπείας». Αυτό δεν είναι κάτι καινούργιο. Αν κοιτάξουμε τα δεδομένα από τις μελέτες COURAGE και BARI,<sup>28,29</sup> η βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία ήταν εξίσου αποτελεσματική με την επεμβατική θεραπεία από την άποψη της πρόγνωσης σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Το ερώτημα στις παρεμβατικές μελέτες είναι το ποια θεωρείται ότι είναι η βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία της υπέρτασης. Αν υπάρχουν σήμερα πέντε κατηγορίες φαρμάκων, καθώς και οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, και οι αλφα-αποκλειστές, γιατί χρησιμοποιείται ο συνδυασμός μόνο τριών φαρμάκων για τον ορισμό της ανθεκτικής υπέρτασης; Στην μελέτη SymplcityHTN-3, περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της εικονικής διαδικασίας λάμβαναν ανταγωνιστές της αλδοστερόνης από ότι στην ομάδα της νεφρικής απονεύρωσης (17 έναντι 23%). Ας ρίξουμε μια ματιά στις παρατηρήσεις τους σχετικά με τρεις μεταβλητές που μπορεί να επηρέασαν την αποτελεσματικότητα της μελέτης SymplcityHTN-3.

**Αλλαγές στην φαρμακευτική αγωγή και συμμόρφωση:** Κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε δύο από τους πέντε ασθενείς χρειάστηκε να γίνουν αλλαγές στην φαρμακευτική αγωγή. Το ερώτημα είναι συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη ασθενείς με πραγματική ανθεκτική υπέρταση ή ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση;

**Πληθυσμός ασθενών:** Η μέθοδος δεν ήταν αποτελεσματική σε Αφροαμερικανούς. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε αν η μέθοδος είναι λιγότερο αποτελεσματική σε ορισμένες εθνικές ομάδες.

**Παράγοντες που σχετίζονται με την διαδικασία:** Ο αριθμός των καταλύσεων ανά ασθενή σχετίζεται σημαντικά με το βαθμό επιτυχίας της διαδικασίας. Σύμφωνα με τους παρουσιαστές, πολλοί από αυτούς που εκτελούσαν την διαδικασία στις ΗΠΑ δεν είχαν καμία προηγούμενη εμπειρία με τον καθετήρα απονεύρωσης πριν τον εφαρμόσουν για πρώτη φορά σε ασθενή της μελέτης. Το ερώτημα είναι είχαν καμία προηγούμενη εμπειρία με υπέρταση και την διαδικασία; Πόσο ηθικό είναι αυτό; Επίσης, διαπίστωσαν ότι ο αριθμός των συνοδών νοσημάτων, η υψηλότερη αρχική αρτηριακή πίεση, και το ανδρικό φύλο συνδέονταν με υψηλότερες μειώσεις στην αρτηριακή πίεση και αντιστρόφως ανάλογα με το εκτιμώμενο GFR. Από την άλλη πλευρά, η μη-ανταποκρινόμενοι ήταν συνήθως εκείνοι που λάμβαναν μεγαλύτερο αριθμό φαρμάκων για την υπέρταση. Το ερώτημα παραμένει, είχαν αυτοί οι ασθενείς πραγματική ανθεκτική υπέρταση;

## Συμπεράσματα

Η ανθεκτική υπέρταση αποτελεί μια πραγματική πρόκληση στη θεραπεία των υπερτασικών ασθενών στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, πρώτα απ' όλα, οι κλινικοί γιατροί πρέπει να διακρίνουν τις περιπτώσεις μη ελεγχόμενης ή ψευδοανθεκτικής υπέρτασης, προκειμένου να βελτιωθεί η θεραπευτική αγωγή και η επακόλουθη πρόγνωση αυτών των ασθενών.

## Βιβλιογραφία

1. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H: Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *Journal of hypertension* 2009, 27:963-75.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, de Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F: 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). *Journal of hypertension* 2013, 31:1281-357.
3. Smith SM, Gong Y, Handberg E, Messerli FH, Bakris GL, Ahmed A, Bavry AA, Pepine CJ, Cooper-Dehoff RM: Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *Journal of hypertension* 2014, 32:635-43.
4. Weitzman D, Chodick G, Shalev V, Grossman C, Grossman E: Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel. *Hypertension* 2014, 64:501-7.
5. Kallistratos MS, Pavlidis AN, Manolis AJ: Follow-up of Patients with Resistant Hypertension. In *Resistant Hypertension. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. Edited by Mancia G. Milano: Springer Milan; 2013: 155-69.
6. Kokkinos PF, Narayan P, Collier JA, Pittaras A, Nottarjaco A, Reda D, Papademetriou V: Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *The New England journal of medicine* 1995, 333:1462-7.
7. Kokkinos P, Dourmas M, Faselis C, Tsimploulis A, Pittaras A, Manolis AJ, Narayan P: The progression from normal blood pressure to resistant hypertension is attenuated by fitness [abstract]. *J Hypertens* 2014, 32:S1 e-88.
8. Diaz KM, Booth JN, Calhoun DA, Irvin MR, Howard G, Safford MM, Muntner P, Shimbo D: Healthy lifestyle factors and risk of cardiovascular events and mortality in treatment-resistant hypertension: the

- Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke study. *Hypertension* 2014, 64:465-71.
9. Stergiou GS, Makris T, Papavasiliou M, Efstathiou S, Manolis A: Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy. *Journal of hypertension* 2005, 23:883-9.
  10. Weir MR, Chrysant SG, McCarron DA, Canossa-Teris M, Cohen JD, Gunter PA, Lewin AJ, Mennella RF, Kirkegaard LW, Hamilton JH, Weinberger MH, Weder AB: Influence of race and dietary salt on the antihypertensive efficacy of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel antagonist in salt sensitive hypertensives. *Hypertension* 1998, 31:1088-96.
  11. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD: Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension* 2012, 59:1104-9.
  12. Roush GC, Holford TR, Guddati AK: Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012, 59:1110-7.
  13. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Vasodilator  $\beta$ -blockers: a different class of antihypertensive agents? *Future Cardiology*. 2014;10(6):669-71
  14. Giles TD, Weber MA, Basile J, Gradman AH, Bharucha DB, Chen W, Pattathil M: Efficacy and safety of nebivolol and valsartan as fixed-dose combination in hypertension: a randomised, multicentre study. *Lancet* 2014, 383:1889-98.
  15. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Cofield SS, Oparil S, Calhoun DA: Aldosterone excess and resistance to 24-h blood pressure control. *Journal of hypertension* 2007, 25:2131-7.
  16. de Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G: Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension* 2010, 55:147-52.
  17. Shlomain G, Sella T, Sharabi Y, Leibowitz A, Grossman E: Serum potassium levels predict blood pressure response to aldosterone antagonists in resistant hypertension. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2014.
  18. Kuchel O, Genest J: A neurogenic origin of mild high-renin essential hypertension? *The New England journal of medicine* 1977, 297:222.
  19. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kron AA, Schafer J, de Leeuw Peter W, Sica DA: Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo controlled rheos pivotal trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2011, 58:765-73.
  20. Scheffers Ingrid JM, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir Jan JM, Mohaupt MG, Luft FC, Haller H, Menne J, Engeli S, Ceral J, Eckert S, Erglis A, Narkiewicz K, Philipp T, de Leeuw Peter W: Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *Journal of the American College of Cardiology* 2010, 56:1254-8.
  21. Illig KA, Levy M, Sanchez L, Trachiotis GD, Shanley C, Irwin E, Pertile T, Kieval R, Cody R: An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial. *Journal of vascular surgery* 2006, 44:1213-8.
  22. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009, 373:1275-81.
  23. Krum H, Barman N, Schlaich M, Sobotka P, Esler M, Mahfoud F, Bohm M, Dunlap M, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Rocha-Singh KJ, Katholi RE, Witkowski A, Kadziela J, Januszewicz A, Prejbisz A, Walton AS, Sievert H, Id D, Wunderlich N, Whitbourn R, Rump LC, Vonend O, Saleh A, Thambar S, Nanra R, Zeller T, Erglis A, Sagic D, et al.: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011, 57:911-7.
  24. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M: Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010, 376:1903-9.
  25. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, Gjønnæss E, Hjörnholm U, Kjaer VN, Rostrop M, Os I, Stenehjem A, Høieggen A: Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2014, 63:991-9.
  26. 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: A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *The New England journal of medicine* 2014, 370:1393-401.
  27. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, Samani NJ, Gupta P, Madira W, Stanley A, Williams B: High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart (British Cardiac Society)* 2014, 100:855-61.
  28. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperon P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, John, Weintraub WS: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine* 2007, 356:1503-16.
  29. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL: The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009, 120:2529-40.