

# Ο ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση

**Ε. Μαντά**  
**Ε. Σιάφη**  
**Ι. Τσουμπού**  
**Φ.Π. Τατάκης**  
**Χ. Φιλίππου**

**Μ.Λ. Κουτσομπίνα**  
**Κ. Θωμόπουλος**  
**Δ. Κωνσταντινίδης**  
**Κ. Τσιούφης**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον συχνότερο αποτρέψιμο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Πληθώρα παραγόντων εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης, με την υπερλειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος να διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην ιδιοπαθή υπέρταση ξεκινά από το κεντρικό νευρικό σύστημα και στη συνέχεια εδραιώνεται με τη συμβολή χυμικών, μεταβολικών, ανοσολογικών και γενετικών παραγόντων. Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος καθορίζει όχι μόνο την αρχική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αλλά και την εμφάνιση των επακόλουθων σταδίων της υπέρτασης, ξεκινώντας από την υπέρταση της νεαρής ηλικίας και προχωρώντας προς τη μέτρια και τελικά πιο σοβαρή υπερτασική κατάσταση και την ανθεκτική υπέρταση. Επίσης, η υπερλειτουργία του συμπαθητικού συστήματος είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση διαφόρων υπερτασικών φαινοτύπων, όπως είναι η μεμονωμένη συστολική υπέρταση των νέων, η υπέρταση λευκής μπλούζας, η συγκεκαλυμμένη υπέρταση, καθώς και τα διαφορετικά προφίλ πτώσης της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προάγει, ακόμη, τη βλάβη των οργάνων-στόχων της υπέρτασης. Έχουν μελετηθεί φαρμακευτικές και μη παρεμβάσεις που έχουν ως στόχο τη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης αναφορικά με την ικανότητά τους να αναστέλλουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, παρ' όλο που φαίνεται πως η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος δεν μπορεί να υποστρέψει πλήρως, παρά τη χρήση οποιασδήποτε αντιυπερτασικής αγωγής πρώτης γραμμής. Η πραγματοποίηση επιπλέον μελετών θα ήταν ωφέλιμη, ώστε να απαντηθούν τα ερωτήματα που παραμένουν σχετικά με τη δυνατότητα ρύθμισης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στο πλαίσιο της θεραπείας της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης.

🔑 **Λέξεις-κλειδιά:** αρτηριακή υπέρταση, συμπαθητικό νευρικό σύστημα, στάδια υπέρτασης, φαινότυποι υπέρτασης, βλάβη οργάνων-στόχων

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ένα από τα συχνότερα προβλήματα υγείας της εποχής μας, καθώς προσβάλλει το 35%-40% του ενήλικου πληθυσμού, και μέχρι το 2025 θα επηρεάζει παγκοσμίως περισσότερους από 1,5 δισεκατομμύριο ανθρώπους<sup>1</sup>. Η

υπέρταση είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, καθώς προκαλεί το 47% των περιστατικών στεφανιαίας νόσου, το 54% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και το 30% των περιστατικών νεφρικής νόσου τελικού σταδίου<sup>2</sup>.

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Μονάδα Υπέρτασης, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Ελένη Μαντά • Λεωφόρος Βασιλίσσης Σοφίας 108, Αθήνα • ΤΚ 11527, Αθήνα • Τηλ.: 6948556263 • E-mail: elenmanta@gmail.com

Η ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση δημιουργείται όταν δυσλειτουργούν οι μηχανισμοί που έχουν ως ρόλο τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα. Οι παράγοντες που έχουν εμπλακεί στην παθοφυσιολογία της ιδιοπαθούς υπέρτασης είναι ο ενεργοποιημένος άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, οι διαταραχές μεταξύ αγγειοσυσταλτικών και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, αλλά και το δυσμενές γενετικό υπόστρωμα, το ψυχολογικό στρες, η έλλειψη σωματικής άσκησης και η υπερβολική πρόσληψη νατρίου<sup>3</sup>. Επιπλέον, μία από τις περισσότερο μελετημένες πιθανές εξηγήσεις είναι η «νευρογενής υπόθεση της υπέρτασης». Σύμφωνα με αυτήν, στην παθοφυσιολογία της ιδιοπαθούς υπέρτασης εμπλέκεται η διαταραχή της αυτόνομης ρύθμισης της ομοιόστασης της αρτηριακής πίεσης, που συνεπάγεται αναστολή του παρασυμπαθητικού και ταυτόχρονη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>4</sup>.

### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην ιδιοπαθή υπέρταση ξεκινά από το κεντρικό νευρικό σύστημα και στη συνέχεια διάφοροι περιφερικοί παράγοντες συνεισφέρουν στη χρόνια αυξημένη αρτηριακή πίεση. Σε αυτούς ανήκουν τα σεοϋποδοχείς της καρδιοπνευμονικής περιοχής και αρτηριακοί χημειοϋποδοχείς οι οποίοι δυσλειτουργούν και έτσι δεν επιτελούν τον φυσιολογικό τους ρόλο που είναι η αναστολή της κεντρικής συμπαθητικής εκροής<sup>5</sup>. Άλλοι παράγοντες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο είναι εκείνοι που ρυθμίζουν την αγγειακή λειτουργία, όπως το μονοξειδίο του αζώτου, η ενδοθηλίνη και οι δραστικές ρίζες οξυγόνου<sup>5</sup>. Ακόμη μια υπόθεση που εξετάζεται είναι η ψυχοσωματική προέλευση της υπερδιέγερσης<sup>6</sup>. Τέλος, παράγοντες διατροφής ή κοινωνικής συμπεριφοράς, όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ<sup>7</sup> και η αυξημένη πρόσληψη νατρίου<sup>8</sup>, μπορούν να έχουν σημαντικές συμπαθητικο-διεγερτικές επιδράσεις.

Η συμπαθητική υπερδιέγερση που εμφανίζεται στην υπέρταση επηρεάζεται και από χυμικούς παράγοντες. Ουσίες όπως η αγγειοτενσίνη II και η λεπτίνη φαίνεται να την ενεργοποιούν, ενώ μεταβολικές αλλοιώσεις όπως η υπερινσουλιναϊκή κατάσταση και η σχετική αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να δρουν ως παράγοντες που την πυροδο-

τούν<sup>9</sup>. Αναφορικά με την ινσουλίνη, έχει φανεί πως έχει άμεση διεγερτική δράση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, και με αυτόν τον τρόπο οδηγεί στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος. Από την άλλη πλευρά, η ίδια η υπερενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί να προάγει την εμφάνιση υπερινσουλιναϊμίας<sup>10</sup>. Άλλος μηχανισμός που συμμετέχει είναι η λεπτίνη, της οποίας οι δράσεις στο συμπαθητικό σύστημα οδηγούνται από τη σύνδεσή της στους υποδοχείς λεπτίνης στον υποθάλαμο, με τα επίπεδά της να εμφανίζονται αυξημένα στο πλάσμα των υπερτασικών ασθενών<sup>11</sup>.

Η συμπαθητική ενεργοποίηση στην υπέρταση εξαρτάται και από την αλληλεπίδραση με τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Συγκεκριμένα, η κυκλοφορούσα αγγειοτενσίνη II διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα με τη δράση της στον εγκέφαλο και με τη διέγερση των συμπαθητικών γαγγλίων και του μυελού των επινεφριδίων<sup>12</sup>. Επίσης, έχει δράση στις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις, όπου αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης και έτσι διευκολύνει την αδρενεργική νευροδιαβίβαση<sup>12</sup>. Ακόμη, η αγγειοτενσίνη II αλληλεπιδρά με τα αντανεκλαστικά των τασεοϋποδοχέων<sup>12</sup>. Στην αλληλεπίδραση αυτή φαίνεται πως συμμετέχει και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα που κατανέμεται στους νεφρούς, καθώς η νεφρική συμπαθητική ενεργοποίηση διευκολύνει την απελευθέρωση ρενίνης από την παρασπειραματική συσκευή, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης, κατακράτηση νατρίου και νερού, νεφρική αγγειοσύσπαση και μικροαλβουμινουρία<sup>13</sup>.

Στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος συμμετέχουν, ακόμη, ανοσολογικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες. Στους ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση έχουν παρατηρηθεί υψηλά επίπεδα φλεγμονωδών ουσιών, όπως είναι η CRP, η ιντερλευκίνη 6 και ο παράγοντας TNFα<sup>13</sup>, καθώς και υψηλά επίπεδα μακροφάγων<sup>14</sup>, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αγγειακή φλεγμονή ίσως έχει ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου. Φαίνεται, επίσης, πως το ανοσοποιητικό και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αλληλεπιδρούν αμφίδρομα, με αποτέλεσμα η ενεργοποίηση του ενός συστήματος να μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση του άλλου. Συγκεκριμένα, η αγγειοτενσίνη II προάγει την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες έχουν την ικανότητα

να ρυθμίζουν την εκφόρτιση των συμπαθητικών νευρώνων<sup>13</sup>. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που δείχνουν πως η αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί να ενεργοποιήσει τα T λεμφοκύτταρα<sup>15</sup>. Αυτή η πλευρά της αλληλεπίδρασης υποστηρίζεται και από τη συσχέτιση που έχει βρεθεί μεταξύ της νορεπινεφρίνης πλάσματος και της ιντερλευκίνης 6 που παράγεται από τα T λεμφοκύτταρα, καθώς και μεταξύ της νορεπινεφρίνης πλάσματος και του παράγοντα TNFa που παράγεται από τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα<sup>16</sup>. Ακόμη, φαίνεται πως η χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος πιθανόν να μεταβάλλει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, μέσω της απευαισθητοποίησης των β2 αδρενεργικών υποδοχέων των λεμφοκυττάρων<sup>16</sup>. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις πως συμβολή στην ιδιοπαθή υπέρταση, αλλά και ειδικότερα στην ανθεκτική υπέρταση και την προεκλαμψία, έχουν αυτο-αντισώματα που στρέφονται εναντίον υποδοχέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, συγκεκριμένα εναντίον των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης τύπου 1, αλλά και εναντίον των α1 αδρενεργικών υποδοχέων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>5</sup>.

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα πάνω στη νευρογενή προέλευση της αρτηριακής υπέρτασης έχει προσφέρει νέα δεδομένα, καθώς υπάρχουν στοιχεία πως γενετικοί παράγοντες συμμετέχουν τόσο στην ανάπτυξη της υπέρτασης όσο και στην εκδήλωση συγκεκριμένων υπεραστικών φαινοτύπων<sup>14</sup>. Από μελέτες έχει φανεί πως μεταλλάξεις μεμονωμένων γονιδίων εμπλέκονται στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, στη λειτουργικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αλλά και στην καρδιαγγειακή απάντηση του ανθρώπινου οργανισμού στο στρες<sup>17</sup>. Ένα τέτοιο γονίδιο είναι αυτό που κωδικοποιεί τη φωσδουκίνη, η οποία ρυθμίζει την απόκριση του αδρενεργικού συστήματος και της αρτηριακής πίεσης στο στρες μέσω της ρύθμισης μιας G πρωτεΐνης<sup>18</sup>. Επίσης, μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης. Τα άτομα που παρουσιάζουν ανεπάρκεια αυτού του υποδοχέα εμφανίζουν χαμηλές τιμές αρτηριακής πίεσης, σε συνδυασμό με χαμηλή δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>19</sup>. Ακόμη, πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί τον α1 αδρενεργικό υποδοχέα έχουν βρεθεί

σε ασθενείς που πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση σε συνδυασμό με μεταβολικό σύνδρομο, με υποκειμένη αιτία την υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>20</sup>.

## ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΕΚΦΑΝΣΕΙΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Διαφορετικές κλινικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένη αρτηριακή πίεση έχουν συσχετιστεί με την υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Συγκεκριμένα, η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού έχει αναγνωριστεί τόσο στη συστολο-διαστολική όσο και στη μεμονωμένη συστολική υπέρταση, στην υπέρταση των ηλικιωμένων, στην υπέρταση που επάγεται από την κύηση και στην εκλαμψία, στις διαταραχές του προφίλ πτώσης της αρτηριακής πίεσης τη νύχτα, καθώς και στους φαινοτύπους της συγκεκριμένης υπέρτασης και της υπέρτασης λευκής μπλούζας<sup>9</sup>. Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι πως η συμπαθητική υπερδραστηριότητα που εμφανίζεται στην υπέρταση είναι ένα σχεδόν γενικευμένο φαινόμενο, που επιδρά στο σύνολο του καρδιαγγειακού συστήματος και λαμβάνει χώρα ανεξάρτητα από τις επακόλουθες καταστάσεις που σχετίζονται με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης<sup>4</sup>. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των ερευνών κατέδειξε πως η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της ιδιοπαθούς υπέρτασης, καθώς δεν έχουν βρεθεί αντίστοιχα δεδομένα για τη δευτεροπαθή υπέρταση<sup>9</sup>.

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε ξεχωριστά σε κάθε μία από τις εκφάνσεις της νόσου της αρτηριακής υπέρτασης στις οποίες φαίνεται να έχει κυρίαρχο ρόλο η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

### Στάδια αρτηριακής υπέρτασης

Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος αποτελεί ένα πρώιμο φαινόμενο στην κλινική πορεία της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης και εντοπίζεται σε όλα τα στάδια της νόσου. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος συμμετέχει τόσο στην αρχική αύξηση της αρτηριακής πίεσης στα πρώιμα κλινικά στάδια, όσο και στη διατήρηση αυτής της ανόδου της αρτηριακής πίεσης με την πάροδο των ετών<sup>17</sup>. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν πως συμπαθητική υπερδιέγερση εμφανίζεται σε άτομα με οικογενειακό ιστο-

ρικό υπέρτασης τα οποία έχουν προδιάθεση να αναπτύξουν υπέρταση λόγω γενετικού υπόβαθρου, πριν ακόμα καταστεί ανιχνεύσιμη η απορρύθμιση της πίεσης σε αυτά τα άτομα<sup>6</sup>.

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει πως η συμπαθητική ενεργοποίηση ακολουθεί την εξέλιξη της νόσου της αρτηριακής υπέρτασης. Φαίνεται πως όσο αναπτύσσονται τα κλινικά στάδια, ξεκινώντας από τη φυσιολογική αρτηριακή πίεση και προχωρώντας προς την προϋπέρταση και τελικά την υπέρταση, τόσο αυξάνεται η παρατηρούμενη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>4</sup>. Επιπροσθέτως, φαίνεται πως στους υπερτασικούς ασθενείς η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και το μέγεθος της αύξησης της αρτηριακής πίεσης κινούνται παράλληλα, καθώς όσο υψηλότερη είναι η αρτηριακή πίεση, τόσο μεγαλύτερη είναι η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>9</sup>. Το συμπέρασμα το οποίο προκύπτει είναι πως η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ακολουθεί την πορεία της αρτηριακής υπέρτασης, καθώς ανιχνεύεται σε όλο και μεγαλύτερο βαθμό από την οριακή έως και την ήπια, μέτρια και τελικά πιο σοβαρή αρτηριακή υπέρταση.

### **Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και ηλικία**

Το επίπεδο της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σχετίζεται αντιστρόφως με την ηλικία των υπερτασικών ασθενών, ενώ βρίσκεται πάντα σε συνάρτηση με το στάδιο της υπέρτασης. Τα περισσότερα στοιχεία υποδηλώνουν ότι στα πρώιμα στάδια της υπέρτασης υπάρχει έντονη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, και αυτό ισχύει κυρίως για τους νεαρούς ασθενείς. Πιο αναλυτικά, μελέτες σε νεαρά άτομα με οριακά αυξημένη αρτηριακή πίεση έδειξαν πως οι νέοι αυτοί άνθρωποι είχαν αυξημένη καρδιακή συχνότητα, η οποία συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης στο πλάσμα<sup>21</sup>. Το συμπέρασμα αυτό για τη συμπαθητική υπερδραστηριότητα που λαμβάνει χώρα στους νέους υπερτασικούς ασθενείς επιβεβαιώνεται και από μελέτες που χρησιμοποιούν περισσότερο αξιόπιστες τεχνικές εκτίμησης της δραστηριότητας του νευρικού συστήματος, όπως είναι η μικρονευρογραφία<sup>22</sup>. Φαίνεται, ακόμη, πως η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προηγείται της αύξησης της αρτηριακής πίεσης, καθώς μελέτες και πάλι σε νεαρούς ενήλικες με ταχυκαρδία ηρεμίας δείχνουν πως αυτοί οι νέοι

είναι πιο επιρρεπείς στο να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης με την πάροδο των ετών, σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό<sup>23</sup>.

### **Μεμονωμένη συστολική υπέρταση**

Η μεμονωμένη συστολική υπέρταση είναι ένας υπερτασικός φαινότυπος που εμφανίζεται συχνότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που εμπλέκεται είναι η αυξημένη αρτηριακή σκληρότητα, σε συνδυασμό με την εμφάνιση διαταραγμένης κοιλιο-αορτικής σύζευξης και αυξημένων περιφερικών αντιστάσεων<sup>24</sup>. Στους ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, λοιπόν, είναι υποβαθμισμένος ο ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην ανάπτυξη της αρτηριακής υπέρτασης.

Μεμονωμένη συστολική υπέρταση μπορεί να εμφανιστεί και σε νέους ασθενείς. Σε αυτήν την περίπτωση, ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι η αυξημένη καρδιακή παροχή, που έρχεται ως συνέπεια της ενισχυμένης δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, σε συνδυασμό με την ελαστικότητα του αρτηριακού δικτύου<sup>25</sup>. Επομένως, η μεμονωμένη συστολική υπέρταση των νέων μπορεί να εμφανίζεται ως ένα πρώιμο κλινικό στάδιο αρτηριακής υπέρτασης, που προκαλείται από την υπερδιέγερση του συμπαθητικού συστήματος. Μια τέτοια κατάσταση, άλλωστε, χαρακτηρίζει τους υπερτασικούς ασθενείς νεαρής ηλικίας, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, και μπορούμε να πούμε ότι προηγείται της εμφάνισης συστολο-διαστολικής αρτηριακής υπέρτασης, στην εγκαθίδρυση της οποίας θα συνεισφέρουν και οι αυξημένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις που αναπτύσσονται με την πάροδο των ετών.

### **Υπέρταση λευκής μπλούζας**

Η υπέρταση λευκής μπλούζας, το φαινόμενο δηλαδή κατά το οποίο ο εξεταζόμενος εμφανίζει υπέρταση κατά τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης μόνο στο ιατρείο και όχι στις μετρήσεις της πίεσης στο σπίτι ή στην 24-ωρη περιπατητική καταγραφή, εμφανίζεται έως και στο 40% των ατόμων που παρουσιάζουν υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο<sup>1</sup>. Η επίδραση της λευκής μπλούζας παρατηρείται σε όλα τα στάδια της αρτηριακής υπέρτασης, αλλά το φαινόμενο έχει μεγαλύτερο επιπολασμό στους ασθενείς με υπέρταση σταδίου Ι<sup>1</sup>. Από πολυάριθμες μελέτες



έχει προκύψει ότι τα άτομα αυτά εμφανίζουν σχετικά αυξημένο μακροπρόθεσμο καρδιαγγειακό κίνδυνο, γεγονός που πιθανότατα εξηγείται από το ότι οι τιμές αρτηριακής πίεσης ιατρείου αυτών των ατόμων είναι μεν φυσιολογικές, αλλά υψηλότερες από εκείνες των ατόμων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση εντός και εκτός ιατρείου<sup>1</sup>.

Η παθοφυσιολογία της υπέρτασης λευκής μπλούζας δεν έχει πλήρως κατανοηθεί. Η υπερδραστικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ωστόσο, φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά στη δημιουργία αυτού του υπερτασικού φαινοτύπου. Αποτέλεσμα της συμπαθητικής διέγερσης είναι η αυξημένη ευαισθησία και υπερανταπόκριση του ατόμου σε συναισθηματικά και άλλα εξωτερικά ερεθίσματα, με αποτέλεσμα τις εκρήξεις αύξησης της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο<sup>26</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπερδιέγερση του συμπαθητικού συστήματος που παρατηρείται στην υπέρταση λευκής μπλούζας είναι μεν σημαντική, αλλά παραμένει σε χαμηλότερα επίπεδα από εκείνη που παρατηρείται στους ασθενείς με εγκατεστημένη αρτηριακή υπέρταση<sup>27,28</sup>.

### Συγκεκαλυμμένη υπέρταση

Η συγκεκαλυμμένη υπέρταση, κατά την οποία οι ασθενείς έχουν υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης εκτός ιατρείου οι οποίες κατά την εξέταση από τον ιατρό εμφανίζονται εντός των φυσιολογικών ορίων, είναι ένας φαινότυπος που εμφανίζεται στο 15% των ασθενών με φυσιολογική αρτηριακή πίεση στις μετρήσεις του ιατρείου<sup>1</sup>. Ο φαινότυπος αυτός απαντά συχνότερα σε άνδρες ασθενείς νεαρής ηλικίας και σχετίζεται με το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ και τα επίπεδα του άγχους<sup>1</sup>. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στους ασθενείς με συγκεκαλυμμένη υπέρταση εμφανίζεται σημαντικά μεγαλύτερος σε σύγκριση με εκείνον των ατόμων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, ενώ προσομοιάζει ή και ξεπερνά εκείνον των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση σταδίου I<sup>1</sup>.

Η συμπαθητική υπερδραστικότητα έχει αποδειχθεί πως διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στη δημιουργία αυτού του φαινομένου<sup>29</sup>. Μάλιστα, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στη συγκεκαλυμμένη υπέρταση είναι πιο έντονη από εκείνη που παρατηρείται στην υπέρταση λευκής μπλούζας και είναι αντίστοιχη με εκείνη που χαρακτηρίζει την ιδιοπαθή υπέρταση<sup>29</sup>. Μπορεί, επίσης, να υποτεθεί πως το διεγερμένο συμπαθητικό νευ-

ρικό σύστημα είναι το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της εμφάνισης τόσο της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης, όσο και των συννοσηροτήτων που χαρακτηρίζουν αυτούς τους ασθενείς, όπως η δυσλιπιδαιμία, οι διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης και οι βλάβες οργάνων-στόχων της υπέρτασης<sup>1</sup>.

### Ανθεκτική υπέρταση

Η ανθεκτική υπέρταση αποτελεί την πιο σοβαρή και προχωρημένη έκφανση της αρτηριακής υπέρτασης. Ορίζεται ως η υπέρταση που παραμένει αρρυθμιστη παρά τη λήψη της βέλτιστης αντιυπερτασικής αγωγής, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής και αγωγή με τις μέγιστες ανεκτές δόσεις τουλάχιστον τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, στα οποία συμπεριλαμβάνονται ένας ανταγωνιστής του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ένας ανταγωνιστής διαύλων ασβεστίου και ένα διουρητικό, σε ασθενείς στους οποίους έχει επιβεβαιωθεί η συμμόρφωση στη θεραπεία<sup>1</sup>. Ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης είναι σχετικά χαμηλός, και αφορά λιγότερο από το 10% των υπό θεραπεία υπερτασικών ασθενών<sup>1</sup>. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυτών των ασθενών είναι ιδιαίτερα υψηλός, καθώς πολυάριθμες μελέτες έχουν συσχετίσει την ύπαρξη της ανθεκτικής υπέρτασης με την εμφάνιση πρόωρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>30</sup>.

Στην παθοφυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης που αντιστέκεται στη θεραπεία εμπλέκονται πολλαπλοί μηχανισμοί. Οι τρεις βασικοί άξονες αφορούν την υπερφόρτιση όγκου, τις αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις και την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης<sup>31</sup>. Επιπλέον ρόλο φαίνεται να έχουν η προχωρημένη ηλικία, η υπνική άπνοια και η παχυσαρκία, καθώς αυτές οι καταστάσεις απαντούν συχνά στους συγκεκαλυμμένους ασθενείς<sup>31</sup>. Παράλληλα με αυτούς τους μηχανισμούς, στην ανθεκτική υπέρταση το συμπαθητικό νευρικό σύστημα παρουσιάζει έντονη διέγερση, καθώς συνοδεύει κάθε μία από τις συννοσηρότητες αυτών των ασθενών, όπως έχει ήδη αναφερθεί<sup>31</sup>. Μελέτες, μάλιστα, έχουν δείξει πως οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση παρουσιάζουν ενίσχυση της συμπαθητικής ενεργοποίησης έως και 50% πάνω από εκείνη που εμφανίζεται στην ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση, και αυτή η ενίσχυση σχετίστηκε με την εμφάνιση δυσλειτουργίας των αντανεκλαστικών των τασεοϋποδοχέων<sup>32</sup>. Επομένως, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα κατέχει κρί-

σιμο ρόλο στην ανάπτυξη και διατήρηση της ανθεκτικής υπέρτασης, τόσο μέσω της επίδρασης που έχει στις συνοδές νοσολογικές οντότητες από τις οποίες πάσχουν αυτά τα άτομα, όσο και με πληθώρα άλλων μηχανισμών.

### **Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και 24ωρες διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης**

Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, μέσω διαταραχής της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων, φαίνεται να σχετίζεται και με τη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης καθ' όλο το 24ωρο. Φυσιολογικά, παρατηρείται απόσυρση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια του ύπνου, οπότε παρατηρείται πτώση της αρτηριακής πίεσης τη νύχτα (φαινόμενο dipping)<sup>33</sup>. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα άτομα με αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζονται από διεγερμένο συμπαθητικό σύστημα καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας, ακόμα και αν παρουσιάζουν το φαινόμενο dipping. Οι υπερτασικοί ασθενείς που δεν εμφανίζουν αυτήν την πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου, οι non dippers, έχουν πιο διεγερμένο συμπαθητικό νευρικό σύστημα σε σχέση με τα νορμοτασικά άτομα, χωρίς όμως να έχουν μεγάλη διαφορά στη διεγερση του συμπαθητικού σε σχέση με τους υπερτασικούς που παρουσιάζουν το φαινόμενο dipping<sup>9</sup>. Η μεγαλύτερη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όμως, παρατηρείται στους ασθενείς που εμφανίζουν αύξηση της αρτηριακής πίεσης τη νύχτα, τους επονομαζόμενους reverse dippers<sup>9</sup>. Αξίζει να σημειωθεί ότι η έλλειψη πτώσης αλλά κυρίως η αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου, δηλαδή τα φαινόμενα non dipping και reverse dipping αντίστοιχα, έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση αυξημένης καρδιαγγειακής και νεφρικής νοσηρότητας, καθώς τα άτομα αυτά φαίνεται να πάσχουν συχνότερα από υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και από νεφρική βλάβη που εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία<sup>34</sup>.

Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι πως στην αρτηριακή υπέρταση η μεγαλύτερη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος πιθανότατα συμμετέχει στον καθορισμό του μοτίβου της νυχτερινής αρτηριακής πίεσης, και επιπλέον οδηγεί σε μειωμένη πιθανότητα πτώσης της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου<sup>35</sup>. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει πως διάφορες μέθοδοι που έχουν ως

στόχο τη μείωση της συμπαθητικής ενεργοποίησης θα μπορούσαν να περιορίσουν αυτή τη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης<sup>36</sup>. Για παράδειγμα, η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών είναι μια τέτοια μέθοδος και φαίνεται να έχει αποτέλεσμα στον έλεγχο της 24ωρης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης<sup>37,38</sup>.

### **ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΟΡΓΑΝΩΝ-ΣΤΟΧΩΝ**

Η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος συμβάλλει σημαντικά στην προαγωγή της βλάβης των οργάνων-στόχων της υπέρτασης. Αυτή η υπερδραστηριότητα προάγει τόσο τη δημιουργία όσο και την εξέλιξη δομικών και λειτουργικών αλλοιώσεων της καρδιάς και των αγγείων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα αύξησης της αρτηριακής πίεσης. Τέτοιες αλλοιώσεις είναι η υπερτροφία η αναδιαμόρφωση (remodeling) του τοιχώματος των αρτηριών μικρής αντίστασης, η μείωση της διατασιμότητας των τοιχωμάτων των μεγάλων αρτηριών και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας<sup>39</sup>. Στον αντίποδα, το μέγεθος της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ενισχύεται όταν η αρτηριακή υπέρταση φτάνει να περιπλέκεται από την εμφάνιση βλάβης οργάνων-στόχων<sup>4</sup>.

Υπάρχουν, ακόμη, δεδομένα που εμπλέκουν τη συμπαθητική υπερδραστηριότητα με την παθοφυσιολογία των συννοσηροτήτων που εμφανίζουν οι ασθενείς που πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση. Φαίνεται πως οι συμπαθητικοί νευροδιαβιβαστές επηρεάζουν δυσμενώς τον μεταβολισμό της χοληστερόλης και τη σύνθεση των λιπιδίων, προάγοντας έτσι την αθηρωμάτωση<sup>4</sup>. Ακόμη, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα συμμετέχει στην εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών που συχνά συνοδεύουν την ανάπτυξη της αρτηριακής υπέρτασης, μέσω πυροδότησης μιας κατάστασης αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως<sup>40</sup>.

Επίσης, η δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στους νεφρούς ενισχύει τις δυσμενείς επιδράσεις της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε αυτά τα όργανα. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος λαμβάνει χώρα τόσο στις πρώιμες μορφές της χρόνιας νεφρικής νόσου<sup>41</sup>, όσο και στα τελικά στάδιά της, καθώς έχει βρεθεί εξεσημασμένη συμπαθητική υπερδιέγερση στους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου<sup>9</sup>. Οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους

οποίους το συμπαθητικό νευρικό σύστημα προάγει τη νεφρική βλάβη στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση δεν έχουν καθοριστεί πλήρως, αν και υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν πως η νεφρική βλάβη ξεκινά από νευρικά σήματα που μεταφέρονται από το κεντρικό συμπαθητικό νευρικό σύστημα στους νεφρούς μέσω των αισθητήριων νεφρικών νευρών<sup>41</sup>. Αυτό που, επίσης, προκύπτει από μελέτες είναι ότι το υπερενεργοποιημένο συμπαθητικό νευρικό σύστημα προκαλεί την αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης νατρίου, με αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση της αρτηριακής πίεσης<sup>40</sup>. Από την άλλη πλευρά, παράγοντες όπως η νεφρική ισχαιμία και η νεφρική βλάβη που επάγονται από την υπέρταση συμβάλλουν στη διαρκή ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, μέσω της έκκρισης αδενοσίνης, η οποία ενεργοποιεί τους νευρώνες, αλλά και μέσω της ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης-αγγειοστενσίνης-αλδοστερόνης, που θα οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της αγγειοστενσίνης II<sup>41</sup>.

### **ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΣΤΟ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

Όπως περιεγράφη στα ανωτέρω τμήματα αυτής της ανασκόπησης, η υπερενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προάγει την εξέλιξη της υπερτασικής κατάστασης, αλλά και των επιπλοκών αυτής. Για τον λόγο αυτό, η ρύθμιση του συμπαθητικού συστήματος ίσως θα μπορούσε να αποτελέσει στόχο των θεραπευτικών παρεμβάσεων που υιοθετούνται από ασθενείς και ιατρούς στο πλαίσιο της αντιμετώπισης της αρτηριακής υπέρτασης.

#### **Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις**

Ξεκινώντας από τις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, τόσο η σωματική άσκηση όσο και η μείωση του σωματικού βάρους έχει βρεθεί πως αναστέλλουν τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με αποτέλεσμα την επίτευξη ελέγχου της αρτηριακής πίεσης στα πρώτα στάδια της υπέρτασης<sup>42,43</sup>. Από την άλλη πλευρά, η υιοθέτηση από τους υπερτασικούς ασθενείς μιας διατροφής που χαρακτηρίζεται από χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο, γεγονός που αποτελεί σταθερή σύσταση των ιατρών για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, πιθανόν να αποτελεί επιπρόσθετο παράγοντα περαιτέρω διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>8</sup>. Ο κύριος μηχανισμός πίσω από αυτήν την αντίδρα-

ση του οργανισμού στον περιορισμό της πρόσληψης νατρίου είναι η πρόκληση βλάβης στο αντανακλαστικό του τασεοϋποδοχέα, με αποτέλεσμα τη μείωση της ικανότητας αυτού να συγκρατεί τον τόνο του νευρικού συστήματος και έτσι να ρυθμίζει την ομοιοστάση της αρτηριακής πίεσης<sup>8</sup>. Επιπλέον σχετικοί μηχανισμοί είναι η ανάπτυξη μιας κατάστασης αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία προκύπτει από τη μείωση των επιπέδων νατρίου στον οργανισμό<sup>44</sup>, αλλά και η μείωση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, γεγονός που θα επηρεάσει τους καρδιοπνευμονικούς τασεοϋποδοχείς<sup>8</sup>.

#### **Φαρμακευτικές παρεμβάσεις**

Τα περισσότερα αντιυπερτασικά σκευάσματα έχουν δράση στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Φαρμακευτικές ουσίες που ασκούν έντονη αναστολή του συμπαθητικού συστήματος είναι τα κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά φάρμακα και οι αποκλειστές των β αδρενεργικών υποδοχέων. Οι κεντρικώς δρώσες αντιυπερτασικές ουσίες, όπως είναι η κλονιδίνη και η α-μεθυλντόπα, αναστέλλουν τόσο την κεντρική συμπαθητική εκροή, όσο και τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην καρδιά και στην περιφέρεια<sup>45</sup>. Παρόμοια δράση έχουν και οι β αποκλειστές, οι οποίοι έχουν ιδιαίτερα έντονη ανασταλτική δράση στο κεντρικό και το καρδιακό συμπαθητικό νευρικό σύστημα, και λιγότερο στο περιφερικό<sup>46</sup>. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοστενσίνης-αλδοστερόνης, δηλαδή οι αναστολείς του μετατροπικού ενζύμου της αγγειοστενσίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοστενσίνης II, μειώνουν επίσης τη συμπαθητική δραστηριότητα, σε μικρότερο βαθμό από τις κατηγορίες φαρμάκων που αναφέρθηκαν προηγουμένως<sup>47,48</sup>. Το ίδιο συμβαίνει και με τους ανταγωνιστές αλδοστερόνης. Ο υπεύθυνος μηχανισμός με τον οποίο αυτή η κατηγορία φαρμάκων οδηγεί σε αναστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος δεν είναι πλήρως ξεκάθαρος, παρ' όλο που στο παρελθόν είχε θεωρηθεί πως οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης οδηγούν σε αύξηση της ευαισθησίας των αρτηριακών τασεοϋποδοχέων, με αποτέλεσμα την αναστολή του συμπαθητικού συστήματος<sup>49</sup>.

Άλλες αντιυπερτασικές ουσίες έχουν σε γενικές γραμμές ουδέτερες επιδράσεις στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Τέτοιες ουσίες είναι οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου της τάξης των διυδροπυρι-



δινών μακράς δράσης<sup>50</sup>. Αξίζει να σημειωθεί πως οι ουσίες αυτές πιθανόν εμφανίζουν διαφορές μεταξύ τους αναφορικά με τη δράση τους στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Θεωρείται πως αυτές οι διαφορές καθορίζονται από τη διαφορετική λιποφιλικότητα που εμφανίζει κάθε μία από αυτές τις ενώσεις, και επομένως από τη διαφορά που εμφανίζουν στη διέλευση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού<sup>50</sup>.

Ωστόσο, ορισμένα αντιυπερτασικά φάρμακα έχουν δυσμενείς συμπαθητικοδιεγερτικές επιδράσεις. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου της τάξης των διυδροπυριδινών βραχείας δράσης, οι οποίοι μπορεί να ενισχύσουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είτε αμέσως μετά τη λήψη του φαρμάκου, είτε μετά από παρατεταμένη χορήγηση<sup>51</sup>. Ο υπεύθυνος μηχανισμός πίσω από την ενισχυτική δράση αυτών των φαρμάκων φαίνεται να είναι η επαγόμενη από αυτούς αγγειοδιαστολή, που οδηγεί στην ενεργοποίηση του αρτηριακού αντανακλαστικού του τασεοϋποδοχέα, με αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας πυροδότησης των συμπαθητικών νευρών<sup>51</sup>. Επίσης, έχει επιβεβαιωθεί η ιδιότητα των διουρητικών να διεγείρουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Αυτό ισχύει κυρίως για τη χλωροθαλιδόνη<sup>52</sup> και τα θειαζιδικά διουρητικά<sup>48</sup>. Θεωρείται ότι η συμπαθητικοδιέγερση που ασκούν τα διουρητικά προκύπτει από τις μεταβολικές διαταραχές που δημιουργούνται από τη χρήση τους, όπως είναι η υπερουλιναίμια και η αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>52,53</sup>.

Συμπερασματικά, οι διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικής αγωγής έχουν διαφορετική επίδραση στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Σε κάθε περίπτωση όμως, ακόμα και επί χρήσης των αντιυπερτασικών φαρμάκων που αναστέλλουν τη λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καμία αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή, είτε σε μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό, δεν μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη υποστρόφη της υπερδιέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η οποία χαρακτηρίζει τους υπερτασικούς ασθενείς<sup>50</sup>.

### **Επεμβατικές παρεμβάσεις**

Οι προσπάθειες για την επεμβατική αντιμετώπιση της υπέρτασης έχουν ξεκινήσει σχεδόν πριν από έναν αιώνα, όταν ακόμη υπήρχε απλώς ισχυρή υποψία για τον ρόλο που διαδραματίζει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα στην αρτηριακή υπέρταση. Στο παρελθόν, η τεχνική αφορούσε στη χειρουργική συ-

μπαθεκτομή σε επιλεγμένους ασθενείς, διαδικασία που ήταν εξαιρετικά δύσκολη και με αμφίβολα αποτελέσματα<sup>54,55</sup>. Στις μέρες μας, η διακαθετηριακή απονεύρωση των απολήξεων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που βρίσκονται πέριξ των νεφρικών αρτηριών έχει αποδείξει, μέσα από ορθά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, ότι μειώνει αποτελεσματικά και με ασφάλεια την αρτηριακή πίεση<sup>56,57</sup>. Η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών έχει φανεί πως μειώνει τον ρυθμό διάχυσης της νοραδρεναλίνης τόσο στους νεφρούς όσο και σε ολόκληρο τον οργανισμό, υποδηλώνοντας έτσι πως η επεμβατική αυτή παρέμβαση επηρεάζει το σύνολο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, και όχι μόνο εκείνο το τμήμα του που κατανέμεται στους νεφρούς<sup>58</sup>. Το παραπάνω συμπέρασμα υποστηρίζεται και από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε μικρές σειρές υπερτασικών ασθενών, στους οποίους έχει διαπιστωθεί πως η νεφρική απονεύρωση οδηγεί σε μείωση της μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας, η οποία αποτελεί έναν αρκετά αξιόπιστο δείκτη της ολικής συμπαθητικής δραστηριότητας που χαρακτηρίζει έναν ανθρώπινο οργανισμό<sup>59,60</sup>.

### **ΕΠΙΛΟΓΟΣ**

Συμπερασματικά, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα κατέχει έναν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης, καθώς είναι παρόν σε κάθε στάδιο αυτής και συμμετέχει στην εκδήλωση των περισσότερων υπερτασικών φαινοτύπων και των επιπλοκών της νόσου. Η ρύθμιση της συμπαθητικής υπερδιέγερσης μέσω των υγεινοδιατηρητικών παρεμβάσεων έχει αποδείξει το προγνωστικό της όφελος στους υπερτασικούς ασθενείς, ενώ η χρήση των β αποκλειστών έχει αποδειγμένο όφελος σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης. Απαιτείται, ωστόσο, η πραγματοποίηση περισσότερων μελετών, οι οποίες θα δώσουν απαντήσεις στα ερωτήματα που δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί, και τα οποία αφορούν κυρίως το προγνωστικό όφελος και τη διάρκεια των ωφέλιμων επιδράσεων που προκύπτουν από την αναστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μέσω των φαρμακευτικών και επεμβατικών παρεμβάσεων που ακολουθούνται στο πλαίσιο της αντιμετώπισης της αρτηριακής υπέρτασης.



**SUMMARY**

E. Manta, E. Siafi, I. Tsoumpou, F.P. Tatakis, C. Filipou, M.L. Koutsompina, C. Thomopoulos, D. Konstantinidis, C. Tsioufis

**The role of the sympathetic nervous system in essential arterial hypertension**

*Arterial Hypertension 2023; 32: 28-38.*

Arterial hypertension is the most common preventable risk factor for cardiovascular diseases. A multitude of factors are involved in the pathophysiology of this disease, and the hyperfunction of the sympathetic nervous system plays a dominant role. The activation of the sympathetic nervous system in the context of essential arterial hypertension is initiated by the central nervous system and then established by the contribution of humoral, metabolic, immunological and genetic factors. The hyperactivity of the sympathetic nervous system determines not only the initial rise in blood pressure, but also the occurrence of the subsequent stages of hypertension, starting with the hypertension of young adults and progressing to moderate and finally more severe hypertension and the resistant hypertension. Also, the sympathetic hyperfunction is responsible for the appearance of various hypertensive phenotypes, such as isolated systolic hypertension of the young, white-coat hypertension, masked hypertension, as well as the different profiles of blood pressure fall during sleep. The hyperfunction of the sympathetic nervous system even promotes damage to the organs targeted by hypertension. Pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions aimed at the regulation of arterial hypertension were studied with respect to their ability to inhibit the sympathetic nervous system. The results are encouraging, although it seems that the hyperactivity of the sympathetic nervous system cannot be completely reversed, despite the use of any first-line antihypertensive treatment. It would be beneficial to conduct additional studies to answer the remaining questions about the potential for sympathetic nervous system modulation for the treatment of essential arterial hypertension.

Key-words: arterial hypertension, sympathetic nervous system, hypertension stages, hypertension phenotypes, target-organ damage.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36(12): 2284-309.
- Olsen MH, Angell SY, Asma S, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet* 2016; 388(10060): 2665-712.
- Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003; 139(9): 761-76.
- Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F. The 'neuroadrenergic hypothesis' in hypertension: current evidence. *Exp Physiol* 2010; 95(5): 581-6.
- Seravalle G, Grassi G. Sympathetic nervous system and hypertension: New evidences. *Auton Neurosci* 2022; 238: 102954.
- Ferrier C, Cox H, Esler M. Elevated total body noradrenaline spillover in normotensive members of hypertensive families. *Clin Sci (Lond)* 1993; 84(2): 225-30.
- van de Borne P, Mark AL, Montano N, Mion D, Somers VK. Effects of alcohol on sympathetic activity, hemodynamics, and chemoreflex sensitivity. *Hypertension* 1997; 29(6): 1278-83.
- Grassi G, Dell'Oro R, Seravalle G, Foglia G, Trevano FQ, Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002; 106(15): 1957-61.
- Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54(4): 690-7.
- Lembo G, Napoli R, Capaldo B, et al. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1992; 90(1): 24-9.
- Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, et al. Leptin interacts with heart rate but not sympathetic nerve traffic in healthy male subjects. *J Hypertens* 2001; 19(6): 1089-94.
- Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol* 1992; 262(6 Pt 1): E763-78.
- Fisher JP, Paton JF. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *J Hum Hypertens* 2012; 26(8): 463-75.
- Grassi G. The sympathetic nervous system in hypertension: roadmap update of a long journey. *Am J Hypertens* 2021; 34(12): 1247-54.
- Marvar PJ, Thabet SR, Guzik TJ, et al. Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. *Circ Res.* 2010; 107(2): 263-70.
- Werdan K. The activated immune system in congestive heart failure – from dropsy to the cytokine paradigm. *J Intern Med* 1998; 243(2): 87-92.
- Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens* 2010; 23(10): 1052-60.
- Beetz N, Harrison MD, Brede M, et al. Phosducin influences sympathetic activity and prevents stress-induced hypertension in humans and mice. *J Clin Invest* 2009; 119(12): 3597-612.
- Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, et al. Modulation of blood pressure by central melanocortineric pathways. *N Engl J Med* 2009; 360(1): 44-52.
- Grassi G, Padmanabhan S, Menni C, et al. Association between ADRA1A gene and the metabolic syndrome: candidate genes and functional counterpart in the PA-MELA population. *J Hypertens* 2011; 29(6): 1121-7.

21. Julius S, Krause L, Schork NJ, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; 9(1): 77-84.
22. Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11(6): 647-55.
23. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res* 2015; 116(6): 976-90.
24. Messerli FH, Frohlich ED, Suarez DH, et al. Borderline hypertension: relationship between age, hemodynamics and circulating catecholamines. *Circulation* 1981; 64(4): 760-4.
25. Yano Y, Lloyd-Jones DM. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(11):78.
26. Grassi G, Turri C, Vailati S, Dell'Oro R, Mancia G. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during the "white-coat" effect. *Circulation* 1999; 100(3): 222-5.
27. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(1): 126-32.
28. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17(3): 217-22.
29. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension* 2007; 50(3): 537-42.
30. Lamirault G, Artifoni M, Daniel M, Barber-Chamoux N, Nantes University Hospital Working Group On Hypertension. Resistant hypertension: novel insights. *Curr Hypertens Rev* 2020; 16(1): 61-72.
31. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 642416.
32. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2014; 177(3): 1020-5.
33. Mancia G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35(7 Suppl 4): S15-9.
34. Vij R, Peixoto AJ. Management of nocturnal hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(6): 607-18.
35. Narkiewicz K, Winnicki M, Schroeder K, et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension* 2002; 39(1): 168-72.
36. Vogiatzakis N, Tsioufis C, Georgiopoulos G, et al. Effect of renal sympathetic denervation on short-term blood pressure variability in resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35(9): 1750-7.
37. Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, et al. Impact of multi-electrode renal sympathetic denervation on short-term blood pressure variability in patients with drug-resistant hypertension. Insights from the Enlig HTN I study. *Int J Cardiol* 2015; 180: 237-42.
38. Zuern CS, Rizas KD, Eick C, et al. Effects of renal sympathetic denervation on 24-hour blood pressure variability. *Front Physiol* 2012; 3: 134.
39. Mancia G, Grassi G. The central sympathetic nervous system in hypertension. *Handbook of Clinical Neurology* 2013; 117 (3rd series).
40. Grassi G, Quarti-Trevano F, Dell'oro R, Mancia G. Essential hypertension and the sympathetic nervous system. *Neurol Sci* 2008; 29 Suppl 1: S33-6.
41. Ewen S, Ukena C, Linz D, Schmieder RE, Böhm M, Mahfoud F. The sympathetic nervous system in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15(4): 370-6.
42. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Mancia G. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 1994; 23(3): 294-301.
43. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation* 1998; 97(20): 2037-42.
44. Feldman RD, Schmidt ND. Moderate dietary salt restriction increases vascular and systemic insulin resistance. *Am J Hypertens* 1999; 12(6): 643-7.
45. Grassi G, Seravalle G, Stella ML, Turri C, Zanchetti A, Mancia G. Sympathoexcitatory responses to the acute blood pressure fall induced by central or peripheral antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 2000; 13(1 Pt 1): 29-34.
46. Wallin BG, Sundlöf G, Strömberg E, Aberg H. Sympathetic outflow to muscles during treatment of hypertension with metoprolol. *Hypertension* 1984; 6(4): 557-62.
47. Grassi G, Turri C, Dell'Oro R, Stella ML, Bolla GB, Mancia G. Effect of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of the circulation in essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16(12 Pt 1): 1789-96.
48. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21(9): 1761-9.
49. Wray DW, Supiano MA. Impact of aldosterone receptor blockade compared with thiazide therapy on sympathetic nervous system function in geriatric hypertension. *Hypertension* 2010; 55(5): 1217-23.
50. Grassi G. Sympathomodulatory effects of antihypertensive drug treatment. *Am J Hypertens* 2016; 29(6): 665-75.
51. Lindqvist M, Kahan T, Melcher A, Hjemdahl P. Acute and chronic calcium antagonist treatment elevates sympathetic activity in primary hypertension. *Hypertension* 1994; 24(3): 287-96.
52. Menon DV, Arbique D, Wang Z, Adams-Huet B, Auchus RJ, Vongpatanasin W. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4): 1361-6.
53. Raheja P, Price A, Wang Z, et al. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients. *Hypertension* 2012; 60(2): 319-25.
54. Adson AW, McCraig W, Brown GE. Surgery in its relation to hypertension. *Surg Gynecol Obstet* 1936; 62: 314-331.
55. Page IH, Heuer GJ. The effect of renal denervation on the level of arterial blood pressure and renal function in essential hypertension. *J Clin Invest* 1935; 14: 27-30.
56. Stavropoulos K, Patoulias D, Imprialos K, et al. Efficacy and safety of renal denervation for the management of

- arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized, sham-controlled, catheter-based trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22(4): 572-84.
57. Ogoyama Y, Tada K, Abe M, et al. Effects of renal denervation on blood pressures in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *Hypertens Res* 2022; 45(2): 210-20.
58. Kannan A, Medina RI, Nagajothi N, Balamuthusamy S. Renal sympathetic nervous system and the effects of denervation on renal arteries. *World J Cardiol* 2014; 6(8): 814-23.
59. Seravalle G, D'Arrigo G, Tripepi G, et al. Sympathetic nerve traffic and blood pressure changes after bilateral renal denervation in resistant hypertension: a time-integrated analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(8): 1351-6.
60. Tsioufis C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, et al. Effects of multielectrode renal denervation on elevated sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. *J Hypertens* 2017; 35(5): 1100-8.