



Υπέρταση στη χρόνια νεφρική νόσο: διάγνωση, ταξινόμηση και θεραπευτικοί στόχοι

Ε.Ι. Γεωργιανού¹ Κ. Μαρκάκης²
Π.Ι. Γεωργιανός² Π.Ε. Ζεμπεκάκης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) στο ιατρείο συχνά αξιολογείται χωρίς τυποποίηση της τεχνικής μέτρησης. Όταν η μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο πραγματοποιείται υπό πρότυπες συνθήκες μπορεί να καθοδηγήσει καλύτερα τις θεραπευτικές αποφάσεις. Όταν η ΑΠ στο ιατρείο συνδυάζεται με μετρήσεις εκτός ιατρείου παρέχεται η δυνατότητα διάγνωσης της υπέρτασης της λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης. Η κατάδειξη αυτών των φαινοτύπων βελτιώνει τη διαστρωμάτωση του καρδιοεμφρικού κινδύνου των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης είναι 2 με 3 φορές υψηλότερος στους ασθενείς με ΧΝΝ. Η χρήση της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ είναι καθοριστική για την αναγνώριση του φαινομένου της λευκής μπλούζας, μίας συχνής αιτίας ψευδοανθεκτικής υπέρτασης, και για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της ανθεκτικής υπέρτασης. Ύστερα από την πρώιμη διακοπή της μελέτης SPRINT λόγω των εντυπωσιακών καρδιοπροστατευτικών αποτελεσμάτων της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ΑΗΑ/ΑCG του 2017 αναθεώρησαν τον ορισμό της υπέρτασης και έκαναν σύσταση πιο αυστηρών θεραπευτικών στόχων σε επίπεδα ΑΠ ιατρείου <130/80 mmHg για την πλειοψηφία των ασθενών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με ΧΝΝ. Ωστόσο, η σχέση οφέλους/κινδύνου της εντατικής ρύθμισης της ΑΠ σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών με ΧΝΝ (π.χ., σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με προχωρημένη ΧΝΝ) είναι ακόμα υπό συζήτηση. Σε αυτό το άρθρο διερευνούμε το ζήτημα των θεραπευτικών στόχων της υπέρτασης στη ΧΝΝ, παρέχοντας κριτική αξιολόγηση των διαθέσιμων κλινικών δοκιμών και των κατευθυντηρίων οδηγιών. Υποστηρίζουμε ότι ο θεραπευτικός στόχος της υπέρτασης στη ΧΝΝ, εφόσον η μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο γίνεται υπό πρότυπες συνθήκες, πρέπει να είναι <120 mmHg για τη συστολική ΑΠ.

Λέξεις-κλειδιά: Αρτηριακή πίεση, χρόνια νεφρική νόσος, υπέρταση λευκής μπλούζας, συγκαλυμμένη υπέρταση, ανθεκτική υπέρταση, θεραπευτικοί στόχοι

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της American Heart Association / American College of Cardiology (ΑΗΑ / ΑCG) του 2017 υπογραμμίζουν ότι η αξιολόγηση και αντιμετώπιση της υπέρτασης πρέπει να βασίζονται σε τυποποιημένες μεθόδους μέτρησης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και προτείνουν τη χρήση των μετρήσεων στο σπίτι και την περιπατητική κατα-

γραφή της ΑΠ για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της υπέρτασης και την προσαρμογή της αντιυπερτασικής θεραπείας¹. Ομοίως, οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 της European Society of Hypertension / European Society of Cardiology (ESH/ESC) αναγνωρίζουν την περιορισμένη διαγνωστική ακρίβεια μίας μεμονωμένης μέτρησης της ΑΠ στο ιατρείο και προτείνουν δύο στρατηγικές για τη διάγνωση της υπέρτασης: επαναλαμβανόμενες επισκέψεις στο ια-

¹Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη ²Τμήμα Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτης Ι. Γεωργιανός, MD, PhD, Τμήμα Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Στ. Κυριακίδου 1, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • Τηλ./Fax: +30-2313-303-844 • E-mail: pangeorgi@yahoo.gr

Πίνακας 1. Τεχνικές μέτρησης της αρτηριακής πίεσης

Παράμετρος	Συμβατική μέτρηση ΑΠ ιατρού	Αυτοματοποιημένη ΑΠ ιατρού χωρίς παρατηρητή	Μετρήσεις στο σπίτι	Περιπατητική ΑΠ
Περιγραφή	Χειροκίνητη ή αυτοματοποιημένη μέτρηση χωρίς προκαθορισμένη περίοδο ηρεμίας σε καθιστή θέση και με παρουσία παρατηρητή	Πολλαπλές αυτοματοποιημένες μετρήσεις μετά από 5λεπτη ανάπαυση χωρίς την παρουσία παρατηρητή	Μετρήσεις ΑΠ που λαμβάνονται από τον ίδιο τον ασθενή 2 φορές ημερησίως στο σπίτι από πιστοποιημένη απόμακρη συσκευή την περίοδο της νύχτας	Αυτοματοποιημένες μετρήσεις ΑΠ τυπικά 3 φορές/ώρα στη διάρκεια της ημέρας και 2 φορές/ώρα
Διαδικασία μέτρησης	Επίσκεψη στο ιατρείο	Επίσκεψη στο ιατρείο	Τουλάχιστον 3 ημέρες, κατά προτίμηση 7 ημέρες	24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ σε μία συνηθισμένη ημέρα
Επίδραση φαινομένου λευκής μπλούζας	Ναι	Μειωμένη σε σχέση με τη συμβατική μέθοδο	Όχι	Όχι
Διερεύνηση νυχτερινής υπέρτασης	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι
Συσχέτιση με βλάβη στα όργανα-στόχους	Φτωχή	Μέτρια	Μέτρια	Ισχυρή
Συσχέτιση με καρδιαγγειακό και νεφρικό κίνδυνο	Φτωχή	Λίγα επιστημονικά δεδομένα	Ισχυρότερη σε σχέση με τις μετρήσεις ρουτίνας στο ιατρείο	Ισχυρή
Ανάγκη για εκπαίδευση ασθενών	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι
Διαθεσιμότητα στην καθήμενη κλινική πράξη	Ναι	Περιορισμένη	Ναι	Περιορισμένη
Διαγνωστικά όρια σύμφωνα με τις AHA/ACG κατευθυντήριες οδηγίες του 2017	≤ 130/80 mmHg	≤ 130/80 mmHg	≤ 130/80 mmHg	24ωρη: ≤ 125/75 mmHg Ημερήσια: ≤ 130/80 mmHg Νυχτερινή: ≤ 110/65 mmHg
Διαγνωστικά όρια σύμφωνα με τις ESH/ESC κατευθυντήριες οδηγίες του 2018	≤ 140/90 mmHg	≤ 135/85 mmHg	≤ 135/85 mmHg	24ωρη: ≤ 130/80 mmHg Ημερήσια: ≤ 135/85 mmHg Νυχτερινή: ≤ 120/70 mmHg

Συντομογραφίες: ΑΠ= αρτηριακή πίεση, AHA/ACC= American Heart Association / American College of Cardiology, ESH / ESC= European Society of Hypertension / European Society of Cardiology

τρείο για μέτρηση της ΑΠ ή καταγραφή της ΑΠ εκτός ιατρείου. Οι τεχνικές μέτρησης της ΑΠ και τα διαγνωστικά όρια σύμφωνα με τις αμερικανικές και ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες περιγράφονται συνοπτικά στον Πίνακα 1.

Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο

Η μελέτη SPRINT αποτελεί μελέτη ορόσημο στη θεραπεία της υπέρτασης. Η μελέτη αυτή διακόπηκε πρώιμα λόγω εντυπωσιακού καρδιοπροστατευτικού οφέλους της εντατικής ρύθμισης της ΑΠ σε 9.361 ασθενείς με συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) >130 mmHg και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στη μελέτη SPRINT, η αντιυπερτασική θεραπεία καθοδηγήθηκε από μετρήσεις ΑΠ ιατρείου που πραγματοποιήθηκαν με μεθοδολογία ερευνητικού επιπέδου (research-grade). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας (ΣΑΠ <120 mmHg) ή της συμβατικής ρύθμισης της υπέρτασης (ΣΑΠ <140 mmHg). Το πρωτόκολλο της μελέτης SPRINT περιελάμβανε 5λεπτη ανάπαυση του ασθενούς σε καθιστή θέση σε ήρεμο περιβάλλον, ακολουθούμενη από 3πλες μετρήσεις της ΑΠ με μεσοδιάστημα 1 λεπτού χωρίς την παρουσία παρατηρητή στα περισσότερα κέντρα³. Στην υπο-μελέτη SPRINT Ambulatory BP ancillary study⁴, 897 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη SPRINT υποβλήθηκαν σε περιπατητική καταγραφή της ΑΠ μέσα σε διάστημα 3 εβδομάδων από την επίσκεψη στους 27 μήνες παρακολούθησης. Η research-grade ΣΑΠ ιατρείου είχε μόνο μέτρια συσχέτιση με την ημερήσια περιπατητική ΣΑΠ (spearman co-efficient: 0,56). Στην ομάδα της εντατικής θεραπείας, η research-grade ΣΑΠ ιατρείου υποεκτίμησε την ημερήσια περιπατητική ΣΑΠ κατά -6,8 mmHg με ευρέα 95% διαστήματα ομοφωνίας (-32,7 έως 19,3 mmHg). Στην ομάδα του συμβατικού συστολικού στόχου, η μέση διαφορά ανάμεσα στη research-grade ΣΑΠ ιατρείου και την ημερήσια περιπατητική ΣΑΠ ήταν -3,3 mmHg, αλλά τα 95% διαστήματα ομοφωνίας είχαν για άλλη μια φορά μεγάλο εύρος (-32,3 mmHg έως 24,8 mmHg)⁴.

Σε μία μελέτη διαγνωστικής ακρίβειας, η οποία συμπεριέλαβε 275 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και ΑΠ ιατρείου μέσα στα φυσιολογικά όρια (<140/90 mmHg), η ΑΠ μετρήθηκε με την ίδια research-grade μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη SPRINT και συγκρίθηκε με μία μεμονωμένη αυτοματοποιημένη μέτρηση ΑΠ ιατρείου, η οποία πραγματοποιήθηκε την ίδια ημέρα, χωρίς όμως να προηγείται 5λεπτη ανάπαυση του ασθενούς

και χωρίς τη φυσική παρουσία παρατηρητή κατά τη μέτρηση της ΑΠ⁵. Η μέση διαφορά ανάμεσα στη research-grade ΣΑΠ και τη ΣΑΠ που μετρήθηκε υπό συνθήκες ρουτίνας ήταν μεγάλη και η συμφωνία ανάμεσα στις μετρήσεις ήταν φτωχή (μέση διαφορά: -12,7 mmHg, 95% διάστημα ομοφωνίας: -46,1 έως 20,7)⁵. Αν και είναι εγκατεστημένη η αντίληψη ότι η ΑΠ ιατρείου είναι τυπικά υψηλότερη από την ημερήσια περιπατητική ΑΠ, η research-grade ΣΑΠ ιατρείου υποεκτίμησε την ημερήσια περιπατητική ΣΑΠ κατά -7,9 mmHg (95% διάστημα ομοφωνίας: -33,2 έως 17,4 mmHg). Αντιθέτως, η ΣΑΠ ιατρείου που προσδιορίζεται με τη μέθοδο ρουτίνας υπερεκτίμησε την ημερήσια περιπατητική ΣΑΠ κατά 4,8 mmHg (95% διάστημα ομοφωνίας: -26,9 έως 36,5 mmHg)⁵. Αν και η ΣΑΠ συσχετίστηκε με υπερχογραφικά τεκμηριωμένη υπερχοφία αριστερής κοιλίας ανεξάρτητα από τη μέθοδο μέτρησης, ο βαθμός της συσχέτισης ήταν μεγαλύτερος για τις περιπατητικές μετρήσεις και τις research-grade μετρήσεις ιατρείου σε σύγκριση με τις μετρήσεις ιατρείου που λήφθηκαν υπό συνθήκες ρουτίνας⁵.

Συνολικά, οι προαναφερθείσες μελέτες διαγνωστικής ακρίβειας καταδεικνύουν ότι σε μεμονωμένους ασθενείς, ούτε οι μετρήσεις ρουτίνας, ούτε οι research-grade μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο μπορούν να αντικαταστήσουν την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, λόγω του μεγάλου εύρους στα 95% διαστήματα ομοφωνίας. Ωστόσο μία τυποποιημένη μεθοδολογία μειώνει σε σημαντικό βαθμό το σφάλμα που εισάγεται όταν η μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο γίνεται σε συνθήκες ρουτίνας⁶.

Φαινότυποι υπέρτασης με τη χρήση μετρήσεων ΑΠ εκτός ιατρείου

Η χρήση των τεχνικών μέτρησης ΑΠ εκτός ιατρείου σε συνδυασμό με μετρήσεις που λαμβάνονται στο ιατρείο επιτρέπουν τον καθορισμό του φαινοτύπου της υπέρτασης της λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης⁷. Μία εκτίμηση του επιπολασμού των φαινοτύπων της υπέρτασης σε 7.518 ασθενείς με XNN προήλθε από την International Database of Ambulatory BP in Renal Patients (I-DA-RE)⁸. Χρησιμοποιώντας το όριο <140/90 mmHg για την ΑΠ ιατρείου και το όριο <130/80 mmHg για την 24ωρη περιπατητική ΑΠ, 1.868 ασθενείς (25%) είχαν ελεγχόμενη υπέρταση, 1.488 ασθενείς (20%) είχαν υπέρταση λευκής μπλούζας, 1.239 ασθενείς (16%) είχαν συγκαλυμμένη υπέρταση και 2.932 ασθενείς (39%) είχαν εμμένουσα μη ελεγχόμενη υπέρταση⁸. Οι 4 παράγοντες που σχετίστηκαν

με υψηλότερη πιθανότητα συγκαλυμμένης υπέρτασης ήταν το άρρεν φύλο, η ύπαρξη διαβήτη, η λήψη ≥ 4 αντιυπερτασικών φαρμάκων και η μέτρια προς σοβαρή πρωτεϊνουρία⁸.

Ο επιπολασμός των φαινοτύπων της υπέρτασης ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη μέθοδο μέτρησης της ΑΠ και τον ορισμό της υπέρτασης⁹. Σε μία προοπτική μελέτη που περιέλαβε 333 βετεράνους με XNN σταδίου 2-4, οι οποίοι είχαν ελεγχόμενη ΑΠ ιατρείου ($< 140/90$ mmHg), ο επιπολασμός της συγκαλυμμένης υπέρτασης είχε σημαντική μεταβολή ανάλογα με τον ορισμό της περιπατητικής υπέρτασης. Ειδικότερα, ο επιπολασμός ήταν 26,7% όταν η υπέρταση ορίστηκε ως ημερήσια περιπατητική ΑΠ $\geq 135/85$ mmHg και 32,8% όταν ορίστηκε ως 24ωρη περιπατητική ΑΠ $\geq 130/80$ mmHg ή ως νυχτερινή ΑΠ $\geq 120/70$ mmHg¹⁰. Όταν η μέση εβδομαδιαία ΑΠ στο σπίτι χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό της υπέρτασης ($\geq 135/85$ mmHg), ο επιπολασμός της συγκαλυμμένης υπέρτασης ήταν 50,8%¹⁰. Η παρατήρηση ότι ο επιπολασμός της συγκαλυμμένης υπέρτασης διπλασιάστηκε όταν οι μετρήσεις ΑΠ κατά την περίοδο της νύχτας συμπεριλήφθηκαν στον ορισμό της υπέρτασης δεν αποτελεί έκπληξη. Η κιοκάδια διακύμανση της ΑΠ διαταράσσεται και η μεμονωμένη νυχτερινή υπέρταση είναι ένας κοινός φαινότυπος στη XNN¹¹. Σε αυτήν την ομάδα ασθενών, η νυχτερινή αύξηση της ΑΠ ήταν η αποκλειστική διαταραχή σχεδόν στο 50% των συμμετεχόντων στη μελέτη¹¹.

Η διάγνωση της συγκαλυμμένης υπέρτασης στη XNN έχει υψηλή αναπαραγωγιμότητα. Για την αξιολόγηση της αναπαραγωγιμότητας της διάγνωσης της συγκαλυμμένης υπέρτασης, οι μετρήσεις ΑΠ εντός και εκτός ιατρείου επαναλήφθηκαν σε 4 εβδομάδες στους ασθενείς που πήραν μέρος σε αυτήν τη μελέτη. Η ομοφωνία στη διάγνωση της συγκαλυμμένης υπέρτασης ήταν 75%-78% (k co-efficient: 0,44-0,51) με τη χρήση της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, αλλά μόνο 63% (k co-efficient: 0,25) με μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι¹⁰. Οι research-grade μετρήσεις ΑΠ ιατρείου ήταν ένας ισχυρός καθοριστής της συγκαλυμμένης υπέρτασης. Ο επιπολασμός της συγκαλυμμένης υπέρτασης αυξήθηκε, όσο αυξανόταν και η ΑΠ ιατρείου, όντας μόνο 2% και 17% στις υποομάδες των ασθενών με ΣΑΠ ιατρείου 90-110 mmHg και 110-119 mmHg, ενώ ήταν 34% και 66% στους ασθενείς με ΣΑΠ ιατρείου 120-129 mmHg και 130-139 mmHg, αντίστοιχα. Επομένως, η κλινική υποψία της συγκαλυμμένης υπέρτασης θα πρέπει να αυξάνεται όταν η research-grade ΑΠ ια-

τρείου κυμαίνεται στο εύρος της προ-υπέρτασης και η διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με περιπατητική καταγραφή της ΑΠ. Δημιουργεί έκπληξη το γεγονός ότι η ΣΑΠ στο σπίτι δεν ήταν ανώτερη της research-grade ΣΑΠ ιατρείου στη διάγνωση της συγκαλυμμένης υπέρτασης¹⁰. Μια πιθανή ερμηνεία για αυτό το εύρημα μπορεί να είναι ότι οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι δεν λαμβάνονται συχνά με την ίδια προσοχή στη λεπτομέρεια, όπως για παράδειγμα μετά από 5λεπτη ανάπαυση του ασθενούς σε καθιστή θέση.

Υπάρχει μία καθιερωμένη άποψη ότι η βαρύτητα της υπέρτασης είναι ανάλογη με τη βαρύτητα ή το στάδιο της XNN. Υπάρχουν όμως δεδομένα που δείχνουν ότι η πρωτεϊνουρία –όχι ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR)– σχετίζεται πιο στενά με τη βαρύτητα της υπέρτασης. Σε μία μελέτη χρονικής τομής που περιέλαβε 232 βετεράνους με XNN διερευνήθηκε η συσχέτιση 17 παραγόντων κινδύνου με τη βαρύτητα της υπέρτασης. Ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων (UACR) αποτελούσε τον ισχυρότερο καθοριστή της ΣΑΠ, και μάλιστα ανεξάρτητα από τη μέθοδο μέτρησης της ΑΠ¹². Ωστόσο, η ισχύς της συσχέτισης μεταξύ του UACR και της βαρύτητας της υπέρτασης ήταν υψηλότερη όταν η ΣΑΠ μετρήθηκε στο σπίτι ή με 24ωρη περιπατητική καταγραφή σε σχέση με τις μετρήσεις ΑΠ ιατρείου. Αντιθέτως, ο eGFR δεν ήταν ανεξάρτητος καθοριστής της βαρύτητας της υπέρτασης με καμία τεχνική μέτρηση της ΑΠ¹². Μία μεταγενέστερη ανάλυση 336 βετεράνων με ή χωρίς XNN έδειξε μία κλιμακούμενη σχέση της πρωτεϊνουρίας και του eGFR με τα μέσα επίπεδα 24ωρης περιπατητικής ΣΑΠ¹³. Ωστόσο, όταν και οι 2 παράγοντες αναλύθηκαν μαζί στο ίδιο μοντέλο, η πρωτεϊνουρία –όχι ο eGFR– παρέμεινε ανεξάρτητα σχετιζόμενη με τη βαρύτητα της υπέρτασης. Επιπλέον, σε σύγκριση με το στάδιο της XNN, μικρή αύξηση στα επίπεδα της πρωτεϊνουρίας είχε ισχυρότερη επίδραση τόσο στη διαταραχή της κιοκάδιας διακύμανσης όσο και στα μέσα επίπεδα της 24ωρης περιπατητικής ΣΑΠ¹³.

Στους ασθενείς με XNN υπάρχει μία στενή συσχέτιση της βλάβης των οργάνων-στόχων με τη βαρύτητα της υπέρτασης, με πιο σοβαρή βλάβη στους ασθενείς με συγκαλυμμένη και μη ελεγχόμενη υπέρταση. Σε μία μελέτη χρονικής τομής που περιέλαβε 29 νορμοτασικούς μάρτυρες και 289 υπερτασικούς ασθενείς με XNN, η συσχέτιση του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας και της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος στην αορτή με την ταξινόμηση της

βαρύτητας της υπέρτασης εξαλείφθηκε μετά από στάθμιση των μοντέλων για την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και για μια σειρά παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και για τη θεραπεία αυτών των παραγόντων. Αντίθετα, η σχέση του UACR με τη βαρύτητα της υπέρτασης παρέμεινε στατιστικά σημαντική στα πλήρως σταθμισμένα μοντέλα¹⁴. Αν αυτή η σχέση είναι αιτιολογική, τότε νεφρικοί μηχανισμοί παρά η καρδιαγγειακή βλάβη φαίνεται να έχουν πιο σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της συγκαλυμμένης και της μη ελεγχόμενης υπέρτασης στη ΧΝΝ.

Προοπτικές μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι στους ασθενείς με ΧΝΝ, αυξήσεις στην 24ωρη, στην ημερήσια και τη νυκτερινή περιπατητική ΑΠ σχετίζονται ισχυρά με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών. Αντιθέτως, οι μετρήσεις ιατρείου μόνες τους δεν μπορούν να προβλέψουν τον καρδιονεφρικό κίνδυνο¹⁵⁻¹⁷. Η ταξινόμηση της βαρύτητας της υπέρτασης με ταυτόχρονη μέτρηση της ΑΠ εντός και εκτός ιατρείου επιτρέπει την καλύτερη διαστρωμάτωση του καρδιονεφρικού κινδύνου. Ως παράδειγμα, σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης, 489 υπέρτασικοί ασθενείς με ΧΝΝ ταξινομήθηκαν σε 4 φαινοτύπους σύμφωνα με τα επίπεδα ελέγχου της ΑΠ ιατρείου (<140/90 mmHg) και της περιπατητικής ΑΠ (ημερήσια <135/85 mmHg και νυκτερινή <120/70 mmHg)¹⁸. Μετά από μία μέση περίοδο παρακολούθησης 5,2 ετών, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ελεγχόμενη υπέρταση, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας δεν ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλούζας [hazard ratio (HR): 1,55, 95% confidence interval (CI): 0,75-3,19], αλλά ήταν αυξημένος στους ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση (HR: 3,17, 95% CI: 1,50-6,59) και με μη ελεγχόμενη υπέρταση (HR: 2,83, 95% CI: 1,50-5,34)¹⁸. Σε σύγκριση με την ομάδα της ελεγχόμενης υπέρτασης, ο κίνδυνος εξέλιξης της ΧΝΝ προς το τελικό στάδιο δεν ήταν αυξημένος στην ομάδα της υπέρτασης λευκής μπλούζας (HR: 1,24, 95% CI: 0,67-2,27), αλλά ήταν σημαντικά υψηλότερος στις ομάδες της συγκαλυμμένης (HR: 3,59, 95% CI: 2,05-6,27) και της μη ελεγχόμενης υπέρτασης (HR: 2,96, 95% CI: 1,83-4,78). Αυτές οι συσχετίσεις παρέμειναν σημαντικές ακόμα και μετά από στάθμιση των μοντέλων για διάφορους παράγοντες κινδύνου. Επομένως, ενώ η υπέρταση λευκής μπλούζας αντικατοπτρίζει έναν φαινότυπο χαμηλού κινδύνου, ο καρδιονεφρικός κίνδυνος που σχετίζεται με τη συγκαλυμμένη υπέρταση είναι ίδιος ή ακόμα ξεπερνά τον κίνδυνο που παρατηρείται στη μη ελεγχόμενη υπέρταση.

ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Ως ανθεκτική υπέρταση ορίζεται η μη ελεγχόμενη ΑΠ παρά τη λήψη 3 τουλάχιστον διαφορετικών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου ενός μακράς διάρκειας δράσης ανταγωνιστή ασβεστίου, ενός αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και ενός διουρητικού, κάθε ένα από τα οποία θα πρέπει να χορηγείται στις μέγιστες ανεχτές δόσεις¹⁹. Ασθενείς των οποίων η ΑΠ ελέγχεται με ≥ 4 αντιυπερτασικά φάρμακα ταξινομούνται, επίσης, ότι πάσχουν από ανθεκτική υπέρταση¹⁹.

Σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης είναι 2 έως 3 φορές υψηλότερος στους ασθενείς με ΧΝΝ²⁰. Σε μία μεταανάλυση 91 μελετών, που συμπεριέλαβε δεδομένα από ένα δείγμα 3.207.901 υπέρτασικών ασθενών, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό εκτιμήθηκε στο 14,7% (95% CI: 13,1-16,3)²¹. Αντιθέτως, ανάμεσα στους ασθενείς με ΧΝΝ, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης ήταν 28,8% (95% CI: 17,5-41,7)²¹. Ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης αυξάνεται παράλληλα με τη μείωση του eGFR, καθώς και παράλληλα με την αύξηση της λευκωματουρίας. Σε μία ανάλυση 10.700 υπέρτασικών ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS)²², ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης ήταν 15,8% στην ομάδα ασθενών με eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m², 24,9% στην ομάδα ασθενών με eGFR 45-59 ml/min/1,73m² και 33,4% στους ασθενείς με eGFR <45ml/min/1,73m². Μία βαθμιαία αύξηση στον επιπολασμό της ανθεκτικής υπέρτασης παρατηρήθηκε, επίσης, αναλογικά με τη βαρύτητα της λευκωματουρίας: 12,1%, 20,8%, 27,7% και 48,3% για ασθενείς με UACR 10-30, 30-300 και ≥ 300 mg/g, αντίστοιχα²². Μετά από ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 6,4 ετών, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ανθεκτική υπέρταση, οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση παρουσίαζαν 6,32 φορές υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΧΝΝ τελικού σταδίου (HR: 6,32, 95% CI: 4,30-9,30)²³.

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τον αποκλεισμό κοινών αιτιών ψευδο-ανθεκτικής υπέρτασης για τη διάγνωση της αληθούς ανθεκτικής υπέρτασης¹⁻². Ο επιπολασμός και η προγνωστική σημασία της αληθούς ανθεκτικής υπέρτασης μελετήθηκε σε μια προοπτική μελέτη 436 υπέρτασικών ασθενών με ΧΝΝ υπό νεφρολογική παρακολούθηση στην Ιταλία²⁴. Χρησιμοποιώντας το όριο 125/75 mmHg για την 24ωρη περιπατητική ΑΠ σε συνδυα-

σιμό με την απουσία ή παρουσία ανθεκτικής υπέρτασης (που ορίστηκε ως ΑΠ ιατρείου $\geq 130/80$ mmHg παρά τη συμμόρφωση σε θεραπεία με ≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα ή θεραπεία με ≥ 4 αντιυπερτασικά φάρμακα ανεξάρτητα από επίπεδα της ΑΠ ιατρείου), οι ασθενείς ταξινομήθηκαν στους ακόλουθους φαινοτύπους: 27,1% είχαν ελεγχόμενη υπέρταση, 7,1% είχαν υπέρταση της λευκής μπλούζας, 42,9% είχαν μη ελεγχόμενη υπέρταση, ενώ ο επιπολασμός της αληθούς ανθεκτικής υπέρτασης ήταν 22,9%²⁴. Σε σύγκριση με την ελεγχόμενη υπέρταση, ο κίνδυνος θανατηφόρου και μη θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου δεν αυξήθηκε στην ομάδα της υπέρτασης της λευκής μπλούζας (HR: 1,24, 95% CI: 0,55-2,78) ή ακόμα και στην ομάδα της μη ελεγχόμενης υπέρτασης (HR: 1,11, 95% CI: 0,67-1,84), αλλά αυξήθηκε στους ασθενείς με αληθή ανθεκτική υπέρταση (HR: 1,98, 95% CI: 1,14-3,43)²⁴. Χρησιμοποιώντας τους ασθενείς με ελεγχόμενη υπέρταση ως ομάδα αναφοράς, ο κίνδυνος ΧΝΝ τελικού σταδίου ή θανάτου δεν αυξήθηκε στους ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλούζας (HR: 1,18, 95% CI: 0,45-3,13), αλλά αυξήθηκε στη μη ελεγχόμενη (HR: 2,14, 95% CI: 1,35-3,40) ή στην αληθή ανθεκτική υπέρταση (HR: 2,66, 95% CI: 1,62-4,37)²⁴. Για μια ακόμη φορά, η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ έδωσε τη δυνατότητα καλύτερης διαστρωμάτωσης του καρδιονεφρικού κινδύνου των υπερτασικών ασθενών με ΧΝΝ.

Η refractory υπέρταση αντιπροσωπεύει έναν σπάνιο αλλά σοβαρό φαινότυπο πλήρους αποτυχίας της αντιυπερτασικής θεραπείας, που ορίστηκε σε πληθυσμιακές μελέτες ως μη ελεγχόμενη ΑΠ παρά τη χρήση ≥ 5 αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού²⁵⁻²⁶. Ο ορισμός της refractory υπέρτασης δεν είναι ενιαίος στις έως τώρα διαθέσιμες μελέτες, αλλά οι ΑΗΑ/ ΑCG κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 ορίζουν ως refractory υπέρταση την αποτυχία ρύθμισης της ΑΠ, παρά τη χρήση ≥ 5 διαφορετικών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου ενός μακράς διάρκειας δράσης θειαζιδικού διουρητικού, όπως η χλωροθαλιδόνη και ενός ανταγωνιστή αλδοστερόνης, όπως η σπειρονολακτόνη¹. Ο επιπολασμός και οι κλινικές συσχετίσεις της refractory υπέρτασης διερευνήθηκαν στους 8 κύκλους της μελέτης National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) κατά την περίοδο 1999-2014²⁷. Ανάμεσα στους υπερτασικούς υπό φαρμακευτική αγωγή, η refractory υπέρταση είχε επιπολασμό μόλις 0,6% (95% CI: 0,5-0,7). Ανάμεσα στους ασθενείς

με ανθεκτική υπέρταση, ο επιπολασμός της refractory υπέρτασης ήταν 6,2% (95% CI: 5,1-7,6)²⁷. Οι ασθενείς με αυτήν τη μορφή υπέρτασης ήταν πιο συχνά διαβητικοί και είχαν πιο συχνά καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο σε σχέση με τους υπερτασικούς ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή ανθεκτική υπέρταση²⁷. Η υπόθεση ότι ο φαινότυπος της refractory υπέρτασης σχετίζεται με ακόμη υψηλότερο καρδιονεφρικό κίνδυνο σε σύγκριση με την ανθεκτική υπέρταση πρέπει να διερευνηθεί σε προοπτικές μελέτες παρατήρησης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΧΝΝ

Τα επίπεδα της ΑΠ τα οποία θα πρέπει να αποτελούν στόχο της θεραπείας στους ασθενείς με ΧΝΝ παραμένουν ένα πεδίο διαμάχης²⁸⁻³⁰. Οι κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν την τελευταία δεκαετία πρότειναν διαφορετικούς στόχους για τη ρύθμιση της ΑΠ στη ΧΝΝ (Πίνακας 2)^{1,2,31-33}.

Τρεις σημαντικές κλινικές δοκιμές πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ΧΝΝ με στόχο να συγκρίνουν την εντατική έναντι της συμβατικής ρύθμισης της ΑΠ (Πίνακας 3). Στη μελέτη Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)³⁴, 840 ασθενείς, κατά βάση μη διαβητικοί, με GFR 13-55 ml/min/1,73m² τυχαιοποιήθηκαν σε δίαιτα φυσιολογικής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη ή σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη και σε συμβατική έναντι εντατικής ρύθμιση της ΑΠ (μέση ΑΠ ≤ 107 έναντι ≤ 92 mmHg) σε έναν σχεδιασμό 2x2 factorial. Ο ρυθμός μείωσης του GFR δεν διέφερε στις ομάδες της εντατικής και συμβατικής αντιυπερτασικής θεραπείας μέσα σε διάστημα παρακολούθησης 2,2 ετών³⁴. Η μελέτη African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) ακολούθησε επίσης σχεδιασμό 3x2 factorial. Στην AASK, 1.094 Αфро-Αμερικανοί ασθενείς με υπερτασική νεφροσκλήρυνση (GFR: 20-65 ml/min/1,73m²) τυχαιοποιήθηκαν σε δύο επίπεδα ρύθμισης της ΑΠ (μέση ΑΠ: 102-107 έναντι ≤ 92 mmHg) και σε αρχική θεραπεία με 3 αντιυπερτασικά φάρμακα (μετοπρολόλη: 50-200 mg/ημέρα ή ραμπριλίλη 2,5-10 mg/ημέρα ή αμλοδιπίνη 5-10 mg/ημέρα)³⁵. Τα αποτελέσματα ήταν σε συμφωνία με τη MDRD. Δεν υπήρχε διαφορά στη μείωση του GFR μέσα σε διάστημα παρακολούθησης 4 ετών μεταξύ των ομάδων της εντατικής και της συμβατικής ρύθμισης της ΑΠ. Η εντατική αντιυπερτασική θεραπεία δεν είχε κάποιο όφελος στο σύνθετο καταληκτικό σημείο της $\geq 50\%$ μείωσης του GFR, της εμφάνισης ΧΝΝ τελικού σταδίου ή

Πίνακας 2. Προτεινόμενοι στόχοι ΑΠ για ασθενείς με διαβητική και μη διαβητική ΧΝΝ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες

	<i>ESH/ESC (2018)</i> ²	<i>AHA/ACG (2017)</i> ¹	<i>JNC8 (2014)</i> ³²	<i>ESH/ESC (2013)</i> ³³	<i>KDIGO (2012)</i> ³¹
Μη διαβητική ΧΝΝ χωρίς λευκοκυτταροφάνια λευκοκυτταροφάνια*	130-139/70-79	<130/80	<140/90	<140/90	<140/90
	130-139/70-79	<130/80	<140/90	<140/90	<130/80
Διαβητική ΧΝΝ χωρίς λευκοκυτταροφάνια λευκοκυτταροφάνια*	130-139/70-79	<130/80	<140/90	<140/85	<140/90
	130-139/70-79	<130/80	<140/90	<140/85	<130/80
Τάξη/Επίπεδο σύστασης	1Α/1αΒ για τον στόχο ΣΑΠ/ΔΑΠ	IB για τον στόχο ΣΑΠ και IC για ΔΑΠ	Expert Opinion	IIa/B	IB/IIA για την παρουσία/ απουσία λευκοκυτταροφάνιας

Συντομογραφίες: AHA/ACC= American Heart Association / American College of Cardiology, ESH/ESC= European Society of Hypertension / European Society of Cardiology, JNC8= Eighth Joint National Committee, KDIGO= Kidney Disease Improving Global Outcomes, ΔΑΠ= διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ= συστολική αρτηριακή πίεση, ΧΝΝ= χρόνια νεφρική νόσος
* Αποβολή αλβουμίνης στα ούρα ≥ 30 mg το 24ωρο ή ισοδύναμη αποβολή σε τυχάιο πρωινό δείγμα ούρων

Πίνακας 3. Κύριες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που αξιολόγησαν θεραπευτικούς στόχους για την υπέρταση σε ασθενείς με ΧΝΝ

Μελέτη	Έτος	Πληθυσμός	N	Στόχοι ΑΠ	Επίδραση στο νεφρικό κατάληκτικό σημείο	Περίοδος παρακολούθησης
MDRD ³⁴	1994	Μη διαβητικοί με GFR 13-55 ml/min/1,73m ²	844	Μέση ΑΠ: ≤ 92 έναντι ≤ 107 mmHg	Χωρίς διαφορά μεταξύ των ομάδων στον κίνδυνο ΧΝΝ τελικού σταδίου ή θανάτου (RR: 0,85, 95% CI: 0,60-1,22).	2,2 έτη (μέση)
AASK ³⁵	2002	Αφροαμερικανοί με υπερτασική ΧΝΝ και GFR 20-65 ml/min/1,73m ²	1.994	Μέση ΑΠ: < 92 έναντι 102-107 mmHg	Η εντατική αντιυπερτασική θεραπεία δεν μείωσε τον κίνδυνο $> 50\%$ μείωσης του GFR, ΧΝΝ τελικού σταδίου ή θανάτου (μείωση κινδύνου: 2%, 95% CI: -22 έως 21%).	3-6,4 έτη
REIN-2 ³⁶	2005	Μη διαβητική ΧΝΝ με λευκοκυτταροφάνια $> 1g/24ωρο$	338	130/80 έναντι διαστολικής $< \text{ΑΠ} < 90$ mmHg	Χωρίς διαφορά στις 2 ομάδες στον κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ (HR: 1,00, 95% CI: 0,61-1,64).	19 μήνες (διάμεση)
SPRINT ⁴³ (ομάδα ΧΝΝ)	2017	Μη διαβητικοί ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και eGFR 20-60 ml/min/1,73m ²	2.646	Συστολική ΑΠ < 120 έναντι < 140 mmHg	Χωρίς διαφορά στις 2 ομάδες στον κίνδυνο $> 50\%$ μείωσης στον eGFR ή ΧΝΝ τελικού σταδίου (HR: 0,90, 95% CI: 0,44-1,83).	3,3 έτη (μέση)

Συντομογραφίες: AASK= African American Study of Kidney Disease and Hypertension, CI= confidence interval, GFR= glomerular filtration rate, HR= hazard ratio, MDRD= Modification of Diet in Renal Disease, REIN-2= Ramipril Efficacy in Nephropathy-2, RR= relative risk, SPRINT= Systolic Blood Pressure Intervention Trial, ΑΠ= αρτηριακή πίεση, ΧΝΝ= χρόνια νεφρική νόσος

του θανάτου από κάθε αιτία (μείωση κινδύνου: 2%, 95% CI: -22% έως 21%)³⁵. Στη μελέτη Ramipril Efficacy in Nephropathy 2 (REIN-2)³⁶, 338 μη διαβητικοί ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ (μέσο GFR: $34,1 \pm 18,1$ ml/min/1,73m²) τυχαιοποιήθηκαν σε συντηρητική (διαστολική ΑΠ <90 mmHg) ή εντατική ρύθμιση της ΑΠ (<130/80 mmHg). Αν και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο είχε οριστεί ως ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη σε ΧΝΝ τελικού σταδίου σε διάστημα 36 μηνών, η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω ματαιότητας. Μέσα σε διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 19 μηνών, η εξέλιξη της ΧΝΝ στο τελικό στάδιο ήταν ακριβώς παρόμοια στις δύο ομάδες (HR: 1,00, 95% CI: 0,61-1,64)³⁶.

Αξιολογώντας συνολικά αυτές τις 3 μελέτες, μέχρι την ολοκλήρωση της τυχαιοποιημένης φάσης τους, καμία από αυτές δεν έδειξε όφελος της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας στα νεφρικά καταληκτικά σημεία. Επιπλέον, καμία από τις μελέτες αυτές δεν έδειξε σημαντικό όφελος στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα με την επίτευξη ενός πιο αυστηρού στόχου ρύθμισης της ΑΠ. Ένα άλλο ζήτημα είναι ο αποκλεισμός των διαβητικών ασθενών, που δεν επιτρέπει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο, παρότι η διαβητική νεφροπάθεια αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ΧΝΝ και την πιο συχνή αιτία ΧΝΝ τελικού σταδίου παγκοσμίως³⁷.

Λιγότερο ισχυρά δεδομένα από post-hoc αναλύσεις αυτών των μελετών έδειξαν ότι το επίπεδο της πρωτεϊνουρίας κατά την έναρξη της μελέτης μπορεί να δρα ως παράγοντας τροποποίησης της επίδρασης της θεραπείας³⁸. Στη μελέτη MDRD, υπήρχε όφελος της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας στην επιβράδυνση του ρυθμού έκπτωσης του GFR, όφελος το οποίο ήταν ισχυρότερο στους ασθενείς με πρωτεϊνουρία >3g/24ωρο, μέτριο σε επίπεδα πρωτεϊνουρίας 1-3g/24ωρο και ανύπαρκτο σε επίπεδα πρωτεϊνουρίας <1g/24ωρο³⁴. Μετά την ολοκλήρωση της τυχαιοποιημένης φάσης της AASK, η παρακολούθηση των ασθενών συνεχίστηκε σε μία εκτεταμένη μελέτη παρατήρησης, με την περίοδο παρακολούθησης να ποικίλλει από 8,8 έως 12,2 έτη³⁹. Σε ανάλυση που περιέλαβε τόσο την τυχαιοποιημένη φάση όσο και τη μεταγενέστερη περίοδο παρακολούθησης, ο κίνδυνος για το σύνθετο καταληκτικό σημείο του διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού, της ΧΝΝ τελικού σταδίου ή του θανάτου δεν διέφερε ανάμεσα στους ασθενείς που αρχικά είχαν τυχαιοποιηθεί σε εντατική έναντι συμβατικής ρύθ-

μιση της ΑΠ (HR: 0,91, 95% CI: 0,77-1,08)³⁹. Ωστόσο, υπήρχε μία σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του επιπέδου της πρωτεϊνουρίας και της ομάδας τυχαιοποίησης για το σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο. Στους ασθενείς με UACR $\leq 0,22$ κατά την έναρξη της μελέτης, η εντατική αντιυπερτασική θεραπεία δεν βελτίωσε το σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο (HR: 1,18, 95% CI: 0,93-1,50). Στους ασθενείς με αρχικά επίπεδα UACR >0,22, η τυχαιοποίηση στην ομάδα της εντατικής θεραπείας συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση του σύνθετου νεφρικού καταληκτικού σημείου κατά 27% (HR: 0,73, 95% CI: 0,58-0,93)³⁹. Ένα μακροπρόθεσμο νεφροπροστατευτικό όφελος της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας υποστηρίχθηκε και από μία post-hoc ανάλυση 840 ασθενών της MDRD μετά από εκτεταμένη περίοδο παρακολούθησης 10,7 ετών μετά το τέλος της τυχαιοποιημένης φάσης της μελέτης⁴⁰. Στη συνολική ανάλυση, η αρχική τυχαιοποίηση στην ομάδα της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας συσχετίστηκε με 32% μείωση στον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας (HR: 0,68, 95% CI: 0,57-0,82) και με 23% μείωση στο σύνθετο τελικό σημείο της νεφρικής ανεπάρκειας ή του θανάτου (HR: 0,77, 95% CI: 0,65-0,91)⁴⁰.

Με βάση τα ανώτερα δεδομένα, οι κατευθυντήριες οδηγίες Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) του 2012 διαφοροποίησαν τους στόχους της ΑΠ ανάλογα με την παρουσία λευκωματουρίας, συστήνοντας πιο εντατικό στόχο <130/80 mmHg για ασθενείς με ΧΝΝ και λευκωματουρία ≥ 30 mg/24ωρο³¹. Αντιθέτως, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH/ESC του 2013 και το JNC8 το 2014 συνέστησαν έναν ενιαίο στόχο <140/80 mmHg ανεξάρτητα από τα επίπεδα λευκωματουρίας^{32,33}. Αναλύοντας πιο στενά τα δεδομένα, όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν την περίοδο 2012-2014 αναγνώρισαν την έλλειψη ισχυρών δεδομένων που αποδεικνύουν ότι η εντατική ρύθμιση της ΑΠ είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική για τη βελτίωση του καρδιονεφρικού κινδύνου. Ακόμη και στις KDIGO οδηγίες του 2012, η σύσταση για εντατική αντιυπερτασική θεραπεία σε ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ ήταν σε επίπεδο 2 και η ισχύς των δεδομένων που υποστήριξαν μία τέτοια σύσταση αξιολογήθηκε σε επίπεδο D³¹. Στην πραγματικότητα, ο στόχος ΑΠ <130/80 mmHg ήταν μόνο μία σύσταση που βασίστηκε σε μη ισχυρά δεδομένα από post-hoc αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, δηλαδή δεδομένα που δεν μπορούν να τεκμηριώσουν άμεσα

αιτιολογική συσχέτιση^{41,42}.

Η επίδραση της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα, στη θνητότητα και στην εξέλιξη της ΧΝΝ διερευνήθηκε σε μία προκαθορισμένη υπο-ανάλυση 2.646 ασθενών της SPRINT με eGFR 20-60ml/min/1,73m² στην έναρξη της μελέτης⁴³. Μετά από 3,3 έτη παρακολούθησης, σε σχέση με τον συμβατικό συστολικό στόχο ΑΠ <140 mmHg, η εντατική ρύθμιση της ΣΑΠ σε επίπεδα <120 mmHg οδήγησε σε μείωση κατά 19% του σύνθετου πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (HR: 0,81, 95% CI: 0,63-1,05) και σε μείωση κατά 28% στον κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία (HR: 0,72, 95% CI: 0,53-0,99)⁴³. Η επίδραση της εντατικής μείωσης της ΑΠ δεν τροποποιήθηκε από το επίπεδο του eGFR στην έναρξη της μελέτης. Παρά τη βελτίωση των καρδιαγγειακών συμβάντων και της ολικής θνητότητας, η εντατική αντιυπερτασική θεραπεία δεν είχε όφελος στην αναστολή της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης. Ωστόσο, τα νεφρικά συμβάματα που καταγράφηκαν στη μελέτη SPRINT ήταν πολύ λίγα. Το προκαθορισμένο σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο της >50% μείωσης του eGFR ή της ΧΝΝ τελικού σταδίου παρατηρήθηκε σε μόλις 15 ασθενείς στην ομάδα της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας έναντι μόλις 16 ασθενών στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας (HR: 0,90, 95% CI: 0,44-1,83)⁴³.

Τα αποτελέσματα αυτής της υπο-ανάλυσης από τη SPRINT ερμηνεύτηκαν ως μία ισχυρή απόδειξη της καρδιοπροστατευτικής επίδρασης της εντατικής ρύθμισης της ΑΠ στη ΧΝΝ, ένα όφελος που δεν συνοδεύτηκε από αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής βλάβης προς ΧΝΝ τελικού σταδίου. Με βάση κυρίως τα αποτελέσματα της μελέτης SPRINT³, οι AHA/ACG κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 αναθεώρησαν τον ορισμό της υπέρτασης και έκαναν σύσταση για πιο αυστηρό στόχο στην αντιυπερτασική θεραπεία σε επίπεδα <130/80 mmHg για την πλειοψηφία των ενηλίκων με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με ΧΝΝ¹. Πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι αυτή η σύσταση μπορεί να μην αφορά το σύνολο των ασθενών με ΧΝΝ. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν μπορούν να γενικευτούν σε ομάδες ασθενών, οι οποίοι είχαν αποκλειστεί από τη μελέτη SPRINT (π.χ., ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο, ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ σταδίου 4+ ή ασθενείς με πρωτεϊνουρία >1g/24ωρο)⁴³. Η σχέση οφέλους/κινδύνου από την εντατική αντιυπερτασική θεραπεία σε αυτές τις υποομάδες ασθενών δεν έχει έως σήμερα διευκρινιστεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

Μία άλλη ανησυχία είναι ο αλγεβρικός χειρισμός του εντατικού συστολικού στόχου στην ομάδα της εντατικής θεραπείας στη μελέτη SPRINT. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η εντατικοποίηση της αντιυπερτασικής θεραπείας στη μελέτη αυτή καθοδηγήθηκε από research-grade μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο, οι AHA/ACG κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 αύξησαν κατά 10 mmHg τον εντατικό συστολικό στόχο που είχε εφαρμοστεί στη μελέτη SPRINT¹. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH/ESC του 2018 ακολούθησαν μία ακόμη πιο συντηρητική προσέγγιση, συστήνοντας ότι στους ασθενείς με ΧΝΝ, ο συστολικός στόχος θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 130 έως 139 mmHg². Ωστόσο, μία υψηλότερη ή χαμηλότερη αλγεβρική προσσαρμογή για τη μέση διαφορά εξακολουθεί να είναι ανεπαρκής να αντισταθμίσει τη μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών ανάμεσα στις research-grade και τις συμβατικές μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο⁴⁴. Μελέτες διαγνωστικής ακρίβειας έδειξαν ότι η research-grade ΣΑΠ ιατρείου υποεκτιμά τη συμβατική ΣΑΠ στο ιατρείο κατά -12,7 mmHg, αλλά τα 95% διαστήματα ομοφωνίας ανάμεσα σε αυτές τις τεχνικές μέτρησης είναι ευρέα και ποικίλλουν από -46,1 mmHg έως 20,7 mmHg⁵. Σε αυτή τη βάση, η εφαρμογή εντατικών στόχων ΑΠ στην καθημερινή κλινική πράξη μπορεί να είναι προβληματική, εάν η αξιολόγηση και η διαχείριση της υπέρτασης βασίζονται σε συμβατικές τεχνικές μέτρησης της ΑΠ. Η μελέτη SPRINT είχε θέσει ως στόχο επίπεδα ΣΑΠ <120 mmHg στην ομάδα της εντατικής θεραπείας. Αν η ΑΠ στην κλινική πράξη αξιολογείται με τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη SPRINT, πιστεύουμε ότι ο στόχος της ΣΑΠ σε ασθενείς με όμοια χαρακτηριστικά με αυτά των συμμετεχόντων στη SPRINT πρέπει να είναι επίσης <120 mmHg.

SUMMARY

E.I. Georgiou, K. Markakis, P.I. Georgianos, P.E. Zebekakis

Hypertension in CKD: diagnosis, classification and therapeutic targets

Arterial Hypertension 2021; 30: 150-160.

Blood pressure (BP) in the office is often recorded without standardization of the technique of measurement. When office BP measurement is performed with a research-grade methodology, it can inform better ther-

apeutic decisions. The reference-standard method of ambulatory BP monitoring together with the assessment of BP in the office enables the identification of white-coat and masked hypertension, facilitating the stratification of cardiorenal risk. Compared with general population, the prevalence of resistant hypertension is 2- to 3-fold higher among patients with chronic kidney disease (CKD). The use of ambulatory BP monitoring is mandatory in order to exclude the white-coat effect, a common cause of pseudoresistance, and confirm the diagnosis of true-resistant hypertension. After the premature termination of SPRINT due to an impressive cardioprotective benefit of intensive BP-lowering, the 2017 AHA/ACC guideline reappraised the definition of hypertension and recommended a tighter BP target of <130/80 mmHg for the majority of adults with a high cardiovascular risk profile, inclusive of patients with CKD. However, the benefit/risk ratio of intensive BP-lowering in particular subsets of patients with CKD (i.e. those with diabetes or more advanced CKD) continues to be debated. We explore the controversial issue of BP targets in CKD, providing a critical evaluation of the available clinical-trial evidence and guideline recommendations. We argue that the systolic BP target in CKD, if BP is measured correctly, should be <120 mmHg.

Key-words: blood pressure, chronic kidney disease, white-coat hypertension, masked hypertension, resistant hypertension, therapeutic targets

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13-e115.
- 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36(10): 1953-2041.
- Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2103-16.
- Drawz PE, Pajewski NM, Bates JT, et al. Effect of Intensive Versus Standard Clinic-Based Hypertension Management on Ambulatory Blood Pressure: Results From the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Ambulatory Blood Pressure Study. *Hypertension* 2017; 69(1): 42-50.
- Agarwal R. Implications of Blood Pressure Measurement Technique for Implementation of Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Am Heart Assoc* 2017; 6(2): e004536.
- Georgianos PI, Agarwal R. Review: Automated office BP measures are similar to awake ambulatory BP and lower than other office BP measures. *Ann Intern Med* 2019; 170(2): JC69.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32(7): 1359-66.
- Drawz PE, Brown R, De NL, et al. Variations in 24-Hour BP Profiles in Cohorts of Patients with Kidney Disease around the World: The I-DARE Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(9): 1348-57.
- Bangash F, Agarwal R. Masked hypertension and white-coat hypertension in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(3): 656-64.
- Agarwal R, Pappas MK, Sinha AD. Masked Uncontrolled Hypertension in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(3): 924-32.
- Agarwal R. Regulation of circadian blood pressure: from mice to astronauts. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(1): 51-8.
- Agarwal R, Andersen MJ. Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertension* 2005; 46(3): 514-20.
- Agarwal R, Light RP. GFR, proteinuria and circadian blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(8): 2400-6.
- Agarwal R. Albuminuria and masked uncontrolled hypertension in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(12): 2058-65.
- Agarwal R, Andersen MJ. Blood pressure recordings within and outside the clinic and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26(5): 503-10.
- Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69(2): 406-11.
- Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011; 171(12): 1090-8.
- Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: a multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(5): 744-52.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2018; 72(5): e53-e90.
- Georgianos PI, Agarwal R. Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Prevalence, Treatment Particularities, and Research Agenda. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22(10): 84.
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart* 2019; 105(2): 98-105.
- Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(9): 1583-90.
- Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Incident ESRD

- and treatment-resistant hypertension: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(5): 781-8.
24. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(24): 2461-7.
25. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14(1): 7-12.
26. Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Refractory Hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(12): e007365.
27. Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens* 2019; 37(9): 1797-1804.
28. Chang AR, Loser M, Malhotra R, et al. Blood Pressure Goals in Patients with CKD: A Review of Evidence and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(1): 161-9.
29. Modi GK, Agarwal R. What Are Optimal Blood Pressure Targets for Patients with Hypertension and Chronic Kidney Disease? *Curr Cardiol Rep* 2015; 17(11): 101.
30. Georgianos PI, Vaios V, Zebekakis PE, Liakopoulos V. Blood pressure targets in patients with chronic kidney disease: A critical evaluation of clinical-trial evidence and guideline recommendations. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22(5): 924-8.
31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 337-414.
32. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC, Jr., Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Jr., Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507-520.
33. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 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). *J Hypertens* 2013; 31(7): 1281-1357.
34. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330(13): 877-84.
35. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288(19): 2421-31.
36. Rugeventi P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9463): 939-46.
37. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382(9888): 260-72.
38. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, et al. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154(8): 541-8.
39. Appel LJ, Wright JT, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363(10): 918-29.
40. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142(5): 342-51.
41. Schillaci G, Battista F, Pucci G. Are observational studies more informative than randomized controlled trials in hypertension? Con side of the argument. *Hypertension* 2013; 62(3): 470-76.
42. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, et al. Statistics in medicine – reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2189-94.
43. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(9): 2812-23.
44. Stergiou G, Kollias A, Parati G, et al. Office Blood Pressure Measurement: The Weak Cornerstone of Hypertension Diagnosis. *Hypertension* 2018; 71(5): 813-5.