

Ανθεκτική Υπέρταση



Ξυδάκης Δημήτρης
Νεφρολόγος

Υπεύθυνος Ιατρείου
Σπειραματονεφριτίδων
Βενιζελίου Νοσοκομείου



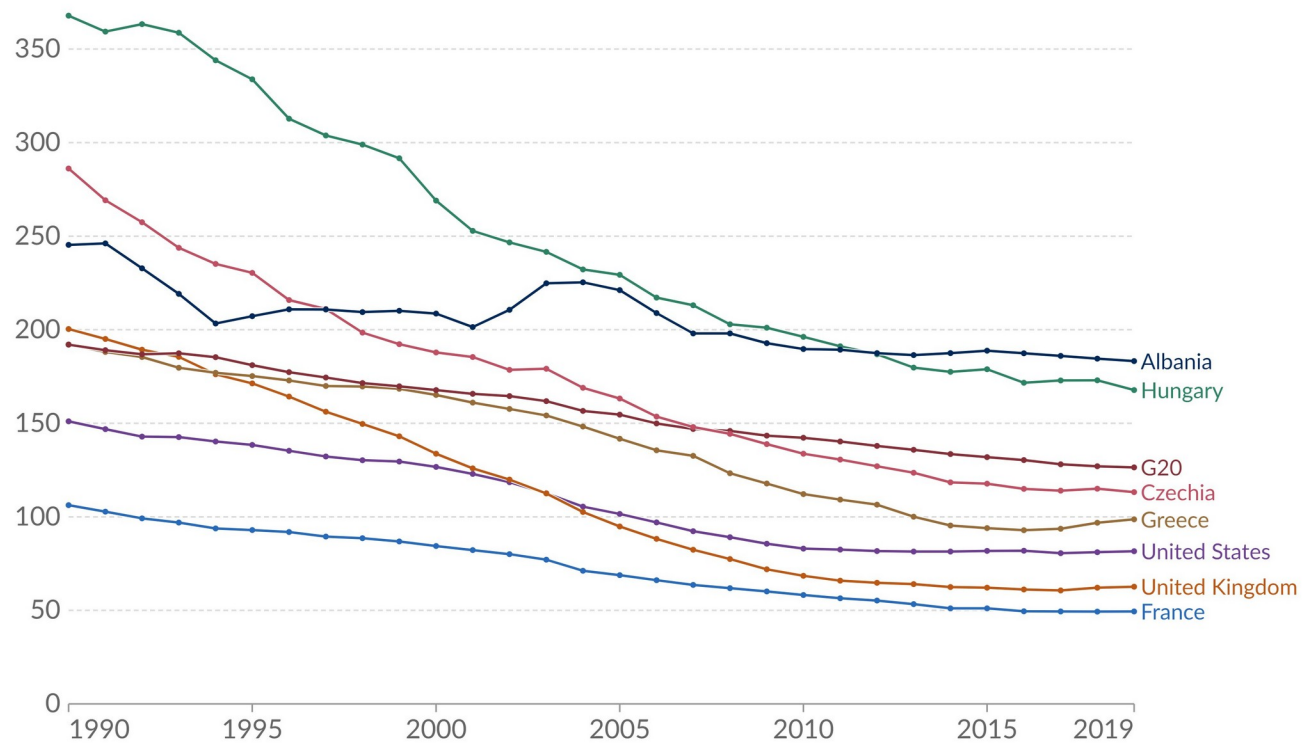
Ένα καφέ χωρίς καφέ....



Ο γεροντοκόρος

Death rate from high blood pressure, 1990 to 2019

Estimated annual number of deaths attributed to high blood pressure¹ per 100,000 people.



Data source: IHME, Global Burden of Disease (2019)

OurWorldInData.org/causes-of-death | CC BY

Note: To allow comparisons between countries and over time this metric is age-standardized.

1. High blood pressure: High blood pressure, also called hypertension, is blood pressure that is higher than normal. This means the force of the blood against the walls of blood vessels is consistently too high. Blood pressure is recorded as two numbers. The first (systolic) represents the pressure in blood vessels when the heart contracts or beats. The second (diastolic) represents the pressure in the vessels when the heart rests between beats. High blood pressure is diagnosed if, when it is measured on different days, the systolic blood pressure readings are consistently ≥ 140 mmHg, or the diastolic blood pressure readings are consistently ≥ 90 mmHg. High blood pressure increases the likelihood of a person suffering from cardiovascular disease.



Ανθεκτική Υπέρταση :Ορισμός

ΑΠ < 140/90
mmHg ή
ΑΠ < 130/80
mmHg (ΣΔ, ΧΝΝ)

- **Αδυναμία επίτευξης του στόχου**

- με:

- Τριπλή (ή παραπάνω) θεραπευτική αγωγή σε σωστό συνδυασμό

- με
- **αρτηριακή υπέρταση μη επαρκώς ή επαρκώς ρυθμισμένη,**

- **Επί** με βάση τον αριθμό αντιυπερτασικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται

- **≥ 4 αντιυπερτασικά φάρμακα**

ΔΕΝ ΙΣΧΥΕΙ ΓΙΑ ΤΙΣ
ΝΕΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΕΙΣ

Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM: 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: Hypertension 2008, 51, 1403–1419.



Ορισμοί :

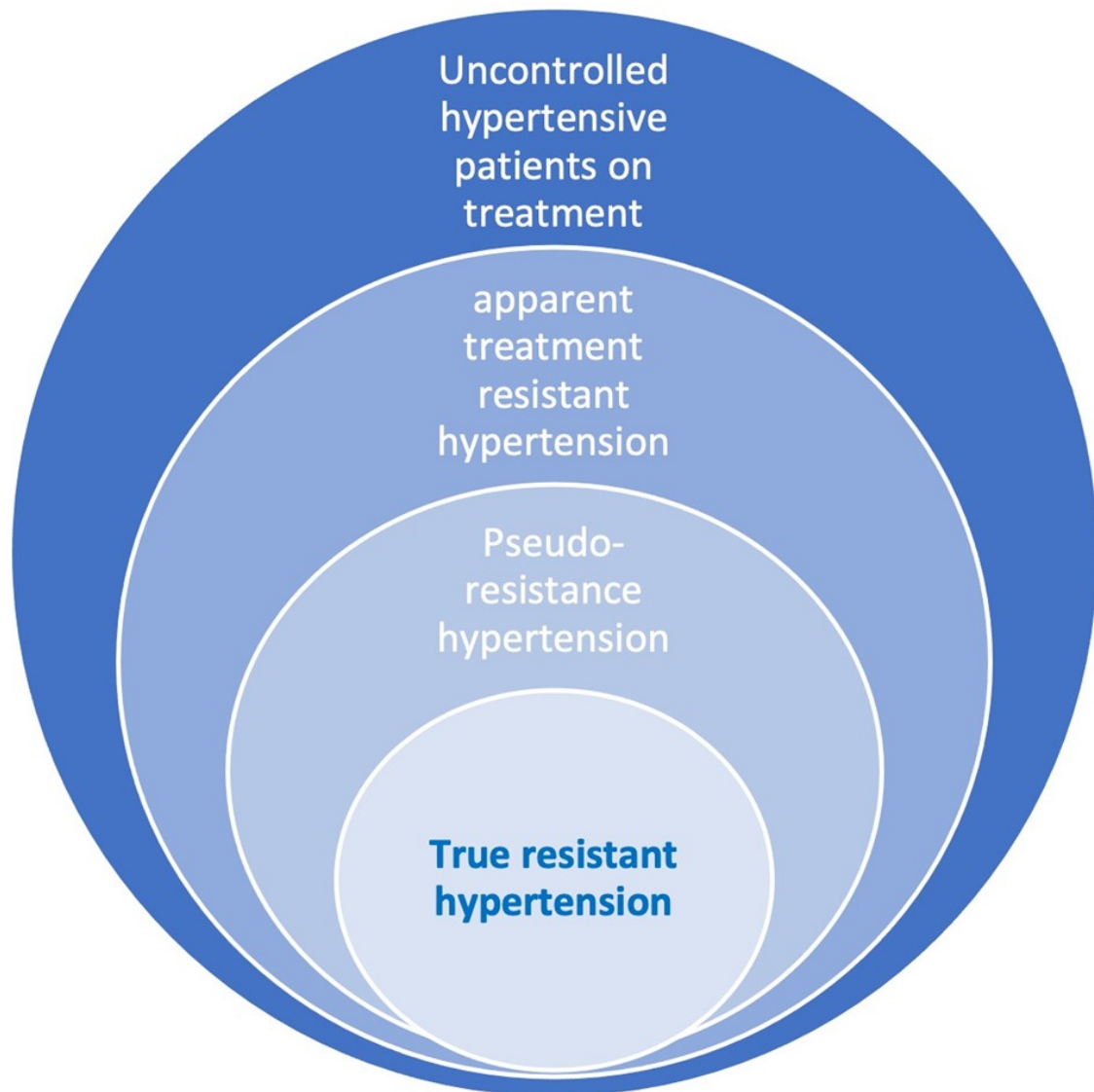
- **Μη ελεγχόμενη υπέρταση:**

Δεν είναι συνώνυμο της ανθεκτικής ΑΥ. Αυτό περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς με αρρυθμιστη πίεση

Apparent treatment RH (aTRH):

όταν υπάρχει πιθανή διάγνωση ψευδο-ανθεκτικής υπέρτασης αλλά η πραγματική Ανθεκτική Υπέρταση, δεν μπορεί να αποκλειστεί εξαιτίας έλλειψης διαγνωστικών κριτηρίων
Ψευδο-ανθεκτική

υπέρταση: είναι η μη ελεγχόμενη υπέρταση που δείχνει ανθεκτική αλλά είναι άλλοι οι παράγοντες που ενέχονται στην κακή της ρύθμιση



Λίγα επιδημιολογικά στοιχεία...

Η πραγματική
επίπτωση της
ανθεκτικής
υπέρτασης:
ΑΓΝΩΣΤΗ

ALLHAT : 47%
ανθεκτική υπέρταση
στον πρώτο χρόνο
follow-up και 27% στο
τέλος της μελέτης
λάμβαναν
τουλάχιστον 3
φάρμ

Φαινομενική
Ανθεκτική
Υπέρταση: 8.9 %
όλων των ασθενών
με ΑΥ στο γενικό
πληθυσμό (NHANES
2003-2008)

Σε επιλεγμένους
ασθενείς υπό
ιατρική
παρακολούθηση για
υπέρταση : 12.3-16%
**Στις νεφρολογικές
κλινικές : αυξάνει
και 50% (GFR)**



- Το σίγουρο είναι ότι αυξάνουν οι υπερτασικοί που λαμβάνουν 3 ή περισσότερα φάρμακα : από 14 στο 24% μεταξύ του 1994 και 2004

Στην γενική
πρακτική , με
ελάχιστη επιλογή
ασθενών η
επίπτωση είναι
περίπου 5%



Ποιοι ασθενείς έχουν αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση Ανθεκτικής Υπέρτασης?

- Υψηλότερη τιμή βάσης αρτηριακή πίεση (ιδιαίτερα συστολική)
- LVH
- Μεγάλη ηλικία
- Παχυσαρκία
- ΧΝΝ
- ΣΔ

Ο «κίνδυνος» από την Ανθεκτική Υπέρταση

- Υψηλότερος καρδιαγγειακός κίνδυνος
 - Σημαντικά υψηλότερη επίπτωση και σοβαρότητα στη βλάβη οργάνων - στόχων σε σχέση με φαρμακευτικά ρυθμισμένη ΔΠ

Table 2. Cardiovascular Outcomes Among Patients in the Primary Outcomes Analysis According to Resistance Status

Outcome	Resistant	Nonresistant	Total
Death	54 (2.1)	290 (1.9)	344 (1.9)
Myocardial infarction	9 (0.4)	81 (0.5)	90 (0.5)
Stroke	15 (0.6)	76 (0.5)	91 (0.5)
Congestive heart failure	10 (0.4)	43 (0.3)	53 (0.3)
Chronic kidney disease	365 (14.5)	1607 (10.4)	1972 (10.9)
Total events	453 (18.0)	2097 (13.5)	2550 (14.1)
Total patients	2521	15 515	18 036

Values are n (%).

**Αναγκαιότητα
τα
διάγνωσης
και
θεραπείας**

Οι διαφορές στον ΚΑ κίνδυνο, εξαρτιόνταν
κατά πολύ στην συχνότερη ΧΝΝ των ασθενών
αυτών



Ψευδο-ανθεκτική Υπέρταση

Τι είναι :
Μη ελεγχόμενη υπέρταση που «δείχνει»
ανθεκτική στην θεραπεία, αλλά αυτό
οφείλεται σε άλλους παράγοντες:

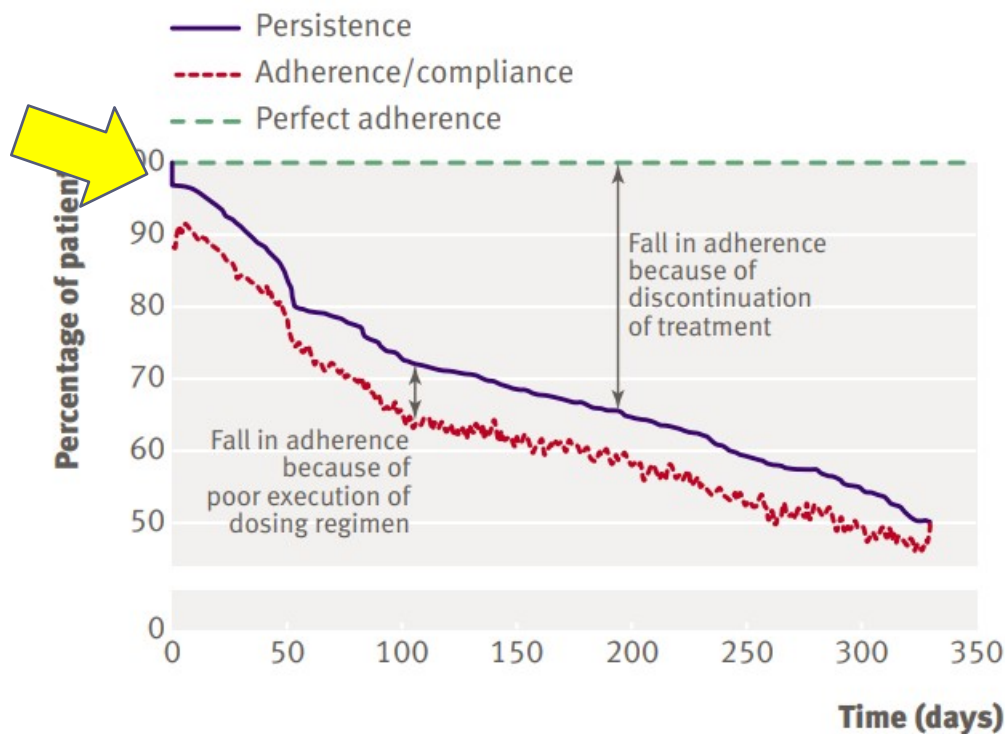


Ψευδο-ανθεκτική Υπέρταση

Αίτια :

1. Φτωχή συμμόρφωσή στη θεραπεία
2. Λάθος τεχνική μέτρησης
3. Ιατρική αδράνεια
4. Ανεπαρκής διαιτητική συμμόρφωση και τρόπου ζωής
5. Υπέρταση «Λευκής Μπλούζας»
6. Δευτεροπαθής Υπέρταση

1. Συμμόρφωση



No of patients remaining in study	3108	980	828	618	474	400	331
-----------------------------------	------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Ικανοποιητική:

- απώλεια έως μιας δόσης σε 5 μέρες ή
- απώλεια 5 δόσεων σε 5 εβδομάδες

από την
αντιυπερτασική
αγωγή

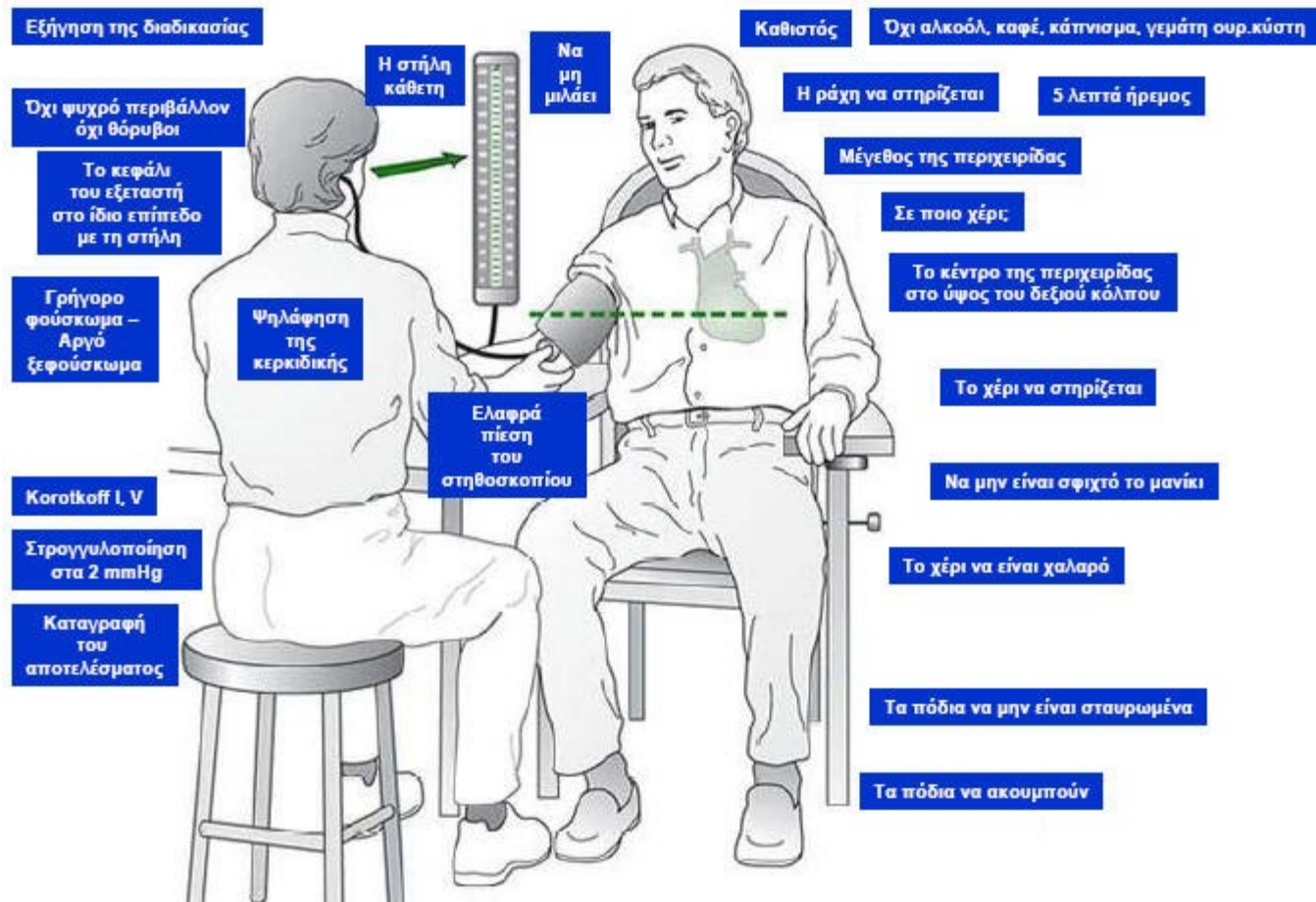


BMJ

Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories

Bernard Vrijens, chief scientist and adjunct professor of biostatistics,^{1,2} Gábor Vincze, principal health economist,³ Paulus Kristanto, senior biostatistician,¹ John Urquhart, professor of biopharmaceutical sciences,⁴ Michel Burnier, professor of nephrology⁵

2.Σωστή τεχνική μέτρησης της ΑΠ



3. Ιατρική Αδράνεια

- Λανθασμένες αποφάσεις για τη θεραπεία
 - Λανθασμένη επιλογή φαρμάκου
 - Απροθυμία για αύξηση της δόσης
 - Αναποτελεσματική χρήση διουρητικών
- Ιατρική αδράνεια στο να επιτευχθεί ο στόχος στην ΑΠ
- Απροθυμία για χρήση 24ABPM

4. Ανεπαρκής διαιτητική συμμόρφωση και τρόπου ζωής στις οδηγίες



alamy

Image ID: WW06R5
www.alamy.com



5. Υπέρταση « Λευκής Μπλούζας»

Περίπου 30% εμφανίζουν το φαινόμενο λευκής μπλούζας (με ABPM)

Hypertension

Volume 57, Issue 5, May 2011; Pages 898-902
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948>



POPULATION SCIENCE/EPIDEMIOLOGY

Clinical Features of 8295 Patients With Resistant Hypertension Classified on the Basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring

- Από 8295 ασθενείς με «Ανθεκτική Υπέρταση»
- Μετα την ABPM
 - 62.5% : αληθής Ανθεκτική Υπέρταση
 - 37.5 : Φαινόμενο Λευκής Μπλούζας



Θεραπεία Ανθεκτικής Υπέρτασης



Θεραπευτικός στόχος στην Ανθεκτική Υπέρταση

	Routine/conventional office blood pressure (manual measurement with stethoscope or oscillometric device)*	Unattended AOBPM, daytime ABPM, or home blood pressure [¶]
Higher-risk population^Δ		
<ul style="list-style-type: none"> ■ Known ASCVD[◇] ■ Heart failure ■ Diabetes mellitus ■ Chronic kidney disease ■ Age ≥65 years[§] ■ Calculated 10-year risk of ASCVD event ≥10%[¥] 	125 to 130/<80	120 to 125/<80
Lower-risk[‡]		
<ul style="list-style-type: none"> ■ None of the above risk factors 	130 to 139/<90	125 to 135/<90

1. Αναγνώριση και διακοπή φαρμάκων που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση

Φάρμακο	Δράση
Στεροειδή	συχνότερη με τα γλυκοκορτικοειδή, λόγω της ισχυρότερης αλατοκορτικοειδούς δράσης
ΜΣΑΦ	Μ.Ο. αύξηση : 5 mmHg Αναστολή των COX-1 και COX-2, μείωση προσταγλαδινών , αναστολή της νατριούρησης
Συμπαθομιμητικά	
EPO	Επάγει την σύνθεση αγγειοσυσπαστικών
Κυκλοσπορίνη	+ συμπαθητικό σύστημα, αγγειοσύσπαση στο νεφρό, κατακράτηση Na
Αντισυλληπτικά φάρμακα	Όχι πλήρως κατανοητό : τα οιστρογόνα επάγουν την σύνθεση από το ήπαρ του αγγειοτενσινογόνου
Αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης	Αύξηση νορεπινεφρινης στον ορό
αναστολείς-VEGF	ο VEGF επάγει την σύνθεση του NO – αγγειοδιαστολή)



2. Τροποποιήσεις του τρόπου ζωής

Hypertension Lifestyle changes

Food, Carb, HFCS, Sodium/potassium, Gut microbe, vitamin D, Exercises, Weight loss, stress, Omega 3, smoking & Alcohol.



Αλάτι:

- Μέσος όρος ημερήσιας πρόσληψης αλατιού: 10 gr/ημέρα
- Έλεγχος πρόσληψης αλατιού με συλλογή ούρων 24^H: <100 mmol/24H (περίπου 5 gr NaCl)



- Απώλεια σωματικού βάρους
- Σωματική άσκηση
- Μεσογειακός τρόπος διατροφής
- Μείωση πρόσληψης αλατιού και αλκοόλ

3. Τρόποι βελτίωσης της συμμόρφωσης στη θεραπεία

- 1) Πληροφόρηση του ασθενούς για τον κίνδυνο από την υπέρταση και το...
- 2) Π... σχετικά
- 3) Π... του
- 4) Α... ιθμό
- 5) Σ... ρηση
- 6) Χ... και
- 7) Π... μάκων
αν χρειασθεί.



8) **Διάλογος με τον ασθενή** σχετικά με την τήρηση της αγωγής και ενημέρωση για τα προβλήματά του.

4. Αναγνώριση και αντιμετώπιση δευτεροπαθούς Αρτηριακής Υπέρτασης

Characteristic
Younger patients (< 40 years) with grade 2 hypertension or onset of any grade of hypertension in childhood
Acute worsening hypertension in patients with previously documented chronically stable normotension
Resistant hypertension
Severe (grade 3) hypertension or a hypertension emergency
Presence of extensive HMOD
Clinical or biochemical features suggestive of endocrine causes of hypertension or CKD
Clinical features suggestive of obstructive sleep apnoea
Symptoms suggestive of pheochromocytoma or family history of pheochromocytoma

Έλεγχος για Δευτεροπαθή Υπέρταση

2018 ESC/ESH Hypertension Guidelines

81

Resistant hypertension characteristics, secondary causes, and contributing factors

Characteristics of patients with resistant hypertension	Causes of secondary resistant hypertension	Drugs and substances that may cause raised BP
Demographics <ul style="list-style-type: none">• Older age (especially > 75 years)• Obesity• More common in black people• Excess dietary sodium intake• High baseline BP and chronicity of uncontrolled hypertension	More common causes <ul style="list-style-type: none">• Primary hyperaldosteronism• Atherosclerotic renovascular disease• Sleep apnoea• CKD	Prescribed drugs <ul style="list-style-type: none">• Oral contraceptives• Sympathomimetic agents (e.g. decongestants in proprietary cold remedies)• Non-steroidal anti-inflammatory drugs• Cyclosporin• Erythropoietin• Steroids (e.g. prednisolone, hydrocortisone)• Some cancer therapies
Concomitant disease <ul style="list-style-type: none">• HMOD: LVH and/or CKD• Diabetes• Atherosclerotic vascular disease• Aortic stiffening and isolated systolic hypertension	Uncommon causes <ul style="list-style-type: none">• Pheochromocytoma• Fibromuscular dysplasia• Aortic coarctation• Cushing's disease• Hyperparathyroidism	Non-prescription drugs <ul style="list-style-type: none">• Recreational drugs (e.g. cocaine, amphetamines, anabolic steroids)• Excess liquorice ingestion• Herbal remedies (e.g. ephedra, ma huang)

5. Νεφρική λειτουργία - Ευογκαιμία

- Εκτίμηση για νεφροπαρεγχυματική νόσο και GFR
 - Η πιο συχνή υποεκτιμημένη αιτία
 - Κατακράτηση Νατρίου
 - Υπερογκαιμία



Ρύθμιση αγωγής ανάλογα
Πχ διουρητικά

6. Συνδυασμός Αντιυπερτασικών

Preferred

ACE inhibitor/diuretic*
ARB/diuretic*
ACE inhibitor/CCB*
ARB/CCB*

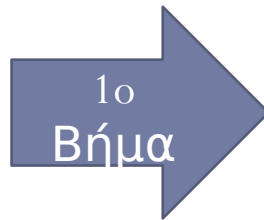
Acceptable

b-blocker/diuretic*
CCB (dihydropyridine)/b-blocker
CCB/diuretic
Renin inhibitor/diuretic*
Renin inhibitor/ARB*
Thiazide diuretics/K β sparing diuretics*

Less effective

ACE inhibitor/ARB
ACE inhibitor/b-blocker
ARB/b-blocker
CCB
(nondihydropyridine)/b-blocker
Centrally acting agent/b-blocker

Αντιμετώπιση Ανθεκτικής Υπέρτασης (όταν δεν έχει εντοπιστεί δευτεροπαθής αιτία)



1. Optimize Initial 3-Drug Regimen

- Ideally include
 - a. ACE inhibitor or ARB
 - b. Dihydropyridine CCB
 - c. Diuretic (usually a thiazide)
- Titrate as needed to maximally tolerated doses

Target BP not achieved

2. Convert to More Potent Diuretic

- E.g., substitute chlorthalidone or indapamide for HCTZ

Target BP not achieved

3. Add MR Antagonist

- Spironolactone or eplerenone
- If intolerant, consider amiloride

Target BP not achieved

4. Consider Additional Agents on a Case-by-Case Basis

- β -blockers
- α -blockers
- Direct vasodilators (e.g., hydralazine)
- Centrally acting agents (e.g., clonidine)

Μα ΤΗΖ ?

- Υπάρχει μια ιστορικής αξίας πια ανησυχία για τη ΤΗΖ σε $eGFR < 30$ ml.min/1.73 m²
- Αποτελεσματική σε σταδίου 4 CKD για μείωση της ΑΥ
 - Τυχαιοποιημένη μελέτη χλωροθαλιδόνη vs placebo

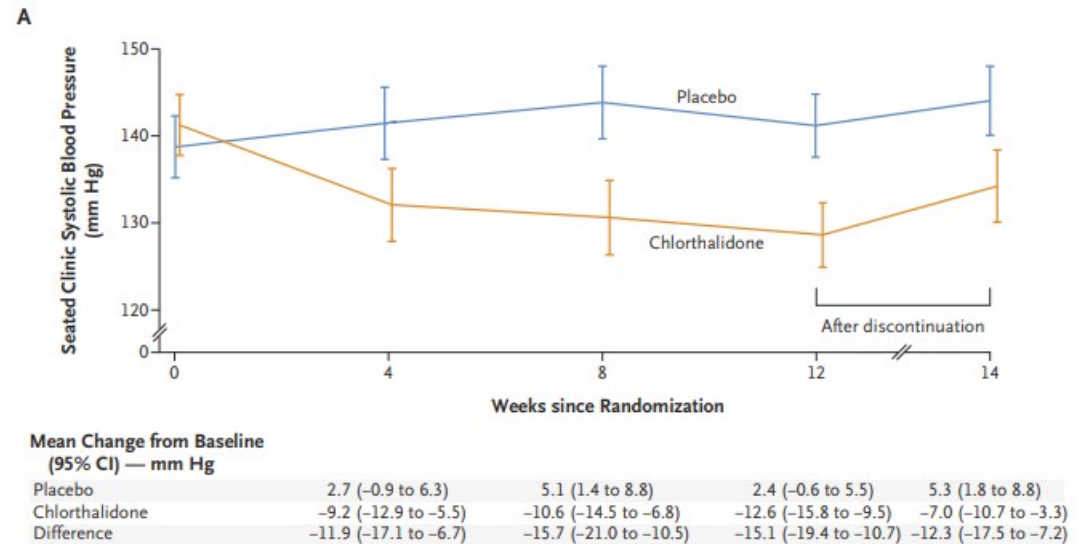
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 30, 2021

VOL. 385 NO. 27

Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease



-11.0 mm Hg in the chlorthalidone group

-0.5 mm Hg in the placebo group



Αντιμετώπιση Ανθεκτικής Υπέρτασης (όταν δεν έχει εντοπιστεί δευτεροπαθής αιτία)

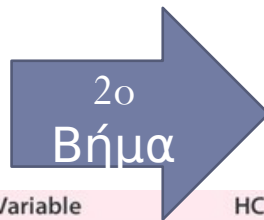
1. Optimize Initial 3-Drug Regimen

- Ideally include
 - a. ACE inhibitor or ARB
 - b. Dihydropyridine CCB
 - c. Diuretic (usually a thiazide)
- Titrate as needed to maximally tolerated doses

Target BP not achieved

2. Convert to More Potent Diuretic

- E.g., substitute chlorthalidone or indapamide for HCTZ



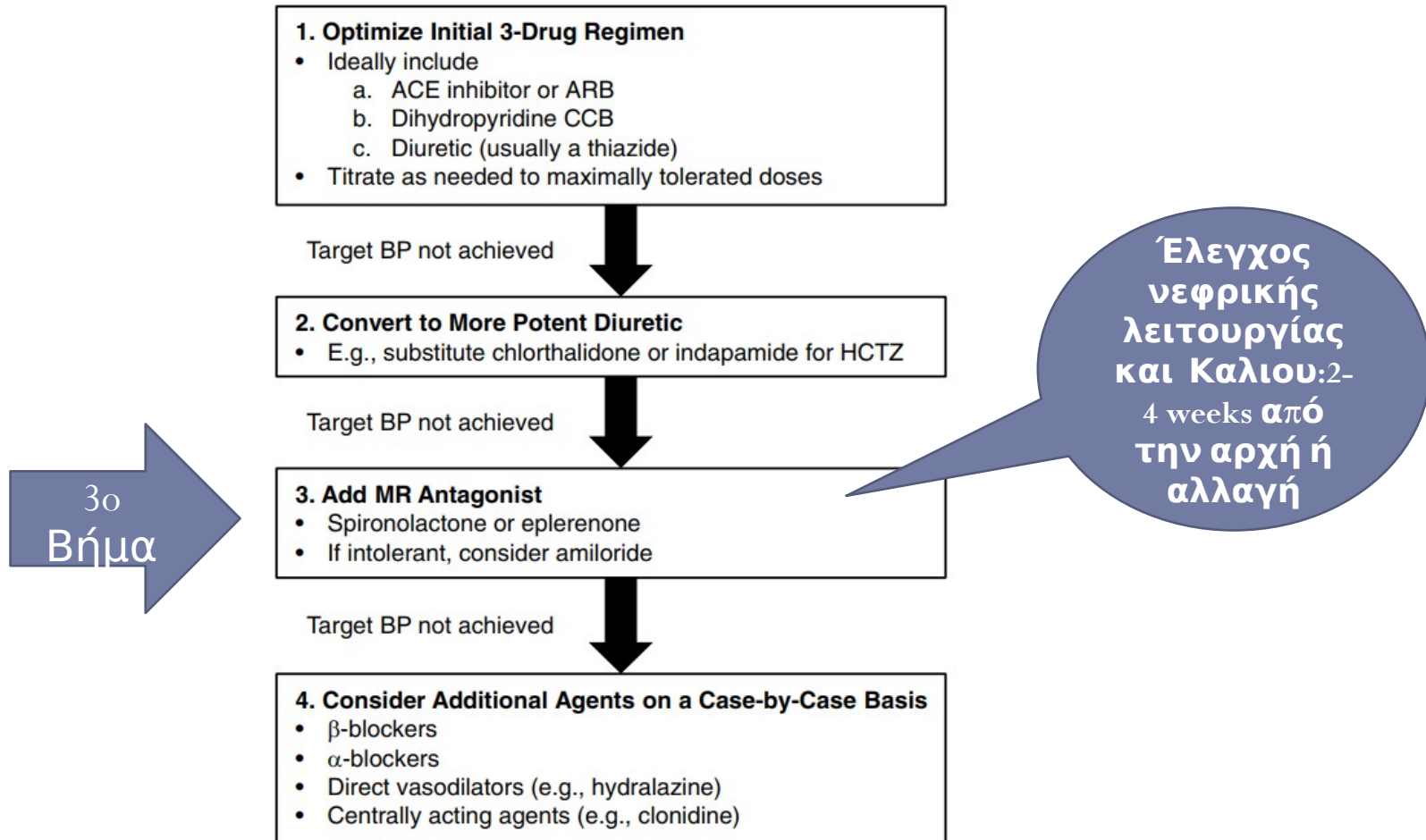
Variable	HCTZ	CTD	IDP	Remarks
Half life (h)	3–10	24–55	6–15	CTD and IDP have half-lives approximately three-times and two-times greater as compared with HCTZ, respectively
Duration of action (h)	12–18	24–72	24–36	CTD and IDP have a duration of action that is approximately twice that as compared with HCTZ
Usual dosage (mg)	12.5–50	12.5–25	1.25–2.5	IDP is used at one-tenth the dose of HCTZ to produce a similar antihypertensive effect
Antihypertensive effect	Weak	Strong	Intermediate	CTD is twice as potent as HCTZ. While IDP and HCTZ have shown similar antihypertensive efficacy in a direct comparison trial. Trials using add-on indapamide SR have shown large reductions in blood pressure
Pleiotropic effects	No	Yes	Yes	CTD and IDP are renoprotective, block carbonic anhydrase isoenzymes, promote angiogenesis, and decrease vascular permeability and platelet aggregation. This has not been shown with HCTZ

[†]Data taken from [1–2,4,23].

CTD: Chlorthalidone; HCTZ: Hydrochlorothiazide; IDP: Indapamide; SR: Sustained release.



Αντιμετώπιση Ανθεκτικής Υπέρτασης (όταν δεν έχει εντοπιστεί δευτεροπαθής αιτία)

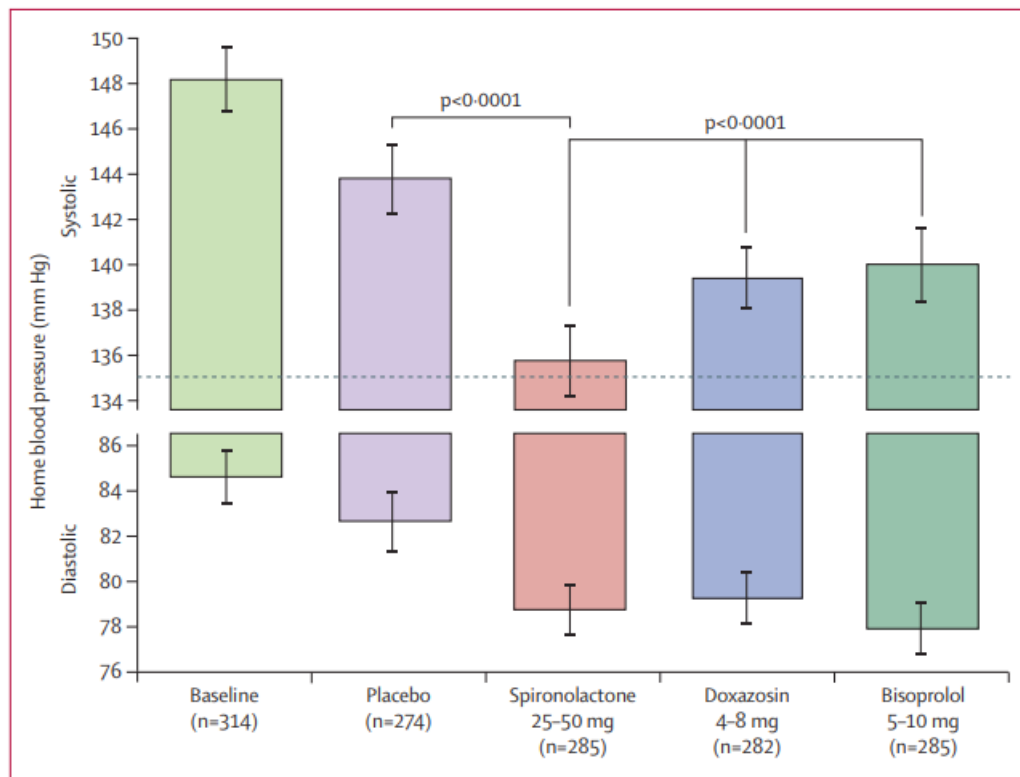


THE LANCET

Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial

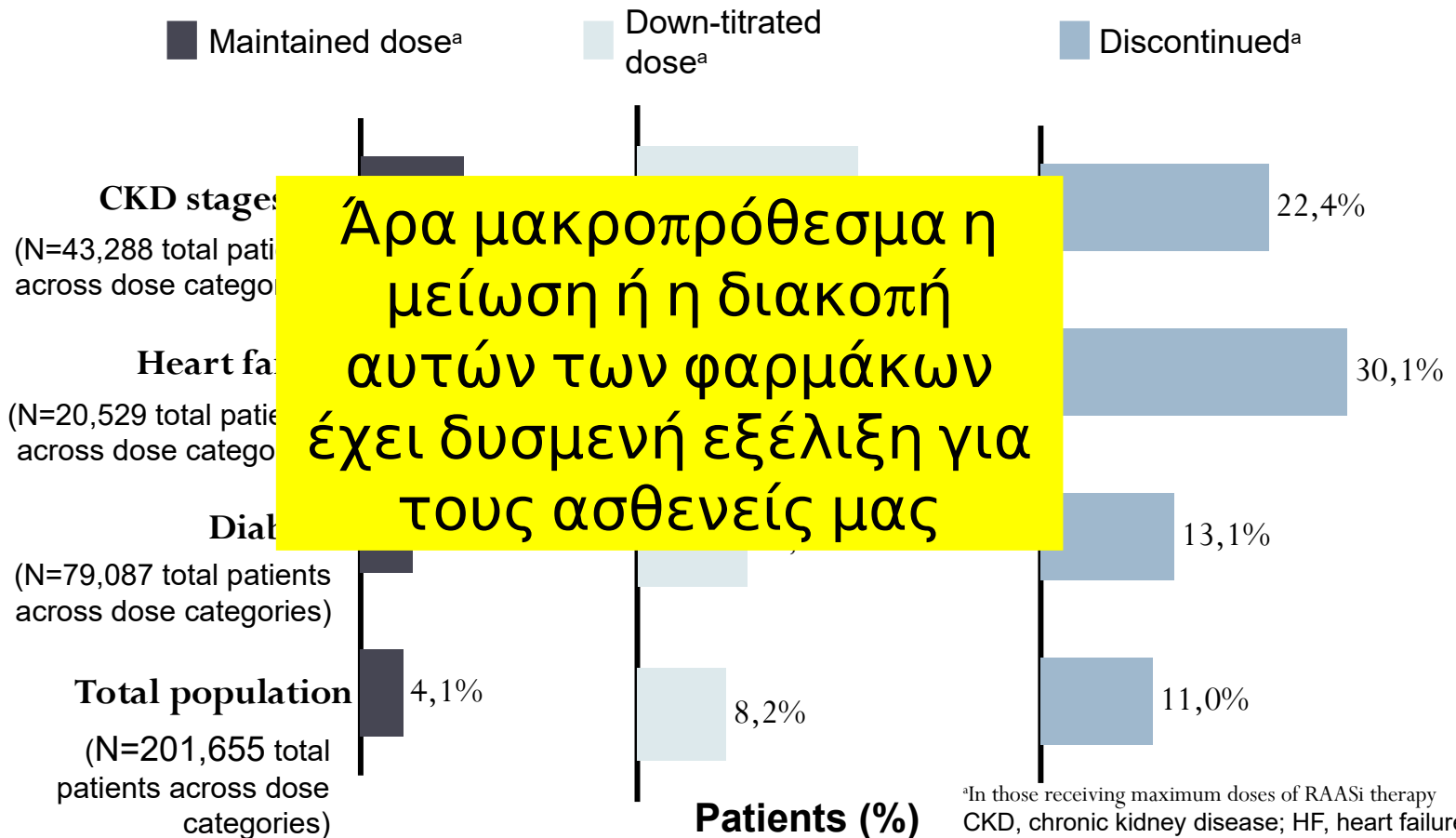
PATHWAY-2

Bryan Williams, Thomas M MacDonald, Steve Morant, David J Webb, Peter Sever, Gordon McInnes, Ian Ford, J Kennedy Cruickshank, Mark J Caulfield, Jackie Salsbury, Isla Mackenzie, Sandosh Padmanabhan, Morris J Brown, for The British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group*



Υποβέλτιστη δόση των RAASi, σχετίζεται με διπλασιασμό της θνησιμότητας σε διάφορες υπομάδες ασθενών

Παρόμοια ποσοστά παρατηρήθηκαν μεταξύ εκείνων που μείωσαν την δόση και εκείνων που διέκοψαν τη θεραπεία



Άρα μακροπρόθεσμα η μείωση ή η διακοπή αυτών των φαρμάκων έχει δυσμενή εξέλιξη για τους ασθενείς μας

^aIn those receiving maximum doses of RAASi therapy
CKD, chronic kidney disease; HF, heart failure; RAASi, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor
Adapted from Epstein M, et al. *Am J Manag Care* 2015;21(Suppl 11):S212-S220

KDIGO 2022 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Practice Point 1.2.5: Hyperkalemia associated with the use of an ACEi or ARB can often be managed by measures to reduce serum potassium levels rather than decreasing the dose or stopping the ACEi or ARB immediately (Figure 4).

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease

Practice Point 3.2.4: Hyperkalemia associated with use of RASi can often be managed by measures to reduce the serum potassium levels rather than decreasing the dose or stopping RASi.

and oral potassium binders.⁴⁴ In CKD patients receiving RASi who develop hyperkalemia, the latter can be controlled with newer oral potassium binders in many patients, with the effect that RASi can be continued at the recommended dose.^{266,267} Whether the latter therapeutic strategy improves

Αντιμετώπιση Ανθεκτικής Υπέρτασης (όταν δεν έχει εντοπιστεί δευτεροπαθής αιτία)

1. Optimize Initial 3-Drug Regimen

- Ideally include
 - a. ACE inhibitor or ARB
 - b. Dihydropyridine CCB
 - c. Diuretic (usually a thiazide)
- Titrate as needed to maximally tolerated doses

Target BP not achieved

2. Convert to More Potent Diuretic

- E.g., substitute chlorthalidone or indapamide for HCTZ

Target BP not achieved

3. Add MR Antagonist

- Spironolactone or eplerenone
- If intolerant, consider amiloride

Target BP not achieved

4. Consider Additional Agents on a Case-by-Case Basis

- β -blockers
- α -blockers
- Direct vasodilators (e.g., hydralazine)
- Centrally acting agents (e.g., clonidine)



7. Κατάλυση της συμπαθητικής νεύρωσης του νεφρού (renal sympathetic denervation-RSD)

- Με την βοήθεια ειδικής συσκευής είναι πλέον εφικτή η άρση (κατάργηση) της συμπαθητικής δραστηριότητας στους νεφρούς, με κατάλυση των νεύρων, διαδερμικά, χωρίς να απαιτείται χειρουργική παρέμβαση.
- Ο καθετήρας εισάγεται από την μηριαία αρτηρία και προωθείται μέχρι τους νεφρούς. Στην συνέχεια εφαρμόζονται ραδιοκύματα υψηλής συχνότητας (RF) σε 5 ή περισσότερα σημεία των νεφρικών αρτηριών. Με τον τρόπο αυτό καταργείται η λειτουργία των συμπαθητικών νεύρων.
- Η μέθοδος πραγματοποιείται στο αιμοδυναμικό εργαστήριο, απαιτεί ελάχιστο χρόνο (30-60 min) κι ο ασθενής παίρνει εξιτήριο την επόμενη ημέρα.

8. Διέγερση καρωτιδικών τασοϋποδοχέων – BAT (Baroflex Activation Therapy)

- Χρήση συσκευής Rheos
- Εμμένουσα πτώση της ΑΠ
- Μείωση συμπαθητικής δραστηριότητας

9. Νέα φάρμακα

- **Lorundrostat**
 - Αναστολέας της συνθετάσης της αλδοστερόνης
- **Zilebesiran**
 - παρεμβαλλόμενο RNA
 - Αναστέλλει την παραγωγή αγγειοτενσινογόνου από το ήπαρ
- **Ανταγωνιστές του υποδοχέα της ενδοθηλίνης**
 - Καλύτερα οι εκλεκτικοί (darusentan)
 - -11-12 / 6 mmHg

Επίκριση για την Ανθεκτική Υπέρταση

- Ο αριθμός ασθενών με αρρύθμιστη ΑΠ , αυξάνει
- Είναι ένα πρόβλημα σημαντικής κλινικής σημασίας
- Χρόνος στην μελέτη του συγκεκριμένου ασθενή
- Στόχος θεραπείας : ίδιος στόχος με λοιπούς υπερτασικούς ασθενείς
- Πρέπει να αποκλειστούν παράγοντες που σχετίζονται με ψευδο-ανθεκτική υπέρταση
- Απομάκρυνση παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένη ΑΠ
- Αναγνώριση αιτιών δευτεροπαθούς υπέρτασης και θεραπείας του συγκεκριμένου αιτίου
- Επιθετική θεραπευτική αγωγή μετα από όλα τα θεραπευτικά βήματα για υπέρταση (τρόπος ζωής, κάπνισμα) : συνδυασμός διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών με εντατικοποίηση των δόσεων, ικανοποιητική διουρητική αγωγή
- Σαν φάρμακο εκλογής για την ρύθμιση της Ανθεκτικής Υπέρτασης: **Σπιρονολακτόνη**
- Να παρακολουθούμε τον ασθενή τακτικά



Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας !

