



## \* Αρτηριακή σκληρία και συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή με τη χορήγηση ιβεσαρτάνης σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς

**Ρ. Καλαϊτζίδης<sup>1</sup>**  
**Θ. Παναγιωτοπούλου<sup>2</sup>**  
**Δ. Σταγκίκας<sup>1</sup>**  
**Κ. Παππάς<sup>1</sup>**  
**Χ. Γεωργίου<sup>1</sup>**

**Π. Γκαρζονίκα<sup>1</sup>**  
**Ο. Μπαλάφα<sup>1</sup>**  
**Β. Κοίλιας<sup>1</sup>**  
**Β. Τσιμιχόδημος<sup>2</sup>**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ & ΣΚΟΠΟΣ:** Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) παραμένει μη ικανοποιητικός. Η μη συμμόρφωση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή παραμένει ένα από τα μείζονα προβλήματα. Υποστηρίζεται ότι η αρχική θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ευνοεί τη συμμόρφωση στη θεραπεία. Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα όσον αφορά τη συσχέτιση της συμμόρφωσης στην αγωγή με την αρτηριακή σκληρία (ΑΣ). Σκοπός μας ήταν η μελέτη της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αντιυπερτασική αγωγή και η επίπτωση που μπορεί αυτή να έχει στην ΑΠ (περιφερική και την κεντρική) και στους δείκτες ΑΣ σε άτομα με υπέρταση.

**ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΙ:** Η φαρμακευτική αγωγή περιλάμβανε αρχικά ιβεσαρτάνη 150 mg με σταδιακή τιτλοποίηση σε 300 mg κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας εάν η ΑΠ δεν ελεγχόταν ικανοποιητικά ( $\geq 140/90$  mmHg). Για τη μελέτη της συμμόρφωσης χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale), στο οποίο κάθε ερώτημα εστιάζει σε συγκεκριμένη συμπεριφορά που σχετίζεται με τη λήψη των φαρμάκων. Για τη μέτρηση της ΑΣ χρησιμοποιήθηκε το Sphygmocor.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 67 ασθενείς με μέση ηλικία  $53,9 \pm 14,7$  έτη, 36 άνδρες (53,7%). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν  $18,5 \pm 13,8$  μήνες. Στο τέλος της παρακολούθησης σημειώθηκε μια σημαντική μείωση της μέσης περιφερικής ΣΑΠ ( $145 \pm 16$  vs  $138 \pm 12$ ,  $p < 0,005$ ), της μέσης κεντρικής ΣΑΠ ( $138 \pm 17$  vs  $131 \pm 12$ ,  $p < 0,005$ ), της μέσης περιφερικής ΔΑΠ ( $92 \pm 11$  vs  $87 \pm 9$ ,  $p < 0,005$ ), και της μέσης κεντρικής ΔΑΠ ( $93 \pm 9$  vs  $88 \pm 9$ ,  $p < 0,005$ ). Δεν σημειώθηκε σημαντική μεταβολή στους δείκτες σκληρίας (PWVc-f και Alx). Ο δείκτης Alx συσχετιζόταν με την περιφερική ΣΑΠ ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,005$ ) καθώς επίσης και με την κεντρική ΣΑΠ ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,005$ ). Αντίθετα ο PWVc-f δεν εμφάνισε καμία συσχέτιση με τις περιφερικές και τις κεντρικές τιμές της ΑΠ. Στο τέλος της παρακολούθησης 20/67 (29,8%) ασθενείς εμφάνισαν υψηλή συμμόρφωση στη θεραπεία, 16/67 (23,4%) εμφάνισαν μέτρια συμμόρφωση, ενώ 31/67 (46,2%) εμφάνισαν χαμηλή συμμόρφωση στη θεραπεία. Επιπρόσθετα, ο δείκτης Alx σημείωσε σημαντική μείωση στα άτομα με υψηλή (9,7%,  $p < 0,005$ ) και στα άτομα με μέτρια (8,7%,  $p < 0,005$ ) συμμόρφωση.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η θεραπεία με ιβεσαρτάνη συσχετίζεται με σημαντική μείωση των επιπέδων της ΑΠ (περιφερικής και κεντρικής). Το ποσοστό των ασθενών με υψηλή συμμόρφωση ήταν υψηλό. Ο δείκτης Alx σημείωσε σημαντική μείωση στα άτομα με υψηλή και μέτρια συμμόρφωση.



**Λέξεις-κλειδιά:** Υπέρταση, Συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, Αρτηριακή σκληρία, Ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II

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

<sup>1</sup> Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, 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

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίπτωση της υπέρτασης και ιδιαίτερα οι καρδιαγγειακές επιπλοκές της αυξάνονται σε όλο τον κόσμο. Είναι αξιοσημείωτο ότι ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης παραμένει μη ικανοποιητικός στις περισσότερες χώρες του κόσμου. Αντίθετα, στις χώρες της Βορείου Αμερικής ο έλεγχος έχει βελτιωθεί σημαντικά. Πράγματι, στις ΗΠΑ ιδιαίτερα σημαντικές βελτιώσεις εμφανίζονται κατά την περίοδο των ετών 2007-2014 συγκριτικά με την περίοδο 1999-2006 στην ενημέρωση (αύξηση από 73,8% στο 84,6%), στη θεραπεία (αύξηση από 61,3% στο 77,2%), και στον έλεγχο της ΑΠ (αύξηση από 28,5% στο 48,3%)<sup>1</sup>. Στην καλύτερη περίπτωση ένα ποσοστό 60% των υπερτασικών ασθενών που λαμβάνουν αγωγή αγγίζει τους συνιστώμενους θεραπευτικούς στόχους.

Η μη συμμόρφωση του ασθενούς στη φαρμακευτική αγωγή παραμένει ένα από τα μείζονα προβλήματα και επιδρά στο τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα, οδηγεί στην αύξηση της νοσηρότητας λόγω των επιπλοκών της νόσου αλλά και ταυτόχρονα στην επιπρόσθετη οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας. Αναφέρεται ενδεικτικά από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ότι στις αναπτυσσόμενες χώρες η μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή αφορά άτομα σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 50%, το οποίο πιθανότατα είναι ακόμα υψηλότερο στις αναπτυσσόμενες χώρες. Το επιπλέον κόστος που συνεπάγεται η μη συμμόρφωση στην αγωγή έχει εκτιμηθεί ότι στις ΗΠΑ ανέρχεται στα 100 δις δολάρια ετησίως<sup>2</sup>.

Μεταξύ των αντιυπερτασικών φαρμάκων, φαίνεται πως υπάρχουν διαφορές στη συμμόρφωση των ασθενών. Τα πολύπλοκα σχήματα θεραπευτικής αγωγής, η ανεπαρκής ανεκτικότητα και οι συχνές αντικαταστάσεις φαρμακευτικών σκευασμάτων είναι οι συχνότερες αιτίες κακής συμμόρφωσης. Υποστηρίζεται ότι η αρχική θεραπεία με ανταγωνιστές των ΑΤ1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ευνοεί τη συμμόρφωση στη θεραπεία<sup>3</sup>.

Δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα όσον αφορά τη συσχέτιση της συμμόρφωσης στην αγωγή με την αρτηριακή σκληρία (ΑΣ). Σκοπός μας ήταν η μελέτη της συμμόρφωσης στη αντιυπερτασική αγωγή και η επίπτωση που μπορεί αυτή να έχει στην ΑΠ (περιφερική και την κεντρική) και στους δείκτες ΑΣ σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η φαρμακευτική αγωγή περιλάμβανε αρχικά ιβεσαρτάνη 150 mg με σταδιακή τιτλοποίηση σε 300 mg κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας εάν η ΑΠ δεν ελεγχόταν ικανοποιητικά ( $\geq 140/90$  mmHg). Για τη μελέτη της συμμόρφωσης χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο MMAS (Morisky Medication Adherence Scale) που δημιουργήθηκε για να εκτιμήσει τη συμμόρφωση στην αντιυπερτασική αγωγή και το οποίο στην πρόσφατη έκδοσή του συμπεριλαμβάνει 8 ερωτήματα (MMAS-8) προσδίδοντας έτσι μεγαλύτερη αξιοπιστία<sup>2</sup>.

Για τη μέτρηση της ΑΣ χρησιμοποιήθηκε το Shygmocor. Η καρωτιδικο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) είναι ένας καθιερωμένος δείκτης ΑΣ που υπολογίστηκε από τη μέτρηση του χρόνου διέλευσης του σφυγμικού κύματος και την απόσταση που διανύθηκε μεταξύ δύο σημείων καταγραφής [PWV: Απόσταση (m) / χρόνος διέλευσης sec]. Δύο διαφορετικά σφυγμικά κύματα μετρήθηκαν (στη βάση του λαιμού στην κοινή καρωτίδα και πάνω από τη δεξιά μηριαία αρτηρία). Η απόσταση ορίστηκε ως απόσταση από τη λαβή του στέρνου έως τη μηριαία αρτηρία – απόσταση από την καρωτιδική αρτηρία έως τη λαβή του στέρνου ή απόσταση από την καρωτιδική αρτηρία μέχρι τη μηριαία αρτηρία – απόσταση από την καρωτιδική αρτηρία έως τη λαβή του στέρνου. Για λόγους ομοιομορφίας, αυτές μετατράπηκαν στην αντίστοιχη καρωτιδική αρτηρία-μηριαία αρτηρία απόσταση  $\times 0,8$ , όπως προτείνεται από το έγγραφο συναίνεσης των εμπειρογνομόνων σχετικά με την ΑΣ χρησιμοποιώντας τους προηγούμενους δημοσιευμένους συντελεστές μετατροπής<sup>4,5</sup>. Στη μελέτη μας αποκλεισθήκαν 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 67 ασθενείς με μέση ηλικία 53,9±14,7 έτη, 36 εκ των οποίων ήταν άνδρες (53,7%). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών στη μελέτη ήταν 18,5±13,8 μήνες (Πίνακας 1).

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

Ηλικία, έτη	53,9 ± 14,7
Άνδρες / Γυναίκες	36 Α / 31 Γ
ΔΜΣ Kg/m <sup>2</sup>	28,5±4,4
Χρόνος παρακολούθησης μήνες	18,5±13,8

Στο τέλος της παρακολούθησης σημειώθηκε μια σημαντική μείωση της μέσης περιφερικής συστολικής ΑΠ (145±16 vs 138±12, p<0,005), της μέσης κεντρικής συστολικής ΑΠ (138±17 vs 131±12 p<0,005), της μέσης περιφερικής διαστολικής ΑΠ (92±11 vs 87±9, p< 0,005), και της μέσης κεντρικής διαστολικής ΑΠ (93±9 vs 88±9, p<0,005) (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2.** Επίπεδα αρτηριακής πίεσης και δείκτες αρτηριακής σκληρίας

	Αρχή Παρακολούθησης t1	Τέλος Παρακολούθησης t2	
pSBP mmHg	145±16	138±12	P<0,005
pDBP mmHg	92±11	87±9	P<0,005
cSBP mmHg	138±17	131±12	P<0,005
cDBP mmHg	93±9	88±9	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

Επιπρόσθετα, στο τέλος της μελέτης δεν σημειώθηκε σημαντική μεταβολή στους δείκτες ΑΣ (PWVc-f και Alx). Ο δείκτης Alx συσχετιζόταν με την περιφερική συστολική ΑΠ (r=0,28, p<0,005) καθώς επίσης και με την κεντρική συστολική ΑΠ (r=0,45, p<0,005). Αντίθετα, ο δείκτης PWVc-f δεν εμφάνισε καμία συσχέτιση με τις περιφερικές και τις κεντρικές τιμές της ΑΠ (Πίνακας 2).

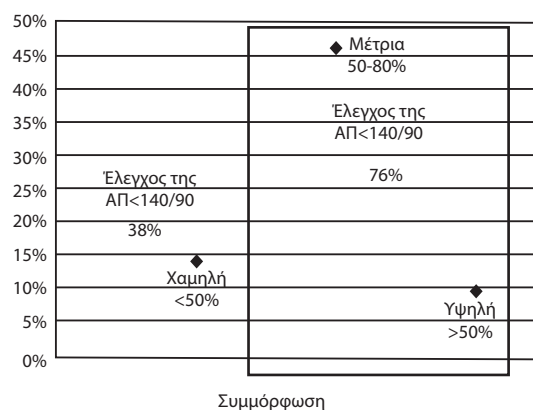
Στο τέλος της παρακολούθησης 20/67 (29,8%) ασθενείς εμφάνισαν υψηλή συμμόρφωση στη θε-

**Πίνακας 3.** Συμμόρφωση στη θεραπεία

Συμμόρφωση στη θεραπεία	%
Υψηλή	20/67 29,8%
Μέτρια	16/67 23,4%
Χαμηλή	31/67 46,2%

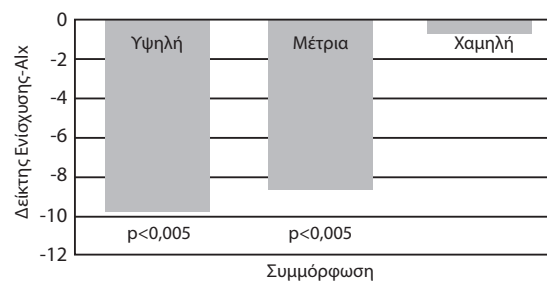
ραπεία, 16/67 (23,4%) εμφάνισαν μέτρια συμμόρφωση, ενώ 31/67 (46,2%) εμφάνισαν χαμηλή συμμόρφωση στη θεραπεία (Πίνακας 3).

Ο έλεγχος της υπέρτασης (ΑΠ <140/90) ήταν ικανοποιητικός στο 38% των ασθενών με χαμηλή συμμόρφωση και στο 76% των ασθενών με μέτρια και υψηλή συμμόρφωση (Εικόνα 1).



**Εικόνα 1.** Η συμμόρφωση είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για τη ρύθμιση της ΑΠ.

Επιπρόσθετα, ο δείκτης Alx σημείωσε σημαντική μείωση στα άτομα με υψηλή (9,7%, p<0,005) και στα άτομα με μέτρια (8,7%, p<0,005) συμμόρφωση (Εικόνα 2).



**Εικόνα 2.** Ο δείκτης ενίσχυσης Alx σημείωσε σημαντική μείωση στα άτομα με υψηλή και μέτρια συμμόρφωση.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι αρρύθμιστοι υπερτασικοί ασθενείς οδηγούνται σε αυξημένη ΑΣ, όπως και η αύξηση της ΑΣ μπορεί να οδηγήσει σε υπέρταση, αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού και εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>4</sup>. Η συμμόρφωση στην αντιυπερτασική αγωγή είναι ένας πολύ πιο σημαντικός παράγοντας από ό,τι είχε αναγνωριστεί μέχρι σήμερα. Η έλλειψη συμμόρφωσης στη λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων οδηγεί σε μειωμένο έλεγχο της ΑΠ<sup>6</sup>. Στη δική μας μελέτη ο έλεγχος της υπέρτασης ήταν πολύ πιο ικανοποιητικός στους ασθενείς με μέτρια και υψηλή συμμόρφωση, εύρημα που έχει επιβεβαιωθεί σε προηγούμενες μελέτες<sup>7,8</sup>. Υποστηρίζεται ότι μια καλύτερη συμμόρφωση στη λήψη της αγωγής μειώνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>9</sup>, τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας<sup>10</sup> και τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου<sup>11</sup>. Η αύξηση της ΑΣ μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας μέσω της διαταραχής της παλμικής αιματικής ροής που εκφράζεται με τον δείκτη ενίσχυσης ΔΙx, έναν χαρακτηριστικό δείκτη των πρώιμων ανακλώμενων κυμάτων<sup>12</sup>. Στη μελέτη μας φάνηκε πως ο συγκεκριμένος δείκτης ΔΙx σημείωσε στατιστικά σημαντική μείωση στα άτομα με υψηλή και μέτρια συμμόρφωση (18,4%). Ελάχιστα βιβλιογραφικά δεδομένα υπάρχουν για τη συσχέτιση της συμμόρφωσης στην αντιυπερτασική αγωγή με τους δείκτες της ΑΣ. Μια πρώτη συσχέτιση που έγινε μεταξύ συμμόρφωσης στην αντιυπερτασική αγωγή και παραμέτρων ΑΣ, που προήλθαν από την ανάλυση της 24ωρης καταγραφής πιέσεων (κυρίως Ambulatory Arterial Stiffness Index, AASI), έδειξε ότι το χαμηλό επίπεδο συμμόρφωσης σχετίζεται με έναν αυξημένο AASI<sup>13</sup>. Αντίθετα, στη μελέτη μας φάνηκε ότι συμμόρφωση στην αντιυπερτασική αγωγή βελτιώνει τους δείκτες ΑΣ.

Έχει αναφερθεί πως υπάρχουν διαφορές στη συμμόρφωση των ασθενών μεταξύ των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Νεότερες κατηγορίες φαρμάκων, όπως οι ανταγωνιστές των ΑΤ1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, ευνοούν τη συμμόρφωση στη θεραπεία<sup>14</sup>. Στη μελέτη μας τιλοποιήσαμε τους ασθενείς μας σε ιβεσαρτάνη έναν ανταγωνιστή των ΑΤ1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, μια κατηγορία φαρμάκων για την οποία περιγράφονται ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>15</sup>.

Με τη χρήση του συγκεκριμένου σκευάσματος, στο τέλος της μελέτης το 53,8% των ασθενών μας είχε υψηλή ή/και μέτρια συμμόρφωση. Επιβεβαιώνεται έτσι από τα αποτελέσματά μας ότι η χρήση των ανταγωνιστών των ΑΤ1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα συμμόρφωσης συγκριτικά με άλλα σκευάσματα<sup>3</sup>. Είναι γνωστό ότι περίπου οι μισοί υπερτασικοί ασθενείς διακόπτουν τη θεραπεία εντός του πρώτου έτους παρακολούθησης<sup>16</sup>, ενώ τα ποσοστά διακοπής της αγωγής μετά το πρώτο έτος παραμένουν σταθερά για μεγάλο χρονικό διάστημα<sup>17,18</sup>. Στη δική μας μελέτη, σε ένα ικανοποιητικό χρονικό διάστημα 18,5±13,8 μηνών παρακολούθησης, η συμμόρφωση στην αγωγή παρέμεινε υψηλή.

Τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης ΙΙ συσχετίζονται με αγγειακή δυσλειτουργία και βλάβες σε όργανα-στόχους. Αντίθετα, ο αποκλεισμός των ΑΤ1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης που επιτυγχάνεται με έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης μπορεί να βελτιώσει την αγγειακή δυσλειτουργία ανεξάρτητα από τη μείωση της ΑΠ. Ο αποκλεισμός των ΑΤ1 υποδοχέων βελτιώνει σε μεγαλύτερο βαθμό τη δομή των αρτηριών ανεξάρτητα από τα επίπεδα της μείωσης της ΑΠ<sup>19</sup>. Η χορήγηση ενός αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ μειώνει σημαντικά την αγγειακή μικρο-φλεγμονή σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση ήδη από την 6η εβδομάδα της θεραπείας<sup>20</sup>, και αυτό μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τους δείκτες της ΑΣ<sup>21</sup>. Πράγματι σε μια πρόσφατη μελέτη μας δείξαμε ότι χρήση βαλσαρτάνης βελτίωσε σημαντικά τους δείκτες ΑΣ<sup>22</sup>.

Στη μελέτη μας σημειώθηκε μια σημαντική μείωση της μέσης κεντρικής συστολικής ΑΠ και της μέσης διαστολικής ΑΠ. Έχει αποδειχθεί ότι η κεντρική συστολική ΑΠ μαζί με την πίεση παλμού σε σύγκριση με την κλασικά μετρούμενη ΑΠ στη θέση του βραχίονα συσχετίζονται καλύτερα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την ολική θνητότητα<sup>23,24</sup>. Επιπρόσθετα 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 επιπτώσεις στην περιφερική ΑΠ<sup>25,26</sup>. Η μελέτη μας επιβεβαιώνει ότι ο αποκλεισμός του άξονα με τη χρήση της ιβεσαρτάνης παρόμοια με τη δράση και πολλών άλλων αποκλειστών των ΑΤ-1 υποδοχέων της αγγειοτεν-

σίνης μπορεί και ασκεί ευεργετική επίδραση στην ενδοτικότητα των αρτηριών, οδηγεί στην πιο αποτελεσματική ελάττωση των δεικτών της ΑΣ, βελτιώνει και ομαλοποιεί την αντίσταση των μικρών αρτηριών, ενώ ταυτόχρονα ελαττώνει το κύμα ανάκλασης<sup>27,28</sup>. Πράγματι και στη δική μας μελέτη ο δείκτης Alx συσχετιζόταν με την περιφερική αλλά και με την κεντρική συστολική ΑΠ.

Ο έλεγχος της υπέρτασης (ΑΠ <140/90) ήταν ικανοποιητικός στο 38% των ασθενών με χαμηλή συμμόρφωση και στο 76% των ασθενών με μέτρια και υψηλή συμμόρφωση (Εικόνα 1).

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

Συμπερασματικά η ρύθμιση των επιπέδων της ΑΠ και το ποσοστό των ασθενών με υψηλή ή/και μέτρια συμμόρφωση με τη χρήση ιρβεσαρτάνης ήταν υψηλό. Η επιθετική θεραπεία της ΑΣ είναι ευεργετική. Η συμμόρφωση με την αντιυπερτασική θεραπεία οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα ελέγχου της ΑΠ και βελτιώνει επίσης τους δείκτες ΑΣ.

## SUMMARY

Kalaitzidis R, Panagiotopoulou Th, Stagikas D, Pappas K, Georgiou Ch, Gartzonika P, Balafa O, Kiliass V, Tsimihodimos V

### Arterial stiffness and adherence to treatment with the use of irbesartan in newly diagnosed hypertensive patients

*Arterial Hypertension* 2019; 28: 199-204.

**Objective:** Blood pressure (BP) control remains unsatisfactory worldwide. Nonadherence to antihypertensive agents leads to a reduced BP control and is emerging as an important issue in managing hypertensive patients. It is suggested that angiotensin II receptor antagonists (ARBs) exhibited the lowest risk of discontinuation among antihypertensive drug classes. Data supporting the correlation of compliance to therapy with arterial stiffness (AS) are few.

**Design and methods:** Our main hypothesis was that treatment with ARBs, in untreated newly diagnosed hypertensive patients, is associated with a better compliance, as well as with an improvement in BP

control as well as in AS indices. We followed up prospectively a cohort of patients receiving monotherapy with irbesartan 150 mg titrated to 300 mg at the end of the first month, if BP remained uncontrolled ( $\geq 140/90$  mmHg). Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) was used for compliance assessment. For AS measurements we used Shygmocor. We included 67 patients with a mean age of  $53.9 \pm 14.7$  years, 36 men (53.7%). The mean follow up was  $18.5 \pm 13.8$  months.

**Results:** At the end of follow up, a significant reduction of mean peripheral systolic BP ( $145 \pm 16$  vs  $138 \pm 12$ ), mean peripheral diastolic BP ( $92 \pm 11$  vs  $87 \pm 9$ ,  $p < 0.005$ ), mean central systolic BP ( $138 \pm 17$  vs  $131 \pm 12$ ) as well as of mean central diastolic BP ( $93 \pm 9$  vs  $88 \pm 9$ ) was observed ( $p < 0.05$  for all comparisons). AS indices (PWV c-f and Alx) were not statistically changed. A correlation was found of Alx with peripheral systolic BP ( $r = 0.28$ ,  $p < 0.005$ ) as well as central systolic BP ( $r = 0.45$ ,  $p < 0.005$ ).

At the end of the study, high level of adherence was found in 20/67 (29.8%) patients, medium level of adherence in 16/67 (23.4%) and low level of adherence assessed in 31/67 (46.2%). Alx was significantly reduced in patients with high level of adherence (9.7%,  $p < 0.005$ ) and in patients with medium level of adherence (8.7%,  $p < 0.005$ ).

**Conclusions:** Treatment with an ARB, irbesartan is associated with significant reduction of BP levels. The percentage of patients with high level of adherence was high. Alx was significantly reduced in patients with high and medium level of adherence.

**Key-words:** Hypertension, Adherence to treatment, Arterial stiffness, Angiotensin II receptor antagonists.

## 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. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497.
3. Costa FV. Improving Adherence to Treatment and Reducing Economic Costs of Hypertension: The Role of Olmesartan-Based Treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017.
4. 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.
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. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29: 610-618.
12. Pase MP, Pipingas A, Kras M, et al. Healthy middle-aged individuals are vulnerable to cognitive deficits as a result of increased arterial stiffness. *J Hypertens* 2010; 28: 1724-1729.
13. Berni A, Ciani E, Cecioni I, Poggesi L, Abbate R, Boddi M. Adherence to antihypertensive therapy affects Ambulatory Arterial Stiffness Index. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 93-98.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens* 2006; 24: 1193-1200.
18. Bourgault C, Senecal M, Brisson M, Marentette MA, Gregoire JP. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 607-613.
19. 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.
20. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103-1107.
21. Zanolli L, Rastelli S, Inserra G, Castellino P. Arterial structure and function in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11304-11311.
22. Spanos G, Kalaitzidis R, Karasavvidou 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.
23. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735-738.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Mahmud A, Feely J. Effect of angiotensin ii receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1092-1095.