



* Η σχέση του περιπατητικού δείκτη πρώιμης αγγειακής γήρανσης (EVAAs) με τη διαφορική πίεση (pulse pressure) και τη βαρύτητα του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από την 24ωρη καταγραφή στην οξεία φάση

N. Κακαλέτσος¹
Γ. Ντάιος³
A. Καραγιαννάκη³
Χ. Σαββόπουλος¹
A.I. Χατζητόλιος¹

B. Κώτσος²
Χ. Μηλιώνης⁴
Θ. Τέγος⁵
Π. Ζεμπεκάκης⁶

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο περιπατητικός δείκτης πρώιμης αγγειακής γήρανσης (Early Vascular Aging Ambulatory score, EVAAs) ή δείκτης υπολογισμού της πρώιμης αγγειακής γήρανσης από την 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), είναι μία πρόσφατη εφαρμογή που δημιουργήθηκε από παραμέτρους της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ (24hour ambulatory blood pressure monitoring, 24h ABPM) και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου με σκοπό την αντίχρευση πρώιμης αρτηριακής σκληρίας ή αγγειακής γήρανσης (Early Vascular Aging, EVA) σε υπερτασικούς ασθενείς¹. Η ακρίβεια, η ευαισθησία και η ειδικότητα του EVAAs φαίνεται ότι ξεπερνάει το 80%¹. Μέχρι σήμερα ωστόσο, η εφαρμογή του EVAAs δεν έχει ελεγχθεί για την ακρίβεια και για την προγνωστική αξία της για «σκληρά» καταληκτικά σημεία σε μεγάλους πληθυσμούς και δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με βλάβες σε όργανα-στόχους της υπέρτασης (υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, μικροαλβουμινουρία), όπως είναι και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της συσχέτισης του EVAAs, πρώτον, με τη διαφορική πίεση (Pulse Pressure, PP), έναν γενικά αποδεδειγμένο και ελεγμένο σε διάφορες μελέτες «έμμεσο» δείκτη αρτηριακής σκληρίας, και, δεύτερον, με τη βαρύτητα του ΑΕΕ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 24ωρη ABPM στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Ο πληθυσμός της μελέτης μας προήλθε από την πολυκεντρική μελέτη PREWISE (NCT01915862) που πραγματοποιήθηκε σε τρία ερευνητικά κέντρα της βόρειας, δυτικής και κεντρικής Ελλάδας (ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, ΠΓΝ Λάρισας, ΠΓΝ Ιωαννίνων), η οποία διερευνούσε την προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της ΑΠ στην οξεία φάση σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ². Κριτήρια ένταξης ήταν η διάγνωση οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ, η εισαγωγή στο νοσοκομείο εντός 24ωρου από την έναρξη των συμπτωμάτων, η έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς ή των οικείων του και η

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

¹Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα ²Γ' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΘ Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα ³Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας, Λάρισα, Ελλάδα ⁴Α' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

⁵Α' Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα ⁶Α' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Νικόλαος Κακαλέτσος, Παθολόγος, MD, MSc (ESO Stroke Medicine), PhD, Μεταδιδακτορικός Ερευνητής Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Στίλβωνος Κυριακίδης 1, 54636, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 2310994783, 6976692724 • e-mail: kakaletsisnikos@yahoo.gr

έναρξη της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ εντός 48ώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν το παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ, η ενδοεγκεφαλική και υπαραχνοειδής αιμορραγία, η θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και η εισαγωγή στο νοσοκομείο >24 ώρες από το πρώτο σύμπτωμα.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 24ωρη ΑΒΡΜ ανά 20 λεπτά με τη συσκευή TM2430 (A&D Company Ltd), μέσα στις πρώτες 72 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων του ΑΕΕ. Για να είναι έγκυρη η καταγραφή, ο ασθενής έπρεπε να έχει έγκυρο τουλάχιστον το 70% (~ 50) των αναμενόμενων μετρήσεων, από τις οποίες τουλάχιστον 20 έγκυρες ημερήσιες τιμές και τουλάχιστον 7 έγκυρες μετρήσεις κατά τη διάρκεια της νύκτας. Για κάθε ασθενή καταγράφονταν τα σωματομετρικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά του, το ιατρικό ιστορικό για γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ο αιματολογικός εργαστηριακός έλεγχος και ο υπότυπος του ΑΕΕ σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά TOAST³ (αθηροθρομβωτικό ΑΕΕ, καρδιοεμβολικό ΑΕΕ, ΑΕΕ νόσου μικρών αγγείων και αδιευκρίνιστης αιτιολογίας). Η βαρύτητα του ΑΕΕ υπολογίστηκε με την καταγραφή της κλίμακας National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)⁴.

Ο υπολογισμός του EVAAs πραγματοποιήθηκε από την εφαρμογή που βρίσκεται στην ηλεκτρονική διεύθυνση <https://medapps.shinyapps.io/evaas/> εισάγοντας τις 8 μεταβλητές που απαιτούνται (μέση 24ωρη συστολική ΑΠ, μέση 24ωρη διαστολική ΑΠ, μέση 24ωρη καρδιακή συχνότητα, ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική λειτουργία – eGFR)¹. Η διαφορική πίεση (PP) υπολογίστηκε ως ο μέσος όρος των διαφορών της συστολικής από τη διαστολική ΑΠ όλων των μετρή-

σεων της 24ωρης καταγραφής, σύμφωνα με τον

$$\text{τύπο: } PP (24 \text{ h } ABPM) = \frac{\sum (\Sigma AΠ - ΔAΠ)}{n}$$

Η διερεύνηση της συσχέτισης του EVAAs με την PP και στη συνέχεια και των δύο ξεχωριστά με τη βαρύτητα του ΑΕΕ (NIHSS), συνολικά σε όλους τους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ αλλά και στους διαφόρους υποτύπους του ΑΕΕ κατά TOAST, έγινε με τον συντελεστή συσχέτισης (Pearson's correlation coefficient). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή (τυπική απόκλιση), εκτός από το NIHSS που παρουσιάζεται ως διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος). Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες ήταν 2 πλευρών και ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας λήφθηκε η τιμή του $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

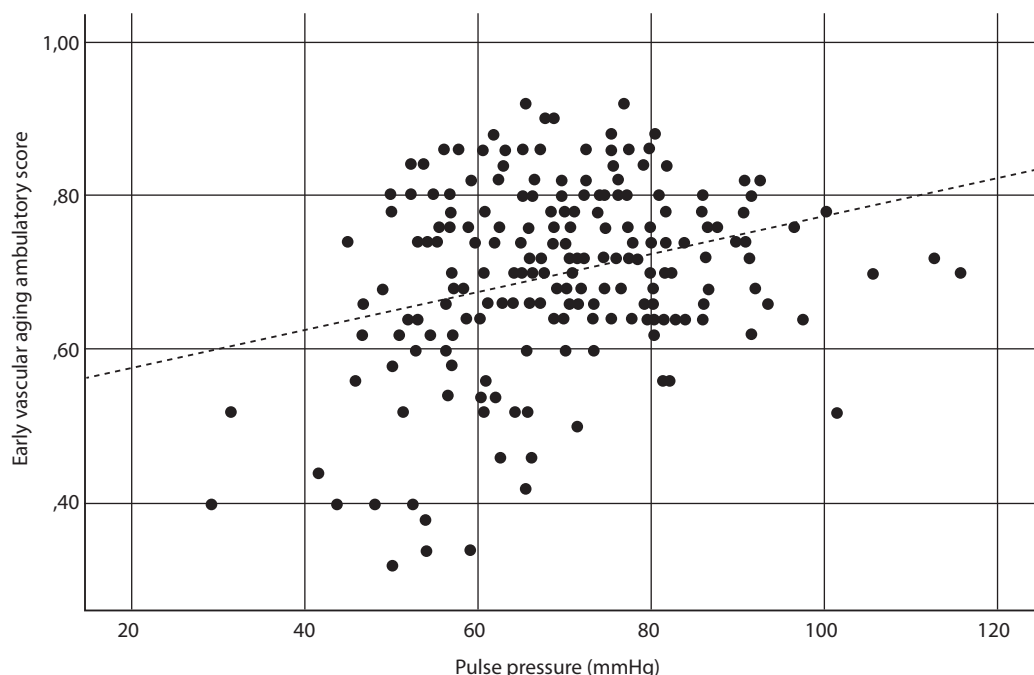
Από τα τρία ερευνητικά κέντρα, 228 συνολικά ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, μέσης ηλικίας 80 ($\pm 7,1$) έτη, 45,6% άρρενες και με 83,8% ιστορικό υπέρτασης, υποβλήθηκαν και είχαν έγκυρη 24ωρη ΑΒΡΜ και συμμετείχαν τελικά στη μελέτη. Τα καρδιοεμβολικά ΑΕΕ ήταν μεγαλύτερης βαρύτητας (NIHSS 12) και τα ΑΕΕ νόσου μικρών αγγείων μικρότερης (NIHSS 4) ($p=0,001$). Η διαφορική πίεση ήταν μεγαλύτερη στα αδιευκρίνιστης αιτιολογίας (72,5 mmHg) και αθηροθρομβωτικά ΑΕΕ (70,9 mmHg) και μικρότερη στα καρδιοεμβολικά (65,9 mmHg) και ΑΕΕ νόσου των μικρών αγγείων (69,2 mmHg) ($p=0,044$) (Πίνακας 1).

Συνολικά, σε όλους τους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ βρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ($p < 0,001$) του EVAAs με την PP (Εικόνα 1) αλλά με χαμηλό Pearson's correlation coefficient $r=0,28$.

Πίνακας 1. Τιμές του NIHSS, του EVAAs και της PP των ασθενών συνολικά και στους υποτύπους του οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ

	n	NIHSS	EVAAs	PP
ΠΑΘΗΣΜΟΣ	228	7 (13)	0,70 (0,11)	69,7 (14,2)
ΑΘΗΡΟΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΑΕΕ	37	6 (11)	0,68 (0,12)	70,9 (15,2)
ΚΑΡΔΙΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΑΕΕ	81	12 (17)	0,71 (0,10)	65,9 (13,6)
ΑΕΕ ΝΟΣΟΥ ΜΙΚΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ	18	4 (2)	0,71 (0,11)	69,2 (11,6)
ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΕΕ	92	7 (10)	0,69 (0,12)	72,5 (14,2)
p (Kruskal-Wallis test)	-	0,001	0,858	0,044

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή (τυπική απόκλιση), εκτός από το NIHSS που παρουσιάζεται ως διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος). ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, EVAAs: Early Vascular Aging Ambulatory score, PP: Pulse Pressure (σε mmHg)



Εικόνα 1. Διάγραμμα διασποράς (scatter plot) του EVAAs με την PP.

Παρόμοια συσχέτιση παρατηρήθηκε στα καρδιοεμβολικά ($r=0,43$, $p<0,001$) και αδιευκρίνιστης αιτιολογίας ΑΕΕ ($r=0,22$, $p=0,038$). Ο δείκτης EVAAs βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με τη βαρύτητα του ΑΕΕ μόνο στα αθηροθρομβωτικά ΑΕΕ ($r=0,45$, $p=0,006$), ενώ η διαφορική πίεση δεν φάνηκε να σχετίζεται με τη βαρύτητα του ΑΕΕ, τόσο συνολικά όσο και στους υποτύπους των ΑΕΕ (Πίνακας 2).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο σύνολο των ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, ο δείκτης EVAAs, υπολογιζόμενος από τιμές 24ωρης ΑΒΡΜ κατά την οξεία φάση, είναι πιθανό να σχε-

τίζεται με την αρτηριακή σκληρία. Μάλιστα, στους ασθενείς με αθηροθρομβωτικό ΑΕΕ, ο δείκτης EVAAs φαίνεται να σχετίζεται θετικά και με τη βαρύτητα του οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής αποτελούν τις πρώτες ενδείξεις του ρόλου του νέου αυτού δείκτη της πρώιμης αγγειακής γήρανσης στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ και ενδεχομένως μπορούμε να προτείνουμε τη χρήση και τον υπολογισμό του μέσω της εφαρμογής της συνεχόμενης 24ωρης καταγραφής της ΑΠ στην κλινική πράξη στο οξύ ΑΕΕ για τη διαστρωμάτωση των ασθενών αυτών, τόσο στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, όσο και σε ερευνητικές μελέτες.

Πίνακας 2. Ανάλυση συσχέτισης του EVAAs με την PP, του EVAAs με το NIHSS και της PP με το NIHSS, συνολικά αλλά και στους υποτύπους του οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ

correlation analysis	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΠΙΑΘΟΥΣΜΟΣ		ΑΘΗΡΟΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΑΕΕ		ΚΑΡΔΙΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΑΕΕ		ΑΕΕ ΝΟΣΟΥ ΜΙΚΡΩΝ ΑΓΤΕΙΩΝ		ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΕΕ	
	Pearson's correlation coefficient	p value	Pearson's correlation coefficient	p value	Pearson's correlation coefficient	p value	Pearson's correlation coefficient	p value	Pearson's correlation coefficient	p value
EVAAs - PP	0,287	<0,001	0,280	0,104	0,434	<0,001	0,411	0,144	0,225	0,038
EVAAs - NIHSS	0,099	0,154	0,453	0,006	-0,058	0,625	-0,510	0,063	0,105	0,337
PP - NIHSS	0,007	0,920	0,022	0,897	-0,010	0,933	-0,324	0,190	0,122	0,247

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, EVAAs: Early Vascular Aging Ambulatory score, PP: Pulse Pressure

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Antza C, Doundoulakis I, Akrivos E, et al. Early Vascular Aging Risk Assessment From Ambulatory Blood Pressure Monitoring: The Early Vascular Aging Ambulatory Score. *American Journal of Hypertension* 2018; 31(11): 1197-204.
2. Kakaletsis N, Ntaios G, Milionis H, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure and blood pressure variability in acute ischemic stroke for medium-term outcome: PREVISE study. *International Journal of Stroke* 2020; 15(suppl 1): 42.
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24(1): 35-41.
4. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20(7): 864-70.