

# Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



## Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

MAY - AUGUST 2024

Volume 33 | Number 2

- Διακεκριμένοι επιστήμονες** 83 *George S. Stergiou*
- Επίκαιρο άρθρο** 85 **The saga of blood pressure measurement: New faces of an old method**  
*George S. Stergiou, MD, PhD, FRCP*
- Ανασκοπήσεις** 90 **Βασικές αρχές στη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο: Ανασκόπηση δεδομένων από πρόσφατες κλινικές δοκιμές**  
*Π.Ι. Γεωργιανός, Α. Καρλιγκιώτης, Ι. Κοντογιώργος, Χ. Κουρτίδου, Β. Βάιος, Β. Λιακόπουλος*
- 98 **Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην ψωρίαση: Μια αναθεωρημένη προσέγγιση**  
*Π. Ανυφαντή, Κ. Γούλας, Α. Μαργούτα, Α. Λαζαρίδης, Α. Χιονίδου, Χ. Σάββα, Μ. Ξανθοπούλου, Μ. Κρίτσκα, Ε. Γκαλιαγκούση*
- 110 **Αποσυνταγογράφηση αντιυπερτασικών φαρμάκων: Σε ποιους, πότε και πώς;**  
*Η. Σανίδας, Π. Ντινοπούλου, Ε. Μιχαλάκη, Ι. Βασιλειάδης, Β. Χαρατσάρης, Ο. Κούρτη, Δ. Παπαδόπουλος, Κ. Θωμόπουλος*
- 116 **Καθοριστικοί παράγοντες ανομοιογένειας του πάχους έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων σε ασθενείς με υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**  
*Α. Κομνιανού, Α. Μέντη, Β. Ντουσόπουλος, Κ. Κυριακούλης, Ι. Μπουντζώνα, Α. Δεστούνης, Α. Θεοδοσιάδη, Β. Κυτίνος, Γ. Στεργίου, Α. Κόλλιας*
- 122 **Διαχείριση ασθενών με επείγουσα και υπερεπείγουσα υπέρταση στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών**  
*Π. Ντινοπούλου, Η. Σανίδας, Ε. Μιχαλάκη, Ι. Βασιλειάδης, Μ. Βέλληου, Δ. Παπαδόπουλος, Κ. Θωμόπουλος*
- Πρωτότυπη εργασία** 131 **Η συσχέτιση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο σπίτι με τον κίνδυνο ολικής θνητότητας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση: Μια προοπτική μελέτη παρατήρησης**  
*Ι. Κοντογιώργος, Π.Ι. Γεωργιανός, Ν. Τσίκληρας, Κ. Λεωνίδου, Β. Βάιος, Σ. Ρουμελιώτης, Α. Καρπέτας, Μ. Ποικιλίδου, Κ. Κανταρτζή, Σ. Παναγιώτσος, Β. Λιακόπουλος*



Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ  
ΠΛ. ΝΑΥΑΡΙΝΟΥ 3, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - 546 22



Arterial Hypertension



Αρτηριακή Υπέρταση

Official Journal  
of the Hellenic Society  
of Hypertension

Τετραμηνιαία Έκδοση  
Επίσημο Όργανο της  
Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

**Διοικητικό Συμβούλιο  
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης  
Περίοδος 2022-2024**

Πρόεδρος : Μ. Δούμας  
Αντιπρόεδρος : Ρ. Καλαϊτζίδης  
Γεν. Γραμματέας : Π. Σαραφίδης  
Ειδ. Γραμματέας : Ε. Γκαλιαγκούση  
Ταμίας : Α. Κόλλιας  
Μέλη : Κ. Θωμόπουλος  
: Ι. Ζαρίφης  
: Δ. Κωνσταντινίδης  
: Μ. Ποικιλίδου

τ. Πρόεδρος : Θ. Μακρής

**Γραφεία Περιοδικού**

Πλ. Ναυαρίνου 3, Θεσσαλονίκη – 546 22  
Τηλ./Fax: (2310) 225 508  
e-mail: hypertasi.thess@gmail.com

**Ιδιοκτήτης – Εκδότης**

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ  
Λεωφ. Βασ. Σοφίας 111, Αθήνα – 115 27  
Τηλ.: (210) 64 69 358, Fax: (210) 64 00 767

**Επιτροπή Σύνταξης**

Πρόεδρος : Μ. Δούμας  
Διευθυντής Σύνταξης : Ρ. Καλαϊτζίδης  
Υπεύθυνοι Σύνταξης : Δ. Παπαδόπουλος  
: Ε. Γκαλιαγκούση  
Μέλη : Ι. Ζαρίφης  
: Κ. Θωμόπουλος  
: Α. Κόλλιας  
: Δ. Κωνσταντινίδης  
: Μ. Ποικιλίδου  
: Α. Πρωτογέρου

**Σύμβουλος Σύνταξης**

Π. Ζεμπεκάκης

**Επίτιμοι Πρόεδροι**

Αχ. Τουρκαντώνης, Α. Λαζαρίδης

**Επιμελήτρια Σύνταξης (Φιλολόγος)**

Ε. Χαρίση  
28ης Οκτωβρίου 107, Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: 6993 431608

**Υπεύθυνος Τυπογραφείου – Ανάτυπα**

Λ.Α. Μιχάλης, University Studio Press  
Αρμενοπούλου 32, Θεσσαλονίκη – 546 35  
Σόλωνος 94, Αθήνα – 106 80  
Τηλ.: (2310) 209 637 & 209 837, Fax: (2310) 216 647

**Αλληλογραφία για υποβολή εργασιών**

Γραμματεία: Ο. Καρρά  
Πλ. Ναυαρίνου 3, Θεσσαλονίκη – 546 22  
Τηλ./Fax: (2310) 225 508  
e-mail: hypertasi.thess@gmail.com

**Υπεύθυνος Διαφήμισης**

Ρ. Καλαϊτζίδης, Κέντρο Αρτιστείας Υπέρτασης  
Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο  
Νίκαιας Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»  
Τηλ.: 6972 660275  
e-mail: rigaska@gmail.com

**Συνδρομή**

Δωρεάν τακτοποιημένα οικονομικώς μέλη ΕΕΥ

# ΟΔΗΓΙΕΣ προς τους συγγραφείς για το περιοδικό Αρτηριακή Υπέρταση



Η Αρτηριακή Υπέρταση είναι το επίσημο επιστημονικό περιοδικό της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης με σκοπό τη συνεχή και υπεύθυνη ενημέρωση των Ελλήνων γιατρών σε θέματα που αφορούν την αρτηριακή υπέρταση και τις σχετιζόμενες με αυτή καταστάσεις. Δέχεται για δημοσίευση άρθρα ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, πρωτότυπες εργασίες, παρουσιάσεις κλινικών περιπτώσεων, επιστολές προς τον εκδότη, επιστολές από τη συντακτική επιτροπή, καθώς και άρθρα ειδικού σκοπού (επίκαιρα κείμενα κ.ά.).

## ΤΥΠΟΙ ΑΡΘΡΩΝ

**Ανασκοπήσεις:** έκταση έως 8.000 λέξεις συμπεριλαμβανομένων των βιβλιογραφικών αναφορών και 5 πινάκων ή εικόνων. Δομή: αρχική σελίδα [τίτλος, συγγραφείς, προέλευση (κλινική, ιατρείο), στοιχεία επικοινωνίας (διεύθυνση, τηλ., φαξ, e-mail), έως 5 λέξεις-κλειδιά], μη δομημένη περίληψη (150-250 λέξεις και στα αγγλικά), κυρίως κείμενο, βιβλιογραφία, πίνακες/εικόνες.

**Πρωτότυπες εργασίες** επιδημιολογίας, βασικής και κλινικής έρευνας: έκταση έως 5.000 λέξεις συμπεριλαμβανομένων έως 30 βιβλιογραφικών αναφορών. Δομή: αρχική σελίδα [τίτλος, συγγραφείς, προέλευση (κλινική, ιατρείο), στοιχεία επικοινωνίας (διεύθυνση, τηλ., φαξ, e-mail), έως 5 λέξεις-κλειδιά], μη δομημένη περίληψη (150-250 λέξεις και στα αγγλικά), κυρίως κείμενο (εισαγωγή, μεθοδολογία, αποτελέσματα, συζήτηση), βιβλιογραφία, πίνακες/εικόνες.

**Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις:** έκταση έως 3.000 λέξεις συμπεριλαμβανομένων έως 10 βιβλιογραφικών αναφορών. Δομή: αρχική σελίδα [τίτλος, συγγραφείς, προέλευση (κλινική, ιατρείο), στοιχεία επικοινωνίας (διεύθυνση, τηλ., φαξ, e-mail), έως 5 λέξεις-κλειδιά], μη δομημένη περίληψη (έως 150 λέξεις και στα αγγλικά), εισαγωγή, περιγραφή της περίπτωσης, συζήτηση.

**Γράμματα προς τον εκδότη** (σχόλια, κριτική ή απαντήσεις σε ήδη δημοσιευμένα άρθρα του περιοδικού): έκταση έως 500 λέξεις συμπεριλαμβανομένων έως 5 βιβλιογραφικών αναφορών.

**Άρθρα ειδικού σκοπού:** έπειτα από πρόσκληση ή επικοινωνία με τη συντακτική ομάδα (επίκαιρα κείμενα, παρουσιάσεις ειδικών θεματικών ενότητων κ.ά.).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

Ακολουθείται το σύστημα Vancouver. Αν οι συγγραφείς είναι μέχρι 6, αναγράφονται όλοι. Αν είναι περισσότεροι, αναγράφονται 3 και ακολουθεί «et al.» ή «και συν.».

Παράδειγμα για άρθρο δημοσιευμένο σε περιοδικό: Dunn FG, McLenachan J, Isles OG, et al. Left ventricular hypertrophy and mortality in hypertension; an analysis of data from the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 1990; 8: 755-82.

Παράδειγμα για κεφάλαιο σε βιβλίο: Ledingham JM. Hypertension and the Kidney. In: Hollemberg JA, Gerdiner BJ. eds. Hypertension Pathophysiology Diagnosis and Management. New York: Raven Press, 2012: 325-53.

Παράδειγμα για σύγγραμμα ή μονογραφία: MacMahon FE. Management of essential hypertension. The new individualized. London: Feature publishing Co Ltd, 2016: 535-56.

## ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Εργασίες που υποβάλλονται για κρίση προς δημοσίευση στο περιοδικό *Αρτηριακή Υπέρταση* αποστέλλονται προς τη γραμματεία του περιοδικού ηλεκτρονικά στο e-mail: [hypertasi.thess@gmail.com](mailto:hypertasi.thess@gmail.com) (Ολυμπία Καρρά, τηλ. & φαξ: 2310 225508).

Με κάθε άρθρο υποβάλλεται επιστολή που δηλώνει ότι το περιεχόμενο του άρθρου δεν έχει δημοσιευθεί σε άλλο περιοδικό ή δεν βρίσκεται υπό κρίση για δημοσίευση και ότι όλοι οι συγγραφείς πληρούν τα διεθνή κριτήρια συμμετοχής στη συγγραφική ομάδα και συμφωνούν στη δημοσίευση του άρθρου στο περιοδικό *Αρτηριακή Υπέρταση*.

# Πρόλογος

Αγαπητοί συνάδελφοι,

**Τ**ο επιστημονικό περιοδικό *Αρτηριακή Υπέρταση* της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης κυκλοφορεί από το 1992. Το 2016 η εταιρεία μας ανανέωσε την έκδοση του περιοδικού, προσαρμόζοντάς τη στις σύγχρονες απαιτήσεις και στοχεύοντας στον ίδιο πρωταρχικό στόχο που είναι η καλύτερη εκπαίδευση των Ελλήνων γιατρών.

Ο βασικός αρχικός σχεδιασμός του περιοδικού διατηρήθηκε ώστε να παραπέμπει στην ιστορία του και να δείχνει τη συνέχεια και εξέλιξη. Η ανανεωμένη δομή κάθε τεύχους περιλαμβάνει τα εξής:

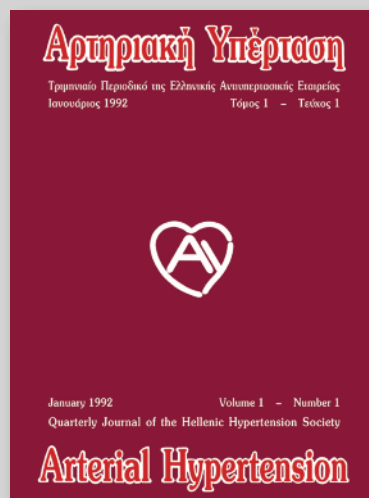
- ▶ Παρουσίαση ενός επιστήμονα του εξωτερικού με διεθνή αναγνώριση για τη συμβολή του στην έρευνα και την εκπαίδευση στην υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο από τον παραπάνω ειδικό σε σημαντικό θέμα που απασχολεί τον επιστημονικό κόσμο της υπέρτασης.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο ανασκόπησης από ειδικό στη χώρα μας.
- ▶ Πρακτικές ανασκοπήσεις σε θέματα που αφορούν την αντιμετώπιση της υπέρτασης στην κλινική πράξη.
- ▶ Πρωτότυπα άρθρα με νέα ερευνητικά δεδομένα για την υπέρταση και τις σχετιζόμενες παθολογικές καταστάσεις.
- ▶ Παρουσίαση και συζήτηση σύνθετων περιπτώσεων ασθενών με υπέρταση.
- ▶ Παρουσίαση ενός αναγνωρισμένου ιατρού υπέρτασης στη χώρα μας.

Στόχος της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης είναι η βελτίωση της αντιμετώπισης της υπέρτασης και η αποτελεσματικότερη πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων μέσω της καλύτερης εκπαίδευσης των γιατρών.

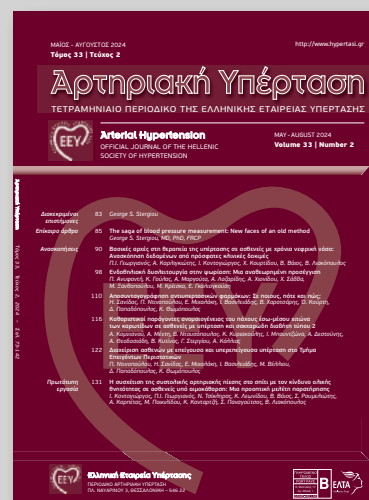
Ελπίζουμε το ανανεωμένο περιοδικό της εταιρείας μας να είναι ενδιαφέρον και χρήσιμο για τους Έλληνες γιατρούς και να συμβάλει στην καλύτερη ενημέρωσή τους και στην άμεση μεταφορά νεότερων δεδομένων για την υπέρταση και τις σχετιζόμενες με αυτή παθολογικές καταστάσεις στην καθημερινή κλινική πράξη.

Το Διοικητικό Συμβούλιο  
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

1992



2024





# Αρτηριακή Υπέρταση

Τόμος 33 • Τεύχος 2

## Περιεχόμενα

- |                              |     |  |
|------------------------------|-----|--|
| Διακεκριμένοι<br>επιστήμονες | 83  | <i>George S. Stergiou, MD, PhD, FRCP</i>   |
| Επίκαιρο άρθρο               | 85  | <b>The saga of blood pressure measurement: New faces of an old method</b><br><i>George S. Stergiou</i>   |
| Ανασκοπήσεις                 | 90  | <b>Βασικές αρχές στη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο: Ανασκόπηση δεδομένων από πρόσφατες κλινικές δοκιμές</b><br><i>Π.Ι. Γεωργιανός, Α. Καρλιγκιώτης, Ι. Κοντογιώργος, Χ. Κουρτίδου, Β. Βάιος, Β. Λιακόπουλος</i>  |
|                              | 98  | <b>Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην ψωρίαση: Μια αναθεωρημένη προσέγγιση</b><br><i>Π. Ανυφαντή, Κ. Γούλας, Α. Μαργούτα, Α. Λαζαρίδης, Α. Χιονίδου, Χ. Σάββα, Μ. Ξανθοπούλου, Μ. Κρίτσκα, Ε. Γκαλιαγκούση</i>   |
|                              | 110 | <b>Αποσυνταγογράφηση αντιυπερτασικών φαρμάκων: Σε ποιους, πότε και πώς;</b><br><i>Η. Σανίδας, Π. Ντινοπούλου, Ε. Μιχαλάκη, Ι. Βασιλειάδης, Β. Χαρατσάρης, Ό. Κούρτη, Δ. Παπαδόπουλος, Κ. Θωμόπουλος</i>  |
|                              | 116 | <b>Καθοριστικοί παράγοντες ανομοιογένειας του πάχους έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων σε ασθενείς με υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2</b><br><i>Α. Κομνιανού, Α. Μέντη, Β. Ντουσόπουλος, Κ. Κυριακούλης, Ι. Μπουντζώνα, Α. Δεστούνης, Α. Θεοδοσιάδη, Β. Κυτίνο, Γ. Στεργίου, Α. Κόλλιας</i>  |
|                              | 122 | <b>Διαχείριση ασθενών με επείγουσα και υπερεπείγουσα υπέρταση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών</b><br><i>Π. Ντινοπούλου, Η. Σανίδας, Ε. Μιχαλάκη, Ι. Βασιλειάδης, Μ. Βέλλιου, Δ. Παπαδόπουλος, Κ. Θωμόπουλος</i>  |
| Πρωτότυπη<br>εργασία         | 131 | <b>Η συσχέτιση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο σπίτι με τον κίνδυνο ολικής θνητότητας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση: Μια προοπτική μελέτη παρατήρησης</b><br><i>Ι. Κοντογιώργος, Π.Ι. Γεωργιανός, Ν. Τσίκληρας, Κ. Λεωνίδου, Β. Βάιος, Σ. Ρουμελιώτης, Α. Καρπέτας, Μ. Ποικιλίδου, Κ. Κανταρτζή, Σ. Παναγιώτσος, Β. Λιακόπουλος</i> |



# Arterial Hypertension

Volume 33 • Number 2

## Contents

- Distinguished scientists* 83 *George S. Stergiou*
- Hot topics* 85 **The saga of blood pressure measurement: New faces of an old method**  
*George S. Stergiou*
- Practice reviews* 90 **Basic therapeutic principles in the management of hypertension in patients with chronic kidney disease: An overview of recent clinical-trial evidence**  
*P.I. Georgianos, A. Karligkiotis, I. Kontogiorgos, C. Kourtidou, V. Vaios, and V. Liakopoulos*
- 98 **Endothelial dysfunction in psoriasis: A revised approach**  
*P. Anyfanti, K. Goulas, A. Margouta, A. Lazaridis, A. Chionidou, C. Savva, M. Xanthopoulou, M. Kritska, E. Gkaliagkousi*
- 110 **Deprescribing antihypertensive agents: To whom, when, and how?**  
*E. Sanidas, P. Dinopoulou, E. Michalaki, I. Vasileiadis, V. Haratsaris, O. Kourti, D. Papadopoulos, C. Thomopoulos*
- 116 **Determinants of carotid intima-media roughness in patients with hypertension and type 2 diabetes**  
*A. Komnianou, A. Menti, V. Ntousopoulos, K. Kyriakoulis, I. Bountzona, A. Destounis, A. Theodosiadi, V. Kytinos, G. Stergiou, A. Kollias*
- 122 **Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies in the emergency department**  
*P. Dinopoulou, E. Sanidas, E. Michalaki, M. Velliou, I. Vasileiadis, D. Papadopoulos, C. Thomopoulos*
- Original article* 131 **The association of home systolic blood pressure with all-cause mortality in hemodialysis patients: A prospective observational study**  
*I. Kontogiorgos, P.I. Georgianos, N. Tsikliras, K. Leonidou, V. Vaios, S. Roumeliotis, A. Karpetas, M. Pikilidou, K. Kantartzi, S. Panagoutsos, V. Liakopoulos*



## **George S. Stergiou**

MD, PhD, FRCP

Professor of Medicine & Hypertension

Hypertension Center STRIDE-7

National and Kapodistrian University of Athens,  
School of Medicine, Third Department of Medicine,  
Sotiria Hospital, Athens, Greece

President Elect, *International Society Hypertension* 2024-2026.

Chairman, STRIDE BP International Organization on Blood Pressure Measurement Methodology and Technology ([www.stridebp.org](http://www.stridebp.org)).

Immediate Past Chairman, *European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability* 2016-2022.

Elected Fellow *Royal College of Physicians and Surgeons* (FRCP), Glasgow (2010) and London (2023).

*World Hypertension League* Special Envoy for blood pressure measurement.

*International Pediatric Hypertension Association* Executive Committee member.

*ISO* Committee Member on blood pressure monitoring equipment.

President *Hellenic Society of Hypertension* 2016-2018. *Chairman of Guidelines for Hypertension and Pediatric hypertension*. Founder of ‘*School of Hypertension*’.

*European Commission* external expert for sphygmomanometers.

*WHO* independent technical advisor for blood pressure measuring devices.

Supervised >30 PhD candidates.

Authored >400 PubMed articles, h-index 86, Google Scholar citations 70,000.

# The saga of blood pressure measurement: New faces of an old method

**George S. Stergiou**  
MD, PhD, FRCP

For almost a century blood pressure (BP) measurement has been extensively used as an essential test in clinical medicine<sup>1,2</sup>. BP measurement has two faces: first is to assess a “vital sign” in all patients by all clinical doctors, and second to identify a cardiovascular “risk factor” in people with hypertension. The evolution of “clinical hypertension” has been exclusively based on this measurement, and despite advanced biomedical achievements it remains the only test to detect people at high risk due to elevated BP and to guide treatment-induced BP decline. Although BP measurement was introduced as a diagnostic tool for professionals in the healthcare setting<sup>1-3</sup>, several new methods and devices have been developed aiming at providing additional and BP information (**Figures 1-2**), which are discussed below.

## BP measuring devices

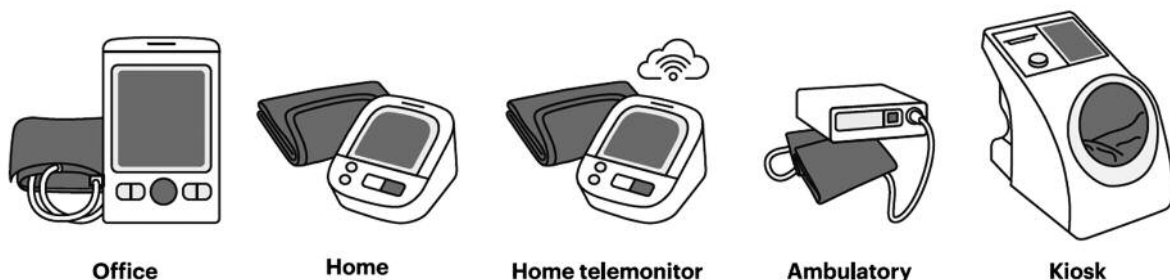
The true “measurement” of BP is intraarterial which is invasive and thus appropriate only for critical care and not for wide clinical use. The manual auscultatory BP measurement has been developed as a non-invasive method, which however gives lower systolic and higher diastolic BP values than the intraarterial measurement. Interestingly, the classic mercury

sphygmomanometer is still being used, mainly in research settings, and amazingly it still remains as the reference method for validating novel BP measurement technologies and devices<sup>4,5</sup>. Automated oscillometric devices have been developed to avoid observer bias and errors and to provide similar BP values as the auscultatory measurement.

Current guidelines for hypertension management recommend the use of properly validated automated upper arm cuff devices, not only for ambulatory and home BP monitoring, but also for office/clinic BP measurement<sup>1,2</sup>. Unfortunately, less than 10% of the automated BP devices which are available on the market have been independently validated for their measurement accuracy using an established protocol<sup>4,5</sup>. Lists of properly validated devices for office, home and ambulatory use in adults, children and pregnant women are available at [www.stridebp.org](http://www.stridebp.org) (**Figure 3**).

## Office BP measurement

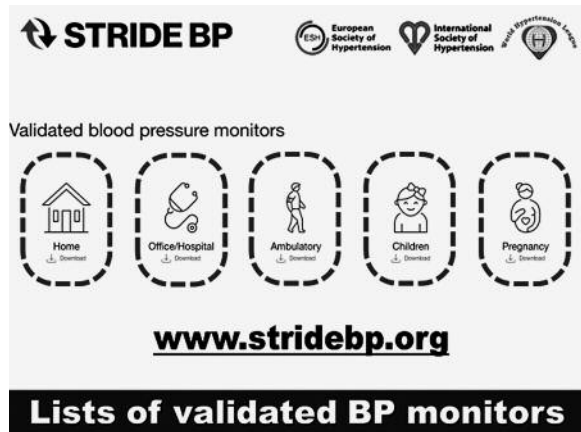
The measurement of BP in the office or clinic by a healthcare professional remains the basis for the detection and management of hypertension, and very often is the only method available and used for de-



**Figure 1.** Different types of cuff blood pressure measuring devices [from ref. 6].

Professor of Medicine & Hypertension, President Elect, International Society of Hypertension, Immediate Past Chairman, European Society of Hypertension Working Group on BP Monitoring & Cardiovascular Variability





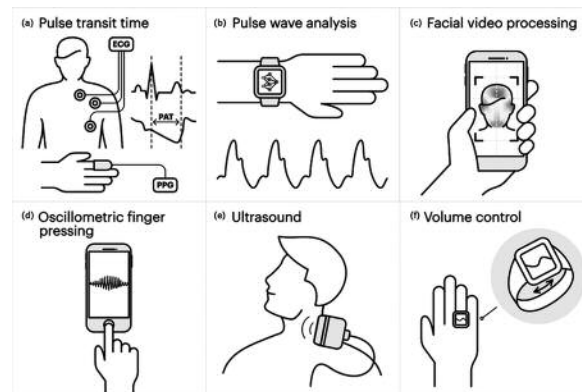
**Figure 2.** Lists of validated blood pressure measuring devices recommended by STRIDE BP ([www.stride.org](http://www.stride.org)) endorsed by the International Society of Hypertension, the European Society of Hypertension, and the World Hypertension League [from ref. 9].

cision making in people with elevated BP across the world<sup>1,2</sup>. However, office BP is affected by the “white coat” and the “masked hypertension” phenomena and by observer bias and error. Automated oscillometric BP devices are devoid of some of the observer issues, and unattended office BP measurement (repeated automated measurements while the patient remains alone in the examination room) avoids some of the white coat reaction. However, unattended BP measurement has been shown to underestimate office BP in unpredictable way and thus requires a different (lower) threshold for diagnosing hypertension, which is rather uncertain<sup>1</sup>.

More importantly, it is recognized that, even if meticulously performed using appropriate methodology and reliable equipment, office BP can be misleading in almost one third of both untreated and treated individuals, leading to considerable overdiagnosis and unnecessary treatment, or underdiagnosis and exposure to preventable cardiovascular risk<sup>1,2</sup>. At the present time, it is important to standardize the methodology of office BP measurement by using properly validated automated upper arm cuff devices, take triplicate measurements per occasion, and use the average of the last two<sup>1,2,6</sup>. Nevertheless, repeated office visits and confirmation with out-of-office BP evaluation are necessary in many cases<sup>1,2</sup>.

### Ambulatory BP monitoring

24-hour ambulatory BP monitoring is currently recommended as the best available method for diagnosing hypertension<sup>1,2</sup>. This method provides mul-



**Figure 3.** Different types of cuffless blood pressure measuring devices [from ref. 7].

iple BP measurements away from the office/clinic setting in the usual environment of each individual at home, at work, and even during nighttime sleep. However, it has several and important drawbacks. First, it is not available in most healthcare settings. Second, the cuff inflation causes discomfort mainly at work and during sleep, and several patients are reluctant to use it, particularly when repeated. Third, although it is more reproducible than office BP measurements, its reproducibility is not perfect, and more than a single 24-hour recording is needed for a reliable diagnosis<sup>1</sup>. Thus, although indeed ambulatory BP monitoring is a valuable tool for assessing BP, it is unlikely that it can be the solution for the global evaluation and management of hypertension in clinical practice.

### Home BP monitoring

Home BP monitoring is being widely used by patients with hypertension in many countries. As with 24-hour ambulatory monitoring, this method provides multiple BP measurements away from the office/clinic setting at the individual's home. Although home monitoring does not provide information for BP at work or during sleep (some novel home monitors can provide automated measurements during nighttime sleep), it has the advantage of allowing long-term monitoring for weeks, months, or years, which has been shown to improve patients' adherence with drug treatment and thereby BP control<sup>1,2</sup>. Thus, it is currently recommended for all patients with treated hypertension, unless they cannot obtain reliable measurements or self-monitoring is stressful to them. A weak point of self-BP monitoring is the so called “reporting bias” as patients may select which measurements to report to their doctor (often

omit the highest ones), which can be avoided using devices that automatically store all measurements and calculate the average, or by home BP tele-monitoring (see below).

### Cuffless BP measurement

Cuffless BP measurement technologies have considerable potential to change (improve) the screening, diagnosis, and long-term monitoring of hypertension (**Figure 3**)<sup>7,8</sup>. First, wearable cuffless BP devices in wristbands, smart-watches, rings, etc, have the potential to provide more detailed and accurate information on the BP behavior during the day and night and in different settings (home, work, other) for days, weeks, or months. Second, cuffless BP measuring technologies embedded in smart-phones will allow billions of people to have repeated assessment of their BP levels without purchasing a dedicated BP device but using a device which they already have in their pocket.

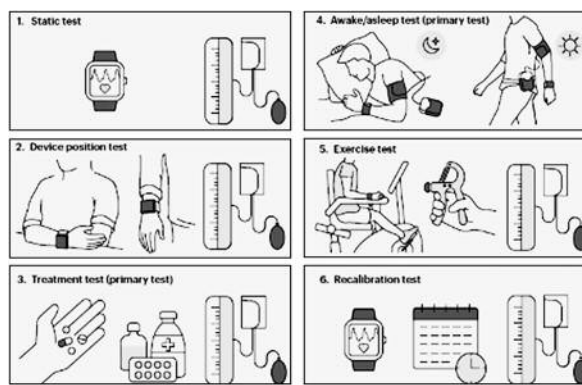
Despite high interest and intense efforts by many companies, including mega-companies, start-up companies, and others, to date the development of a cuffless BP technology with adequate accuracy for clinical use has not been achieved. Most technologies have been based on photoplethysmography with electrocardiographic estimation of pulse transit time and require “calibration” for each individual user with classic measurement of her/his BP using a cuff BP device and/or with demographic information (e.g., age, sex, height). In addition, cuffless devices differ considerably according to their principles of measurement, output frequency, measurement mode, calibration type, position of sensor, and intended use (**Figure 3**). Thus, their validation is very different and much more complex than for cuff BP

devices<sup>4,5,7,8</sup>. In a recent statement by the European Society of Hypertension nine different types of cuffless BP devices were recognized and a new validation protocol was recommended with 6 tests which are selected according to the device type (**Figure 4**)<sup>8</sup>. Thus, despite the considerable potential of cuffless BP technologies, at the present time they are not recommended for clinical use in the diagnosis and management of hypertension.

### BP telemonitoring

Home BP telemonitoring and related telemedicine services allow a remote assessment of BP with multiple and unbiased measurements as the device and software can automatically store, average, interpret, and transfer all the readings of weeks or months to the healthcare professional<sup>1,9</sup>. BP telemonitoring may be useful for screening, or long-term monitoring people with elevated BP managed with nonpharmacological or antihypertensive drug treatment. It may be particularly useful when access to healthcare services is difficult, and in patients with uncontrolled hypertension, at high cardiovascular risk, or with poor treatment adherence.

The cost of setting up a telemonitoring system might be challenging. However, there are basic, advanced, and complete models for virtual care in hypertension (**Figure 5**)<sup>9</sup>, depending on the resources of the healthcare system. Given the unique advantages of telemedicine tools and their low maintenance costs (for basic models), they have considerable potential, and eventually they will become a standard method for facilitating the long-term management of hypertension as soon as technological advancements in the field will provide optimized models with clinically relevant impact on patients' care.



**Figure 4.** Validation tests for cuffless blood pressure measuring devices recommended by the European Society of Hypertension [from ref. 8]

### Perspective

The measurement of BP has been essential in clinical medicine for almost a century. The classic measurement in the office has been incredibly useful in detecting people at high cardiovascular risk and guiding treatment-induced BP decline. However, out-of-office BP evaluation is often necessary for the precise diagnosis and appropriate management. Novel technologies with cuffless BP devices and BP telemonitoring are expected to improve considerably the screening of hypertension, to provide more accurate evaluation of the BP profile and behavior, and to facilitate long-term monitoring.

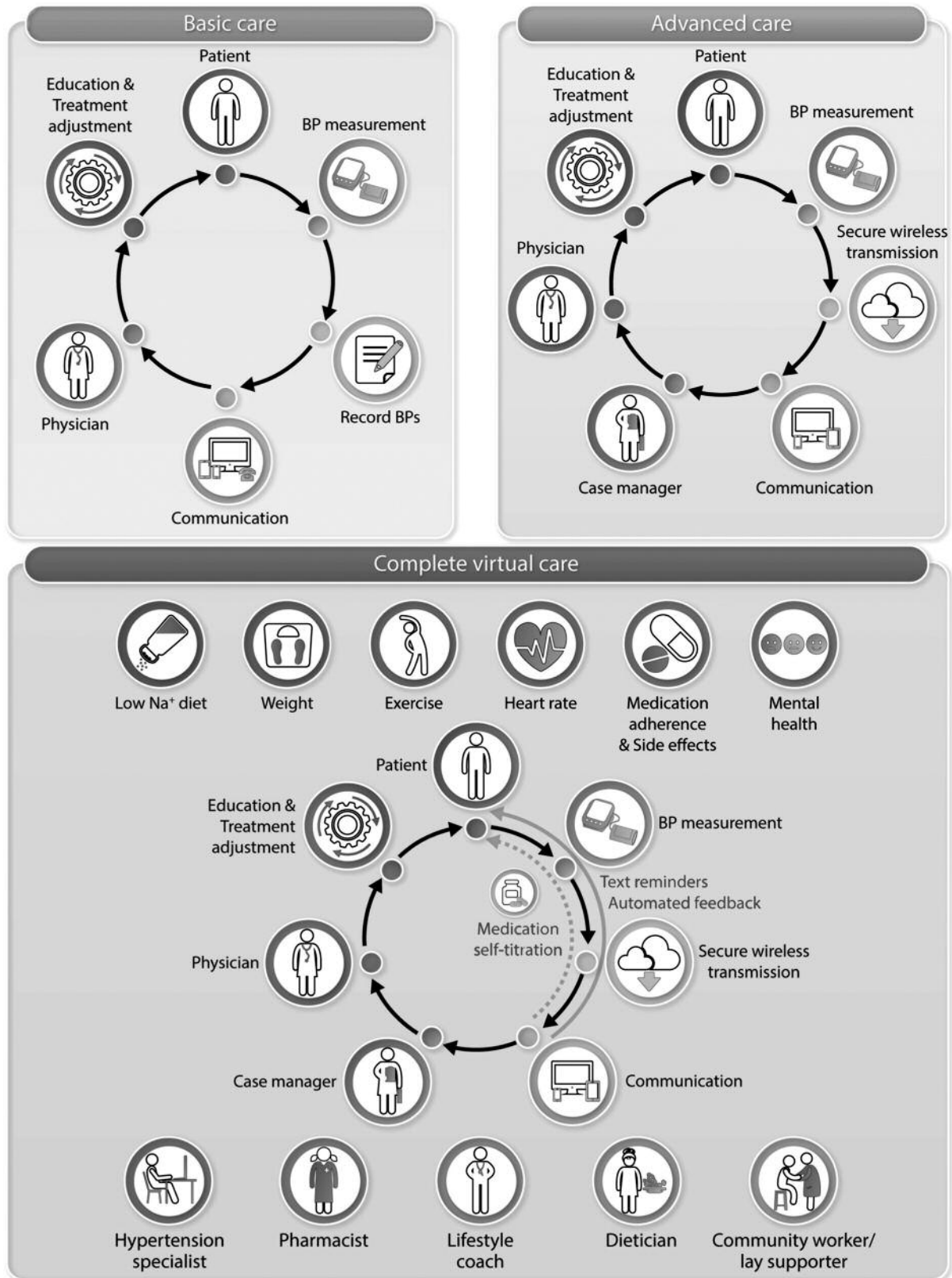


Figure 5. Basic, advanced, and complete models for virtual care in hypertension [from ref. 9].

## REFERENCES

1. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39: 1293-302.
2. Muntner P, Einhorn PT, Cushman WC, et al. Blood Pressure Assessment in Adults in Clinical Practice and Clinic-Based Research: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(3): 317-35.
3. Stergiou GS, Parati G, Kollias A, et al. Requirements for design and function of blood pressure measuring devices used for the management of hypertension: Consensus Statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability and STRIDE BP. *J Hypertens* 2023. Online ahead of print.
4. Stergiou GS, Alpert BS, Mieke S, et al. Validation protocols for blood pressure measuring devices in the 21st century. *J Clin Hypertens* 2018; 20: 1096-9.
5. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, et al. A Universal Standard for the Validation of Blood Pressure Measuring Devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation / European Society of Hypertension / International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *Hypertension* 2018; 71: 368-74.
6. Cheung AK, Whelton PK, Muntner P, et al. International Consensus on Standardized Clinic Blood Pressure Measurement – A Call to Action. *Am J Med* 2023; 136: 438-45.e1.
7. Stergiou GS, Mukkamala R, Avolio A, et al. Cuffless blood pressure measuring devices: review and statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens* 2022; 40: 1449-60.
8. Stergiou GS, Avolio AP, Palatini P, et al. European Society of Hypertension recommendations for the validation of cuffless blood pressure measuring devices: European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens* 2023. Online ahead of print.
9. Khan NA, Stergiou GS, Omboni S, et al. Virtual management of hypertension: lessons from the COVID-19 pandemic – International Society of Hypertension position paper endorsed by the World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2022; 40: 1435-48.

## \* Βασικές αρχές στη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο: Ανασκόπηση δεδομένων από πρόσφατες κλινικές δοκιμές

Π.Ι. Γεωργιανός  
Ι. Κοντογιώργος  
Β. Βάιος

Α. Καρλιγκιώτης  
Χ. Κουρτίδου  
Β. Λιακόπουλος

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), η υπέρταση είναι πολύ συχνή και παραμένει συχνά μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη. Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, όπως ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, αποτελούν το πρώτο βήμα στη διαχείριση της υπέρτασης. Όταν η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) δεν ανταποκρίνεται στα μη φαρμακολογικά μέτρα, η έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας αποτελεί το επόμενο βήμα στον θεραπευτικό αλγόριθμο. Στους ασθενείς με ΧΝΝ και υψηλή ή πολύ υψηλή αλβουμινουρία, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη χρήση ενός αποκλειστή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Οι ασθενείς με μη ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ παρά τη συμμόρφωση σε τριπλή θεραπεία με έναν αποκλειστή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, έναν διυδροπυριδινικό ανταγωνιστή ασβεστίου μακράς διάρκειας δράσης και ένα διουρητικό πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της ανθεκτικής υπέρτασης. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο στεροειδικός ανταγωνιστής της αλδοστερόνης σπαιρονολακτόνη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής, εάν τα επίπεδα του eGFR (estimated glomerular filtration rate) είναι  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και τα επίπεδα καλίου στον ορό  $< 4,5$  mEq/l. Για τους ασθενείς με μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση και σταδίου 4 ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, η χλωροθαλιδόνη είναι αποτελεσματική θεραπεία για τη μείωση της περιπατητικής ΑΠ και της αλβουμινουρίας. Νέες θεραπείες, όπως οι SGLT-2 αναστολές και ο μη στεροειδικός ανταγωνιστής της αλδοστερόνης φινερερόνη, έχουν προστεθεί στη θεραπευτική μας φαρμάκων. Αυτά τα φάρμακα δεν συστήνονται για τις αντιυπερτασικές τους επιδράσεις, αλλά οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την ευρεία χρήση τους με την ένδειξη της καρδιονεφρικής προστασίας σε ασθενείς με ΧΝΝ. Σε αυτό το άρθρο, αναλύουμε δεδομένα από πρόσφατες κλινικές δοκιμές και παρουσιάζουμε τις βασικές αρχές στη θεραπεία της υπέρτασης στους ασθενείς με ΧΝΝ.

**Λέξεις-κλειδιά:** ΧΝΝ, υπέρταση, αποκλειστές του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, σπαιρονολακτόνη, χλωροθαλιδόνη

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση είναι πολύ συχνή στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και παραμένει συχνά μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη, παρά τη θεραπεία με πολλαπλούς αντιυπερτασικούς παράγοντες<sup>1-3</sup>. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μια προοδευτική αύξηση του επιπολασμού της υπέρτα-

σης παράλληλα με τα στάδια της ΧΝΝ<sup>3,4</sup>, δημιουργώντας την εντύπωση ότι η βαρύτητα της υπέρτασης πάει χέρι με χέρι με τη μείωση του eGFR (estimated glomerular filtration rate). Ωστόσο, πολλά δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι ανεξάρτητα από τον eGFR, η αλβουμινουρία είναι πιο ισχυρά σχετιζόμενη με τη βαρύτητα της υπέρτασης<sup>5,6</sup>. Η μη ικα-

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.  
Β' Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτης Ι. Γεωργιανός, MD, PhD, Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας • Β' Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ • Στ. Κυριακίδων 1 • Τ.Κ. 54636, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 2310994695 • E-mail: pangeorgji@yahoo.gr

νοποιητικά ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) είναι ένας καλά τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για γρηγορότερη εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου. Η μη ελεγχόμενη υπέρταση επίσης μεγεθύνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, η οποία είναι η κυριότερη αιτία θνησιμότητας στον πληθυσμό των ασθενών με ΧΝΝ<sup>7</sup>.

Σε αυτό το άρθρο, αναλύουμε δεδομένα από πρόσφατες κλινικές δοκιμές και παρουσιάζουμε τις βασικές αρχές στη φαρμακολογική και μη φαρμακολογική θεραπεία της υπέρτασης στους ασθενείς με ΧΝΝ.

### ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) του 2021 συστήνουν ότι στους ασθενείς με υψηλή ΑΠ και ΧΝΝ, η διαιτητική πρόσληψη νατρίου δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 2 gr ημερησίως (<90 mmol νατρίου ανά ημέρα)<sup>8</sup>. Οι επιδράσεις αυτής της παρέμβασης αξιολογήθηκαν σε μία μεταανάλυση της Cochrane, η οποία περιέλαβε δεδομένα από 21 μελέτες με 1.197 ασθενείς με ΧΝΝ<sup>9</sup>. Με ισχυρά δεδομένα, αυτή η μεταανάλυση έδειξε ότι η μείωση της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου κατά 73,51 mmol ημερησίως προκαλεί μια μέση μείωση της ΑΠ στο ιατρείο κατά 6,91/3,91 mmHg και μείωση κατά 36% στην απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα<sup>9</sup>. Δευτερογενείς αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών έδειξαν επίσης ότι ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου μεγεθύνει την αντιπρωτεϊνουρική δράση των αποκλειστών του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης<sup>10</sup>. Καθώς οι διαθέσιμες έως σήμερα μελέτες έχουν μικρή περίοδο παρακολούθησης, τα πιθανά οφέλη αυτής της μη φαρμακολογικής παρέμβασης στις καρδιαγγειακές και νεφρικές εκβάσεις των ασθενών με ΧΝΝ παραμένουν μη καλά τεκμηριωμένα.

Σε μία πρόσφατη κλινική δοκιμή, η οποία περιέλαβε 20.995 ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ηλικία  $\geq 60$  έτη και υψηλή ΑΠ, σε σύγκριση με τη συμβατική πρόσληψη άλατος (100% NaCl), η κατανάλωση άλατος με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο (75% NaCl και 25% KCl) προκάλεσε μείωση κατά 14% του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μείωση κατά 13% του κινδύνου για μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια και μείωση κατά 12% του κινδύνου για θάνατο από κάθε αιτία<sup>11</sup>. Ωστόσο, αυτά τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές που πραγματοποιή-

θηκαν στον γενικό πληθυσμό μπορεί να μην αφορούν τους ασθενείς με ΧΝΝ. Στους ασθενείς με ΧΝΝ, τα υποκατάστατα άλατος με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για υπερκαλιαιμία<sup>12,13</sup>. Άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα με ευνοϊκή επίδραση στη βελτίωση της ρύθμισης της ΑΠ είναι η απώλεια σωματικού βάρους και η μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα για τουλάχιστον 150 λεπτά ανά εβδομάδα<sup>8</sup>. Επίσης, οι ασθενείς με ΧΝΝ θα πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, καθώς πολλά από αυτά αυξάνουν τα επίπεδα της ΑΠ και μπορούν να επιδεινώσουν τη νεφρική λειτουργία<sup>8</sup>.

### ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO του 2021 παρέχουν μια ισχυρή (1B) σύσταση ότι σε διαβητικούς ή μη διαβητικούς ασθενείς με υπέρταση, ΧΝΝ και πολύ υψηλή αλβουμινουρία, ένας αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) ή ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ) θα πρέπει να προτιμώνται ως θεραπεία εκλογής για τη ρύθμιση της ΑΠ<sup>8</sup>. Αντίστοιχα, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 1**, η χρήση των αΜΕΑ/ΑΥΑ ως αντιυπερτασική θεραπεία πρώτης γραμμής στην πρωτεϊνουρική ΧΝΝ προτείνεται και από άλλες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες στη βάση ισχυρών δεδομένων από μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές<sup>14,15</sup>. Σε 1.513 ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ σχετιζόμενη με τον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2, η μελέτη RENAAL έδειξε ότι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η λοσαρτάνη μείωσε κατά 16% τον κίνδυνο για διπλασιασμό της κρεατινίνης ορού, ΧΝΝ τελικού σταδίου, ή θανάτου<sup>16</sup>. Η μελέτη IDNT έδειξε ότι σε 1.715 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και πρωτεϊνουρική ΧΝΝ, η ιβεσαρτάνη ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο και από την ενεργό θεραπεία με αμλοδιπίνη στην επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ<sup>17</sup>. Σε 1.094 Αфро-Αμερικανούς ασθενείς με υπερτασική ΧΝΝ, η μελέτη AASK έδειξε ότι η ραμπριλίη προκάλεσε μειώσεις κατά 22% και 38% στο σύνθετο καταληκτικό σημείο της σταθερής μείωσης του eGFR >50%, της εκδήλωσης ΧΝΝ τελικού σταδίου ή του θανάτου σε σύγκριση με τη μετοπρολόλη και την αμλοδιπίνη, αντίστοιχα<sup>18</sup>. Στο πλαίσιο απουσίας ισχυρών δεδομένων που να τεκμηριώνουν το νεφροπροστατευτικό όφελος των αποκλειστών του

Οδηγίες/Ετος	Θεραπευτικός στόχος	Θεραπεία 1ης γραμμής	Θεραπεία 2ης γραμμής	Θεραπεία 3ης γραμμής	Θεραπεία 4ης γραμμής
<b>AHA/ACC 2017</b>	<130/80 mmHg	αΜΕΑ ή ΑΥΑ σε ασθενείς με πολύ υψηλή αλβουμινουρία	Ανταγωνιστής ασβεστίου ή διουρητικό	Διουρητικό ή ανταγωνιστής ασβεστίου	Σπειρονολακτόνη*
<b>ESC 2021</b>	Συστολική <140 έως 130 mmHg, εάν γίνεται ανεκτό	Αρχικός συνδυασμός ενός αΜΕΑ ή ΑΥΑ με ανταγωνιστή ασβεστίου ή διουρητικό		Τριπλός συνδυασμός αΜΕΑ ή ΑΥΑ + ανταγωνιστή ασβεστίου + διουρητικό	Σπειρονολακτόνη*
<b>KDIGO 2021</b>	Συστολική <120mmHg, εάν γίνεται ανεκτό	αΜΕΑ ή ΑΥΑ σε ασθενείς με πολύ υψηλή αλβουμινουρία			
<b>ESH 2023</b>	<130/80 mmHg στους περισσότερους ασθενείς με ΧΝΝ	Αρχικός συνδυασμός ενός αΜΕΑ ή ΑΥΑ με ανταγωνιστή ασβεστίου ή διουρητικό		Τριπλός συνδυασμός αΜΕΑ ή ΑΥΑ + ανταγωνιστή ασβεστίου + διουρητικό	ΧΝΝ σταδίου 1-3: σπειρονολακτόνη ΧΝΝ σταδίου 4-5ND: Χλωροθαλιδόνη

\* Η χρήση της σπειρονολακτόνης ως θεραπεία 4<sup>ης</sup> γραμμής για την ανθεκτική υπέρταση δεν ενθαρρύνεται όταν τα επίπεδα του eGFR είναι <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ή όταν η συγκέντρωση του καλίου στον ορό είναι >4,5 mmol/l.

**Εικόνα 1.** Θεραπευτικοί αλγόριθμοι για τη διαχείριση της υπέρτασης στη χρόνια νεφρική νόσο στις τελευταίες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.

άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης σε μη διαβητικούς ασθενείς με ήπια αυξημένη αλβουμινουρία, οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν παρέχουν τόσο ισχυρή σύσταση για τη χρήση αυτών των φαρμάκων σε αυτήν την ομάδα ασθενών<sup>8</sup>. Επίσης, ο συνδυασμός ενός αΜΕΑ με έναν ΑΥΑ αντενδείκνυται<sup>8</sup>. Η μελέτη VA-NEPHRON-D τερματίστηκε πρώιμα για λόγους ασφάλειας. Σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με λοσαρτάνη, η συνδυασμένη θεραπεία με λοσαρτάνη και λισινοπρίλη αύξησε τον κίνδυνο για επεισόδια υπερχαλιαιμίας και οξείας νεφρικής βλάβης<sup>19</sup>. Η μελέτη ALTITUDE επίσης τερματίστηκε πρόωρα, επειδή η προσθήκη της αλισκιρένης σε υποκείμενη θεραπεία με έναν αΜΕΑ ή ΑΥΑ μεγέθυνε τον κίνδυνο υπότασης και υπερχαλιαιμίας<sup>20</sup>.

Τα KDIGO του 2021 παρέχουν μια κλινική σύσταση ότι σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ που φτάνουν κοντά στην έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, η μείωση της δόσης ή η διακοπή των αΜΕΑ/ΑΥΑ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παρέμβαση για τη μείωση των ουραιμικών συμπτωμάτων και την παροχή του χρόνου που απαιτείται για την ένταξη των ασθενών σε αιμοκάθαρση<sup>8</sup>. Αυτή η οδηγία βασίστηκε σε δεδομένα από μελέτες παρατήρησης, οι οποίες έδειξαν ότι η διακοπή των αποκλειστών του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης σχετίζεται με καλύτερη σταθεροποίηση της

νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ<sup>21,22</sup>. Στη μελέτη STOP-ACEi, 411 ασθενείς με προχωρημένη και προοδευτικά επιδεινούμενη ΧΝΝ τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση ή σε διακοπή των αΜΕΑ/ΑΥΑ<sup>23</sup>. Στα 3 έτη παρακολούθησης, τα μέσα επίπεδα του eGFR ήταν 12,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> στην ομάδα της διακοπής έναντι 13,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> στην ομάδα της συνέχισης των αποκλειστών του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης<sup>23</sup>. Υπήρχε μια διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων της τάξης των -0,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, η οποία ήταν υπέρ της ομάδας των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση των αΜΕΑ/ΑΥΑ. Σε σύγκριση με τη συνέχιση, η διακοπή αυτών των φαρμάκων σχετίστηκε επίσης με μία μη στατιστικά σημαντική αύξηση κατά 28% του κινδύνου για εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου ή για έναρξη αιμοκάθαρσης<sup>23</sup>. Επομένως, στους ασθενείς με προχωρημένη και προοδευτικά επιδεινούμενη ΧΝΝ, η διακοπή των αΜΕΑ/ΑΥΑ δεν οδηγεί σε επιβράδυνση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Αντίθετα, αυτή η παρέμβαση σχετίστηκε με έναν αριθμητικά υψηλότερο κίνδυνο για πιο γρήγορη έναρξη της αιμοκάθαρσης.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΝΝ χρειάζονται θεραπεία με πολλαπλούς αντιυπερτασικούς παράγοντες για να επιτύχουν ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ. Σε αυτή τη βάση, η θεραπεία δεύτερης γραμμής

μπορεί να είναι είτε ένας διυδροπυριδινικός ανταγωνιστής ασβεστίου με μακρά διάρκεια δράσης είτε ένα διουρητικό, με τα διουρητικά να προτιμώνται στους ασθενείς με κλινικά σημεία υπερογκαιμίας. Ως επόμενο βήμα στον θεραπευτικό αλγόριθμο, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τον τριπλό συνδυασμό, ο οποίος περιλαμβάνει έναν αποκλειστή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, έναν διυδροπυριδινικό ανταγωνιστή ασβεστίου και ένα διουρητικό<sup>14,15</sup>. Αναφορικά με τη διουρητική θεραπεία, υπάρχει η καθιερωμένη πρακτική ότι τα διουρητικά της αγκύλης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν τα επίπεδα του eGFR πέφτουν κάτω από το όριο των 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> γιατί τα θειαζιδικά διουρητικά θεωρούνται λιγότερο δραστικά ή μη δραστικά<sup>24</sup>. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση αναθεωρήθηκε μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης CLICK<sup>25</sup>. Σε αυτή τη μελέτη, 160 ασθενείς με στάδιου 4 ΧΝΝ και μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε διπλή-τυφλή θεραπεία με το thiazide-like διουρητικό χλωροθαλιδόνη (σε δόση έναρξης 12,5 mg ανά ημέρα) ή σε εικονικό φάρμακο. Σε 12 εβδομάδες θεραπείας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η ενεργός θεραπεία με χλωροθαλιδόνη μείωσε την 24ωρη περιπατητική συστολική ΑΠ κατά 10,5 mmHg<sup>25</sup>. Επίσης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η χλωροθαλιδόνη μείωσε την άλβουμινουρία κατά 50%, μια ευνοϊκή επίδραση που υποδηλώνει πιθανό καρδιοπροστατευτικό και νεφροπροστατευτικό όφελος αυτού του φαρμάκου σε ασθενείς με υπέρταση και προχωρημένη ΧΝΝ. Αναφορικά με την ασφάλεια, η υποκαλιαιμία, τα επεισόδια αναστρέψιμης αύξησης των επιπέδων της κρεατινίνης ορού, η υπεργλυκαιμία, η υπερούριχαιμία, η ζάλη και τα επεισόδια ορθοστατικής υπότασης ήταν ανεπιθύμητα συμβάματα που παρατηρήθηκαν συχνότερα στην ομάδα της χλωροθαλιδόνης έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου<sup>25</sup>. Η επίπτωση αυτών των ανεπιθύμητων παρενεργειών ήταν σημαντικά υψηλότερη στην υποομάδα των ασθενών που λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία και με ένα διουρητικό της αγκύλης. Σε αυτούς τους ασθενείς, συστήνεται η χρήση της χλωροθαλιδόνης σε ακόμη χαμηλότερες δόσεις από αυτές που χορηγήθηκαν στη μελέτη CLICK (για παράδειγμα 6,25 mg ανά ημέρα) για την πρόληψη του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών<sup>25</sup>.

Ο στεροειδικός ανταγωνιστής της αλδοστερόνης σπειρονολακτόνη συστήνεται από τις κατευθυντή-

ριες οδηγίες ως θεραπεία τέταρτης γραμμής για τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση<sup>14,15</sup>. Υποστήριξη σε αυτήν τη σύσταση παρέχεται από δεδομένα της μελέτης PATHWAY-2, μιας διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής διασταυρούμενης σειράς (cross-over) η οποία τεκμηρίωσε την υπεροχή της σπειρονολακτόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου και έναντι της ενεργού θεραπείας με δοξαζοσίνη και βισοπρολόλη στη μείωση της συστολικής ΑΠ στο σπίτι σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση<sup>26</sup>. Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτό το επιπρόσθετο αντιυπερτασικό όφελος φάνηκε σε ασθενείς που λάμβαναν βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία με μέγιστες ανεκτές δόσεις ενός ΑΜΕΑ/ΑΥΑ, ενός ανταγωνιστή ασβεστίου και ενός διουρητικού<sup>26</sup>. Ωστόσο, η μελέτη PATHWAY-2 απέκλεισε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ. Αντίστοιχα, οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν συστήνουν τη χρήση της σπειρονολακτόνης όταν τα επίπεδα του eGFR είναι <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και όταν το κάλιο στον ορό είναι >4,5 mmol/l<sup>14,15</sup>. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης είναι πολύ υψηλός<sup>27,28</sup>, αλλά η χρήση της σπειρονολακτόνης συχνά περιορίζεται από τον σχετιζόμενο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας<sup>29</sup>.

Στη μελέτη AMBER<sup>30</sup>, 295 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και προχωρημένη ΧΝΝ τυχαιοποιήθηκαν σε διπλή-τυφλή θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή το καλιοδεσμευτικό πολυμερές πατιρομέρη για 12 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ανοιχτή επιπρόσθετη θεραπεία με σπειρονολακτόνη (σε δόση 25-50 mg ημερησίως) και τα υπόλοιπα αντιυπερτασικά τους φάρμακα. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η πατιρομέρη μείωσε αποτελεσματικά τον κίνδυνο της υπερκαλιαιμίας και επέτρεψε σε ένα 20% επιπλέον ασθενών να παραμείνει σε θεραπεία με σπειρονολακτόνη<sup>30</sup>. Κατά τη διάρκεια της μελέτης AMBER, η ευρύτερη χρήση της σπειρονολακτόνης σχετίστηκε με μία κλινικά σημαντική μείωση της συστολικής ΑΠ στο ιατρείο κατά 11-12 mmHg<sup>30</sup>. Ωστόσο, ακόμη και με την ταυτόχρονη χρήση της πατιρομέρης, ένας στους τρεις ασθενείς που έλαβε σπειρονολακτόνη τελικά ανέπτυξε υπερκαλιαιμία<sup>30</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα νεότερα φάρμακα που δεσμεύουν το κάλιο στο έντερο μειώνουν αλλά δεν αναιρούν πλήρως τον κίνδυνο της υπερκαλιαιμίας που σχετίζεται με τη χρήση της σπειρονολακτόνης, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH (European Society of Hypertension) του 2023 συστήνουν τη χλωροθαλιδόνη ως την προτιμώμενη θεραπεία για



την ανθεκτική υπέρταση στους ασθενείς με eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>14</sup>. Μια δευτερογενής ανάλυση της CLICK με 113 ασθενείς οι οποίοι είχαν ανθεκτική υπέρταση κατά την έναρξη της μελέτης έδειξε ότι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η γλωροθαλιδόνη προκάλεσε μείωση κατά 13,9 mmHg στην 24ωρη περιπατητική συστολική ΑΠ σε 12 εβδομάδες παρακολούθησης<sup>31</sup>. Σημαντικό πλεονέκτημα της γλωροθαλιδόνης έναντι της σπειρονολακτόνης είναι ότι ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας είναι πρακτικά ανύπαρκτος. Ωστόσο, στους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα καλίου στον ορό, η υποκαλιαιμία με τη γλωροθαλιδόνη αποτελεί ένα πεδίο ανησυχίας. Στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία με γλωροθαλιδόνη απαιτείται στενή παρακολούθηση της ΑΠ, της νεφρικής λειτουργίας και των ηλεκτρολυτών για την πρόληψη του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών<sup>32</sup>.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες<sup>14,15</sup>, οι β-αποκλειστές δεν συστήνονται για χρήση ως μονοθεραπεία ή ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη υπέρταση. Ωστόσο, αυτά τα φάρμακα είναι αποτελεσματικά στη βελτίωση των καρδιαγγειακών εκβάσεων και θα πρέπει να χορηγούνται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ειδική καρδιολογική ένδειξη για θεραπεία με β-αποκλειστή, όπως στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, στηθάγχη και μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου<sup>33</sup>. Οι β-αποκλειστές είναι χρήσιμα φάρμακα ως επιπρόσθετη (add-on) θεραπεία στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Στη μελέτη PATHWAY-2, ο β-αποκλειστής βισοπρολόλη ήταν πιο αποτελεσματικός από το εικονικό φάρμακο στη μείωση της συστολικής ΑΠ στο σπίτι όταν προστέθηκε στο υποκείμενο αντιυπερτασικό σχήμα<sup>26</sup>.

### ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (SGLT-2) αρχικά έλαβαν έγκριση από τους διεθνείς οργανισμούς για να χρησιμοποιηθούν ως αντιδιαβητικά φάρμακα, αλλά αργότερα ανακαλύφθηκε ότι η παροχή καρδιονεφρικής προστασίας είναι η κυριότερη φαρμακολογική δράση αυτών των φαρμάκων<sup>34</sup>. Μια τριάδα μεγάλων κλινικών δοκιμών φάσης 3 (CREDESCENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) κατέδειξε ότι σε ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ οι οποίοι λάμβαναν υποκείμενη θεραπεία με έναν αΜΕΑ/ΑΥΑ, η θεραπεία με SGLT-2

αναστολείς οδηγεί σε εντυπωσιακή βελτίωση των καρδιαγγειακών και των νεφρικών εκβάσεων<sup>35-37</sup>. Αυτό το όφελος φάνηκε ότι είναι ισότιμο τόσο σε ασθενείς με όσο και σε ασθενείς χωρίς ΣΔ τύπου 2<sup>35,36</sup>. Επίσης, σε ένα μεγάλο πρόγραμμα κλινικών μελετών φάσης 3 που περιέλαβε 13.026 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ένα ευρύ φάσμα ΧΝΝ, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ο μη στεροειδικός ανταγωνιστής της αλδοστερόνης φινερενόνη προκάλεσε μείωση κατά 23% του κινδύνου για σταθερή  $\geq 57\%$  μείωση του eGFR, ΧΝΝ τελικού σταδίου ή θανάτου από νεφρικά αίτια<sup>38,39</sup>. Η φινερενόνη επίσης μείωσε κατά 14% το σύνθετο καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο, το οποίο περιελάμβανε τον καρδιαγγειακό θάνατο, το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή τη νοσηλεία για απορρόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας<sup>38,39</sup>. Προκαταρκτικά δεδομένα υποστηρίζουν μια συνεργική δράση των SGLT-2 αναστολέων και της φινερενόνης και μικρότερο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας όταν η φινερενόνη χορηγείται σε συνδυασμό με έναν SGLT-2 αναστολέα<sup>40,41</sup>.

Παρότι καμία από τις 2 αυτές νέες κατηγορίες φαρμάκων δεν έχει ένδειξη για τη θεραπεία της υπέρτασης, οι επιδράσεις των φαρμάκων αυτών στα επίπεδα της ΑΠ χρειάζονται στενότερη αξιολόγηση. Σε μία μεταανάλυση 7 κλινικών δοκιμών που περιέλαβαν ένα σύνολο 2.381 ασθενών με ΣΔ τύπου 2, οι SGLT-2 αναστολείς φάνηκε ότι προκαλούν μείωση κατά 3,62 mmHg στην 24ωρη περιπατητική συστολική ΑΠ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο<sup>42</sup>. Η μείωση στην περιπατητική ΑΠ ήταν αριθμητικά ισότιμη με την αντιυπερτασική επίδραση που ασκεί η θεραπεία με χαμηλή δόση υδροχλωροθειαζίδης<sup>42</sup>. Σε μεγάλη αντίθεση, ο μη στεροειδικός ανταγωνιστής της αλδοστερόνης φινερενόνη προκαλεί μια πολύ πιο σημαντική μείωση στην περιπατητική ΑΠ. Αυτό φάνηκε σε μια δευτερογενή (post-hoc) ανάλυση της μελέτης ARTS-DN<sup>43</sup>. Σε αυτή τη μελέτη φάσης 2β, 823 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και πρωτεϊνουρική ΧΝΝ τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή φινερενόνη (σε δόσεις 1,25-20 mg μία φορά ημερησίως το πρωί)<sup>43</sup>. Σε μια υποομάδα 240 ασθενών πραγματοποιήθηκε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ στην έναρξη, την ημέρα 30, την ημέρα 60 και την ημέρα 90 της παρακολούθησης<sup>44</sup>. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η μείωση στην 24ωρη περιπατητική συστολική ΑΠ μεταξύ της έναρξης και της ημέρας 90 ήταν -8,3 mmHg

για τη φινερενόνη σε δόση 10 mg/ημέρα,  $-11,2$  mmHg για τη φινερενόνη σε δόση 15 mg/ημέρα και  $-9,9$  mmHg για τη φινερενόνη σε δόση 20 mg/ημέρα<sup>44</sup>. Παρά τον μικρό χρόνο ημίσειας ζωής της φινερενόνης, η αντιυπερτασική της δράση ήταν σταθερή τόσο κατά την περίοδο της ημέρας όσο και κατά την περίοδο της νύχτας<sup>44</sup>. Αυτή η έμμεση σύγκριση δείχνει ότι οι αιμοδυναμικές επιδράσεις των SGLT-2 αναστολέων και της φινερενόνης πιθανώς διαφέρουν σημαντικά. Αντίστοιχα, η μείωση της ΑΠ μπορεί να είναι πιο σημαντικός μεσολαβητής της καρδιονεφρικής προστασίας που παρέχεται από τη φινερενόνη, ενώ οι καρδιο- και νεφροπροστατευτικές επιδράσεις των SGLT-2 αναστολέων είναι μάλλον ανεξάρτητες από τη μείωση της ΑΠ.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ως συμπέρασμα, οι αΜΕΑ και οι ΑΥΑ παραμένουν ο βασικός πυλώνας στη φαρμακοθεραπεία της υπέρτασης στη ΧΝΝ, ιδίως για τους ασθενείς με πολύ υψηλή αλβουμινουρία. Οι ασθενείς με μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη ΑΠ παρά τη συμμόρφωση σε τριπλή θεραπεία με μέγιστες ανεκτές δόσεις ενός αποκλειστή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ενός διυδροπυριδινικού ανταγωνιστή ασβεστίου και ενός διουρητικού πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της ανθεκτικής υπέρτασης. Σε αυτούς τους ασθενείς, η σπειρονολακτόνη αποτελεί τη θεραπεία εκλογής όταν τα επίπεδα του eGFR είναι  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και όταν το κάλιο στον ορό είναι  $< 4,5$  mEq/l. Καθώς ο σχετιζόμενος κίνδυνος υπερχαλιαιμίας περιορίζει την ευρεία χρήση της σπειρονολακτόνης σε ασθενείς με πιο προχωρημένη ΧΝΝ, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH του 2023 συστήνουν τη χρήση της γλωροθαλιδόνης ως θεραπεία εκλογής για την ανθεκτική υπέρταση σε ασθενείς με eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ωστόσο, η χρήση αυτού του διουρητικού θα πρέπει και πάλι να είναι προσεκτική και με στενή παρακολούθηση των ασθενών για την πρόληψη του κινδύνου για ανεπιθύμητες παρενέργειες. Νεότερα φάρμακα, όπως οι SGLT-2 αναστολείς και η φινερενόνη, έχουν προστεθεί στη θεραπευτική μας φαρέτρα. Αυτά τα φάρμακα δεν έχουν ως ένδειξη τη μείωση της ΑΠ, αλλά η ευρεία χρήση τους είναι καθοριστική για την παροχή βέλτιστης καρδιονεφρικής προστασίας σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με ΧΝΝ διαβητικής και μη διαβητικής αιτιολογίας.

## Συντομογραφίες

αΜΕΑ= αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης  
 ΑΗΑ/ΑCС= American Heart Association / American College of Cardiology  
 ΑΥΑ= αποκλειστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης  
 ESC= European Society of Cardiology  
 ESH= European Society of Hypertension  
 KDIGO= Kidney Disease: Improving Global Outcomes

## SUMMARY

P.I. Georgianos, A. Karligkiotis, I. Kontogiorgos, C. Kourtidou, V. Vaios, and V. Liakopoulos

**Basic therapeutic principles in the management of hypertension in patients with chronic kidney disease: An overview of recent clinical-trial evidence**

*Arterial Hypertension 2024; 33: 90-97.*

In patients with chronic kidney disease (CKD), hypertension is very common and remains often poorly controlled. Non-pharmacological interventions, such as dietary sodium restriction, should be the initial step to the management of hypertension. When blood pressure (BP) remains unresponsive to non-pharmacological therapy, initiation of antihypertensive medications is the next step to achieve an adequate BP control. In CKD patients with severely-increased albuminuria, guidelines consistently and strongly recommend the preferential use of an agent blocking the renin-angiotensin-system (RAS) as first-line treatment. Patients who fail to achieve BP control despite adherence to triple therapy with a RAS-blocker, a long-acting dihydropyridine calcium-channel-blocker and a diuretic fulfill the diagnostic criteria of resistant hypertension. In such patients, the steroidal mineralocorticoid-receptor-antagonist (MRA) spironolactone is recommended by guidelines as the standard-of-care treatment, when the levels of estimated-glomerular-filtration-rate are  $> 45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and the levels of serum potassium  $< 4.5$  mmol/l. For patients with poorly controlled hypertension and stage 4 CKD, inclusive of patients with treatment-resistant hypertension, the CLICK trial has recently demonstrated that the thiazide-like diuretic chlorthalidone is effective in lowering ambulatory BP and in improving albuminuria. Novel therapies, such as sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors and the non-steroidal MRA finerenone, have been added to our therapeutic armamentarium. These agents are not indicated for their BP-lowering effects, but guidelines strongly recommend their broad utilization for the improvement of cardiorenal outcomes. In this chapter, we discuss the basic principles in the diagnosis, classification and management of hypertension in patients with CKD who are not yet on dialysis. Key-words: blood pressure, CKD, hypertension, RAS-blockade, spironolactone, chlorthalidone.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Georgianos PI, Agarwal R. Hypertension in chronic kidney disease – treatment standard 2023. *Nephrol Dial Transplant* 2023 June 24.
- Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019 July; 74(1):120-31.
- Muntner P, Anderson A, Charleston J. et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010 March; 55(3): 441-51.
- Alencar de PN, Levin A, Fukagawa M, et al. Considerable international variation exists in blood pressure control and antihypertensive prescription patterns in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019 October; 96(4): 983-94.
- Agarwal R, Andersen MJ. Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertension* 2005 September; 46(3): 514-20.
- Agarwal R, Light RP. GFR, proteinuria and circadian blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2009 August; 24(8): 2400-6.
- Thompson S, James M, Wiebe N, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol* 2015 October; 26(10): 2504-11.
- KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021 March; 99(3S): S1-S87.
- McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW, Kelly JT. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021 June 24; 6(6): CD010070.
- Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012 August; 82(3): 330-7.
- Neal B, Wu Y, Feng X, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* 2021 September 16; 385(12): 1067-77.
- Gritter M, Wouda RD, Yeung SMH, et al. Effects of Short-Term Potassium Chloride Supplementation in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2022 September; 33(9): 1779-89.
- Picard K, Barreto Silva MI, Mager D, Richard C. Dietary Potassium Intake and Risk of Chronic Kidney Disease Progression in Predialysis Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2020 July 1; 11(4): 1002-15.
- Mancia CG, Kreutz Co-Chair R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens* 2023 June 21.
- 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* 2017 November 13.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 September 20; 345(12): 861-9.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 September 20; 345(12): 851-60.
- Wright JT, Jr., 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 November 20; 288(19): 2421-31.
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013 November 14; 369(20): 1892-903.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2012 November 3; 367(23): 2204-13.
- Ahmed AK, Kamath NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010 December; 25(12): 3977-82.
- Fu EL, Evans M, Clase CM, et al. Stopping Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Advanced CKD and Risk of Adverse Outcomes: A Nationwide Study. *J Am Soc Nephrol* 2021 February; 32(2): 424-35.
- Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022 December 1; 387(22): 2021-32.
- Ellison DH. Clinical Pharmacology in Diuretic Use. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 August 7; 14(8): 1248-57.
- Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021 December 30; 385(27): 2507-19.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015 November 21; 386(10008): 2059-68.
- Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 September; 8(9): 1583-90.
- Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension* 2016 February; 67(2): 387-96.
- Leon SJ, Whitlock R, Rigatto C, et al. Hyperkalemia-Related Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in CKD: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2022 January 24.
- Agarwal R, Rossignol P, Garza D, et al. Patiromer to Enable Spironolactone Use in the Treatment of Patients with Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: Rationale and Design of the AMBER Study. *Am J Nephrol* 2018; 48(3): 172-80.

31. Agarwal R, Sinha AD, Tu W. Chlorthalidone for Resistant Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2022 August 30; 146(9): 718-20.
32. Agarwal R. Spironolactone and chlorthalidone – old drugs, new uses – but approach with caution. *Nephrol Dial Transplant* 2022 Feb 25; 37(3): 407-8.
33. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2007 August 14; 50(7): 563-72.
34. Georgianos PI, Vaios V, Eleftheriadis T, Papachristou E, Liakopoulos V. Therapeutic Advances in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2023 February 1; 24(3).
35. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020 October 8; 383(15): 1436-46.
36. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022 November 4.
37. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019 June 13; 380(24): 2295-306.
38. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020 December 3; 383(23): 2219-29.
39. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021 Dec 9; 385(24): 2252-63.
40. Provenzano M, Jongs N, Vart P, et al. The Kidney Protective Effects of the Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor, Dapagliflozin, Are Present in Patients With CKD Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists. *Kidney Int Rep* 2022 March; 7(3): 436-43.
41. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care* 2022 Dec 1; 45(12): 2991-8.
42. Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory Blood Pressure Reduction With SGLT-2 Inhibitors: Dose-Response Meta-analysis and Comparative Evaluation With Low-Dose Hydrochlorothiazide. *Diabetes Care* 2019 April; 42(4): 693-700.
43. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015 September 1; 314(9): 884-94.
44. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens* 2023 February 1; 41(2): 295-302.

# Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην ψωρίαση: Μια αναθεωρημένη προσέγγιση

Π. Ανυφαντή<sup>1</sup>  
Α. Μαργούτα<sup>2</sup>  
Α. Χιονίδου<sup>2</sup>  
Μ. Ξανθοπούλου<sup>1</sup>  
Ε. Γκαλιαγκούση<sup>2</sup>

Κ. Γούλας<sup>2</sup>  
Α. Λαζαρίδης<sup>2</sup>  
Χ. Σάββα<sup>1</sup>  
Μ. Κρίτσα<sup>1</sup>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρότι η ψωρίαση αποτελεί κατά κύριο λόγο μια χρόνια φλεγμονώδη διαταραχή του δέρματος, τα επιδημιολογικά δεδομένα αναδεικνύουν μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ψωρίασης, ειδικά στις πιο σοβαρές μορφές της, και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ανεξάρτητα από τον αυξημένο επιπολασμό των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου που απαντά σε ασθενείς με ψωρίαση, η χρόνια φλεγμονή φαίνεται να δρα συνεργικά προάγοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την ανάπτυξη επιταχυνόμενης αθηροσκληρώσεως, υποκλινικής αγγειακής βλάβης και ακολούθως κλινικά εμφανείς καρδιαγγειακές εκδηλώσεις. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται ως ένας πρώιμος πρόδρομος της αθηροσκληρώσεως, με προγνωστική αξία για την ανάπτυξη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων. Μια ενδελεχής κατανόηση των μηχανισμών της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση μπορεί να ανοίξει τον δρόμο για την ανάπτυξη εργαλείων πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου μεγαλύτερης ακρίβειας και πιθανώς θεραπευτικών στόχων που στοχεύουν στη μείωση του αυξημένου καρδιαγγειακού φορτίου που σχετίζεται με την ασθένεια. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τον ρόλο της χρόνιας φλεγμονής και άλλων σημαντικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση. Παρέχεται μια ανασκόπηση μελετών που εφαρμόζουν τους πιο ευρέως χρησιμοποιημένους κυκλοφορούντες και αγγειακούς βιοδείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ψωρίαση. Θα συζητηθεί επίσης και ο αντίκτυπος της συστηματικής θεραπείας της ψωρίασης στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών.

**Λέξεις-κλειδιά:** ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ψωρίαση, καρδιαγγειακός κίνδυνος, αθηροσκληρώση, κυκλοφορούντες βιοδείκτες, αγγειακοί βιοδείκτες

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωρίαση αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη νόσο του δέρματος με αναφερόμενο επιπολασμό περίπου 2% στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, που πυροδοτείται και διατηρείται από τις απορρυθμισμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φυσικών και προσαρμοστικών συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος<sup>1,2</sup>. Ωστόσο, οι δερματικές εκδηλώσεις δεν είναι η μόνη κλινική ένδειξη της νόσου. Αυξημένος

κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών και μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων έχει παρατηρηθεί σταθερά σε ασθενείς με ψωρίαση<sup>3</sup>. Αν και αυτοί οι ασθενείς συχνά χαρακτηρίζονται από ένα δυσμενές καρδιομεταβολικό προφίλ, ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος στην ψωρίαση φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την ασθένεια<sup>1,2</sup>. Παθοφυσιολογικά, κεντρικό ρόλο στη φλεγμονώδη υπόθεση της αθηροσκληρώσεως διαδραματίζει η αμοιβαία αλληλεπίδραση μεταξύ της φλεγμονής και της ενδοθη-

<sup>1</sup>Β' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

<sup>2</sup>Γ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτα Ανυφαντή • Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο» • Κωνσταντινουπόλεως 49 • Τ.Κ. 54642, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 2310 892259 • E-mail: address: panyfan@hotmail.com

λιακής δυσλειτουργίας, όπως έχει περιγραφεί σε άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις αυτοάνοσες διαταραχές<sup>4</sup>. Η συνέργειά τους πυροδοτεί και, αυξάνει την ακολουθία της επιταχυνόμενης αθηροσκληρωσης, τις υποκλινικές βλάβες οργάνων-στόχων και τελικά, τις κλινικά εμφανείς καρδιαγγειακές εκδηλώσεις<sup>4,5</sup>.

Έχοντας υπόψη ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται πρόδρομος της καρδιαγγειακής νόσου<sup>6</sup>, η πληρέστερη κατανόηση αυτής της διεργασίας στην ψωρίαση θα μπορούσε να προτείνει πιθανές παρεμβάσεις για την έγκαιρη αναγνώριση και πιο αποτελεσματική παρακολούθηση ατόμων υψηλού κινδύνου. Επομένως, η παρούσα ανασκόπηση στοχεύει σε μια συνολική αξιολόγηση του ρόλου της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση, με έμφαση σε μηχανισμούς που προάγουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και οδηγούν στη συνέχεια σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Θα αναλυθούν μελέτες που παρέχουν στοιχεία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας χρησιμοποιώντας κλασικούς καθώς και νέους δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση. Τέλος, παρατίθενται δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις ειδικών συστηματικών θεραπειών της ψωρίασης στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Για τον σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στο PubMed για τον εντοπισμό σχετικών άρθρων δημοσιευμένων στα αγγλικά, χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους ιατρικούς όρους: “psoriasis”, “endothelial dysfunction”, “cardiovascular disease” και “atherosclerosis”.

### **Καρδιαγγειακή νοσηρότητα και συννοσηρότητα στην ψωρίαση**

Η ψωρίαση σχετίζεται με πολλαπλές καρδιαγγειακές παθήσεις (στεφανιαία νόσο, ισχαιμική καρδιακή νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και εγκεφαλικό επεισόδιο), οι οποίες συμβάλλουν στην αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας<sup>7,8</sup>. Η δύναμη αυτής της συσχέτισης φαίνεται να ποικίλλει ανάλογα με τη βαρύτητα της ψωριασικής νόσου<sup>9</sup>. Ο **Πίνακας 1** συνοψίζει σχετικές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις (δημοσιευμένες την τελευταία δεκαετία), που υποστηρίζουν τη συσχέτιση της ψωρίασης με τους συμβατικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Ο ρόλος των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου φαίνεται να είναι καθοριστικός

στην εγκατάσταση καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ψωρίαση, παρότι νεότερα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της ανεξάρτητης συσχέτισης της ψωρίασης με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πιο συγκεκριμένα, ο επιπολασμός των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου είναι σαφώς αυξημένος μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση σε σύγκριση με άτομα που δεν πάσχουν από ψωρίαση, όπως η ισχαιμική καρδιακή νόσος, οι περιφερικές αγγειακές παθήσεις, ο διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο<sup>8</sup>. Επιπλέον, αρκετές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις έχουν αναδείξει τη συσχέτιση της ψωρίασης με αυξημένα ποσοστά αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Raaby et al., οι ψωριασικοί ασθενείς, ειδικά εκείνοι με σοβαρή ψωρίαση, είχαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακός θάνατος)<sup>10</sup>. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, η μελέτη Dhana et al. έδειξε αυξημένο κίνδυνο για όλους τους παράγοντες κινδύνου και καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με ψωρίαση, ειδικά σε εκείνους με σοβαρή ψωρίαση, σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ψωρίαση<sup>11</sup>. Ωστόσο, όσοι είχαν ήπια νόσο δεν παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας<sup>11</sup>. Πιο πρόσφατα, διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου στην ψωρίαση από τους Kaiser et al., όπως αξιολογήθηκε με υπολογιστική τομογραφία και στεφανιαία βαθμολογία ασβεστίου (Coronary Calcium Score)<sup>12</sup>. Κατά συνέπεια, διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα παρέχουν αξιόπιστες ενδείξεις για μια ισχυρή σχέση μεταξύ της ψωρίασης και της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, που αποδίδεται, τουλάχιστον εν μέρει, στο δυσμενές προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου. Περαιτέρω πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν προσπαθήσει να διαλευκάνουν τις υποκείμενες παθοφυσιολογικές διεργασίες που οδηγούν στην εγκατάσταση κλινικά εμφανούς καρδιαγγειακής νόσου, όπως περιγράφονται παρακάτω.

### **Παθοφυσιολογία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση: Ο ρόλος της χρόνιας φλεγμονής**

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ορίζεται ως απώλεια της φυσιολογικής αγγειακής διαστολής ως απάντηση σε βιολογικά και μηχανικά ερεθίσματα, που ση-

Πίνακας 1.

Μελέτες	Είδος μελετών	Καρδιαγγειακές παθήσεις	Παρωχημακά χαρακτηριστικά	Σημαντικότερα αποτελέσματα
H. Kaiser et al. 2019	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Στεφανιαία νόσος (CAD)	14 κατάλληλες μελέτες. 1.427 ασθενείς με φθορίαση και 9.670 υγιείς	Ασθενείς με φθορίαση (RR = 1,14, 95% CI: 1,04-1,26; p = 0,004). Για πιο σοβαρές καρδιαγγειακές παθήσεις (CCS > 100) ο κίνδυνος αυξάνεται επιπλέον (RR = 1,71, 95% CI: 1,28-2,30; p < 0,001)
A. Dhana et al. 2018	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Καρδιαγγειακή θνησιμότητα	12 κατάλληλες μελέτες. 5 μελέτες περιλάμβαναν 285.675 φθοριασικούς ασθενείς, 3 μελέτες με 188.223 ασθενείς με ήπια φθορίαση και 4 μελέτες με 17.317 ασθενείς με σοβαρή φθορίαση	Συνολικό RR = 1,15 (95% CI: 1,09-1,21, I <sup>2</sup> = 65,9%, P = 0,02) σε ασθενείς με φθορίαση. Συνολικό RR = 1,05 (95% CI: 0,92-1,20, I <sup>2</sup> = 90,3%, P < 0,001) για ήπια φθορίαση. Συνολικό RR = 1,38 (95% CI: 1,09-1,74, I <sup>2</sup> = 91,0%, P < 0,001) για σοβαρή φθορίαση
L. Raaby et al. 2017	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Εργαζομετρικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου	13 υψηλής ποιότητας μελέτες παρακολούθησης	Κίνδυνος εργαζομετρικού επεισοδίου (HR = 1,10, 95% CI: 1,0-1,19) και εμφράγματος (HR = 1,20, 95% CI: 1,06-1,35), σε ασθενείς με μέτριας μορφής φθορίαση. Ο συνδυασμένος κίνδυνος για εργαζομετρικό (HR = 1,38, 95% CI: 1,20-1,60), έμφραγμα (HR = 1,70, 95% CI: 1,18-2,43) και καρδιαγγειακό θάνατο (HR = 1,37, 95% CI: 1,13-1,67) ήταν αυξημένος σε ασθενείς με σοβαρή φθορίαση
A. Pietrzak et al. 2013	Ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Καρδιαγγειακά συμβάντα	4 μελέτες ασθενών-μαρτύρων και 10 μελέτες κοόρτης.	Αυξημένος κίνδυνος για καρδιαγγειακές παθήσεις σε ασθενείς με φθορίαση συγκρινόμενοι με υγιείς (OR = 1,28; 95% CI: 1,18-1,38)
E. Armstrong et al. 2013	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Εργαζομετρικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου	9 κατάλληλες μελέτες που περιλάμβαναν συνολικά 201.239 ασθενείς με ήπια και 17.415 ασθενείς με σοβαρή φθορίαση	Κίνδυνος για έμφραγμα μυοκαρδίου (RR = 1,29; 95% CI: 1,02 έως 1,63) και εργαζομετρικό επεισόδιο (RR = 1,12; 95% CI: 1,08 έως 1,16) στην ήπια φθορίαση. Σημαντικά αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής θνησιμότητας (RR = 1,39; 95% CI: 1,11 έως 1,74), έμφραγμα (RR = 1,70; 95% CI: 1,32 έως 2,18), και εργαζομετρικό επεισόδιο (RR = 1,56 95% CI: 1,32 έως 1,84) σε ασθενείς με βραχιά μορφής φθορίαση
E. Samarasekera et al. 2013	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Καρδιαγγειακές παθήσεις, εργαζομετρικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου	Από τις 14 μελέτες, 10 ήταν κοόρτης βασισμένες στον γενικό πληθυσμό, και το δείγμα ασθενών με φθορίαση κυμαινόταν από 462 έως 130.976	Ο σχετικός κίνδυνος (RR) που αφορά τον γενικό πληθυσμό ήταν 1,37 (95% CI: 1,17-1,60) για την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, 3,04 (95% CI 0,65-14,35) για έμφραγμα μυοκαρδίου, και 1,59 (95% CI 1,34-1,89) για εργαζομετρικό επεισόδιο
I. Miller et al. 2013	Μετα-ανάλυση	Καρδιαγγειακή νόσος, ισχαιμική καρδιοπάθεια, αγγειοπάθεια, αθηροσκληρόση, εργαζομετρικές παθήσεις, καρδιαγγειακή θνησιμότητα, διαβήτης, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο	75 μελέτες που συμπεριλαμβάνονταν έως 503.686 ασθενείς και 29.686.694 υγιείς	Συνολική καρδιαγγειακή νόσος (OR = 1,4; 95% CI: 1,2-1,7), ισχαιμική καρδιοπάθεια (OR = 1,5; 95% CI: 1,2-1,9), περιφερική αγγειακή πάθηση (OR = 1,5; 95% CI: 1,2-1,8), και αθηροσκληρόση (OR = 1,1; 95% CI: 1,1-1,2), εργαζομετρικές παθήσεις (OR = 1,1; 95% CI 0,9-1,3) και καρδιαγγειακή θνησιμότητα (OR = 0,9; 95% CI: 0,4-2,2), διαβήτης (OR = 1,9 95% CI: 1,5-2,5), υπέρταση (OR = 1,8 95% CI: 1,6-2,0), δυσλιπιδαιμία (OR = 1,5 95% CI: 1,4-1,7), παχυσαρκία βάρει BMI (OR = 1,8 95% CI: 1,4-2,2), παχυσαρκία βάρει κυλινδρικού λίκτους (OR = 1,6; 95% CI: 1,2-2,3) και μεταβολικό σύνδρομο (OR = 1,8; 95% CI: 1,2-2,8)
L. Miller et al. 2013	Μετα-ανάλυση	Ολική LDL, τριγλυκερίδια, συστολική πίεση, διαστολική πίεση, BMI, περίμετρος μέσης, γλυκόζη αίματος (fasting and non-fasting), γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	59 μελέτες με 18.666 ασθενείς και 50.724 υγιείς	Οι φθοριακοί ασθενείς έχουν υψηλότερη ολική χοληστερόλη (WMD = 8,83 mg dl <sup>-1</sup> , 95% CI: 2,94-14,72, P = 0,003. Υψηλότερη LDL WMD = 9,90 mg dl <sup>-1</sup> , 95% CI 1,56-18,20, P = 0,020. Υψηλότερα τριγλυκερίδια WMD = 16,32 mg dl <sup>-1</sup> , 95% CI 12,02-20,63, P < 0,001. Υψηλότερη συστολική πίεση (WMD = 4,77 mmHg, 95% CI 1,62-7,92, P = 0,003). Υψηλότερη διαστολική πίεση (WMD = 2,99 mmHg, 95% CI 0,60-5,38, P = 0,014). Υψηλότερο BMI (WMD = 0,73 kg m <sup>-2</sup> , 95% CI 0,37-1,09, P < 0,001). Υψηλότερη περιφέρεια μέσης (WMD = 3,61 cm, 95% CI 2,12-5,10, P < 0,001). Υψηλότερη γλυκόζη ταχείας μέτρησης (WMD = 3,52 mg dl <sup>-1</sup> , 95% CI 0,64-6,41, P = 0,017). Υψηλότερη γλυκόζη [11,70 mg dl <sup>-1</sup> , 95% CI 11,24-12,15, P < 0,001 (= 0,65 mmol L <sup>-1</sup> )] και υψηλότερη γλυκοζυλιωμένη (1,09 mmol mol <sup>-1</sup> , 95% CI 0,87-1,31, P < 0,001)
M. Gaeta et al. 2013	Μετα-ανάλυση	Έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακή νόσος, συνολική θνησιμότητα, συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος	13 μελέτες. 1.684.032 person-year στους φθοριασικούς ασθενείς και 43.146.770 person-year στους υγιείς	Ασθενείς με φθορίαση εμφανίζουν αυξημένο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με τους υγιείς (RR = 1,24 (CI: 1,18-1,31); P < 0,00001), σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο OEM [RR = 1,24 (1,11-1,39); P < 0,00001], αγγειοπάθειες [RR = 1,27 (1,12-1,43); P < 0,00001] και συνολικής θνησιμότητας [RR = 1,41 (0,97-2,04); P < 0,00001]
W. Gu et al. 2013	Μετα-ανάλυση	Εργαζομετρικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιαγγειακή νόσος, στεφανιαία νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια, καρδιαγγειακή θνησιμότητα	15 μελέτες κοόρτης	Κίνδυνος εργαζομετρικού επεισοδίου (RR = 1,26; 95% CI, 1,12 έως 1,41; p < 0,0001). Κίνδυνος εμφράγματος (RR, 1,32; 95% CI, 1,13 έως 1,55; p = 0,001). Καρδιαγγειακή πάθηση (RR, 1,47; 95% CI, 1,30 έως 1,6; p < 0,0001). Συνδυασμένος κίνδυνος RRs = 1,39 (95% CI, 1,03 έως 1,86; p = 0,03) για στεφανιαία νόσο, 1,55 (95% CI, 1,02 έως 2,34; p = 0,04) για περιφερική αγγειακή νόσο και 1,33 (95% CI, 1,00 έως 1,77; p = 0,05) για καρδιαγγειακή θνησιμότητα
T. Xu et al. 2012	Μετα-ανάλυση	Εργαζομετρικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου	7 μελέτες κοόρτης	Η φθορίαση αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εργαζομετρικού επεισοδίου (RR = 1,21; 95% CI 1,04-1,4) και εμφράγματος μυοκαρδίου (RR = 1,22; 95% CI 1,05-1,42) ξεχωριστά. Σημαντικές ενδείξεις ετερογένειας παρατηρήθηκαν και στις δύο αναλύσεις υποομάδων (P < 0,001, I <sup>2</sup> = 86,8% και P < 0,001, I <sup>2</sup> = 83,1%).

ματοδοτεί την παθολογική μετάβαση του ενδοθηλίου σε μια μη προσαρμοστική κατάσταση ως αποτέλεσμα της μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (NO)<sup>13</sup>. Θεωρείται πρωταρχική διεργασία για την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, η ανάπτυξη της οποίας περιλαμβάνει πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ενδοθηλίου, των κυκλοφορούντων λιπιδίων, των αιμοπεταλίων και του ανοσοποιητικού συστήματος<sup>14-19</sup>. Σε ασθενείς με ψωρίαση, διάφοροι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των κυκλοφορούντων προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, των δραστικών μορφών οξυγόνου, της οξειδωμένης LDL-C και των αυτοαντισωμάτων, άμεσα και έμμεσα ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα και βλάπτουν τη λειτουργία τους, με αποτέλεσμα μειωμένη αγγειακή χαλάρωση, αυξημένη προσκόλληση λευκοκυττάρων, αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα και δημιουργία μικροπεριβάλλοντος που προάγει τη θρόμβωση<sup>15,20</sup>. Λόγω της ενεργοποίησης ανοσο-μεσολαβούμενων μηχανισμών στην ψωρίαση, το αγγειακό ενδοθήλιο παρουσιάζει φαινότυπο που προάγει τη φλεγμονή με περαιτέρω προαγωγή της χημειοταξίας και των προαθηρογόνων και αγγειακών μορίων προσκόλλησης, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α), της ιντερλευκίνης-1 (IL-1), της IL-6 και της οικογένειας κυτοκινών IL-17, της ιντερφερόνης και μορίου προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1). Η ενεργοποίηση των μορίων αυτών οδηγεί σε αγγειακή αρτηριακή φλεγμονή και άμεσο αγγειακό τραυματισμό που προκαλείται από τις κυτοκίνες<sup>20,21</sup>. Οι μηχανισμοί της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση παρουσιάζονται στο **Σχήμα 1**.

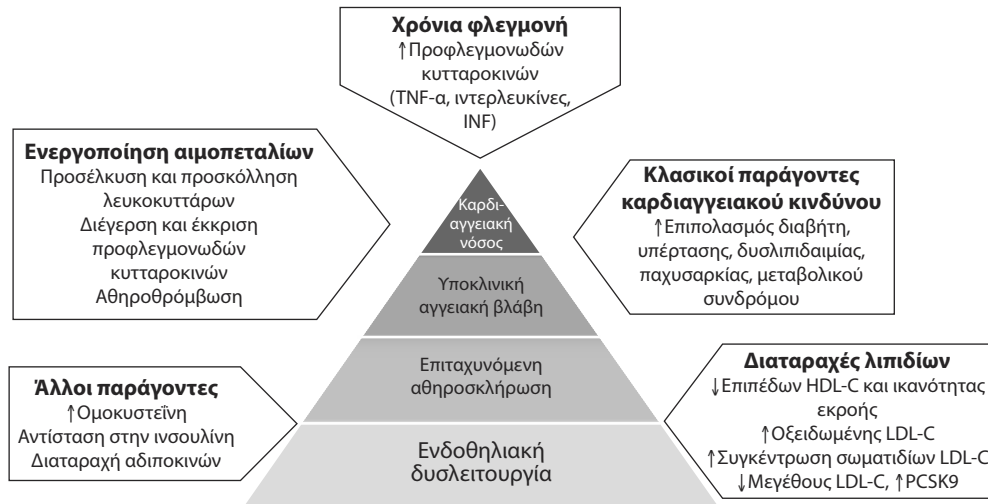
Καθώς η αθηροσκληρωτική διαδικασία αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως φλεγμονώδης διεργασία, οι μηχανισμοί της επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης σε χρόνια αυτοάνοσα νοσήματα έχουν γίνει θέμα αυξανόμενου ενδιαφέροντος<sup>22</sup>. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της καρδιαγγειακής νόσου στην ψωρίαση φαίνονται πολύπλοκοι και δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως. Ωστόσο, η επαγόμενη από την ψωρίαση ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να ενεργοποιήσει ή να επιτείνει την προϋπάρχουσα αθηροσκλήρωση, η οποία στη συνέχεια οδηγεί στην ανάπτυξη κλινικά εμφανούς καρδιαγγειακής νόσου<sup>22-24</sup>.

Επιπλέον, η χρόνια φλεγμονή μεταβάλλει δομι-

κά και λειτουργικά τις λιποπρωτεΐνες με τρόπους που δεν μπορούν να γίνουν αντιληπτοί μέσω των τυπικών μετρήσεων των λιπιδίων<sup>25</sup>. Η χρόνια φλεγμονή οδηγεί στη μετατροπή της LDL-C σε μικρά, πυκνά σωματίδια που ασκούν προ-αθηρογόνο δράση<sup>25</sup>. Επιπλέον, η δυσλιπιδαιμία συνδέεται ανεξάρτητα με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία<sup>26,27</sup>, ενώ οι λιποπρωτεΐνες εμπλέκονται στη δημιουργία οξειδωτικού στρες<sup>26,28</sup>. Η οξειδωμένη LDL-C ρυθμίζει τη διαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO) μέσω μείωσης της δραστηριότητας της ενδοθηλιακής συνθετάσης του αζώτου (endothelial NO synthase, eNOS) ή μέσω ενισχυμένου μεταβολισμού του NO από την ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (asymmetric dimethylarginine, ADMA), έναν ενδογενή ανταγωνιστικό αναστολέα της eNOS<sup>27,29,30</sup>. Οι διαταραχές στο λιπιδαιμικό προφίλ είναι κοινές στην ψωρίαση και θεωρείται ότι συμβάλλουν ουσιαστικά στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία<sup>31</sup>. Ασθενείς με ψωρίαση παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα HDL-C, αυξημένη συγκέντρωση σωματιδίων LDL-C και μειωμένο μέγεθος LDL-C, καθώς και αυξημένα επίπεδα προπρωτεϊνικής κονβερτάσης συμπτιλισίνης/κεξίνης τύπου 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) συγκριτικά με άτομα που δεν πάσχουν από ψωρίαση<sup>31-33</sup>.

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων θεωρείται ένας άλλος ισχυρός μεσολαβητής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση<sup>34</sup>. Εκτός από τη συνεισφορά τους στις ψωριασικές δερματικές βλάβες, τα αιμοπετάλια είναι βασικοί ρυθμιστές φλεγμονής, ανοσοποιητικής λειτουργίας και αθηροθρόμβωσης. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συμβάλλουν ουσιαστικά στην ψωρίαση που σχετίζεται με φλεγμονή από διέγερση και έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών<sup>18,35</sup>. Διαιωνίζουν τη στρατολόγηση, την προσκόλληση και την κύλιση των λευκοκυττάρων κατά μήκος του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου, προάγοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την αθηροσκλήρωση και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία<sup>36</sup>. Οι ασθενείς με ψωρίαση παρουσιάζουν αυξημένη κυκλοφορία βιοδεικτών ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, όπως αιμοπεταλιακά μικροσωματίδια, διαλυτή p-σελεκτίνη, συσσωματώματα αιμοπεταλίων-λεμφοκυττάρων και συσσωματώματα αιμοπεταλίων-ουδετερόφιλων<sup>37</sup>. Αιμοπετάλια που προέρχονται από ασθενείς με ψωρίαση αυξάνουν την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων με έως και 20πλάσια αύξηση στις κυτοκίνες που προέρχονται από το ενδοθήλιο όπως η





**Σχήμα 1.** Οι μηχανισμοί της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση περιλαμβάνουν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ενδοθηλίου, των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, των κυκλοφορούντων λιπιδίων και αιμοπεταλίων και του αυξημένου επιπολασμού των παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτοί οι παράγοντες δρουν συνεργικά ενεργοποιώντας άμεσα και έμμεσα τα ενδοθηλιακά κύτταρα και επηρεάζοντας τη λειτουργία τους, με αποτέλεσμα να ευοδώνεται μια προ-αθηρογόνος κατάσταση, η επακόλουθη ανάπτυξη υποκλινικής αγγειακής βλάβης και, τελικά, η εγκατάσταση κλινικά εμφανούς καρδιαγγειακής νόσου.

IL-1β και IL-8<sup>35</sup>. Στην ψωρίαση, τα αιμοπετάλια προάγουν την έκκριση IL-17 από τα CD4+ λεμφοκύτταρα και επάγουν *in vitro* ενδοθηλιακό τραυματισμό και απόπτωση, διεργασίες που προάγονται περαιτέρω μέσω του σχηματισμού εξωκυτταρικών ουδετεροφιλικών «παγίδων», μια διαδικασία γνωστή ως NETosis<sup>38,39</sup>.

Τέλος, αν και λιγότερο καθιερωμένα, άλλα χαρακτηριστικά γνωρίσματα ασθενών με ψωρίαση μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Για παράδειγμα, τα επίπεδα ομοκυστεΐνης είναι αυξημένα στην ψωρίαση και συσχετίζονται με τη βαρύτητα της ασθένειας<sup>27</sup>. Η αυξημένη ομοκυστεΐνη προάγει το οξειδωτικό στρες και έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακών παθήσεων<sup>40,41</sup>. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι συχνή στην ψωρίαση. Ως αγγειοδραστική ορμόνη, η ινσουλίνη προάγει την αγγειοδιαστολή με τρόπο εξαρτώμενο από το NO, αυξάνει την αγγειοδιαστολή και παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα<sup>42</sup>. Ομοίως, οι αδιπονεκτίνες εμφανίζονται απορρυθμισμένες σε ασθενείς με ψωρίαση, ως αποτέλεσμα της παχυσαρκίας που αποτελεί συχνή συννοσηρότητα, αλλά και ανεξάρτητα από αυτή, συμβάλλουν στη δερματική φλεγμονή με έναν πιθανό παθογενετικό ρόλο στην ψωρίαση<sup>16</sup>. Στην ψωρίαση, αδιπονεκτίνες που προάγουν τη φλεγμονή μπορεί να απελευθερωθούν στο

περιφερικό αίμα ως αποτέλεσμα φλεγμονής του λιπώδους ιστού<sup>16</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης καταστέλλουν τη φλεγμονή και τις ανοσολογικές αποκρίσεις, ενώ τα χαμηλά επίπεδα, συμπεριλαμβανομένης της λεπτίνης και της ρεισοτίνης σχετίζονται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου ή καρδιαγγειακών νοσημάτων<sup>16</sup>.

### Αξιολόγηση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση

Λαμβάνοντας υπόψη την παθοφυσιολογική και κλινική σημασία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να αξιολογήσουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην ψωρίαση, χρησιμοποιώντας τόσο κυκλοφορούντες όσο και αγγειακούς βιοδείκτες.

#### – Κυκλοφορούντες βιοδείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση

Η μέτρηση στο περιφερικό αίμα των επιπέδων της ADMA, της οξειδωμένης LDL, των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (endothelial progenitor cells, EPCs), του ενδοθηλιακού γλυκοάλυκα και των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (endothelial microvesicles, EMVs) αντιπροσωπεύει αξιόπιστους κυκλοφορούντες βιοδείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αλλά εφαρμόζονται επί του παρόντος μόνο ως ερευνητικά εργαλεία<sup>6</sup>.

Οι ασθενείς με ψωρίαση παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ADMA, ενός ισχυρού αναστολέα eNOS της οδού L-αργινίνης-NO, που συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου, υποδηλώνοντας σημαντικό ρόλο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην παθογένεση της ψωρίασης<sup>27</sup>. Σε αντίθεση, η ADMA δεν αυξήθηκε σε μια μικρότερη μελέτη που αφορούσε ήπια έως μέτρια ψωριασικού τύπου πλάκα σε ασθενείς με χαμηλού έως μέτριου βαθμού συστηματική φλεγμονή<sup>43</sup>. Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει την οξειδωμένη LDL ως δείκτη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση. Σε μια μεγάλη μελέτη 252 ασθενών με ψωρίαση και χωρίς, τα άτομα παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α), οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης (α) και οξειδωμένης HDL<sup>44</sup>. Αντίθετα, μια μικρότερη μελέτη με 79 ασθενείς με ψωρίαση και 80 χωρίς ψωρίαση απέτυχε να αναδείξει τυχόν διαφορές στα επίπεδα της οξειδωμένης LDL<sup>45</sup>. Αξιοσημείωτο γεγονός στην προηγούμενη μελέτη είναι ότι η οξειδωμένη LDL συσχετίστηκε σημαντικά με μη ασβεστοποιημένη επιβάρυνση στεφανιαίας πλάκας που αξιολογήθηκε με στεφανιαία αξονική αγγειογραφία<sup>44</sup>.

Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας, πρωτεΐνη που εκφράζεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων εντός των αιμοφόρων αγγείων, ρυθμίζει τη διαπερατότητα των αιμοφόρων αγγείων και την ομοιόσταση. Σε μια μεγάλη μελέτη 297 ψωριασικών ασθενών και 150 μαρτύρων, το πάχος του γλυκοκάλυκας σε υπογλώσσια μικροαγγεία μειώθηκε μεταξύ των ασθενών και συσχετίστηκε με τη δραστηριότητα της νόσου, την αθηροσκλήρωση των καρωτίδων, τη μειωμένη εφεδρεία στεφανιαίας ροής και τους δείκτες παραμόρφωσης του μυοκαρδίου που αξιολογήθηκαν με απεικόνιση speckle tracking<sup>46</sup>. Τα EPCs είναι τα προγονικά κύτταρα τα οποία είναι ικανά να διαφοροποιηθούν σε λειτουργικά ενδοθηλιακά κύτταρα, διατηρώντας την αγγειογένεση και την προαγωγή της αγγειακής αποκατάστασης σε ισχαιμικές παθήσεις. Σε μέτρηση ασθενών με ψωρίαση τα επίπεδα των κυκλοφορούντων EPCs βρέθηκαν σημαντικά μειωμένα σε σύγκριση με τους υγιείς και παρατηρήθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση με τη σοβαρότητα της νόσου<sup>47</sup>. Ομοίως, μια άλλη μελέτη που στρατολόγησε ασθενείς με ψωρίαση και δερματικές πλάκες παρουσίασε μειωμένα επίπεδα EPCs, καθώς και ανεξάρτητη συσχέτιση με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity), έναν καλά εδραιωμένο δείκτη αρτηριακής σκληρίας<sup>48</sup>. Αντι-

θέτως, αυτά τα αποτελέσματα δεν επιβεβαιώθηκαν σε μια πιο πρόσφατη μελέτη<sup>17</sup>. Η microRNA (miRNA) έκφραση και ιδιαίτερα τα κυκλοφορούντα miR-200 ήταν θετικά σχετιζόμενα με δείκτες καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας όπως η αριστερή κοιλιακή μάζα<sup>49</sup>.

Τα μικροσωματίδια είναι μικρά κυστίδια (0,1-1 μm) που απελευθερώνονται από την πλασματική μεμβράνη ως αποτέλεσμα κυτταρικής ενεργοποίησης ή απόπτωσης. Τα EMVs εμφανίζουν πολυδύναμες σημαντικές βιολογικές ιδιότητες και συμβάλλουν στην αγγειακή ομοιόσταση<sup>50</sup>. Τα επίπεδά τους αυξάνονται σημαντικά σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η οξεία και χρόνια στεφανιαία νόσος<sup>51-53</sup>, αλλά και σε ασθενείς με χρόνια αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα<sup>54</sup>. Σε ασθενείς με ψωρίαση έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα EMVs<sup>14,55</sup>. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις EMVs στην ψωρίαση ανεξάρτητα των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου<sup>55</sup>. Μια άλλη μελέτη έδειξε υψηλότερη αναλογία EMVs/EPCs σε ασθενείς με ψωρίαση, η οποία ανεξαρτήτως συσχετίζεται με υψηλότερο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας, ενός καθιερωμένου δείκτη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης<sup>19,56</sup>. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα αυξημένα EMVs στην ψωρίαση μπορεί να μην αντιπροσωπεύουν απλώς μια συνέπεια της ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλά μπορεί επίσης να έχουν ρόλο στην παθοφυσιολογία της ψωρίασης που οδηγεί σε επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση.

#### *Αγγειακοί δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση*

Οι πιο ευρέως εφαρμοσμένες, μη επεμβατικές αγγειακές μέθοδοι για τη λειτουργική αξιολόγηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας περιλαμβάνουν τη ροομετρία και απεικόνιση με τη χρήση λέιζερ Doppler (Laser Doppler Flowmetry/Laser Doppler Imaging, LDF/LDI) και την τεχνική της μεσολαβούμενης από τη ροή διαστολής (Flow-Mediated Dilation) της βραχιόνιας αρτηρίας, η οποία επί του παρόντος θεωρείται ως η «χρυσή» μη επεμβατική μέθοδος, με προγνωστική αξία για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα, ειδικά για πληθυσμούς υψηλού κινδύνου<sup>57</sup>. Αρχετές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στην ψωρίαση με FMD (που συνοψίζονται σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση), δείχνοντας χαμηλότερες μετρήσεις FMD

μεταξύ ασθενών σε σύγκριση με υγιείς. Αν και οι τεχνικές laser Doppler έχουν κυρίως εφαρμοσθεί για την αξιολόγηση της αγγειακής αιμάτωσης εντός των πλακών παρά για την αξιολόγηση της συστηματικής μικροκυκλοφορίας στην ψωρίαση<sup>58</sup>, η εξαρτώμενη από το NO αγγειοδιαστολή μετριάστηκε σε ασθενείς με ψωρίαση σε μια μικρή μελέτη με χρήση LDF και συσχετίστηκε με τον βαθμό ψωριασικής συμπτωματολογίας<sup>59</sup>. Άλλες αγγειακές μέθοδοι που εστιάζονται στην αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως η ποσοτική στεφανιογραφία και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), υπόκεινται σε σημαντικούς περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένης της ακτινοβολίας, της αναπαραγωγικότητας και του κόστους. Ωστόσο, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 1.427 ασθενών με ψωρίαση χωρίς προηγούμενη στεφανιαία νόσο και 9.670 μαρτύρων έδειξε υψηλότερο επιπολασμό και επιβάρυνση της στεφανιαίας αρτηριακής νόσου μεταξύ ασθενών, που ανιχνεύεται με CCS με ή χωρίς καρδιακή CT αγγειογραφία<sup>12</sup>. Χρησιμοποιώντας τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων <sup>18</sup>F-φλουοροδοξυγλυκόζης, μια τυχοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πιλοτική μελέτη έδειξε υψηλότερη αγγειακή φλεγμονή στην ανιούσα αορτή ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση σε σύγκριση με τους υγιείς<sup>60</sup>. Ομοίως, η αρτηριακή φλεγμονή ήταν πιο έντονη στους ασθενείς με ήπια ψωρίαση σε σύγκριση με τους υγιείς με χρήση της ίδιας μεθόδου<sup>61</sup>.

Συνεπώς, υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους παραπάνω κυκλοφορούντες και αγγειακούς βιοδείκτες που φαίνεται να υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμπλέκεται στην ανάπτυξη της επιταχυνόμενης αθηροσκληρωσης στην ψωρίαση. Επεκτείνοντας περαιτέρω αυτή την ιδέα, η πιθανή βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μετά από επιτυχή έλεγχο της φλεγμονής που σχετίζεται με την ψωρίαση αποτελεί αντικείμενο πολλών μελετών τα τελευταία χρόνια.

### **Ο αντίκτυπος των φαρμακολογικών παρεμβάσεων στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία της ψωρίασης**

Μέχρι σήμερα, οι τοπικές θεραπείες αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την αντιμετώπιση των ήπιων μορφών ψωρίασης που συνήθως καλύπτει λιγότερο από 5% της επιφάνειας του σώματος<sup>62</sup>. Ωστόσο, οι ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νόσο, οι οποίοι βρίσκονται πιθανώς σε υψηλότερο καρδιαγγειακό κίν-

δυνο με βάση όσα ειπώθηκαν παραπάνω, είναι υποψήφιοι για νεότερες συστηματικές θεραπείες ως θεραπεία πρώτης γραμμής<sup>63,64</sup>. Η παρατήρηση ότι αυτές οι θεραπείες θα μπορούσαν να στοχεύουν τη συνοδευόμενη από τη νόσο αγγειακή δυσλειτουργία και να βελτιώσουν τους βιοδείκτες του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>65</sup>, έχει αρκετές εφαρμογές στην πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου στην ψωρίαση, που ερευνάται εντατικά τα τελευταία χρόνια.

#### *Αναστολείς Παράγοντα-α Νέκρωσης Όγκων (TNF-α).*

Οι αναστολείς του παράγοντα-α νέκρωσης όγκου (adalimumab, certolizumab, etanercept ή infliximab) έδειξαν προστατευτικό καρδιαγγειακό προφίλ σε πολλαπλές, κυρίως μη επεμβατικές μελέτες της ψωρίασης. Υπάρχει η εικασία ότι αυτή η ενέργεια πιθανώς μεσολαβείται από την ευεργετική τους επίδραση στη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>66</sup>. Επί του παρόντος δεν υπάρχει ισχυρή, σαφής ένδειξη για σημαντική ευεργετική επίδραση των βιολογικών αντι-TNF-α παραγόντων στην ενδοθηλιακή λειτουργία στην ψωρίαση<sup>66,67</sup>, αν και υπάρχουν ορισμένα πολλά υποσχόμενα δεδομένα. Ενώ ο αποκλεισμός του TNF-α δεν οδήγησε σε σημαντική μεταβολή των επιπέδων FMD<sup>68</sup>, η θεραπεία με αναστολείς TNF-α συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα των ενδοθηλιακών και αιμοπεταλιακών μικροσωματιδίων σε ασθενείς με ψωρίαση<sup>69</sup>. Μια μικρή μελέτη κοόρτης εντόπισε σημαντική βελτίωση των δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (μόριο ενδοκυτταρικής προσκόλλησης ορού 1 και FMD) μετά από θεραπεία βραχείας διάρκειας με adalimumab<sup>70</sup>. Το adalimumab έχει δείξει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα και βελτιωμένο FMD σε ασθενείς με ψωρίαση<sup>71</sup>. Αντίθετα, μια πρόσφατη τυχοποιημένη κλινική μελέτη, που χρησιμοποίησε <sup>18</sup>F-FDG PET-CT για την αξιολόγηση της αγγειακής φλεγμονής, δεν ανίχνευσε καμία υπεροχή του adalimumab έναντι της φωτοθεραπείας ή του εικονικού φαρμάκου<sup>72</sup>. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχοποιημένων κλινικών δοκιμών, δεν υπήρξε καμία ευεργετική επίδραση στους απεικονιστικούς βιοδείκτες (φλεγμονή αορτικών αγγείων ή FMD) καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς που εκτίθενται σε adalimumab<sup>73</sup>. Η θεραπεία με etanercept αύξησε τον αριθμό EPC σε μια μικρή διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διασταυρούμενη μελέτη, υποδεικνύοντας βελτιωμένη ενδογενή ενδοθηλιακή αναγεννητική

ικανότητα, αλλά η μεσολαβούμενη από τη ροή διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας και η μεσολαβούμενη από τη νιτρογλυκερίνη αγγειοδιαστολή δεν τροποποιήθηκαν με τη θεραπεία<sup>74</sup>.

#### *Αναστολείς IL-17 και IL-23*

Οι αναστολείς IL-17 στοχεύουν είτε το σύμπλοκο IL-17 (secukinumab, ixekizumab και bimekizumab) ή τον υποδοχέα του (brodalumab). Η secukinumab δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην αορτική αγγειακή φλεγμονή (αξιολογημένη από 18F-FDG PET/CT) σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή τόσο σε βραχυπρόθεσμη όσο και σε μακροπρόθεσμη παρακολούθηση<sup>75</sup>. Παρ' όλα αυτά, η μελέτη CARIMA (αξιολόγηση καρδιαγγειακών δεικτών κινδύνου σε ασθενείς με ψωρίαση που λαμβάνουν θεραπεία με secukinumab) έδειξε τον προστατευτικό ρόλο της secukinumab στην ενδοθηλιακή κυτταρική λειτουργία όπως αξιολογήθηκε με την FMD<sup>76</sup>. Πρόσφατα, το πιθανό όφελος ενός μειωμένου διαστήματος δόσεων του φαρμάκου έχει εξεταστεί σε ασθενείς με μεγαλύτερη κλινική βαρύτητα και σε εκείνους με μη βέλτιστες ανταποκρίσεις<sup>77,78</sup>. Η ustekinumab αναστέλλει τόσο την IL-12 όσο και την IL-23 στοχεύοντας την κοινή τους υπομονάδα, την p40. Θετικά αποτελέσματα της επίδρασης του ustekinumab στην αγγειακή φλεγμονή παρατηρήθηκαν με τη χρήση 18F-FDG PET/CT<sup>79</sup>. Ωστόσο, τα επίπεδα κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών και αιμοπεταλιακών μικροσωματιδίων παρέμειναν αμετάβλητα στους ασθενείς με ψωρίαση που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με αντι-IL-12/23, ανεξαρτήτως κλινικής βελτίωσης<sup>80</sup>. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, το ustekinumab, όχι όμως και το secukinumab, προκάλεσε βραχυπρόθεσμη μείωση της φλεγμονής των αγγείων της αορτής, ενώ η FMD παρέμεινε αμετάβλητη. Ωστόσο, αυτές οι μειώσεις δεν διατηρήθηκαν μακροπρόθεσμα<sup>73</sup>. Η υπόθεση της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ψωρίαση που λαμβάνουν ustekinumab<sup>81</sup> αμφισβητήθηκε περαιτέρω σε αρκετές μελέτες μη στατιστικά σημαντικής διαφοράς ως προς τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ TNF-α αναστολέων και θεραπείας με ustekinumab ή εικονικό φάρμακο<sup>82-85</sup>. Η επίδραση των νεότερων αναστολέων IL-23 και άλλων πρόσφατα εγκεκριμένων αναστολέων κυτοκινών (guselkumab, tildrakizumab και risankizumab) στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παραμένει υπό

διερεύνηση<sup>86-92</sup>.

#### *Από του στόματος συστηματικές θεραπείες*

Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης, η συστηματική θεραπεία με εστέρες φουμαρικού οξέος οδήγησε σε βελτίωση της ενδοθηλιακής αγγειοδιασταλτικής λειτουργίας που αξιολογείται με πληθυσμογραφία της φλεβικής απόφραξης (venous occlusion plethysmography)<sup>93</sup>. Μεθοτρεξάτη, απρεμιλάστη, ασιρετίνη και κυκλοσπορίνη είναι από του στόματος διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για την ψωρίαση. Ωστόσο, στοιχεία σχετικά με τις προστατευτικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή νόσο στην ψωρίαση υπάρχουν κυρίως για τη μεθοτρεξάτη<sup>94,95</sup>, η οποία έχει δείξει ουδέτερες βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με ψωρίαση<sup>96</sup>. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον προσδιορισμό των επιδράσεων αυτών των θεραπευτικών μέσων στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με ψωρίαση.

#### **Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές**

Η ψωρίαση, ειδικά στις σοβαρές μορφές της, είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αρκετοί μηχανισμοί που προκαλούνται από την ψωρίαση προάγουν την ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, η οποία δρα συνεργικά με τη χρόνια φλεγμονή και ενεργοποιεί ή ενισχύει προϋπάρχουσα αθηροσκλήρωση στην ψωρίαση. Οι διαθέσιμες μελέτες σε ανθρώπους που χρησιμοποιούν τους πιο ευρέως εφαρμοζόμενους κυκλοφορούντες και αγγειακούς βιοδείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας παρέχουν κλινικά στοιχεία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ψωρίαση που σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου. Ωστόσο, η κλινική χρησιμότητα των βιοδεικτών της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ψωρίαση, όσον αφορά την πρόβλεψη καρδιαγγειακού κινδύνου, πρέπει να αντιμετωπιστεί περαιτέρω. Επιπλέον, εικάζεται ότι ο αποτελεσματικός έλεγχος της νόσου μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και στη συνέχεια να τροποποιήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Παρά τη δημοσίευση ορισμένων ενθαρρυντικών δεδομένων, είναι επιτακτική ανάγκη για ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία από μεγάλες, κατάλληλα σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες σχετικά με τη δυνατότητα παρατεταμένων ευεργετικών επιδράσεων στη λειτουργία του ενδοθηλίου από τις ειδικές θεραπείες για την ψωρίαση. Τέλος, οι μελλοντικές μελέτες θα

πρέπει να διερευνηθούν εάν οι παρεμβάσεις που στοχεύουν συγκεκριμένα στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε ασθενείς με ψωρίαση μπορούν να προσφέρουν σταδιακά οφέλη στη διαμόρφωση τόσο της χρόνιας φλεγμονής όσο και του κινδύνου μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου.

## SUMMARY

P. Anyfanti, K. Goulas, A. Margouta, A. Lazaridis, A. Chionidou, C. Savva, M. Xanthopoulou, M. Kritska, E. Gkaliagkousi

### Endothelial dysfunction in psoriasis: A revised approach

*Arterial Hypertension* 2024; 33: 98-109.

Although psoriasis is primarily a chronic inflammatory skin disorder, epidemiological data highlight a significant association between psoriasis, especially in its most severe forms, and cardiovascular morbidity and mortality. Regardless of the increased prevalence of classical cardiovascular risk factors in patients with psoriasis, chronic inflammation seems to act synergistically to promote endothelial dysfunction and the development of accelerated atherosclerosis, subclinical vascular damage, and subsequently, clinically evident cardiovascular manifestations. Endothelial dysfunction is considered an early precursor of atherosclerosis, with prognostic value for the development of future cardiovascular events. A thorough understanding of mechanisms underlying endothelial dysfunction in psoriasis may pave the way for developing more accurate cardiovascular disease risk assessment tools and possibly therapeutic targets to reduce the increased cardiovascular disease burden associated with the disease. This review summarizes the available evidence for the role of chronic inflammation and other important pathophysiological mechanisms in the development of endothelial dysfunction in psoriasis. We provide a review of studies applying widely used circulating and vascular biomarkers of endothelial dysfunction in patients with psoriasis. We also address the impact of systemic treatment for psoriasis on endothelial dysfunction and cardiovascular disease risk.

Key-words: endothelial dysfunction, psoriasis, cardiovascular disease risk, atherosclerosis, circulating biomarkers, vascular biomarkers

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet* 2015; 386(9997): 983-94.
- Ogdie A, Yu YD, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015 Feb 1; 74(2): 326-32.
- Masson W, Lobo M, Molinero G. Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review. *Adv Ther* 2020; 37: 2017-33.
- Anyfanti P, Gavriilaki E, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis: the Role of Hypertension. *Current Hypertension Reports* 2020; 22(8): 56.
- Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-Induced Management Thrombosis: Mechanisms, Disease Associations and management. *Current Pharmaceutical Design* 2012; 18: 1478-93.
- Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. Vol. 17, *Current Hypertension Reports* Current Medicine Group LLC 1; 2015.
- Yim KM, Armstrong AW. Updates on cardiovascular comorbidities associated with psoriatic diseases: epidemiology and mechanisms. Vol. 37, *Rheumatology International* Springer Verlag; 2017. p. 97-105.
- Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: A population-based study. *JAMA Dermatology* 2013 Oct; 149(10): 1173-9.
- Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GBE. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. Vol. 69, *Journal of the American Academy of Dermatology* Mosby Inc.; 2013. p. 1014-24.
- Choudhary S, Patel R, Pradhan D, et al. Psoriasis and cardiovascular disorders: association or epiphenomenon? Meta-analysis of observational studies. *3 Biotech* 2020 Mar 1; 10(3).
- Raaby L, Ahlehoff O, de Thurah A. Psoriasis and cardiovascular events: updating the evidence. *Archives of Dermatological Research* 2017 Apr 1; 309(3): 225-8.
- Dhana A, Yen H, Yen H, Cho E. All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019 May 1; 80(5): 1332-43.
- Kaiser H, Abdulla J, Henningsen KMA, Skov L, Hansen PR. Coronary Artery Disease Assessed by Computed Tomography in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology* 2019 Nov 1; 235(6): 478-87.
- Anyfanti P, Gavriilaki E, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis: the Role of Hypertension. Vol. 22, *Current Hypertension Reports* Springer; 2020.
- Pietrzak A, Bartosińska J, Chodorowska G, Szepietowski JC, et al. Cardiovascular aspects of psoriasis: an updated review. *Int J Dermatol* 2013 Feb; 52(2): 153-62.
- Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dyslipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease [Internet]. Vol. 303, *Clinica Chimica Acta* 2001. Available from: [www.elsevier.com/locate/clinchim](http://www.elsevier.com/locate/clinchim)
- Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *JEADV* 2006; 20: 52-5.
- Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2010 Aug; 24(8): 885-92.

19. Gkaliagkousi E, Ferro A. Nitric oxide signalling in the regulation of cardiovascular and platelet function. *Frontiers in bioscience* (Landmark edition). 2011; 16: 1873-97.
20. Pelletier F, Garnache-Ottou F, Angelot F, et al. Increased levels of circulating endothelial-derived microparticles and small-size platelet-derived microparticles in psoriasis. Vol. 131, *Journal of Investigative Dermatology* Nature Publishing Group; 2011. p. 1573-6.
21. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. Vol. 15, *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG; 2014. p. 11324-49.
22. Lynch M, Bao B, Ahern T, et al. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. *Int J Dermatol* 2017 Nov; 56(11): 1103-18.
23. Patschan D, Sugiarto N, Henze E, et al. Early endothelial progenitor cells and vascular stiffness in psoriasis and psoriatic arthritis. *European Journal of Medical Research* 2018 Nov 9; 23(1).
24. Garshick MS, Tawil M, Barrett TJ, et al. Activated Platelets Induce Endothelial Cell Inflammatory Response in Psoriasis via COX-1. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2020; 1340-51.
25. Pirro M, Stingeni L, Vaudo G, et al. Systemic inflammation and imbalance between endothelial injury and repair in patients with psoriasis are associated with pre-clinical atherosclerosis. *European Journal of Preventive Cardiology* 2015 Aug 11; 22(8): 1027-35.
26. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. Vol. 78, *Biochemical Pharmacology* Elsevier Inc.; 2009. p. 539-52.
27. von Stebut E, Boehncke WH, Ghoreschi K, et al. IL-17A in Psoriasis and Beyond: Cardiovascular and Metabolic Implications. *Front Immunol* 2020 Jan 15; 10: 3096.
28. Förstermann U, Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. Vol. 164, *British Journal of Pharmacology* 2011. p. 213-23.
29. Borén J, John Chapman M, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Vol. 41, *European Heart Journal* Oxford University Press; 2020. p. 2313-30.
30. Afsin A, Kaya H, Suner A, et al. Plasma atherogenic indices are independent predictors of slow coronary flow. *BMC Cardiovascular Disorders* [Internet]. 2021 Dec 20; 21(1): 608. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-021-02432-5>
31. Bilgiç Ö, Altinyazar HC, Baran H, Ünlü A. Serum homocysteine, asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and other arginine-NO pathway metabolite levels in patients with psoriasis. *Archives of Dermatological Research* 2015 Jul 18; 307(5): 439-44.
32. van der Zwan LP, Scheffer PG, Dekker JM, Stehouwer CDA, Heine RJ, Teerlink T. Systemic inflammation is linked to low arginine and high ADMA plasma levels resulting in an unfavourable nos substrate-to-inhibitor ratio: The Hoorn study. *Clinical Science* 2011 Jul; 121(2): 71-8.
33. Holzer M, Wolf P, Curcic S, et al. Psoriasis alters HDL composition and cholesterol efflux capacity. *Journal of Lipid Research* 2012 Aug; 53(8): 1618-24.
34. Garshick MS, Baumer Y, Dey AK, et al. Characterization of PCSK9 in the Blood and Skin of Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 2021 Feb 1; 141(2): 308-15.
35. Mehta NN, Li R, Krishnamoorthy P, et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis* 2012 Sep; 224(1): 218-21.
36. Sorokin A v, Domenichiello AF, Dey AK, et al. Bioactive Lipid Mediator Profiles in Human Psoriasis Skin and Blood HHS Public Access. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2018; 138(7): 1518-28. Available from: [www.jidonline.org](http://www.jidonline.org), and at <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.02.003>.
37. Sorokin A v., Norris PC, English JT, et al. Identification of proresolving and inflammatory lipid mediators in human psoriasis. *Journal of Clinical Lipidology* 2018 Jul 1; 12(4): 1047-60.
38. Fan Z, Wang L, Jiang H, Lin Y, Wang Z. Platelet Dysfunction and Its Role in the Pathogenesis of Psoriasis. Vol. 237, *Dermatology* S. Karger AG; 2021. p. 56-65.
39. Weber B, Merola JF, Husni ME, di Carli M, Berger JS, Garshick MS. Psoriasis and Cardiovascular Disease: Novel Mechanisms and Evolving Therapeutics. Vol. 23, *Current Atherosclerosis Reports* Springer; 2021.
40. Mitroulis I, Alexaki VI, Kourtzelis I, Ziogas A, Hajishengallis G, Chavakis T. Leukocyte integrins: Role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease. Vol. 147, *Pharmacology and Therapeutics* Elsevier Inc.; 2015. p. 123-35.
41. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Platelet activation in patients with psoriasis: Increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010 Apr; 62(4): 621-6.
42. Teague HL, Varghese NJ, Tsoi LC, Dey AK, Garshick MS, Silverman JI, et al. Neutrophil Subsets, Platelets, and Vascular Disease in Psoriasis. *JACC: Basic to Translational Science* 2019 Feb 1; 4(1): 1-14.
43. Sanz-Martínez MT, Moga E, Sánchez Martínez MA, et al. High Levels of Platelet-Lymphocyte Complexes in Patients with Psoriasis Are Associated with a Better Response to Anti-TNF- $\alpha$  Therapy. *Journal of Investigative Dermatology* 2020 Jun 1; 140(6): 1176-83.
44. Vila L, Cullaré C, Solá J, et al. Cyclooxygenase activity is increased in platelets from psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1991 Nov; 97(5): 922-6.
45. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, et al. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG; 2016.
46. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997 Jun 11; 277(22): 1775-81.
47. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. Vol. 111, *Circulation* 2005. p. 1448-54.
48. Usta M, Yurdakul S, Aral H, et al. Vascular endothelial function assessed by a noninvasive ultrasound method and serum asymmetric dimethylarginine concentrations

- in mild-to-moderate plaque-type psoriatic patients. *Clinical Biochemistry* 2011 Sep; 44(13): 1080-4.
49. Sorokin A v., Kotani K, Elnabawi YA, et al. Association between oxidation-modified lipoproteins and coronary plaque in psoriasis an observational cohort study. *Circulation Research* 2018; 123(11): 1244-54.
50. Gerdes S, Osadtschy S, Buhles N, Baurecht H, Mrowietz U. Cardiovascular biomarkers in patients with psoriasis. *Experimental Dermatology* 2014; 23(5): 322-5.
51. Ikonomidis I, Pavlidis G, Lambadiari V, Rafouli-Stergiou P, Makavos G, Thymis J, et al. Endothelial glycocalyx and microvascular perfusion are associated with carotid intima-media thickness and impaired myocardial deformation in psoriatic disease. *Journal of Human Hypertension* 2021 Nov 25;
52. Batycka-Baran A, Paprocka M, Krawczenko A, Kantor A, Duś D, Szepietowski JC. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells (CD133+/KDR+) in patients with plaque psoriasis. *Dermatology* 2012 Oct; 225(1): 88-92.
53. Liu JH, Chen Y, Zhen Z, et al. Relation between endothelial progenitor cells and arterial stiffness in patients with psoriasis. *Journal of Dermatology*. 2016 Aug 1; 43(8): 888-93.
54. Ridger VC, Boulanger CM, Angelillo-Scherrer A, et al. Microvesicles in vascular homeostasis and diseases position paper of the european society of cardiology (ESC) working group on atherosclerosis and vascular biology. *Thrombosis and Haemostasis* 2017; 117(7): 1296-316.
55. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Vasileiadis I, et al. Endothelial Microvesicles Circulating in Peripheral and Coronary Circulation Are Associated with Central Blood Pressure in Coronary Artery Disease. *American Journal of Hypertension* 2019 Nov 15; 32(12): 1199-205.
56. Gkaliagkousi E, Nikolaidou B, Gavriilaki E, et al. Increased erythrocyte- and platelet-derived microvesicles in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2019 Sep 1; 16(5): 458-65.
57. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Yiannaki E, et al. Platelet microvesicles are associated with the severity of coronary artery disease: comparison between peripheral and coronary circulation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2021 May 1; 51(4): 1138-43.
58. Anyfanti P, Gavriilaki E, Nikolaidou B, et al. Patients with autoimmune chronic inflammatory diseases present increased biomarkers of thromboinflammation and endothelial dysfunction in the absence of flares and cardiovascular comorbidities. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2021; 51(4): 1138-43.
59. Takeshita J, Mohler ER, Krishnamoorthy P, et al. Endothelial cell-, platelet-, and monocyte/macrophage-derived microparticles are elevated in psoriasis beyond cardiometabolic risk factors. *Journal of the American Heart Association* 2014; 3(1).
60. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 2013 Sep 20; 168(1): 344-51.
61. Fang N, Jiang M, Fan Y. Association between Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis. Vol. 95, *Medicine* (United States). Lippincott Williams and Wilkins; 2016.
62. Lacarrubba F, Pellacani G, Gurgone S, Verzi AE, Micali G. Advances in non-invasive techniques as aids to the diagnosis and monitoring of therapeutic response in plaque psoriasis: A review. Vol. 54, *International Journal of Dermatology* Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 626-34.
63. Alba BK, Greaney JL, Ferguson SB, Alexander LM. Endothelial function is impaired in the cutaneous microcirculation of adults with psoriasis through reductions in nitric oxide-dependent vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2018; 314: 343-9. Available from: www.ajpheart.org
64. Kaur S, Shafiq N, Dogra S, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based evaluation of systemic and vascular inflammation and assessment of the effect of systemic treatment on inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis: A randomized placebo-controlled pilot study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 2018 Nov 1; 84(6): 660-6.
65. Youn SW, Kang SY, Kim SA, Park GY, Lee WW. Subclinical systemic and vascular inflammation detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with mild psoriasis. *Journal of Dermatology* 2015 Jun 1; 42(6): 559-66.
66. Menter A, M Griffiths CE. Psoriasis 2 Current and future management of psoriasis [Internet]. Vol. 370, www.thelancet.com. 2007. Available from: www.thelancet.com
67. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews* John Wiley and Sons Ltd; 2013.
68. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019 Apr 1; 80(4): 1029-72.
69. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011; 65(1): 137-74.
70. Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, et al. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: Results of a prospective longitudinal observational study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011 Oct; 25(10): 1187-93.
71. Knowles L, Nadeem N, Chowiecnyk PJ. Do anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  biologics affect subclinical measures of atherosclerosis and arteriosclerosis? A systematic review. Vol. 86, *British Journal of Clinical Pharmacology* Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 837-51.
72. Eder L, Joshi AA, Dey AK, et al. Association of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment With Reduced Indices of Subclinical Atherosclerosis in Patients With Psoriatic Disease. *Arthritis and Rheumatology* 2018 Mar 1; 70(3): 408-16.
73. Wegner J, Karbach S, Drosos I, et al. TNF- $\alpha$  blockade may lead to improvement of vascular function in psoriasis patients. *Exp Dermatol* 2022 Feb; 31(2): 237-41.
74. Avgerinou G, Tousoulis D, Siasos G, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha treatment with adalimumab improves significantly endothelial function and decreases inflammatory process in patients with chronic psoriasis.

- International Journal of Cardiology 2011 Sep 15; 151(3): 382-3.
75. Pelletier F, Garnache-Ottou F, Biichlé S, et al. Effects of anti-TNF- $\alpha$  agents on circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles in psoriasis. Vol. 23, *Experimental Dermatology* 2014. p. 924-5.
  76. Holzer G, Hoke M, Sabeti-Sandor S, et al. Disparate effects of adalimumab and fumaric acid esters on cardiovascular risk factors in psoriasis patients: results from a prospective, randomized, observer-blinded head-to-head trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2021 Feb 1; 35(2): 441-9.
  77. Mehta NN, Shin DB, Joshi AA, et al. Effect of 2 psoriasis treatments on vascular inflammation and novel inflammatory cardiovascular biomarkers: A randomized placebo-controlled trial. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2018 Jun 1; 11(6).
  78. González-Cantero A, Ortega-Quijano D, Álvarez-Díaz N, et al. Impact of Biological Agents on Imaging and Biomarkers of Cardiovascular Disease in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Journal of Investigative Dermatology* 2021 Oct 1; 141(10): 2402-11.
  79. Hayek SS, Neuman R, Kavtaradze N, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism with etanercept improves endothelial progenitor cell counts in patients with psoriasis: etanercept, vascular function and endothelial progenitor cells in psoriasis. *International journal of cardiology* 2015 Mar 1; 182: 387-9.
  80. Gelfand JM, Shin DB, Duffin KC, et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Secukinumab on Aortic Vascular Inflammation in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (VIP-S). *Journal of Investigative Dermatology* 2020 Sep 1; 140(9): 1784-93.e2.
  81. von Stebut E, Reich K, Thaçi D, et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *Journal of Investigative Dermatology* 2019 May 1; 139(5): 1054-62.
  82. Kim BS, Lee WK, Pak K, et al. Ustekinumab treatment is associated with decreased systemic and vascular inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis: Feasibility study using 18 F-fluorodeoxyglucose PET/CT. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019 May 1; 80(5): 1322-31.
  83. Ho JC, Lee CH, Lin SH. No significant reduction of circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles in patients with psoriasis successfully treated with anti-IL12/23. *BioMed Research International*. 2016; 2016.
  84. Langley RG, Papp K, Gottlieb AB, et al. Safety results from a pooled analysis of randomized, controlled phase II and III clinical trials and interim data from an open-label extension trial of the interleukin-12/23 monoclonal antibody, briakinumab, in moderate to severe psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2013 Oct; 27(10): 1252-61.
  85. Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2013 May; 27(5): 622-7.
  86. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: Final results from 5 years of follow-up. *British Journal of Dermatology* 2013 Apr; 168(4): 844-54.
  87. Lee MP, Desai RJ, Jin Y, Brill G, Ogdie A, Kim SC. Association of Ustekinumab vs TNF Inhibitor Therapy with Risk of Atrial Fibrillation and Cardiovascular Events in Patients with Psoriasis or Psoriatic Arthritis. *JAMA Dermatology* 2019 Jun 1; 155(6): 700-7.
  88. Ryan C, Craig Leonardi BcL, Krueger JG, et al. Association Between Biologic Therapies for Chronic Plaque Psoriasis and Cardiovascular Events A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
  89. Boehncke S, Fichtlscherer S, Salgo R, et al. Systemic therapy of plaque-type psoriasis ameliorates endothelial cell function: Results of a prospective longitudinal pilot trial. Vol. 303, *Archives of Dermatological Research* 2011. p. 381-8.
  90. Prodanowich S, Ma F, Tayler K, Pezon C, Fasihi T, Kirsner R. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2005 Feb; 52(2): 262-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962204016457>
  91. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nation wide cohort. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2015 Jun 1; 29(6): 1128-34.





# Αποσυνταγογράφηση αντιυπερτασικών φαρμάκων: σε ποιους, πότε και πώς;

**Η. Σανίδας**  
**Ε. Μιχαλάκη**  
**Β. Χαρατσάρης**  
**Δ. Παπαδόπουλος**

**Π. Ντινοπούλου**  
**Ι. Βασιλειάδης**  
**Ό. Κούρτη**  
**Κ. Θωμόπουλος**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αποσυνταγογράφηση (deprescribing) αποτελεί διαδικασία αποκλιμάκωσης ή διακοπής της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής με στόχο τη μείωση των παρενεργειών από την πολυφαρμακία, τη μείωση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων, την αύξηση της συμμόρφωσης και, ενδεχομένως, τη μείωση του κόστους της λαμβανόμενης θεραπείας. Μπορεί να είναι μόνιμη ή προσωρινή, γεγονός που καθορίζεται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς, τον καρδιαγγειακό του κίνδυνο, το ιστορικό παρενεργειών και τον κίνδυνο επικείμενων κλινικά σημαντικών ανεπιθύμητων εκδηλώσεων. Η επιλογή της είναι το ίδιο σημαντική με αυτή της συνταγογράφησης και θα πρέπει να γίνεται μετά από ενημέρωση του ασθενούς ή των οικείων του, εφόσον χρειάζεται. Πολλές φορές η αποσυνταγογράφηση οφείλει να γίνεται βαθμιαία και ο έλεγχος των τιμών της αρτηριακής πίεσης είναι απαραίτητος σε κάθε βήμα αποκλιμάκωσης. Αν και προς το παρόν δεν έχει πρωτεύουσα θέση στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της υπέρτασης, αυτό δεν σημαίνει ότι δεν πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε διαφορετικές κλινικές καταστάσεις και κατά περίπτωση, ώστε να αποβεί ωφέλιμη και ασφαλής για τους ασθενείς.

**Λέξεις-κλειδιά:** αποσυνταγογράφηση, αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακός κίνδυνος, ηλικιωμένοι, ευάλωτος υπερτασικός

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως αποσυνταγογράφηση (deprescribing) της αντιυπερτασικής θεραπείας ορίζεται η διαδικασία αποκλιμάκωσης ή διακοπής της αγωγής, που γίνεται υπό την επίβλεψη του θεράποντος ιατρού με στόχο τη μείωση της πολυφαρμακίας, τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών και την αποφυγή αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων<sup>1</sup>. Σημαντικά στοιχεία που τη διαφοροποιούν από τη μη συμμόρφωση στη θεραπεία ή από τη διακοπή κάποιας ευεργετικής θεραπείας είναι ότι πρόκειται για επιβλεπόμενη διαδικασία και αφορά σε φάρμακα τα οποία θεωρούνται μη ενδεικνύμενα και άρα δυνητικά επιβλαβή<sup>2</sup>.

Στο πλαίσιο της αντιυπερτασικής θεραπείας, επιβλαβή μπορεί να θεωρηθούν φάρμακα που σε ορι-

σμένους ασθενείς αυξάνουν τον κίνδυνο παρενεργειών, όπως για παράδειγμα οι πτώσεις εξ ιδίου ύψους με ενδεχόμενο κατάγμα, η συγκοπή ή η οξεία νεφρική βλάβη. Οι παρενέργειες αυτές σε κάποιους ασθενείς υποσκελίζουν τα ενδεχόμενα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας (π.χ. πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων)<sup>3</sup>. Στην τελευταία λοιπόν περίπτωση, η αποσυνταγογράφηση θα μπορούσε να θεωρηθεί ωφέλιμη για τον ασθενή εφόσον έχει ως σκοπό την πρόληψη κάποιας κλινικά σημαντικής παρενέργειας. Ένα άλλο παράδειγμα της αποσυνταγογράφησης είναι όταν ένα φάρμακο δεν προσφέρει κλινικό όφελος, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα τελικού σταδίου. Σε αμφότερες τις παραπάνω καταστάσεις, οι θεράποντες ιατροί καλούνται να εκτιμήσουν τη σχέση κό-

Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό

✉ **Αλληλογραφία:** Ηλίας Σανίδας • Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό • Αγίου Θωμά 17 • Τ.Κ. 11527, Αθήνα • E-mail: easanidas@yahoo.gr

στους/οφέλους της φαρμακευτικής αγωγής, τα χρονικά περιθώρια που υπάρχουν για να συμβεί κάποια σημαντική παρενέργεια ή να προληφθεί ένα καρδιαγγειακό σύμβαμα και να αποφασίσουν αν θα πρέπει να αποσυνταγογραφήσουν ή όχι.

### Εκτίμηση της σχέσης κόστους/οφέλους

Η εκτίμηση της σχέσης κόστους/οφέλους μιας φαρμακευτικής αγωγής γίνεται με βάση τα δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες μείωσης της αρτηριακής πίεσης ή των μετα-αναλύσεών τους, που συμπεριλαμβάνουν υπερτασικούς ασθενείς<sup>3,4</sup>. Συνήθως, οι μελέτες αυτές στρατολογούν ασθενείς μέσης ηλικίας σε καλή εν γένει κλινική κατάσταση με καλά ελεγχόμενες συννοσηρότητες, που έχουν λιγότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν κάποια κλινικά σημαντική παρενέργεια. Σαφέστατα, όταν περισσότερο ηλικιωμένοι ασθενείς στρατολογούνται στο πλαίσιο κάποιας κλινικής μελέτης, υπάρχει η μέριμνα από τους ερευνητές να είναι σε καλή κλινική κατάσταση χωρίς ευαλωτότητα, χωρίς μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης ή σημαντική γνωσιακή δυσλειτουργία. Έχει όντως αποδειχθεί ότι οι ασθενείς αυτοί σε σχέση με τους ασθενείς στην κοινότητα έχουν λιγότερες παρενέργειες από τη φαρμακευτική αγωγή και άρα ο κλινικός ιατρός στην καθημερινή κλινική πράξη καλείται να διαχειριστεί πολύ μεγαλύτερο αριθμό παρενεργειών σε σχέση με τον ερευνητή<sup>5</sup>. Παρά την επιδημιολογική διαφοροποίηση μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών και του πραγματικού κόσμου, οι περισσότεροι θεράποντες ιατροί υποτιμούν τις παρενέργειες των φαρμάκων και επιμένουν να καθοδηγούν την αντιυπερτασική θεραπεία με βάση τα ευεργετικά αποτελέσματα των κλινικών μελετών. Η πρακτική αυτή ορίζει μια άλλη διάσταση ιατρικής αδράνειας ή ιατρικού μιθριδατισμού στη διαδικασία συνέχισης της χορήγησης κάποιας αντιυπερτασικής αγωγής με υψηλό δείκτη παρενεργειών, που ίσως η αποσυνταγογράφηση θα μπορούσε να θεραπεύσει.

### Πότε η αποσυνταγογράφηση θα πρέπει να θεωρείται η σωστή επιλογή;

Η αποσυνταγογράφηση εκτός από τη διακοπή, υπό επίβλεψη, κάποιας φαρμακευτικής αγωγής, περιλαμβάνει την αποκλιμάκωση της δόσης, πάντα με στόχο τη μείωση των παρενεργειών. Επίσης, η αποσυνταγογράφηση ενδέχεται να είναι προσωρινή σε ορισμένους ασθενείς, όπως ασθενείς με

οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο ή οξεία νεφρική βλάβη, ηλικιωμένους ασθενείς που έχουν εμφανίσει μια κλινικά σημαντική παρενέργεια, έγκυες γυναίκες<sup>6</sup> και ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε κάποια χειρουργική επέμβαση όπου αναμένεται, διεγχειρητικά, σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης<sup>7</sup>. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις η ενδεχόμενη επανέναρξη της φαρμακευτικής αγωγής οφείλει να γίνεται με προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης. Ίσως σε ηλικιωμένους, ευάλωτους ασθενείς, με ιστορικό παρενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία, η απόφαση για επανέναρξη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εικόνα υπό το καθεστώς της αποσυνταγογράφησης και τα επίπεδα της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης.

Η αποσυνταγογράφηση μπορεί να γίνει σε ασθενείς οποιασδήποτε ηλικίας, ακόμη και χωρίς σημαντικές συννοσηρότητες, όπου η αντιυπερτασική αγωγή συνοδεύεται από παρενέργειες. Στην περίπτωση αυτή, προσεκτική εκτίμηση της αρτηριακής πίεσης, ιδανικά με 24ωρη καταγραφή, θα πρέπει να καθοδηγήσει την επανέναρξη νέας θεραπείας, ενδεχομένως με μικρότερης θεραπευτικής ισχύος σκευάσματα ή με αλλαγή της κατηγορίας των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Ο έλεγχος της υπέρτασης είναι βασική παράμετρος προς αποφυγή μελλοντικών επεισοδίων όταν έχει γίνει διακοπή της αγωγής λόγω παρενεργειών<sup>8</sup>. Ένα παράδειγμα «εποχικής» αποσυνταγογράφησης αφορά σε ασθενείς που στην αρχή του θέρους εμφανίζουν αρκετά μειωμένα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και έχουν συμπτώματα, όπως κεφαλαλγία, αδυναμία, κόπωση, ζάλη και αστάθεια. Έχει αποδειχθεί η εποχική μεταβλητότητα στην αρτηριακή πίεση, ενώ για κάθε βαθμό αύξησης της θερμοκρασίας περιβάλλοντος υπάρχει μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 0,3-0,4 mmHg<sup>9,10,11</sup>.

Μια επιπρόσθετη κατηγορία ασθενών με υπέρταση υπό φαρμακευτική αγωγή που η αποσυνταγογράφηση μπορεί να εφαρμοστεί εν μέρει κατευθύνεται από την επιθυμία του ασθενούς να διακόψει τη θεραπεία. Πρόκειται για χαμηλού κινδύνου ασθενείς που έχουν επιτύχει άριστο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης υπό φαρμακευτική αγωγή με μονοθεραπεία και υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και συνήθως είναι νεαροί σε ηλικία. Ως απαραίτητη προϋπόθεση της αποσυνταγογράφησης είναι ο τακτικός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, διότι έχει φανεί ότι το 60% των ασθενών επανέρχεται στη φαρμακευτική αγωγή που ελάμβανε λόγω υποτροπής και αύ-

ξης της αρτηριακής πίεσης στο πρώτο έτος, ποσοστό που αγγίζει το 80% στα δύο έτη<sup>12</sup>.

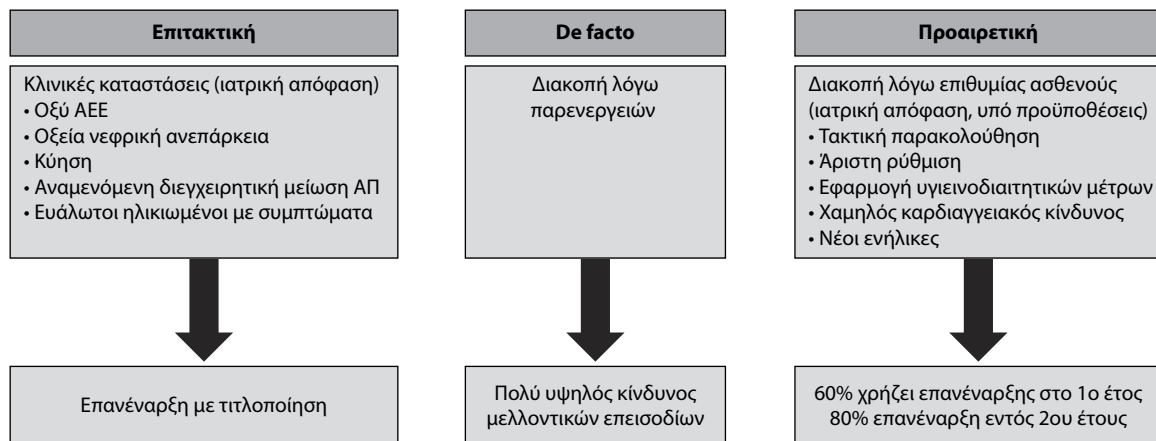
Τέλος, υπάρχουν ασθενείς στην κοινότητα που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία, είναι ευάλωτοι ή νοσηλεύονται σε οίκους ευγηρίας ή έχουν νόσο τελικού σταδίου και ελέγχουν την αρτηριακή τους πίεση σε κλινικά αποδεκτά επίπεδα. Οι ασθενείς αυτοί που δεν έχουν βιώσει κάποια παρενέργεια, έχουν πολύ σημαντική πιθανότητα επικείμενης παρενέργειας από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης<sup>13</sup>. Σε αυτούς τους ασθενείς η αποσυνταγογράφιση φαίνεται να αποτελεί μια κλινική επιλογή που θα πρέπει να λαμβάνεται από τον θεράποντα ιατρό, αφού έχει συζητηθεί με τον πάσχοντα ή το συγγενικό του περιβάλλον.

Στην **Εικόνα 1** περιγράφονται οι διαφορετικές καταστάσεις στις οποίες ο κλινικός ιατρός οφείλει να εκτιμήσει την πιθανότητα αποσυνταγογράφησης σε έναν υπερτασικό ασθενή. Στις επιτακτικές καταστάσεις περιλαμβάνονται ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οξεία νεφρική βλάβη, γυναίκες σε κύηση, επεμβάσεις που συσχετίζονται με σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης (κυρίως λόγω της αναισθησίας και της ανακατανομής υγρών) και ευάλωτοι ασθενείς (κυρίως ηλικιωμένοι) με παρενέργειες επαγόμενες από την αντιυπερτασική θεραπεία, κυρίως λόγω μείωσης της αρτηριακής πίεσης (π.χ. πτώσεις με/ή χωρίς κάταγμα, συμπτωματική υπόταση, συγκοπή). Στις *de facto* καταστάσεις συμπεριλαμβάνονται υπερτασικοί ασθενείς οι οποίοι δεν είναι ευάλωτοι ή ηλικιωμένοι, αλ-

λά παρουσιάζουν παρενέργειες. Μέλημα του ιατρού είναι να αποσυνταγογραφήσει ή να αποκλιμακώσει τη δοσολογία, να παρακολουθήσει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και να αποφασίσει με ποιο θεραπευτικό σχήμα θα επανασυνταγογραφήσει πετυχαίνοντας τον στόχο της αρτηριακής πίεσης, χωρίς παρενέργειες. Ο μη έλεγχος της υπέρτασης και η διατήρηση της αποσυνταγογράφησης εγκυμονεί αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στην τρίτη κατηγορία περιλαμβάνονται υπερτασικοί ασθενείς με άριστη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, που ο ιατρός με βάση τα κλινικά τους χαρακτηριστικά ενδέχεται να αποσυνταγογραφήσει.

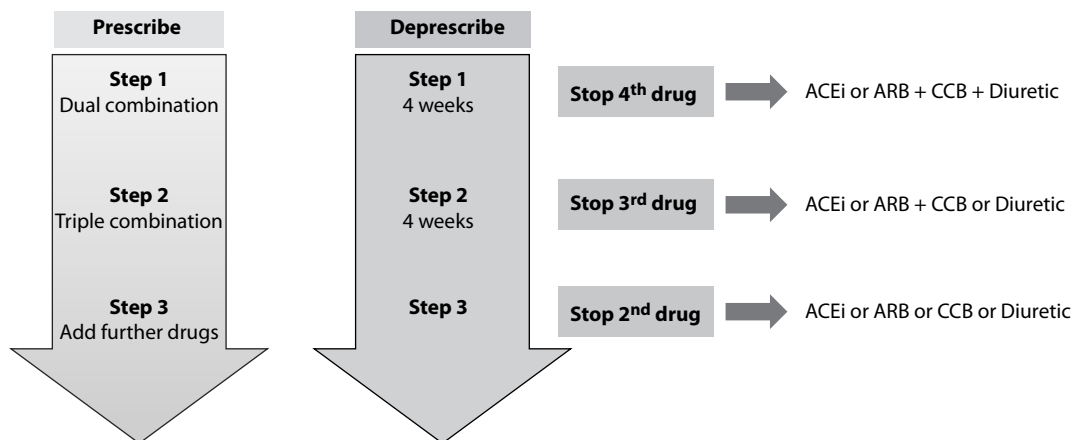
### Πώς πρέπει να γίνεται η αποσυνταγογράφιση;

Σε περιπτώσεις όπου υπάρχει κλινικό συμβάν, όπως οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο ή οξεία νεφρική νόσος, η διαδικασία της αποσυνταγογράφησης εκφυλίζεται σε απλή διακοπή των φαρμάκων και γίνεται από τον θεράποντα ιατρό. Σε περίπτωση σταθερών ασθενών, η διαδικασία της αποσυνταγογράφησης είναι δομημένη και ακολουθεί τον αντίστροφο αλγόριθμο της διαδικασίας συνταγογράφησης. Έτσι, αν ο ασθενής λαμβάνει τέσσερα φάρμακα (εκτιμώντας τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης) η αποσυνταγογράφιση γίνεται σταδιακά αφαιρώντας ένα φάρμακο ανά τέσσερις εβδομάδες, μέχρι τον επιθυμητό στόχο. Αν τα αντιυπερτασικά φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής είναι λιγότερα, τότε η αποσυνταγογράφιση ξεκινά από τα επόμενα στάδια (**Εικόνα 2**).



**Εικόνα 1.** Η αποσυνταγογράφιση στην υπέρταση. Στην Εικόνα δεν συμπεριλαμβάνεται η περίπτωση των πολύ ηλικιωμένων ευάλωτων ασθενών χωρίς ιστορικό ανεπιθύμητων ενεργειών από τη λαμβανόμενη αντιυπερτασική αγωγή, που όμως η κλινική τους κατάσταση τους κατατάσσει μεταξύ αυτών σε υψηλό κίνδυνο παρενεργειών.

Συνοτομογραφίες: ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.



**Εικόνα 2.** Η στρατηγική της αποσυνταγογράφησης σε ασθενείς με σύνθετη ή λιγότερο σύνθετη αντιυπερτασική αγωγή. Συντομογραφίες: ACEi: angiotensin-converting enzyme inhibitors – αναστολείς του μετατροπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ARB: angiotensin II receptor blockers – ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, CCB: calcium channel blockers – ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου.

### Δεδομένα κατά της αποσυνταγογράφησης

Η μελέτη HYVET τυχαιοποίησε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω σε ινδαπαμίδα ή εικονικό φάρμακο, αφού προηγουμένως για δύο μήνες είχε γίνει αποσυνταγογράφηση της φαρμακευτικής τους αγωγής (run-in period)<sup>14</sup>. Αυτοί που έλαβαν το εικονικό φάρμακο και άρα έμειναν σε καθεστώς αποσυνταγογράφησης εντός της μελέτης, είχαν σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας και της συνολικής θνησιμότητας. Σε υπο-ανάλυση της μελέτης HYVET φάνηκε ότι ο δείκτης ευαισθησίας των ασθενών δεν καθόρισε τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αγωγής<sup>15</sup>. Αντιθέτως, υπο-μελέτη της SPRINT σε 1.200 περίπου ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω έδειξε ότι τα θετικά αποτελέσματα της επιθετικής αγωγής στο σύνολο της μελέτης παρέμειναν στατιστικά σημαντικά και σε αυτή την ακραία ηλικιακή ομάδα. Ωστόσο, όταν υπάρχει σημαντική γνωσιακή δυσλειτουργία δεν υπάρχει όφελος στην καρδιαγγειακή πρόγνωση, ενώ ταυτόχρονα αυξάνονται οι παρενέργειες της επιθετικής φαρμακευτικής αγωγής έναντι της συντηρητικής<sup>16</sup>.

Μια μελέτη παρατήρησης από τη βάση δεδομένων της Λομβαρδίας με διάρκεια παρακολούθησης επτά ετών, έδειξε ότι οι ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες και κακή λειτουργική κατάσταση είχαν μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αν και μικρότερη σε σχέση με εκείνους που ήταν σε καλή λειτουργική κατάσταση<sup>17</sup>. Σημαντικό επιπρόσθετο εύρημα της μελέτης αυτής ήταν ότι όσο καλύτερη συμμόρφωση είχαν οι ασθενείς στη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων αυτών σε κακή λειτουργική κατάσταση, τόσο μεγαλύτερο ήταν το όφελος από τη θεραπεία. Εμμέ-

σως, δηλαδή, μπορεί να συνάγεται το συμπέρασμα ότι τα άτομα που δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή λόγω μειωμένης συμμόρφωσης (άτυπη αποσυνταγογράφηση με πρωτοβουλία του ασθενούς) ήταν σε πολύ αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν τη θεραπεία τους.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης του 2023<sup>18</sup>, η αποσυνταγογράφηση αναφέρεται ότι θα πρέπει να εφαρμόζεται σε μια μικρή μόνο ομάδα ασθενών που είναι σε μειωμένη ή αρκετά μειωμένη λειτουργική κατάσταση με τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης υπό αγωγή <120 mmHg. Τέλος, αν και η OPTiMISE έδειξε ότι η αποσυνταγογράφηση δεν έχει δυσμενείς επιδράσεις στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σε βάθος χρόνου τριών μηνών<sup>19</sup>, εντούτοις δευτερογενής ανάλυση προσομοίωσης μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων αυτής της μελέτης έδειξε ότι η αποσυνταγογράφηση σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν έχει ευμενή αποτελέσματα, εφόσον, αν και βελτιώνει την ποιότητα ζωής τους, τους θέτει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>20</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αποσυνταγογράφηση αποτελεί ένα καλό κλινικό εργαλείο χρήσιμο στη θεραπευτική φαρέτρα της υπέρτασης. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται με βάση τη συνολική κλινική κατάσταση του ασθενούς και εξατομικεύοντας τα δυνητικά οφέλη και τις παρενέργειες. Όταν γίνεται αποσυνταγογράφηση, η έννοια του ελέγχου της υπέρτασης δεν αίρεται ενώ η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κρίνεται απαραίτητη.

**SUMMARY**

E. Sanidas, P. Dinopoulou, E. Michalaki, I. Vasileiadis, V. Haratsaris, O. Kourti, D. Papadopoulos, C. Thomopoulos

**Deprescribing antihypertensive agents: To whom, when, and how?**

*Arterial Hypertension* 2024; 33: 110-115.

Deprescribing represents a well-designed clinical process, including the possibility of de-escalation of antihypertensive drug potency or drug withdrawal because of adverse effects. The clinical target of deprescription is the reduction of side effects due to polypharmacy, the minimization of drug-drug interactions, the increase of adherence, and finally, the reduction of the cost of therapeutic regimens. Deprescribing might be permanent or provisional. The latter depends on clinical characteristics, overall cardiovascular risk, history of drug-related side effects, and the future risk of adverse events always related to treatment. The decision to de-prescribe has an important therapeutic role that does not differ from the decision to prescribe in other circumstances. Deprescribing should be gradual, and blood pressure evaluation should not be overlooked. Although deprescribing of antihypertensive drugs has limited indications in the current European Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension, individualized de-prescription should be considered in selected patients to ameliorate clinical outcomes.

Key-words: de-prescription, hypertension, blood pressure, cardiovascular risk, elderly, frailty

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Reeve E, Gnjjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 1254-68.
2. Sheppard JP, Benetos A, Bogaerts J, et al. Strategies for Identifying Patients for Deprescribing of Blood Pressure Medications in Routine Practice: An Evidence Review. *Curr Hypertens Rep* 2024; 26: 225-36.
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2285-95.
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events – meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34: 1451-63.
5. Hanlon P, Corcoran N, Rughani G, et al. Observed and expected serious adverse event rates in randomised clinical trials for hypertension: an observational study comparing trials that do and do not focus on older people. *Lancet Healthy Longev* 2021; 2: e398-406.
6. Thomopoulos C, Hitij JB, De Backer T, et al. Management of hypertensive disorders in pregnancy: a Position Statement of the European Society of Hypertension Working Group 'Hypertension in Women'. *J Hypertens* 2024; 42: 1109-32.
7. Koutsaki M, Thomopoulos C, Achimastos A, et al. Perioperative SBP changes during orthopedic surgery in the elderly: clinical implications. *J Hypertens* 2019; 37: 1705-13.
8. Hirakawa Y, Arima H, Webster R, et al. Risks associated with permanent discontinuation of blood pressure-lowering medications in patients with type 2 diabetes. *J Hypertens* 2016; 34: 781-7.
9. Wang Q, Li C, Guo Y, et al. Environmental ambient temperature and blood pressure in adults: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2017; 575: 276-86.
10. Näyhä S. Cold and the risk of cardiovascular diseases. A review. *Int J Circumpolar Health* 2002; 61: 373-80.
11. Kollias A, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, Ntineri A, Anagnostopoulos I, Stergiou GS. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2020; 38: 791-8.
12. van der Wardt V, Harrison JK, Welsh T, Conroy S, Gladman J. Withdrawal of antihypertensive medication: a systematic review. *J Hypertens* 2017; 35: 1742-9.
13. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 989-95.
14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
15. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015; 13: 78.
16. Pajewski NM, Berlowitz DR, Bress AP, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control in Adults 80 Years or Older: A Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc* 2020; 68: 496-504.
17. Rea F, Cantarutti A, Merlino L, Ungar A, Corrao G, Mancia G. Antihypertensive Treatment in Elderly Frail Patients: Evidence From a Large Italian Database. *Hypertension* 2020; 76: 442-9.
18. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41: 1874-2071.
19. Sheppard JP, Burt J, Lown M, et al. OPTIMISE Investi-

gators. Effect of Antihypertensive Medication Reduction vs Usual Care on Short-term Blood Pressure Control in Patients With Hypertension Aged 80 Years and Older: The OPTIMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 323: 2039-51.

20. Jowett S, Kodabuckus S, Ford GA, et al. OPTiMISE investigators. Cost-Effectiveness of Antihypertensive Deprescribing in Primary Care: a Markov Modelling Study Using Data From the OPTiMISE Trial. *Hypertension* 2022; 79: 1122-31.

## \*Καθοριστικοί παράγοντες ανομοιογένειας του πάχους έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων σε ασθενείς με υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

**A. Κορνιανού**  
**B. Ντουσόπουλος**  
**I. Μπουντζώνα**  
**A. Θεοδοσιάδη**  
**Γ. Στεργίου**

**A. Μέντη**  
**K. Κυριακούλης**  
**A. Δεστούνης**  
**B. Κυτίνογ**  
**A. Κόλλιας**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) και η παρουσία αθηρωματικής πλάκας καρωτίδων σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ωστόσο, η συσχέτιση της ανομοιογένειας του IMT με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν έχει μελετηθεί. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθούν οι παράγοντες που σχετίζονται με την ανομοιογένεια [τυπική απόκλιση (SD)] του IMT των κοινών καρωτίδων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και υπέρταση. Ενήλικες με ΣΔ2 και υπέρταση αξιολογήθηκαν με i) 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), ii) υπερηχογραφικό προσδιορισμό IMT, SD του IMT (αυτόματο λογισμικό) και δείκτη αθηρωμάτωσης [Carotid Plaque Score (CPS)] των καρωτίδων, και iii) υπολογισμό δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI). Αναλύθηκαν δεδομένα 95 συμμετεχόντων [ηλικία 66,3±8,9 έτη, 64% άνδρες, δείκτης μάζας σώματος 30,8±4,8 kg/m<sup>2</sup>, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη 6,6±0,8%, 24ωρη ΑΠ (συστολική/διαστολική) 123±12,8/69,4±7,3 mmHg, IMT 0,83±0,16 mm, SD IMT 0,07±0,03 mm, CPS 5,5±4,8 mm]. Η SD IMT συσχετίστηκε με το IMT (r=0,49, p<0,001), τη νυχτερινή συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) (r=0,21, p<0,05), τη σταθμισμένη SD της 24ωρης ΣΑΠ (r=0,26, p<0,05), το CPS (r=0,30, p<0,01) και το LVMI (r=0,39, p<0,001). Σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις παλινδρόμησης με ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, νυχτερινή ΣΑΠ, σταθμισμένη SD της 24ωρης ΣΑΠ, αριθμό μετρήσεων του IMT και το IMT, η SD IMT καθορίστηκε από την τιμή του IMT (β=0,08, p<0,001) και από τη σταθμισμένη SD της 24ωρης ΣΑΠ (β=0,003, p<0,05). Συνεπώς, η μεταβλητότητα του IMT της κοινής καρωτίδας σε ασθενείς με ΣΔ2 και υπέρταση καθορίζεται από το IMT και τη μεταβλητότητα της 24ωρης ΣΑΠ, και συσχετίζεται με τον βαθμό αθηρωμάτωσης της καρωτίδας και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

**Λέξεις-κλειδιά:** αθηρωμάτωση καρωτίδων, ανώμαλη παρυφή έσω-μέσου χιτώνα, καρδιαγγειακός κίνδυνος, πάχυνση έσω-μέσου χιτώνα, υπερηχογράφημα καρωτίδων

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σύγχρονη θεραπευτική στρατηγική διαχείρισης των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου βασίζεται στη σχολαστική εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η πρόωμη ανίχνευση της

ασυμπτωματικής αθηρωματικής βλάβης είναι σημαντική για την έγκαιρη και επιθετική εφαρμογή μέτρων πρωτογενούς πρόληψης και μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες η εύρεση καρωτι-

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

Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Αναστάσιος Κόλλιας, Καθηγητής Παθολογίας • Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών • ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα • Τηλ.: +30 2107763117, Fax: +30 2107719981 • E-mail: taskollias@gmail.com

δικής αθηρωματικής βλάβης σε υπερτασικούς ασθενείς επανακατηγοριοποιεί τους ασθενείς χαμηλού-μέσου καρδιαγγειακού κινδύνου σε υψηλού ή πολύ υψηλού<sup>1</sup>. Το υπερηχογράφημα των καρωτίδων αποτελεί μια ανώδυνη, απλή και ευρέως διαθέσιμη εξέταση που επιτρέπει την ανίχνευση αθηρωματικής πλάκας και/ή πάχυνσης του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) των καρωτίδων, τα οποία προβλέπουν την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>2,3</sup>. Πρόσφατη μετα-ανάλυση σε 100.667 ασθενείς έδειξε ότι η εφαρμογή κατάλληλων παρεμβάσεων (υγιεινοδιαητητικά μέτρα και λήψη φαρμακευτικής αγωγής για ρύθμιση παραγόντων κινδύνου) αποτρέπει την εξέλιξη της καρωτιδικής βλάβης και μειώνει την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>4</sup>.

Η αξιολόγηση του IMT είναι σήμερα εφικτή με χρήση λογισμικών αυτόματου υπολογισμού (μέσος όρος πολλαπλών μετρήσεων) που επιτρέπουν όχι μόνο την αξιολόγηση της μέσης τιμής αλλά και της ανομοιογένειας [τυπική απόκλιση (SD)] των μετρήσεων προσδιορισμού του πάχους (SD IMT) (**Εικόνα 1**). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο υπολογισμός του IMT μαζί με τον προσδιορισμό της SD IMT των καρωτίδων ως επιπρόσθετο δείκτη αξιολόγησης της καρωτιδικής βλάβης, μπορεί να αναδειξουν αγγειακή βλάβη σε πρώιμο στάδιο<sup>5-7</sup>. Μελέτη στην οποία συμπεριελήφθησαν 185 άτομα έδειξε ότι η SD IMT μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματικός δείκτης για την κατηγοριοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών αφού σχετίζεται συχνότερα με εκτεταμένη καρωτιδική βλάβη<sup>8</sup>. Τα δεδομένα για τους καθοριστικούς παράγοντες και τη συσχέτιση της SD IMT με τα καρδιαγγειακά συμβαμάτα είναι περιορισμένα και ο ρόλος της SD IMT στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου δεν έχει μελετηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθούν οι παράγοντες που σχετίζονται με την SD IMT των κοινών καρωτίδων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και υπέρταση. Ο πληθυσμός αυτός αποτελείται από ασθενείς που εμφανίζουν 2 έως 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωματικών βλαβών σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό<sup>9</sup>.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πρόκειται για συγχρονική μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθησαν ενήλικες ασθενείς με διάγνωση ΣΔ2 και υπέρτασης οι οποίοι ελάμβαναν σταθερή αντιδιαβητική και αντιυπερτασική θεραπεία για διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων. Οι συμμετέ-

χοντες υποβλήθηκαν σε σωματομετρικές μετρήσεις και σε εργαστηριακές εξετάσεις από λήψη περιφερικού αίματος [ολική χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, γλυκόζη και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)].

Έγιναν μετρήσεις αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στο ιατρείο (1 επίσκεψη, τριπλές μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 λεπτού, μετά από 5 λεπτά ανάπαυσης σε καθιστή θέση, με αυτόματο πιστοποιημένο πιεσόμετρο βραχίονα με κατάλληλη περιχειρίδα, Micro-life WatchBP Office), ενώ οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν και σε 24ωρη καταγραφή ΑΠ (συνηθισμένη καθημερινή ημέρα, μετρήσεις ανά 20 λεπτά επί 24 ώρες με αυτόματο πιστοποιημένο πιεσόμετρο βραχίονα με κατάλληλη περιχειρίδα Micro-life WatchBPO3).

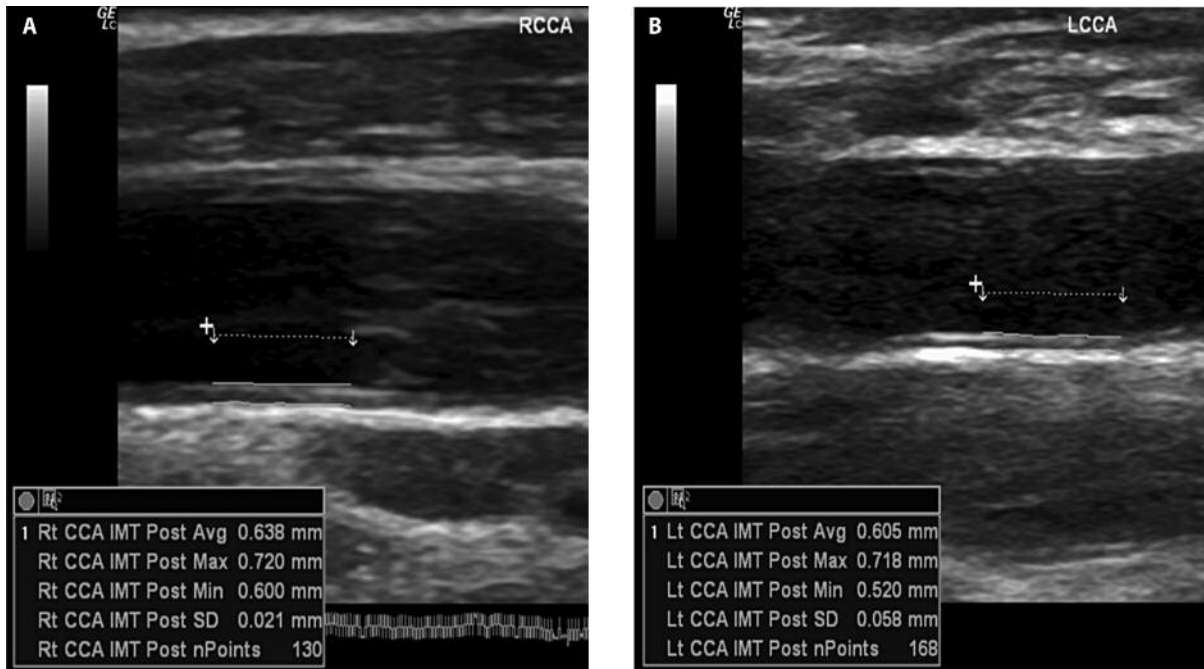
Για την αξιολόγηση ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα καρωτίδων για τον προσδιορισμό του IMT, της SD IMT και του δείκτη αθηρωμάτωσης [Carotid Plaque Score (CPS)]<sup>10</sup> καθώς και σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς για την αξιολόγηση του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI).

Συγκεκριμένα ο κάθε ασθενής τοποθετήθηκε σε ύπτια θέση σε σκοτεινό δωμάτιο και ελήφθησαν εγκάρσιες και επιμήκεις τομές δεξιάς και αριστερής κοινής καρωτίδας, καρωτιδικού βολβού και έσω καρωτίδας με τη χρήση μηχανήματος υπερήχων (Logic C5 Premium, GE). Για τον προσδιορισμό της τιμής του IMT της κοινής καρωτίδας έγινε μέτρηση στην περιοχή του άπω τοιχώματος σε απόσταση 1 cm εγγύς του βολβού, σε σημείο ελεύθερο πλάκας. Χρησιμοποιήθηκε λογισμικό που διενεργεί πολλαπλές αυτόματες μετρήσεις και επιτρέπει τον αυτόματο υπολογισμό του μέσου όρου καθώς και της SD (**Εικόνα 1**). Η αθηρωματική πλάκα ορίστηκε ως αύξηση IMT  $\geq 1,5$  mm ή προβολή IMT  $\geq 50\%$  του γειτονικού IMT<sup>11,12</sup>. Το CPS υπολογίστηκε ως το άθροισμα του μέγιστου ύψους όλων των πλακών σε κοινή καρωτίδα, βολβό και έσω καρωτίδα άμφω.

Ως δείκτες μεταβλητότητας και αστάθειας της ΑΠ της 24ωρης καταγραφής και του IMT εξετάστηκε η SD υπολογιζόμενη ως η τετραγωνική ρίζα της διακύμανσης των μετρήσεων. Για τη μεταβλητότητα της 24ωρης ΑΠ υπολογίστηκε ο σταθμισμένος δείκτης SD ως προς τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας ανά άτομο<sup>13</sup>.

Το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε έγκριση από το επιστημονικό συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος «Η Σωτηρία». Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τους στόχους και τη





**Εικόνα 1.** Προσδιορισμός πάχους έσω-μέσον χιτώνα (IMT) και μεταβλητότητας έσω-μέσον χιτώνα (SD IMT) σε άπω τοίχωμα δεξιάς κοινής καρωτίδας (A) και αριστερής κοινής καρωτίδας (B) με τη χρήση λογισμικού αντόματου υπολογισμού (Δεδομένα από το αρχείο υπερήχων του Κέντρου Υπέρτασης STRIDE-7, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Η Σωτηρία»).

διαδικασία της μελέτης και υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η περιμέτρος βραχίονα >42 cm, η κακοήθης και η δευτεροπαθής υπέρταση, η νεφρική νόσος, το νεφρωσικό σύνδρομο και οποιοδήποτε οξύ νόσημα.

### Στατιστική ανάλυση

Η κανονική κατανομή των μεταβλητών αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών με κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε το t-test και για τις μη κανονικές ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney. Για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία chi-τετράγωνο. Όλες οι συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή ± SD και οι κατηγορικές ως ποσοστά. Για την αξιολόγηση των συσχετίσεων μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης Pearson και Spearman για αυτές που κατανέμονται κανονικά ή δεν κατανέμονται κανονικά αντίστοιχα. Πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική γραμμική παλινδρόμηση με ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, το φύλο, τη νυχτερινή ΣΑΠ, τη σταθμισμένη SD της 24ωρης ΣΑΠ, τον αριθμό μετρήσεων του IMT και το IMT με σκοπό

να προσδιοριστούν οι ανεξάρτητοι καθοριστικοί παράγοντες της SD IMT. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το P-value <0,05. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού SPSS Statistics 25.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

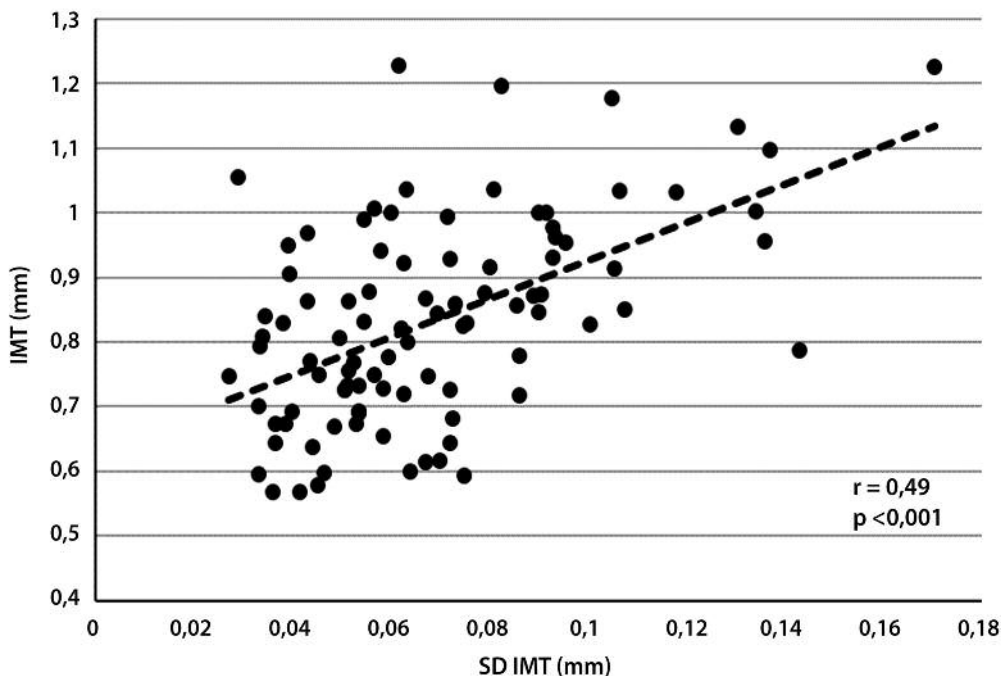
95 άτομα με πλήρη δεδομένα συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Από τους συμμετέχοντες, 61 (64%) ήταν άνδρες, με μέση ηλικία  $66,3 \pm 8,9$  έτη (δείκτης μάζας σώματος  $30,8 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>, HbA1c  $6,6 \pm 0,8\%$ , LDL χοληστερόλη  $91 \pm 33$  mg/dl). Η μέση τιμή συστολικής/διαστολικής ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή ήταν  $123 \pm 12,8/69,4 \pm 7,3$  mmHg ( $127 \pm 12,9/72 \pm 7,7$  mmHg ημέρας και  $115 \pm 13,9/63 \pm 7,1$  mmHg νύχτας). Η μέση τιμή του IMT ήταν  $0,83 \pm 0,16$  mm, της SD IMT  $0,07 \pm 0,03$  mm, του CPS  $5,5 \pm 4,8$  mm και του LVMI  $85,6 \pm 13,1$  g/m<sup>2</sup>.

Οι κύριες συσχετίσεις του IMT και της SD IMT φαίνονται στον Πίνακα 1 και Εικόνα 2.

Σε μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης (ανεξάρτητες μεταβλητές: ηλικία, φύλο, νυχτερινή ΣΑΠ, σταθμισμένη SD της 24ωρης ΣΑΠ, αριθμός μετρήσεων του IMT και IMT), η SD IMT καθορίστηκε από το IMT ( $\beta=0,08$ ,  $p<0,001$ ) και τη σταθμισμένη SD της 24ωρης ΣΑΠ ( $\beta=0,003$ ,  $p<0,05$ ).

**Πίνακας 1.** Συσχετίσεις πάχους έσω-μέσου χιτώνα (IMT) των καρωτίδων και της ανομοιογένειάς του (SD).

	IMT	SD IMT
IMT	–	0,49**
Νυχτερινή συστολική αρτηριακή πίεση	0,21**	0,21*
Σταθμισμένη τυπική απόκλιση της 24ωρης συστολικής αρτηριακής πίεσης	0,12**	0,26*
Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας	0,02	0,39**
Δείκτης αθηρωμάτωσης	0,38**	0,30**

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ **Εικόνα 2.** Συσχέτιση πάχους έσω-μέσου χιτώνα (IMT) των καρωτίδων και της ανομοιογένειάς του (SD).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη συμπεριέλαβε δείγμα ενηλίκων ασθενών με ΣΔ2 και υπέρταση, δηλαδή ασθενείς υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Τα κύρια ευρήματα της μελέτης ήταν η ανάδειξη συσχέτισης μεταξύ της SD IMT και: (i) της ΣΑΠ (νυχτερινή ΣΑΠ και σταθμισμένη SD της 24ωρης ΣΑΠ), (ii) των δεικτών ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων (CPS, IMT, LVMI).

Η συσχέτιση που ανευρέθηκε μεταξύ της SD IMT με τη σταθμισμένη SD της 24ωρης ΣΑΠ και τη νυχτερινή ΣΑΠ πιθανώς εξηγείται από μηχανικά αίτια, καθώς η SD της ΑΠ επιδρά βλαπτικά στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, οδηγώντας σε φλεγμονώδη απόκριση, εναπόθεση λιπιδίων και δημιουργία αθηροσκληρυντικών αλλοιώσεων<sup>14</sup>. Εκτός

της ΑΠ, δεδομένα από άλλες μελέτες έδειξαν ότι η SD IMT σχετίζεται και με άλλα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά. Μελέτη που συμπεριέλαβε 185 ασθενείς χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (42% διαβητικοί, 30% υπερτασικοί ασθενείς) ανέδειξε συσχέτιση της SD IMT με την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη ΣΑΠ, την ολική και την HDL χοληστερόλη<sup>8</sup>. Η συσχέτιση αυτή της ΣΑΠ, του καπνίσματος και της χοληστερόλης με την SD IMT ήταν ισχυρότερη από τη συσχέτιση του IMT με τους ίδιους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>8</sup>. Δεδομένα από μελέτη σε 44 συμμετέχοντες υψηλού κινδύνου και 49 χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπου αξιολογήθηκε το IMT και η SD IMT, ανέδειξαν ότι οι τιμές της SD IMT ήταν υψηλότερες στους ασθενείς υψηλού κινδύνου έναντι της

ομάδας ελέγχου, παρά το γεγονός ότι το IMT ήταν παρόμοιο στις 2 ομάδες<sup>5</sup>. Αντίστοιχα αποτελέσματα προέκυψαν και από μελέτη σε 61 υπερτασικούς ασθενείς και 51 υγιείς συμμετέχοντες, όπου φάνηκε ότι η SD IMT ήταν υψηλότερη στους υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογικό IMT συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου<sup>15</sup>. Τα πρώιμα αυτά δεδομένα πιθανώς υποδεικνύουν ότι η SD IMT αποτελεί ενδεχομένως πιο ευαίσθητο δείκτη στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου έναντι του IMT<sup>8,16</sup>. Παρ'όλο που το IMT συνδέεται σημαντικά με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, η ύπαρξή του ενδέχεται να μην οφείλεται πάντα σε αθηροσκληρωτικές διαδικασίες<sup>16</sup>. Ο Homma και συν.<sup>16</sup> έδειξαν ότι η αύξηση του IMT σε περιοχές χωρίς πλάκες δεν υποδηλώνει απαραίτητα αθηροσκληρωτικές αλλαγές και αντικατοπτρίζει τη φυσιολογική διαδικασία γήρανσης του ενδοθηλίου. Η συσχέτιση της SD IMT με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων έχει αναδειχθεί και σε άλλες μελέτες, όπου σε άτομα με υψηλή SD IMT ο επιπολασμός των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων καρωτίδων ήταν 11 φορές υψηλότερος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου<sup>8</sup>.

Η συσχέτιση της SD IMT με τους άλλους δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων έχει αξιολογηθεί στο πλαίσιο συγχρονικών μελετών, χωρίς όμως να υπάρχουν προς το παρόν δεδομένα από προοπτικές μελέτες για τη χρησιμότητα της αξιολόγησης της SD IMT στην πρόβλεψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Παρόλα αυτά, η SD IMT φάνηκε ότι είχε καλύτερη ικανότητα αναγνώρισης στεφανιαίας νόσου (AUC 0,80) συγκριτικά με το IMT (AUC 0,66) και τη μέγιστη τιμή του IMT (AUC 0,71) σε μελέτη 83 συμμετεχόντων (46 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και 37 συμμετέχοντες ως ομάδα ελέγχου)<sup>7</sup>.

Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης σε ασθενείς με ΣΔ2 και υπέρταση, αναδεικνύουν τη σημασία αξιολόγησης της SD IMT στην έγκαιρη διάγνωση ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων και κατά συνέπεια στην καλύτερη αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου του ασθενούς. Λαμβάνοντας υπ'όψιν το χαμηλό κόστος και την ευκολία πραγματοποίησης της υπερηχογραφικής μελέτης, ο καθορισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω του υπερήχου καρωτίδων θα βοηθήσει στην πρωτογενή πρόληψη μέσω της στοχευμένης θεραπευτικής στρατηγικής. Περισσότερα δεδομένα απαιτούνται από κατάλληλα σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες για να αναδειχθεί η σχέση της SD IMT με καρδιαγγειακά συμβαμάτα τόσο σε ασθενείς με ΣΔ2 και υπέρταση, όσο και στον γενικό πληθυσμό. Είναι σημαντική η εύρεση δεδο-

μένων από μελέτες παρέμβασης ώστε να αξιολογηθεί η χρησιμότητα έγκαιρης έναρξης θεραπείας για τη ρύθμιση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα με αυξημένη SD IMT. Η ανάλυση των παραπάνω ερωτημάτων επικεντρώνεται στην αξιολόγηση της πιθανής ανεξάρτητης προγνωστικής αξίας της μέτρησης της SD IMT. Ταυτόχρονα, υποδεικνύεται η ανάγκη για επιπλέον δεδομένα που θα καθορίσουν τον ακριβή τρόπο μέτρησης της SD IMT, καθώς και την πιθανή ανάγκη για επιπλέον δείκτες για την αξιολόγηση της ανομοιογένειας της παρυφής των τοιχωμάτων των καρωτίδων.

## ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Τα δεδομένα της μελέτης θα πρέπει να ερμηνευθούν λαμβάνοντας υπ'όψιν το γεγονός ότι έχει πραγματοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών. Επίσης, ο σχεδιασμός της παρούσας μελέτης είναι συγχρονικός και δεν επιτρέπει προγνωστικές ερμηνείες. Επιπλέον, το δείγμα προέρχεται από ένα μόνο ερευνητικό κέντρο, συνεπώς η γενίκευση των αποτελεσμάτων σε επίπεδο πληθυσμού πρέπει να γίνει με προσοχή.

## SUMMARY

A. Komnianou, A. Menti, V. Ntousopoulos, K. Kyriakoulis, I. Bountzona, A. Destounis, A. Theodosiadi, V. Kytinos, G. Stergiou, A. Kollias

### Determinants of carotid intima-media roughness in patients with hypertension and type 2 diabetes

*Arterial Hypertension 2024; 33: 116-121.*

Increased carotid intima-media thickness (IMT) and carotid atherosclerotic plaque are associated with increased cardiovascular (CV) risk. The role of the increased roughness of the carotid intima-media (SD of IMT) in terms of total CV risk has not been investigated. This study investigated the determinants and associations of the SD IMT in patients with type 2 diabetes (DM2) and hypertension. Adults with DM2 and hypertension were evaluated with (i) 24h ambulatory blood pressure (ABP) monitoring, (ii) carotid ultrasonography [calculation of IMT and standard deviation (SD) of IMT (automated software), carotid plaque score (CPS)], and (iii) ultrasound estimation of left ventricular mass index (LVMI). Ninety-five individuals were analyzed [age 66.3±8.9 years, 64% men, body mass index 30.8±4.8 kg/m<sup>2</sup>, glycosylated hemoglobin 6.6±0.8%, 24-hour ABP (systolic/diastolic) 123±13/69.4±7.3 mmHg, IMT 0.83±0.16 mm, SD IMT 0.07±0.03 mm, CPS 5.5±4.8 mm]. SD IMT was correlated with IMT (r=0.49, p<0.001), nighttime systolic ABP (r=0.21, p<0.05), 24h weighted SD of systolic ABP (r=0.26, p<0.05), CPS

( $r=0.30$ ,  $p<0.01$ ) and LVMI ( $r=0.39$ ,  $p<0.001$ ). In multivariable regression analyses including age, nighttime systolic ABP, 24h weighted SD of systolic ABP, total number of IMT measurements and IMT as independent variables, the SD IMT was determined by IMT ( $\beta=0.08$ ,  $p<0.001$ ) and 24h weighted SD of systolic ABP ( $\beta=0.003$ ,  $p<0.05$ ). These preliminary data suggest that in patients with DM2 and hypertension, carotid intima-media roughness is determined by IMT and variability of the 24h systolic ABP, and is associated with the extent of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy.

Key-words: carotid atherosclerosis, roughness, cardiovascular risk, intima-media thickness, carotid ultrasonography

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens* 2023; 41: 1874-2071.
- Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, et al. Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Cardiovascular Risk Prediction. *JAMA* 2012; 308: 796-803.
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220: 128-33.
- Willeit P, Tschiderer L, Allara E, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation* 2020; 142: 621-42.
- Cheng X, Zhou Y, Jin Y, Li G, Wang H, Song E. Intima-medial thickness homogeneity in the common carotid artery: measurement method and preliminary clinical study. *J Clin Ultrasound* 2012; 40: 559-65.
- Niu L, Qian M, Yang W, et al. Surface roughness detection of arteries via texture analysis of ultrasound images for early diagnosis of atherosclerosis. *PLoS One* 2013; 8: e76880.
- Schmidt-Trucksäss A, Sandrock M, Cheng D, et al. Quantitative measurement of carotid intima-media roughness – effect of age and manifest coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003; 166: 57-65.
- Wu Y, Lu X, Zhang L, et al. Correlation between carotid intima-media roughness and cardiovascular risk factors. *Exp Ther Med* 2019; 18: 49-56.
- Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463-524.
- Ihle-Hansen H, Vigen T, Berge T, et al. Carotid Plaque Score for Stroke and Cardiovascular Risk Prediction in a Middle-Aged Cohort From the General Population. *J Am Heart Assoc* 2023; 12: e030739.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93-111.
- Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75-80.
- Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens* 2007; 25: 2058-66.
- Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res* 2015; 116: 1007-21.
- Wu Y, Xie M, Zhang L, Lu X, Cheng X, Lv Q. Carotid Intima-Media Roughness and Elasticity in Hypertensive Patients With Normal Carotid Intima-Media Thickness. *J Ultrasound Med* 2019; 38: 1545-52.
- Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001; 32: 830-5.

## \*Διαχείριση ασθενών με επείγουσα και υπερεπείγουσα υπέρταση στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών

Π. Ντινοπούλου<sup>1</sup>  
Ε. Μιχαλάκη<sup>1</sup>  
Μ. Βέλλιου<sup>2</sup>  
Κ. Θωμόπουλος<sup>1</sup>

Η. Σανίδας<sup>1</sup>  
Ι. Βασιλειάδης<sup>1</sup>  
Δ. Παπαδόπουλος<sup>1</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η απότομη και σημαντική αύξηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) πάνω από 180/110 mmHg στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) ορίζεται ως επείγουσα ή υπερεπείγουσα υπέρταση. Η διαφοροποίηση μεταξύ αυτών των δύο κλινικών καταστάσεων γίνεται με βάση την απουσία ή την παρουσία οξείας βλάβης οργάνων-στόχων, αντίστοιχα. Η διάκριση είναι σημαντική λόγω των σημαντικών διαφορών που υπάρχουν στη διαχείριση και τη θεραπεία. Οι τρέχουσες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν σταδιακή μείωση της ΑΠ με τη χορήγηση από του στόματος αντιυπερτασικών φαρμάκων σε άτομα με επείγουσα υπέρταση. Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με υπερεπείγουσα υπέρταση θα πρέπει να υποβάλλονται σε συγκεκριμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα και να λαμβάνουν αμέσως ενδοφλέβια φάρμακα για τη μείωση των επιπέδων της ΑΠ. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να περιγραφεί η παθοφυσιολογία και οι κλινικές εκδηλώσεις της επείγουσας και υπερεπείγουσας υπέρτασης και να δοθεί ένας πρακτικός αλγόριθμος για την έγκαιρη αναγνώριση και τη σωστή διαχείριση αυτών των ασθενών στο ΤΕΠ.

**Λέξεις-κλειδιά:** αρτηριακή υπέρταση, επείγουσα υπέρταση, υπερεπείγουσα υπέρταση, Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) θεωρείται η κύρια αιτία για 7,8 εκατομμύρια θανάτους ετησίως<sup>1</sup>. Εκτιμάται ότι από τους ασθενείς με γνωστό ιστορικό ΑΥ, περίπου το 1%-2% θα εκδηλώσουν επείγουσα ή υπερεπείγουσα υπέρταση (τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης –ΑΠ– πάνω από 180 mmHg ή/και διαστολικής ΑΠ πάνω από 110 mmHg) και θα χρειαστεί να επισκεφτούν το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ)<sup>2</sup>. Η διαφορά μεταξύ επείγουσας και υπερεπείγουσας υπέρτασης έγκειται στο ότι η υπερεπείγουσα υπέρταση συνδυάζεται με οξεία βλάβη οργάνων-στόχων και οι ασθενείς θα χρειαστούν νοσηλεία. Στην περίπτωση της επείγουσας υπέρτασης, ωστόσο, συνιστάται στενή τακτική παρακολούθηση σε εξωτερική βάση ώστε να διασφαλιστεί ότι θα επιτευχθεί ο έλεγχος της ΑΠ<sup>3</sup>.

Η υπερεπείγουσα υπέρταση περιλαμβάνει καταστάσεις δυνητικά απειλητικές για τη ζωή, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ισχαιμικό ή αιμορραγικό), το οξύ πνευμονικό οίδημα, το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η ρήξη ανευρύσματος κοιλιακής αορτής και ο οξύς αορτικός διαχωρισμός. Επίσης, μπορεί να εκδηλωθεί ως κακοήθης υπέρταση, υπέρταση σχετιζόμενη με υπερέκκριση κατεχολαμινών και προεκλαμψία/εκλαμψία κατά τη διάρκεια της

στούν νοσηλεία. Στην περίπτωση της επείγουσας υπέρτασης, ωστόσο, συνιστάται στενή τακτική παρακολούθηση σε εξωτερική βάση ώστε να διασφαλιστεί ότι θα επιτευχθεί ο έλεγχος της ΑΠ<sup>3</sup>.

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

<sup>1</sup>Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης – Hypertension Excellence Centre, Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ Λαϊκό

<sup>2</sup>Πανεπιστημιακή Κλινική Επειγόντων Περιστατικών, ΠΠΓΝ Αττικών

✉ **Αλληλογραφία:** Ηλίας Σανίδας • Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό • Αγίου Θωμά 17 • Τ.Κ. 11527, Αθήνα • E-mail: easanidas@yahoo.gr

κύησης και της λοχειάς. Γι' αυτό και σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται έγκαιρη διάγνωση και άμεση παρέμβαση με ενδοφλέβια αντιυπερτασικά σκευάσματα για τη μείωση της ΑΠ στοχεύοντας παράλληλα στην αποτροπή της εξελισσόμενης βλάβης των οργάνων-στόχων<sup>3,4</sup>.

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να γίνει μια σύντομη αναφορά στην παθοφυσιολογία της επείγουσας και υπερεπείγουσας υπέρτασης, να περιγραφούν οι κύριες κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με την υπερεπείγουσα υπέρταση και να δοθεί ένας πρακτικός αλγόριθμος για τη διαχείριση αυτών των ασθενών που προσέρχονται στο ΤΕΠ με αυξημένες τιμές ΑΠ.

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Μια μετα-ανάλυση οκτώ μελετών από την Ταϊλάνδη, τη Γαλλία, την Ιταλία και τη Βραζιλία έδειξε ότι οι ασθενείς με επείγουσα και υπερεπείγουσα υπέρταση αντιπροσωπεύουν το 1,2% των περιστατικών που προσέρχονται στο ΤΕΠ. Η μέση επίπτωση της επείγουσας υπέρτασης ήταν 0,9% και της υπερεπείγουσας υπέρτασης ήταν 0,3%<sup>5</sup>. Σε μια αναδρομική μελέτη που διεξήχθη σε ΤΕΠ των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής βρέθηκε ότι, αν και το 18% των ασθενών που προσήλθαν στο ΤΕΠ είχε τιμές ΑΠ > 180/110 mmHg, μόνο σε ένα πολύ μικρό ποσοστό αυτών οι τιμές αυτές συσχετίστηκαν με οξεία βλάβη οργάνων-στόχων και απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις, αποδίδοντας τις υψηλές τιμές της ΑΠ σε άλλους παράγοντες, όπως το άγχος ή το άλγος<sup>6</sup>. Επίσης, εκτιμάται ότι από το 2006 έως το 2013, ο αριθμός των επισκέψεων στο ΤΕΠ λόγω υπερεπείγουσας υπέρτασης έχει διπλασιαστεί. Ωστόσο, η θνησιμότητα παρέμεινε η ίδια (4,8% το 2006 και 4,5% το 2013), υπογραμμίζοντας την ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση και σωστή διαχείριση αυτών των περιστατικών<sup>7</sup>.

Η πλειονότητα των περιπτώσεων με επείγουσα ή υπερεπείγουσα υπέρταση αφορά άνδρες, Αφροαμερικανούς, ηλικιωμένους και υπερτασικούς ασθενείς. Αξίζει να σημειωθεί, όμως, ότι το 28% αυτών με επείγουσα υπέρταση και το 8% με υπερεπείγουσα υπέρταση δεν έχουν γνωστό ιστορικό ΑΥ και επομένως αφορούν πρωτοδιάγνωση ΑΥ<sup>8</sup>.

Η αύξηση της ΑΠ συνήθως αποδίδεται στην κακή συμμόρφωση στη θεραπεία, την αυξημένη διατροφική πρόσληψη άλατος, την κατάχρηση αλκοόλ, το κάπνισμα και το συναισθηματικό στρες. Άλλες

αιτίες αποτελούν η ανεπαρκής πρόσβαση στο σύστημα πρωτοβάθμιας περίθαλψης, η χρήση ναρκωτικών ουσιών, όπως κοκαΐνη και αμφεταμίνες, η λήψη σκευασμάτων όπως αντισυλληπτικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και οι συννοσηρότητες, όπως σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσος, δυσλιπιδαιμία και στεφανιαία νόσος. Τέλος, απότομη αύξηση της ΑΠ (φαινόμενο rebound) μπορεί να παρατηρηθεί μετά από διακοπή φαρμάκων, όπως οι α- και β-αδρενεργικοί αποκλειστές<sup>9</sup>.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Μέχρι στιγμής ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της επείγουσας και υπερεπείγουσας υπέρτασης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Πιστεύεται ότι η αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων που προκαλείται από την αγγειοσπαστική II, τη νοραδρεναλίνη και άλλες ενδογενείς ενώσεις παίζει σημαντικό ρόλο. Επίσης, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης αυξάνει την έκκριση της ρενίνης και της αγγειοτασίνης II, ενός ισχυρού αγγειοσυσπαστικού παράγοντα που προκαλεί την αύξηση της ΑΠ. Εν συνεχεία, η υψηλή ΑΠ προκαλεί νατριούρηση, η οποία επιδεινώνει την υποογκαιμία και ενεργοποιεί περαιτέρω το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης δημιουργώντας έτσι έναν φαύλο κύκλο<sup>10,11</sup>.

Επιπλέον, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η υπερέκκριση κατεχολαμινών προκαλούν μείωση της ευενδοτότητας του τοιχώματος των αγγείων. Αρχικά, το ενδοθήλιο προσπαθεί να αντισταθμίσει την απότομη αύξηση της ΑΠ απελευθερώνοντας αγγειοδιασταλτικές ουσίες, όπως το μονοξειδίο του αζώτου<sup>12</sup>. Στη συνέχεια, όμως, οι μηχανισμοί αυτοί υπερνικούνται και προκαλείται μηχανική τάση του αγγειακού τοιχώματος και ενδοθηλιακή βλάβη, αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, ενώ ταυτόχρονα πυροδοτείται και ο καταρράκτης της πήξης οδηγώντας σε εναπόθεση ινικής. Μέσω της ενεργοποίησης της πήξης και της φλεγμονής, αλλά και της συνεχούς έκκρισης αγγειοδραστικών παραγόντων, προκαλείται ισχαιμία, νέκρωση των μικρών αγγείων και βλάβη των οργάνων-στόχων<sup>8</sup>.

## Κλινικές εκδηλώσεις και αντιμετώπιση της υπερεπείγουσας υπέρτασης

Αρκετά δεδομένα καταδεικνύουν το αγγειακό εγκε-

φαλικό επεισόδιο (38%), το οξύ πνευμονικό οίδημα (35%) και το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (25%) ως τις πιο συχνές εκδηλώσεις της υπερεπείγουσας υπέρτασης. Ο ρυθμός ελάττωσης της ΑΠ, καθώς και η έκταση της βλάβης οργάνων-στόχων καθορίζουν την πρόγνωση και τη θνητότητα<sup>13</sup>.

**Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.** Αποτελεί μία από τις πρώτες αιτίες θανάτου και προσέλευσης ασθενών με σημαντικά αυξημένη ΑΠ στο ΤΕΠ και εκδηλώνεται με στηθάγχη. Το αρχικό διαγνωστικό εργαλείο είναι το ηλεκτροκαρδιογράφημα, ενώ στις βασικές εργαστηριακές εξετάσεις που πρέπει να διενεργούνται άμεσα μετά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς περιλαμβάνονται οι τροπονίνες υψηλής ευαισθησίας. Ειδικότερα στην περίπτωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI) προτείνεται να ακολουθείται ο αλγόριθμος 0h/1h ή 0h/2h, δηλαδή η μέτρηση της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας στην ώρα 0 και στη 1 ή τις 2 ώρες μετά την άφιξη του ασθενούς στο ΤΕΠ<sup>14</sup>.

Σε κάθε ασθενή με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο η συστολική ΑΠ θα πρέπει να μειωθεί άμεσα <140 mmHg, προκειμένου να φθίνει ο κίνδυνος πνευμονικού οιδήματος και η έκταση του εμφράγματος. Φάρμακα πρώτης γραμμής για τη μείωση της ΑΠ είναι η νιτρογλυκερίνη. Εφόσον είναι διαθέσιμη, ειδικά στην περίπτωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI), η πρωτογενής αγγειοπλαστική αποτελεί την πρώτη επιλογή ως θεραπεία επαναμιάτωσης<sup>3,4,14</sup>.

**Οξύ πνευμονικό οίδημα.** Οι ασθενείς αυτοί προσέρχονται στο ΤΕΠ με οξεία δύσπνοια προσφάτου ενάρξεως και συχνά έχουν ιστορικό ΑΥ, που δεν ρυθμίζεται επαρκώς. Πολλοί εξ αυτών έχουν καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Το αυξημένο μεταφόρτιο, με ή χωρίς υπερφόρτιση με υγρά, μπορεί να επιταχύνει την απορρόμηση τους<sup>3</sup>.

Έχει αποδειχθεί ότι, εάν η διάγνωση βασίζεται μόνο στο ιστορικό και την κλινική εξέταση, οι εσφαλμένες διαγνώσεις μπορεί να φτάσουν το 33%<sup>15</sup>. Ένα ανεκτίμητο εργαλείο για την ταχεία διαφορική διάγνωση του ασθενούς με οξεία δύσπνοια στο ΤΕΠ είναι η εστιασμένη υπερηχοκαρδιογραφία (focused cardiac ultrasound, FOCUS) και ο υπέρηχος πνευμόνων, που διενεργούνται παρά την κλίνη του ασθενούς. Η ανεύρεση διάχυτων B-lines αμφοτερόπλευρα στον υπέρηχο πνευμόνων,

ενδεικτικό πνευμονικής συμφόρησης, πλευριτικών συλλογών, επηρεασμένου κλάσματος εξώθησης και επηρεασμένης συστολικής/διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, και πληθωρική κάτω κοίλη φλέβα χωρίς αναπνευστική διακύμανση συνηγορούν υπέρ του οξέος πνευμονικού οιδήματος<sup>16</sup>. Η πνευμονική συμφόρηση δύναται να επιβεβαιωθεί και με την ακτινογραφία θώρακος, ενώ ο εργαστηριακός έλεγχος στο ΤΕΠ θα πρέπει να περιλαμβάνει τη μέτρηση των νατριουρητικών πεπτιδίων (BNP, NT-proBNP), της τροπονίνης, των ηλεκτρολυτών και την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας<sup>17</sup>.

Σε ασθενείς με οξύ πνευμονικό οίδημα υπερτασικής αιτιολογίας στόχος είναι η άμεση μείωση της συστολικής ΑΠ <140 mmHg. Πρώτης γραμμής ενδοφλέβια αντιυπερτασικά σκευάσματα αποτελούν είτε η νιτρογλυκερίνη είτε το νιτροπρωσσικό νάτριο, καθώς μέσω της αγγειοδιασταλτικής τους δράσης μειώνουν το προφόρτιο και το μεταφόρτιο. Τόσο η νιτρογλυκερίνη όσο και το νιτροπρωσσικό νάτριο έχουν ταχεία έναρξη δράσης. Ωστόσο στην περίπτωση του νιτροπρωσσικού νατρίου απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση γιατί είναι φωτοευαίσθητο, ενώ έχει σχετική αντένδειξη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια<sup>3</sup>. Σε περιπτώσεις συμφόρησης συνιστάται και η συγχορήγηση διουρητικού της αγκύλης σε δόση ίση ή διπλάσια από την αντίστοιχη που ο ασθενής λάμβανε από του στόματος ή εναλλακτικά σε δόση 20-40 mg<sup>17</sup>.

Τέλος, η εφαρμογή του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού φαίνεται να προσφέρει πρόσθετο όφελος. Η αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης σε συνδυασμό με την επακόλουθη μείωση της διατοιχωματικής πίεσης της αριστερής κοιλίας, του προφορτίου και του μεταφορτίου που προκαλούνται από τον μη επεμβατικό αερισμό δρουν συνεργικά με την αντιυπερτασική αγωγή μειώνοντας περαιτέρω την ΑΠ<sup>18</sup>.

**Οξύς αορτικός διαχωρισμός / Ρήξη αορτικού ανευρύσματος.** Κύριο σύμπτωμα είναι το θωρακικό ή κοιλιακό άλγος με αντανάκλαση στη ράχη ή την οσφύ. Συνήθως πρόκειται για ασθενείς με αρρυθμιακή υπέρταση. Θεωρούνται εξαιρετικά επείγουσες καταστάσεις με υψηλά ποσοστά θνητότητας. Εάν δεν υπάρχει εξαρχής κλινική υποψία, η διάγνωση ενδέχεται να είναι δυσχερής. Η επίπτωση αυτών των νοσημάτων είναι μεγαλύτερη στους άνδρες και αυξάνει με την ηλικία. Η μέση ηλικία των ασθενών με οξύ αορτικό διαχωρισμό κυμαίνεται

από 66 έως 72 ετών και οι γυναίκες όταν φτάνουν στο ΤΕΠ έχουν πιο επιβαρυνμένη εικόνα (κώμα, καρδιακός επιπωματισμός) σε σχέση με τους άνδρες. Σημαντικό είναι ότι, αν και έχει αυξηθεί το ποσοστό των διαγνώσεων των οξείων αορτικών συνδρόμων στο ΤΕΠ, το ποσοστό της ενδοοσοκομειακής θνητότητας έχει παραμείνει σταθερό (~ 26%)<sup>19,20</sup>.

Εξέταση εκλογής είναι η αξονική αγγειογραφία θώρακα/κοιλιάς. Επίσης, ο υπέρηχος καρδιάς μπορεί να ανιχνεύσει τυχόν ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας ή καρδιακό επιπωματισμό, ευρήματα που ενδέχεται να συνυπάρχουν με αορτικό διαχωρισμό τύπου Α, ενώ ο υπέρηχος κοιλιάς μπορεί να απεικονίσει το ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής ή/και την παρουσία ιστίου (flap) εντός της αορτής. Ωστόσο, πρόκειται για μία εξέταση που εξαρτάται από την εμπειρία του χειριστή. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του υπερήχου στην ανίχνευση οξέος διαχωρισμού ανιούσας αορτής είναι 77%-80% και 93%-96%, αντίστοιχα, ενώ στον εντοπισμό του ανευρύσματος κοιλιακής αορτής είναι 96%-100% και 97%-99%, αντίστοιχα<sup>21,22</sup>. Τα δ-διμερή (d-dimers) είναι αυξημένα σε ασθενείς με οξεία αορτικά σύνδρομα και είθισται να χρησιμοποιούνται για τον αποκλεισμό αυτών των απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων. Σε ασθενείς με υψηλή κλινική υποψία συστήνεται η διενέργεια απεικονιστικών εξετάσεων προκειμένου να μην σπαταλάται πολύτιμος χρόνος εις βάρος της ζωής του ασθενούς<sup>23</sup>.

Στους ασθενείς με οξύ αορτικό διαχωρισμό ή ρήξη ανευρύσματος αορτής θα πρέπει άμεσα να μειωθεί η συστολική ΑΠ <120 mmHg και οι σφύξεις <60/λεπτό με στόχο τη μείωση του τοιχωματικού στρες του αγγείου και την εξέλιξη της νόσου. Οι β-αποκλειστές θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής. Η εσμολόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες ταχείας έναρξης δράσης, όπως η νιτρογλυκερίνη ή το νιτροπρωσσικό νάτριο, για τον καλύτερο έλεγχο της ΑΠ. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί η λαβεταλόλη με το μειονέκτημα, όμως, ότι έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, γεγονός που δεν επιτρέπει την άμεση αποκατάσταση της ΑΠ σε περίπτωση πρόκλησης υπότασης ιατρογενώς<sup>17</sup>.

**Αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.** Τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια αντιστοιχούν στο 15%-20% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και η επίπτωσή τους αυξάνει με την ηλικία. Συνήθως οφείλονται στη ρήξη κάποιου εγκε-

φαλικού ανευρύσματος μετά από μια απότομη υπέρμετρη αύξηση της ΑΠ. Η αρρυθμική ΑΥ αποτελεί τον πιο συχνό παράγοντα κινδύνου. Δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύουν ότι όσο υψηλότερη είναι η ΑΠ τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος επέκτασης του αιματώματος και η θνητότητα και τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα νευρολογικής αποκατάστασης. Εξέταση εκλογής στο ΤΕΠ είναι η αξονική τομογραφία εγκεφάλου<sup>24</sup>.

Αναφορικά με τον ρυθμό μείωσης της ΑΠ σημαντικό ρόλο σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης παίζει ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων. Έτσι, προτείνεται μια πιο επιθετική αντιμετώπιση στοχεύοντας ΑΠ <140/90 mmHg στην περίπτωση που ο ασθενής προσέρχεται στο ΤΕΠ εντός του πρώτου εξαώρου από την έναρξη της νευρολογικής συμπτωματολογίας. Με αυτόν τον τρόπο περιορίζεται η επέκταση του αιματώματος και υπάρχουν μεγαλύτερες πιθανότητες για νευρολογική αποκατάσταση<sup>3</sup>. Ωστόσο, η απόλυτη μείωση της συστολικής ΑΠ σε σχέση με την αρχική τιμή της δεν πρέπει να ξεπερνά τα 60 mmHg εντός της πρώτης ώρας καθώς έχει συσχετιστεί με δυσμενέστερη πρόγνωση σύμφωνα με μία ανάλυση που συμπεριέλαβε δεδομένα από τις μελέτες INTERACT2 και ATACH-II<sup>25</sup>. Εάν ο ασθενής με αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο προσέλθει στο ΤΕΠ πέραν του εξαώρου, η αργή και προσεκτική μείωση της ΑΠ θεωρείται η προτιμότερη επιλογή<sup>3</sup>. Φάρμακα πρώτης γραμμής για τη ρύθμιση της ΑΠ αποτελούν η λαβεταλόλη και η νικαρδιπίνη με παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια<sup>4,26</sup>.

**Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.** Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια αντιπροσωπεύουν περίπου το 85% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στις δυτικές χώρες. Η ΑΠ ανευρίσκεται συχνά αυξημένη τόσο σε νορμοτασικούς όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι ασθενείς με κεντοπιώδη έμφρακτα συνήθως έχουν υψηλότερες τιμές ΑΠ και καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με εκείνους με αθηροθρομβωτικά και καρδιοεμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια. Σε πολλές περιπτώσεις οι τιμές της ΑΠ επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα εντός 24-48 ωρών. Οι υψηλές τιμές ΑΠ δεν είναι πάντα επιβλαβείς και η επιθετική μείωσή της δεν συνιστάται. Εξέταση εκλογής στο ΤΕΠ είναι η αξονική τομογραφία εγκεφάλου<sup>27</sup>.

Έτσι, σε περίπτωση που ο ασθενής είναι κατάλληλος για θρομβόλυση ή θρομβεκτομή συστήνεται



η φαρμακευτική μείωση της ΑΠ <180/105 mmHg προεπεμβατικά και η διατήρησή της σε αυτά τα επίπεδα έως και 24 ώρες μετά. Εάν ο ασθενής δεν πρόκειται να υποβληθεί σε θρομβόλυση ή θρομβεκτομή προτείνεται μια πολύ πιο αργή μείωση της ΑΠ της τάξεως του 15% το πρώτο 24ωρο. Όπως και στην περίπτωση του αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, τόσο η λαβηταλόλη όσο και η νικαρδιπίνη αποτελούν ασφαλείς επιλογές<sup>3,4,26</sup>.

**Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια.** Πρόκειται για νευρολογική εκδήλωση της υπερεπείγουσας υπέρτασης που εκδηλώνεται με λήθαργο, σύγχυση, κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές, σπασμούς και διαταραχή του επιπέδου επικοινωνίας. Ασθενείς χωρίς ιστορικό ΑΥ μπορεί εκδηλώσουν υπερτασική εγκεφαλοπάθεια σε τιμές ΑΠ >180/110 mmHg, ενώ οι υπερτασικοί ασθενείς σε τιμές ΑΠ >220/120 mmHg. Έχουν προταθεί δύο θεωρίες για να εξηγήσουν τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Σύμφωνα με την πρώτη θεωρία, η απότομη αύξηση της ΑΠ προκαλεί τον σπασμό των εγκεφαλικών αγγείων, ο οποίος εν συνεχεία έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, τη θρόμβωση και την εγκεφαλική ισχαιμία. Σύμφωνα με τη δεύτερη θεωρία, η υπερτασική εγκεφαλοπάθεια μπορεί να οφείλεται στη διάταση των εγκεφαλικών αγγείων, που προκαλεί εξαγγείωση υγρού στον διάμεσο χώρο, δευτερογενές οίδημα και ισχαιμία<sup>28</sup>.

Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου μπορεί να αποκαλύψει το εγκεφαλικό οίδημα υποστηρίζοντας τη διάγνωση. Ωστόσο, η εξέταση αυτή δεν είναι αρκετά ευαίσθητη για τη διάγνωση της υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας. Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου έχει μεγαλύτερη ευαισθησία, αλλά η διαθεσιμότητα της εν λόγω εξέτασης είναι περιορισμένη σε πολλά ΓΕΠ και συνήθως η θεραπεία έχει ήδη ξεκινήσει πριν τη διενέργεια της απεικόνισης. Η διάγνωση της υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας συνήθως γίνεται αναδρομικά, αφού βελτιωθεί το επίπεδο συνείδησης του ασθενούς με τη μείωση της ΑΠ. Συνιστάται ελάττωση της μέσης ΑΠ κατά 20%-25% εντός των πρώτων τεσσάρων ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και εν συνεχεία σταδιακή μείωση ώστε να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα στο πρώτο 24ωρο<sup>24</sup>. Η λαβηταλόλη και η νικαρδιπίνη έχουν ταχεία έναρξη δράσης και αποτελούν εξαιρετικές επιλογές για τον έλεγχο της ΑΠ. Το νιτροπρωσσικό νάτριο απαιτεί συνεχή αιμοδυναμική παρακολούθηση του ασθενούς. Επίσης,

ο κίνδυνος τοξίκωσης από κυανιούχα το καθιστά δεύτερης γραμμής μετά από τα άλλα διαθέσιμα ενδοφλέβια αντιυπερτασικά σκευάσματα<sup>4</sup>.

**Κακοήθης υπέρταση.** Η κακοήθης υπέρταση συνοδεύεται από ινώδη νέκρωση των αρτηριδίων σε διάφορα όργανα, όπως ο νεφρός, ο αμφιβληστροειδής, η καρδιά και ο εγκέφαλος. Μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της κακοήθους υπέρτασης είναι η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η αύξηση του ινωδογόνου. Επίσης, η ενεργοποίηση των προθρομβωτικών και προφλεγμονωδών οδών, ως αποτέλεσμα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, μπορεί να προκαλέσει θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην εμφάνιση των καρδιαγγειακών, εγκεφαλικών και νεφρικών επιπλοκών. Εκτιμάται ότι στο 45% περίπου των περιπτώσεων ο ασθενής εμφανίζει σοβαρή υπέρταση συνδυαστικά με ευρήματα από τον αμφιβληστροειδή, χωρίς όμως ενδείξεις οξείας βλάβης σε άλλα όργανα-στόχους<sup>29</sup>.

Η κακοήθης υπέρταση συνήθως υποεκτιμάται στην καθημερινή κλινική πράξη και μπορεί να διαλάθει της διάγνωσης<sup>30</sup>. Πέραν του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης, ο ασθενής ελέγχεται για τυχόν βλάβη οργάνων-στόχων. Βυθοσκόπηση πρέπει να διενεργείται όταν υπάρχει υποψία για κακοήθη υπέρταση. Η κρεατινίνη είναι αυξημένη σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη. Υπερκαλιαιμία και υπονατριαιμία μπορεί να παρατηρηθεί λόγω ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Ο εργαστηριακός έλεγχος της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας περιλαμβάνει τη γενική αίματος και τον προσδιορισμό στον ορό της γαλακτικής αφυδρογονάσης, της απποσφαιρίνης και του ινωδογόνου. Ο υπέρηχος καρδιάς και οι καρδιακοί βιοδείκτες, συμπεριλαμβανομένων των νατριουρητικών πεπτιδίων και της τροπονίνης υψηλής ευαισθησίας, θα βοηθήσουν στην εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας<sup>29</sup>.

Η κακοήθης υπέρταση έχει κακή πρόγνωση. Συνιστάται η σταδιακή μείωση της μέσης ΑΠ κατά 20%-25% προκειμένου να αποφευχθεί η εγκεφαλική υποάρδευση. Η λαβηταλόλη, η νικαρδιπίνη και το νιτροπρωσσικό νάτριο αποτελούν τα ενδοφλέβια αντιυπερτασικά σκευάσματα που συνήθως χορηγούνται για τον έλεγχο της ΑΠ. Μετά από 24-48 ώρες μπορεί σταδιακά να διακοπεί το ενδοφλέβιο

σκεύασμα και ο ασθενής να ξεκινήσει αγωγή από του στόματος<sup>3,29</sup>.

**Προεκλαμψία/Εκλαμψία.** Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολεγίου Μαιευτήρων και Γυναικολόγων, ως προεκλαμψία ορίζεται η αύξηση της ΑΠ (συστολική ΑΠ > 140 mmHg ή/και διαστολική ΑΠ > 90 mmHg) σε δύο ξεχωριστές μετρήσεις σε διάστημα τεσσάρων ωρών μετά την 20ή εβδομάδα κύησης σε ασθενή που δεν έχει ιστορικό ΑΥ, σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: (1) πρωτεϊνουρία, (2) οξεία νεφρική ή ηπατική βλάβη, (3) νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως σπασμοί, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, κεφαλαλγία και διαταραχές όρασης, (4) αιματολογικές εκδηλώσεις (αιμοπετάλια < 150.000/ml, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, αιμόλυση), (5) μητροπλακουντιακή ανεπάρκεια (ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, θνησιγένεια). Ειδικότερα, στην περίπτωση που η συστολική ΑΠ είναι > 160 mmHg ή/και η διαστολική ΑΠ > 110 mmHg πρόκειται για σοβαρή προεκλαμψία και συνοδεύεται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Πρέπει να σημειωθεί ότι η προεκλαμψία μπορεί να εκδηλωθεί για πρώτη φορά και κατά την περίοδο της λοχείας. Όταν η προεκλαμψία συνδυάζεται με σπασμούς ορίζεται ως εκλαμψία<sup>10,31</sup>.

Η επίπτωση της προεκλαμψίας στις εγκύους κυμαίνεται από 2% έως 8% παγκοσμίως. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής εκτιμάται ότι η επίπτωσή της αυξήθηκε κατά 25% από το 1987 έως το 2004. Στη διαφορική διάγνωση της προεκλαμψίας περιλαμβάνονται καταστάσεις που μπορεί να μιμηθούν την κλινική της εικόνα, όπως το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, η έξαρση του συστηματικού ερυθματώδους λύκου και το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης. Το σύνδρομο HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet) είναι απειλητική για τη ζωή επιπλοκή της προεκλαμψίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο σύνδρομο HELLP μπορεί να απουσιάζει η υπέρταση ή η πρωτεϊνουρία στο 10%-15% των περιπτώσεων<sup>10,31</sup>.

Σε κάθε ασθενή με προεκλαμψία και σοβαρή υπέρταση συνιστάται η άμεση μείωση της ΑΠ. Στόχος είναι η ελάττωση της συστολικής ΑΠ < 160 mmHg και της διαστολικής ΑΠ < 105 mmHg προκειμένου να φθίνει ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας και νεφρικής βλάβης της μητέρας. Ως φάρμακα πρώτης γραμμής θεωρούνται η λαβεταλόλη και η νικαρδι-

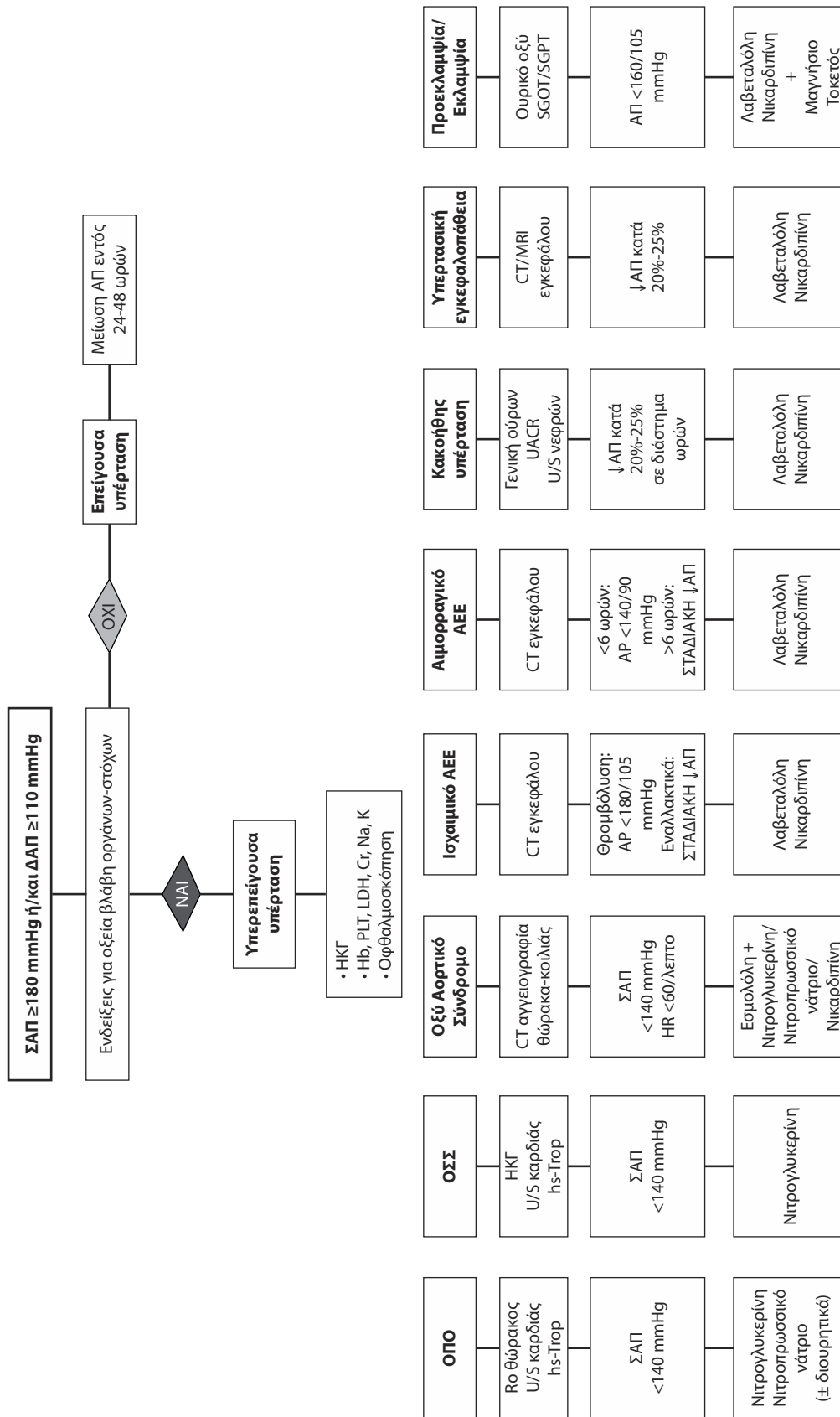
πίνη. Σε ασθενή με εκλαμψία χορηγείται επιπλέον καιθεικό μαγνήσιο, ενώ πρέπει να συζητάται το ενδεχόμενο διενέργειας τοκετού<sup>3,31</sup>.

**Ειδικές καταστάσεις που σχετίζονται με την υπερέκκριση κατεχολαμινών.** Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνεται η τοξίκωση από κοκαΐνη ή μεθαμφεταμίνες και η κρίση φαιοχρωμοκυττώματος, καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλές τιμές ΑΠ λόγω ενεργοποίησης του αυτόνομου νευρικού συστήματος<sup>3</sup>. Σε τοξίκωση από κοκαΐνη ή μεθαμφεταμίνες πρέπει να ξεκινά άμεσα θεραπεία με βενζοδιαζεπίνες. Η φαινολαμίνη, ένας ανταγωνιστής των α-αδρενεργικών υποδοχέων, η νικαρδιπίνη και το νιτροπρωσσικό νάτριο ενδείκνυνται για τη μείωση της ΑΠ. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κλονιδίνη, η οποία εκτός από τη συμπαθητικολυτική της δράση έχει και ηρεμιστική δράση. Σε περίπτωση που υπάρχει ισχυρή υποψία για ισχαιμία του μυοκαρδίου συνιστάται θεραπεία με νιτρογλυκερίνη και ασπιρίνη συνδυαστικά με τις βενζοδιαζεπίνες, ενώ θα πρέπει να εξετάζεται και το ενδεχόμενο καθετηριασμού των στεφανιαίων αγγείων και, επί ενδείξεων, διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου της κατηγορίας των μη διυδροπυριδινών, όπως η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία ασθενών με ταχυαρρυθμίες υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση. Οι β-αποκλειστές αντενδείκνυνται επειδή δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση της αγγειοσυσπασσης των στεφανιαίων αρτηριών<sup>4</sup>. Στην κρίση φαιοχρωμοκυττώματος φάρμακο πρώτης γραμμής είναι η φαινολαμίνη ή, εναλλακτικά, η νικαρδιπίνη και το νιτροπρωσσικό νάτριο σε συνδυασμό με αναπλήρωση υγρών<sup>32</sup>.

Στην **Εικόνα** απεικονίζεται ένας πρακτικός αλγόριθμος για τη διαχείριση ασθενών που προσέρχονται στο ΤΕΠ με τιμές συστολικής ΑΠ > 180 mmHg ή/και διαστολικής ΑΠ > 110 mmHg.

### Επείγουσα υπέρταση

Οι ασθενείς με επείγουσα υπέρταση συνήθως δεν χρειάζονται νοσηλεία. Στόχος είναι η σταδιακή μείωση της ΑΠ εντός 24-48 ωρών μέσω χορήγησης από του στόματος αντιυπερτασικών φαρμάκων. Θεραπευτικές επιλογές αποτελούν η επανέναρξη (αν είχε γίνει διακοπή) της φαρμακευτικής αγωγής, η τροποποίηση της προηγούμενης αγωγής ή η έναρξη νέας αγωγής<sup>3</sup>.



Εικόνα 1. Προτεινόμενος αλγόριθμος για τη διαχείριση ασθενών με επείγουσα και υπερεπίγουσα υπέρταση στο ΤΕΠ.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών που προσέρχονται στο ΤΕΠ με υψηλές τιμές ΑΠ έχουν αρρυθμιστή υπέρταση λόγω μη συμμόρφωσης στη θεραπεία και δεν χρειάζονται άμεσα μείωση της ΑΠ, αλλά πρέπει να παραπέμπονται σε κάποιο από τα Κέντρα Υπέρτασης για τη ρύθμιση της ΑΠ. Οι ασθενείς με υπερεπείγουσα υπέρταση αναγνωρίζονται από την παρουσία οξείας βλάβης οργάνων-στόχων, όπως η καρδιά, τα μεγάλα αγγεία, ο εγκέφαλος, ο νεφρός και ο αμφιβληστροειδής. Συνοδεύεται από απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις και χρειάζεται να χορηγηθούν ενδοφλέβια αντιυπερτασικά σκευάσματα για τον έλεγχο της ΑΠ. Ανάλογα με το όργανο-στόχο που πάσχει διαφέρει το είδος της αγωγής, αλλά και ο ρυθμός μείωσης της ΑΠ. Σε κάθε περίπτωση, η εξωνοσοκομειακή παρακολούθηση των ασθενών, μετά την αντιμετώπιση της οξείας υπερτασικής κατάστασης, αποτελεί βασικό στόχο στη διαχείριση και θεραπευτική αντιμετώπιση της ΑΥ και συμβάλλει στη μείωση των επανανοσηλειών και στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών αυτών.

## Συντομογραφίες

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΟΠΟ: οξύ πνευμονικό οίδημα, ΟΣΣ: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΤΕΠ: Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών, Cr: creatinine – κρεατινίνη, CT: computed tomography – αξονική τομογραφία, Hb: hemoglobin – αιμοσφαιρίνη, hs-Trop: high sensitive troponin – τροπονίνη υψηλής ευαισθησίας, HR: heart rate – καρδιακή συχνότητα, MRI: Magnetic Resonance Imaging – μαγνητική τομογραφία, PLT: platelets – αιμοπετάλια, UACR: Urine albumin-creatinine ratio – λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης στα ούρα, U/S: ultrasound – υπέρηχος

## SUMMARY

P. Dinopoulou, E. Sanidas, E. Michalaki, M. Velliou, I. Vasileiadis, D. Papadopoulos, C. Thomopoulos

### Management of Patients with hypertensive urgencies and emergencies in the emergency department

*Arterial Hypertension* 2024; 33: 122-130.

A rapid and marked rise in blood pressure (BP) levels above 180/110 mmHg in the Emergency Department

is defined as hypertensive urgency or emergency. Patients are classified into these two clinical conditions based on the absence or presence of hypertension-mediated target organ damage, respectively. The distinction between these two clinical entities is essential because of the major differences in management and treatment. Current European guidelines recommend gradual BP reductions administering oral antihypertensive drugs in individuals with hypertensive urgencies. On the other hand, patients with hypertensive emergencies should undergo specific treatment protocols and immediately receive intravenous drugs for lowering BP levels. The aim of the present review is to describe the pathophysiology and clinical features of hypertensive urgencies and emergencies and provide a practical algorithmic approach for the prompt detection and appropriate management of these patients in the emergency setting.

Key-words: arterial hypertension, hypertensive urgencies, hypertensive emergencies, emergency department

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(4): 223-37.
2. Evsyutina YV. Hypertensive crisis in modern guidelines: how to avoid mistakes in diagnosis and treatment. Based on the materials of the XXVI Russian National “Human and Medicine” Congress and the III Cardiology Summit. *Russ Arch Intern Med* 2019; 9(6): 407-12.
3. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071.
4. van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5(1): 37-46.
5. Astarita A, Covella M, Vallenga F, et al. Hypertensive emergencies and urgencies in emergency departments: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2020; 38(7): 1203-10.
6. Adhikari S, Mathiasen R. Epidemiology of elevated blood pressure in the ED. *Am J Emerg Med* 2014; 32(11): 1370-2.
7. Janke AT, McNaughton CD, Brody AM, Welch RD, Levy PD. Trends in the Incidence of Hypertensive Emergencies in US Emergency Departments From 2006 to 2013. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(12).
8. Papadopoulos DP, Sanidas EA, Viniou NA, et al. Cardiovascular hypertensive emergencies. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17(2): 5.
9. Kitiyakara C, Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(1): 133-42.
10. Bajpai D, Popa C, Verma P, Dumanski S, Shah S. Eval-

- uation and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Kidney360* 2023; 4(10): 1512-25.
11. Lalouel JM, Rohrwasser A. Genetic susceptibility to essential hypertension: insight from angiotensinogen. *Hypertension* 2007; 49(3): 597-603.
  12. Palatini P, Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11(3): 199-205.
  13. Balahura A.M, Weias E.A, Badila E, Bartos D. Hypertensive Crises At the Emergency Room – Who Are the Patients? A Tertiary Center Experience. *J Hypertens* 2019; 37: e75.
  14. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44(38): 3720-826.
  15. Mebazaa A, Pang PS, Tavares M, et al. The impact of early standard therapy on dyspnoea in patients with acute heart failure: the URGENT-dyspnoea study. *Eur Heart J* 2010; 31(7): 832-41.
  16. Celutkienė J, Lainscak M, Anderson L, et al. Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(2): 181-95.
  17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599-726.
  18. Masip J, Peacock WF, Price S, et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J* 2018; 39(1): 17-25.
  19. Elbadawi A, Elgendy IY, Jimenez E, et al. Trends and Outcomes of Elective Thoracic Aortic Repair and Acute Thoracic Aortic Syndromes in the United States. *Am J Med* 2021; 134(7): 902-9 e5.
  20. Vilacosta I, San Roman JA, di Bartolomeo R, et al. Acute Aortic Syndrome Revisited: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(21): 2106-25.
  21. Perone F, Guglielmo M, Coceani M, et al. The Role of Multimodality Imaging Approach in Acute Aortic Syndromes: Diagnosis, Complications, and Clinical Management. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13(4).
  22. Corcillo J, Stierwalt J, Kaelin A, Murray B. Rapid Bedside Ultrasound Evaluation of a Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm With a Prior Repair. *Mil Med* 188(7-8): e2758-e2761.
  23. Lee D, Kim YW, Kim TY, Lee S, et al. Age-Adjusted D-Dimer in Ruling Out Acute Aortic Syndrome. *Emerg Med Int* 2022; 2022: 6864756.
  24. Cantone M, Lanza G, Puglisi V, et al. Hypertensive Crisis in Acute Cerebrovascular Diseases Presenting at the Emergency Department: A Narrative Review. *Brain Sci* 2021; 11(1).
  25. Wang X, Di Tanna GL, Moullaali TJ, et al. J-shape relation of blood pressure reduction and outcome in acute intracerebral hemorrhage: A pooled analysis of INTER-ACT2 and ATACH-II individual participant data. *Int J Stroke* 2022; 17(10): 1129-36.
  26. El-Ghoroury H, Sudekum DM, Hecht JP. Blood Pressure Control in Acute Stroke: Labetalol or Nicardipine? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30(9): 105959.
  27. Muiesan ML, Salvetti M, Amadoro V, et al. An update on hypertensive emergencies and urgencies. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015; 16(5): 372-82.
  28. Miller JB, Suchdev K, Jayaprakash N, et al. New Developments in Hypertensive Encephalopathy. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20(2): 13.
  29. Boulestreau R, Spiewak M, Januszewicz A, et al. Malignant Hypertension: A Systemic Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2024; 83(17): 1688-701.
  30. Boulestreau R, van den Born BH, Lip GYH, Gupta A. Malignant Hypertension: Current Perspectives and Challenges. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(7): e023397.
  31. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135(6): e237-e60.
  32. Larouche V, Garfield N, Mitmaker E. Extreme and Cyclical Blood Pressure Elevation in a Pheochromocytoma Hypertensive Crisis. *Case Rep Endocrinol* 2018; 2018: 4073536.



# Η συσχέτιση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο σπίτι με τον κίνδυνο ολικής θνητότητας σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση: Μια προοπτική μελέτη παρατήρησης

**Ι. Κοντογιώργος<sup>1</sup>**  
**Ν. Τσίκληρας<sup>2</sup>**  
**Β. Βάιος<sup>1</sup>**  
**Α. Καρπέτας<sup>1,3</sup>**  
**Κ. Κανταρτζή<sup>4</sup>**  
**Β. Λιακόπουλος<sup>1</sup>**

**Π.Ι. Γεωργιανός<sup>1</sup>**  
**Κ. Λεωνίδου<sup>1</sup>**  
**Σ. Ρουμελιώτης<sup>1</sup>**  
**Μ. Ποικιλίδου<sup>1</sup>**  
**Σ. Παναγιώτσος<sup>4</sup>**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μελέτες παρατήρησης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς έχουν καταδείξει ότι οι χαμηλότερες τιμές περιδιαλυτικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), και όχι οι υψηλότερες, σχετίζονται με δυσμενέστερες κλινικές εκβάσεις. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας των μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι έναντι των μετρήσεων ΑΠ πριν ή μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης. Σε 146 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η ΑΠ αξιολογήθηκε με μετρήσεις ρουτίνας πριν και μετά την αιμοκάθαρση για 6 διαδοχικές συνεδρίες και με διπλές πρωινές και βραδινές μετρήσεις στο σπίτι για 7 ημέρες. Σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 38 μηνών (IQR: 22-54), 44 ασθενείς (31,1%) κατέληξαν. Στην ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier, η συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) στο σπίτι, και όχι η ΣΑΠ πριν ή μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης, συσχετίσθηκε με την ολική θνητότητα (Log Rank  $p=0,029$ ). Έπειτα από διαστρωμάτωση των ασθενών σε τεταρτημόρια ανάλογα με τα επίπεδα της ΣΑΠ στο σπίτι, η ολική θνητότητα ήταν χαμηλότερη όταν η ΣΑΠ ήταν μεταξύ 128,1 και 136,8 mmHg (2<sup>ο</sup> τεταρτημόριο). Στη μονοπαραγοντική ανάλυση αναλογικών κινδύνων Cox, ορίζοντας το 2<sup>ο</sup> τεταρτημόριο ως επίπεδο αναφοράς, ο κίνδυνος θνητότητας ήταν 3,32 φορές υψηλότερος στο 1<sup>ο</sup> τεταρτημόριο, 1,53 φορές υψηλότερος στο 3<sup>ο</sup> τεταρτημόριο και 3,25 φορές υψηλότερος στο 4<sup>ο</sup> τεταρτημόριο. Η συσχέτιση μεταξύ της ΣΑΠ και του κινδύνου θνητότητας παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά τη στάθμιση για διάφορους παράγοντες κινδύνου (σταθμισμένο hazard ratio: 4,79, 1,79, και 3,63 για το 1<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup> και 4<sup>ο</sup> τεταρτημόριο, αντίστοιχα). Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη δείχνει ότι σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, οι μετρήσεις ΣΑΠ στο σπίτι για 7 ημέρες συσχετίζονται με την ολική θνητότητα. Σε αντίθεση, οι μετρήσεις ΣΑΠ πριν ή μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης δεν έχουν καμία προγνωστική σημασία.

**Λέξεις-κλειδιά:** καταγραφή της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι, πρόγνωση, θνητότητα, αιμοκάθαρση, υπέρταση

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μελέτες που έχουν διενεργηθεί στον γενικό πληθυσμό έχουν καταδείξει ότι η υπέρταση αποτελεί

έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές εκβάσεις, με μια πληθώρα δεδομένων να υποστηρίζει ότι υπάρχει μια άμεση και

<sup>1</sup>Β' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη <sup>2</sup>Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης, Ξάνθη

<sup>3</sup>Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκη <sup>4</sup>Πανεπιστημιακή Νεφρολογική Κλινική, ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης, Αλεξανδρούπολη

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτης Ι. Γεωργιανός, MD, PhD, Β' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ • Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη • Στ. Κυριακίδη 1 • ΤΚ: 54636, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • Τηλ./Fax: +30-2310-944-695 • E-mail: pangeorgi@yahoo.gr

γραμμική συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και της θνητότητας<sup>1</sup>. Αντιθέτως, δεδομένα που προκύπτουν από μεγάλες μελέτες κοόρτης υποστηρίζουν ότι υπάρχει μία «ανάστροφη» συσχέτιση μεταξύ της ΑΠ και του κινδύνου θνητότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση<sup>2-4</sup>. Παράδοξως, οι χαμηλότερες τιμές ΑΠ, και όχι οι υψηλότερες, έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές εκβάσεις και αυξημένη θνητότητα<sup>5,6</sup>. Το φαινόμενο αυτό έχει περιγραφεί με τον όρο «ανάστροφη επιδημιολογία» της υπέρτασης και τα δεδομένα που προκύπτουν από τις ανωτέρω μελέτες έχουν δημιουργήσει την πεποίθηση ότι σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, οι υψηλές τιμές ΑΠ δεν είναι επιβλαβείς, και επομένως η υπέρταση δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται επιθετικά<sup>7</sup>. Παρ' όλα αυτά, τα δεδομένα αυτά προκύπτουν από μελέτες παρατήρησης, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν κυρίως καταγραφές της ΑΠ που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια των συνεδριών αιμοκάθαρσης, και οι οποίες ακολούθως συσχετίστηκαν με τον μελλοντικό κίνδυνο θνητότητας.

Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η συσχέτιση της ΑΠ με τον κίνδυνο θνητότητας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς μεταβάλλεται όταν η υπέρταση διερευνηθεί και διαγνωσθεί με μετρήσεις ΑΠ κατά το μεσοδιαλυτικό διάστημα<sup>8</sup>. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες χρησιμοποίησαν την μέθοδο «εκλογής» της 44ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ κατά το μεσοδιαλυτικό διάστημα. Τα ευρήματα αυτών των μελετών υποστηρίζουν ότι η αυξημένη περιπατητική ΑΠ σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας<sup>9-11</sup>. Οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι αποτελούν μια εναλλακτική μέθοδο έναντι της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ. Οι μετρήσεις στο σπίτι φαίνεται ότι μπορούν να βελτιώσουν τη διάγνωση της υπέρτασης, αλλά και ότι έχουν ισχυρή συσχέτιση με τους δείκτες βλάβης οργάνων-στόχων, εν συγκρίσει με τις περιδιαλυτικές μετρήσεις ρουτίνας της ΑΠ<sup>8,12</sup>. Όμως, η προγνωστική αξία των μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται από λίγες προγενέστερες μελέτες παρατήρησης.

Επομένως, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί την προγνωστική συσχέτιση των μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι και των περιδιαλυτικών μετρήσεων ΑΠ με την ολική θνητότητα σε μια κοόρτη 146 αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

### Πληθυσμός μελέτης

Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ), οι οποίοι υποβάλλονταν σε υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας με τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης σε 3 Μονάδες Αιμοκάθαρσης της Βόρειας Ελλάδας (Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης, Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Θεραπευτική»). Οι ασθενείς κρίθηκαν κατάλληλοι για συμμετοχή στη μελέτη σε περίπτωση που πληρούσαν τα κάτωθι κριτήρια εισόδου: (α) ηλικία  $\geq 18$  ετών, (β) θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης για τουλάχιστον 3 μήνες προ της ένταξης στη μελέτη, (γ) επιθυμία να συμμετάσχουν στη μελέτη και ενυπόγραφη συγκατάθεση για ένταξη σε αυτή. Οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη σε περίπτωση: (α) χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής, (β) παρουσίας αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης ή μοσχεύματος και στα δύο άκρα, τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ακρίβεια των μετρήσεων ΑΠ, (γ) νοσηλείας σε νοσοκομείο λόγω οξείας νόσησης τον τελευταίο μήνα, (δ) αλλαγής στο ιδανικό βάρος σώματος ή στην αντιυπερτασική θεραπεία τις τελευταίες 2 εβδομάδες, (ε) δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, (στ) κακοήθειας ή οποιασδήποτε άλλης νόσου που σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση.

Όλες οι διαδικασίες του πρωτοκόλλου της μελέτης διεξήχθησαν σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έδωσαν ενυπόγραφη συγκατάθεση πριν την ένταξή τους σε αυτή. Επιπροσθέτως, το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

### Πρωτόκολλο μελέτης

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση και αιμοληψία για τον προσδιορισμό βασικών αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων πριν από τη διενέργεια της ενδιάμεσης εβδομαδιαίας συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Για όλους τους ασθενείς αντλήθηκαν προοπτικά και καταγράφηκαν τα δεδομένα που αφορούσαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, την αιτία ΧΝΝΤΣ, το συνταγογραφούμενο σχήμα κάθαρσης και το ιατρι-

κό ιστορικό, με ιδιαίτερη έμφαση στις καρδιαγγειακές συννοσηρότητες και την αντιυπερτασική θεραπεία. Το ερευνητικό πρωτόκολλο συμπεριελάμβανε επίσης την εκτίμηση της ΑΠ των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης με τις ακόλουθες διαγνωστικές μεθόδους: (α) μετρήσεις ρουτίνας της ΑΠ πριν και μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης για 6 διαδοχικές συνεδρίες σε διάστημα 2 εβδομάδων, (β) μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι με τη χρήση πιστοποιημένων συσκευών για 1 εβδομάδα.

Μετά την ολοκλήρωση των μετρήσεων ΑΠ, όπως οριζόταν από το πρωτόκολλο της μελέτης, οι ασθενείς εντάχθηκαν σε μία προοπτική φάση παρατήρησης. Κατά τη φάση αυτή καταγράφηκαν οι θάνατοι κάθε αιτίας στο υπό μελέτη δείγμα. Η ολική θνητότητα ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης και η έκβαση αυτή ήταν διαθέσιμη για όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη. Οι ασθενείς αποκόπηκαν από τη μελέτη (censored) την ημερομηνία που υποβλήθηκαν στην τελευταία συνεδρία αιμοκάθαρσης σε περίπτωση αλλαγής μεθόδου εξωνεφρικής κάθαρσης (μεταμόσχευση νεφρού ή περιτοναϊκή κάθαρση) ή αλλαγής Μονάδας Αιμοκάθαρσης και αδυναμίας περαιτέρω παρακολούθησης.

## ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΠ

### *Μετρήσεις ρουτίνας της ΑΠ κατά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης*

Οι μετρήσεις ρουτίνας της ΑΠ πραγματοποιήθηκαν από το προσωπικό των Μονάδων Αιμοκάθαρσης πριν και μετά από κάθε συνεδρία με τη χρήση αυτόματων συσκευών και ακολουθώντας την καθημερινή κλινική πρακτική. Συγκεκριμένα, οι μετρήσεις αυτές ελήφθησαν χωρίς να ακολουθηθούν πρότυπες συνθήκες μέτρησης της ΑΠ (π.χ. χρήση πιστοποιημένων συσκευών, ανάπαυση και παραμονή σε καθιστή θέση για 5 λεπτά σε ήσυχο χώρο προ της μέτρησης της ΑΠ, κτλ.). Οι μετρήσεις της ΑΠ πριν και μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης καταγράφηκαν για 6 συνεχόμενες συνεδρίες αιμοκάθαρσης και υπολογίστηκε η μέση ΑΠ πριν και μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης για κάθε ασθενή.

### *Μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι*

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη κατέγραψαν τις τιμές ΑΠ στο σπίτι για 7 συνεχόμενες μέρες. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες, δόθηκαν οδηγίες στους ασθενείς να πραγματοποιήσουν διπλές πρωινές και βραδινές μετρήσεις της ΑΠ με μεσοδιάστημα 1 λεπτού μεταξύ των μετρήσεων και αφού

έχουν παραμείνει καθιστοί για τουλάχιστον 5 λεπτά σε ήσυχο περιβάλλον<sup>13</sup>. Για τον σκοπό της παρούσας μελέτης, χρησιμοποιήσαμε 2 πιστοποιημένες, αυτόματες, ταλαντωσιμετρικές συσκευές (HEM-705, Omron, Healthcare και Microlife WatchBP Home N, Microlife), παρέχοντας σε κάθε ασθενή μία από τις συσκευές αυτές με βάση τη διαθεσιμότητά τους κατά τη στιγμή της μέτρησης<sup>14-16</sup>. Οι ασθενείς είχαν σαφείς οδηγίες όσον αφορά τη χρήση των συσκευών αυτών, ενώ τους ζητήθηκε να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά από τους ίδιους. Για να διασφαλίσουμε την ακρίβεια της ανάλυσης των αποτελεσμάτων, χρησιμοποιήσαμε μόνο τις μετρήσεις που είχαν καταγραφεί στη μνήμη των συσκευών. Ακολούθως, υπολογίστηκε η μέση ΑΠ στο σπίτι και προέκυψε μια μοναδική τιμή ΑΠ στο σπίτι για κάθε ασθενή.

## Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές αναφέρονται ως μέση τιμή (mean)  $\pm$  τυπική απόκλιση (standard deviation, SD) ή διάμεσος (median) και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR), ανάλογα με την κανονικότητα της κατανομής της κάθε μεταβλητής. Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής για κάθε μεταβλητή πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως κατανομή συχνοτήτων και ποσοστά (n, %). Για να εξετασθεί η προγνωστική συσχέτιση της ΑΠ με την ολική θνητότητα και να ανευρεθεί η τιμή εκείνη της ΑΠ που σχετίζεται με την καλύτερη πρόγνωση, δημιουργήθηκαν καμπύλες Kaplan-Meier για κάθε μέθοδο μέτρησης της ΑΠ (πριν τη συνεδρία αιμοκάθαρσης, μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης και για τις μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι) έπειτα από διαστρωμάτωση των ασθενών σε τεταρτημόρια ΑΠ, ενώ η δοκιμασία log-rank χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των καμπύλων επιβίωσης. Ακολούθως, διενεργήθηκε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση αναλογικών κινδύνων Cox, η οποία είχε ως σκοπό τη διερεύνηση της προγνωστικής συσχέτισης της ΑΠ με την ολική θνητότητα μετά από στάθμιση για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, και συγκεκριμένα για την ηλικία, το φύλο, το χρονικό διάστημα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, τις τιμές αιμοσφαιρίνης ορού και τις τιμές αλβουμίνης ορού. Το τεταρτημό-



ριο ΑΠ που συσχετίστηκε με την καλύτερη επιβίωση στην ανάλυση επιβίωσης, χρησιμοποιήθηκε ως επίπεδο αναφοράς στα μοντέλα Cox. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 27.0 (SPSS, Chicago, IL) και το πρόγραμμα MedCalc Statistical Software 22.016 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας σε κάθε δοκιμασία θεωρήθηκε η τιμή του συντελεστή  $p < 0,05$  ( $p$ -value  $< 0,05$ ).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 295 ασθενείς που αρχικά εκτιμήθηκαν για πιθανή ένταξη στη μελέτη, οι 94 ασθενείς δεν πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού και οι 24 ασθενείς αρνήθηκαν τη συμμετοχή τους σε αυτή. Από τους 177 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, οι 10 ασθενείς δεν ολοκλήρωσαν επιτυχώς τις διαδικασίες του πρωτοκόλλου, ενώ 21 ασθενείς απέσυραν την ενυπόγραφη συγκατάθεση κατά τη φάση παρατήρησης της μελέτης. Συνολικά, συμμετείχαν 146 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς, οι οποίοι ολοκλήρωσαν επιτυχώς τις διαδικασίες του πρωτοκόλλου και συμπεριελήφθησαν στην τελική ανάλυση. Η ένταξη ασθενών διενεργήθηκε μεταξύ Μαΐου 2018 και Ιουνίου 2022.

Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Στη μελέτη συμμετείχαν 146 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς (100 άνδρες και 46 γυναίκες) με μέση ηλικία  $63,8 \pm 13,9$  έτη και διάρκεια διάρκεια υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση 22 μήνες (IQR: 10-58). Η πιο συχνή αιτία ΧΝΝΤΣ ήταν η διαβητική νεφροπάθεια (24,7%), ενώ όπως ήταν αναμενόμενο, ο επιπολασμός των καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων ήταν ιδιαίτερα υψηλός στον υπό μελέτη πληθυσμό. Όσον αφορά τις βασικές αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους, η αιμοσφαιρίνη ( $11,5 \pm 1,0$  g/dl), η ουρία ορού πριν τη συνεδρία αιμοκάθαρσης ( $140 \pm 29,9$  mg/dl), η κρεατινίνη ορού πριν τη συνεδρία αιμοκάθαρσης ( $8,3 \pm 2,8$  mg/dl) και η άλβουμίνη ορού [ $4,2$  (IQR: 4,0-4,3)] ήταν αντιπροσωπευτικές ενός τυπικού πληθυσμού ασθενών με ΧΝΝΤΣ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Η μέση ΑΠ στο σπίτι και η μέση περιδιαλυτική ΑΠ παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Οι 132/146 ασθενείς (90,4%) ήταν υπέρταστοι, ορίζοντας ως υπέρταση την ΑΠ στο σπίτι  $\geq 135/85$  mmHg ή τη

λήψη τουλάχιστον 1 αντιυπερτασικού φαρμάκου οποιασδήποτε κατηγορίας. Συγκεκριμένα, 123/146 ασθενείς (84,2%) ελάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία με  $1,7 \pm 1,2$  αντιυπερτασικούς παράγοντες ημερησίως. Η πλειονότητα των ασθενών ελάμβανε θεραπεία με β-αποκλειστές (87/146, 59,6%), ενώ οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου ήταν η δεύτερη πιο συχνά συνταγογραφούμενη κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων (61/146, 41,8%).

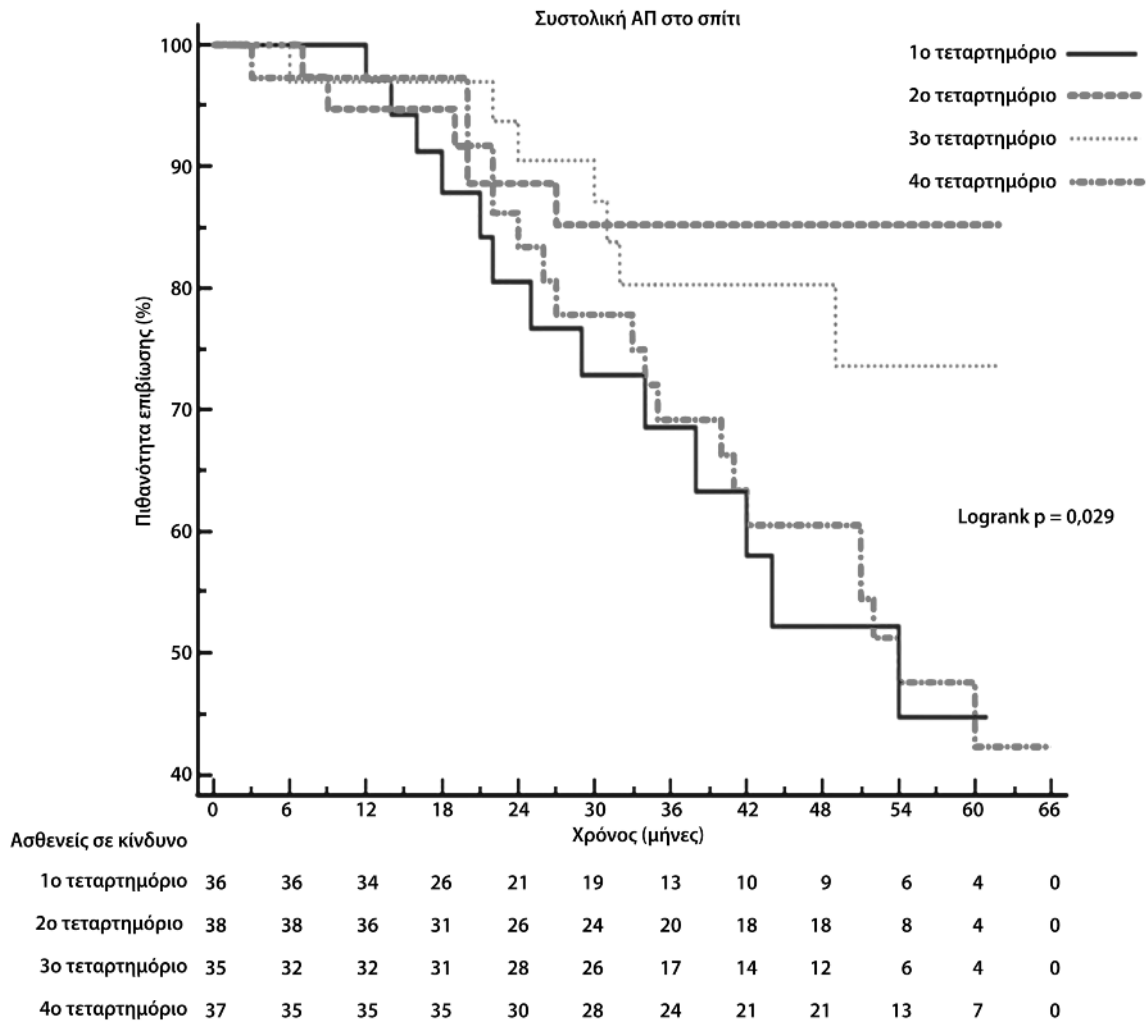
Κατά τη διάρκεια μιας διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 38 μηνών (IQR: 22-54), 44 ασθενείς (31,1%) κατέληξαν. Στην ανάλυση επιβίωσης Kaplan-Meier, ανευρέθηκε συσχέτιση της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) στο σπίτι με την ολική θνητότητα, ενώ οι μετρήσεις ΑΠ πριν και μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης δεν φάνηκε να συσχετίζονται με την ολική θνητότητα των ασθενών (Εικόνα 1). Πιο συγκεκριμένα, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1, η ολική θνητότητα ήταν μικρότερη όταν η ΣΑΠ στο σπίτι ήταν από 128,1 έως 136,8 mmHg (2<sup>ο</sup> τεταρτημόριο). Εν αντιθέσει, η ολική θνητότητα ήταν αυξημένη σε ασθενείς με τιμές ΣΑΠ στο σπίτι 104,5-128 mmHg (1<sup>ο</sup> τεταρτημόριο) και 149,6-217 mmHg (4<sup>ο</sup> τεταρτημόριο) (Log Rank  $p = 0,029$ ). Η ανάλυση επιβίωσης με τις καμπύλες Kaplan-Meier δεν κατέδειξε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ΣΑΠ πριν τη συνεδρία αιμοκάθαρσης και της ΣΑΠ μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης με την ολική θνητότητα (Log Rank  $p = 0,306$  και  $0,525$ , αντίστοιχα).

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση αναλογιών κινδύνου Cox, χρησιμοποιώντας το 2<sup>ο</sup> τεταρτημόριο ΣΑΠ στο σπίτι ως επίπεδο αναφοράς, ο κίνδυνος ολικής θνητότητας ήταν 3,32 φορές υψηλότερος στο 1<sup>ο</sup> τεταρτημόριο [hazard ratio (HR): 3,32, 95% confidence interval (CI): 1,18-9,32], 1,53 φορές υψηλότερος στο 3<sup>ο</sup> τεταρτημόριο (HR: 1,53, 95% CI: 0,49-4,84) και 3,25 φορές υψηλότερος στο 4<sup>ο</sup> τεταρτημόριο (HR: 3,25, 95% CI: 1,21-8,71) (Πίνακας 2). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση και έπειτα από στάθμιση για πολλούς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, χρονικό διάστημα σε αιμοκάθαρση, ιστορικό ΣΔ, ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, τιμή αιμοσφαιρίνης ορού, τιμή άλβουμίνης ορού), δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της συσχέτισης μεταξύ ΣΑΠ στο σπίτι και ολικής θνητότητας. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 2, η ΣΑΠ στο σπίτι αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ολική θνητότητα, με τον κίνδυνο να είναι 4,79 φορές υψη-

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακές παράμετροι των ασθενών ανά τεταρτημόριο συστολικής ΑΠ στο σπίτι.

Παράμετρος	Σύνολο	1ο τεταρτημόριο	2ο τεταρτημόριο	3ο τεταρτημόριο	4ο τεταρτημόριο	p-value
Εύρος συστολικής ΑΠ στο σπίτι (mmHg)	104,5-217	104,5-128	128,1-136,8	136,9-149,5	149,6-217	
Αριθμός ασθενών	146	36	38	35	37	
Ηλικία (έτη)	63,8 ± 13,9	64,5 ± 16,4	64,6 ± 13,7	63,4 ± 12,3	62,7 ± 13,3	0,919
Φύλο (n, %)						0,133
Άνδρες	100 (68,5%)	27 (75%)	21 (55,3%)	23 (65,7%)	29 (78,4%)	
Βάρος (kg)	74,8 ± 15,2	76,1 ± 17,4	73,3 ± 15,9	73,6 ± 15,6	76,1 ± 14,8	0,770
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	26,3 ± 4,1	26,1 ± 4,7	26,1 ± 4,5	26,3 ± 3,8	26,5 ± 3,9	0,986
Χρονικό διάστημα σε αιμοκάθαρση (μήνες)	22 (10-58)	11,5 (5-37)	21 (10,5-56,5)	18 (10,5-58)	50 (32-80)	<0,001
Αιτία ΧΝΝΤΣ						
Διαβητική νεφροπάθεια	36 (24,7%)	11 (30,6%)	11 (28,9%)	6 (17,1%)	8 (21,6%)	0,513
Υπερτασική νεφροσκλήρυνση	17(11,6%)	3 (8,3%)	2 (5,3%)	3 (8,6%)	9 (24,3%)	0,068
Σπειραματονεφρίτιδα	33 (22,6%)	8 (22,2%)	9 (23,7%)	8 (22,9%)	8 (21,6%)	0,997
Πολυκυστική νόσος νεφρών	12 (8,2%)	3 (8,3%)	2 (5,3%)	4 (11,4%)	3 (8,1%)	0,774
Χρόνια διάμεση νεφρίτιδα	6 (4,1%)	1 (2,8%)	2 (5,3%)	1 (2,9%)	2 (5,4%)	1,000
Άλλη	7 (4,8%)	0 (0%)	2 (1,4%)	4 (11,4%)	1 (0,7%)	0,110
Άγνωστη	35 (24%)	10 (27,8%)	10 (26,3%)	9 (25,7%)	6 (16,2%)	0,641
Συννοσηρότητες (n, %)						
Σακχαρώδης διαβήτης	50 (34,2%)	16 (44,4%)	15 (39,5%)	8 (22,9%)	11 (29,7%)	0,215
Δυσλιπιδαιμία	68 (46,6%)	13 (36,1%)	14 (36,8%)	18 (51,4%)	23 (62,2%)	0,073
Στεφανιαία νόσος	43 (29,6%)	11 (30,6%)	12 (31,6%)	9 (25,7%)	10 (27%)	0,917
Αγγειακές παθήσεις ΚΝΣ	45 (30,8%)	11 (30,6%)	8 (21,1%)	11 (31,4%)	15 (40,5%)	0,341
Συμφορητική ΚΑ	15 (10,3%)	7 (19,4%)	5 (13,2%)	3 (8,6%)	0 (0%)	0,027
Εργαστηριακές παράμετροι						
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	11,5 ± 1,0	11,8 ± 1,2	11,5 ± 0,8	11,5 ± 1,1	11,3 ± 1,0	0,202
Ουρία ορού (mg/dL)	140 ± 29,9	145,8 ± 29,5	138,6 ± 30,1	138,8 ± 31,7	137,2 ± 28,8	0,619
Κρεατινίνη ορού (mg/dL)	8,3 ± 2,8	8,3 ± 2,9	7,6 ± 2,5	7,8 ± 2,9	9,6 ± 2,7	0,027
Αλβουμίνη ορού (g/dL)	4,2 (4,0-4,3)	4,1 (4,4,3)	4,2 (3,9-4,4)	4,2 (3,9-4,4)	4,2 (4-4,4)	0,681
ΑΠ στο σπίτι (mmHg)						
Συστολική	138,0 ± 18,2	115,6 ± 6,5	131,9 ± 2,8	143,2 ± 3,8	161,3 ± 12,2	<0,001
Διαστολική	74,4 ± 11,3	69,3 ± 9,2	71,7 ± 10,8	77,7 ± 8,9	79,1 ± 12,9	<0,001
ΑΠ πριν την αιμοκάθαρση (mmHg)						
Συστολική	136,8 ± 16,3	127,4 ± 14,3	133,7 ± 11,4	135,8 ± 13,3	150,2 ± 16,7	<0,001
Διαστολική	77,6 ± 9,9	74,4 ± 8,1	77,8 ± 10,8	78,9 ± 10,8	79,5 ± 10,9	<0,001
ΑΠ μετά την αιμοκάθαρση (mmHg)						
Συστολική	130,8 ± 18,0	120,0 ± 15,1	126,4 ± 12,9	132,5 ± 15,5	144,0 ± 18,9	<0,001
Διαστολική	77,0 ± 10,5	73,3 ± 8,4	75,6 ± 9,3	80,2 ± 10,7	79,3 ± 11,9	<0,001
Χρήση αντιυπερτασικών (n, %)	123 (84,2%)	29 (80,6%)	29 (76,3%)	29 (82,9%)	36 (97,3%)	0,073
Κατηγορία αντιυπερτασικών (n, %)						
αΜΕΑ ή αΑΤΙΙ	23 (15,8%)	2 (5,6%)	1 (2,6%)	7 (20%)	13 (35%)	<0,001
Ανταγωνιστές διαύλων Ca	61 (41,8%)	8 (22,2%)	9 (23,7%)	21 (6%)	23 (62,2%)	<0,001
β-αποκλειστές	87 (59,6%)	19 (52,8%)	22 (57,9%)	24 (68,6%)	22 (59,5%)	0,591
α-αποκλειστές	13 (8,9%)	2 (5,6%)	2 (5,3%)	6 (17,1%)	3 (8,1%)	0,292
Κεντρικούς δρώντα	17 (11,6%)	1 (2,8%)	1 (2,6%)	7 (20%)	8 (21,6%)	0,006
Άλλη	43 (29,5%)	16 (44,4%)	13 (34,2%)	10 (28,6%)	4 (10,8%)	0,015

**Συνοψεύσεις:** ΔΜΣ= δείκτης μάζας σώματος, ΧΝΝΤΣ= χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου, ΚΝΣ= κεντρικό νευρικό σύστημα, ΚΑ= καρδιακή ανεπάρκεια, ΑΠ= αρτηριακή πίεση, αΜΕΑ= αναστολείς μεταρρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, αΑΤΙΙ= ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II. Συνεχείς μεταβλητές: Τα p-values υπολογίστηκαν με την εφαρμογή ANOVA ή τη δοκιμασία Kruskal-Wallis. Κατηγορικές μεταβλητές: Τα p-values υπολογίστηκαν με την εφαρμογή της δοκιμασίας χ<sup>2</sup> ή της δοκιμασίας Fisher's exact test.



**Εικόνα 1.** Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier για τη συστολική ΑΠ στο σπίτι και την ολική θνητότητα.

λότερος στο 1<sup>ο</sup> τεταρτημόριο (HR: 4,79, 95% CI: 1,52-15,1) και 3,63 φορές υψηλότερος στο 4<sup>ο</sup> τεταρτημόριο (HR: 3,63, 95% CI: 1,19-11,03) σε σύγκριση με το 2<sup>ο</sup> τεταρτημόριο (επίπεδο αναφοράς).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη μας κατέδειξε ότι σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, η ΣΑΠ στο σπίτι σχετίζεται ισχυρά με την ολική θνητότητα, εν αντιθέσει με τιμές ΑΠ πριν και μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης, οι οποίες αν και χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πρακτική, δεν φαίνεται να έχουν προγνωστική αξία. Όταν πραγματοποιήθηκε διαστρωμάτωση των ασθενών σε τεταρτημόρια ΑΠ, η καλύτερη πρόγνωση παρατηρήθηκε στους ασθενείς με τιμές ΣΑΠ στο σπίτι

128,1-136,8 mmHg (2<sup>ο</sup> τεταρτημόριο), ενώ οι ασθενείς που διαστρωματώθηκαν στο 1<sup>ο</sup> ή 4<sup>ο</sup> τεταρτημόριο ΣΑΠ στο σπίτι είχαν στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο ολικής θνητότητας. Επιπροσθέτως, ιδιαίτερα σημαντικό εύρημα αποτελεί το γεγονός ότι η συσχέτιση της ΣΑΠ στο σπίτι με την ολική θνητότητα δεν μεταβλήθηκε μετά από στάθμιση για διάφορους παράγοντες κινδύνου, καταδεικνύοντας ότι η ΣΑΠ στο σπίτι αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ολική θνητότητα στους αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς.

Ως την παρούσα εργασία, ένας περιορισμένος αριθμός μελετών έχει εξετάσει την προγνωστική αξία των μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι σε αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς. Οι δύο μεγαλύτερες μελέτες

**Πίνακας 2.** Αναλογία κινδύνων (Hazard ratios, HRs) για την ολική θνητότητα ανά τεταρτημόριο συστολικής ΑΠ στο σπίτι.

Αρτηριακή πίεση	Εύρος (mmHg)	Μη σταθμισμένοι			Σταθμισμένοι		
		HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
1ο τεταρτημόριο	104,5-128	3,32	1,18-9,32	0,023	4,79	1,52-15,10	0,008
2ο τεταρτημόριο	128,1-136,8	1			1		
3ο τεταρτημόριο	136,9-149,5	1,53	0,49-4,84	0,465	1,97	0,54-7,15	0,302
4ο τεταρτημόριο	149,6-217	3,25	1,21-8,71	0,019	3,63	1,19-11,03	0,023

διενεργήθηκαν σε ένα κέντρο των ΗΠΑ και συμπεριέλαβαν κυρίως Αμερικανούς ασθενείς Αφρικανικής καταγωγής<sup>11,17</sup>. Στην πρώτη μελέτη, ο Alborzi και συν. συμπεριέλαβαν 150 αιμοκαθαρόμενους ασθενείς, στους οποίους η ΑΠ εκτιμήθηκε κατά την έναρξη της μελέτης με μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι για 1 εβδομάδα, περιπατητική καταγραφή της ΑΠ σε ένα 44ωρο μεσοδιαλυτικό διάστημα, καθώς και περιδιαλυτικές μετρήσεις της ΑΠ για 2 εβδομάδες (μετρήσεις ρουτίνας και πρότυπες μετρήσεις)<sup>17</sup>. Ακολούθως, οι ασθενείς αυτοί παρακολούθηθηκαν για μία διάμεση περίοδο 24 μηνών με σκοπό να αξιολογηθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας. Η μελέτη έδειξε ότι ο κίνδυνος θνητότητας αυξήθηκε κατά 35% (HR: 1,35, 95% CI: 0,99-1,84) για κάθε 1 τυπική απόκλιση υψηλότερης ΣΑΠ στο σπίτι και κατά 46% (HR: 1,46, 95% CI: 1,09-1,94) για κάθε 1 τυπική απόκλιση υψηλότερης ΣΑΠ στη 44ωρη περιπατητική καταγραφή<sup>17</sup>. Επιπροσθέτως, η συσχέτιση της ΣΑΠ στο σπίτι με την ολική θνητότητα ακολούθησε μια καμπύλη σχήματος “U”, εύρημα το οποίο επιβεβαιώνεται και κατά την ανάλυση των δεδομένων της παρούσας μελέτης. Παρ’ όλα αυτά, η μελέτη του Alborzi και συν. βασίστηκε κυρίως σε αναλύσεις επιβίωσης μη σταθμισμένες για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες<sup>17</sup>.

Σε μια μεταγενέστερη μελέτη, ο Agarwal και συν. συμπεριέλαβαν 326 ασθενείς με ΧΝΝΝΤΣ, οι οποίοι υποβάλλονταν σε τρισεβδομαδιαίο πρόγραμμα αιμοκάθαρσης και εξέτασαν την προγνωστική αξία των μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι για 1 εβδομάδα, της 44ωρης περιπατητικής καταγραφής κατά το μεσοδιαλυτικό διάστημα και των μετρήσεων ΑΠ πριν και μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης (μετρήσεις πριν και μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης για 2 εβδομάδες)<sup>11</sup>. Η μελέτη αυτή κατέδειξε ότι οι με-

τρήσεις ΑΠ στο σπίτι και η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ υπερέχει έναντι των περιδιαλυτικών μετρήσεων ΑΠ όσον αφορά την προγνωστική τους αξία και τη συσχέτισή τους με την ολική θνητότητα<sup>11</sup>. Επίσης, όπως προκύπτει και από τη δική μας μελέτη, ο Agarwal και συν. έδειξαν ότι η συσχέτιση της ΑΠ με την ολική θνητότητα ακολουθεί μια μη γραμμική σχέση σχήματος “W”, με την καλύτερη πρόγνωση να παρατηρείται όταν οι τιμές ΣΑΠ στο σπίτι κυμαίνονται μεταξύ 120 και 130 mmHg και οι τιμές ΣΑΠ κατά την 44ωρη περιπατητική καταγραφή μεταξύ 110 και 120 mmHg<sup>11</sup>.

Η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι αποτελεί μια μέθοδο αξιολόγησης της ΑΠ, η οποία συστήνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη μακροπρόθεσμη διαχείριση της υπέρτασης<sup>13,18</sup>. Ωστόσο, εγείρονται ανησυχίες όσον αφορά την ευκολία εφαρμογής αυτής της μεθόδου σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση στην καθημερινή κλινική πρακτική. Η μελέτη μας παρέχει επιπρόσθετα δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση της μεθόδου και την υπεροχή της έναντι των περιδιαλυτικών μετρήσεων ΑΠ όσον αφορά την προγνωστική συσχέτιση με την ολική θνητότητα. Οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι παρέχουν επίσης επιπρόσθετα πλεονεκτήματα, τα οποία θα πρέπει να λάβει κανείς υπόψη. Πρώτον, σε σύγκριση με τις περιδιαλυτικές μετρήσεις ΑΠ, οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι για διάστημα 1 εβδομάδας παρέχουν μεγαλύτερη ακρίβεια στη διάγνωση της υπέρτασης σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς<sup>12</sup>. Δεύτερον, οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι εμφανίζουν μεγαλύτερη επαναληψιμότητα και μπορούν με μεγαλύτερη αξιοπιστία να ανιχνεύσουν αλλαγές στη 44ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, οι οποίες προκαλούνται από την προοδευτική μείωση του ξηρού βάρους σώματος σε σχέση με τις περιδιαλυτικές

μετρήσεις της ΑΠ<sup>19</sup>. Τρίτον, οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι, συγκρινόμενες με τις περιδιαλυτικές μετρήσεις ΑΠ, υπερέχουν όσον αφορά την ανάδειξη υπερηχογραφικά τεκμηριωμένης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας<sup>20</sup>. Τέλος, δεδομένα από κλινικές δοκιμές υποστηρίζουν ότι οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι αποτελούν ένα χρήσιμο εργαλείο για τη θεραπεία της υπέρτασης και οδηγούν σε βελτίωση της ρύθμισης της υπέρτασης, όπως προκύπτει από εκτίμηση αυτής με τη μέθοδο της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ σε ένα διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών<sup>21,22</sup>.

Κύριο πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης αποτελεί η επιτυχής εφαρμογή της μεθόδου των μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι, με τη διενέργεια διπλών πρωινών και βραδινών μετρήσεων για 1 εβδομάδα με τη χρήση πιστοποιημένων, αυτόματων συσκευών σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Ωστόσο, υπάρχουν και ορισμένοι περιορισμοί που θα πρέπει να αναφερθούν. Πρώτον, παρά τη στάθμιση για πολλούς παράγοντες κινδύνου, αναγνωρίζουμε την πιθανότητα μη αναγνώρισης όλων των πιθανών συγχυτικών παραγόντων που θα μπορούσαν να μεταβάλλουν το τελικό αποτέλεσμα της ανάλυσης. Δεύτερον, η παρούσα έρευνα αποτελεί μελέτη παρατήρησης, με τους περιορισμούς που ενέχουν αυτού του είδους οι μελέτες στο να τεκμηριώσουν σαφώς μια άμεση συσχέτιση μεταξύ αιτίου και αποτελέσματος, και εν προκειμένω στην ανάδειξη της αιτιολογικής συσχέτισης της ΣΑΠ στο σπίτι με την ολική θνητότητα. Τρίτον, αναγνωρίζουμε ότι το μέγεθος δείγματος είναι σχετικά μικρό. Επομένως, είναι αναγκαία η διενέργεια μεγαλύτερων μελετών παρατήρησης οι οποίες θα μελετήσουν την προγνωστική αξία των μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Συμπερασματικά, η παρούσα προοπτική μελέτη παρατήρησης δείχνει ότι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι για 1 εβδομάδα έχουν ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση με την ολική θνητότητα. Σε αντίθεση, οι μετρήσεις ΑΠ ρουτίνας κατά την περιδιαλυτική περίοδο (λίγο πριν ή λίγο μετά τη συνεδρία) δεν έχουν προγνωστική σημασία για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

## SUMMARY

I. Kontogiorgos, P.I. Georgianos, N. Tsikliras, K. Leonidou, V. Vaios, S. Roumeliotis, A. Karpetas, M. Pikilidou, K. Kantartzi, S. Panagoutsos, V. Liakopoulos

### **The association of home systolic blood pressure with all-cause mortality in hemodialysis patients: a prospective observational study**

*Arterial Hypertension 2024; 33: 131-139.*

Prior observational studies conducted in the hemodialysis population have suggested a reverse association between blood pressure (BP) and mortality, showing that lower, not higher, dialysis-unit BP is related to worse clinical outcomes. The present study aimed to investigate the prognostic association of home versus dialysis-unit BP with all-cause mortality in hemodialysis patients. At baseline, 146 patients receiving in-center, thrice-weekly hemodialysis underwent assessment of their BP with the following methods: (i) 2-week averaged routine predialysis and postdialysis BP measurements; (ii) home BP monitoring for 1 week that included duplicate morning and evening BP measurements with the use of validated devices. Over a median follow-up period of 38 months [interquartile range (IQR): 22-54], 44 patients (31.1%) died. In Kaplan-Meier curves, predialysis and postdialysis systolic BP was not associated with all-cause mortality, while home systolic BP appeared to be of prognostic significance (Log Rank  $p=0.029$ ). After stratifying patients into quartiles, all-cause mortality was lowest when home systolic BP was ranging from 128.1 to 136.8 mmHg (quartile 2). In univariate Cox regression analysis, using quartile 2 as a referent category, the risk of all-cause mortality was 3.32-fold higher in quartile 1, 1.53-fold higher in quartile 3 and 3.25-fold higher in quartile 4. The risk-association remained unchanged after adjustment for age, gender, dialysis vintage and additional confounding factors [adjusted hazard ratio (HR): 4.79, 1.79, 3.63 for quartiles 1, 3 and 4 of home systolic BP, respectively]. In conclusion, our findings suggest that among hemodialysis patients, 1-week averaged home systolic BP is independently associated with all-cause mortality. In sharp contrast, systolic BP recorded either before or after dialysis over 2 weeks is not prognostically informative in this high-risk patient population.

Key-words: home blood pressure monitoring, prognosis; mortality, hemodialysis, hypertension

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
2. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. 'U' curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int* 1998; 54: 561-9.
3. Robinson BM, Tong L, Zhang J, et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2012; 82: 570-80.
4. Myers OB, Adams C, Rohrscheib MR, et al. Age, Race, Diabetes, Blood Pressure, and Mortality among Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 21: 1970-8.
5. Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients – Past lessons and future opportunities. *Kidney International* 2005; 67: 1-13.
6. Li Z, Lacson E, Lowrie EG, et al. The Epidemiology of Systolic Blood Pressure and Death Risk in Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases* 2006; 48: 606-15.
7. Georgianos PI, Agarwal R. Blood Pressure and Mortality in Long-Term Hemodialysis – Time to Move Forward. *Am J Hypertens* 2017; 30: 211-22.
8. Georgianos PI, Vaios V, Sgouropoulou V, et al. Hypertension in Dialysis Patients: Diagnostic Approaches and Evaluation of Epidemiology. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12: 2961.
9. Amar J, Vernier I, Rossignol E, et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney International* 2000; 57: 2485-91.
10. Tripepi G, Maria Fagugli R, Dattolo P, et al. Prognostic value of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and of night/day ratio in nondiabetic, cardiovascular events-free hemodialysis patients. *Kidney International* 2005; 68: 1294-302.
11. Agarwal R. Blood Pressure and Mortality Among Hemodialysis Patients. *Hypertension* 2010; 55: 762-8.
12. Agarwal R, Andersen MJ, Bishu K, et al. Home blood pressure monitoring improves the diagnosis of hypertension in hemodialysis patients. *Kidney International* 2006; 69: 900-6.
13. Parati G, Stergiou GS, Bilo G, et al. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2021; 39: 1742-67.
14. O'Brien E, Mee F, Atkins N, et al. Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit* 1996; 1: 55-61.
15. Stergiou GS, Giovas PP, Gkinos CP, et al. Validation of the Microlife WatchBP Home device for self home blood pressure measurement according to the International Protocol. *Blood Pressure Monitoring* 2007; 12: 185-8.
16. Kollias A, Ntineri A, Kyriakoulis KG, et al. Validation of the professional device for blood pressure measurement Microlife WatchBP Office in adults and children according to the American National Standards Institute/Association for the Advancement of Medical Instrumentation/International Organization for Standardization standard. *Blood Pressure Monitoring* 2018; 23: 112-4.
17. Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home Blood Pressures Are of Greater Prognostic Value than Hemodialysis Unit Recordings. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 2: 1228-34.
18. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41: 1874-2071.
19. Agarwal R, Satyan S, Alborzi P, et al. Home Blood Pressure Measurements for Managing Hypertension in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 2009; 30: 126-34.
20. Agarwal R, Brim NJ, Mahenthiran J, et al. Out-of-Hemodialysis-Unit Blood Pressure Is a Superior Determinant of Left Ventricular Hypertrophy. *Hypertension* 2006; 47: 62-8.
21. Da Silva GV, De Barros S, Abensur H, et al. Home blood pressure monitoring in blood pressure control among haemodialysis patients: an open randomized clinical trial. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009; 24: 3805-11.
22. Bansal N, Glidden DV, Mehrotra R, et al. Treating Home Versus Predialysis Blood Pressure Among In-Center Hemodialysis Patients: A Pilot Randomized Trial. *American Journal of Kidney Diseases* 2021; 77: 12-22.