



# \*Αρτηριακή σκληρία, συμμόρφωση στην αγωγή και γνωστική λειτουργία σε νεο-διαγνωσθέντες υπέρτασικούς που λαμβάνουν ανταγωνιστές των AT1 υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης I

**P. Καλαϊτζίδης<sup>1</sup>**  
**B. Τσιμιχόδημος<sup>2</sup>**  
**Δ. Σταγκίκας<sup>2</sup>**  
**Θ. Παναγιωτοπούλου**  
**K. Παππάς<sup>1</sup>**

**X. Γεωργίου<sup>1</sup>**  
**Π. Γκαρζονίκα<sup>1</sup>**  
**B. Κοίλιας<sup>2</sup>**  
**O. Μπαλάφα<sup>1</sup>**  
**M. Ελίσάφ<sup>2</sup>**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίπτωση της υπέρτασης και ιδιαίτερα οι καρδιαγγειακές επιπλοκές της αυξάνονται σε όλο τον κόσμο. Είναι αξιοσημείωτο ότι ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) παραμένει μη ικανοποιητικός στις περισσότερες χώρες του κόσμου<sup>1</sup>. Στην καλύτερη περίπτωση ένα ποσοστό 60% των υπέρτασικών ασθενών που λαμβάνουν αγωγή αγγίζει τους συνιστώμενους θεραπευτικούς στόχους<sup>2</sup>.

Η μη συμμόρφωση του ασθενούς στη φαρμακευτική αγωγή παραμένει ένα από τα μείζονα προβλήματα και οδηγεί στην αύξηση της νοσηρότητας λόγω των επιπλοκών της νόσου και της επιπρόσθετης οικονομικής επιβάρυνσης των συστημάτων υγείας. Αφορά ένα ποσοστό ατόμων με υπέρταση μεγαλύτερο από 50%, το οποίο πιθανότατα είναι ακόμα υψηλότερο στις αναπτυσσόμενες χώρες<sup>2</sup>. Το επιπλέον κόστος έχει εκτιμηθεί ότι στις ΗΠΑ ανέρχεται στα 100 δις δολάρια ετησίως<sup>3</sup>.

Τα πολύπλοκα θεραπευτικά σχήματα, η ανεπαρκής ανεκτικότητα στις φαρμακευτικές ουσίες και οι συχνές αντικαταστάσεις των φαρμακευτικών

σκευασμάτων είναι οι συχνότερες αιτίες της κακής συμμόρφωσης των ασθενών. Υποστηρίζεται ότι η έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με ανταγωνιστές των AT1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ευνοεί σε μεγάλο βαθμό τη συμμόρφωση των ασθενών<sup>4</sup>. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να υπολογίσουμε σε νεο-διαγνωσθέντες υπέρτασικούς ασθενείς τη συμμόρφωση στη λήψη της αγωγής και η επίπτωση που μπορεί αυτή να έχει στα επίπεδα της ΑΠ (περιφερική και κεντρική) και στους δείκτες ΑΣ.

## ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΙ

Η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών μας περιελάμβανε αρχικά τη χορήγηση ιβεσαρτάνης 150 mg με σταδιακή τιτλοποίησή της σε 300 mg κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας εφόσον η ΑΠ δεν ελεγχόταν ικανοποιητικά ( $\geq 140/90$  mmHg).

Για τη μελέτη της συμμόρφωσης χρησιμοποιήθηκαν τα καταχωρημένα δεδομένα στην ηλεκτρονική συνταγογράφηση. Η γνωστική δυσλειτουργία (ΓΝ/ΔΥ) εκτιμήθηκε με το Mini Mental State Examination (MMSE), το Clock Drawing Test (CDT),

\* Η εργασία έχει πάρει βραβείο από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

<sup>1</sup> Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων <sup>2</sup> Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Καλαϊτζίδης, Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, Ιωάννινα 451 10 • Τηλ.: 0030 26510 99653 • E-mail: rigaska@gmail.com

και το Instrumental Activity of Daily living (IADL).

Για τη μέτρηση της ΑΣ χρησιμοποιήθηκε το Shygmocor. Είναι γνωστό ότι η καρωτιδικό-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) είναι ένας καθιερωμένος δείκτης ΑΣ. Υπολογίζεται από τη μέτρηση του χρόνου διέλευσης του σφυγμικού κύματος και την απόσταση που διανύεται μεταξύ δύο σημείων καταγραφής [PWV: Απόσταση (m) / χρόνος διέλευσης sec]<sup>5,6</sup>.

Στη μελέτη μας αποκλείστηκαν άτομα με κλινικές καταστάσεις που περιορίζουν την ποιότητα της μέτρησης όπως η στένωση της μηριαίας ή της λαγόνιας αρτηρίας, η παχυσαρκία, η κολπική μαρμαρυγή και η σοβαρή περιφερική αγγειακή νόσος.

### ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συγκρίσεις των τιμών των υπό μελέτη παραμέτρων πριν και μετά τη θεραπεία έγιναν με paired t-test. Η αναζήτηση των συσχετίσεων μεταξύ των μεταβολών των παραμέτρων που μελετήθηκαν έγινε με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis). Τιμές του p μικρότερες του 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 77 ασθενείς με μέση ηλικία 56, ±13 έτη, 39 εκ των οποίων ήταν άνδρες (50,6%). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών υπολογίσθηκε σε 16, 1±10,87 μήνες (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Ηλικία, έτη	56,9 ± 113
Άνδρες / Γυναίκες	39 Α / 38 Γ
ΔΜΣΚg/m <sup>2</sup>	28,5±4,4
Χρόνος παρακολούθησης=μήνες	16,1±10,87

Στο τέλος της παρακολούθησης σημειώθηκε μια σημαντική μείωση των επιπέδων της ΑΠ. Η μείωση περιελάμβανε τη μέση περιφερική συστολική ΑΠ (145±10 vs 136±12, p< 0,005), τη μέση περιφερική διαστολική ΑΠ (92±11 vs 87±9, p< 0,005), τη μέση κεντρική συστολική ΑΠ (137±16 vs 131±12 p< 0,005) όπως επίσης και τη μέση κεντρική διαστολική ΑΠ (93±11 vs 89±10, p< 0,005).

**Πίνακας 2.** Αρχή και τέλος παρακολούθησης

	Έναρξη	Τέλος	
pSBPmmHg	145±10	136±12	P < 0,005
pDBPmmHg	92±11	87±9	P < 0,005
cSBPmmHg	137±16	131±12	P < 0,005
cDBPmmHg	93±11	89±10	P < 0,005
Alx%	35,2±0,7	35,1±8,7	NS
PWVc-f m/sec	8,7±1,8	8,5±1,9	NS
MMSE test	28,8±11	29,4±0,9	p< 0,02
Λευκωματουρία mg/24h	204±112	94±82	P<0,005

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης δεν σημειώθηκε σημαντική μεταβολή στους επιλεγμένους δείκτες σκληρίας που μετρήθηκαν (PWVc-f και Alx).

Αντίθετα, παρατηρήθηκε μια σημαντική βελτίωση της ΓΝ/ ΔΥ με το MMSE test 29,4±0,9 vs 28,8±11 (p< 0,02) όπως επίσης και μια σημαντική μείωση των επιπέδων της απέκκρισης του λευκώματος στα ούρα 94±82 vs 204±112 (p< 0,005).

Με βάση τα δεδομένα από την ηλεκτρονική συνταγογράφηση στο τέλος της παρακολούθησης 60/77, ποσοστό 77,9% των ασθενών εμφάνισε υψηλή συμμόρφωση στη λήψη της αγωγής, 9/77, ποσοστό 11,6% εμφάνισε μέτρια συμμόρφωση, ενώ 8/77, ποσοστό 10,3% εμφάνισε χαμηλή συμμόρφωση στη λήψη της αγωγής.

**Πίνακας 3.** Συμμόρφωση στη θεραπεία

	Συμμόρφωση στη θεραπεία	%
Υψηλή	60/77	78%
Μέτρια	8/77	11,6%
Χαμηλή	7/77	4,1%

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι υπέρταστοι ασθενείς που παραμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ οδηγούνται πιθανά σε αυξημένη αρτηριακή σκληρία που αντανάκλαται στους αυξημένους μετρούμενους δείκτες σκληρίας. Επίσης η ίδια η αύξηση της ΑΣ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα ΑΠ και κατ' επέκταση σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού και εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>6,7</sup>.

Η έλλειψη συμμόρφωσης στη λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων οδηγεί όπως είναι φυσικό σε μειωμένο έλεγχο της ΑΠ<sup>8</sup>. Οι πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης<sup>9</sup> αναγνωρίζουν την έλλειψη συμμόρφωσης ως έναν πολύ σημαντικό παράγοντα για τη ρύθμιση της ΑΠ ενώ παράλληλα υπερτονίζουν την ανάγκη για συμμόρφωση στην αντιυπερτασική αγωγή. Στη μελέτη μας οι ασθενείς με μέτρια και υψηλή συμμόρφωση, εμφάνισαν ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ, εύρημα που έχει επιβεβαιωθεί και σε προηγούμενες μελέτες<sup>10,11</sup>. Είναι γνωστό πως μια καλύτερη συμμόρφωση στη λήψη της αγωγής οδηγεί σε μια καλύτερα ρυθμιζόμενη ΑΠ και μειώνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>12</sup>, τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας<sup>13</sup> και τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου<sup>14</sup>.

Είναι γνωστό ότι υπάρχουν διαφορές στη συμμόρφωση των ασθενών σε σχέση με τα αντιυπερτασικά φάρμακα. Επισημαίνεται επίσης ότι οι νεότερες κατηγορίες φαρμάκων, όπως οι ανταγωνιστές των ΑΤ1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ, οι αναστολείς του μεταπρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, ευνοούν τη συμμόρφωση στη θεραπεία<sup>15</sup>.

Στη μελέτη μας τιτλοποιήσαμε τους ασθενείς μας σε ιβεσαρτάνη, έναν ανταγωνιστή των ΑΤ1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, την κατηγορία των αντιυπερτασικών φαρμάκων για την οποία περιγράφονται οι ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>16</sup>.

Στο τέλος της παρακολούθησης 89,5% των ασθενών μας εμφάνισε υψηλή και μέτρια συμμόρφωση ενώ μόνο ένα ποσοστό 10,3% εμφάνισε χαμηλή συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή, επιβεβαιώνοντας με αυτόν τον τρόπο πως οι ανταγωνιστές των ΑΤ1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ, σχετίζονται με πολύ υψηλά επίπεδα συμμόρφωσης<sup>4</sup>. Επιπρόσθετα η συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων έχει δειχθεί ότι βελτιώνει τη δομή των αρτηριών ανεξάρτητα από τη μείωση της ΑΠ<sup>17</sup>. Σημειώνεται ότι η χορήγηση ενός αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ μειώνει σημαντικά την αγγειακή μικρο-φλεγμονή με τελικό αποτέλεσμα την πιθανή βελτίωση των δεικτών σκληρίας<sup>18</sup>, παρ' όλο που αυτό δεν παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη. Ωστόσο σε πρόσφατη μελέτη μας δείξαμε ότι η χορήγηση της βάλσαρτάνης, ενός άλλου ανταγωνιστή των ΑΤ1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ, βελτίωσε σημαντικά τους δείκτες ΑΣ<sup>19</sup>.

Τέλος, είναι γνωστό ότι όλες οι κατηγορίες των αντιυπερτασικών σκευασμάτων δεν έχουν την ίδια επίδραση στην κεντρική συστολική ΑΠ και την πίεση σφυγμού, παρά το γεγονός ότι μπορούν να εμφανίσουν τις ίδιες ρυθμίσεις στην περιφερική ΑΠ<sup>20,21</sup>. Στην παρούσα λοιπόν μελέτη επιβεβαιώσαμε μια σημαντική μείωση της μέσης κεντρικής συστολικής ΑΠ και της μέσης διαστολικής ΑΠ, που εύλογα θα μπορούσε να υποστηρίξει κάποιος ότι μπορεί να οδηγήσει, όπως έδειξαν προηγούμενες μελέτες, στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της θνητότητας<sup>22,23</sup>.

Η σημαντική βελτίωση της ΓΝ/ΔΥ που σημειώθηκε στη μελέτη μας με τη χρήση του MMSE test επιβεβαιώνει ότι ο αποκλεισμός του άξονα με την ιβεσαρτάνη παρόμοια με τη δράση των περισσότερων φαρμάκων της κατηγορίας μπορεί και ασκεί ευεργετική επίδραση στη ενδοτικότητα των αρτηριών, ενώ παράλληλα βελτιώνει και ομαλοποιεί την αντίσταση των μικρών αρτηριών, ακόμη και στην περιοχή του εγκεφάλου<sup>24-26</sup>.

Τέλος, η σημαντική βελτίωση της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα αποδίδεται σε αυτό που είναι ευρέως γνωστό, στη μείωση των ενδοσπειρωματικών πιέσεων που προκαλεί αυτή η κατηγορία των σκευασμάτων<sup>27-29</sup>.

Στους περιορισμούς της μελέτης συμπεριλαμβάνονται ο μικρός αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη καθώς επίσης και ο περιορισμένος αριθμός των μετρήσεων της ΑΣ και της γνωστικής λειτουργίας που έγιναν στην αρχή και στο τέλος της μελέτης.

Συμπερασματικά, η θεραπεία με ανταγωνιστές των ΑΤ1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ συσχετίζεται με υψηλή συμμόρφωση στη θεραπεία, σημαντική μείωση των επιπέδων της περιφερικής αλλά και της κεντρικής ΑΠ, σημαντική μείωση της λευκωματουρίας καθώς επίσης βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hales CM, Carroll MD, Simon PA, Kuo T, Ogden CL. Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control Among Adults Aged  $\geq 18$  Years - Los Angeles County, 1999-2006 and 2007-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 846-849.
2. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336: 1114-1117.
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N*

- Engl J Med* 2005; 353: 487-497.
4. Costa FV. Improving Adherence to Treatment and Reducing Economic Costs of Hypertension: The Role of Olmesartan-Based Treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017.
  5. Huybrechts SA, Devos DG, Vermeersch SJ et al. Carotid to femoral pulse wave velocity: a comparison of real travelled aortic path lengths determined by MRI and superficial measurements. *J Hypertens* 2011; 29: 1577-1582.
  6. Laurent S, Cockcroft J, Van BL et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605.
  7. Kalaitzidis RG, Panagiotopoulou T, Stagikas D, Pappas K, Mpalafa O, Elisaf MS. Arterial Stiffness, Cognitive Dysfunction, and Adherence to Antihypertensive Agents. Is there a Link to Hypertensive Patients? *Curr Vasc Pharmacol* 2019.
  8. Butler MJ, Tanner RM, Muntner P et al. Adherence to antihypertensive medications and associations with blood pressure among African Americans with hypertension in the Jackson Heart Study. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11: 581-588.
  9. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2018; 19: 3-73.
  10. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2006; 12: 239-245.
  11. Hill MN, Miller NH, DeGeest S. ASH position paper: Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12: 757-764.
  12. Kettani FZ, Dragomir A, Cote R et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke* 2009; 40: 213-220.
  13. Perreault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Berard A. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. *J Intern Med* 2009; 266.
  14. Corrao G, Parodi A, Nicotra F et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29: 610-618.
  15. Payne KA, Esmonde-White S. Observational studies of antihypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence? *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 515-524.
  16. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427.
  17. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Schiffrin EL, Ferrario CM. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2: 165-172.
  18. Zanolì L, Rastelli S, Inserra G, Castellino P. Arterial structure and function in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11304-11311.
  19. Spanos G, Kalaitzidis R, Karasavidou D, Pappas K, Siamopoulos KC. Efficacy of aliskiren and valsartan in hypertensive patients with albuminuria: a randomized parallel-group study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2013; 14: 315-321.
  20. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-123.
  21. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225.
  22. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735-738.
  23. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197-203.
  24. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1968; 12: 1-15.
  25. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864-2869.
  26. Mahmud A, Feely J. Effect of angiotensin ii receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1092-1095.
  27. Holtkamp FA, de ZD, de Graeff PA, et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J* 2011; 32: 1493-1499.
  28. Rabbani N, Adaikalakoteswari A, Rossing K, et al. Effect of Irbesartan treatment on plasma and urinary markers of protein damage in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Amino Acids* 2012; 42: 1627-1639.
  29. Cetinkalp SS, Karadeniz MM, Erdogan MA, Ozgen GA, Yilmaz CO. Short-term effects of irbesartan treatment on microalbuminuria in patients with normotensive type 2 diabetes. *Saudi Med J* 2008; 29: 1414-1418.