

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

MAY-AUGUST 2025

Volume 34 | Number 2

- Ανασκοπήσεις**
- 93 Ο ρόλος των βιοδεικτών στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης – Συστηματική ανασκόπηση
Κ. Νταλέκου, Χ. Χρυσοχόου, Ν. Κατσιλήλης, Ν. Πατσουράκος, Δ. Τσιαχρής, Δ. Φαρμάκης, Κ. Τσιούφης
- 104 Η αρτηριακή υπέρταση στην εγκυμοσύνη: Ο ρόλος των νατριουρητικών πεπτιδίων και των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών διαστολικής λειτουργίας
Ο. Παπαζάχου, Ν. Παναγοπούλου, Ι. Δήμα
- 114 Η αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου και νεότερες προσεγγίσεις που επιτρέπουν τη σταθερή χρήση τους
Ι. Κοντογιώργος, Χ. Κουρτίδου, Ε.Ι. Γεωργιανού, Μ. Ποικιλίδου, Β. Λιακόπουλος, Π.Ι. Γεωργιανός
- 121 Η επίδραση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού στην ανθεκτική υπέρταση
Ζ.-Ν. Κουτσελίνη, Β. Εδιάρρογλου, Α. Σαρβάνη, Μ. Ζαρφειάδου, Ν. Μόσχα, Δ. Κουρούπης, Κ. Βαφειάδου, Γ. Ασημακόπουλος, Α. Πανάγος, Α. Αηδίνης, Β. Κορδάλης, Π. Τολίδης, Κ. Σταυρόπουλος, Μ. Δούμας
- 134 Διαταραχές της αρτηριακής πίεσης στην κύηση: Πρακτικές κατευθύνσεις
Η. Οικονομοπούλου, Β. Αντωνιάδου, Ε. Μιχαλάκη, Ρ. Παπαρίδου, Α. Ζωγράφου, Ι. Βασιλειάδης, Κ. Πλατανιάς, Ό. Κούρτη, Γ. Λαχανάς, Η. Σανίδας, Δ. Παπαδόπουλος, Κ. Θωμόπουλος
- Πρωτότυπες εργασίες**
- 140 Η καταγραφή της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι έναντι των μετρήσεων στη μονάδα αιμοκάθαρσης για τη διάγνωση της υπέρτασης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς
Α. Καρλιγκιώτης, Π.Ι. Γεωργιανός, Κ. Λεωνίδου, Α. Κόλλης, Ι. Κοντογιώργος, Β. Βάιος, Η.Β. Μπαλάσκας, Π.Ε. Ζεμπεκάκης, Γ.Σ. Στεργίου, Β. Λιακόπουλος
- 150 Μεταβλητότητα νυχτερινής αρτηριακής πίεσης με συσκευές μέτρησης στο σπίτι και με 24ωρη καταγραφή σε άτομα με υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή προδιαβήτη
Β. Ντουσόπουλος, Α. Κόλλης, Κ. Κυριακούλης, Α. Μέντη, Ι. Μπουντζώνα, Α. Κομνιανού, Α. Δεστούνης, Π. Λεμπιδάκη, Α. Θεοδοσιάδη, Γ.Σ. Στεργίου
- 153 Σύγκριση της επίδρασης της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, εκτιμώμενη με μικρονευρογραφία, στην μακροχρόνια ρύθμιση της συστολικής αρτηριακής πίεσης υπερτασικών ασθενών με ή χωρίς μη-αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος
Ν. Κακούρη, Ι. Ανδρίκου, Δ. Κωνσταντινίδης, Ε. Σιάφη, Ε. Μαντά, Κ. Θωμόπουλος, Κ. Δημητριάδης, Χ. Παπαγεωργίου, Σ. Παπαγεωργίου, Χ. Φιλίππου, Ι. Ζαμάνης, Χ. Φραγκούλης, Μ. Κουλλιάς, Π. Τσιούφης, Μ. Σταθούλοπούλου, Δ. Τούσουλης, Κ. Τσιούφης
- 156 Η επίδραση της συγκέντρωσης νατρίου διαλύματος αιμοκάθαρσης στη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ενδοδιαλυτική υπέρταση: Τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή
Φ. Ιατρίδη, Μ. Θεοδωρακοπούλου, Ε. Καρκαμάνη, Ε. Ξαγός, Α. Καρπέτας, Ι. Χαλκιάτη, Ι. Ρέβελα, Ρ. Ekart, Σ. Μαντή, Π. Γιαμαλής, Π. Σαραφίδης



Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

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

**Official Journal
of the Hellenic Society
of Hypertension**

**Τετραμηνιαία Έκδοση
Επίσημο Όργανο της
Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης**

**Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης
Περίοδος 2024-2025**

Πρόεδρος : Κ. Τσιούφης
Αντιπρόεδρος : Π. Σαραφίδης
Γεν. Γραμματέας : Ρ. Καλαϊτζίδης
Ειδ. Γραμματέας : Α. Κόλλιας
Ταμίας : Μ. Ποικιλίδου
Μέλη : Κ. Θωμόπουλος
: Δ. Κωνσταντινίδης
: Κ. Σταυρόπουλος
: Α. Τριανταφύλλου

τ. Πρόεδρος : Μ. Δούμας

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 : Κ. Τσιούφης
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 (Φιλόλογος)

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 Αριστείας 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, editor(s). 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 [Ολυμπία Καρρά, τηλ. & φαξ: (2310) 225 508].

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,

Το 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



2025





Αρτηριακή Υπέρταση

Τόμος 34 • Τεύχος 2

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

- 93 Ο ρόλος των βιοδεικτών στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης – Συστηματική ανασκόπηση
Κ. Νταλέκου, Χ. Χρυσόχου, Ν. Κατσίλλης, Ν. Πατσουράκος, Δ. Τσιαχρής, Δ. Φαρμάκης, Κ. Τσιούφης
- 104 Η αρτηριακή υπέρταση στην εγκυμοσύνη: Ο ρόλος των νατριουρητικών πεπτιδίων και των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών διαστολικής λειτουργίας
Ο. Παπαζάχου, Ν. Παναγοπούλου, Ι. Δήμα
- 114 Η αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου και νεότερες προσεγγίσεις που επιτρέπουν τη σταθερή χρήση τους
Ι. Κοντογιώργος, Χ. Κουρτίδου, Ε.Ι. Γεωργιανού, Μ. Ποικιλίδου, Β. Λιακόπουλος, Π.Ι. Γεωργιανός
- 121 Η επίδραση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού στην ανθεκτική υπέρταση
Ζ.-Ν. Κουτσελίνη, Β. Εδιάρρογλου, Α. Σαρβάνη, Μ. Ζαρφειάδου, Ν. Μόσχα, Δ. Κουρούπη, Κ. Βαφειάδου, Γ. Ασημακόπουλος, Α. Πανάγος, Α. Αηδίνης, Β. Κορδάλης, Π. Τολίδης, Κ. Σταυρόπουλος, Μ. Δούμας
- 134 Διαταραχές της αρτηριακής πίεσης στην κύηση: Πρακτικές κατευθύνσεις
Η. Οικονομοπούλου, Β. Αντωνιάδου, Ε. Μιχαλάκη, Ρ. Παπαρίδου, Α. Ζωγράφου, Ι. Βασιλειάδης, Κ. Πλατανιάς, Ό. Κούρτη, Γ. Λαχανάς, Η. Σανίδας, Δ. Παπαδόπουλος, Κ. Θωμόπουλος

Πρωτότυπες εργασίες

- 140 Η καταγραφή της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι έναντι των μετρήσεων στη μονάδα αιμοκάθαρσης για τη διάγνωση της υπέρτασης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς
Α. Καρλιγκιώτης, Π.Ι. Γεωργιανός, Κ. Λεωνίδου, Α. Κόλλιας, Ι. Κοντογιώργος, Β. Βάιος, Η.Β. Μπαλάσκας, Π.Ε. Ζεμπεκάκης, Γ.Σ. Στεργίου, Β. Λιακόπουλος
- 150 Μεταβλητότητα νυχτερινής αρτηριακής πίεσης με συσκευές μέτρησης στο σπίτι και με 24ωρη καταγραφή σε άτομα με υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή προδιαβήτη
Β. Ντουσόπουλος, Α. Κόλλιας, Κ. Κυριακούλης, Α. Μέντη, Ι. Μπουντζώνα, Α. Κομνιανού, Α. Δεστούνης, Π. Λεμπιδάκη, Α. Θεοδοσιάδη, Γ.Σ. Στεργίου
- 153 Σύγκριση της επίδρασης της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, εκτιμώμενη με μικρονευρογραφία, στη μακροχρόνια ρύθμιση της συστολικής αρτηριακής πίεσης υπερτασικών ασθενών με ή χωρίς μη-αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος
Ν. Κακούρη, Ι. Ανδρίκου, Δ. Κωνσταντινίδης, Ε. Σιάφη, Ε. Μαντά, Κ. Θωμόπουλος, Κ. Δημητριάδης, Χ. Παπαγεωργίου, Σ. Παπαγεωργίου, Χ. Φιλίππου, Ι. Ζαμάνης, Χ. Φραγκούλης, Μ. Κουλλιάς, Π. Τσιούφης, Μ. Σταθουλοπούλου, Δ. Τούσουλης, Κ. Τσιούφης
- 156 Η επίδραση της συγκέντρωσης νατρίου διαλύματος αιμοκάθαρσης στη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ενδοδιαλυτική υπέρταση: Τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή
Φ. Ιατρίδη, Μ. Θεοδωρακοπούλου, Ε. Καρκαμάνη, Ε. Ξαγός, Α. Καρπέτας, Ι. Χαλκιώτη, Ι. Ρέβελα, R. Ekart, Σ. Μαντή, Π. Γιαμαλής, Π. Σαραφίδης



Arterial Hypertension

Volume 34 • Number 2

Contents

Hot topics

- 93 **The Role of Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – A Systematic Review**
K. Ntalekou, C. Chrysohoou, N. Katsillis, N. Patsourakos, D. Tsiachris, D. Farmakis, K. Tsioufis
- 104 **Hypertensive disorders in pregnancy: The role of natriuretic peptides and echocardiographic indices of diastolic function**
O. Papazachou, N. Panagopoulou, I. Dima
- 114 **Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in the treatment of patients with chronic kidney disease and newer approaches to enable their persistent use**
I. Kontogiorgos, C. Kourtidou, E.I. Georgiou, M. Pikilidou, V. Liakopoulos, Pl. Georgianos
- 121 **Primary aldosteronism and resistant hypertension**
Z.-N. Koutselini, V. Ediaroglou, A. Sarvani, M. Zarfiadou, N. Moscha, D. Kouroupis, K. Vafeiadaou, G. Asimakopoulos, A. Panagos, A. Aedinis, V. Kordalis, P. Tolidis, K. Stavropoulos, M. Doumas
- 134 **Hypertensive disorders in pregnancy: Practical aspects**
I. Oikonomopoulou, V. Antoniadou, E. Michalaki, R. Paparidou, A. Zografou, I. Vasiliadis, C. Platanias, O. Kourti, G. Lachanas, E. Sanidas, D. Papadopoulos, C. Thomopoulos

Original articles

- 140 **Home versus dialysis-unit blood pressure recordings in diagnosing ambulatory hypertension among patients on hemodialysis**
A. Karligkiotis, P.I. Georgianos, K. Leonidou, A. Kollias, I. Kontogiorgos, V. Vaios, E.V. Balaskas, P.E. Zebekakis, G.S. Stergiou, V. Liakopoulos
- 150 **Nighttime blood pressure variability by home and ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive individuals with diabetes mellitus type 2 or prediabetes**
V. Ntousopoulos, A. Kollias, K. Kyriakoulis, A. Menti, I. Bountzona, A. Komnianou, A. Destounis, P. Lempidaki, A. Theodosiadi, G.S. Stergiou
- 153 **The interplay between the effect of sympathetic nervous system hyperactivity, as assessed by microneurography, on a 6-month systolic blood pressure regulation in hypertensive patients with or without non-alcoholic fatty liver disease**
N. Kakouri, I. Andrikou, D. Konstantinidis, E. Siafi, E. Manta, C. Thomopoulos, K. Dimitriadis, C. Papageorgiou, S. Papageorgiou, C. Filippou, I. Zamanis, C. Fragkoulis, M. Koullias, P. Tsioufis, M. Stathouloupoulou, D. Tousoulis, C. Tsioufis
- 156 **Dialysate sodium and short-term blood pressure variability in patients with intradialytic hypertension: A randomized crossover study**
F. Iatridi, M.P. Theodorakopoulou, E. Karkamani, E. Xagas, A. Karpetas, I. Chalkioti, I. Revela, R. Ekart, S. Manti, P. Giamalis, P. Sarafidis



Ο ρόλος των βιοδεικτών στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης – Συστηματική ανασκόπηση

Κ. Νταλέκου^{1,2}
Χ. Χρυσόχου¹
Ν. Κατσιλάκης²
Ν. Πατσουράκος²

Δ. Τσιαχρής¹
Δ. Φαρμάκης³
Κ. Τσιούφης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) συνιστά ένα ετερογενές κλινικό σύνδρομο με πολύπλοκους και αλληλένδετους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Η διάγνωση αλλά και η διαστρωμάτωση του κινδύνου σε ασθενείς με το σύνδρομο αυτό αποτελούν πρόκληση, καθώς η ποικιλομορφία των συμπτωμάτων, η ετερογένεια του πληθυσμού και των συννοσηροτήτων και η αδυναμία σε σημαντικό ποσοστό του NT-proBNP να κατευθύνει τη διάγνωση, αποτελούν περιορισμούς στην κλινική πράξη. Η χρήση νεότερων βιοδεικτών όπως των sST2 και Gal-3 που φαίνεται να συσχετίζονται με την παθολογική φυσιολογία και τη φυσική πορεία του συνδρόμου, αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Η συστηματική αυτή ανασκόπηση σκοπεύει να μελετήσει τον διαγνωστικό ή και προγνωστικό ρόλο των παραπάνω βιοδεικτών σε ασθενείς με HFpEF. Συμπερασματικά, πέρα από τον καθιερωμένο ρόλο των νατριουρητικών πεπτιδίων, με όποιους περιορισμούς έχουν, οι νεότεροι δείκτες sST2 και Gal-3 θα μπορούσαν να προάγουν μια πιο ολοκληρωμένη διαγνωστική και θεραπευτική στρατηγική σε ασθενείς με HFpEF.

 **Λέξεις-κλειδιά:** βιοδείκτες, καρδιακή ανεπάρκεια, διατηρημένο ΚΕ, πρόγνωση, διάγνωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) με διατηρημένο ΚΕ (HFpEF) αποτελεί ένα σημαντικό κλινικό σύνδρομο με αυξανόμενο επιπολασμό¹⁻³, που ορίζεται από σημεία και συμπτώματα, ΚΕ $\geq 50\%$ και παρουσία δομικής ή/και λειτουργικής παθολογίας συμβατή με διαστολική δυσλειτουργία ή αυξημένες πιέσεις πλήρωσης¹⁻³. Σύμφωνα και με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής και Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας⁴⁻⁶, υπάρχουν συγκεκριμένοι διαγνωστικοί αλγόριθμοι για τη διάγνωση της HFpEF^{7,8}. Η διάγνωση και η προγνωστική εκτί-

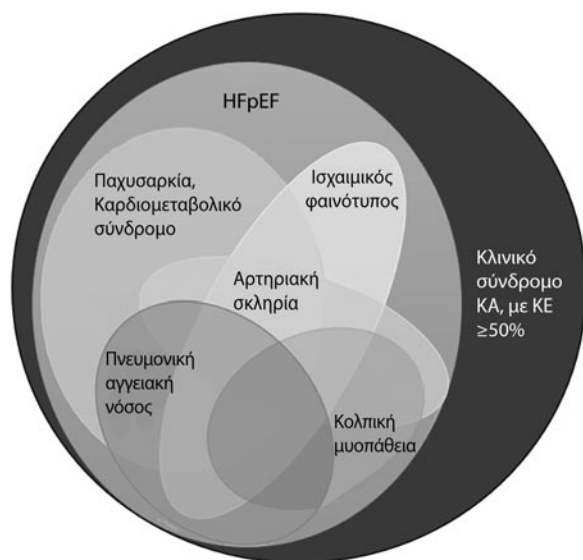
μηση του συνδρόμου αυτού είναι μία πρόκληση, λόγω της ετερογένειας, της σύνθετης παθολογικής φυσιολογίας και των συνυπαρχουσών συννοσηροτήτων. Οι ασθενείς ομαδοποιούνται ανάλογα με κλινικές, αιμοδυναμικές ή εργαστηριακές (βιοδείκτες) παραμέτρους, με αποτέλεσμα συχνά την αλληλοεπικάλυψη των φαινοτύπων (Εικόνα 1)⁹. Συνολικά, η HFpEF είναι πολυπαραγοντική νόσος, με κεντρικό ρόλο αυτόν της διαστολικής δυσλειτουργίας^{10,11}, της φλεγμονής^{2,3} και των μεταβολικών διαταραχών^{12,13}, ενώ συνυπάρχουν διαταραχές που αφορούν τόσο το μυοκαρδιακό κύτταρο^{10,14}, όσο και την εξωκυττάρια

¹ Μονάδα Υπέρτασης και Μονάδα Καρδιακής Ανεπάρκειας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝ Ιπποκράτειο, Αθήνα

² Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΠ "Τζάνειο", Αθήνα

³ Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ Αττικών, Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Κωνσταντίνα Νταλέκου • Βασιλίσσης Σοφίας 108, Αθήνα • Τ.Κ. 11527 • Τηλ.: 2132088099 • E-mail: ntalekou95@gmail.com



Εικόνα 1. Φαινότυποι HFpEF κατά τον Borlaug³.

ουσία^{15,16}. Η κατηγοριοποίηση των ασθενών βάσει φαινοτύπων οδηγεί σε πιο εξατομικευμένη και αποτελεσματική αντιμετώπισή τους. Έτσι, εξετάζονται 6 βασικοί φαινότυποι ασθενών με HFpEF, αυτοί με (α) παχυσαρκία, (β) κολπική μυοπάθεια, (γ) πνευμονική υπέρταση (ΠΥ), (δ) αρτηριακή σκληρία, μειωμένη αορτική ενδοτικότητα και αγγειοδιαστολή κατά την άσκηση, (ε) ισχαιμία (είτε μακρο-αγγειακή είτε μικρο-αγγειακή) και τέλος, (στ) διαβητικό φαινότυπο⁹. Τα νατριουρητικά πεπτιδία (NPs), που αποτελούν κλασικούς δείκτες για την ΚΑ στη διαστρωμάτωση του κινδύνου και στην καθοδήγηση της θεραπείας^{17,18}, μπορεί να είναι λιγότερο χρήσιμα στην HFpEF σε σύγκριση με την HFrEF καθώς επηρεάζονται από βιολογικές παραμέτρους όπως η ηλικία, η παχυσαρκία και η κολπική μαρμαρυγή¹⁹. Πέρα από τα νατριουρητικά πεπτιδία, ο διαλυτός ST2 (sST2) και η γαλεκτίνη-3 (Gal-3) είναι από τους σημαντικότερους νεότερους βιοδείκτες, καθώς σχετίζονται με την ίνωση και τη φλεγμονή και, συνεπώς, ενδέχεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσική πορεία της ΚΑ^{13,26}. Οι συγκεντρώσεις του sST2 και του Gal-3 στο πλάσμα είναι προγνωστικοί παράγοντες στην ΚΑ, αλλά είναι υπό αμφισβήτηση η διαγνωστική τους αξία^{23,26}. Φαίνεται να σχετίζονται θετικά με τα επίπεδα των NPs, ωστόσο δεν εμφανίζουν τους ίδιους περιορισμούς²⁰. Ο στόχος της συστηματικής ανασκόπησης αυτής ήταν η αξιολόγηση της διαγνωστικής και προγνωστικής αξίας των sST2 και Gal-3, καθώς φαίνεται να έχουν λιγότερους περιορισμούς συγκριτικά με τα NPs σε ασθενείς με HFpEF.

Μέθοδοι

Η συστηματική ανασκόπηση διενεργήθηκε ώστε να ερευνηθεί η χρήση των βιοδεικτών sST2 και Gal-3 στη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με HFpEF. Οι δείκτες αυτοί επιλέχθηκαν διότι φαίνεται να αναβαθμίζουν τη διαγνωστική και θεραπευτική στρατηγική συμβάλλοντας σε μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση της βαρύτητας και της φυσικής πορείας του συνδρόμου αυτού. Χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων Pubmed και ScienceDirect από 2018 έως τον Ιούλιο του 2024. Από τα 3.268 αποτελέσματα, επιλέχθηκαν με βάση τον τίτλο 105, από όπου αφαιρέθηκαν οι διπλές μελέτες και εντέλει απέμειναν 69 άρθρα. Αποκλείστηκαν μετα-ανάλυσεις, ανασκοπήσεις, άρθρα που δεν ήταν γραμμένα στην αγγλική γλώσσα, που δεν μελετούσαν ασθενείς με ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ, καθώς και άρθρα που δεν ήταν σχετικά με την αναζήτησή μας. Συμπεριλήφθηκαν 10 μελέτες, οι οποίες μελετούσαν ασθενείς με HFpEF ως βασικό πληθυσμό ή ως υποπληθυσμό. Στη βιβλιογραφία, στις περισσότερες μελέτες που ερευνούν τους δείκτες αυτούς, οι μετρήσεις γίνονται σε νοσηλεύόμενο πληθυσμό σε καρδιολογική κλινική (για ΚΑ ή όχι). Η διάγνωση της ΚΑ στην εκάστοτε μελέτη έγινε με κλινικά σημεία, συμπτώματα και υπερηχογράφημα με βάση τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Η συστηματική ανασκόπηση αυτή έδειξε ότι οι νεότεροι δείκτες είναι αξιόλογα προγνωστικά εργαλεία, ωστόσο λιγότερες μελέτες αφορούν στη διαγνωστική τους χρήση.

Σκοπός της μελέτης

Με τη συστηματική ανασκόπηση διερευνήσαμε κατά πόσο η μέτρηση των επιπέδων των δεικτών sST2 και Gal-3 σε πληθυσμό ασθενών με HFpEF μπορεί να συμβάλει διαγνωστικά ή/και προγνωστικά.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

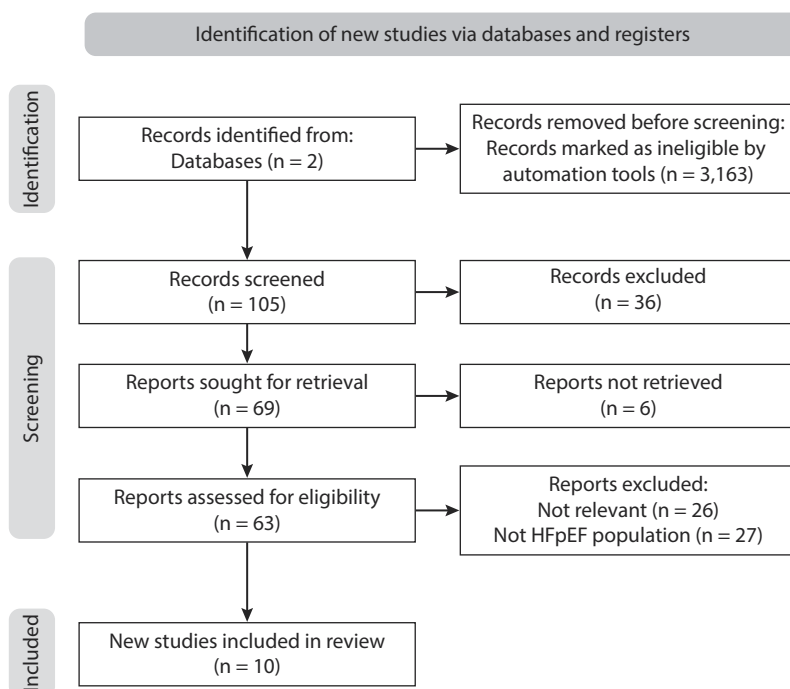
Χαρακτηριστικά

Για την ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκε το διάγραμμα ροής PRISMA 2020 (Εικόνα 2)²¹. Στον Πίνακα 1 αναγράφονται τα επιμέρους χαρακτηριστικά των μελετών που επιλέχθηκαν με βάση τα προαναφερθέντα κριτήρια. Πέντε μελέτες εξέτασαν την πρόγνωση, τέσσερις τη διάγνωση και μία μελέτη εξέτασε και τα δύο (πρόγνωση και διάγνωση). Οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν κατά την εισαγωγή τους για οξεία ΚΑ (πρωτοδιάγνωση) ή απορρύθμιση γνωστής χρόνιας ΚΑ ή από την εκτίμηση σε κάποιο καρδιολογικό

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά και ευρήματα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στα αποτελέσματα.

Συγγραφείς	Σχεδιασμός μελέτης	Χώρα – Μέγ. δείγματος*	Μέσος χρόνος παθολογικής	Χαρακτηριστικά πληθυσμού	Όριο βιολογική	HR και κατάληκτικό σημείο	Μοντέλο προσαρμογής για παρενέργειες	HR και κατάληκτικό σημείο	Μοντέλο προσαρμογής για παρενέργειες
Sugano et al. ²⁸	Προοπτική μελέτη κοορτής Πρόγνωση	Ιαπωνία 191 (100%)	1,2 έτη	Οξεία ΚΑ, από την ICAS-HF	logSST2	1,02 (1,01-1,03) p < 0,001 για θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο	-	1,02 (1,00-1,03) p 0,01 για καρδιαγγειακό θάνατο	-
Huang et al. ²²	Προοπτική μελέτη κοορτής Πρόγνωση	Κίνα 164 (45,73%)	1 έτος	Νοσηλεύμενοι λόγω ΚΑ	sST2 > 117 ng/ml	-	-	-	-
Cui et al. ²³	Προοπτική μελέτη κοορτής Πρόγνωση και διάγνωση	Κίνα 247 (69,6%)	1 έτος	Οξεία ΚΑ	LogSST2	1,34 (1,14, 1,57) p 0,089 για καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία για απορρόφηση ΚΑ	Μοντέλο A	1,29 (1,17-1,42) p 0,156 για καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία για απορρόφηση ΚΑ	Μοντέλο A και NT-proBNP
Cui et al. ²³	-	-	-	-	LogGal-3	2,57 (2,18, 2,84) p 0,000 για καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία για απορρόφηση ΚΑ	Μοντέλο A	2,33 (1,72-2,94) p 0,009 για καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία για απορρόφηση ΚΑ	Μοντέλο A και NT-proBNP
Chen et al. ³¹	Αναδρομική μελέτη παρατήρησης κοορτής Πρόγνωση	Κίνα 1.726	1,9 έτη	Οξεία ΚΑ	sST2 > 26 ng/ml ≠	1,3 (1,07-1,6) p 0,01 για κύριο κατάληκτικό σημείο ×	Ηλικία, φύλο, σαχαρώδης διαβήτης; BMI, AY, ισχαιμική καρδιακή νόσος, στάδιο κατά NYHA, eGFR, NT-proBNP, hsc-TnT	1,28 (1,02-1,61) p 0,033 για κύριο κατάληκτικό σημείο ×	***
Pan et al. ²⁴	Cross-sectional μελέτη Διάγνωση	Κίνα 113 (53,1%)	2,16 έτη	Νοσηλεύόμενοι με ΚΑ	sST2 > 0,332 ng/ml	-	-	-	-
Song et al. ²⁵	Προοπτική μελέτη παρατήρησης κοορτής Πρόγνωση	Κίνα 405 (27,16%)	1 έτος	Νοσηλεύόμενοι με ΚΑ	sST2 > 56,89 ng/ml†	6,48 (1,89-22,21) p 0,003 για θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο/ νοσηλεία για ΚΑ	Ηλικία, φύλο, ΣΑΗ, στάδιο κατά NYHA, κάπνισμα, ΣΝ, ΣΑ	7,07 (2,30-21,72) p 0,001 για θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο/ νοσηλεία για ΚΑ	-
Kanukurti et al. ³⁰	Cross-sectional μελέτη ασθενών-μαρτύρων Διάγνωση	Ινδία 83 (75,9%)	-	Από το καρδιολογικό τμήμα	Gal-3 > 10,1 ng/ml	-	-	-	-
Jirak et al. ²⁶	Αναδρομική μελέτη κοορτής Διάγνωση	Γερμανία 252 (7,14%)	-	Σταθεροί ασθενείς υπό θεραπεία	sST2 ≠	-	-	-	-
Emdin et al. ²⁹	Αναδρομική 6 κοορτών Πρόγνωση	4.268 (5%)	2,4 έτη	Χρόνια ΚΑ	log2sST2	1,97 (1,21-3,21) p 0,007 για θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο	Ηλικία, φύλο, αιτιολογία ΚΑ **, KE, NYHA I-III έναντι III-IV, eGFR, λήψη ACEi/ARB, BB, MRA, log2NT-proBNP, hsc-cTnT† (Μοντέλο B)	1,47 (1,02-2,14) p 0,004 για νοσηλεία για ΚΑ	Μοντέλο B
Jiang et al. ²⁷	Μελέτη παρατήρησης κοορτής Διάγνωση	Κίνα 192 (50%)	-	Νοσηλεύμενοι για HFpEF	Gal-3 > 15,974 ng/ml	-	-	-	-

* Μέγεθος δείγματος (% HFpEF), το 2017 συγκεκριόθηκαν στοιχεία από 6 κοορτές: Barcelona cohort, PROTECT, CORONA, Val-HeFT, TIME-CHF, VitD-CHF (64-69), ** αιτιολογία ΚΑ: ισχαιμική ή μη ισχαιμική, × κύριο κατάληκτικό σημείο: για θάνατο από καρδιαγγειακό αίτιο, ή από οποιοδήποτε αίτιο / ανάγνωση συνενής υποβοήθησης αρωστήρις κοιλίας / μεταμόσχευση καρδιάς, ≠ για οξεία ΚΑ μελετήθηκε το όριο 62ng/ml, † υποτίθεται ως το ανώτερο τεταμένο όριο (<28,86 ng/ml καρτέρο, 28,86-56,89 ng/ml μεσίο), ≠ δεν αναγράφεται όριο, *** Ηλικία, BMI, KM, στάδιο κατά NYHA, ACEi, ARB/ARNI, BB, Hgb, αλβουμίνη, κάλιο, νάτριο ορού, eGFR, NT-proBNP, hsc-TnT, Μοντέλο A: Ηλικία, φύλο, KE, AII, στάδιο κατά NYHA, ΣΝ, υπέρταση, BB, MRA, LDL-C, eGFR ARB: Angiotensin 2 receptor blockers, ACEi: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARNI: Angiotensin Receptor/Natriuretic Inhibitor, BB: Beta-blockers, BMI: Body Mass Index, eGFR: estimated Glomerular filtration rate, Hgb: Hemoglobin, hsc-cTnT: high sensitive-cardiac Troponin T, MRA: Mineralocorticoid receptor antagonist, ΣΝ: Στεφανιαία νόσος.



Εικόνα 2. Διάγραμμα ροής PRISMA 2020²¹.

τιμήμα, όπου είχαν παραπεμφθεί. Σημαντικό για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων καθίσταται το γεγονός ότι σε αρκετές μελέτες αποκλείστηκαν, μεταξύ άλλων ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, καθώς και γενικότερα με καταστάσεις έντονης φλεγμονής²²⁻²⁶ και με κακοήθεια^{22-25,27}.

Μεθοδολογία μέτρησης βιοδεικτών

Οι μετρήσεις του sST2 έγιναν κυρίως με ELISA^{22-26,28,29}. Η Gal-3 μετρήθηκε με ELISA^{23,27,30}. Η δειγματοληψία έγινε έως 48 ώρες μετά την εισαγωγή σε έξι μελέτες^{22-25,27,31}. Συνολικά, τέσσερις μελέτες συμπεριέλαβαν δείγματα από σταθερούς ασθενείς^{26,28-30}. Η μέτρηση των δεικτών έγινε σε αποθηκευμένα δείγματα σε όλες τις μελέτες: σε θερμοκρασία -80°C σε έξι μελέτες^{22,23,25,26,29,31}, -70°C στη μελέτη του Pan και συνεργατών²⁴ και -40°C στη μελέτη του Kanukurti³⁰. Η κατηγοριοποίηση και η διάγνωση της ΚΑ (HFpEF) έγινε με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες και το ΚΕ εκτιμήθηκε είτε οπτικά είτε με τη μέθοδο Simpson's.

Έκβαση

Τα όρια για την ερμηνεία των βιοδεικτών ποικίλουν, αναλόγως με τη μέθοδο προσδιορισμού αλλά και τον εξεταζόμενο πληθυσμό. Στις περισσότερες μελέτες αναλύθηκε ο σχετικός κίνδυνος με ανάλυση

cox regression, καθώς οι τιμές δεν εμφάνιζαν κανονική κατανομή.

sST2: Βέλτιστο όριο τα 28 ng/ml για νοσηλείες λόγω απορρύθμισης ΚΑ σε μελέτη του Emdin²⁹, όπου η μέτρηση έγινε σε σταθερούς ασθενείς. Ωστόσο, κατά τον Huang²² το όριο βρέθηκε στα 117 pg/ml, ενδεχομένως λόγω διαφορετικής μεθόδου αλλά και διαφορετικής κατάστασης του εξεταζόμενου πληθυσμού, καθώς αφορούσε ενδοοικογενειακούς ασθενείς. Διαγνωστικά, στη μελέτη του Pan²⁴ το ιδανικό όριο είναι 0,332 ng/ml. Υψηλότερες τιμές συναντάμε σε HFrEF^{22,24} ενώ δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ HFmrEF και HFpEF²². Αντιθέτως, στη μελέτη του Song²⁵ δεν διαφέρουν οι τιμές του δείκτη ανάλογα με την κατηγορία ΚΑ (HFpEF, HFmrEF, HFrEF) με όποιους περιορισμούς και σφάλματα συνεπάγεται μια μελέτη σειράς.

Gal-3: Υψηλότερες τιμές Gal-3 συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την παρουσία HFpEF και με αυξημένο E/e'. Ο δείκτης αυτός διέκρινε καλύτερα συγκριτικά με τον sST2 την HFpEF με όριο το 9,55 ng/ml από τον πληθυσμό ελέγχου και με όριο το 12,8 ng/ml από πληθυσμό HFrEF, σε ασθενείς με πρωτοδιάγνωση ή απορρύθμιση HFpEF²³. Εντούτοις, σε άλλη μελέτη σταθερών ασθενών ιδανικό διαγνωστικό όριο ορίστηκε το 10,1 ng/ml³⁰, όπου μάλιστα η μέση τιμή του στην HFpEF ανήλθε στο ύψος του 26,59 ng/ml.

Πίνακας 2. Διαγνωστική ακρίβεια των βιοδεικτών Gal-3, sST2.

Συγγραφείς – Δείκτης	Ειδικότητα	Ευαισθησία	AUC	Όριο	p-value
Cui et al.²³ Gal-3, διαγνωστικός δείκτης	86%	65%	0,819 (0,75, 0,89)	9,55 ng/ml	0,000
Cui et al.²³ sST2, διαγνωστικός δείκτης	57%	48%	0,584 (0,49, 0,68)	68,6 pg/ml	0,17
Jiang et al.²⁷ Gal-3, διαγνωστικός δείκτης	71,9%	76%	0,763 (0,696-0,821)	15,974 ng/ml	<0,0001
Pan et al.²⁴ sST2, διαγνωστικός δείκτης	95%	51,7%	0,717 (0,628-0,796)	0,332 ng/ml	<i>P</i> < 0,01
Kanukurti et al.³⁰ Gal-3, διαγνωστικός δείκτης	95%	77,78%	0,927	10,1 ng/ml	<i>P</i> < 0,001
Jirak et al.²⁶ sST2, διαγνωστικός δείκτης	–	–	0,567 (0,294-0,572)	–	–*
Huang et al.⁵¹ sST2, προγνωστικός δείκτης για καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία για απορρόυθιση ΚΑ	64,3%	83,3%	0,677 (0,492-0,862)	117 ng/ml	0,042

* στην έρευνα έγινε έλεγχος deLong όπου συνέκρινε τις AUC διάφορων δεικτών, όπως GDF-15, sST2 (με στατιστικά σημαντική διαφορά στην AUC, p-value 0,0273)

Ευρήματα

Οι ορισμοί των εκβάσεων ήταν ετερογενείς μεταξύ των μελετών. Τα μέτρα συσχέτισης (όπου παρέχονται) και οι τιμές p-value, καθώς και οι συγκρίσεις που εξετάζονται σε κάθε μελέτη, παρουσιάζονται στους Πίνακες 1 και 2. Από τις συνολικά 10 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, 5 διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ των επιπέδων sST2 και της πρόγνωσης, εκ των οποίων οι 4 είχαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (*p*-value < 0,05). Τρεις μελέτησαν τη σχέση των επιπέδων του παραπάνω βιοδείκτη με τη διάγνωση HFpEF, η μία εκ των οποίων παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ενώ μία δεν αναφέρει *p*-value. Αναλυτικότερα, πέντε μελέτες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ των επιπέδων sST2 και της θνησιμότητας από κάθε αιτία ή της επανεισαγωγής στο νοσοκομείο, με κάποιες να εξετάζουν ακόμα και τον κίνδυνο για μεταμόσχευση ή χρήση συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας, προσαρμοσμένη για διάφορες κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους και βρήκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Για τον δείκτη Gal-3 βρέθηκαν τρεις που εξέταζαν τη διαγνωστική του αξία, εκ των οποίων μία εξετάζει και την πρόγνωση σε αυτούς τους ασθενείς, όλες με *p*-value < 0,05.

Από τη μελέτη του Sugano²⁸ παρατηρούμε τη σημασία του sST2 για μη καρδιαγγειακή θνητότητα

(κυρίως λόγω ή λοίμωξης ή σήψης). Αναλυτικότερα, τα επίπεδα του sST2 συσχετίστηκαν με τη θνητότητα οποιουδήποτε αιτίου και ομοίως με τον μη καρδιαγγειακό θάνατο, ανευρέθηκε δηλαδή σχετικός κίνδυνος 1,02 (1,01-1,03) *p*-value < 0,001 και 1,03 (1,01-1,05) *p*-value 0,002 αντίστοιχα (με παρόμοια αποτελέσματα όταν προσαρμόστηκε για ηλικία, φύλο). Στη μελέτη των Huang και συνεργατών²² φάνηκε ότι: σε πληθυσμό με HFpEF, παρά τις χαμηλότερες τιμές sST2, ο δείκτης είχε ισχυρή αρνητική προγνωστική αξία (83,3%) για καρδιαγγειακό θάνατο ή νοσηλεία λόγω ΚΑ κατά τον έναν χρόνο παρακολούθησης. Ο sST2 αποτελεί, δηλαδή, σημαντικό δείκτη πρόβλεψης καρδιαγγειακής θνητότητας ή νοσηλείων λόγω ΚΑ τόσο μεμονωμένα, όσο και σε συνδυασμό με το NT-proBNP. Οι Cui και συνεργάτες²³ μελέτησαν συγκριτικά το Gal-3 και το sST2, με τον δείκτη Gal-3 να είναι ανώτερος του sST2 για να διακρίνει την HFpEF από τον πληθυσμό ελέγχου, ωστόσο και οι δύο δείκτες συσχετίστηκαν σημαντικά με σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάματα. Από τη μελέτη των Chen και συνεργατών³², προκύπτει ότι οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με HFpEF και sST2 > 26 ng/ml έχουν περίπου 30% μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο και 1,78 φορές υψηλότερο ρυθμό εμφάνισης κύριων καταληκτικών σημείων (θάνατος ή καρδιακή μεταμόσχευση ή ανάγκη συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας) ανεξάρτητα από κλινικο-

εργαστηριακούς παράγοντες με μέση διάρκεια παρακολούθησης περίπου 2 έτη. Στην ίδια μελέτη εξετάστηκε και η διαχρονική αξία του sST2 για πρόγνωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου με αντίστοιχα όρια 25-27 ng/dl και ικανοποιητικές τιμές AUC. Βασικό περιορισμό στη συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί το σφάλμα επιλογής καθώς αποκλείονται οι ασθενείς που δεν είχαν μέτρηση sST2 στην εισαγωγή. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με ΚΑ και sST2 > 0,332 ng/ml έχουν περίπου εξαπλάσιο ποσοστό θνησιμότητας κατά τον Pan²⁴, που μελέτησε μεμονωμένα τον πληθυσμό με HFpEF μόνο σχετικά με τη διάγνωση και απέδειξε ότι το NT-proBNP υπερέχει διαγνωστικά σε αυτές τις περιπτώσεις. Οι δείκτες sST2 και NT-proBNP φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια²⁴. Κατά τον Song²⁵ οι υψηλές τιμές sST2 σχετίζονται με σοβαρότερη εικόνα (NYHA III/IV) και με μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας σε ασθενείς με ΚΑ (ανεξαρτήτως ΚΕ). Η επίπτωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου ήταν υψηλότερη στο ανώτερο τριτημόριο, δηλαδή για > 56,89 ng/ml. Συνδυαστικά οι δείκτες sST2 και NT-proBNP έχουν μεγαλύτερη προγνωστική αξία από τη μεμονωμένη χρήση NT-proBNP. Στη μελέτη των Kanukurti και συνεργατών³⁰ ανεδείχθη ότι ο δείκτης Gal-3 αποτελεί αξιόλογο διαγνωστικό δείκτη για περιπτώσεις HFpEF και συνδυαστικά με το NT-proBNP βελτιώνει την ανίχνευση αυτών των περιπτώσεων με μεγαλύτερη ακρίβεια. Πιο συγκεκριμένα, εξετάστηκε ο δείκτης Gal-3 με όριο το 10,1 ng/ml και βρέθηκε υψηλή διαγνωστική αξία με στατιστικά σημαντική διαφορά (ειδικότητα 95% και θετική προγνωστική αξία 98%). Στη μελέτη των Jirak και συνεργατών²⁶, συγκρίθηκαν 4 βιοδείκτες (H-FABP, GDF-15, sST2, suPAR). Ο δείκτης GDF-15 φαίνεται να υπερέχει του sST2 διαγνωστικά για την HFpEF. Υπάρχουν, ωστόσο, διάφοροι περιορισμοί. Το δείγμα για την HFpEF ήταν μικρό (18 ασθενείς), ενώ το όριο για τη διαγνωστική τιμή του κάθε βιοδείκτη δεν αναφέρεται, καθώς ο στόχος της έρευνας ήταν να συγκρίνει τη διαγνωστική ικανότητα του κάθε βιοδείκτη. Στη μελέτη του Emdin και συνεργατών²⁹ μία μέτρηση sST2 παρείχε προγνωστική αξία για θνητότητα ή κίνδυνο νοσηλείας λόγω ΚΑ, ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, αιτιολογίας ΚΑ, ΚΕ, νεφρικής λειτουργίας, τιμών NT-proBNP, hs-TnT. Τέλος, θα αναφέρουμε τη μελέτη του Jiang²⁷ που έδειξε ότι ο δείκτης Gal-3 είναι σημαντικά αυξημένος σε HFpEF με μέτρια διαγνωστική αξία για το νόσημα αυτό, ωστόσο με καλύτερα αποτελέσματα

συγκριτικά με μεμονωμένους υπερηχογραφικούς δείκτες.

Συζήτηση

Ένας αποτελεσματικός βιοδείκτης πρέπει να πληροί μία σειρά κριτηρίων όπως αυτό του κόστους-οφέλους, της ευκολίας στη χρήση και ερμηνεία και να συμμετέχει σημαντικά στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της εκάστοτε ασθένειας¹⁷. Για την HFpEF υπάρχουν πολλοί περιορισμοί στη χρήση των NPs, κυρίως λόγω μικρότερης διατοιχωματικής τάσης^{33,34}. Επιπλέον, η ερμηνεία των τιμών των NPs εξαρτάται από τον καρδιακό ρυθμό, καθώς στην περίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής απαιτούνται υψηλότερες τιμές τόσο για τη διάγνωση όσο και για την εκτίμηση του σχετικού κινδύνου, συγκριτικά με τον φλεβοκομβικό ρυθμό^{35,36}. Αντιθέτως, ανευρίσκονται χαμηλότερα επίπεδα NPs σε περιπτώσεις με εκσεσημασμένο remodelling αριστερού κόλπου, όπου τελικά πιθανότατα διαλανθάνει η διάγνωση της ΚΑ και υποεκτιμάται η πρόγνωση^{12,37}. Στη βιβλιογραφία γίνεται ολοένα περισσότερο λόγος για περιπτώσεις όπου το BNP είναι ψευδώς αρνητικό, αναφέρεται ότι στο 20%-25% δεν ανευρίσκονται υψηλές τιμές NPs παρά τη διαπιστωμένα υψηλή πίεση ενσφίγωσης και ερευνώνται τα σενάρια στα οποία συμβαίνει αυτό³⁸. Η παχυσαρκία (από τους βασικότερους φαινότυπους της HFpEF) είναι η ισχυρότερη παράμετρος με την οποία συνδέεται αυτό το παράδοξο φαινόμενο³⁹, αν και ο σαφής παθοφυσιολογικός μηχανισμός παραμένει άγνωστος¹². Επιπροσθέτως, η θεωρία της ανεπαρκούς έκκρισης NPs μελετήθηκε από τον Bachmann και συνεργάτες³⁸, όπου διαπιστώθηκε ένας υπότυπος ασθενών με επιβεβαιωμένη καρδιακή δυσλειτουργία με απροσδόκητα χαμηλές τιμές NPs (πιθανή ανεπάρκεια NPs). Βρέθηκε ένα μικρό ποσοστό ατόμων που παρά το θεωρητικά ικανό ερέθισμα, παρουσίαζαν χαμηλές τιμές BNP χωρίς αυτό να μπορεί να αποδοθεί σε κάποιον παράγοντα (π.χ. παχυσαρκία) και θεωρείτο ότι πάσχουν από ενδογενή ενδοκρινή ανεπάρκεια³⁸. Ο βιοδείκτης αυτός επηρεάζεται επίσης από παράγοντες που συχνά συνυπάρχουν σε ασθενείς με HFpEF, όπως η ηλικία, η νεφρική ανεπάρκεια και η φλεγμονή⁴⁰. Επιπλέον, μειωμένες τιμές NPs παρατηρούνται σε μη Κανκασίους πληθυσμούς⁴⁰. Παρά τη σημαντικά χαμηλότερη προγνωστική αξία του NT-proBNP στην HFpEF σε σύγκριση με την HFpEF⁴¹, η παρακολούθηση ασθενών στην καθημερινή κλινική πράξη περιλαμβάνει κυρίως τα νατριουρητικά πεπτιδία (όπως ανεδείχθη με τη μελέτη STRONG-HF⁴² και

PROTECT⁴³) σε συνδυασμό με τους υπερηχογραφικούς δείκτες, ωστόσο, φαίνεται να αναβαθμίζεται με την επιπρόσθετη χρήση νεότερων βιοδεικτών και ιδιαίτερος του sST2 και της Gal-3^{25,28,44}.

Ο sST2 παράγεται από κυψελιδικά (πνευμονοκύτταρα τύπου II) και ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες καθώς και μυοκαρδιακά κύτταρα. Ο διαλυτός αυτός υποδοχέας προσδένεται στην ιντερλευκίνη 33 (IL-33), αντιστρέφοντας την καρδιοπροστατευτική δράση του συστήματος IL-33/ST2, το οποίο αναστέλλει την ίνωση, την υπερτροφία και την απόπτωση των κυττάρων του μυοκαρδίου^{18,45-48}. Ο sST2 εκκρίνεται ως απάντηση σε μηχανικό στρες ή βλάβη του μυοκαρδιακού ιστού, συσχετίζεται άμεσα με την παρουσία πνευμονικής συμφόρησης και με αυξημένο μεταφόρτιο⁴⁹⁻⁵¹. Η πιο διαπιστευμένη μέθοδος μέτρησης είναι η ανοσοενζυμική δοκιμασία 'Presage ELISA'. Αμφιλεγόμενο είναι το βέλτιστο όριο sST2 για την πρόγνωση, όμως γενικά αναφέρεται η τιμή 32-35 ng/ml για διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με ΚΑ^{47,52}. Υψηλότερες τιμές sST2 σε ασθενείς με ΚΑ συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα NPs^{28,29,53}. Η συσχέτιση όμως μεταξύ BNP και sST2 στην καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι ισχυρή, αντικατοπτρίζοντας τις διαφορετικές βιολογικές οδούς αλλά και τις κλινικές τους επιπτώσεις^{50,54}. Σε αντίθεση με τα NPs, ο sST2 φαίνεται να υπερτερεί, καθώς δεν εξαρτάται από παράγοντες όπως η ηλικία, η παχυσαρκία, η νεφρική λειτουργία και η φυλή^{32,40}. Ο sST2 αποτελεί ανεξάρτητο και επιπρόσθετο προγνωστικό παράγοντα για ασθενείς με ΚΑ, προβλέπει δηλαδή τη θνησιμότητα, τον καρδιαγγειακό θάνατο και τις νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ιδίως σε ασθενείς με διατηρημένο ΚΕ. Σημαντική είναι η υπεροχή του δείκτη αυτού για τις περιπτώσεις όπου έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα NT-proBNP είναι μειωμένα^{46,50,51,55}.

Η Gal-3 είναι μια πρωτεΐνη της οικογένειας των λεκτινών που συνδέεται με τη β-γαλακτοσιδάση και εκφράζεται σε πολλά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ενεργοποιημένων καρδιακών μακροφάγων συμμετέχοντας στον καταρράκτη της ίνωσης και της φλεγμονής^{56,57}. Η Gal-3 είναι μια πρωτεΐνη που έχει συνδεθεί με την παθολογία του καρδιαγγειακού συστήματος. Η πρωτεΐνη αυτή αναδύεται ως διαγνωστικός βιοδείκτης στην HFpEF⁵⁸ και μελετάται ο ρόλος της στην αναδιαμόρφωση, καθώς και η συσχέτισή της με τη βαρύτητα της διαστολικής δυσλειτουργίας^{59,60}. Αναφορικά με την ανταπόκριση στη θεραπεία της HFpEF υπάρχουν λίγα δεδομένα για τη χρήση των επιπέδων της Gal-3. Ομοίως

με τον sST-2 δεν επηρεάζεται από την παχυσαρκία και τη φυλή (ενώ αυξάνεται σε ηλικιωμένους και σε νεφρική ανεπάρκεια). Από τις μελέτες CORONA⁶¹ και PRIDE⁶² ο δείκτης Gal-3 φαίνεται να αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα σε σύγκριση με το NT-proBNP για την διαστρωμάτωση κινδύνου.

Επειδή οι αυξημένες συγκεντρώσεις sST2 και Gal-3 στο πλάσμα δεν είναι καρδιο-ειδικές, οι βιοδείκτες αυτοί έχουν μάλλον χαμηλή διαγνωστική αξία και, ως εκ τούτου, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει εστιασθεί στην προγνωστική πληροφορία που ενδεχομένως να παρέχουν σε ασθενείς με ΚΑ, ανεξάρτητα αλλά και επιπρόσθετα με τους καθιερωμένους δείκτες, όπως οι καρδιακές τροπονίνες ή τα NPs. Οι περισσότεροι ερευνητές αποδεικνύουν βελτίωση της προγνωστικής ικανότητας με συνδυασμό των NPs και των νεότερων βιοδεικτών, λαμβάνοντας βεβαίως υπόψη τα προβλήματα των προαναφερθεισών μελετών. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στα αποτελέσματα απέδειξαν την προγνωστική αξία του sST2 στην πρόγνωση της θνητότητας μεμονωμένα αλλά και κυρίως σε συνδυασμό με τα NPs. Λιγότερες μελέτες αφορούσαν την Gal-3, που έδειξαν ισχυρή προγνωστική αλλά μέτρια διαγνωστική αξία. Τα διαφορετικά προγνωστικά και διαγνωστικά όρια για τους βιοδείκτες αυτούς οφείλονται σε διαφορές αναφορικά με τη δειγματοληψία και τη μέθοδο μέτρησης. Σε έξι μελέτες^{22-25,27,31} η δειγματοληψία έγινε έως 48 ώρες μετά την εισαγωγή ενώ σε τέσσερις μελέτες τα δείγματα ελήφθησαν από σταθερούς ασθενείς^{26,28-30}. Η μέτρηση των βιοδεικτών έγινε κυρίως με ELISA, αλλά ο κατασκευαστής της δοκιμασίας και η θερμοκρασία αποθήκευσης διέφεραν. Παράλληλα, τα κριτήρια βάσει των οποίων ορίστηκε ο εξεταζόμενος πληθυσμός δεν ήταν ομοιογενή, ωστόσο βασίστηκαν κατά κύριο λόγο στις εκάστοτε ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες με εξαίρεση τη μελέτη του Sugano και συνεργατών²⁸ (διάγνωση ΚΑ με τα κριτήρια Framingham) και του Emdin²⁹, όπου στον πληθυσμό από την TIME-CHF βασίστηκε στην τιμή NPs (≥ 60 ετών NT-proBNP ≥ 400 ng/L ή ≥ 75 ετών ≥ 800 ng/L αντίστοιχα). Όσον αφορά στον ορισμό του δείγματος, το ΚΕ εκτιμήθηκε με τη μέθοδο Simpson's είτε οπτικά χωρίς να αποκλείεται μεταβλητότητα μεταξύ παρατηρητών. Ο ορισμός των καταληκτικών σημείων διέφερε: μελετήθηκε η θνητότητα, η νοσηλεία λόγω ΚΑ ενώ μία μελέτη συμπεριέλαβε στα καταληκτικά σημεία την ανάγκη συσκευής υποβοήθησης αριστερής κοιλίας³¹. Περιορισμός των

μελετών αυτών αποτελεί το συστηματικό σφάλμα καθώς αφορούσαν μικρά δείγματα και συνυπήρχε σφάλμα επιλογής (απορρίφθηκε πληθυσμός στον οποίο δεν είχε γίνει δειγματοληψία σε αρκετές από τις μελέτες).

Σαφέστατα, απέχουμε αρκετά από την κλινική εφαρμογή αυτών των βιοδεικτών. Θα πρέπει να εδραιωθεί μία αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης των βιοδεικτών και ένα συγκεκριμένο όριο ώστε τα αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα και πιο αξιόπιστα. Σχεδόν σε όλες τις δημοσιευμένες μελέτες για ασθενείς με ΚΑ, οι συγκεντρώσεις του sST2 και του Gal-3 στο πλάσμα έχουν μετρηθεί με ανοσο-ενζυμικές μεθόδους (immunoassays) και ορισμένες από αυτές μπορούν να εκτελεστούν πλήρως αυτοματοποιημένα⁴⁰. Εντούτοις, τα αποτελέσματα από διαφορετικές μεθόδους δεν είναι πάντοτε άμεσα συγκρίσιμα. Ιδιαίτερα για τη μέτρηση του sST2 έχει παρατηρηθεί μεγάλη απόκλιση μεταξύ των μεθόδων και, σε μικρότερο βαθμό, το ίδιο ισχύει και για τους Gal-3. Επιπλέον, έχει εκτιμηθεί και η διακύμανση των δεικτών του ίδιου ατόμου στη διάρκεια παρακολούθησης, γεγονός που είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τη σωστή ερμηνεία πολλαπλών διαδοχικών μετρήσεων. Σε μία από τις μεγαλύτερες σχετικές έρευνες ο sST2 και ο Gal-3 είχαν χαμηλότερη διακύμανση⁶³. Παράγοντες που δυσχεραίνουν την κλινική εφαρμογή αυτών των νεότερων δεικτών είναι οι διακυμάνσεις αναλόγως τεχνικής ανίχνευσης και βιολογικών παραμέτρων όπως ηλικία, φύλο, αναλόγως των συνθηκών, για παράδειγμα αν αφορά οξεία ή χρόνια ΚΑ. Οι δείκτες sST2 και Gal-3 ήταν σταθεροί, ενδεχομένως αξιόπιστοι για την εφαρμογή σε κλινικό πλαίσιο^{40,63}.

Συμπεράσματα

Οι νεότεροι δείκτες sST2 και Gal-3 αποτελούν σημεία-κλειδιά στην παθολογική φυσιολογία της νόσου, καθώς η ίνωση και η φλεγμονή αποτελούν σήμα κατατεθέν της HFpEF. Νέες θεραπείες που μειώνουν την έκφραση αυτών των βιοδεικτών μπορεί να αντιπροσωπεύουν μια νέα κατεύθυνση στην αντιμετώπιση της HFpEF. Ίσως, εντέλει το βέλτιστο για αυτούς τους ασθενείς να είναι, αντί για την αναζήτηση ενός νέου gold-standard βιοδείκτη, η καθιέρωση μιας ομάδας βιοδεικτών ακόμα και σε συνδυασμό με ήδη καθιερωμένους δείκτες, τόσο για τη διάγνωση και τη διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών αυτών αλλά και ενδεχομένως για θεραπευτικές παρεμβάσεις σε αρχικά στάδια της νόσου.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Area Under the Curve: AUC
ElectroChemiLuminescence immunoAssay: ECLA
Galektin-3: Gal-3
Growth differentiation factor 15: GDF-15
Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction: HFmrEF
Heart Failure with preserved Ejection Fraction: HFpEF
Heart Failure with reduced Ejection Fraction: HFrEF
Heart-type fatty acid binding protein: H-FABP
Left Atrium Volume indexed: LAVi
New York Heart Association: NYHA
soluble Suppression of Tumorigenicity 2: sST2
Soluble urokinase plasminogen activator receptor: suPAR
Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion: TAPSE
Αρτηριακή Υπέρταση: ΑΥ
Αριστερή Κοιλία: ΑΚ
Δεξιά Κοιλία: ΔΚ
Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής: ΗΠΑ
Καρδιακή Ανεπάρκεια: ΚΑ
Κλάσμα Εξώθησης: ΚΕ
Κολπική Μαρμαρυγή: ΚΜ
Πνευμονική Υπέρταση: ΠΥ
Σακχαρώδης Διαβήτης: ΣΔ

SUMMARY

K. Ntalekou, C. Chrysohoou, N. Katsillis, N. Patsourakos, D. Tsiachris, D. Farmakis, K. Tsioufis

The Role of Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – A Systematic Review
Arterial Hypertension 2025; 34: 93-103.

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a heterogenous clinical syndrome with complex pathophysiological mechanisms. The diagnosis and risk stratification in patients with this condition remain quite challenging, as the variety of symptoms, the heterogeneity of the population, the coexisting comorbidities, and the inability of NTproBNP to guide the diagnosis in a significant proportion of cases are limitations in clinical practice. Therefore, there is ongoing research on novel biomarkers such as sST2 and Gal-3, which are believed to correlate with the pathophysiology and natural course of the disease. This systematic review aims to explore the diagnostic and prognostic role of biomarkers in patients with HFpEF. In conclusion, novel biomarkers, including sST2 and Gal-3, alongside the established role of natriuretic peptides with their inherent limitations, could promote a more integrated diagnostic and therapeutic strategy for HFpEF.

Key-words: biomarkers, heart failure, preserved ejection fraction, prognosis, diagnosis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail* 2018 Aug; 6(8): 701-9.
2. Nandini N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med* 2020 Dec; 21(4): 531.
3. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2023 May; 81(18): 1810-34.
4. 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 Sep 21; 42(36): 3599-726.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023 Oct 1; 44(37): 3627-39.
6. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022 May 3; 145(18).
7. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020 Mar 5; 22(3): 391-412.
8. Suzuki S, Kaikita K, Yamamoto E, et al. H2 FPEF score for predicting future heart failure in stable outpatients with cardiovascular risk factors. *ESC Heart Fail* 2020 Feb; 7(1): 65-74.
9. Anker SD, Usman MS, Anker MS, et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail* 2023 Jul; 25(7): 936-55.
10. Τσιούφης Π. Κωνσταντίνος. *Κλινική Καρδιολογία*. Broken Hill Publishers Ltd, 2023; 601-4.
11. Hanna EB. Practical Cardiovascular Medicine. Wiley, 2022.
12. Chrysoshoou C, Konstantinou K, Tsioufis K. The Role of NT-proBNP Levels in the Diagnosis and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – It Is Not Always a Hide-and-Seek Game. *J Cardiovasc Dev Dis* 2024 Jul 16; 11(7): 225.
13. Sorimachi H, Omote K, Borlaug BA. Clinical Phenogroups in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin* 2021 Jul; 17(3): 483-98.
14. Campbell P, Rutten FH, Lee MM, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: everything the clinician needs to know. *The Lancet* 2024 Mar; 403(10431): 1083-92.
15. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013 Jul 23; 62(4): 263-71.
16. Omote K, Verbrugge FH, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Treatment Strategies. *Annu Rev Med* 2022 Jan; 73(1): 321-37.
17. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev* 2022 Mar; 27(2): 625-43.
18. Kayani M, Fatima N, Yarra PC, et al. Novel Biomarkers in Early Detection of Heart Failure: A Narrative Review. *Cureus* 2024 Feb; 16(2): e53445.
19. Carlsen CM, Bay M, Kirk V, et al. Prevalence and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction and elevated N-terminal pro brain natriuretic peptide: a 10-year analysis from the Copenhagen Hospital Heart Failure Study. *Eur J Heart Fail* 2012 Mar; 14(3): 240-7.
20. Yin QS, Shi B, Dong L, Bi L. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *J Geriatr Cardiol* 2014 Mar; 11(1): 79-82.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021 Mar 29; 71.
22. Huang A, Qi X, Hou W, et al. Prognostic value of sST2 and NT-proBNP at admission in heart failure with preserved, mid-ranged and reduced ejection fraction. *Acta Cardiol* 2018 Feb; 73(1): 41-8.
23. Cui Y, Qi X, Huang A, et al. Differential and Predictive Value of Galectin-3 and Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 (sST2) in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Med Sci Monit* 2018 Jul 24; 24: 5139-46.
24. Pan W, Yang D, Yu P, Yu H. Comparison of predictive value of NT-proBNP, sST2 and MMPs in heart failure patients with different ejection fractions. *BMC Cardiovasc Disord* 2020 Apr 30; 20(1): 208.
25. Song Y, Li F, Xu Y, et al. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2020 Apr 1; 304: 95-100.
26. Jirak P, Pistulli R, Lichtenauer M, et al. Expression of the Novel Cardiac Biomarkers sST2, GDF-15, suPAR, and H-FABP in HFpEF Patients Compared to ICM, DCM, and Controls. *J Clin Med* 2020 Apr 15; 9(4).
27. Jiang J, Yang B, Sun Y, Jin J, Zhao Z, Chen S. Diagnostic Value of Serum Concentration of Galectin-3 in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 829151.
28. Sugano A, Seo Y, Ishizu T, et al. Soluble ST2 and brain natriuretic peptide predict different mode of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Cardiol* 2019 Apr; 73(4): 326-32.
29. Emdin M, Aimo A, Vergaro G, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2018 Nov 6; 72(19): 2309-20.
30. Kanukurti J, Mohammed N, Sreedevi NN, et al. Evaluation of Galectin-3 as a Novel Diagnostic Biomarker in

- Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Lab Physicians* 2020 Aug; 12(2): 126-32.
31. Chen Y, Guan J, Qi C, et al. Association of point-of-care testing for sST2 with clinical outcomes in patients hospitalized with heart failure. *ESC Heart Fail* 2024 Oct; 11(5): 2857-68.
 32. Plawecki M, Morena M, Kuster N, Chenine L, Leray-Moragues H, Jover B, et al. sST2 as a New Biomarker of Chronic Kidney Disease-Induced Cardiac Remodeling: Impact on Risk Prediction. *Mediators Inflamm* 2018 Oct 8; 2018: 1-9.
 33. Kang SH, Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Kang SM, et al. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart* 2015 Dec; 101(23): 1881-8.
 34. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2020 Sep; 17(9): 559-73.
 35. Januzzi JL, Myhre PL. The Challenges of NT-proBNP Testing in HFpEF: Shooting Arrows in the Wind. *JACC Heart Fail* 2020 May; 8(5): 382-5.
 36. 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 Sep 21; 42(36): 3599-726.
 37. Sakane K, Kanzaki Y, Okuno T, et al. Left Atrial Remodeling Related to Disproportionately Low B-Type Natriuretic Peptide in Acute Heart Failure Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2023 Dec; 209: 128-37.
 38. Bachmann KN, Gupta DK, Xu M, et al. Unexpectedly Low Natriuretic Peptide Levels in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2021 Mar; 9(3): 192-200.
 39. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021 Mar 1; 23(3): 352-80.
 40. Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2021 Oct 10; 23(10): 1610-32.
 41. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015 Oct; 17(10): 1006-14.
 42. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022 Dec 3; 400 (10367): 1938-52.
 43. Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011 Oct 25; 58(18): 1881-9.
 44. Pecherina T, Kutikhin A, Kashtalap V, et al. Serum and Echocardiographic Markers May Synergistically Predict Adverse Cardiac Remodeling after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients with Preserved Ejection Fraction. *Diagnostics (Basel)* 2020 May 14; 10(5).
 45. Najjar E, Faxén UL, Hage C, et al. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2019 Jan 2; 53(1): 21-7.
 46. Dudek M, Kałużna-Oleksy M, Migaj J, et al. sST2 and Heart Failure – Clinical Utility and Prognosis. *J Clin Med* 2023 Apr 26; 12(9): 3136.
 47. Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, Roubille F, Cristol JP. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta* 2020 Feb; 501: 120-30.
 48. Morfino P, Aimo A, Castiglione V, et al. Biomarkers of HFpEF: Natriuretic Peptides, High-Sensitivity Troponins and Beyond. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022 Aug 10; 9(8).
 49. Sinning C, Kempf T, Schwarzl M, et al. Biomarkers for characterization of heart failure – Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Int J Cardiol* 2017 Jan 15; 227: 272-7.
 50. Riccardi M, Myhre PL, Zelniker TA, et al. Soluble ST2 in Heart Failure: A Clinical Role beyond B-Type Natriuretic Peptide. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023 Nov 17; 10(11).
 51. Aimo A, Januzzi JL, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2019 Oct; 74(17): 2193-203.
 52. Januzzi JL, Mebazaa A, Di Somma S. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2015 Apr; 115(7): 26B-31B.
 53. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Snider J, Cohn JN. Prognostic Value of Soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2014 May; 7(3): 418-26.
 54. Ky B, French B, McCloskey K, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011 Mar; 4(2): 180-7.
 55. Pacho C, Domingo M, Núñez R, et al. Predictive biomarkers for death and rehospitalization in comorbid frail elderly heart failure patients. *BMC Geriatr* 2018 May 9; 18(1): 109.
 56. Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S, Florido R, et al. Galectin-3, Metabolic Risk, and Incident Heart Failure: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc* 2024 Mar 19; 13(6): e031607.
 57. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med* 2012 Jul; 272(1): 55-64.
 58. Baccouche BM, Rhodenhiser E. Galectin-3 and HFpEF: Clarifying an Emerging Relationship. *Curr Cardiol Rev* 2023; 19(5): 19-26.
 59. Yao L, Tan Y, Chen F. Correlation between galectin-3, RDW, Hspc, HS and ferritin and prognosis of patients with acute onset of chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord* 2022 Nov 8; 22(1): 471.
 60. Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection

- fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2021 Jul 29; 26(4): 799-812.
61. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J* 2012 Sep; 33(18): 2290-6.
 62. Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, Januzzi JL. Independent and incremental prognostic value of multi-marker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta* 2008 Jun; 392(1-2): 41-5.
 63. Meijers WC, van der Velde AR, Muller Kobold AC, et al. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls. *Eur J Heart Fail* 2017 Mar 21; 19(3): 357-65.
 64. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2014 Feb; 2(1): 65-72.
 65. De Marco C, Claggett BL, de Denus S, et al. Impact of diabetes on serum biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the TOPCAT trial. *ESC Heart Fail* 2021 Apr; 8(2): 1130-8.
 66. Gravning J, Askevold ET, Nymo SH, et al. Prognostic effect of high-sensitive troponin T assessment in elderly patients with chronic heart failure: results from the CORONA trial. *Circ Heart Fail* 2014 Jan; 7(1): 96-103.
 67. Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. *Circulation* 2012 Jan 17; 125(2): 280-8.
 68. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015 Oct; 17(10): 1006-14.
 69. Schrotten NF, Ruifrok WPT, Kleijn L, et al. Short-term vitamin D3 supplementation lowers plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure: an open-label, blinded end point, randomized prospective trial (VitD-CHF trial). *Am Heart J* 2013 Aug; 166(2): 357-364.e2.
 70. Huang X, Yu Y, Li X, et al. The China Patient-centred Evaluative Assessment of Cardiac Events (PEACE) prospective heart failure study design. *BMJ Open* 2019 Feb 19; 9(2): e025144.



* Η αρτηριακή υπέρταση στην εγκυμοσύνη: Ο ρόλος των νατριουρητικών πεπτιδίων και των υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών διαστολικής λειτουργίας

Ο. Παπαζάχου¹

Ν. Παναγοπούλου¹

Ι. Δήμα¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης είναι το συνηθέστερο ιατρικό πρόβλημα της εγκυμοσύνης με επίπτωση περίπου 10%. Με προεξάρχουσα την προεκλαμψία αποτελούν κύρια αιτία μητρικής και νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Η εγκυμοσύνη επιφέρει σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα ώστε να διατηρηθεί η αυξημένη καρδιακή παροχή που είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του εμβρύου.

Στις υπερτασικές κυήσεις η μεγάλη αύξηση του όγκου αίματος σε συνδυασμό με αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων επιφέρει μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές στο μυοκάρδιο όπως αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας και της διαμέτρου και του όγκου του αριστερού κόλπου, και τελικά συγκεντρική υπερτροφία. Η πρωιμότερη και συχνότερη διαταραχή είναι η επιδείνωση των δεικτών διαστολικής λειτουργίας με ένα ποσοστό 30%-40% των περιπτώσεων με προεκλαμψία να πληροί τα κριτήρια διαστολικής δυσλειτουργίας.

Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι φυσιολογικά στις νορμοτασικές κυήσεις με μια σχετικά μεγαλύτερη τιμή στο πρώτο τρίμηνο που μετά υποχωρεί. Αντίθετα στις υπερτασικές κυήσεις και κυρίως στην προεκλαμψία τα επίπεδα είναι χαμηλά στο πρώτο τρίμηνο και αυξάνονται αργότερα. Η αύξηση είναι ανάλογη της βαρύτητας της υπερτασικής διαταραχής και συσχετίζεται με δυσμενείς εκβάσεις για τη μητέρα και το νεογνό. Λίγα, προς το παρόν, δεδομένα δείχνουν συσχέτιση της διαστολικής δυσλειτουργίας με τα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων καθώς και προγνωστική αξία μειωμένων επιπέδων νατριουρητικών πεπτιδίων και διαστολικής δυσλειτουργίας στο πρώτο τρίμηνο για εμφάνιση προεκλαμψίας αργότερα στην εγκυμοσύνη.

Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να συμβάλουν στην έγκαιρη διάγνωση και ετοιμότητα στην αντιμετώπιση της προεκλαμψίας και αποφυγή των επιπλοκών της, χρήζουν όμως περαιτέρω διερεύνησης.

 **Λέξεις-κλειδιά:** υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, νατριουρητικά πεπτίδια, διαστολική δυσλειτουργία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης είναι το συνηθέστερο ιατρικό πρόβλημα της εγκυμοσύνης με επίπτωση περίπου 10%. Αποτελούν κύρια αιτία μητρικής και νεογνικής θνησιμότητας^{1,2} και νοσηρό-

τητας που οφείλονται κυρίως στις επιπλεγμένες υπερτασικές διαταραχές, δηλαδή την προεκλαμψία, το σύνδρομο HELLP και την εκλαμψία. Οι επιπτώσεις τους περιλαμβάνουν διαταραχές πηκτικότητας και αιμορραγία, νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία, πνευμονικό οίδημα, νευρολογικές διατα-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΜ «Ελένα Βενιζέλου», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Ουρανία Παπαζάχου • Πλάτεια Έλενας Βενιζέλου 2 • Τ.Κ. 11521, Αθήνα • Τηλ.: 6944640290 • E-mail: ranpapaza@yahoo.gr

ραχές αλλά και ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης και πρόωρο τοκετό, ενώ έχουν επίσης συσχετιστεί με μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα της μητέρας³.

Η εγκυμοσύνη επιφέρει σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα. Στις υπερτασικές κήσεις η μεγάλη αύξηση του όγκου αίματος σε συνδυασμό με αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων, σε αντίθεση με τη μείωση που παρατηρείται στις νορμοτασικές κήσεις, επιφέρει μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές στο μυοκάρδιο όπως αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας και της διαμέτρου και του όγκου του αριστερού κόλπου καθώς και επιδείνωση των δεικτών διαστολικής λειτουργίας⁴⁻⁵. Μερικές φορές η εγκυμοσύνη περιγράφεται ως η «δοκιμασία κόπωσης της φύσης», αφού σε κάποιες γυναίκες αυτές οι αιμοδυναμικές αλλαγές μπορεί να φέρουν στην επιφάνεια μια υποκείμενη, σιωπηρή παθολογία⁶.

Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι φυσιολογικά στις νορμοτασικές κήσεις με μια σχετικά μεγαλύτερη τιμή στο πρώτο τρίμηνο που μετά υποχωρεί⁷, ενώ έχει παρατηρηθεί αύξησή τους στις υπερτασικές κήσεις και ιδίως σε εκείνες που επιπλέκονται με προεκλαμψία⁸⁻⁹.

Η συσχέτιση των δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας και νατριουρητικών πεπτιδίων σε υπερτασικές κήσεις αλλά και η προγνωστική τους αξία για επιπλοκές όπως η προεκλαμψία δεν έχουν πλήρως μελετηθεί.

ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Η εγκυμοσύνη επιφέρει σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα⁴. Η καρδιακή παροχή αυξάνεται σημαντικά καθ' όλη την εγκυμοσύνη¹⁰, λόγω αύξησης του ενδοαγγειακού όγκου και μείωσης των περιφερικών αντιστάσεων. Η αύξηση της καρδιακής παροχής στην 24^η εβδομάδα μπορεί να φθάσει το 45% σε μια φυσιολογική μονήρη εγκυμοσύνη. Η καρδιακή παροχή σε δίδυμη κήση αυξάνεται κατά 15% σε σχέση με τη μονήρη¹¹. Η μέγιστη αύξηση της καρδιακής παροχής συμβαίνει κατά τον τοκετό και αμέσως μετά και φθάνει στο 60%-80% σε σύγκριση με τα προ της έναρξης του τοκετού επίπεδα¹². Αυτό συμβαίνει λόγω αυξημένης καρδιακής συχνότητας και προόρτου που σχετίζονται με τον πόνο των ωδίνων, λόγω αυξημένων κατεχολαμινών και λόγω αυτομετάγγισης 300-500 ml αίματος από τη μήτρα στη συστηματική κυκλοφορία μετά από κάθε ωδίνη¹³.

Στην αύξηση της καρδιακής παροχής στην εγκυμοσύνη συμβάλλουν τρεις παράγοντες:

- Η αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου που οφείλεται σε αύξηση του όγκου πλάσματος κατά περίπου 45% αλλά και αύξηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία είναι αναλογικά μικρότερη από αυτή του πλάσματος και έτσι δημιουργεί τη «φυσιολογική αναιμία» της κήσης λόγω αιμοαραίωσης^{11, 14, 15}.
- Η αύξηση του όγκου παλμού που συμβαίνει νωρίς στην κήση¹⁶.
- Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 20%-25%, αργότερα^{17, 18}.

Η μείωση των περιφερικών αντιστάσεων και συνεπώς η αγγειοδιαστολή είναι η πρώτη χρονικά προσαρμογή που συμβαίνει¹⁹, ξεκινά την 5^η εβδομάδα και φθάνει στο ναδίρ στο μέσο του 2^{ου} τριμήνου και μετά παραμένει σε πλατώ ή μικρή αύξηση²⁰. Επίσης υπάρχει μείωση των νεφρικών αντιστάσεων με αγγειοδιαστολή που επιφέρει αύξηση νεφρικής ροής πλάσματος και του GFR κατά 50% με ταυτόχρονη μείωση της κρεατινίνης, της ουρίας και του ουρικού οξέος στο αίμα²¹.

Η αρτηριακή πίεση (συστολική, διαστολική, μέση και κεντρική συστολική) μειώνεται από την 6^η-8^η εβδομάδα με ναδίρ κατά το 2^ο τρίμηνο^{20, 22}. Η μείωση είναι 5%-10% και αφορά πιο πολύ στη διαστολική αρτηριακή πίεση. Στο τρίτο τρίμηνο η ΑΠ αυξάνεται και επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα μετά τον τοκετό. Οι υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες έχουν σημαντικά αυξημένες μετρήσεις αρτηριακής πίεσης σε όλη την εγκυμοσύνη σε σχέση με εκείνες με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος²³.

Η καρδιακή συχνότητα αυξάνει προοδευτικά στη φυσιολογική εγκυμοσύνη κατά 10-20 bpm. Η μεγαλύτερη αύξηση είναι στο τέλος του 3^{ου} τριμήνου και φθάνει στο 20%-25% της αρχικής καρδιακής συχνότητας. Η συμπαθητική αγγειοκινητική δραστηριότητα αυξάνεται πολύ νωρίς στην εγκυμοσύνη, με αυξημένη ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων και μειωμένη ανταπόκριση στον α-αδρενεργικό ερεθισμό^{24, 25}.

Η αγγειοδιαστολή κατά την εγκυμοσύνη συνδέεται με την αύξηση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης καθώς και με αύξηση της ρελαξίνης που παράγεται από το ωχρό σωματίο και προάγει την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή^{26, 27}.

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ενεργοποιείται σημαντικά στη φυσιολογική εγκυμοσύνη συμβάλλοντας στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και στην κατακράτηση ύδατος και άλατος σε ανταγωνισμό με την απώλειά τους λόγω

συστηματικής και νεφρικής αγγειοδιαστολής²⁸.

Τα κλινικά ευρήματα μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης περιλαμβάνουν *εύκολη κόπωση και κάποιες μορφές δύσπνοια*. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι η μέγιστη καρδιακή παροχή επιτυγχάνεται σε χαμηλότερο επίπεδο άσκησης μιας που είναι ήδη πολύ αυξημένη στην ηρεμία²⁹. Άλλο εύρημα είναι τα *οιδήματα* που οφείλονται στην υπονατρίαιμική υπερογκαιμία³⁰ της εγκυμοσύνης και συμβαίνουν περίπου στο 80% των φυσιολογικών κυήσεων. Επίσης στην ακρόαση παρατηρείται έντονος 1^{ος} τόνος και διχασμός 1^{ου} τόνου, συστολικό φύσημα εξωθήσεως σε ποσοστό 90% και τρίτος τόνος σε ποσοστό 80% των κυήσεων³¹.

ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι αιμοδυναμικές αλλαγές στην περιφέρεια με την τεράστια αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου επιφέρουν αλλαγές και στο μυοκάρδιο με αύξηση των διαστάσεων και της μάζας των κοιλιών³². Η διάταση είναι πιο εκσεσημασμένη στις δεξιές κοιλότητες^{33,34}.

Η μάζα της αριστερής κοιλίας αυξάνεται προοδευτικά έως κατά περίπου 40% στο τέλος της κύησης και κατά μικρότερο ποσοστό το ίδιο συμβαίνει με το πάχος των τοιχωμάτων. Μια ήπια, κατά μέσο όρο, επιδείνωση των δεικτών διαστολικής λειτουργίας παρατηρείται προς το τέλος της φυσιολογικής κύησης³³.

Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη η αριστερή κοιλία για να ανταποκριθεί στην αυξημένη καρδιακή παροχή πρέπει να επιτρέψει αυξημένη πλήρωση και άρα βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας και αυτό επιτυγχάνεται με αναδιαμόρφωση του τύπου της **έκκεντρης** υπερτροφίας³³.

Η υπερτροφική αυτή προσαρμογή αποκαθίσταται μετά τον τοκετό^{33,35,36}.

Η σημαντική υπερφόρτιση όγκου οδηγεί, πλησιάζοντας στον τοκετό, έναν μικρό αλλά στατιστικά σημαντικό αριθμό γυναικών με φυσιολογική εγκυμοσύνη να παρουσιάζει σημεία δυσπροσαρμογής της καρδιακής λειτουργίας όπως μείωση του ΚΕ (παραμένοντας όμως σε φυσιολογικά όρια), μείωση του δείκτη όγκου παλμού (SVI), μείωση των δεικτών συστολικής παραμόρφωσης και σε μεγαλύτερο βαθμό επιβάρυνση των δεικτών διαστολικής λειτουργίας. Σχεδόν 18% των γυναικών με φυσιολογική εγκυμοσύνη, όταν μελετηθούν πλησίον του τοκετού πληρούν τα κριτήρια EAE/ASE (European Association of Echocardiography/American Society

of Echocardiography) για ήπια διαστολική δυσλειτουργία. Ένα αρκετά μεγαλύτερο ποσοστό (28%), κατά την ίδια περίοδο του τοκετού, εμφανίζει παθολογική περιοχική διαστολική δυσλειτουργία όπως αυτή εκφράζεται από διαταραχές των δεικτών παραμόρφωσης (strain) του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας. Ως κλινικό αποτέλεσμα σχεδόν το ένα τρίτο των γυναικών με διαστολική δυσλειτουργία κατά τη χρονική περίοδο του τοκετού, παρουσιάζει δύσπνοια ηρεμίας (NYHA IV). Στη συγκεκριμένη μελέτη όλες αυτές οι διαταραχές έδειξαν να φυσιολογικοποιούνται ένα έτος μετά τον τοκετό³³.

Αντίθετα στις υπερτασικές διαταραχές της κύησης συχνά παρουσιάζεται **συγκεντρική** υπερτροφία³⁷ που οδηγεί συχνότερα και προωμότερα σε διαστολική δυσλειτουργία που μπορεί να επιμένει και μετά τον τοκετό.

Η μάζα της ΑΚ αυξάνεται στις φυσιολογικές εγκυμοσύνες κατά περίπου 20%, ενώ στις υπερτασικές εγκυμοσύνες κατά περίπου 45%.

Οι αυξήσεις αυτές συνοδεύονται και από σημαντική αύξηση, περίπου 30%, του όγκου του αριστερού κόλπου³⁵.

Πιο συγκεκριμένα οι δείκτες διαστολικής λειτουργίας στη φυσιολογική εγκυμοσύνη διαμορφώνονται ως εξής:

- Το κύμα Ε (που αντιπροσωπεύει την ταχεία πρωτοδιαστολική πλήρωση) αυξάνεται αρχικά περισσότερο από το κύμα Α (που αντιπροσωπεύει την κολλική συστολή), άρα αυξάνεται η πρόωμη παθητική πλήρωση της αριστερής κοιλίας⁵.

- Ο λόγος Ε/Α αρχικά αυξάνεται και μετά το μέσο της εγκυμοσύνης μειώνεται σημαντικά, με τη μεγαλύτερη μείωση στο τέλος, που αντανακλά αυξημένη ενεργητική πλήρωση της ΑΚ.

- Ο όγκος του αριστερού κόλπου αυξάνεται από την αρχή, με τη μέγιστη αύξηση προς το τέλος της εγκυμοσύνης.

- Το *e'* (που αντιπροσωπεύει την πρωτοδιαστολική ταχύτητα κίνησης του μυοκαρδιακού τοιχώματος τόσο στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα όσο και στο πλάγιο τοίχωμα) αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μειώνεται περιγεννητικά και μετά τον τοκετό.

- Ο λόγος Ε/*e'* παρουσιάζει μια μικρή αύξηση στο μέσον του τρίτου τριμήνου με υποχώρηση στο τέλος της εγκυμοσύνης⁵.

Αυτά τα ευρήματα δεν απηχούν απαραίτητα κάποια διαστολική δυσλειτουργία αλλά μάλλον μειωμένη ευενδοτότητα (compliance) λόγω της υπερτροφίας³⁵.

ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΥΗΣΗΣ

Στην προεκλαμψία οι αιμοδυναμικές διαταραχές ακολουθούν διαφορετική πορεία από αυτήν της φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Στην αρχή της εγκυμοσύνης παρατηρείται υπερδυναμική κυκλοφορία με αυξημένη καρδιακή παροχή και μειωμένες αντιστάσεις. Αργότερα όμως οι γυναίκες που θα αναπτύξουν προεκλαμψία, και ιδίως όταν αυτή εμφανιστεί κλινικά, παρουσιάζουν αυτό που ονομάζεται αιμοδυναμική διασταύρωση (crossover-αλλαγή κατεύθυνσης)³⁸ και συνίσταται σε μείωση της καρδιακής παροχής και αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων.

Η εξέλιξη της υπερηχοκαρδιογραφίας επιτρέπει την καταγραφή ακόμη και μικρών αλλαγών στη μυοκαρδιακή γεωμετρία και απόδοση και η μη επεμβατική και χωρίς ακτινοβολία τεχνική της είναι πολύτιμη για τη διαχρονική εκτίμηση των εγκύων με υπερτασικές διαταραχές⁵.

Η διαστολική δυσλειτουργία προηγείται της συστολικής δυσλειτουργίας³⁶.

Οι δείκτες διαστολικής λειτουργίας είναι σημαντικά επηρεασμένοι στις υπερτασικές κήσεις⁵.

Έτσι έχουμε μείωση του λόγου E/A στις περιπτώσεις υπέρτασης κύησης σε σχέση με τις νορμοτασικές³⁹⁻⁴³ με σημαντικά υψηλή ταχύτητα του κύματος A^{44,45}.

Στην προεκλαμψία παρατηρείται ακόμη μεγαλύτερη μείωση του λόγου E/A^{36,43,46,47}.

Ο λόγος E/e' είναι σημαντικά αυξημένος στην προεκλαμψία, εύρημα που υποδηλώνει αυξημένες πιέσεις πλήρωσης αριστερής κοιλίας^{9,36,48-50}.

Ο λόγος E/e' είναι περισσότερο αυξημένος στην πρώιμη προεκλαμψία σε σχέση με την όψιμη³⁶.

Επίσης παρατηρείται μείωση του χρόνου επιβράδυνσης του κύματος E (DT – Deceleration Time) και του ισοογκωτικού χρόνου χάλασης (IVRT – IsoVolumetric Relaxation Time) καθώς και μέτρια αύξηση στην ανεπάρκεια τριγλώχινας.

Σημαντική είναι και η μελέτη του αριστερού κόλπου καθώς οι διαστάσεις και ο όγκος του είναι αυξημένα στις υπερτασικές κήσεις με μεγαλύτερη αύξηση στην προεκλαμψία και η διαταραχή στην παραμόρφωση (strain) του αριστερού κόλπου ανξάνει την ευαισθησία διάγνωσης πρώιμης διαστολικής δυσλειτουργίας⁹.

Τεκμηριωμένη διαστολική δυσλειτουργία, με βάση τα κριτήρια της ESC, παρατηρείται σε ποσοστό 20%-40% των γυναικών με προεκλαμψία^{45,51,52}.

Άρα η διαστολική δυσλειτουργία εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό στην προεκλαμψία και ο βαθμός

της δυσλειτουργίας συσχετίζεται με τη βαρύτητα της προεκλαμψίας⁵².

Τα παραπάνω ευρήματα έχουν παρατηρηθεί κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της προεκλαμψίας. Θα μπορούσαν κάποια ευρήματα διαστολικής δυσλειτουργίας νωρίτερα στην εγκυμοσύνη να προβλέψουν την ανάπτυξη προεκλαμψίας; Οι Zhu και συνεργάτες σε μια σημαντική μελέτη τους κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δείκτες διαστολικής δυσλειτουργίας που μετρήθηκαν στο μέσο της εγκυμοσύνης (13^η-20^η εβδομάδα) και πιο συγκεκριμένα το ε' του πλαγίου τοιχώματος <13 cm/sec είχαν σημαντική προγνωστική αξία για ανάπτυξη προεκλαμψίας μετέπειτα (μετά την 31^η εβδομάδα) στην εγκυμοσύνη⁵³. Επίσης, λίγο παλαιότερα οι Melchiorre και συνεργάτες έδειξαν ότι ευρήματα διαστολικής δυσλειτουργίας κατά την 20^η-23^η εβδομάδα ήταν προγνωστικός δείκτης ανάπτυξης πρώιμης προεκλαμψίας⁵⁴.

Αυτό το εύρημα συνιστά μια σημαντική προσθήκη στη φαρέτρα των λίγων προγνωστικών δεικτών που διαθέτουμε για την προεκλαμψία.

ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές κατά την εγκυμοσύνη αλλά και τα καρδιαγγειακά προβλήματα που αποτελούν την κύρια αιτία θνησιμότητας οδήγησαν στη διερεύνηση των νατριουρητικών πεπτιδίων στην κύηση.

Το Pro B(rain)-type natriuretic peptide (BNP) είναι μια προορμόνη που διασπάται στο ενεργό BNP και το N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) που χρησιμεύει κυρίως στην αξιολόγηση για διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας⁵⁵.

Το NT-proBNP έχει περίπου εξαπλάσιο χρόνο ημίσειας ζωής και συγκέντρωση στο πλάσμα σε σχέση με το BNP, πράγμα που του επιτρέπει να αντανακλά με μεγαλύτερη ακρίβεια τις διάφορες κλινικές καταστάσεις^{56,57}.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC), επίπεδα NT-proBNP >125 pg/mL χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης ενώ επίπεδα <100 pg/mL μειώνουν σημαντικά την πιθανότητα δυσλειτουργίας των κοιλιών⁵⁸.

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες τιμές αναφοράς για τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων στην εγκυμοσύνη. Οι αιμοδυναμικές αλλαγές της εγκυμοσύνης μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων καθώς με την καρδιακή αναδιαμόρφωση αυξάνονται οι διαστάσεις των καρδιακών κοιλοτήτων. Επίσης ορμο-

νικές, νεφρικές και εμβρυϊκές αλλαγές μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων στην εγκυμοσύνη^{59,60}.

Στη φυσιολογική εγκυμοσύνη οι τιμές του NT-proBNP συνήθως είναι σε επίπεδα χαμηλά και έχουν παρατηρηθεί γενικές τιμές που ενδεικτικά κυμαίνονται μεταξύ 36-81 pg/mL^{61,62}.

Παλαιότερες και πιο μικρές μελέτες είχαν δείξει παραμονή των νατριουρητικών πεπτιδίων σε σταθερά επίπεδα κατά την εξέλιξη μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης⁶³⁻⁶⁴.

Όμως νεότερες μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει μια φυσιολογική αύξηση του NT-proBNP στο πρώτο τρίμηνο^{7,65}, που δεν προδιαθέτει σε ανάπτυξη προεκλαμψίας όπως είχαν υποθέσει κάποιες μελέτες. Το αντίθετο μάλιστα, τα χαμηλά επίπεδα στο 1^ο τρίμηνο συνδέονται με ανάπτυξη υπερτασικών διαταραχών κύησης⁶⁶⁻⁶⁸.

Τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων στην εξέλιξη μιας φυσιολογικής εγκυμοσύνης κυμαίνονται, βάσει διάφορων μελετών, σε τιμές που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα^{7,61,62,67-71}.

Πίνακας 1. Επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων στα διάφορα στάδια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης.

	1 ^ο τρίμηνο	2 ^ο τρίμηνο	3 ^ο τρίμηνο
BNP (pg/mL)	16-20	17-18	12-20
NT-proBNP (pg/mL)	68-81	53-68	36-41

Οι Dockree και συνεργάτες προτείνουν ως ανώτερα φυσιολογικά όρια για το NT-proBNP <200 pg/mL για το 1^ο και 2^ο τρίμηνο και <150 pg/mL για το 3^ο τρίμηνο, ενώ για το BNP <50 pg/mL για όλη την εγκυμοσύνη⁷.

Το NT-proBNP στη φυσιολογική εγκυμοσύνη συσχετίζεται αρνητικά με τον Δείκτη Μάζας Σώματος, τη συστολική ΑΠ και το βάρος γέννησης του νεογνού^{7,66,67,68}.

ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΙΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΥΗΣΗΣ

Η παθοφυσιολογία των υπερτασικών διαταραχών της κύησης είναι πολύπλοκη.

Η βασική διαταραχή αφορά στον πλακούντα και εξελίσσεται σε δύο στάδια. Στο πρώτο υπάρχει παθολογική πλακουντοποίηση νωρίς στο πρώτο τρίμηνο που μέσω φλεγμονής και βλάβης ενδοθηλίου οδηγεί στο δεύτερο στάδιο στο οποίο συμβαίνει το «μητρικό» σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αρτηριακή υπέρταση της μητέρας και μπορεί να συ-

νοδεύεται από την πολυοργανική διαταραχή της προεκλαμψίας και των επιπλοκών της⁷².

Η αγγειοσύσπαση και η κατακράτηση όγκου καθιστούν την προεκλαμψία ένα μοντέλο οξείας υπερφόρτισης πίεσης⁷³, και αυτό μαζί με το επακόλουθο strain του μυοκαρδίου επηρεάζουν τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων στην υπερτασική εγκυμοσύνη.

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη συμπεριφορά των νατριουρητικών πεπτιδίων στις υπερτασικές διαταραχές στην εγκυμοσύνη και όλες απέδειξαν την αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων σε σχέση με τις νορμοτασικές κυήσεις, ιδίως στην προεκλαμψία^{69,74-83}.

Στην προεκλαμψία υπάρχει σημαντική αύξηση του NT-proBNP πριν αλλά και κατά τον τοκετό, σε σχέση με νορμοτασικές εγκύους, με ταχύτατη μείωση μέσα στην πρώτη εβδομάδα της λοχείας⁵⁰.

Έχει φανεί ότι τα επίπεδα NT-proBNP είναι υψηλότερα στην πρώιμη προεκλαμψία (<34 εβδομάδες) σε σχέση με την όψιμη εμφάνιση^{36,84}. Το εύρημα αυτό συνάδει με την τεκμηριωμένη παρατήρηση ότι η πρώιμη προεκλαμψία σχετίζεται με σοβαρές αγγειακές διαταραχές του πλακούντα, αυξημένες επιπλοκές και κίνδυνο της μητέρας και του εμβρύου-νεογνού καθώς και με πολύ αυξημένο μελλοντικό καρδιαγγειακό κίνδυνο⁸⁵⁻⁸⁷. Οι Lafuente-Ganuza και συνεργάτες έδειξαν επιπλέον ότι τα επίπεδα NT-proBNP στην όψιμη εμφάνιση προεκλαμψίας διαχωρίζονταν περαιτέρω σε πιο υψηλά σε εμφάνιση προεκλαμψίας στις 34-37 εβδομάδες σε σχέση με εμφάνιση >37 εβδομάδες και ότι επίπεδα NT-proBNP > 136 pg/mL είχαν υψηλή θετική προγνωστική αξία για πρόωρο τοκετό μέσα στις επόμενες 10 ημέρες.

Επίσης έχει μελετηθεί η θετική συσχέτιση του NT-pro BNP με τη βαρύτητα της υπερτασικής διαταραχής και με επιπλοκές μητέρας και νεογνού^{8,9}.

Οι Verma και συνεργάτες κατέγραψαν πολύ σημαντική διαφορά μεταξύ απλής υπέρτασης κύησης (περίπου 598 pg/mL), ήπιας προεκλαμψίας (περίπου 771 pg/mL) και σοβαρής προεκλαμψίας (περίπου 1.376 pg/mL) στα επίπεδα NT-proBNP⁸.

Επιπλέον των ευρημάτων για το NT-proBNP και BNP, έχει βρεθεί αύξηση και του ANP στην προεκλαμψία σε σχέση με νορμοτασικές κυήσεις και μη εγκύους^{46,74}.

Εκτός από τη συσχέτισή τους με την προεκλαμψία τα αυξημένα επίπεδα BNP σχετίζονται και με άλλες επιπλοκές όπως εκλαμψία, σύνδρομο HELLP, ρήξη πλακούντα, εγκεφαλική αιμορραγία, καρδιακή

και νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και νεογνικές επιπλοκές^{80,81,88,89}.

Ενδιαφέρον είναι το εύρημα ότι το BNP ήταν σημαντικά υψηλότερο σε προεκλαμψία που παρουσίασε τις ως άνω επιπλοκές σε σχέση με προεκλαμψία χωρίς επιπλοκές⁸⁹.

Όλα τα παραπάνω αποδεικνύουν ότι κατά τη διάγνωση της προεκλαμψίας τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι αυξημένα και υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ αυξημένων επιπέδων των νατριουρητικών πεπτιδίων και της εμφάνισης προεκλαμψίας³⁶.

Θα μπορούσαν όμως τα αυξημένα επίπεδά τους νωρίτερα στην εγκυμοσύνη να προβλέψουν την ανάπτυξη προεκλαμψίας; Δύο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ακριβώς το αντίθετο, δηλαδή τα μειωμένα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων στο 1^ο τρίμηνο σχετίζονται με αυξημένη εμφάνιση προεκλαμψίας στο τρίτο τρίμηνο, ενώ υψηλότερα επίπεδα νωρίς στην εγκυμοσύνη σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης υπερτασικών διαταραχών τόσο αργότερα στην εγκυμοσύνη όσο και για τα επόμενα 2-7 έτη μετά τον τοκετό. Αυτό εξηγείται από την υπόθεση ότι η αύξηση των νατριουρητικών πεπτιδίων στο πρώτο τρίμηνο αντανάκλα τη φυσιολογική προσαρμογή στην απότομη αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου που είναι απαραίτητος για τη φυσιολογική κύηση. Αντίθετα η παθολογική απόκριση του καρδιαγγειακού συστήματος (αγγειοσύσπαση, μικρότερη αύξηση του όγκου) κατά την πρώιμη φάση της κύησης γυναικών που αργότερα θα εκδηλώσουν προεκλαμψία ή έχουν κάποια λανθάνουσα καρδιαγγειακή διαταραχή που προϋπήρχε της εγκυμοσύνης, διατηρεί τα νατριουρητικά πεπτιδία σε χαμηλά επίπεδα^{66,67}.

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα αφορά στην κορίνη (corin) η οποία είναι μια καρδιακή πρωτεάση σερίνης που μετατρέπει το proANP σε ενεργό ANP και συμμετέχει και στη μετατροπή του pro-BNP σε BNP. Έχει βρεθεί σε φυσιολογική εγκυμονούσα μήτρα ενώ είναι μειωμένο στη μήτρα γυναικών με προεκλαμψία. Παραδόξως τα επίπεδα κορίνης στο αίμα γυναικών με προεκλαμψία είναι αυξημένα. Το παράδοξο αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η κορίνη παράγεται και από το μυοκάρδιο σε ανταπόκριση στην υψηλή αρτηριακή πίεση^{75,90}. Έτσι τίθεται η πρόταση ότι διαταραχές στο μονοπάτι κορίνης-ANP-BNP ίσως είναι ένας νέος μηχανισμός στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας. Σε εγκύους με σακχαρώδη διαβήτη έχει δείχθει ότι θα μπορούσε να αποτελέσει και έναν συμπληρωματικό προγνωστικό δείκτη ανάπτυξης προεκλαμψίας⁹¹.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΕΙΚΤΩΝ ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΥΗΣΗΣ

Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τη συσχέτιση μεταξύ νατριουρητικών πεπτιδίων και δεικτών διαστολικής δυσλειτουργίας σε περιπτώσεις υπερτασικών διαταραχών κύησης.

Οι Ortner και συνεργάτες έδειξαν σημαντική συσχέτιση του BNP με διαστολική (διαφραγματικό και πλάγιο e' < 8 και 10 cm/s αντίστοιχα) και συστολική δυσλειτουργία σε ασθενείς με προεκλαμψία⁴³.

Οι Hamad και συνεργάτες έδειξαν συσχέτιση του NT-proBNP με το διαφραγματικό και πλάγιο E/e'³⁶.

Οι Oliveros-Ruiz και συνεργάτες έδειξαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ BNP και επιδεινωμένων δεικτών διαστολικής λειτουργίας όπως το E/e' καθώς και του strain του αριστερού κόλπου. Η μελέτη αυτή συμπέρανε ότι, αν μια επίτοκος παρουσιάζει BNP > 89 pg/mL και strain αριστερού κόλπου < 21%, έχει αυξημένη πιθανότητα καρδιαγγειακών επιπλοκών⁹. Όμως αυτή η στρωματοποίηση δεν μπορεί να γενικευτεί χωρίς μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ

Ήδη γνωρίζουμε από μικρές μελέτες ότι μειωμένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων και η ύπαρξη διαστολικής δυσλειτουργίας στο 1^ο τρίμηνο είναι προγνωστικοί δείκτες εμφάνισης προεκλαμψίας. Ίσως η διερεύνηση του συνδυασμού τους σε μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες να έχει ισχυρότερη προγνωστική αξία ιδίως αν συνδυαστεί σε κάποιο μοντέλο με τους ισχύοντες κλινικούς και βιοχημικούς παράγοντες κινδύνου όπως το ιστορικό και διάφορους αγγειογενετικούς δείκτες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στις υπερτασικές διαταραχές της κύησης εμφανίζεται δυσπροσαρμογή στις σημαντικές αιμοδυναμικές αλλαγές του καρδιαγγειακού συστήματος με αποτέλεσμα μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές στο μυοκάρδιο και κατάληξη σε συγκεντρική υπερτροφία. Στην προεκλαμψία ένα ποσοστό 20%-40% πληροί τα κριτήρια διαστολικής δυσλειτουργίας.

Στις υπερτασικές κύσεις και κυρίως στην προεκλαμψία τα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων είναι χαμηλά στο πρώτο τρίμηνο και αυξάνονται αργότερα. Η αύξηση είναι ανάλογη της βαρύτητας της

υπερτασικής διαταραχής και συσχετίζεται με δυσμενείς εκβάσεις για τη μητέρα και το νεογνό.

Κάποια αρχικά δεδομένα δείχνουν προγνωστική αξία μειωμένων επιπέδων νατριουρητικών πεπτιδίων και διαστολικής δυσλειτουργίας στο πρώτο τρίμηνο για εμφάνιση προεκλαμψίας αργότερα στην εγκυμοσύνη. Μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες χρειάζονται πριν αυτά τα δεδομένα βρουν εφαρμογή στην κλινική πράξη.

SUMMARY

O. Papazachou, N. Panagopoulou, I. Dima

Hypertensive disorders in pregnancy: The role of natriuretic peptides and echocardiographic indices of diastolic function

Arterial Hypertension 2025; 34: 104-113.

Hypertensive disorders in pregnancy are very common and represent a major cause of maternal and neonatal morbidity and mortality.

Pregnancy is a dynamic process associated with significant physiological changes in the cardiovascular system aiming in keeping the increased cardiac output that is crucial to the growth of the fetus. In pregnancies complicated by hypertensive disorders, the substantial increase in intravascular volume combined with the increase of peripheral resistance induce structural and functional changes to the myocardium that include increased left ventricular mass, concentric hypertrophy as well as increased left atrial volume. The earliest and most common disorder is the deterioration of diastolic function indices. Especially in preeclampsia, 30%-40% of the women meet the ESC criteria for diastolic dysfunction.

In normotensive pregnancies natriuretic peptides' levels are normal with a relatively greater value in the first trimester that recede in the second and third trimester. On the other hand, hypertensive disorders of pregnancy and especially preeclampsia present with lower levels in the first trimester that significantly increase in the second and third trimester. This increase is proportionate to the degree of the hypertensive disorder severity and is associated to adverse outcomes for the mother and the newborn. For the time being there are few but interesting data that show a correlation between diastolic dysfunction and natriuretic peptides levels as well as a prognostic value of reduced natriuretic peptides levels and diastolic dysfunction in the first semester for preeclampsia manifestation later in pregnancy. These findings could contribute in timely diagnosis and management of preeclampsia and its complications, but more research is required before they can be applied in clinical practice.

Key-words: gestational hypertension, preeclampsia, natriuretic peptides, diastolic dysfunction

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

- 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 Dec 1; 41(12): 1874-2071.
- 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 3165-241.
- Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, et al. All-cause and cause specific mortality after hypertensive disease of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 238-44.
- Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014 Sep 16; 130(12): 1003-8.
- Castleman JS, Ganapathy R, Taki F, et al. Echocardiographic Structure and Function in Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016 Sep; 9(9): e004888.
- Bilhartz TD, Bilhartz PA, Bilhartz TN, Bilhartz RD. Making use of a natural stress test: pregnancy and cardiovascular risk. *J Womens Health (Larchmt)* 2011 May; 20(5): 695-701.
- Dockree S, Brook J, Shine B, et al. Pregnancy-specific Reference Intervals for BNP and NT-pro BNP-Changes in Natriuretic Peptides Related to Pregnancy. *J Endocr Soc* 2021 May 15; 5(7): bvab091.
- Verma S, Malik S, Bansal S. Left ventricular function and N-terminal pro b-type natriuretic peptide levels in women with hypertensive disorders of pregnancy: A prospective observational study. *Int J Gynaecol Obstet* 2022 Dec; 159(3): 764-70.
- Oliveros-Ruiz ML, Vallejo M, Lerma C, et al. Association between brain natriuretic peptide and cardiac dysfunction in hypertensive pregnancy disorders. *Pregnancy Hypertens* 2022 Mar; 27: 117-22.
- Bader RA, Bader ME, Rose DF, Braunwald E. Hemodynamics at rest and during exercise in normal pregnancy as studies by cardiac catheterization. *J Clin Invest* 1955; 34: 1524-36
- Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992; 68: 540-3
- Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 256(pt 2): H1060-5.
- Jones CM 3rd, Greiss FC Jr. The effect of labor on maternal and fetal circulating catecholamines. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 149-53.
- Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965; 26: 393-9.
- Chesley LC. Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 440-50.
- Thornburg KL, Jacobson SL, Giraud GD, Morton MJ. Hemodynamic changes in pregnancy. *Semin Perinatol* 2000 Feb; 24(1): 11-4.

17. Clapp JF 3rd, Capeless E. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1469-73.
18. Jarvis SS, Shibata S, Bivens TB, et al. Sympathetic activation during early pregnancy in humans. *J Physiol* 2012; 590(pt 15): 3535-43.
19. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998; 54: 2056-63.
20. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, et al. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens* 2014; 32: 849-56.
21. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20: 209-14.
22. Grindheim G, Estensen ME, Langesaeter E, et al. Changes in blood pressure during healthy pregnancy: a longitudinal cohort study. *J Hypertens* 2012; 30: 342-50.
23. Gaillard R, Bakker R, Willemsen SP, et al. Blood pressure tracking during pregnancy and the risk of gestational hypertensive disorders: the Generation R Study. *Eur Heart J* 2011; 32: 3088-97.
24. Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, et al. Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans. *Circulation* 2001; 104: 2200-4.
25. Jarvis SS, Shibata S, Bivens TB, et al. Sympathetic activation during early pregnancy in humans. *J Physiol* 2012; 590(pt 15): 3535-43.
26. Walters WA, Lim YL. Cardiovascular dynamics in women receiving oral contraceptive therapy. *Lancet* 1969; 2: 879-81.
27. Conrad KP. Emerging role of relaxin in the maternal adaptations to normal pregnancy: implications for preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011; 31: 15-32.
28. Lumbers ER, Pringle KG. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 306: R91-R101.
29. Melzer K, Schutz Y, Boulvain M, Kayser B. Physical activity and pregnancy: cardiovascular adaptations, recommendations and pregnancy outcomes. *Sports Med* 2010; 40: 493-507.
30. Jellema J, Balt J, Broeze K, et al. Hyponatraemia during pregnancy. *Internet J Gynecol Obstet* 2008; 12(1): 1-6.
31. Cutforth R, MacDonald CB. Heart sounds and murmurs in pregnancy. *Am Heart J* 1966; 71: 741-7.
32. Tso G, Lee J, Lui G, et al. Range of echocardiographic parameters during Normal Pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2018; 59(13 Supplement): E1301.
33. Melchiorre K, Sharma R, Khalil A, Thilaganathan B. Maternal Cardiovascular Function in Normal Pregnancy: Evidence of Maladaptation to Chronic Volume Overload. *Hypertension* 2016 Apr; 67(4): 754-62.
34. Del Prado Diaz S, de la Calle M, Valbuena-López SC, et al. Does the right ventricle experiment morphologic and functional changes similarly to the left ventricle during pregnancy? *Echocardiography* 2020 Jun; 37(6): 850-7.
35. de Haas S, Spaanderman MEA, van Kuijk SMJ, et al. Adaptation of left ventricular diastolic function to pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2021 Oct 1; 39(10): 1934-41.
36. Rafik Hamad R, Larsson A, Pernow J, et al. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J Hypertens* 2009; 27: 2257-64.
37. De Haas S, Ghossein-Doha C, Geerts L, et al. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 Dec; 50(6): 683-96.
38. Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999 Dec; 94(6): 978-84.
39. Vlahović-Stipac A, Stankić V, Popović ZB, et al. Left ventricular function in gestational hypertension: serial echocardiographic study. *Am J Hypertens* 2010; 23: 85-91.
40. Cho KI, Kim SM, Shin MS, et al. Impact of gestational hypertension on left ventricular function and geometric pattern. *Circ J* 2011; 75: 1170-6.
41. Novelli GP, Valensise H, Vasapollo B, et al. Are gestational and essential hypertension similar? Left ventricular geometry and diastolic function. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22: 225-37.
42. Oren S, Golzman B, Reitblatt T, et al. Gestational diabetes mellitus and hypertension in pregnancy: hemodynamics and diurnal arterial pressure profile. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 505-9.
43. Yuan L, Duan Y, Cao T. Echocardiographic study of cardiac morphological and functional changes before and after parturition in pregnancy-induced hypertension. *Echocardiography* 2006; 23: 177-82.
44. Kim MJ, Seo J, Cho KI, et al. Echocardiographic Assessment of Structural and Hemodynamic Changes in Hypertension-Related Pregnancy. *J Cardiovasc Ultrasound* 2016 Mar; 24(1): 28-34.
45. Ortner CM, Krishnamoorthy V, Neethling E, et al. Point-of-Care Ultrasound Abnormalities in Late-Onset Severe Preeclampsia: Prevalence and Association With Serum Albumin and Brain Natriuretic Peptide. *Anesth Analg* 2019 Jun; 128(6): 1208-16.
46. Borghi C, Esposti DD, Immordino V, et al. Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 140-7.
47. Melchiorre K, Sutherland GR, Watt-Coote I, et al. Severe myocardial impairment and chamber dysfunction in preterm preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012; 31: 454-71.
48. Dennis AT, Castro J, Carr C, et al. Haemodynamics in women with untreated pre-eclampsia. *Anaesthesia* 2012; 67: 1105-18.
49. Tyldum EV, Backe B, Støylen A, Slørdahl SA. Maternal left ventricular and endothelial functions in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012 May; 91(5): 566-73.
50. Fayers S, Moodley J, Naidoo DP. Cardiovascular haemodynamics in pre-eclampsia using brain natriuretic peptide and tissue Doppler studies. *Cardiovasc J Afr* 2013 May; 24(4): 130-6.

51. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, et al. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension* 2011; 57: 85-93.
52. Muthyala T, Mehrotra S, Sikka P, Suri V. Maternal Cardiac Diastolic Dysfunction by Doppler Echocardiography in Women with Preeclampsia. *J Clin Diagn Res* 2016 Aug; 10(8): QC01-3.
53. Zhu D, Chen W, Pan Y, et al. The correlation between maternal age, parity, cardiac diastolic function and occurrence rate of pre-eclampsia. *Sci Rep* 2021 Apr 23; 11(1): 8842.
54. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG* 2013; 120: 496-504.
55. Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A, et al. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: Overview and methods. *Heart Fail. Rev.* 19, 413-9.
56. Tsai SH, Lin YY, Chu SJ, Hsu CW, Cheng SM. Interpretation and use of natriuretic peptides in non-congestive heart failure settings. *Yonsei Med J* 2010; 51(2): 151-63.
57. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev* 2022 Mar; 27(2): 625-43.
58. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal* 2021 Sep; 42(36): 3599-726.
59. Clerico A, Masotti S, Musetti V, Passino C. Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins. *J Lab Precis Med* 2019; 4: 8.
60. Balaceanu A. B-type natriuretic peptides in pregnant women with normal heart or cardiac disorders. *Med Hypotheses* 2018; 121: 149-51.
61. Ker JA, Soma-Pillay P. NT-proBNP: when is it useful in obstetric medicine? *Obstet Med* 2018; 11(1): 3-5.
62. Lew J, Sanghavi M, Ayers CR, et al. Sex-based differences in cardiometabolic biomarkers. *Circulation* 2017; 135(6): 544-55.
63. Lev-Sagie A, Bar-Oz B, Salpeter L, et al. Plasma concentrations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in pregnant women near labor and during early puerperium. *Clin Chem* 2005; 51(10): 1909-10.
64. Janet MB, Kelly Y, Hyeong Jun A, et al. B-type natriuretic peptide and echocardiography reflect volume changes during pregnancy. *J Perinat Med* 2017; 45(5): 577-83.
65. Blohm ME, Arndt F, Fröschle GM, et al. Cardiovascular biomarkers in amniotic fluid, umbilical arterial blood, umbilical venous blood, and maternal blood at delivery, and their reference values for full-term, singleton, cesarean deliveries. *Front Pediatr* 2019; 7: 271.
66. Hauspurg A, Marsh DJ, McNeil RB, et al. Association of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Concentration in Early Pregnancy With Development of Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Hypertension. *JAMA Cardiol* 2022; 7(3): 268-76.
67. Takahashi M, Suzuki L, Takahashi N, et al. Early-pregnancy N-terminal pro-brain natriuretic peptide level is inversely associated with hypertensive disorders of pregnancy diagnosed after 35 weeks of gestation. *Sci Rep* 2024 May 28; 14(1): 12225.
68. Minhas AS, Rooney MR, Fang M, et al. Prevalence and Correlates of Elevated NT-proBNP in Pregnant Women in the General U.S. Population. *JACC Adv* 2023 Mar; 2(2): 100265.
69. Kale A, Kale E, Yalinkaya A, et al. The comparison of amino-terminal probrain natriuretic peptide levels in preeclampsia and normotensive pregnancy. *J Perinat Med* 2005; 33(2): 121-4. doi: 10.1515/ JPM.2005.023. PMID: 15843261.
70. Dos Santos F, Dennehy N, Steer PJ, Johnson MR. B-type natriuretic peptide in low-risk pregnancy and pregnancy with congenital heart disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2023 Oct; 163(1): 218-25.
71. Hameed AB, Chan K, Ghamsary M, Elkayam U. Longitudinal changes in the B-type natriuretic peptide levels in normal pregnancy and postpartum. *Clin Cardiol* 2009; 32(8): E60-E2.
72. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res* 2019; 124: 1094-12.
73. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H1627-33.
74. Furuhashi N, Kimura H, Nagae H, et al. Brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide levels in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 38(2): 73-7.
75. Kumari M, Kovach T, Sheehy B, et al. Circulating NT-proBNP but not soluble corin levels were associated with preeclampsia in pregnancy-associated hypertension. *Clin Biochem* 2019 May; 67: 12-15.
76. Tihonen KM, Kõöbi T, Vuolteenaho O, Huhtala HS, Uotila JT. Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Apr; 196(4): 328.e1-7.
77. Itoh H, Sagawa N, Mori T, et al. Plasma brain natriuretic peptide level in pregnant women with pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1993 Jul; 82(1): 71-7. PMID: 8515929.
78. Conti-Ramsden F, Gill C, Seed PT, et al. Markers of maternal cardiac dysfunction in pre-eclampsia and superimposed pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019 Jun; 237: 151-156.
79. Moghbeli N, Srinivas SK, Bastek J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker for hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Perinatol* 2010; 27(04): 313-9.
80. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and angiogenic biomarkers in the prognosis of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Clin Chim Acta* 2016 Dec 1; 463: 150-157.

81. Giannubilo SR, Pasculli A, Tidu E, Biagini A, Boscarato V, Ciavattini A. Relationship between maternal hemodynamics and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia and fetal growth restriction. *J Perinatol* 2017; 37(5): 484-7.
82. Resnik JL, Hong C, Resnik R, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 450-4.
83. Bakacak M, Serin S, Ercan O, Kostu B, Bakacak Z, Kiran H. Association of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with the severity of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonat Med* 2016; 29: 2802-6.
84. Lafuente-Ganuza P, Carretero F, Lequerica-Fernández P, et al. NT-proBNP levels in preeclampsia, intrauterine growth restriction as well as in the prediction on an imminent delivery. *Clin Chem Lab Med* 2021 Feb 15; 59(6): 1077-85.
85. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(2): 143-8.
86. Sibai BM. Maternal and uteroplacental hemodynamics for the classification and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2008; 52: 805-6.
87. Hauge MG, Linde JJ, Kofoed KF, et al. Early-onset vs late-onset preeclampsia and risk of coronary atherosclerosis later in life: a clinical follow-up study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2024 May; 6(5): 101371.
88. Afshani N, Moustaqim-Barrette A, Biccard BM, et al. Utility of B-type natriuretic peptides in preeclampsia: a systematic review. *Int J Obstet Anesth* 2013; 22: 96-103.
89. Hong H, Zhang L, Hong F, et al. Prediction of adverse maternal and perinatal outcomes in preeclampsia based on B-type natriuretic peptide: a retrospective study. *Ann Palliat Med* 2021 Dec; 10(12): 12190-207.
90. Feldman H, Gadot C, Zahler D, et al. Corin and Left Atrial Cardiomyopathy, Hypertension, Arrhythmia, and Fibrosis. *N Engl J Med* 2023 Nov 2; 389(18): 1685-92.
91. Boroń D, Kornacki J, Gutaj P, Mantaj U, Wirstlein P, Wender-Ozegowska E. Corin – The Early Marker of Preeclampsia in Pregestational Diabetes Mellitus. *J Clin Med* 2022 Dec 21; 12(1): 61.



*** Η αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στη θεραπεία της χρόνιας νεφρικής νόσου και νεότερες προσεγγίσεις που επιτρέπουν τη σταθερή χρήση τους**

**Ι. Κοντογιώργος¹
Χ. Κουρτίδου¹
Ε.Ι. Γεωργιανού¹**

**Μ. Ποικιλίδου¹
Β. Λιακόπουλος¹
Π.Ι. Γεωργιανός¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο αποκλεισμός του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) ή ανταγωνιστές των υποδοχών της αγγειοτενσίνης II (αΑΤII) αποτελεί βασικό πυλώνα θεραπείας των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), προσφέροντας τεκμηριωμένα καρδιονεφρικά οφέλη. Ωστόσο, παρά την ισχυρή σύσταση χρήσης τους από τις κατευθυντήριες οδηγίες, οι αντιυπερτασικοί αυτοί παράγοντες παραμένουν υποσυνταγογραφούμενοι, κυρίως λόγω του φόβου για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπερκαλσιμία, υπόταση και οξεία νεφρική βλάβη. Η υιοθέτηση διαφόρων θεραπευτικών στρατηγικών μπορεί να βελτιώσει τη χρήση των αναστολέων ΣΡΑΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Ο τακτικός έλεγχος των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης στον ορό αποτελεί έναν από τους κύριους τρόπους παρακολούθησης της θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ, ενώ η χρήση καλιοδεσμευτικών παραγόντων, όπως η πατιρομέρη, καθώς και καλιουρητικών διουρητικών έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη μείωση της υπερκαλσιμίας και του ποσοστού των ασθενών που διακόπτει τη θεραπεία με αΜΕΑ ή αΑΤII. Ο μη στεροειδικός ανταγωνιστής των αλδοκορτικοειδών φινερενόνη αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ΧΝΝ, η οποία σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο υπερκαλσιμίας σε σύγκριση με τη σπιρονολακτόνη. Επιπροσθέτως, οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (αναστολείς SGLT-2), φάρμακα με τεκμηριωμένη καρδιο- και νεφρο-προστασία, αποτελούν μια θεραπευτική παρέμβαση που συμβάλλει στη συνέχιση της αγωγής με αναστολείς του ΣΡΑΑ. Στο παρόν άρθρο παρουσιάζονται και αναλύονται οι διάφορες θεραπευτικές επιλογές που καθιστούν δυνατή τη χρήση των αναστολέων του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ.

 **Λέξεις-κλειδιά:** χρόνια νεφρική νόσος, υπερκαλσιμία, αναστολή του ΣΡΑΑ, καρδιονεφρική προστασία

ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΑ ΟΦΕΛΗ ΚΑΙ ΣΥΝΗΘΗ ΕΜΠΟΔΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΡΕΝΙΝΗΣ-ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ-ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ

Για περισσότερες από δύο δεκαετίες, οι παράγοντες που αναστέλλουν το σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) αποτελούν την κύρια

θεραπευτική επιλογή που παρέχει τεκμηριωμένη καρδιονεφρική προστασία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), ιδιαίτερα σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά αυξημένη λευκοματουρία^{1,2}. Σε ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ, μεγάλες τυχαioποιημένες κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Τμήμα Υπέρτασης, Β' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

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

(αΜΕΑ) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (αΑΤII) υπερτερούν του εικονικού φαρμάκου και είναι πιο αποτελεσματικοί από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών παραγόντων όσον αφορά τον ρυθμό μείωσης του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate – eGFR), καθώς και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας³⁻⁵. Δευτερογενείς αναλύσεις αυτών των μελετών έδειξαν επίσης ότι ο αποκλεισμός του ΣΡΑΑ οδηγεί σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και κυρίως μείωση του κινδύνου για νοσηλεία λόγω απορρύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας³⁻⁵.

Η καρδιονεφρική προστασία που προσφέρουν οι αΜΕΑ και αΑΤII επιτυγχάνεται μέσω αιμοδυναμικών και μη αιμοδυναμικών μηχανισμών, όπως οι αντινωπικές, οι αντιυπερπλαστικές και οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις που φαίνεται να έχουν αυτοί οι αντιυπερτασικοί παράγοντες^{6,7}. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η οποία συμπεριέλαβε 18 μελέτες και 1.739 ασθενείς, κατέδειξε ότι η έναρξη αναστολών του ΣΡΑΑ παρέχει οφέλη ακόμα και σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα eGFR < 30 mL/min/1,73 m²⁸. Σε μια διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 34 μηνών φάνηκε ότι η έναρξη αΜΕΑ ή αΑΤII σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ, σε σύγκριση με τη συντηρητική θεραπεία χωρίς αναστολές του ΣΡΑΑ, συσχετίστηκε με μείωση κατά 34% του κινδύνου ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου που να απαιτεί θεραπεία υποκατάστασης⁸. Επιπλέον, η διακοπή των αναστολών του ΣΡΑΑ σε προχωρημένη ΧΝΝ δεν έχει αποδειχθεί ανώτερη σε σχέση με τη συνέχιση της θεραπείας, όσον αφορά τον μακροχρόνιο ρυθμό μείωσης του eGFR⁹.

Παρά το τεκμηριωμένο καρδιονεφρικό όφελος που προσφέρουν σε όλο το φάσμα της ΧΝΝ και τις ισχυρές συστάσεις των διεθνών οδηγιών^{1,2}, οι αΜΕΑ/αΑΤII υποσυνταγογραφούνται στην καθημερινή κλινική πράξη. Στη μελέτη NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), στην οποία συμμετείχαν 7.085 Αμερικανοί ενήλικες ασθενείς με eGFR < 60 mL/min/1,73 m² ή λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (urinary albumin to creatinine ratio-UACR) ≥ 30 mg/g, μελετήθηκαν τα ποσοστά χορήγησης αΜΕΑ/αΑΤII κατά την περίοδο 1999 έως 2014¹⁰. Η μελέτη έδειξε ότι τα ποσοστά χρήσης των αΜΕΑ/αΑΤII αυξήθηκαν σταδιακά από το 1999 έως το 2014, αλλά για άγνωστους λόγους η αυξητική αυτή τάση σταθεροποιήθηκε μετά το 2003. Έτσι, την περίοδο 2011-2014, μόνο το 40% των

ασθενών με ΧΝΝ στις ΗΠΑ λάμβαναν θεραπεία με αΜΕΑ ή αΑΤII¹⁰. Σε μια πρόσφατη ανάλυση των δεδομένων για τη συνταγογράφηση των αναστολών του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας στην Αγγλία, φάνηκε ότι οι αντιυπερτασικοί αυτοί παράγοντες συνταγογραφήθηκαν σε λιγότερο από το ήμισυ του πληθυσμού με ΧΝΝ¹¹. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί, ότι κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτών θα πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη τους διάφορους περιορισμούς που οι μελέτες αυτές έχουν, όπως η μεροληψία επιλογής δείγματος και τα ελλιπή δεδομένα.

Ένα ακόμα σημαντικό πρόβλημα που συναντούν οι κλινικοί ιατροί κατά τη χορήγηση των αναστολών του ΣΡΑΑ είναι ότι η θεραπεία με τους παράγοντες αυτούς διακόπτεται συχνά λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών, όπως η υπερκαλιαιμία, η υπόταση και η οξεία νεφρική βλάβη (ONB)¹². Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η οποία συμπεριέλαβε 6 μελέτες παρατήρησης και 1 τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η διακοπή των αΜΕΑ/αΑΤII συσχετίστηκε με 42% υψηλότερο κίνδυνο ολικής θνητότητας, με 25% υψηλότερο κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και με 23% αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση ONB¹³. Ωστόσο, ο κίνδυνος εμφάνισης των δυσμενών αυτών εκβάσεων μπορεί να μειωθεί με την επανέναρξη της θεραπείας με αναστολές του ΣΡΑΑ. Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι, σε σύγκριση με τη μόνιμη διακοπή, η επανέναρξη των αΜΕΑ/αΑΤII εντός ενός έτους από τη διακοπή σχετίστηκε με 15% χαμηλότερο κίνδυνο νεφρικών επιπλοκών και 30% χαμηλότερο κίνδυνο ολικής θνητότητας¹⁴.

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω δεδομένα, και αν θεωρήσουμε ότι οι συσχετισμοί αυτοί είναι αιτιολογικοί, η συνέχιση της θεραπείας με αναστολές του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ που έχουν ισχυρή ένδειξη να λάβουν αυτή τη θεραπεία στις μέγιστες συνιστώμενες ή μέγιστες ανεκτές δόσεις, αποτελεί τη βέλτιστη θεραπευτική επιλογή για την επίτευξη καρδιαγγειακού και νεφρικού οφέλους. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι τα οφέλη που προκύπτουν από τη χορήγηση των αναστολών του ΣΡΑΑ επιτυγχάνονται χορηγώντας τη μέγιστη δόση των παραγόντων αυτών. Ωστόσο, οι μελέτες καταδεικνύουν ότι συχνά συνταγογραφούνται χαμηλότερες δόσεις, ενώ τα ποσοστά διακοπής ή μείωσης της δόσης μετά από επεισόδια υπερκαλιαιμίας φαίνεται να είναι ιδιαίτερα υψηλά, γεγονός που σχετίζεται με αρνητική πρόγνωση¹⁵.

Στις επόμενες ενότητες του παρόντος άρθρου, συζητούμε τις διάφορες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές που επιτρέπουν τη βελτιστοποίηση της χρήσης των αΜΕΑ/αΑΤΗ σε ασθενείς με ΧΝΝ και μέτρια έως σοβαρά αυξημένη λευκωματουρία.

ΣΤΕΝΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΚΑΛΙΟΥ ΚΑΙ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν ότι πρέπει να διενεργείται έλεγχος των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης στον ορό εντός των πρώτων 2-4 εβδομάδων από την έναρξη ή την τιτλοποίηση της δόσης ενός αΜΕΑ ή αΑΤΗ, καθώς έτσι μειώνεται ο σχετικός κίνδυνος υπερκαλιαιμίας και ΟΝΒ¹. Με αυτόν τον τρόπο, ο κλινικός ιατρός μπορεί να εφαρμόσει διάφορα προληπτικά μέτρα για να αποφύγει την προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών.

Ωστόσο, στην καθημερινή κλινική πράξη, η προτεινόμενη αυτή παρακολούθηση, μέσω ενός απλού εργαστηριακού ελέγχου, απέχει πολύ από το ιδανικό. Αυτό φάνηκε σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε 141.252 βετεράνους με ΧΝΝ σταδίου 3-4, οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ και παρακολούθηθηκαν αναδρομικά για μια μέση διάρκεια 4,87 ετών¹². Συνολικά, καταγράφηκαν 135.346 περιστατικά διακοπής της θεραπείας, με διάμεσο χρονικό διάστημα τα 0,52 έτη μετά την έναρξή της¹². Κατά τους 6 μήνες που προηγήθηκαν της διακοπής, τα επίπεδα καλίου στον ορό ελέγχθηκαν μόνο στο 38% των περιπτώσεων¹². Περίπου το 61% των ασθενών έλαβε εκ νέου θεραπεία με αναστολέα του ΣΡΑΑ μετά την αρχική διακοπή. Ωστόσο, μόνο το 46% αυτών των ασθενών είχε κατάλληλη παρακολούθηση τόσο των επιπέδων καλίου όσο και κρεατινίνης ορού κατά τους πρώτους 3 μήνες μετά την επανέναρξη της θεραπείας¹². Επιπροσθέτως, σε ένα επιπλέον 0,8% των ασθενών αξιολογήθηκαν μόνο τα επίπεδα κρεατινίνης ορού, ενώ σε ένα επιπρόσθετο 2,3% των ασθενών πραγματοποιήθηκε μόνο μέτρηση των επιπέδων καλίου στον ορό κατά τη διάρκεια αυτής της αρχικής περιόδου των 90 ημερών μετά την επανέναρξη της θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ¹².

ΚΑΛΙΟΔΕΣΜΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Δεδομένου ότι η υπερκαλιαιμία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την υποσυνταγογράφηση, την υποδοσολογία ή και τη διακοπή (προσωρινή ή

μόνιμη) της θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ^{16,17}, το ερώτημα που προκύπτει είναι κατά πόσο η χορήγηση των διαθέσιμων πλέον νεότερων, ασφαλών και αποτελεσματικών δεσμευτικών παραγόντων του καλίου μπορεί να ξεπεράσει το εμπόδιο της υπερκαλιαιμίας, επιτρέποντας έτσι τη βέλτιστη χρήση των αΜΕΑ/αΑΤΗ σε ασθενείς με ΧΝΝ (Πίνακας 1). Η μελέτη AMBER (Patiromer versus Placebo to Enable Spironolactone Use in Patients with Resistant Hypertension and CKD trial) παρείχε τις πρώτες ενδείξεις που υποστηρίζουν αυτή τη θεραπευτική στρατηγική¹⁸. Σε αυτή τη μελέτη φάσης 2β, 295 ασθενείς με μη ελεγχόμενη ανθεκτική υπέρταση και μέτρια έως προχωρημένη ΧΝΝ κατανεμήθηκαν τυχαία σε αναλογία 1:1 για να λάβουν θεραπεία είτε με τον καλιοδεσμευτικό παράγοντα πατιρομέρη (8,4 gr άπαξ ημερησίως) είτε με εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με σπειρονολακτόνη (σε δόση 25-50 mg άπαξ ημερησίως), προστιθέμενη στην ήδη λαμβανόμενη αντιυπερτασική τους αγωγή, η οποία συμπεριελάμβανε και αναστολείς του ΣΡΑΑ¹⁸. Σε μια διάρκεια παρακολούθησης 12 εβδομάδων, η θεραπεία με πατιρομέρη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, επέτρεψε σε 20% περισσότερους ασθενείς να συνεχίσουν τη θεραπεία με σπειρονολακτόνη, με λιγότερα επεισόδια υπερκαλιαιμίας (διαφορά μεταξύ των ομάδων: 19,5%, 95% CI: 10%-29%)¹⁸. Επιπροσθέτως, η παραμονή στη θεραπεία με σπειρονολακτόνη, που ευοδώθηκε μέσω της χορήγησης πατιρομέρης, οδήγησε σε μια κλινικά σημαντική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο κατά 11-12 mmHg¹⁸.

Στη μελέτη DIAMOND (Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure)¹⁹, 1.115 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και υπερκαλιαιμία ή ιστορικό υπερκαλιαιμίας σχετιζόμενης με τη θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ, συμμετείχαν σε μια αρχική φάση προετοιμασίας, κατά την οποία τα επίπεδα καλίου ομαλοποιήθηκαν μέσω της χορήγησης πατιρομέρης, και η θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ και ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών βελτιστοποιήθηκε σε προκαθορισμένες δόσεις-στόχους¹⁹. Από τους ασθενείς αυτούς, οι 878 τυχαιοποιήθηκαν στη συνέχεια είτε για να συνεχίσουν τη θεραπεία με πατιρομέρη είτε για να λάβουν εικονικό φάρμακο¹⁹. Σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 27 εβδομάδων, οι ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στο να λάβουν πατιρομέρη,

Πίνακας 1. Περίληψη των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αξιολογούν τον ρόλο των νέων καρδιοεσμεικτών παραγόντων στη χορήγηση των αναστολέων του ΣΡΑΑ.

Παράμετρος	AMBER ¹⁸	DIAMOND ¹⁹
Σχεδιασμός	Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 2, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο	Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 3, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο
Χαρακτηριστικά ασθενών	Μη ελεγχόμενη ανθεκτική υπέρταση και μέτρια έως προχωρημένη ΧΝΝ	HFrEF και υπερκαλιαιμία ή ιστορικό υπερκαλιαιμίας σχετιζόμενης με τους αναστολείς του ΣΡΑΑ
N	295	878
Παρέμβαση	Πατιρομέρη έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με θεραπεία ανοιχτής ετικέτας με σπειρονολακτόνη και την ήδη λαμβάνουσα αντιυπερτασική αγωγή	Αρχική φάση με χορήγηση πατιρομέρης και βελτιστοποίηση της θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ. Ακολούθως, τυχαιοποίηση για συνέχιση αγωγής με πατιρομέρη ή με εικονικό φάρμακο.
Παρακολούθηση	12 εβδομάδες	27 εβδομάδες (διάμεση περίοδος)
Κύρια ευρήματα	■ Η χορήγηση πατιρομέρης επέτρεψε σε 20% περισσότερους ασθενείς να διατηρήσουν τη θεραπεία με σπειρονολακτόνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ■ Η χρήση της σπειρονολακτόνης συνοδεύτηκε από μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο κατά 11-12 mmHg	■ Τα επίπεδα καλίου στο αίμα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς υπό πατιρομέρη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. ■ Ο κίνδυνος επανεμφάνισης υπερκαλιαιμίας και ο κίνδυνος μείωσης της δόσης του ανταγωνιστή των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς που έλαβαν πατιρομέρη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.
Περιορισμοί	Η διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά τη μεταβολή της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο ήταν μικρή και μη στατιστικά σημαντική	■ Πρώμιος τερματισμός της μελέτης λόγω χαμηλότερων από το αναμενόμενο ποσοστού συμμετοχής ■ Το αρχικό πρωτεύον καταληκτικό σημείο επανεκτιμήθηκε και η επίδραση της παρέμβασης στις καρδιοαγγειακές εκβάσεις παραμένει άγνωστη

Συνοψεύσεις: AMBER: Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease, DIAMOND: Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Participants Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, HFrEF: καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (heart failure with reduced ejection fraction), ΣΡΑΑ: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενοσίνης-αλδοστερόνης.

πέτυχαν σταθερά χαμηλότερα επίπεδα καλίου στον ορό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο¹⁹. Επιπλέον, η πατιρομέρη μείωσε τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας υπερκαλιαιμίας, με τιμές καλίου $\geq 5,5$ mmol/l (HR: 0,63, 95% CI: 0,45-0,87), μείωσε την επίπτωση επεισοδίων υπερκαλιαιμίας (HR: 0,66, 95% CI: 0,53-0,81) και επέτρεψε σε περισσότερους ασθενείς να λάβουν την προκαθορισμένη δόση-στόχο του ανταγωνιστή υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (HR: 0,62, 95% CI: 0,45-0,87)¹⁹. Η μελέτη DIAMOND είχε αρχικά σχεδιαστεί για να διερευνήσει εάν η βελτιστοποίηση της θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ και ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, μέσω της πατιρομέρης, βελτιώνει τις μακροπρόθεσμες καρδιαγγειακές εκβάσεις σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, η συμμετοχή στη μελέτη ήταν χαμηλότερη από την αναμενόμενη, εξαιτίας της πανδημίας COVID-19, οπότε η μελέτη

αυτή διακόπηκε πρόωρα και το κρίσιμο αυτό ζήτημα παραμένει προς το παρόν αδιευκρίνιστο.

ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ

Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας σχετιζόμενης με τη χρήση αναστολέων του ΣΡΑΑ μπορεί να μειωθεί με τη συγχορήγηση ενός διουρητικού της αγκύλης ή ενός θειαζιδικού διουρητικού²⁰. Για παράδειγμα, η χλωρθαλιδόνη είναι αποτελεσματική στη βελτίωση του ελέγχου της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με μέτρια έως προχωρημένη ΧΝΝ, προκαλώντας παράλληλα μείωση των επιπέδων καλίου στον ορό²¹. Αντιθέτως, η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της σπειρονολακτόνης, της προτιμώμενης θεραπευτικής επιλογής για ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, είναι η υπερκαλιαιμία. Σε μία ενεργή πιλοτική μελέτη, 24 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3β/4 και μη καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης θα τυχαιοποιηθούν για να

λάβουν συνδυασμό σπιρονολακτόνης και χλωρθαλιδόνης ή σπιρονολακτόνης και εικονικού φαρμάκου για μία περίοδο 12 εβδομάδων (NCT05222191). Η μελέτη στοχεύει να καταδείξει ότι σε σύγκριση με τον συνδυασμό σπιρονολακτόνης και εικονικού φαρμάκου, η καλιούρηση που επιτυγχάνεται μέσω της χλωρθαλιδόνης θα μειώσει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας που σχετίζεται με τη σπιρονολακτόνη και συνεπώς ο συνδυασμός σπιρονολακτόνης και χλωρθαλιδόνης θα είναι πιο αποτελεσματικός στη μείωση των επιπέδων της συστολικής αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο.

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΙΚΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΩΝ ΑΛΑΤΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ

Η χορήγηση στεροειδικών ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, όπως η σπιρονολακτόνη, σχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, με τον κίνδυνο αυτό να μειώνεται με τη χρήση του νέου μη στεροειδικού ανταγωνιστή του υποδοχέα αλατοκορτικοειδών, φινερενόνη. Η ανάλυση FIDELITY συμπεριέλαβε 13.026 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ένα ευρύ φάσμα ΧΝΝ²². Σε μια μέση διάρκεια παρακολούθησης 3 ετών, η φινερενόνη (10-20 mg/ημέρα) υπερέιχε του εικονικού φαρμάκου στη βελτίωση των καρδιαγγειακών και νεφρικών εκβάσεων, ενώ παρουσίασε και ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών²². Όπως ήταν αναμενόμενο, ο κίνδυνος εμφάνισης υπερκαλιαιμίας ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς που έλαβαν φινερενόνη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, τα μείζονα και κλινικά σημαντικά επεισόδια υπερκαλιαιμίας ήταν σπάνια²². Επίσης, τη θεραπεία διέκοψε μόνιμα λόγω υπερκαλιαιμίας μόνο το 1,7% των ασθενών υπό αγωγή με φινερενόνη έναντι του 0,6% των ασθενών υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο²². Η ήπια αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό με τη φινερενόνη αποδίδεται πιθανώς στον μοναδικό μηχανισμό δράσης αυτού του μη στεροειδικού ανταγωνιστή του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών, στον μικρό χρόνο ημίσειας ζωής του φαρμάκου, στην απουσία ενεργών μεταβολιτών και στην ομοιόμορφη κατανομή του μεταξύ καρδιάς και νεφρών²³.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ SGLT-2

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (sodium-glucose co-transporter type 2, SGLT-2) αποτελούν τον δεύτερο πυλώνα θεραπείας για τη βελτίωση των καρδιονεφρικών εκβάσεων σε

ασθενείς με ΧΝΝ, με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2²⁴. Πέρα από την καρδιονεφρική προστασία που προσφέρουν, η οποία έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί επιπρόσθετο όφελος σε αυτό που προκύπτει από τη χορήγηση των αναστολέων του ΣΡΑΑ, νέα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση αυτών των φαρμάκων σχετίζεται με επιπρόσθετα οφέλη, όπως η μείωση των επιπέδων καλίου, η πρόληψη επεισοδίων ΟΝΒ και η μείωση του κινδύνου για νοσηλεία από οποιαδήποτε αιτία^{24,25}. Κατά συνέπεια, η χορήγηση αναστολέων SGLT-2 μπορεί να αποτελεί μία ακόμη στρατηγική για την αντιμετώπιση των διαφόρων παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο διακοπής της θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ. Η υπόθεση αυτή διερευνήθηκε σε μία συνδυαστική ανάλυση των μελετών CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) και DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in CKD)²⁶. Σε μία διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 2,2 ετών, 740 από τους 8.483 (8,7%) ασθενείς διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία με αναστολέα του ΣΡΑΑ. Σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, η ενεργός θεραπεία με έναν αναστολέα SGLT-2 συσχετίστηκε με 15% χαμηλότερο κίνδυνο διακοπής της αγωγής με αΜΕΑ ή αΑΤΙΙ (HR: 0,85, 95% CI: 0,74-0,99)²⁶. Αυτό το ευεργετικό αποτέλεσμα που εμφανίζουν οι SGLT-2 αναστολείς όσον αφορά τη συνέχιση των αΜΕΑ/αΑΤΙΙ, φάνηκε να είναι πιο έκδηλο στο υποσύνολο ασθενών με σοβαρότερη λευκωματουρία (UACR $\geq$ 1.000 mg/g)²⁶, για τους οποίους το προσδοκώμενο όφελος από τη συνέχιση της θεραπείας με αναστολείς του ΣΡΑΑ είναι πιθανόν μεγαλύτερο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, τα ως τώρα δεδομένα καταδεικνύουν τη μη βέλτιστη χρήση των αναστολέων του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Πιθανές στρατηγικές οι οποίες μπορούν να μειώσουν τα ποσοστά διακοπής των αναστολέων ΣΡΑΑ ή να συμβάλουν στη βέλτιστη χρήση τους σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι οι εξής: α) η στενή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου και κρεατινίνης στον ορό σε τακτά χρονικά διαστήματα μετά την έναρξη της θεραπείας, όπως υποδεικνύεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες^{1,2}, β) η συγχορήγηση νέων δεσμευτικών παραγόντων του καλίου σε περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας σχετιζόμενης με τη θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ, γ) η συγχορήγηση καλιουρητικών διουρητικών, δ) η χορήγηση του μη

στεροειδικού, εκλεκτικού ανταγωνιστή του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών φινερενόνη για την καρδιονεφρική προστασία σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο και ε) η συνδυασμένη θεραπεία με άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες που συνιστώνται από τις κατευθυντήριες οδηγίες, όπως οι αναστολείς SGLT-2. Μένει σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές να αξιολογηθεί κατά πόσο η βελτιστοποίηση της χορήγησης αναστολέων του ΣΡΑΑ με τις παραπάνω στρατηγικές μεταφράζεται σε μακροχρόνιο όφελος και σε καλύτερες κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ.

SUMMARY

I. Kontogiorgos, C. Kourtidou, E.I. Georgiou, M. Pikilidou, V. Liakopoulos, P.I. Georgianos

Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in the treatment of patients with chronic kidney disease and newer approaches to enable their persistent use

Arterial Hypertension 2025; 34: 114-120.

Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) inhibition with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) constitutes a cornerstone in the treatment of patients with chronic kidney disease (CKD), offering well-documented cardiorenal benefits. However, despite strong recommendations for their use in clinical guidelines, these antihypertensive agents remain underprescribed, mainly due to concerns about adverse effects, such as hyperkalemia, hypotension, and acute kidney injury. The adoption of various therapeutic strategies can improve the use of RAAS inhibitors in patients with CKD. Regular monitoring of serum potassium and creatinine levels is one of the key approaches to ensure the safe administration of RAAS inhibitors. In addition, the use of potassium-binding agents such as patiomer, as well as kaliuretic diuretics, has been shown to be effective in reducing hyperkalemia and the rate of treatment discontinuation with ACE inhibitors or ARBs. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone represents a therapeutic option for patients with type 2 diabetes and CKD, associated with a lower risk of hyperkalemia as compared with spironolactone. Furthermore, sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors), drugs with well-established cardio- and nephroprotective effects, represent a therapeutic intervention that supports the continuation of background therapy with a RAAS inhibitor. This article presents and discusses several therapeutic options that enable the more persistent use of RAAS inhibitors in patients with albuminuric CKD.

Key-words: chronic kidney disease, hyperkalemia, RAAS inhibition, cardiorenal protection

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021; 99(3S): S1-S87.
2. 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.
3. 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; 345(12): 861-9.
4. 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; 345(12): 851-60.
5. 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; 288(19): 2421-31.
6. Sardu C, Paolisso G, Marfella R. Inflammatory Related Cardiovascular Diseases: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Targets. *Curr Pharm Des* 2020; 26(22): 2565-73.
7. Sardu C, Massetti M, Scisciola L, et al. Angiotensin receptor/Neprilysin inhibitor effects in CRTd non-responders: From epigenetic to clinical beside. *Pharmacol Res* 2022; 182: 106303.
8. Ku E, Inker LA, Tighiouart H, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers for Advanced Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Retrospective Individual Participant-Level Meta-analysis of Clinical Trials. *Ann Intern Med* 2024; 177(7): 953-63.
9. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022; 387(22): 2021-32.
10. Murphy DP, Drawz PE, Foley RN. Trends in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin II Receptor Blocker Use among Those with Impaired Kidney Function in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(7): 1314-21.
11. Forbes AK, Hinton W, Feher MD, et al. A Comparison of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Kidney Outcome Trial Participants with a Real-World Chronic Kidney Disease Primary Care Population. *Nephrol Dial Transplant* 2024; doi: 10.1093/ndt/gfae071.
12. Walther CP, Winkelmayer WC, Richardson PA, et al. Renin-angiotensin system blocker discontinuation and adverse outcomes in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36(10): 1893-9.
13. Tang C, Wen XY, Lv JC, et al. Discontinuation of Renin-Angiotensin System Inhibitors and Clinical Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2023; 54(5-6): 234-44.

14. Hattori K, Sakaguchi Y, Oka T, et al. Estimated Effect of Restarting Renin-Angiotensin System Inhibitors after Discontinuation on Kidney Outcomes and Mortality. *J Am Soc Nephrol* 2024; 35(10): 1391-401.
15. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care* 2015; 21(11 Suppl): S212-S20.
16. Georgianos PI, Agarwal R. Revisiting RAAS blockade in CKD with newer potassium-binding drugs. *Kidney Int* 2018; 93(2): 325-34.
17. 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; 80(2): 164-73.
18. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10208): 1540-50.
19. Butler J, Anker SD, Lund LH, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J* 2022; 43(41): 4362-73.
20. Agarwal R, Verma A, Georgianos PI. Diuretics in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2025; doi: 10.1038/s41581-024-00918-x.
21. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 385(27): 2507-19.
22. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43(6): 474-84.
23. Georgianos PI, Agarwal R. Mineralocorticoid Receptor Antagonism in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Rep* 2021; 6(9): 2281-91.
24. Georgianos PI, Vaianos V, Koufakis T, Liakopoulos V. Slowing the Progression of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes Using Four Pillars of Therapy: The Time to Act is Now. *Drugs* 2024; 84(11): 1337-46.
25. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Risk of Hyperkalemia in People With Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From Randomized, Controlled Trials. *Circulation* 2022; 145(19): 1460-70.
26. Fletcher RA, Jongs N, Chertow GM, et al. Effect of SGLT2 Inhibitors on Discontinuation of Renin-angiotensin System Blockade: A Joint Analysis of the CREDENCE and DAPA-CKD Trials. *J Am Soc Nephrol* 2023; 34(12): 1965-75.



Η επίδραση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού στην ανθεκτική υπέρταση

Z.-N. Κουτσελίνη¹
B. Εδιάρογλου
A. Σαρβάνη¹
M. Ζαρφειάδου¹
N. Μόσχα¹
Δ. Κουρούπης¹
K. Βαφειάδου¹

Γ. Ασημακόπουλος¹
A. Πανάγος¹
A. Ανδίνης¹
B. Κορδάλης¹
Π. Τολίδης¹
K. Σταυρόπουλος¹
M. Δούμας¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα πρόσφατα δεδομένα για τη συσχέτιση μεταξύ του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και της ανθεκτικής υπέρτασης και να υπογραμμίσει την αναγκαιότητα για διερεύνηση πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού σε όλους τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει ότι έως και ένας στους πέντε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση πάσχει από πρωτοπαθή αλδοστερονισμό. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα νεφρικής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, κολπικής μαρμαρυγής και συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, καθώς και εκτεταμένη βλάβη οργάνων-στόχων, αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η στοχευμένη θεραπεία για τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό (επινεφριδεκτομή και ανταγωνιστές των αλδοκορτικοειδικών υποδοχέων) έχει σημαντικά οφέλη ως προς τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, την ομαλοποίηση των επιπέδων καλίου, την υποστροφή της βλάβης των οργάνων-στόχων και τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας ανάλογα με τον εντοπισμό της νόσου πρέπει να βασίζεται στα αποτελέσματα καθετηριασμού των επινεφριδικών φλεβών, ώστε να προσδώσει τα παραπάνω οφέλη. Συνεπώς, όλοι οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση πρέπει να διερευνώνται για το ενδεχόμενο του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού λόγω του μεγάλου επιπολασμού και των σημαντικών κλινικών οφελών.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, ανθεκτική υπέρταση, δευτεροπαθής υπέρταση, βλάβη οργάνων-στόχων, καρδιαγγειακός κίνδυνος, ανταγωνιστές των αλδοκορτικοειδικών υποδοχέων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαχείριση της ανθεκτικής υπέρτασης έχει αναδειχθεί σε μία ιδιαιτέρως απαιτητική κλινική πρόκληση κατά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση χαρακτηρίζονται από εμμένοντα, δυσρρυθμιζόμενο υπερτασικό φαινότυπο, ο οποίος επιμένει εκτός θεραπευτικών στόχων, παρά τη συγχορήγηση τριών αντιυπερτασικών παρα-

γόντων σε μέγιστη ή υψηλότερη ανεκτή δοσολογία, εκ των οποίων ο ένας πρέπει να είναι θειαζιδικού τύπου διουρητικό^{1,2}. Η συγκεκριμένη μορφή υπέρτασης αφορά περίπου το 5%-10% του υπερτασικού πληθυσμού και σχετίζεται με ιδιαίτερα επιβαρυνόμενο καρδιαγγειακό και προγνωστικό προφίλ, συμπεριλαμβανομένων εκτεταμένων βλαβών οργάνων-στόχων καθώς και αυξημένων δεικτών νοσηρότητας και θνησιμότητας³.

¹ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Κωνσταντίνος Σταυρόπουλος, Παθολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας ΑΠΘ • Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο • Κωνσταντινουπόλεως 49 • Τ.Κ. 54642, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 6949443416 • E-mail: konstavropoulos@hotmail.com

Η ενδεδειγμένη διαγνωστική προσέγγιση είναι κρίσιμη, με στόχο τον αποκλεισμό ενός ευρέος φάσματος παραγόντων που δύνανται να μιμηθούν ή να συνυπάρχουν με την ανθεκτική υπέρταση, όπως η πλημμελής συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, η ανεπαρκής ή ακατάλληλη φαρμακοθεραπεία, η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη νατρίου, η χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων ή συμπληρωμάτων διατροφής, το φαινόμενο της λευκής ποδιάς, σφάλματα στη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, επιβλαβείς συμπεριφορές του τρόπου ζωής, καθώς και δευτεροπαθείς αιτιολογίες αρτηριακής υπέρτασης⁴.

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός συγκαταλέγεται μεταξύ των συχνότερων και δυνητικά ιάσιμων αιτιών δευτεροπαθούς υπέρτασης· εκτιμάται ότι απαντά σε ποσοστό άνω του 6% του υπερτασικού πληθυσμού παγκοσμίως, με αισθητά αυξημένη επίπτωση μεταξύ των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση^{5, 6}. Στο πλαίσιο της καθημερινής κλινικής πρακτικής, τα απογοητευτικά χαμηλά ποσοστά επίτευξης επαρκούς ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση –οι οποίοι φέρουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο– έχουν λειτουργήσει ως καταλύτης για την εντατικοποίηση της σχετικής ερευνητικής δραστηριότητας, η οποία έχει αποφέρει καινοτόμες και κλινικά αξι�σημείωτες εξελίξεις.

Μία εκ των πλέον ελπιδοφόρων παρεμβάσεων υπήρξε η εισαγωγή της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης, η οποία εφαρμόστηκε για πρώτη φορά πριν από περισσότερο από μία δεκαετία⁷. Αν και τα αρχικά ευρήματα από μη ελεγχόμενες μελέτες κατέδειξαν ευνοϊκά αποτελέσματα, οι μετέπειτα τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα εικονικού ελέγχου (randomized sham-controlled studies) απέτυχαν να τεκμηριώσουν στατιστικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, προκαλώντας αμφισβήτηση ως προς την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης⁸. Οι αρνητικές αυτές εκβάσεις πυροδότησαν έντονο επιστημονικό διάλογο σχετικά με τον σχεδιασμό των εν λόγω μελετών και τις τεχνικές παραμέτρους της απονεύρωσης, ενώ ορισμένοι ειδικοί επεσήμαναν την πιθανή επίδραση συγχυτικών παραγόντων, όπως η ακούσια ένταξη ασθενών με δευτεροπαθή υπέρταση –και ιδίως με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό– ως πιθανή αιτία αποτυχίας των παρεμβάσεων⁹. Πράγματι, στη μετέπειτα μελέτη *Renal Denervation for Hypertension (DENER-HTN)*, η οποία περιελάμβανε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, το 50% των

αρχικά επιλεχθέντων υποψηφίων αποκλείστηκε τελικώς λόγω δευτεροπαθούς υπέρτασης.

Όσον αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης, η μελέτη *Prevention and Treatment of Hypertension with Algorithm-Based Therapy (PATHWAY-2)* αποτέλεσε την πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που αξιολόγησε τη βέλτιστη προσθήκη στην καθιερωμένη τριπλή αντιυπερτασική αγωγή, σε πληθυσμό 314 ασθενών με ανθεκτική υπέρταση¹¹. Η χορήγηση σπιρονολακτόνης κατέγραψε εντυπωσιακά ποσοστά ελέγχου της συστολικής αρτηριακής πίεσης, αγγίζοντας το 60%. Επιπλέον, η σπιρονολακτόνη υπερείχε σημαντικά στη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατ' οίκον, συγκριτικά με τη δοξαζοσίνη, τη βισοπρολόλη και το εικονικό φάρμακο. Το 2018, η ερευνητική ομάδα της PATHWAY προχώρησε σε αναδρομική ανάλυση των τριών προκαθορισμένων υπομελετών της κύριας μελέτης, με στόχο αφενός τη διερεύνηση της πιθανής ένταξης ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, και αφετέρου τη διευκρίνιση του υποκείμενου μηχανισμού υπεροχής της σπιρονολακτόνης¹². Όπως αποδείχθηκε, περίπου το 25% των συμμετεχόντων παρουσίαζε λόγω αλδοστερόνης προς ρενίνη (ARR), επίπεδα πλάσματος ρενίνης και συγκεντρώσεις αλδοστερόνης ενδεικτικά πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, παρά το γεγονός ότι η ύπαρξη δευτεροπαθούς υπέρτασης αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη PATHWAY-2. Επιπροσθέτως, η αντιυπερτασική ανταπόκριση στη σπιρονολακτόνη προβλεπόταν στατιστικώς σημαντικά από την τιμή της ARR (θετική συσχέτιση) και τα επίπεδα ρενίνης (αρνητική συσχέτιση), ενισχύοντας την υπόθεση ότι οι θεραπευτικές αποδόσεις της σπιρονολακτόνης στην εν λόγω μελέτη αντανακλούν, εν μέρει, την ακούσια στρατολόγηση ατόμων με αδιάγνωστο πρωτοπαθή αλδοστερονισμό. Η παρατήρηση αυτή ενδέχεται να ερμηνεύει και τα σαφώς χαμηλότερα ποσοστά ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης (περίπου 20%) με σπιρονολακτόνη, όπως καταγράφηκαν στη μεταγενέστερη μελέτη *Resistant Hypertension Optimal Treatment (ReHOT)*¹³.

Συνολικά, οι προαναφερθείσες παρατηρήσεις ενισχύουν την αντίληψη ότι ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στην παθογένεια της φαινομενικά ανθεκτικής υπέρτασης. Η συχνή και ενίοτε υποεκτιμημένη αυτή συσχέτιση μεταξύ της επικρατέστερης μορφής δευτεροπαθούς υπέρτασης και της ανθεκτικής υπέρτασης εγείρει σημαντικές προκλήσεις τόσο στην καθημερινή κλινική πρακτική όσο και στον σχεδιασμό και την ερ-

μηνεία ερευνητικών μελετών. Στο πλαίσιο αυτό, επιδιώκεται η συστηματική αποτύπωση και ανάλυση των πλέον πρόσφατων δεδομένων που αφορούν: α) τον επιπολασμό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού μεταξύ των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, β) το φάσμα και τη σοβαρότητα της προσβολής των οργάνων-στόχων που επιφέρει η συγκεκριμένη ενδοκρινική διαταραχή και γ) τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο που απορρέει από τη μακροχρόνια έκθεση σε αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης. Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στην ανάγκη καθολικότερου και συστηματικού ελέγχου για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, δεδομένης της θεραπευτικής σημασίας της έγκαιρης διάγνωσης.

Ο ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Από την αρχική αναφορά του τμήματός μας το 2008, η οποία κατέδειξε αυξημένο επιπολασμό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, σωρευτικά δεδομένα από μεγάλες μελέτες παρατήρησης επιβεβαιώνουν την ύπαρξη μιας σαφούς, θετικής συσχέτισης μεταξύ του επιπολασμού του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και της βαρύτητας της αρτηριακής υπέρτασης. Ειδικότερα, η συχνότητα εμφάνισης του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού φαίνεται να κορυφώνεται στις περιπτώσεις ανθεκτικής υπέρτασης, κυμαινόμενης μεταξύ 20% και 30%¹⁴⁻¹⁷.

Κατά την τελευταία πενταετία, δύο εκτεταμένες μελέτες παρατήρησης επανεξέτασαν συστηματικά τη συσχέτιση μεταξύ πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και ανθεκτικής υπέρτασης, ενισχύοντας την άποψη ότι ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός αποτελεί όχι μόνο συχνό αλλά και πιθανώς υποδιαγνωσμένο αίτιο ανθεκτικής υπέρτασης, με ουσιαστικές προεκτάσεις τόσο στη διαγνωστική προσέγγιση όσο και στη θεραπευτική στρατηγική των ασθενών αυτών.

Το 2020, μια συγχρονική μελέτη χρηματοδοτούμενη από τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ περιέλαβε 1.015 άτομα από πέντε πανεπιστημιακά κέντρα, με σκοπό την εκτίμηση του επιπολασμού του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού ανάλογα με τη βαρύτητα της υπέρτασης¹⁸. Οι συμμετέχοντες καταταξινόγησαν σε τέσσερις κατηγορίες: άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (n = 289), υπέρταση σταδίου 1 (n = 115), υπέρταση σταδίου 2 (n = 203) και ανθεκτική υπέρταση (n = 408). Όλοι υποβλήθηκαν σε ορθά εκτελεσμένη δοκιμασία καταστολής

αλδοστερόνης μέσω από του στόματος χορήγησης νατρίου. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν σαφή και στατιστικώς σημαντική αύξηση τόσο στην αποβολή αλδοστερόνης στα ούρα όσο και στον επιπολασμό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, αναλογικά με τη σοβαρότητα της υπέρτασης. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, η συχνότητα πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού ανήλθε στο 22%, ενώ το ποσοστό αυτό αυξήθηκε εντυπωσιακά στο 58% μεταξύ των ασθενών της ίδιας ομάδας που παρουσίαζαν κατεσταλμένα επίπεδα ρενίνης, υποδηλώνοντας υψηλή πιθανότητα λειτουργικής αυτονομίας του άξονα ρενίνης-αγγειοστενσίνης-αλδοστερόνης.

Ακολούθως, η πολυκεντρική μελέτη Adrenal Vein Sampling International Study-2 in Resistant Hypertension (AVIS-2-RH) επιχείρησε να εκτιμήσει τον επιπολασμό της ανθεκτικής υπέρτασης μεταξύ ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, των οποίων η διάγνωση είχε επιβεβαιωθεί μέσω δειγματοληψίας από καθετηριασμό στις επινεφριδικές φλέβες, και ειδικότερα σε εκείνους με ετερόπλευρη νόσο που παρουσίασαν βιοχημική και/ή κλινική ίαση μετά από επινεφριδεκτομή¹⁹. Στο συνολικό δείγμα των 1.450 ασθενών με επιβεβαιωμένο πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, ανθεκτική υπέρταση ανιχνεύθηκε σε 202 συμμετέχοντες (20%). Ιδιαίτερος αξιοσημείωτο είναι το εύρημα ότι η ανθεκτική υπέρταση θεραπεύτηκε πλήρως σε όλους τους 98 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επινεφριδεκτομή, μετά από τεκμηρίωση της ετερόπλευρης νόσου μέσω επινεφριδικής δειγματοληψίας. Η κλινική και/ή βιοχημική ύφεση σε αυτό το υποσύνολο ασθενών ενισχύει περαιτέρω τη σημασία της αιτιολογικής προσέγγισης της ανθεκτικής υπέρτασης, καθώς και τη θεραπευτική αξία της έγκαιρης και ορθής διάγνωσης της υποκείμενης ενδοκρινικής διαταραχής.

ΒΛΑΒΗ ΟΡΓΑΝΩΝ-ΣΤΟΧΩΝ ΣΤΟΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟ

Παρόμοια με το νατριοεναίσθητο πρότυπο της ανθεκτικής υπέρτασης, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό συνήθως εμφανίζουν κατακράτηση νατρίου και υπερφόρτωση όγκου, η οποία αντανακλά την κύρια επίδραση της αλδοστερόνης στο νεφρικό σπείραμα. Εκτός από τα παραπάνω, συσσωρευμένα πειραματικά και προκλινικά δεδομένα δείχνουν ότι στο πλαίσιο του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, η περίσσεια αλδοστερόνη ασκεί επιβλαβείς επιδράσεις μέσω της ενεργοποίησης των αλδοστεροειδών υποδοχέων που βρίσκονται

σε διάφορους ιστούς. Συνοπτικά, προάγει τη φλεγμονή, την ίνωση και την υπερτροφία στην καρδιά, τους νεφρούς και τα αγγεία.

Από την πρώτη αναφορά ότι ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός σχετίζεται με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH) από τους Suzuki και συνεργάτες το 1988, πολλές κλινικές μελέτες έχουν καταγράψει την εκτεταμένη βλάβη των οργάνων-στόχων στους ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό²³. Συνολικά, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός προάγει τη δομική και ηλεκτρική αναδιάταξη της καρδιάς, οδηγώντας σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, διεύρυνση του αριστερού κόλπου, διαστολική δυσλειτουργία, σύνδρομο μακρού QT και κολπική μαρμαρυγή στην καρδιά, σπειραματική υπερδιήθηση και αλβουμινουρία στους νεφρούς, καθώς και αγγειακή αναδιάταξη των μικρών αρτηριών, και αύξηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος στα μεγάλα αγγεία, επιφέροντας αρτηριακή δυσκαμψία και αθηροσκλήρωση²⁴⁻³⁴. Αξιοσημείωτο είναι ότι αυτή η βλάβη των οργάνων-στόχων που σχετίζεται με τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό μπορεί να αντιστραφεί με την εφαρμογή κατάλληλης θεραπείας³⁵⁻⁴⁰.

Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από κλινικές μελέτες τα τελευταία 5 χρόνια παρείχαν μια καλύτερη εκτίμηση της βλάβης των οργάνων-στόχων σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό. Συνοπτικά, οι Wu και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια αναδρομική ανάλυση σε 385 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και 385 αντίστοιχους [ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος (BMI), επίπεδο αρτηριακής πίεσης και διάρκεια υπέρτασης] υπέρτασικούς ασθενείς⁴¹. Παρατηρήθηκε ότι σε σύγκριση με τους υπέρτασικούς, οι συμμετέχοντες με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είχαν σημαντικά υψηλότερη νυκτερινή συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, πίεση γραφείου, NT-proBNP και δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI) κατά 3/3 mmHg, 3 mmHg, 20,5 pg/ml και 11 g/m², αντίστοιχα. Επιπλέον, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι non-dippers ή reverse dippers και μικρότερη πιθανότητα να είναι dippers και extreme dippers σε σύγκριση με τους υπέρτασικούς συμμετέχοντες ($p < 0,05$). Στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καθετηριασμό επινεφρικών φλεβών για τη διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, σε σύγκριση με ασθενείς με ιδιοπαθή υπεραλδοστερονισμό ($n = 72$), αυτοί με ορμονοπαραγωγό αδένωμα παρουσίασαν αυξημένο NT-proBNP κατά 3 pg/dl ($p < 0,05$), αλλά παρόμοιο LVMI.

Αντίστοιχα, μια μικρότερη μελέτη από τη Νορβηγία έδειξε ότι σε σύγκριση με τους υπέρτασικούς ασθενείς, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είχαν συχνότερα υπερτροφία αριστερής κοιλίας (21% έναντι 52%· $p < 0,001$) με μεγαλύτερο LVMI κατά 8 g/m^{2.7} ($p < 0,001$), καθώς και σημαντικά αυξημένο πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, πάχος οπίσθιου και σχετικό πάχος τοιχώματος και E/e⁴². Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είχαν μετρηθεί με υψηλότερη συστολική πίεση γραφείου κατά 7 mmHg ($p = 0,005$).

Οι Ohno και συνεργάτες δημοσίευσαν κάποια νέα δεδομένα στον τομέα του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και της υπερτροφίας αριστερής κοιλίας LVH⁴³. Σε μια αναδρομική μελέτη περισσότερων από 1.000 ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό από τη Μελέτη Πρωτοπαθούς Αλδοστερονισμού της Ιαπωνίας (JPAS), παρατηρήθηκε ότι μόνο η συγγέντρωση αλδοστερόνης στο πλάσμα μετά δοκιμασία επιβεβαίωσης (είτε δοκιμασία καπτοπρίλης είτε ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού), που αντανάκλα την αυτόνομη έκκριση αλδοστερόνης, συσχετίστηκε σημαντικά με την LVH μετά από πολυπαραγοντική στάθμιση. Επιπλέον, η παρουσία υποκαλιαιμίας και η ετερόπλευρη νόσος συσχετίστηκαν με υψηλότερο LVMI. Ευτυχώς, τόσο η χειρουργική θεραπεία όσο και η φαρμακευτική αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων αλδοστερόνης οδήγησαν σε σημαντική μείωση του LVMI κατά -7,7 g/m^{2.7} και -4,7 g/m^{2.7}, αντίστοιχα.

Την ίδια χρονιά, ο Chen και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν μελέτη με υπερηχοκαρδιογραφία speckle tracking σε 101 Κινέζους ασθενείς (51 με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και 50 υπέρτασικούς με παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά) με σκοπό την αξιολόγηση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας⁴⁴. Και οι δύο ομάδες εμφάνισαν παρόμοια συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, ενώ οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό παρουσίασαν υψηλότερη συχνότητα συγκεντρικής υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, διάταση του αριστερού κόλπου και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Όσον αφορά τις δεξιές καρδιακές κοιλότητες, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είχαν σημαντικά μειωμένα strain της δεξιάς κοιλίας, αυξημένες διαστάσεις της δεξιάς καρδιάς, καθώς και διαταραγμένη συστολική και διαστολική λειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Αξιοσημείωτο είναι ότι δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των διαφορετικών υποτύπων της νόσου.

Δεδομένα που έχουν συγκεντρωθεί τα τελευταία χρόνια υπογραμμίζουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, καθώς και το ευεργετικό αποτέλεσμα τόσο της επινεφριδεκτομής όσο και των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών^{27, 38, 45, 46}. Το 2020, τα προοπτικά αποτελέσματα της μελέτης PAPPHY (Prospective Appraisal of the Prevalence of Primary Aldosteronism in Hypertensive patients) περιέλαβαν 73 από τους 411 υπερτασικούς ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που είχαν χαρακτηριστεί ως πάσχοντες από «ανεξήγητη» κολπική μαρμαρυγή, με στόχο την εκτίμηση της συχνότητας εμφάνισης πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού⁴⁷. Η διάγνωση πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού τέθηκε σε 31 συμμετέχοντες (42%), με σχεδόν τους μισούς να φέρουν αδένωμα των επινεφριδίων που παράγει αλδοστερόνη (n = 15), ενώ οι υπόλοιποι παρουσίαζαν αμφοτερόπλευρη υπερπλασία των επινεφριδίων (n = 16). Για άλλη μια φορά, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός συσχετίστηκε με αυξημένες διαστάσεις και όγκους της αριστερής κοιλίας, συγκεντρική κυρίως υπερτροφία, καθώς και διάταση του αριστερού κόλπου. Ωστόσο, τα αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού (στεφανιαία νόσος, χρόνια νεφρική νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδοπάθειες, υπερθυρεοειδισμός κ.ά.), σε συνδυασμό με ορισμένους περιορισμούς στον σχεδιασμό της μελέτης, περιορίζουν τη δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων και αναδεικνύουν την ανάγκη για περαιτέρω προοπτική κλινική έρευνα στον τομέα.

Αργότερα, οι Kim και συνεργάτες δημοσίευσαν μια ανάλυση από μια εθνική κοορτή της Νότιας Κορέας, που περιελάμβανε 755 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία και 663 που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή, με σκοπό την εκτίμηση του χρονικά εξαρτώμενου κινδύνου εμφάνισης νέας κολπικής μαρμαρυγής σε σύγκριση με 7.090 ηλικιακά και φυλοαντιστοιχισμένους υπερτασικούς ασθενείς με πρωτοπαθή υπέρταση⁴⁸. Σε σύγκριση με τους υπερτασικούς ασθενείς, ο κίνδυνος εμφάνισης νέας κολπικής μαρμαρυγής στους ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό κορυφώθηκε κατά τον πρώτο χρόνο και στη συνέχεια εμφάνισε βαθμιαία μείωση, αλλά παρέμεινε αυξημένος έως και τα 3 έτη παρακολούθησης (HR: 3,02· p < 0,001). Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι ο κίνδυνος αυτός εξισώθηκε με εκείνον της αρτηριακής υπέρτασης μετά την εφαρμογή είτε της χειρουργικής είτε της φαρμακευτικής θεραπείας. Ωστόσο, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλ-

δοστερονισμό που λάμβαναν ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (HR: 1,21· p = 0,031) σε σύγκριση με τα άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση. Παρ' όλα αυτά, η απουσία δεδομένων για την αρτηριακή πίεση αποτελεί σημαντικό περιορισμό της μελέτης.

Το παραπάνω αξιολογήθηκε περαιτέρω σε μια μετα-ανάλυση, η οποία συνέλεξε δεδομένα από δύο αναδρομικές και μία προοπτική μελέτη, περιλαμβάνοντας συνολικά 2.705 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και σχεδόν 41.000 άτομα με υπέρταση. Διαπιστώθηκε ότι μόνο οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό που λάμβαναν ανταγωνιστές των υποδοχέων της αλδοστερόνης παρουσίασαν αυξημένη επίπτωση νέας εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, με συνολικό λόγο πιθανοτήτων (OR) 1,91 [95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 1,11 έως 3,28], σε σύγκριση με τους υπερτασικούς συμμετέχοντες. Επιπλέον, σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επινεφριδεκτομή, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό υπό φαρμακευτική αγωγή εμφάνισαν επίσης αυξημένη επίπτωση νέας κολπικής μαρμαρυγής (OR: 2,83· 95% CI: 1,76 έως 4,57· I²: 0).

Το 2022, δύο μικρές κλινικές μελέτες επιχείρησαν να αξιολογήσουν τη νεφρική βλάβη στο πλαίσιο του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού. Σε μια αναδρομική μελέτη τύπου “case-control” που περιελάμβανε 50 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και 50 αντιστοιχισμένους συμμετέχοντες με μη λειτουργικό τυχαίωμα επινεφριδίων και ιδιοπαθή υπέρταση, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (18,4% έναντι 2,1%· p = 0,008). Μετά από διάμεση περίοδο παρακολούθησης περίπου 32 μηνών, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εμφάνισαν μεγαλύτερο ρυθμό μείωσης του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (17,6 έναντι 2,8 ml/min/1,73m²· p < 0,001).

Ο Nakamura και οι συνεργάτες του διεξήγαγαν μια αναδρομική διατομεακή μελέτη σε 96 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, προκειμένου να αξιολογήσουν την επίδραση της συγκέντρωσης αλδοστερόνης στο πλάσμα σε διάφορους δείκτες νεφρικής βλάβης. Διαπιστώθηκε ότι επίπεδα αλδοστερόνης άνω των 20 ng/dl συσχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο λευκωματουρίας και eGFR < 60 ml/min/1,73m².

Τα πλέον πειστικά δεδομένα σχετικά με τη νεφρική βλάβη στον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό προ-

έρχονται από μια πρόσφατα δημοσιευμένη μεγάλη μετα-ανάλυση από την ερευνητική ομάδα του Τορίνο⁵². Η μετα-ανάλυση αυτή συνέλεξε δεδομένα από 44 μελέτες παρατήρησης που περιελάμβαναν περισσότερους από 4.400 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και 8.200 αντιστοιχισμένους υπερτασικούς ασθενείς. Συνολικά, ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν πιο συχνός στους ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό (15,7% έναντι 10%· $p < 0,05$), ενώ η διάρκεια της υπέρτασης ήταν επίσης μεγαλύτερη στην ίδια ομάδα (8,5 έναντι 6,8 έτη· $p < 0,05$). Όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε μελέτες που απέκλειαν ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς τον eGFR. Ωστόσο, όταν συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες σε όλο το φάσμα της νεφρικής λειτουργίας, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένο eGFR κατά 3,93 ml/min, γεγονός που υποδηλώνει κατάσταση σπειραματικής υπερδιήθησης. Επιπλέον, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είχαν υπερδιπλάσιο κίνδυνο για λευκοματουρία (OR: 2,15· 95% CI: 1,21 έως 3,84). Τέλος, η ειδικά προσαρμοσμένη θεραπεία για τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό ($n = 1.504$) οδήγησε σε σημαντική μείωση τόσο του eGFR όσο και της αποβολής λευκώματος στα ούρα κατά περίπου -11 ml/min και -45 mg/ημέρα, αντίστοιχα, μετά από διάμεση περίοδο παρακολούθησης 12 μηνών.

Δύο μικρές μελέτες αξιολόγησαν τη βλάβη στο αγγειακό σύστημα στον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό. Ο Choudhary και οι συνεργάτες του συμπεριέλαβαν 130 Φινλανδούς σε κάθε μία από τις εξής ομάδες: (α) νορμοτασικούς μάρτυρες, (β) υπερτασικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία, (γ) υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπεία και (δ) ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό υπό αντιυπερτασική αγωγή, με σκοπό την αξιολόγηση αιμοδυναμικών παραμέτρων και παραμέτρων αρτηριακής σκληρότητας⁵³. Σε σύγκριση με τους υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπεία, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό παρουσίαζαν υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση στο ιατρείο (145 έναντι 154 mmHg· $p < 0,05$), μεγαλύτερη διάρκεια υπέρτασης ($p < 0,05$) και λάμβαναν κατά μέσο όρο μία επιπλέον αντιυπερτασική αγωγή (2 έναντι 3 φαρμάκων). Διαπιστώθηκε ότι, σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς μάρτυρες, τόσο η συστηματική αγγειακή αντίσταση όσο και ο δείκτης αύξησης (augmentation index) ήταν αυξημένοι στις ομάδες του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και της υπέρτασης. Επιπλέον, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος ήταν αυξημένη στον πρωτοπαθή

αλδοστερονισμό συγκριτικά με τους υπερτασικούς υπό αγωγή και τους νορμοτασικούς μάρτυρες ($p \leq 0,033$). Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς τόσο οι ομάδες υπέρτασης όσο και πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού δεν είχαν επαρκώς ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση, ενώ μόνο 4 ασθενείς της τελευταίας ομάδας είχαν λάβει ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων για επαρκές χρονικό διάστημα πριν τη μελέτη.

Μία άλλη μονοκεντρική προοπτική μελέτη συμπεριέλαβε 70 Τούρκους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, στους οποίους πραγματοποιήθηκε μέτρηση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας και αξιολόγηση της αγγειοδιαστολής εξαρτώμενης από την ενδοθηλιακή λειτουργία (flow-mediated dilation) της βραχιόνιας αρτηρίας⁵⁴. Μετά τον διαγνωστικό έλεγχο, 29 ασθενείς διαγνώστηκαν με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, ενώ οι υπόλοιποι με πρωτοπαθή υπέρταση. Οι δύο ομάδες παρουσίαζαν παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά, επίπεδα αρτηριακής πίεσης (στο ιατρείο και κατά την 24ωρη παρακολούθηση), διάρκεια υπέρτασης και χρήση αντιυπερτασικής αγωγής. Ωστόσο, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εμφάνιζαν υψηλότερη επίπτωση αλβουμινουρίας (41% έναντι 17%, $p = 0,02$) και υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού (1 έναντι 0,8 mg/dl, $p = 0,03$) σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός σχετίστηκε με μειωμένη flow-mediated διαστολή (3,3% έναντι 14,7%, $p < 0,01$) και αυξημένο πάχος έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (0,9 έναντι 0,8 mm, $p = 0,02$) σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, ακόμα και μετά από πολυπαραγοντική στάθμιση, υποδηλώνοντας επιβαρυντική επίδραση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού τόσο στη δομή όσο και στη λειτουργία των αγγείων.

Το 2020, σχεδιάστηκε μία μονοκεντρική μελέτη με σκοπό τη σύγκριση της βλάβης οργάνων-στόχων μεταξύ ασθενών με ανθεκτική υπέρταση λόγω πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και ανθεκτικής υπέρτασης⁵⁵. Συνολικά, 110 διαδοχικοί Ιταλοί ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου υποβλήθηκαν σε διαγνωστικό έλεγχο για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό μέσω δοκιμασίας με ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού. Τελικά, πρωτοπαθής αλδοστερονισμός διαγνώστηκε σε 32 συμμετέχοντες (29,1%), αριθμός σχεδόν ίσος με τους 37 ασθενείς στους οποίους διαπιστώθηκε άλλη μορφή δευτεροπαθούς υπέρτασης και αποκλείστηκαν από το δείγμα της μελέτης. Ο πρωτο-

παθής αλδοστερονισμός συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για LVH (OR: 12,98· 95% CI: 3,82-60,88), μικροαλβουμινουρία (OR: 3,67· 95% CI: 1,44-9,78), κολπική μαρμαρυγή (OR: 8,80· 95% CI: 1,53-73,98), πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας $\geq 0,9$ mm (OR: 2,69· 95% CI: 1,02-7,82) και αορτική εκτασία (OR: 4,08· 95% CI: 1,18-15,04). Επιπλέον, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την παρουσία τουλάχιστον ενός τύπου (OR: 8,60· 95% CI: 1,73-69,88) ή δύο τύπων βλάβης οργάνων-στόχων (OR: 3,08· 95% CI: 1,19-8,24). Συνεπώς, είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι στο πλαίσιο της ανθεκτικής υπέρτασης, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός μπορεί να επιδεινώνει τη βλάβη των οργάνων-στόχων.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ ΚΟΙΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Εκτός από την εκτεταμένη βλάβη στα όργανα-στόχους, συσσωρευμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό παρουσιάζουν διαταραγμένο μεταβολικό προφίλ. Σε μια αναδρομική τυφλή μελέτη 131 Ιαπώνων ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, βρέθηκε ότι σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπεραλδοστερονισμό ($n = 82$), η συγκέντρωση της αλδοστερόνης στο πλάσμα συσχετίστηκε θετικά τόσο με το ποσοστό σπλαχνικού λίπους όσο και με την επιφάνεια του σπλαχνικού λίπους ($p < 0,01$), ενώ αντιθέτως αυτό δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό λόγω αδενώματος που παράγει αλδοστερόνη⁵⁶. Μια άλλη ανάλυση από την ερευνητική ομάδα Taiwan PA έδειξε ότι (με βάση την αξονική τομογραφία κοιλιακής χώρας) οι ασθενείς με αδένωμα που παράγει αλδοστερόνη είχαν σημαντικά μειωμένη επιφάνεια σπλαχνικού λίπους σε σύγκριση με αντίστοιχους υπερτασικούς ασθενείς, ενώ η αφαίρεση του αδενώματος οδήγησε σε αύξηση αυτής της παραμέτρου 6 μήνες αργότερα ($p = 0,045$)⁵⁷. Επιπλέον, μια μικρή μελέτη από την Ταϊλάνδη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο αυξημένου ποσοστού σωματικού λίπους (άνδρες $> 25\%$ και γυναίκες $> 30\%$) σε σύγκριση με άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση (OR: 1,82· 95% CI: 1,79 έως 1,86)⁵⁸.

Σε μια άλλη ασιατική μελέτη 109 ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και 109 αντιστοιχισμένων ασθενών με υπέρταση, παρ' όλο που ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα LVH, λευκωματουρίας, μειωμένο eGFR και αυξημένο δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη,

η επικράτηση του μεταβολικού συνδρόμου και των επιμέρους στοιχείων του ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό από ό,τι σε υπερτασικούς (25,6 έναντι 49,5%· $p < 0,01$)⁵⁹. Επιπλέον, ο Nakamagi και οι συνεργάτες πραγματοποίησαν μια αναδρομική ανάλυση 550 ατόμων με ετερόπλευρη νόσο που υποβλήθηκαν σε ετερόπλευρη επινεφριδεκτομή⁶⁰. Παρατηρήθηκε ότι ο BMI > 25 kg/m² συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την εμμένονσα ανθεκτική υπέρταση μετά το χειρουργείο.

Συρρέοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός διαταράσσει την ομοιοστάση της γλυκόζης αυξάνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και αναστέλλοντας την έκκρισή της, λόγω αυξημένης παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών, πιθανής συνυπερέκκρισης κορτιζόλης και υποκαλιαιμίας^{61, 62}. Ωστόσο, τα δεδομένα για την επίδραση της θεραπείας στην ομοιοστάση της γλυκόζης παραμένουν αντικρουόμενα. Το 2021, οι Adler και συνεργάτες αξιολόγησαν την ευαισθησία και την έκκριση ινσουλίνης σε 9 μη διαβητικούς ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, πριν και μετά από επινεφριδεκτομή ($n = 6$) ή φαρμακευτική αγωγή ($n = 3$)⁶³. Η θεραπεία του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού βελτίωσε την έκκριση ινσουλίνης και μείωσε την κάθαρση και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Αξιοσημείωτο είναι ότι η έκκριση ινσουλίνης 12 μήνες μετά τη θεραπεία ήταν παρόμοια με εκείνη μιας ομάδας αντίστοιχων μη διαβητικών μαρτύρων.

Ο Hu και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια συγχρονική μελέτη παρατήρησης σε 256 εξωτερικούς ασθενείς με νεοεμφανιζόμενο διαβήτη και υπέρταση για να διερευνήσουν τον επιπολασμό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού⁶⁴. Μετά από δοκιμασία επιβεβαίωσης με καπτοπρίλη, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός διαγνώστηκε στο 19% των συμμετεχόντων, ενώ σχεδόν 2 στους 5 συμμετέχοντες είχαν θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία διαλογής (ARR > 30). Αξιοσημείωτο είναι ότι μια παλαιότερη αναφορά πρότεινε επιπολασμό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού περίπου 14% σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και ανθεκτική υπέρταση⁶⁵. Όσον αφορά την επίδραση της συνύπαρξης πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού με σακχαρώδη διαβήτη σε καρδιαγγειακά, εγκεφαλικά και νεφρικά νοσήματα, δεδομένα από το Japan PA μητρώο έδειξαν ότι ο σύγχρονος διαβήτης οδήγησε σε υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών συμβαμάτων (OR: 1,59· 95% CI: 1,05 έως 2,41) και λευκωματουρίας (OR: 2,25· 95% CI: 1,59 έως 3,16) σε

περισσότερους από 2.500 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό⁶⁶.

Μετά τη δημοσίευση των κατευθυντήριων οδηγιών για τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό το 2016, όπου υπήρχε σύσταση για τον έλεγχο της νόσου σε όλους τους ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας στον ύπνο (ΣΑΑΥ) και υπέρταση, αρκετές μελέτες παρατήρησης διερεύνησαν τη σύνδεση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού με αυτή τη συνηθισμένη μορφή ανθεκτικής υπέρτασης⁵. Πράγματι, συσσωρευμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ανθεκτική υπέρταση, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός και η ΣΑΑΥ αποτελούν κοινές συννοσηρότητες, ειδικά σε παχύσαρκα άτομα⁶⁷. Δύο πρόσφατα δημοσιευμένες αναφορές πρότειναν ότι ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός μπορεί να συνδέεται με σοβαρότερη αποφρακτική υπνική άπνοια-υπόπνοια, αν και η μεροληψία επιλογής ενδέχεται να οδηγεί στον αποκλεισμό των ηπιότερων μορφών του συνδρόμου^{68, 69}. Μια άλλη αναδρομική μονοκεντρική συγχρονική μελέτη σε 71 Ιάπωνες ασθενείς που πρόσφατα διαγνώστηκαν με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εκτίμησε τον επιπολασμό του ΣΑΑΥ σε ποσοστό έως και 55%⁷⁰. Ωστόσο, η χρήση της δοκιμασίας φουροσεμίδης-όρθιας στάσης για τη διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού σε άγνωστο αριθμό συμμετεχόντων εγείρει αμφιβολίες σχετικά με την εγκυρότητα της διάγνωσης. Επιπλέον, μια άλλη μικρή μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης στο Σαν Φρανσίσκο διαπίστωσε ότι τόσο η χειρουργική επέμβαση (n = 48) όσο και η φαρμακευτική αγωγή (n = 35) σχετίστηκαν με μειωμένη πιθανότητα ΣΑΑΥ ανεξάρτητα από τα επίπεδα του BMI, βάσει του ερωτηματολογίου του Βερολίνου⁷¹. Ωστόσο, η απουσία αξιολόγησης με πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου περιορίζει τη γενίκευση αυτών των ευρημάτων.

Η πολυκεντρική συγχρονική μελέτη Hypertensives With Primary Aldosteronism and obstructive sleep apnea-hypopnea (HYPNOS) είναι η πλέον κατάλληλα σχεδιασμένη μελέτη που διερεύνησε αμφίδρομα τη σχέση μεταξύ πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού και ΣΑΑΥ⁷². Συνολικά, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός διαγνώστηκε στο 8,9% από τους 203 ασθενείς με ΣΑΑΥ (102 Κανκάσιους και 101 Ασιάτες), ενώ το ΣΑΑΥ τεκμηριώθηκε μέσω καρδιοαναπνευστικής πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου στο 67,6% των 207 ασθενών με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό (104 Κανκάσιους, 100 Ασιάτες και 3 Αφροαμερικανούς). Παρ' όλο που δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φυλετικές διαφορές στην επι-

κράτηση του ΣΑΑΥ στον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, τα επίπεδα αλδοστερόνης στο πλάσμα συσχετίστηκαν θετικά με τον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας στους Κανκάσιους με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό αλλά όχι στους Ασιάτες. Σημαντικό ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι σε υποανάλυση της μελέτης για την εκτίμηση της επικράτησης του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού σε συμμετέχοντες όπου το ΣΑΑΥ ήταν η μόνη ένδειξη ελέγχου (n = 63), διαπιστώθηκε ότι μόνο το 1,5% εξ αυτών είχε πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, προκαλώντας αμφισβήτηση στις συστάσεις της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας για έλεγχο όλων των υπερτασικών ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια-υπόπνοια για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό.

Ο ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΟ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΤΟΥ ΠΡΟΦΙΛ

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, συσσωρευμένα κλινικά δεδομένα έχουν αποδείξει επανειλημμένα ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων από τους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και παρόμοια επίπεδα αρτηριακής πίεσης, κάτι που ισχύει για όλες τις φυλές⁷³⁻⁷⁶. Το 2018, η Monticone και οι συνεργάτες της πραγματοποίησαν μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση όλων των διαθέσιμων ερευνητικών δεδομένων συμπεριλαμβανοντας αποτελέσματα από 31 μελέτες παρατήρησης⁷⁷. Συνολικά, 3.838 ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και 9.289 υπερτασικοί ασθενείς συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μετα-ανάλυση για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της καρδιομεταβολικής βλάβης. Και οι δύο υποτύποι του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (OR: 2,58), στεφανιαίας νόσου (OR: 1,77), καρδιακής ανεπάρκειας (OR: 2,05), κολπικής μαρμαρυγής (OR: 3,52), LVH (OR: 2,29), σακχαρώδους διαβήτη (OR: 1,33), καθώς και μεταβολικού συνδρόμου (OR: 1,53) σε σύγκριση με τους υπόλοιπους υπερτασικούς ασθενείς. Τα ευρήματα αυτά παρέμειναν στατιστικά σημαντικά (εκτός από τη στεφανιαία νόσο) όταν τα δεδομένα περιορίστηκαν σε μελέτες που περιλάμβαναν μάρτυρες με αντίστοιχα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε προοπτικά δεδομένα, ο αυξημένος κίνδυνος πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού για εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσο και κολπική μαρμαρυγή επιβεβαιώθηκε περαιτέρω.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΓΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΙΣΜΟ

Συνολικά, τα προαναφερθέντα δεδομένα δείχνουν ότι οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εμφανίζουν εκτεταμένες βλάβες σε όργανα-στόχους, διαταραγμένη μεταβολική ομοιόσταση, καθώς και αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι διαταραχές αυτές επιδεινώνονται προοδευτικά με την πορεία της νόσου. Επιπλέον, συσσωρευμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νεότερη ηλικία, η μικρότερη διάρκεια υπέρτασης, οι ηπιότερες βλάβες σε όργανα-στόχους και η παρουσία σωματικής μετάλλαξης του γονιδίου KCNJ5 μπορεί να προβλέψουν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία⁷⁸⁻⁸⁰. Επομένως, η έγκαιρη διάγνωση του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη βέλτιστη διαχείριση της νόσου⁸¹. Προς αυτήν την κατεύθυνση, το πρώτο βήμα απαιτεί την αναγνώριση των κατάλληλων υποψηφίων για έλεγχο, μια διαδικασία που θα πρέπει να πραγματοποιείται στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Ωστόσο, πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα έδειξαν ότι ακόμη και σε ευρωπαϊκές χώρες με καλά οργανωμένα και ανεπτυγμένα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, οι γιατροί είναι απρόθυμοι να πραγματοποιήσουν αξιολόγηση για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό⁸².

Λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό επιπολασμό του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση –που φτάνει έως και το 30%– καθώς και τις σοβαρές συνέπειες αυτής της μορφής ενδοκρινικής υπέρτασης, οι αρμόδιες αρχές συνιστούν ότι η ανθεκτική υπέρταση αποτελεί ένδειξη για περαιτέρω διερεύνηση του ενδεχόμενου πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού^{1, 2, 5, 81, 83}. Η σύσταση αυτή ισχύει ανεξαρτήτως των επιπέδων καλίου στον ορό, δεδομένου ότι περίπου οι μισοί από τους διαγνωσθέντες ασθενείς δεν παρουσιάζουν υποκαλιαιμία¹⁴.

Εκ πρώτης όψεως, θα μπορούσε να θεωρηθεί προτιμότερο να παραλειφθεί η πολύπλοκη, δαπανηρή και συχνά δυσάρεστη για τον ασθενή διαγνωστική διερεύνηση της εντόπισης του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, προκειμένου να χορηγηθεί απλώς ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών ως προσθήκη στην υπάρχουσα αντιυπερτασική αγωγή – δεδομένου ότι η προσέγγιση αυτή μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών

με ανθεκτική υπέρταση. Ωστόσο, μια πιο προσεκτική ανάλυση των κλινικών δεδομένων αποκαλύπτει ότι η πραγματικότητα είναι πολύ διαφορετική.

Από τη μία πλευρά, οι ασθενείς με ετερόπλευρη νόσο μπορούν να ωφεληθούν από τη λαπαροσκοπική αφαίρεση του πάσχοντος επινεφριδίου. Συνσωρευμένα δεδομένα των τελευταίων ετών καταδεικνύουν σταθερά ότι η επινεφριδεκτομή μπορεί να επιλύσει την ανθεκτική υπέρταση σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με ετερόπλευρο πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, όταν ο εντοπισμός της νόσου έχει τεκμηριωθεί με καθετηριασμό επινεφριδικών φλεβών^{19, 84, 85}. Προς αυτή την κατεύθυνση, είναι κρίσιμο να τονιστεί ότι οποιαδήποτε χειρουργική παρέμβαση πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά σε αποτελέσματα καθετηριασμού επινεφριδικών φλεβών, καθώς η αξονική ή μαγνητική τομογραφία μπορεί να οδηγήσουν σε παραπλανητικό εντοπισμό της νόσου⁸⁶.

Από την άλλη πλευρά, η σπιρονολακτόνη αποτελεί την πλέον κατάλληλη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και αμφοτερόπλευρη νόσο, παρόμοια με την προσέγγιση σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση χωρίς πρωτοπαθή αλδοστερονισμό⁸⁷. Παρότι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου μακράς δράσης, μπορούν να ελέγξουν επαρκώς τόσο την αρτηριακή πίεση όσο και την υποκαλιαιμία στον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, η κατάσταση είναι διαφορετική όταν η διάγνωση της νόσου δεν έχει τεθεί. Στην περίπτωση αυτή, η σπιρονολακτόνη προστίθεται ως τέταρτο αντιυπερτασικό φάρμακο, χωρίς ωστόσο να επιτυγχάνεται συνήθως η απαιτούμενη δοσολογική προσαρμογή, λόγω της διστακτικότητας των ιατρών να αυξήσουν τη δόση. Το γεγονός αυτό οδηγεί συχνά σε πολύπλοκα θεραπευτικά σχήματα, χαμηλή συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, κακό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και, κατά συνέπεια, αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁸⁸.

Σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδών αλλά εξακολουθούν να εμφανίζουν αρρυθμία υπέρταση, η μέτρηση της δραστηριότητας ρενίνης στο πλάσμα μπορεί να λειτουργήσει ως δείκτης επάρκειας της αγωγής. Τιμές κάτω του 1 ng/ml υποδηλώνουν ανεπαρκή δόση. Εναλλακτικά, μπορεί να εξεταστεί η προσθήκη άλλου καλιορρητικού διουρητικού, όπως η τριαμετερένη ή η αμιλορίδη, σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά^{38, 81}.

Τελευταίο, αλλά όχι λιγότερο σημαντικό, η πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη RADIANCE-HTN TRIO έδειξε ότι η νεφρική απονεύρωση μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση μετά από δύο μήνες παρακολούθησης, επαναφέροντας το ζήτημα στο προσκήνιο της υπερτασικής κοινότητας και οδήγησε τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης να συμπεριλάβουν τη νεφρική συμπαθητική απονεύρωση στον αλγόριθμο θεραπείας της ανθεκτικής υπέρτασης^{1,89}. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι από όλες τις μελέτες νεφρικής απονεύρωσης είχαν αποκλειστεί ασθενείς με δευτεροπαθή υπέρταση, συμπεριλαμβανομένου και του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού. Συνεπώς, είναι απαραίτητο να αποκλείεται η παρουσία πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού σε κάθε υποψήφιο για τη συγκεκριμένη παρέμβαση, ώστε να αποφεύγεται μια περιττή και αναποτελεσματική επεμβατική θεραπεία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός αποτελεί συχνή αιτία ανθεκτικής υπέρτασης, εντοπιζόμενος έως και στο 30% των σχετικών περιπτώσεων. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό εμφανίζουν εκτεταμένες βλάβες σε όργανα-στόχους, αυξημένη καρδιαγγειακή και μεταβολική νοσηρότητα, καθώς και υψηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Η έγκαιρη διάγνωση, η ακριβής εντόπιση της νόσου και η άμεση, εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση μπορούν να προσφέρουν σημαντικά καρδιαγγειακά οφέλη. Προς αυτήν την κατεύθυνση, όλοι οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό (βλ. Πίνακα 1).

Ωστόσο, τα δεδομένα από την καθημερινή κλινική πράξη παραμένουν απογοητευτικά. Μελλοντικές προσπάθειες των αρμόδιων επιστημονικών φορέων θα πρέπει να εστιάσουν στην εκπαίδευση των ιατρών που διαχειρίζονται υπερτασικούς ασθενείς, καθώς και στην τυποποίηση και απλοποίηση της διαγνωστικής και τοπικής διερεύνησης, με στόχο την αύξηση των ποσοστών ελέγχου για πρωτοπαθή αλδοστερονισμό στην πράξη. Οι παρεμβάσεις αυτές μπορούν να συμβάλουν σε καλύτερη εκτίμηση του επιπολασμού τόσο του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού όσο και της πραγματικής ανθεκτικής υπέρτασης, σε βελτίωση της αντιμετώπισης της νόσου, κα-

θώς και σε σημαντικά οφέλη όσον αφορά την ποιότητα ζωής, την καρδιαγγειακή υγεία και τη συνολική θνησιμότητα.

Πίνακας 1. Γιατί να εξετάσουμε τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό στην ανθεκτική υπέρταση.

- Πολύ υψηλό επιπολασμό.
- Σημαντική βλάβη σε όργανα-στόχους.
- Αυξημένη συννοσηρότητα και θνησιμότητα.
- Αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές τόσο ως προς τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης όσο και προς την ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (είτε με επινεφριδεκτομή είτε με ανταγωνιστές αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων ανάλογα με την εντόπιση).

SUMMARY

Z.-N. Koutselini, V. Ediaroglou, A. Sarvani, M. Zarfiadou, N. Moscha, D. Kouroupis, K. Vafeiadou, G. Asimakopoulos, A. Panagos, A. Aedinis, V. Kordalis, P. Tolidis, K. Stavropoulos, M. Doumas

Primary aldosteronism and resistant hypertension
Arterial Hypertension 2025; 34: 121-133.

The aim of this review is to summarize recent data on the association between primary aldosteronism and resistant hypertension and to highlight the necessity of screening for primary aldosteronism in all patients with resistant hypertension. Epidemiological evidence has shown that up to one in five patients with resistant hypertension suffers from primary aldosteronism. These patients exhibit an increased prevalence of chronic kidney disease, diabetes mellitus, atrial fibrillation, and obstructive sleep apnea syndrome, as well as extensive target-organ damage, elevated cardiovascular morbidity, and mortality. Targeted treatment for primary aldosteronism –namely adrenalectomy or the use of mineralocorticoid receptor antagonists– confers significant benefits, including improved blood pressure control, normalization of serum potassium levels, reversal of target-organ damage, and reduction in cardiovascular risk. The selection of appropriate therapy based on disease lateralization should be guided by the results of adrenal vein sampling in order to maximize these benefits. Therefore, all patients with resistant hypertension should be screened for primary aldosteronism due to its high prevalence and the substantial clinical benefits associated with its diagnosis and treatment.

Key-words: primary aldosteronism, hypertension, resistant hypertension, cardiovascular risk, target-organ damage, mineralocorticoid receptor antagonist

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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71(6): e13-115.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018; 72(5): e53-90.
- Grassi G, Calhoun DA, Mancia G, Carey RM. Resistant Hypertension Management: Comparison of the 2017 American and 2018 European High Blood Pressure Guidelines. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21(9): 67.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(5): 1889-916.
- Almeida MQ, Silva GV, Drager LF. What Is the Most Common Cause of Secondary Hypertension?: An Interdisciplinary Discussion. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22(12): 101.
- Papademetriou V, Rashidi AA, Tsioufis C, Doumas M. Renal nerve ablation for resistant hypertension: how did we get here, present status, and future directions. *Circulation* 2014; 129(13): 1440-51.
- Papademetriou V, Stavropoulos K, Doumas M, Tsioufis K. Now that renal denervation works, how do we proceed? *Circ Res* 2019; 124(5): 693-5.
- Papademetriou V, Tsioufis C, Doumas M. Renal denervation and Symplicity HTN-3: "Dubium sapientiae initium" (doubt is the beginning of wisdom). *Circ Res* 2014; 115(2): 211-4.
- Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicenter, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9981): 1957-65.
- 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* 2016; 386(10008): 2059-68.
- Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(6): 464-75.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: the ReHOT randomized study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension* 2018; 71: 681-90.
- Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371(9628): 1921-6.
- Sanga X, Jianga Y, Wanga W, et al. Prevalence of and risk factors for primary aldosteronism among patients with resistant hypertension in China. *J Hypertens* 2013; 31(7): 1465-71.
- Maiolino G, Rossitto G, Bisogni V, et al. Quantitative Value of Aldosterone-Renin Ratio for Detection of Aldosterone-Producing Adenoma: The Aldosterone-Renin Ratio for Primary Aldosteronism (AQUARR) Study. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(5): e005574.
- Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and clinical manifestations of primary aldosteronism encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(14): 1811-20.
- Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med* 2020; 173(1): 10-20.
- Rossi GP, Rossitto G, Amar L, et al. Drug-resistant hypertension in primary aldosteronism patients undergoing adrenal vein sampling: the AVIS-2-RH study. *Eur J Prev Cardiol* 2021; zwaa108 <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa108>. [Online ahead of print.]
- Rossi GP, Seccia TM, Maiolino G, Cesari M. The cardiovascular consequences of hyperaldosteronism. *Ann Endocrinol (Paris)* 2021; 82(3-4): 174-8.
- Rossi GP, Sechi LA, Giacchetti G, et al. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19(3): 88-90.
- Ogata H, Yamazaki Y, Tezuka Y, et al. Renal Injuries in Primary Aldosteronism: Quantitative Histopathological Analysis of 19 Patients With Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2021; 78(2): 411-21.
- Suzuki T, Abe H, Nagata S, et al. Left ventricular structural characteristics in unilateral renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Am J Cardiol* 1988; 62(17): 1224-7.
- Freel EM, Mark PB, Weir RA, et al. Demonstration of blood pressure-independent non infarct myocardial fibrosis in primary aldosteronism: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(2): 740-7.
- Cesari M, Letizia C, Angeli P, et al. Cardiac remodeling in patients with primary and secondary aldosteronism: a tissue doppler study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9(6): e004815.
- Seccia TM, Caroccia B, Maiolino G, et al. Arterial Hypertension, Aldosterone, and Atrial Fibrillation. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21(12): 94.
- Manolis A, Doumas M. Atrial fibrillation, arterial hypertension, and primary aldosteronism: a dangerous and unexpected trio. *J Hypertens* 2020; 38(2): 208-10.
- Rossi GP, Bernini G, Desideri G, et al. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006; 48(2): 232-8.

29. Sechi LA, Novello M, Lapenna R, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. *JAMA* 2006; 295(22): 2638-45.
30. Stavropoulos K, Kassimatis E, Doumas M, Sarafidis P. Renal tubular transport protein regulation in primary aldosteronism: can large-scale proteomic analysis offer a new insight? *J Hum Hypertens* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00537-0> [Online ahead of print].
31. Muiesan ML, Rizzoni D, Salvetti M, et al. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(7): 1439-44.
32. Widimsky J Jr, Strauch B, Petrak O, et al. Vascular disturbances in primary aldosteronism: clinical evidence. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35(6): 529-33.
33. Bernini G, Galetta F, Franzoni F, et al. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens* 2008; 26(12): 2399-405.
34. Chen ZW, Tsai CH, Pan CT, et al. Endothelial Dysfunction in Primary Aldosteronism. *Int J Mol Sci* 2019; 20(20): 5214.
35. Stavropoulos K, Papadopoulos C, Koutsampasopoulos K, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Primary Aldosteronism. *Curr Pharm Des* 2018; 24(46): 5508-16.
36. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Renal Outcomes in Medically and Surgically Treated Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2018; 72(3): 658-66.
37. Rossi GP, Maiolino G, Flego A, et al. Adrenalectomy Lowers Incident Atrial Fibrillation in Primary Aldosteronism Patients at Long Term. *Hypertension* 2018; 71(4): 585-91.
38. Izzo JL Jr, Hong M, Hussain T, Osmond PJ. Long-term BP control and vascular health in patients with hyperaldosteronism treated with low-dose, amiloride-based therapy. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2019; 21(7): 922-8.
39. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in primary aldosteronism after adrenalectomy: a meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens* 2021; 39(4): 775-83.
40. Huang WC, Chen YY, Lin YH, et al. Incidental Congestive Heart Failure in Patients With Aldosterone-Producing Adenomas. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(24): e012410.
41. Wu Q, Hong M, Xu J, et al. Diurnal blood pressure pattern and cardiac damage in hypertensive patients with primary aldosteronism. *Endocrine* 2021; 72(3): 835-43.
42. Aune A, Kokorina M, Grytaas MA, et al. Preclinical cardiac disease in women and men with primary aldosteronism. *Blood Press* 2021; 30(4): 230-6.
43. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, et al. Nadir Aldosterone Levels After Confirmatory Tests Are Correlated With Left Ventricular Hypertrophy in Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2020; 75(6): 1475-82.
44. Chen YL, Xu TY, Xu JZ, et al. A speckle tracking echocardiographic study on right ventricular function in primary aldosteronism. *J Hypertens* 2020; 38(11): 2261-9.
45. Mulatero P, Monticone S, Deinum J, et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020; 38(10): 1919-28.
46. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Incidence of atrial fibrillation and mineralocorticoid receptor activity in patients with medically and surgically treated primary aldosteronism. *JAMA Cardiol* 2018; 3(8): 768-74.
47. Seccia TM, Letizia C, Muiesan ML, Lerco S, Cesari M, Bisogni v, et al. Atrial fibrillation as presenting sign of primary aldosteronism: results of the Prospective Appraisal on the Prevalence of Primary Aldosteronism in Hypertensive (PAPPHY) Study. *J Hypertens* 2020; 38(2): 332-9.
48. Kim KJ, Hong N, Yu MH, et al. Time-Dependent Risk of Atrial Fibrillation in Patients With Primary Aldosteronism After Medical or Surgical Treatment Initiation. *Hypertension* 2021; 77(6): 1964-73.
49. Tsai CH, Chen YL, Pan CT, et al. New-onset atrial fibrillation in patients with primary aldosteronism receiving different treatment strategies: Systematic review and pooled analysis of three studies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 646933.
50. Fernandez-Argueso M, Pascual-Corrales E, Bengoa Rojano N, et al. Higher risk of chronic kidney disease and progressive kidney function impairment in primary aldosteronism than in essential hypertension. Case-control study. *Endocrine* 2021; 73(2): 439-46.
51. Nakamura Y, Kobayashi H, Tanaka S, et al. Association between plasma aldosterone and markers of tubular and glomerular damage in primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 94(6): 9206.
52. Monticone S, Sconfienza E, D'Ascenzo F, et al. Renal damage in primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2020; 38(1): 3-12.
53. Choudhary MK, Varri E, Matikainen N, et al. Primary aldosteronism: Higher volume load, cardiac output and arterial stiffness than in essential hypertension. *J Intern Med* 2021; 289(1): 29-41.
54. Demirkiran A, Everaars H, Elitok A, et al. Hypertension with primary aldosteronism is associated with increased carotid intima-media thickness and endothelial dysfunction. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2019; 21(7): 932-41.
55. Parasiliti-Caprino M, Lopez C, Prencipe N, et al. Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension. *J Hypertens* 2020; 38(9): 1841-8.
56. Shibayama Y, Wada N, Baba S, et al. Relationship Between Visceral Fat and Plasma Aldosterone Concentration in Patients With Primary Aldosteronism. *J Endocr Soc* 2018; 2(11): 1236-45.
57. Er LK, Lin MC, Tsai YC, et al. Association of visceral adiposity and clinical outcome among patients with aldosterone producing adenoma. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8(1): e001153.
58. Manosroi W, Attthakomol P. High body fat percentage is associated with primary aldosteronism: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2020; 20(1): 175.
59. Zhang SL, Gao JW, Guo Y, et al. Associations Between Metabolic Profiles and Target-Organ Damage in Chinese Individuals With Primary Aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 547356.
60. Nakamaru R, Yamamoto K, Rakugi H, et al. Obesity predicts persistence of resistant hypertension after surgery in patients with primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 93(3): 229-37.

61. Kotchen TA. Impaired Glucose Tolerance in Primary Aldosteronism: Mechanism(s) and Clinical Implications. *Hypertension* 2020; 75(5): 1159-60.
62. Grewal S, Fosam A, Chalk L, et al. Insulin sensitivity and pancreatic β -cell function in patients with primary aldosteronism. *Endocrine* 2021; 72(1): 96-103.
63. Adler GK, Murray GR, Turcu AF, et al. Primary aldosteronism decreases insulin secretion and increases insulin clearance in humans. *Hypertension* 2020; 75(5): 1251-9.
64. Hu Y, Zhang J, Liu W, Su X. Determining the Prevalence of Primary Aldosteronism in Patients With New-Onset Type 2 Diabetes and Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(4): dgz293.
65. Umpierrez GE, Cantey P, Smiley D, et al. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. *Diabetes Care* 2007; 30(7): 1699-703.
66. Saiki A, Otsuki M, Tamada D, et al. Diabetes mellitus itself increases cardio-cerebrovascular risk and renal complications in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(7): dgaa177.
67. Pecori A, Buffolo F, Pieroni J, et al. Primary Aldosteronism and Obstructive Sleep Apnea: Casual Association or Pathophysiological Link? *Horm Metab Res* 2020; 52(6): 366-72.
68. Li M, Ge Q, Sheng CS, et al. Clinical characteristics of snoring patients with primary aldosteronism and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Hum Hypertens* 2019; 33(9): 693-700.
69. Dobrowolski P, Kołodziejczyk-Kruk S, Warcho-Celinska E, et al. Primary aldosteronism is highly prevalent in patients with hypertension and moderate to severe obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2021; 17(4): 629-37.
70. Nakamura Y, Kobayashi H, Tanaka S, et al. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea: A single-center cross-sectional study of the Japanese population. *Medicine* (Baltimore) 2021; 100(11): e25049.
71. Wang E, Chomsky-Higgins K, Chen Y, et al. Treatment of Primary Aldosteronism Reduces the Probability of Obstructive Sleep Apnea. *J Surg Res* 2019; 236: 37-43.
72. Buffolo F, Li Q, Monticone S, et al. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea: a cross-sectional multi-ethnic study. *Hypertension* 2019; 74(6): 1532-40.
73. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(8): 1243-8.
74. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension* 2013; 62(2): 331-6.
75. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Cardio-metabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(1): 51-9.
76. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, et al. Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan. *Hypertension* 2018; 71(3): 530-7.
77. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(1): 41-50.
78. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(9): 689-99.
79. Takeda M, Yamamoto K, Akasaka H, et al. Clinical characteristics and postoperative outcomes of primary aldosteronism in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(10): 3620-9.
80. Vilela LAP, Rassi-Cruz M, Guimaraes AG, et al. KCNJ5 Somatic Mutation Is a Predictor of Hypertension Remission After Adrenalectomy for Unilateral Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(10): 4695-702.
81. Mulatero P, Sechi LA, Williams TA, et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020; 38(10): 1929-36.
82. Mulatero P, Monticone S, Burrello J, et al. Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians. *J Hypertens* 2016; 34(11): 2253-7.
83. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al, 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024; 45(38): 3912-4018.
84. Citton M, Viel G, Torresan F, et al. Effect of unilateral adrenalectomy on the quality of life of patients with lateralized primary aldosteronism. *BMC Surg* 2019; 18(Suppl 1): 4-10.
85. Rossi GP, Rossitto G, Amar L, et al. The clinical outcomes of 1625 patients with primary aldosteronism subtyped with adrenal vein sampling. *Hypertension* 2019; 74(4): 800-8.
86. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 2009; 151(5): 329-37.
87. Doumas M, Douma S. Primary aldosteronism: a field on the move. In: Tsioufis C, Schmieder R, Mancia G, editors. *Interventional Therapies for Secondary and Essential Hypertension, Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2016; p. 26-55.
88. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120(16): 1598-605.
89. Azizi M, Sanghvi K, Saxena M, et al. Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial. *Lancet* 2021; 397(10293): 2476-86.



Διαταραχές της αρτηριακής πίεσης στην κύηση: Πρακτικές κατευθύνσεις

Η. Οικονομοπούλου¹
Β. Αντωνιάδου¹
Ε. Μιχαλάκη¹
Ρ. Παπαρίδου¹
Α. Ζωγράφου¹
Ι. Βασιλειάδης¹

Κ. Πλατανιάς¹
Ό. Κούρτη¹
Γ. Λαχανάς¹
Η. Σανίδας¹
Δ. Παπαδόπουλος¹
Κ. Θωμόπουλος¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές στην εγκυμοσύνη παραμένουν η κύρια αιτία ανεπιθύμητων μητρικών, εμβρυϊκών και νεογνικών αποτελεσμάτων. Επιδημιολογικοί παράγοντες, συννοσηρότητες, τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, πλακουντιακές διαταραχές και γενετική προδιάθεση καθορίζουν τη βαρύτητα της νόσου. Το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα και η κλινική εικόνα των υπερτασικών διαταραχών της κύησης είναι πολυδιάστατα. Η έλλειψη καλά σχεδιασμένων κλινικών δοκιμών στον τομέα εξηγεί την απουσία συναίνεσης σχετικά με τη διαχείριση της νόσου μεταξύ των σχετικών διεθνών εταιρειών. Έτσι, η συνήθης κλινική διαχείριση των υπερτασικών διαταραχών της κύησης είναι σε μεγάλο βαθμό εμπειρική. Η παρούσα ανασκόπηση στοχεύει να αξιοποιήσει τα τρέχοντα δεδομένα για τη διαχείριση των υπερτασικών διαταραχών της κύησης και να διαφωτίσει αμφιλεγόμενα ζητήματα στον τομέα αυτό.



Λέξεις-κλειδιά: υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, υπερτασικές διαταραχές κύησης

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της αρτηριακής πίεσης είναι σημαντικές γιατί επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι το 5%-10% των κυήσεων συνοδεύεται με κάποια εκ των υπερτασικών διαταραχών^{1,2}. Επίσης, αν κάποια γυναίκα έχει ιστορικό περισσότερων της μιας κύησης τότε το παραπάνω ποσοστό, στο πλαίσιο της κάθε γυναίκας ξεχωριστά, αυξάνεται περαιτέρω. Εκτός της αυξημένης συχνότητάς τους, οι υπερτασικές διαταραχές είναι σημαντικές γιατί συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών για τη μητέρα και το έμβρυο^{1,2}. Στο επίπεδο της γυναίκας, παραδείγματα επιπλοκών είναι η ρήξη του πλακούντα, πολυοργανική ανεπάρκεια, αιμορραγία και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Στο επίπεδο του

εμβρύου, οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης αυξάνουν τον κίνδυνο προωρότητας, καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης και του ενδομήτριου θανάτου. Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης εμφανίζονται πιο συχνά σε γυναίκες που παρουσιάζουν κάποιους παράγοντες κινδύνου (**Πίνακας 1**).

Η ταξινόμηση των υπερτασικών διαταραχών της κύησης διαχρονικά έχει μικρές μόνο τροποποιήσεις. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της υπέρτασης από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης του 2023³ οι διακριτές κατηγορίες των υπερτασικών διαταραχών της κύησης είναι: 1) χρόνια υπέρταση κύησης που προϋπάρχει της κύησης ή διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά πριν την 20^η εβδομάδα της κύησης και διακρίνεται σε α. πρωτοπαθή, β. δευτεροπαθή, γ. υπέρταση λευκής μπλούζας και

¹ Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Κώστας Θωμόπουλος • Αγίου Θωμά 17, Αθήνα • Τ.Κ. 11527 • Τηλ.: 2132061032 • E-mail: thokos@otenet.gr

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης υπερτασικών διαταραχών κατά την κύηση.

- Πρωτοτόκες γυναίκες
- Προεκλαμψία σε προηγούμενη κύηση
- Ακραίες ηλικίες (>40 έτη ή <18 έτη)
- Οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης κύησης
- Χρόνια υπέρταση
- Χρόνια νεφρική νόσος
- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή συγγενής θρομβοφιλία
- Νόσοι συνδετικού ιστού συμπεριλαμβανομένης αγγειίτιδας
- Σακχαρώδης διαβήτης (προϋπάρχων ή της κύησης)
- Πολύδυμος κύηση
- Υψηλός δείκτης μάζας σώματος
- Πατρικός παράγοντας
- Εμβρυϊκός ύδρωπας
- Ανεξήγητη καθυστέρηση εμβρυϊκής ανάπτυξης
- ART (τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης)

δ. συγκεκαλυμμένη υπέρταση, 2) υπέρταση της κύησης που εκδηλώνεται μετά την 20^η εβδομάδα και περιλαμβάνει ως υποκατηγορία την παροδική υπέρταση της κύησης (αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης ιατροείου που συνήθως υποστρέφουν σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από διαδοχικές μετρήσεις), 3) προεκλαμψία που εμφανίζεται de novo ή σε γυναίκες με υπέρταση κύησης, 4) προεκλαμψία που επικάθεται σε χρόνια υπέρταση κύησης και 5) αταξινόμητη υπέρταση κύησης σε γυναίκες που διαγιγνώσκονται για πρώτη φορά μετά την 20^η εβδομάδα χωρίς να είναι γνωστά τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης πριν την κύηση ή μέχρι την 20^η εβδομάδα. Σε αυτή την κατηγορία η διάγνωση στην κατηγορία 1 ή 2 γίνεται μετά την 6^η εβδομάδα της λοχείας όπου για την κατηγορία 1 τα επίπεδα της πίεσης παραμένουν υπερτασικά ενώ για την κατηγορία 2 υποστρέφουν σε φυσιολογικές τιμές.

Ορισμός και παθογένεια προεκλαμψίας

Ο παραδοσιακός ορισμός της προεκλαμψίας που περιλαμβάνει υπέρταση και πρωτεϊνουρία από 10ετίας περίπου έχει αλλάξει²⁻⁴ και προϋποθέτει την ύπαρξη υπέρτασης και ένα από τα παρακάτω: α. πρωτεϊνουρία, β. μια οποιαδήποτε βλάβη σε όργανο της μητέρας (οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική δυσπραγία, νευρολογική συμπτωματολογία,

αιματολογική δυσπραγία), γ. δυσλειτουργία του πλακούντα ή εμβρυϊκή. Μια υπο-ανάλυση της μελέτης CHIPS⁵ έδειξε ότι ο νέος ορισμός της προεκλαμψίας έχει μεγαλύτερη προβλεπτική αξία για τις εμβρυομητρικές εκβάσεις σε σχέση με τον παραδοσιακό ορισμό. Επίσης, η προεκλαμψία θα πρέπει να καθίσταται σαφές ότι διακρίνεται σε πρώιμη και όψιμη ανάλογα με το εάν εκδηλώνεται πριν ή μετά την 37^η εβδομάδα της κύησης⁶. Αυτό είναι σημαντικό γιατί η παθογένεια της πρώιμης προεκλαμψίας που αφορά στο 1/3 των περιπτώσεων οφείλεται σε ανεπαρκή παροχή αίματος στο κύημα, ενώ η όψιμη που αφορά στα 2/3 των περιπτώσεων οφείλεται σε αυξημένη ζήτηση του κυήματος. Στην πρώτη περίπτωση έχουμε ανεπαρκή πλακουντοποίηση, ενώ στη δεύτερη περίπτωση έχουμε καταστάσεις που σχετίζονται κυρίως με το έμβρυο όπως η μακροσωμία του εμβρύου ή ο αριθμός των αναπτυσσόμενων εμβρύων (πολλαπλές κυήσεις). Σαφέστατα υπάρχουν περιπτώσεις προεκλαμψίας που παθογενετικά μοιράζονται χαρακτηριστικά μειωμένης αιματικής παροχής και αυξημένων απαιτήσεων του κυήματος (μικτές περιπτώσεις)⁶. Σε κάθε περίπτωση, η δυσλειτουργία του πλακούντα οδηγεί σε αύξηση παραγόντων φλεγμονής που με τη σειρά τους προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στα αγγεία της μητέρας στην οποία συμβάλλουν ως επιταχυντές παράγοντες από το κλινικό ιστορικό της μητέρας, όπως σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσος, προϋπάρχουσα υπέρταση.

Ορισμός της υπέρτασης και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στην κύηση

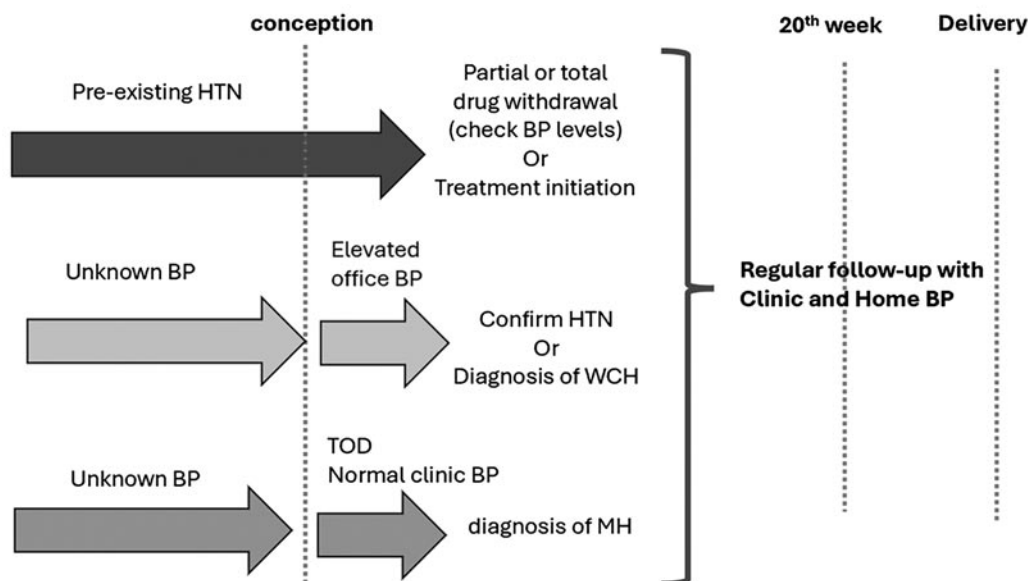
Ο ουδός που καθορίζει την υπέρταση κατά την κύηση δεν είναι διαφορετικός από αυτόν εκτός της κύησης και είναι συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση $\geq 140/90$ mmHg². Σε αντίθεση με τις συνθήκες εκτός κύησης, η διαβάθμιση της βαρύτητας της υπέρτασης στην κύηση έχει 2 μόνο επίπεδα: α. ήπια υπέρταση κύησης (140-159/90-109 mmHg) και β. σοβαρή υπέρταση κύησης ($\geq 160/110$ mmHg)^{2,3}. Αν και το gold standard είναι το υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο, εντούτοις η χρήση του ισχυρά οφείλει να αποφεύγεται λόγω της τοξικότητας του υδραργύρου². Αντιθέτως, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αυτοματοποιημένες πιστοποιημένες για την κύηση συσκευές ταλαντωσιμετρίας⁷. Οι μη πιστοποιημένες συσκευές συνήθως υποεκτιμούν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης στην κύηση. Κατά την κύηση και τη λοχεία η στάση του σώματος για τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης δεν διαφέρει σε σχέση με τις εκτός της κύησης μετρήσεις, ενώ κατά τις διαφορετικές φά-

σεις του τοκετού προτιμάται η μέτρηση σε αριστερή πλάγια κατάκλιση της εγκύου. Στο παρόν οι πιστοποιημένες συσκευές σύμφωνα με το STRIDE-BP⁷ είναι μόνο τρεις (**Εικόνα 1**). Για τον ίδιο οργανισμό πιστοποίησης πιεσομέτρων για τη μέτρηση της 24ωρης αρτηριακής πίεσης, μόνο ένα πιεσόμετρο είναι πιστοποιημένο (**Εικόνα 1**)⁷. Σε ποιες κλινικές περιπτώσεις υπάρχει ένδειξη 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης στην κύηση; Αυτό φαίνεται στην **Εικόνα 2** όπου η βασική ένδειξη της 24ωρης καταγραφής είναι κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Σε ορισμένες περιπτώσεις που υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ των μετρήσεων στο σπίτι και των μετρήσεων στο ιατρείο θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί 24ωρη καταγραφή. Σε κάθε περίπτωση, αν και η 24ωρη αρτηριακή πίεση και ιδιαίτερα η νυκτερινή αρτηριακή πίεση προβλέπουν καλύτερα αρνητικές

περιγεννητικές εκβάσεις σε σχέση με την αρτηριακή πίεση ιατρείου, εντούτοις δεν συνιστάται για την πρόβλεψή τους η χρήση 24ωρης καταγραφής. Οι μετρήσεις κατ' οίκον θα πρέπει να συνιστώνται στις γυναίκες με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης υπερτασικών διαταραχών στην κύηση ή σε γυναίκες με υπέρταση κύησης ή χρόνια υπέρταση κύησης σύμφωνα με τις μελέτες BUMP-1 και BUMP-2^{8,9}. Επίσης σε γυναίκες που έχουν ιστορικό de novo υπερτασικής διαταραχής κατά την κύηση (υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία) και λαμβάνουν φάρμακα κατά τη λοχεία η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι διευκολύνει τις κλινικές αποφάσεις τροποποίησης της αντιυπερτασικής αγωγής και έχει φανεί ότι ο έλεγχος της υπέρτασης είναι καλύτερος 9 μήνες μετά τον τοκετό σε σχέση με τις παραδοσιακές μετρήσεις ιατρείου σύμφωνα με τη μελέτη POP-HT¹⁰.



Εικόνα 1. Πιστοποιημένες συσκευές μέτρησης της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο και 24ωρης καταγραφής⁷.



Εικόνα 2. Κλινικές περιπτώσεις ένδειξης 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης κατά την κύηση.

Διακύμανση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης κατά την κύηση

Στις γυναίκες που είναι νορμοτασικές πριν την κύηση η αρτηριακή πίεση παραμένει στα επίπεδα προ της κύησης κατά το πρώτο τρίμηνο. Κατά το δεύτερο τρίμηνο που υπάρχει προϋπάρχουσα μείωση των περιφερικών αντιστάσεων η αρτηριακή πίεση μειώνεται περαιτέρω, ενώ λαμβάνει τις τιμές του πρώτου τριμήνου ξανά κατά το τρίτο τρίμηνο. Σε περίπτωση ανάπτυξης υπέρτασης της κύησης, τότε σε κάποια χρονική στιγμή διαφορετική για κάθε γυναίκα, αλλά πάντως μετά την 20^η εβδομάδα, αναπτύσσονται αυξημένες τιμές της αρτηριακής πίεσης^{2,11}.

Στις γυναίκες με προϋπάρχουσα της κύησης υπέρταση (χρόνια υπέρταση) ξανά στο πρώτο τρίμηνο οι τιμές της αρτηριακής πίεσης διατηρούνται στα ίδια επίπεδα με τις τιμές προ της κύησης. Κατά το δεύτερο τρίμηνο οι τιμές της αρτηριακής πίεσης υποχωρούν και σε ορισμένες γυναίκες η υποχώρηση είναι περισσότερο σημαντική σε σχέση με τις νορμοτασικές γυναίκες προ της κύησης. Ξανά μετά την 20^η εβδομάδα τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης επιστρέφουν στις τιμές του πρώτου τριμήνου ή περαιτέρω αυξάνονται^{2,11}.

Θα πρέπει να καταβάλλεται ιδιαίτερη κλινική πρόνοια ώστε η λαμβανόμενη αγωγή των γυναικών με χρόνια υπέρταση κύησης να προσαρμόζεται κατά το πρώτο τρίμηνο με τέτοιο τρόπο ώστε να μειώνεται η πιθανότητα σημαντικής καταβύθισης κατά το δεύτερο τρίμηνο με δυσμενείς επιδράσεις στο κύημα όπως η αυτόματη αποβολή λόγω σημαντικής πτώσης της αρτηριακής πίεσης.

Πρόβλεψη προεκλαμψίας

Στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης το 2023³, έχει επικαιροποιηθεί το παραδοσιακό μοντέλο πρόβλεψης της προεκλαμψίας με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά της εγκύου και ορισμένους παράγοντες που αφορούν στην κύηση. Το μοντέλο αυτό με μείζονες και ενδιάμεσες βαρύτητας παράγοντες κινδύνου μπορεί να προβλέψει την προεκλαμψία πριν τις 37 εβδομάδες με ευαισθησία της τάξης του 35%-40%². Το μοντέλο οφείλει να εφαρμόζεται προς το τέλος του πρώτου τριμήνου σε όλες τις γυναίκες με σκοπό την αρχική διαστρωμάτωση της κύησης σε υψηλού ή χαμηλότερου κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας. Πέραν αυτού του παραδοσιακού μοντέλου υπάρχει το μοντέλο FMF (Fetal Medicine Foundation model)¹² που εκτός των κλινικών χαρακτηριστικών της μητέρας, και των

χαρακτηριστικών της κύησης επιπλέον ενσωματώνει βιοχημικούς δείκτες και βιοφυσικές μετρήσεις του εμβρύου. Αυτό το μοντέλο αρχικά εφαρμόζεται στο τέλος του πρώτου τριμήνου και δύναται να επαναλαμβάνεται κατά τη διάρκεια της κύησης με σκοπό την αύξηση της προβλεπτικής αξίας στη διάγνωση της προεκλαμψίας². Η ευαισθησία στην πρόβλεψη της προεκλαμψίας πριν από τις 37 εβδομάδες από το FMF μοντέλο είναι της τάξης του 75%. Κανένα μοντέλο δεν μπορεί να προβλέψει την προεκλαμψία που αναπτύσσεται μετά την 37^η εβδομάδα. Υπάρχουν όμως δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η μέτρηση της πρωτεΐνης fms-like tyrosine kinase 1 από την 35^η μέχρι την 37^η εβδομάδα κύησης μπορεί να προβλέψει την προεκλαμψία που αναπτύσσεται από την 37^η μέχρι την 39^η εβδομάδα σε ποσοστό της τάξης του 80%¹³.

Πρόληψη προεκλαμψίας

Οι βασικοί πυλώνες πρόληψης της προεκλαμψίας είναι: 1) σωματική άσκηση με ενεργό βάδισμα τουλάχιστον 140 λεπτών εβδομαδιαίως από την αρχή της κύησης μέχρι τον τοκετό (μείωση προεκλαμψίας κατά 40%), 2) λήψη ασπιρίνης 160 mg πριν τη νυκτερινή κατάκλιση από την 11^η-16^η εβδομάδα που να συνεχίζει μέχρι το πέρας της 35^{ης} εβδομάδας σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη προεκλαμψίας (μείωση προεκλαμψίας κατά 60%), 3) συμπλήρωμα ασβεστίου σε γυναίκες με ανεπαρκή πρόσληψη από την 20^η εβδομάδα μέχρι τον τοκετό (μείωση προεκλαμψίας κατά 50%) και 4) επαγωγή τοκετού σε «ώριμες κυήσεις» κατά την 39^η εβδομάδα που μειώνει τον κίνδυνο της πολύ όψιμης προεκλαμψίας κατά 35%⁶. Να σημειωθεί ότι η ασπιρίνη που χορηγήθηκε στη μελέτη ASPRE σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη προεκλαμψίας μείωσε τον κίνδυνο της νόσου πριν την 37^η εβδομάδα, ενώ δεν κατάφερε να μειώσει τον κίνδυνο της προεκλαμψίας μετά την 37^η εβδομάδα¹⁴. Αυτό το εύρημα έχει 2 αναγνώσεις: 1) ότι η ασπιρίνη δεν προλαμβάνει την όψιμη προεκλαμψία ή 2) ότι προλαμβάνει την πρώιμη προεκλαμψία και έτσι μεταχρονολογεί μετά την 37^η εβδομάδα την ανάπτυξη προεκλαμψίας σε πολλές γυναίκες που θα εκδήλωναν τη νόσο νωρίτερα. Σε post-hoc ανάλυση της μελέτης ASPRE,¹⁵ έγινε σύγκριση των αιμοδυναμικών παραμέτρων μεταξύ των υψηλού κινδύνου γυναικών που έλαβαν μέρος στην τυχαιοποίηση (ασπιρίνη προς εικονικό φάρμακο) και των γυναικών χαμηλού κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας που δεν τυχαιοποιήθηκαν, δηλαδή αποκλείστηκαν κατά τη στρατολόγηση. Η μελέτη αυτή κατέδειξε ότι υπάρχουν προβληματικές

προσαρμογές της καρδιακής παροχής, του όγκου παλμού και των περιφερικών αντιστάσεων στις γυναίκες υψηλού κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας σε σχέση με τις γυναίκες χαμηλού κινδύνου όπου οι αιμοδυναμικές προσαρμογές ήταν επαρκείς. Άλλο επιπρόσθετο εύρημα αυτής της ανάλυσης της μελέτης ASPRE¹⁵ ήταν ότι οι γυναίκες υψηλού κινδύνου που τυχαιοποιήθηκαν στην ασπιρίνη είχαν τις ίδιες προβληματικές αιμοδυναμικές προσαρμογές σε σχέση με τις γυναίκες υψηλού κινδύνου που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο. Το εύρημα αυτό δείχνει ότι η ασπιρίνη δεν προστατεύει από ανάπτυξη προεκλαμψίας μέσω ομαλοποίησης των αιμοδυναμικών παραμέτρων κατά την κύηση, αλλά μάλλον μέσω της μείωσης φλεγμονωδών διεργασιών που υποβόσκουν σε υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη προεκλαμψίας γυναίκες. Ένα ερώτημα σχετικά με τη χορήγηση της ασπιρίνης είναι το γιατί πρέπει να χορηγείται το βράδυ πριν την κατάκλιση. Απάντηση στο ερώτημα αυτό έδωσε μια παλαιότερη μελέτη χρονοθεραπευτικής από την Ισπανία¹⁶, όπου η χορήγηση της ασπιρίνης κατά την κατάκλιση σε γυναίκες υψηλού κινδύνου ανάπτυξης προεκλαμψίας ήταν περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με τη χορήγησή της το πρωί ή το μεσημέρι.

Πρόβλεψη επιπλοκών προεκλαμψίας

Οι κύριες επιπλοκές της προεκλαμψίας στη μητέρα είναι η εκλαμψία, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η οξεία θρομβοεμβολική νόσος, οξεία νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και το οξύ πνευμονικό οίδημα². Υπάρχουν περιπτώσεις προεκλαμψίας πριν την 37^η εβδομάδα όπου για την αποφυγή της προωρότητας υπάρχει άγρυπνη παρακολούθηση της κύησης και δεν ελάγεται τοκετός. Στην περίπτωση αυτή υπάρχει το fullPIERS score¹⁷ το οποίο υπολογίζεται 2 φορές την εβδομάδα και στηρίζεται στην ηλικία της κύησης (ποια ακριβώς εβδομάδα και μέρα της εβδομάδας διανύει η κύηση), στον κορεσμό οξυγόνου της γυναίκας, στον αριθμό των αιμοπεταλίων, στα επίπεδα της κρεατινίνης και στα ηπατικά ένζυμα. Το μοντέλο αυτό προβλέπει τον κίνδυνο αρνητικών εκβάσεων της εγκύου με προεκλαμψία.

Διαχείριση της υπέρτασης

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ήπιας υπέρτασης κατά την κύηση οφείλει να αρχίζει σε επίπεδα >140/90 mmHg και να στοχεύει σε τιμές κοντά στο 130 mmHg για τη συστολική αρτηριακή πίεση και μεταξύ 80-85 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση^{2,3}. Ο ουδός και ο στόχος κατά τη διαχείριση

της υπέρτασης στην κύηση εν πολλοίς στηρίζεται στα αποτελέσματα των μελετών CHAP και CHIPS^{18,19}. Τα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται είναι η λαμπεταλόλη, η α-μεθύλ-ντόπα και η νιφεδιπίνη ή συνδυασμοί των παραπάνω δραστικών ουσιών. Αν και στις μελέτες CHAP και CHIPS^{18,19} γίνονταν τιτλοποίηση της μονοθεραπείας και κατόπιν συνδυαστική θεραπεία, εντούτοις στην καθημερινή κλινική πράξη πολλές φορές επιλέγουμε τον συνδυασμό για την καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Στη σοβαρή υπέρταση της κύησης² η γυναίκα θα πρέπει να εισάγεται στην κλινική για τον αποκλεισμό προεκλαμψίας και την ενδεχόμενη χορήγηση ενδοφλέβιων φαρμάκων εφόσον η σοβαρή υπέρταση δεν ελέγχεται με τα εκ του στόματος φάρμακα. Ο αρχικός στόχος στη σοβαρή υπέρταση είναι η μείωση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα κοντά στο 140/90 mmHg και θα πρέπει να αποφεύγεται η επιθετική κατακρήμνιση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Σε περίπτωση που η σοβαρή υπέρταση δεν αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά με τα εκ του στόματος φάρμακα ή σε περίπτωση προεκλαμψίας ή επιπλοκών της προεκλαμψίας τότε ενδοφλέβια αντιυπερτασικά φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται. Αποτελεσματικοί ενδοφλέβιοι παράγοντες είναι η λαμπεταλόλη ή η υδραλαζίνη. Σε περίπτωση προεκλαμψίας το θειικό μαγνήσιο θα πρέπει να χορηγείται για την πρόληψη των επιπλοκών της προεκλαμψίας. Η απόφαση για επείγουσα διενέργεια τοκετού εξαρτάται από 1) τη μη ελεγχόμενη σοβαρή υπέρταση, 2) τον πολύ υψηλό κίνδυνο επιπλοκών προεκλαμψίας, 3) το επίπεδο ωριμότητας του εμβρύου και 4) από την ύπαρξη σημείων ή συμπτωμάτων επιπλοκών προεκλαμψίας².

Κίνδυνος προεκλαμψίας σε επόμενη κύηση

Οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση έχουν κατά 16% αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προεκλαμψίας στην επόμενη κύηση, ενώ αν η προηγούμενη προεκλαμψία ήταν πολύ πρώιμη (<34^η εβδομάδα) τότε ο κίνδυνος αυτός φτάνει στο 40%²⁰.

Συμπεράσματα

Οι υπερτασικές διαταραχές κατά την κύηση έχουν διαφορετική παθοφυσιολογία από τις υπερτασικές διαταραχές εκτός της κύησης. Η αντιμετώπιση των υπερτασικών διαταραχών στην κύηση οφείλει να γίνεται από ιατρούς με ιδιαίτερη εμπειρία πάντα σε άμεση συνεργασία με τον μαιευτήρα που παρακολουθεί την εγκύο γυναίκα.

SUMMARY

I. Oikonomopoulou, V. Antoniadou, E. Michalaki, R. Paparidou, A. Zografou, I. Vasiliadis, C. Platanias, O. Kourti, G. Lachanas, E. Sanidas, D. Papadopoulos, C. Thomopoulos

Hypertensive disorders in pregnancy: Practical aspects

Arterial Hypertension 2025; 34: 134-139.

Hypertensive disorders in pregnancy remain the leading cause of adverse maternal, fetal, and neonatal outcomes. Epidemiological factors, comorbidities, assisted reproductive techniques, placental disorders, and genetic predisposition determine the severity of the disease. The pathophysiological basis and clinical presentation of hypertensive disorders of pregnancy are multidimensional. The lack of well-designed clinical trials in the field explains the lack of consensus on managing the disease among relevant international societies. Thus, the routine clinical management of hypertensive disorders of pregnancy is largely empirical. The present review aims to utilize the current data on the management of hypertensive disorders of pregnancy and to clarify controversial issues in this field.

Key-words: pregnancy, hypertensive disorders in pregnancy, preeclampsia

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Villar J, Carroli G, Wojdyla D, et al.; World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 921-31.
- 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: 1109-132.
- 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.
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 291-310.
- Magee LA, Singer J, Lee T, et al; CHIPS Study Group. The impact of pre-eclampsia definitions on the identification of adverse outcome risk in hypertensive pregnancy – analyses from the CHIPS trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study). *BJOG* 2021; 128: 1373-82.
- Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med* 2022; 386(19): 1817-32.
- <https://www.stridebp.org/bp-monitors/> [Accessed March 9th 2025].
- Tucker KL, Mort S, Yu LM, et al; BUMP Investigators. Effect of Self-monitoring of Blood Pressure on Diagnosis of Hypertension During Higher-Risk Pregnancy: The BUMP 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327: 1656-65.
- Chappell LC, Tucker KL, Galal U, et al; BUMP 2 Investigators. Effect of Self-monitoring of Blood Pressure on Blood Pressure Control in Pregnant Individuals With Chronic or Gestational Hypertension: The BUMP 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327: 1666-78.
- Kitt J, Fox R, Frost A, et al. Long-Term Blood Pressure Control After Hypertensive Pregnancy Following Physician-Optimized Self-Management: The POP-HT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330: 1991-9.
- Benedetto C, Zonca M, Marozio L, et al. Blood pressure patterns in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 503-10.
- <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>. Accessed May 13th 2025.
- Döbert M, Wright A, Varouxaki AN, et al. STATIN trial: predictive performance of competing-risks model in screening for pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 59: 69-75.
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017 Aug 17; 377(7): 613-22.
- Ling HZ, Jara PG, Bisquera A, et al. Maternal cardiac function in women at high risk for pre-eclampsia treated with 150 mg aspirin or placebo: an observational study. *BJOG* 2020; 127(8): 1018-25.
- Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013; 30: 260-79.
- <https://pre-empt.obgyn.ubc.ca/home-page/past-projects/fullpiers/> [Accessed May 15th 2025].
- Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med* 2022 May 12; 386(19): 1781-92.
- Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015 Jan 29; 372(5): 407-417.
- van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 624.e1-17.



* Η καταγραφή της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι έναντι των μετρήσεων στη μονάδα αιμοκάθαρσης για τη διάγνωση της υπέρτασης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς

A. Καρλιγκιώτης¹
Π.Ι. Γεωργιανός¹
Κ. Λεωνίδου¹
A. Κόλλιας²
Ι. Κοντογιώργος¹

B. Βάιος¹
Η.Β. Μπαλάσκας¹
Π.Ε. Ζεμπεκάκης¹
Γ.Σ. Στεργίου²
Β. Λιακόπουλος¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο: Η βέλτιστη μέθοδος για τη διάγνωση της υπέρτασης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Χρησιμοποιώντας τη 44ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) (ABPM) ως πρότυπο αναφοράς, αξιολογήσαμε τη διαγνωστική ακρίβεια των μετρήσεων της ΑΠ στο σπίτι (HBPM) σε σύγκριση με τις μετρήσεις ρουτίνας της ΑΠ πριν και μετά τη συνεδρία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Υλικό-Μέθοδος: Σε διάστημα 2 εβδομάδων, χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες μέθοδοι για την αξιολόγηση της υπέρτασης: (i) ο μέσος όρος των μετρήσεων ΑΠ ρουτίνας πριν και μετά την αιμοκάθαρση σε 6 διαδοχικές συνεδρίες, (ii) HBPM για 7 ημέρες (διπλές πρωινές και βραδινές μετρήσεις, Microlife WatchBP Home N), (iii) 44ωρη ABPM (διαστήματα 20 λεπτών σε ολόκληρο το μεσοδιαλυτικό διάστημα, Microlife WatchBP03).

Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμμετείχαν 70 ασθενείς (μέση ηλικία: 65,3 ± 13,2 έτη, υπέρτασικοί υπό αγωγή: 87,1 %, 44ωρη περιπατητική συστολική/διαστολική ΑΠ: 120,6 ± 15,2/66,3 ± 10,1 mmHg). Ο μέσος όρος (τυπική απόκλιση) των διαφορών μεταξύ της περιπατητικής συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) κατά τη διάρκεια της ημέρας και της ΣΑΠ πριν από την αιμοκάθαρση ήταν -11,4 (13,4) mmHg, της ΣΑΠ μετά την αιμοκάθαρση -4,0 (15,1) mmHg και της μέσης ΣΑΠ στο σπίτι -8,6 (10,7) mmHg. Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC (AUC) για τη διάγνωση μιας περιπατητικής ημερήσιας ΣΑΠ ≥135 mmHg ήταν υψηλότερο για τη ΣΑΠ στο σπίτι [AUC: 0,934, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,871-0,996] σε σχέση με τη ΣΑΠ πριν (AUC: 0,778; 95% CI: 0,643-0,913) και τη ΣΑΠ μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης (AUC: 0,766; 95% CI: 0,623-0,909) (P = 0,02 για αμφότερες τις συγκρίσεις). Η ΣΑΠ στο σπίτι στο όριο των 141,0 mmHg παρείχε τον καλύτερο συνδυασμό ευαισθησίας (85,7%) και ειδικότητας (92,9%) στη διάγνωση της υπέρτασης.

Συμπέρασμα: Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η HBPM για 1 εβδομάδα παρέχει υψηλότερη ακρίβεια σε σύγκριση με τις μετρήσεις ΑΠ ρουτίνας που λαμβάνονται πριν και μετά τη συνεδρία στη διάγνωση της υπέρτασης, όπως αυτή τεκμηριώνεται με τη μέθοδο της 44ωρης ABPM.

Λέξεις-κλειδιά: περιπατητική παρακολούθηση της ΑΠ, διάγνωση, αιμοκάθαρση, υπέρταση, παρακολούθηση της ΑΠ στο σπίτι

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση, Β' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

² Κέντρο Υπέρτασης STRIDE 7, Γ' Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτης Ι. Γεωργιανός, MD, PhD • Β' Νεφρολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ • Στ. Κυριακίδη 1, Θεσσαλονίκη • Τ.Κ. 54636 • Τηλ./Φαξ: 2310994695 • E-mail: pangeorgi@yahoo.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βέλτιστη μέθοδος για την αξιολόγηση της υπέρτασης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα^{1,2}. Οι μετρήσεις ρουτίνας της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) που λαμβάνονται λίγο πριν ή μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης εξακολουθούν να αποτελούν τη βάση για τη διάγνωση της υπέρτασης, κυρίως επειδή αυτά τα δεδομένα ΑΠ καταγράφονται με συστηματικό τρόπο και είναι εύκολα διαθέσιμα στον νεφρολόγο επί κλίνης. Ωστόσο, αρκετές μελέτες και μια προηγούμενη μεταανάλυση έχουν καταδείξει μια ασθενή συσχέτιση μεταξύ της ΑΠ πριν ή μετά την αιμοκάθαρση και της μέσης μεσοδιαλυτικής ΑΠ, η οποία εκτιμάται με τη μέθοδο της 44ωρης περιπατητικής καταγραφής (ABPM)^{3,4}.

Η ABPM σε ένα 44ωρο μεσοδιαλυτικό διάστημα συνιστάται ως η μέθοδος αναφοράς για την αξιολόγηση της υπέρτασης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση⁵. Ο μέσος όρος αυτού του μεγάλου αριθμού μετρήσεων της ΑΠ είναι έγκυρος⁶, έχει επαναληψιμότητα⁷ και υπερτερεί έναντι της ΑΠ στη μονάδα αιμοκάθαρσης για την κατάδειξη της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας⁸ και για την πρόβλεψη του μακροπρόθεσμου κινδύνου θνητότητας από κάθε αιτία⁹. Ωστόσο, η εφαρμογή της ABPM στην καθημερινή κλινική πρακτική μπορεί να μην είναι εφικτή για διάφορους λόγους, όπως η χαμηλή διαθεσιμότητα αυτής της τεχνικής, το πρόσθετο κόστος, καθώς και η επιβάρυνση και η μη συμμόρφωση των ασθενών σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις⁵.

Μια εναλλακτική μέθοδος για τη βελτίωση της διάγνωσης της υπέρτασης είναι η εκπαίδευση των ασθενών ώστε να μετράνε μόνοι τους την ΑΠ υπό πρότυπες συνθήκες στο σπίτι για μερικές ημέρες χρησιμοποιώντας μια αξιόπιστη αυτόματη συσκευή^{1,2}. Η παρακολούθηση της ΑΠ στο σπίτι (HBPM) είναι μια καθιερωμένη τεχνική που συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση της υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό¹⁰. Ωστόσο, υπάρχουν εκφράσεις ανησυχίας ότι, παρόμοια με τη μεσοδιαλυτική ABPM, η ευρεία υιοθέτηση της HBPM για τη διάγνωση και τη μακροπρόθεσμη διαχείριση της υπέρτασης στους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς μπορεί να μην είναι εύκολα εφαρμόσιμη¹¹. Το πιο σημαντικό είναι ότι τα στοιχεία που υποστηρίζουν τη διαγνωστική ακρίβεια και την προγνωστική αξία της καταγραφής της ΑΠ στο σπίτι σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση περιορίζονται σε μικρό αριθμό προηγούμενων μελετών¹²⁻¹⁵. Αρκετές από αυτές τις μελέτες χρησιμοποίησαν συντομευμένα σχήματα HBPM, τα οποία δεν είναι σύμφωνα με αυτό που οι τρέχου-

σες κατευθυντήριες οδηγίες ορίζουν ως τον ελάχιστο αριθμό απαιτούμενων μετρήσεων ΑΠ για έγκυρη HBPM^{11,16,17}.

Σε αυτή τη βάση, η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο να παράσχει μια σύγκριση μεταξύ των μετρήσεων ρουτίνας της ΑΠ στη μονάδα αιμοκάθαρσης σε διάστημα 2 εβδομάδων και της μέσης ΑΠ στο σπίτι με μετρήσεις για 1 εβδομάδα για τη διάγνωση της υπέρτασης, όπως αυτή επιβεβαιώνεται από τη μέθοδο της μεσοδιαλυτικής ABPM, σε μια ομάδα 70 ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός μελέτης

Η μελέτη μας περιέλαβε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ) που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση τρεις φορές την εβδομάδα σε 2 κέντρα της Θεσσαλονίκης (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ και Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Θεραπευτική»). Οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης: (i) ηλικία 18 ετών και άνω, (ii) θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας με αιμοκάθαρση 3 φορές την εβδομάδα για τουλάχιστον 3 μήνες, (iii) προθυμία να ακολουθήσουν τις διαδικασίες του πρωτοκόλλου μετά την παροχή υπογεγραμμένης συγκατάθεσης. Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν τα παρακάτω: (i) ασθενείς με χρόνια κολπική μαρμαρυγή, ii) ασθενείς με φίστουλα ή μόνιμο στο αντίθετο χέρι από εκείνο που χρησιμοποιείται σήμερα ως αγγειακή προσπέλαση για την αιμοκάθαρση, iii) ασθενείς με αλλαγές στη συνταγογράφηση της αιμοκάθαρσης ή αναπροσαρμογή του ξηρού βάρους και της αντιυπερτασικής αγωγής κατά τη διάρκεια των τελευταίων 2 εβδομάδων, (iv) ασθενείς με ενεργό λοίμωξη ή αιμορραγικές επιπλοκές, v) ασθενείς με νοσηλεία για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξεία συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τον προηγούμενο μήνα, vi) ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος (BMI) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$. Η παρουσία ή απουσία γνωστού ιστορικού υπέρτασης δεν αποτέλεσε κριτήριο για την επιλογή και στρατολόγηση των ασθενών στην παρούσα μελέτη.

Οι διαδικασίες του πρωτοκόλλου της μελέτης πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και τις τελευταίες τροποποιήσεις της. Από όλους τους ασθενείς ελήφθη υπογεγραμμένη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση πριν από την ένταξή τους στη μελέτη. Το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε έγκριση από την επιτροπή δεοντολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Πρωτόκολλο μελέτης

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, η κύρια αιτία της ΧΝΝΤΣ, οι καρδιαγγειακές συννοσηρότητες, το συνταγογραφημένο σχήμα αιμοκάθαρσης και η αντι-υπερτασική αγωγή που ελάμβαναν οι ασθενείς καταγράφηκαν σε ειδικά κατασκευασμένα έντυπα συλλογής δεδομένων. Οι διαδικασίες του πρωτοκόλλου περιελάμβαναν τυποποιημένες ανθρωπομετρικές μετρήσεις, πλήρη κλινική εξέταση και αιμοληψία για την αξιολόγηση αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων ρουτίνας πριν από τη συνεδρία αιμοκάθαρσης στο μέσον της εβδομάδας. Στη συνέχεια, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση της ΑΠ σε διάστημα 2 εβδομάδων με τις ακόλουθες μεθόδους: (i) προοπτική καταγραφή της ΑΠ ρουτίνας που λαμβάνεται από το νοσηλευτικό προσωπικό πριν και μετά την αιμοκάθαρση σε 6 διαδοχικές συνεδρίες αιμοκάθαρσης, (ii) HBPM για 1 εβδομάδα, (iii) ABPM για ένα ολόκληρο 44ωρο το μεσοδιαλυτικό διάστημα. Όλες οι μετρήσεις της ΑΠ ελήφθησαν από τον ίδιο βραχίονα που δεν έφερε αγγειακή προσπέλαση. Η παρακολούθηση της ΑΠ στο διάστημα εκτός αιμοκάθαρσης (HBPM-ABPM ή το αντίστροφο) πραγματοποιήθηκε με τυχαία σειρά, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα των συσκευών και την προτίμηση του ασθενούς.

Μεσοδιαλυτική ABPM

Η ABPM διενεργήθηκε με τη χρήση επικυρωμένης ταλαντωσιμετρικής συσκευής βραχίονα (Microlife WatchBPO3, Microlife)¹⁸. Οι μετρήσεις άρχισαν αμέσως μετά την ολοκλήρωση της ενδιάμεσης συνεδρίας αιμοκάθαρσης της εβδομάδας και τερματίστηκαν αμέσως πριν από την επόμενη συνεδρία. Η συσκευή ήταν προγραμματισμένη να καταγράφει την ΑΠ ανά 20 λεπτά και οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες να παραμένουν ακίνητοι με το αντιβράχιο τεντωμένο κατά τη διάρκεια κάθε καταγραφής της ΑΠ. Η ABPM θεωρήθηκε ακριβής, εάν τουλάχιστον το 70% των προγραμματισμένων καταγραφών ήταν έγκυρες, με ≤ 2 μη συνεχόμενες ώρες ημέρας (07:00-23:00) με < 2 έγκυρες μετρήσεις και ≤ 1 νυχτερινή ώρα (23:00-07:00) χωρίς έγκυρη μέτρηση¹⁹. Οι ασθενείς με ελλιπή δεδομένα κλήθηκαν να επαναλάβουν την ABPM κατά τη διάρκεια της επόμενης εβδομάδας. Η περιπατητική ΑΠ υπολογίστηκε κατά μέσο όρο σε όλη τη διάρκεια του 44ωρου μεσοδιαλυτικού διαστήματος, καθώς και ξεχωριστά για τις περιόδους της ημέρας και της νύχτας. Για τους σκοπούς της παρούσας ανάλυσης, μια μέση περιπατητική ημερήσια ΑΠ $\geq 135/85$ mmHg και μια μέση

περιπατητική νυχτερινή ΑΠ $\geq 120/70$ mmHg θεωρήθηκαν ως διαγνωστικές για την υπέρταση¹⁹.

HBPM

Η ΑΠ στο σπίτι καταγράφηκε με τη χρήση επικυρωμένης ταλαντωσιμετρικής συσκευής βραχίονα (Microlife WatchBP Home N, Microlife)^{20,21}. Στους ασθενείς δόθηκαν οδηγίες για τη χρήση αυτής της συσκευής και τους ζητήθηκε να μην μοιράζονται τη συσκευή με άλλους. Το πρωτόκολλο HBPM περιελάμβανε διπλές πρωινές και βραδινές μετρήσεις της ΑΠ που λαμβάνονταν μετά από 5λεπτη ανάπαυση σε καθιστή θέση και με διάστημα 1 λεπτού μεταξύ των μετρήσεων¹⁰. Επιλέχθηκε το κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας σύμφωνα με την περίμετρο του βραχίονα των συμμετεχόντων (χρησιμοποιήθηκαν 2 περιχειρίδες, μεσαίου και μεγάλου μεγέθους). Όλα τα δεδομένα καταγράφηκαν στη μνήμη της συσκευής. Όλες οι έγκυρες καταγραφές αξιολογήθηκαν στον υπολογισμό της μέσης εβδομαδιαίας ΑΠ στο σπίτι για κάθε ασθενή. Οι ασθενείς που παρείχαν < 8 έγκυρες μετρήσεις ΑΠ αποκλείστηκαν από την ανάλυση.

ΑΠ ρουτίνας στη μονάδα αιμοκάθαρσης

Οι μετρήσεις της ΑΠ που έγιναν από το προσωπικό της μονάδας αιμοκάθαρσης λίγο πριν και λίγο μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης συλλέχθηκαν προοπτικά σε 6 διαδοχικές συνεδρίες. Σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική, οι μετρήσεις αυτές ελήφθησαν με τη χρήση αυτόματων (όχι απαραίτητα επικυρωμένων) συσκευών και χωρίς τον προσδιορισμό περιόδου ανάπαυσης 5 λεπτών σε καθιστή θέση ή οποιαδήποτε άλλη πρότυπη μεθοδολογία μέτρησης της ΑΠ. Ως εκ τούτου, για κάθε ασθενή, 6 μετρήσεις της ΑΠ πριν και 6 μετρήσεις της ΑΠ μετά την αιμοκάθαρση αξιολογήθηκαν για τον υπολογισμό του μέσου όρου, ώστε να προκύψει η ΑΠ ρουτίνας στη μονάδα αιμοκάθαρσης.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος IBM SPSS Statistics (έκδοση 23.0. IBM Corp, Armonk, New York, USA). Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση (mean $\pm$ SD) ή διάμεσος (εύρος), σύμφωνα με την κανονικότητα της κατανομής κάθε μεταβλητής. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες συχνότητες και ποσοστά. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της ΑΠ πριν την αιμοκάθαρση, μετά την αιμοκάθαρση και της ΑΠ στο σπίτι στη διάγνωση της υπέρτασης

αξιολογήθηκε με τη χρήση μη παραμετρικών καμπυλών ROC. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC (AUC) για κάθε τεχνική παρακολούθησης της ΑΠ παρουσιάζεται με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI). Πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις των καμπυλών ROC για να διερευνηθεί η σημασία της διαφοράς στα AUC μεταξύ των μεθόδων μέτρησης της ΑΠ. Τα βέλτιστα όρια ΑΠ για τη διάγνωση της υπέρτασης προσδιορίστηκαν με τη χρήση του δείκτη Youden²². Ο δείκτης Youden αντιπροσωπεύει ένα μέτρο της συνολικής διαγνωστικής ακρίβειας μιας τεχνικής και υπολογίστηκε ως ευαισθησία + ειδικότητα - 1²². Η συμφωνία μεταξύ της ΑΠ στη μονάδα αιμοκάθαρσης και της περιπατητικής ημερήσιας ΑΠ ή μεταξύ της ΑΠ στο σπίτι και της περιπατητικής ημερήσιας ΑΠ αξιολογήθηκε με ανάλυση Bland-Altman²³. Παρέχουμε τη μέση διαφορά μεταξύ της δοκιμαστικής και της πρότυπης μεθόδου αναφοράς μαζί με το αντίστοιχο 95% CI για τη διαφορά. Υπολογίστηκαν επίσης τα 95% όρια συμφωνίας μεταξύ των μετρήσεων της ΑΠ. Οι τιμές πιθανότητας $P < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 150 διαδοχικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που αξιολογήθηκαν ως προς την επιλεξιμότητά τους, 45 ασθενείς δεν πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού της μελέτης και 16 ασθενείς δεν ενδιαφέρθηκαν να συμμετάσχουν στις διαδικασίες του πρωτοκόλλου. Από τους 89 ασθενείς που έδωσαν συγκατάθεση μετά από ενημέρωση, 4 ασθενείς παρείχαν <8 έγκυρες μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι και άλλοι 15 ασθενείς είτε αρνήθηκαν είτε είχαν μη έγκυρη ABPM. Συνεπώς, στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 70 ασθενείς με πλήρη δεδομένα για όλες τις τεχνικές μέτρησης της ΑΠ.

Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 1**, ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 45 άνδρες (64,3%) και 25 γυναίκες (35,7%) ασθενείς με μέση ηλικία $65,3 \pm 13,2$ έτη και μέση διάρκεια από την ένταξη σε αιμοκάθαρση 15 μήνες (εύρος: 3-117). Όπως αναμενόταν, η διαβητική νεφροπάθεια ήταν η συχνότερη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας. Οι καρδιαγγειακές συννοσηρότητες ήταν επίσης ιδιαίτερα συχνές στην ομάδα της μελέτης. Τα μέσα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης ($11,6 \pm 0,8$ g/dl), της ουρίας ($135,8 \pm 23,8$ mg/dl), της κρεατινίνης ($7,3 \pm 2,5$ mg/dl) και της αλβουμίνης ορού ($4,2 \pm 0,4$ g/dl) πριν από την αιμοκάθαρση αντικατοπτρίζουν έναν τυπικό πληθυσμό σταθερών ασθενών με ΧΝΝΤΣ που υποβάλλονται

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης.

Παράμετρος	Τιμή
N	70
Ηλικία (έτη)	$65,3 \pm 13,2$
Φύλο (n, %)	
Άνδρες	45 (64,3%)
Γυναίκες	25 (35,7%)
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	$25,5 \pm 4,1$
Χρόνος από την ένταξη σε αιμοκάθαρση (μήνες)	15 (3, 117)
Κύρια αιτία ΧΝΝ τελικού σταδίου (n, %)	
Διαβητική νεφροπάθεια	17 (24,3%)
Υπερτασική νεφροσκλήρυνση	8 (11,4%)
Χρόνια σπειραματονεφρίτιδα	13 (18,6%)
Άλλη	10 (14,3%)
Άγνωστη	22 (31,4%)
Ενεργοί καπνιστές (n, %)	16 (22,9%)
Συνυπάρχουσες παθήσεις (n, %)	
Σακχαρώδης διαβήτης	34 (48,6%)
Στεφανιαία νόσος	22 (31,4%)
Καρδιακή ανεπάρκεια	12 (17,1%)
Δυσλιπιδαιμία	44 (62,9%)
Βασικές εργαστηριακές παράμετροι	
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	$11,6 \pm 0,8$
Ουρία ορού (mg/dl)	$135,8 \pm 23,8$
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	$7,3 \pm 2,5$
Αλβουμίνη ορού (g/dl)	$4,2 \pm 0,4$
Συντομογραφίες: ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος	

σε αιμοκάθαρση τρεις φορές την εβδομάδα. Η μέση τιμή για τις μετρήσεις ΑΠ στη μονάδα αιμοκάθαρσης, η μέση εβδομαδιαία τιμή για την ΑΠ στο σπίτι και για την 44ωρη περιπατητική ΑΠ παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**. Η πλειονότητα των ασθενών (61/70, 87,1%) ελάμβανε αντιυπερτασική αγωγή με $1,5 \pm 0,6$ φάρμακα ημερησίως κατά μέσο όρο. Οι β-αποκλειστές (65,7%) και οι διυδροπυριδινικοί ανταγωνιστές ασβεστίου ήταν οι πιο συχνά χορηγούμενες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Όσον αφορά τους φαινότυπους της υπέρτασης, 54/70 ασθενείς (77,1%) ήταν είτε νορμοτασικοί είτε είχαν επαρκώς ελεγχόμενη περιπατητική ημερήσια ΑΠ, 12/70 ασθενείς (17,1%) είχαν μεμονωμένη συστολική υπέρταση, 2/70 ασθενείς (2,9%) είχαν συνδυασμένη συστολική και διαστολική υπέρταση, ενώ οι υπόλοιποι 2/70 ασθενείς (2,9%) είχαν μεμονωμένη διαστολική υπέρταση. Καθώς η συστολική

Πίνακας 2. Μετρήσεις αρτηριακής πίεσης και η αντι-υπερτασική θεραπεία των ασθενών της μελέτης.

Παράμετρος	Τιμή
N	70
ΑΠ ρουτίνας πριν την αιμοκάθαρση (mmHg)	
Συστολική	134,2 ± 14,2
Διαστολική	76,6 ± 9,2
ΑΠ ρουτίνας μετά την αιμοκάθαρση (mmHg)	
Συστολική	126,7 ± 15,8
Διαστολική	75,8 ± 10,3
ΑΠ στο σπίτι για 1 εβδομάδα (mmHg)	
Συστολική	131,7 ± 14,1
Διαστολική	72,7 ± 10,0
44ωρη περιπατητική ΑΠ (mmHg)	
Συστολική	120,6 ± 15,2
Διαστολική	66,3 ± 10,1
Περιπατητική ημερήσια ΑΠ (mmHg)	
Συστολική	122,8 ± 15,0
Διαστολική	68,7 ± 10,5
Περιπατητική νυχτερινή ΑΠ (mmHg)	
Συστολική	117,2 ± 16,5
Διαστολική	63,4 ± 10,2
Ασθενείς υπό αντιυπερτασική θεραπεία (n, %)	61 (87,1%)
Αριθμός αντιυπερτασικών στον ασθενείς υπό θεραπεία	1,5 ± 0,6
Κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων (n, %)	
β-αποκλειστές	46 (65,7%)
Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου	26 (37,1%)
αΜΕΑ/ΑΥΑ	5 (7,1%)
α-αποκλειστές	4 (5,7%)
Κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά	4 (5,7%)

Συντομογραφίες: ΑΠ: αρτηριακή πίεση, αΜΕΑ: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ΑΥΑ: αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης

υπέρταση ήταν ο κυρίαρχος φαινότυπος της ΑΠ, μόνο οι μετρήσεις της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) ελήφθησαν υπόψη στις επακόλουθες αναλύσεις της διαγνωστικής ακρίβειας και της συμφωνίας.

Ο **Πίνακας 3** παρουσιάζει τη μέση διαφορά και την SD της διαφοράς μεταξύ των τεχνικών μέτρησης της ΑΠ. Η ΣΑΠ ρουτίνας πριν από την αιμοκάθαρση παρείχε τη μεγαλύτερη υπερεκτίμηση της περιπατητικής ημερήσιας ΣΑΠ (μέση διαφορά: 11,4 mmHg, 95% CI: 8,4-14,6). Όπως αναμενόταν, η ΣΑΠ ρουτίνας μετά την αιμοκάθαρση παρείχε τη χαμηλότερη υπερεκτίμηση της περιπατητικής ημερήσιας ΣΑΠ (μέση διαφορά: 4,0 mmHg, 95% CI: 0,4-7,6). Η μέση εβδομαδιαία ΣΑΠ στο σπίτι υπερεκτίμησε την περιπατητική ημερήσια ΣΑΠ κατά 8,6 mmHg (95% CI: 6,1-11,2). Η SD της διαφοράς ήταν υψηλότερη για τη ΣΑΠ ρουτίνας μετά την αιμοκάθαρση και χαμηλότερη για τη μέση εβδομαδιαία ΣΑΠ στο σπίτι. Οι μέσες διαφορές και τα 95% όρια συμφωνίας μεταξύ των μετρήσεων της ΑΠ απεικονίζονται γραφικά με τη χρήση διαγραμμάτων Bland-Altman (**Εικόνα 1**).

Στην ανάλυση ROC, το AUC για την ανίχνευση μέσης περιπατητικής ημερήσιας ΣΑΠ ≥ 135 mmHg ήταν 0,934 (95% CI: 0,871-0,996) για τη ΣΑΠ στο σπίτι, 0,778 (95% CI: 0,643-0,913) για τη ΣΑΠ ρουτίνας πριν από την αιμοκάθαρση και 0,766 (95% CI: 0,623-0,909) για τη ΣΑΠ ρουτίνας μετά την αιμοκάθαρση (**Εικόνα 2**). Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις των καμπυλών ROC δείχνουν ότι το AUC για τη μέση εβδομαδιαία ΣΑΠ στο σπίτι ήταν σημαντικά υψηλότερο από τα AUC για τη ΣΑΠ ρουτίνας προ αιμοκάθαρσης και τη ΣΑΠ ρουτίνας μετά την αιμοκάθαρση ($P = 0,02$ για αμφότερες τις συγκρίσεις). Τα AUCs για τη ΣΑΠ ρουτίνας προ και μετά αιμοκάθαρση δεν διέφεραν σημαντικά ($P = 0,86$).

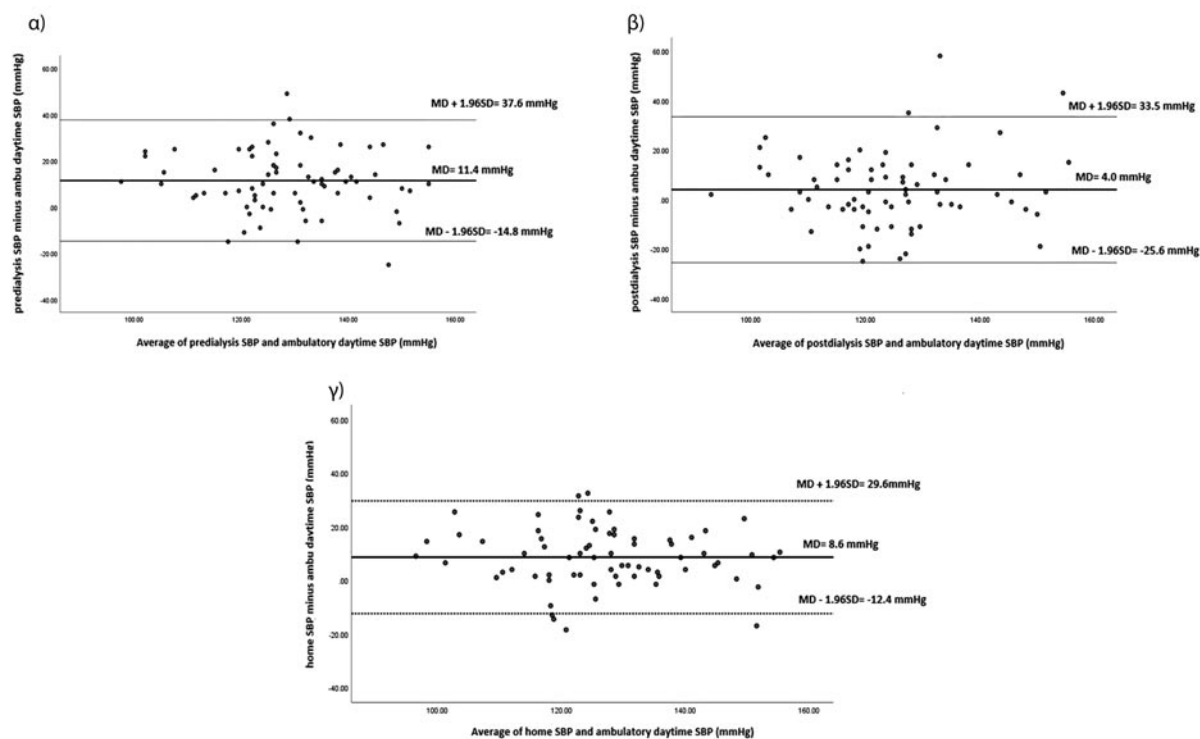
Πίνακας 3. Συμφωνία των μετρήσεων αρτηριακής πίεσης πριν την αιμοκάθαρση, μετά την αιμοκάθαρση και των μετρήσεων στο σπίτι με την περιπατητική ημερήσια αρτηριακή πίεση.

Μέθοδος μέτρησης της ΑΠ	Σφάλμα (95%CI)	SDD	95% όρια ομοφωνίας
*Συστολική ΑΠ πριν από την αιμοκάθαρση έναντι περιπατητικής ημερήσιας συστολικής ΑΠ	11,4 (8,4-14,6)	13,4	-14,8 έως 37,6
*Συστολική ΑΠ μετά από την αιμοκάθαρση έναντι περιπατητικής ημερήσιας συστολικής ΑΠ	4,0 (0,4-7,6)	15,1	-25,6 έως 33,5
**Συστολική ΑΠ στο σπίτι έναντι περιπατητικής ημερήσιας συστολικής ΑΠ	8,6 (6,1-11,2)	10,7	-12,4 έως 29,6

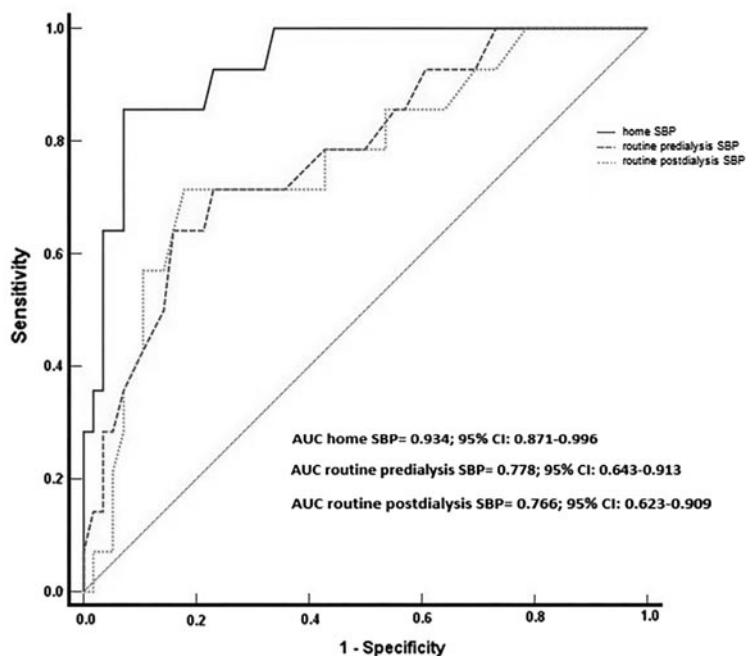
Συντομογραφίες: ΑΠ: αρτηριακή πίεση, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, SDD: τυπική απόκλιση της διαφοράς

*Ο μέσος όρος από 6 διαδοχικές συνεδρίες αιμοκάθαρσης σε διάστημα 2 εβδομάδων

** Ο μέσος όρος των μετρήσεων που κατέγραψαν οι ασθενείς για 1 εβδομάδα



Εικόνα 1. Ανάλυση Bland-Altman για α) τη συστολική ΑΠ πριν την αιμοκάθαρση, β) τη συστολική ΑΠ μετά την αιμοκάθαρση, γ) τη συστολική ΑΠ στο σπίτι σε σύγκριση με την περιπατητική ημερήσια συστολική ΑΠ.



Εικόνα 2. Καμπύλες ROC για τη συστολική ΑΠ πριν την αιμοκάθαρση, τη συστολική ΑΠ μετά την αιμοκάθαρση και τη συστολική ΑΠ στο σπίτι στη διάγνωση μιας μέσης περιπατητικής ημερήσιας συστολικής ΑΠ $\geq 135,0$ Hg.

Πίνακας 4. Όρια για τη συστολική ΑΠ πριν την αιμοκάθαρση, μετά την αιμοκάθαρση και για τη συστολική ΑΠ στο σπίτι για τη διάγνωση μιας περιπατητικής ημερήσιας συστολικής ΑΠ ≥ 135 mmHg.

Παράμετρος	*Συστολική ΑΠ πριν την αιμοκάθαρση	*Συστολική ΑΠ μετά την αιμοκάθαρση	**Συστολική ΑΠ στο σπίτι
*Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC (95% CI)	0,778 (0,643-0,913)	0,766 (0,623-0,909)	0,934 (0,871-0,996)
Δείκτης Youden	0,482	0,536	0,786
Διαγνωστικό όριο για τη συστολική ΑΠ (mmHg)	145,5	133,5	141,0
Ευαισθησία (%)	64,0	71,0	85,7
Ειδικότητα (%)	84,0	82,0	92,9

Συνομογραφίες: ΑΠ: αρτηριακή πίεση, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ROC: receiver-operating-characteristic
 *Ο μέσος όρος των μετρήσεων από 6 διαδοχικές συνεδρίες αιμοκάθαρσης σε διάστημα 2 εβδομάδων
 ** Ο μέσος όρος των μετρήσεων που κατέγραψαν οι ασθενείς στο σπίτι για 1 εβδομάδα

Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 4**, το βέλτιστο όριο για τη διάγνωση της συστολικής περιπατητικής υπέρτασης ήταν 145,5 mmHg για τη ΣΑΠ ρουτίνας πριν από την αιμοκάθαρση που παρείχε ευαισθησία 64% και ειδικότητα 84% με δείκτη Youden 0,482. Το βέλτιστο όριο για τη ΣΑΠ ρουτίνας μετά την αιμοκάθαρση ήταν 133,5 mmHg, το οποίο παρείχε ευαισθησία 71% και ειδικότητα 82% με δείκτη Youden 0,536. Η μέση εβδομαδιαία ΣΑΠ στο σπίτι στο όριο των 141,0 mmHg ήταν το μόνο μέτρο ΑΠ που παρείχε ικανοποιητικό συνδυασμό υψηλής ευαισθησίας (85,7%) και υψηλής ειδικότητας (92,9%) στη διάγνωση μιας περιπατητικής ημερήσιας ΣΑΠ $\geq 135,0$ mmHg με δείκτη Youden 0,786.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη παρέχει στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η HBPM είναι μια απλή και εφικτή μέθοδος για τη βελτίωση της διάγνωσης της υπέρτασης στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Ακολουθώντας τις διαθέσιμες κατευθυντήριες οδηγίες^{10,19}, η μελέτη μας ενσωμάτωσε ένα πρωτόκολλο HBPM πλήρους κλίμακας που περιελάμβανε διπλές μετρήσεις της ΑΠ που λαμβάνονταν με επικυρωμένη αυτόματη συσκευή δύο φορές ημερησίως (το πρωί και το βράδυ) για 7 διαδοχικές ημέρες. Στην ανάλυση ROC, ο μέσος όρος αντών των ΑΠ στο σπίτι παρείχε ακρίβεια 93,4 % στη διάγνωση της υπέρτασης, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε από την 44ωρη μεσοδιαλυτική ABPM.

Σε μια πρόσφατη μελέτη διαγνωστικής ακρίβειας που περιελάμβανε ένα μεγαλύτερο δείγμα 240 ασθενών υπό αιμοκάθαρση, μόλις 2 προγραμματισμένες καταγραφές της ΣΑΠ που ελήφθησαν κατά τη διάρ-

κεια μιας μόνο ημέρας εκτός αιμοκάθαρσης φάνηκε να είναι πιο ακριβείς από τη ΣΑΠ πριν και μετά την αιμοκάθαρση για την ανίχνευση μιας αυξημένης περιπατητικής ΣΑΠ ≥ 130 mmHg¹⁷. Στην ανάλυση ROC, αυτή η συντομευμένη μέθοδος παρείχε διαγνωστική ακρίβεια 91,7% – παρόμοια με την ακρίβεια της μέσης εβδομαδιαίας ΣΑΠ στο σπίτι στην παρούσα ανάλυση. Ωστόσο, έχουμε λόγους να πιστεύουμε ότι ένα παρόμοια συντομευμένο πρωτόκολλο HBPM θα ήταν μη επαρκές για τη διάγνωση της υπέρτασης στην αιμοκάθαρση. Πρώτον, η προηγούμενη μελέτη δεν χρησιμοποίησε τυπικά δεδομένα ΑΠ που λαμβάνονται από τους ίδιους τους ασθενείς στο σπίτι, αλλά προγραμματισμένες καταγραφές ΑΠ που ελήφθησαν από την ίδια ταλαντωσιμετρική συσκευή κατά τη διάρκεια της 44ωρης ABPM¹⁷. Δεύτερον, ένα πρωτόκολλο HBPM θα πρέπει να είναι σύμφωνο με τις συστάσεις των κατευθυντήριων οδηγιών που υποδεικνύουν ότι η ΑΠ στο σπίτι θα πρέπει να μετράται υπό τυποποιημένες συνθήκες δύο φορές ημερησίως για τουλάχιστον 3, και κατά προτίμηση 7 διαδοχικές ημέρες^{10,19}. Τρίτον, ένα επαρκές πρωτόκολλο HBPM θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον χρόνο που έχει παρέλθει από τη συνεδρία αιμοκάθαρσης, διότι προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η ΣΑΠ στο σπίτι παρουσιάζει σταθερή αύξηση με ρυθμό $0,40 \pm 0,25$ mmHg κατά τη διάρκεια του μεσοδιαλυτικού διαστήματος²⁴. Εάν δεν ληφθεί υπόψη η χρονοβιολογία, τότε οι μετρήσεις της ΑΠ που λαμβάνονται λίγο μετά από την προηγούμενη αιμοκάθαρση ή αμέσως πριν από την επόμενη αιμοκάθαρση ενδέχεται να υποεκτιμούν ή να υπερεκτιμούν τη μέση μεσοδιαλυτική ΑΠ, αντίστοιχα²⁴.

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης είναι η επιτυχής εφαρμογή των τεχνικών HBPM και ABPM για την αξιολόγηση της υπέρτασης σε μια ομάδα 70 ασθενών υπό αιμοκάθαρση. Από τους 89 ασθενείς που συμφώνησαν να συμμετάσχουν στη μελέτη, μόνο 4 ασθενείς παρείχαν μη επαρκείς μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι και μόνο 15 ασθενείς αποκλείστηκαν από την ανάλυση λόγω μη έγκυρης ABPM. Σε πλήρη αντίθεση, στη μελέτη BID (BP in Dialysis)¹¹, μια πιλοτική μελέτη που συνέκρινε έναν εντατικό έναντι ενός τυπικού συστολικού στόχου για τη ρύθμιση της ΑΠ σε 126 υπερτασικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, οι ερευνητές αμφισβήτησαν τη δυνατότητα χρήσης μετρήσεων ΑΠ εκτός της μονάδας αιμοκάθαρσης και επέλεξαν εκ των προτέρων να χρησιμοποιήσουν την ΑΠ πριν από τη συνεδρία αιμοκάθαρσης αντί της HBPM ως εργαλείο για την καθοδήγηση της εντατικοποίησης της αντιυπερτασικής αγωγής. Η HBPM και η ABPM συμπεριλήφθηκαν στις διαδικασίες του πρωτοκόλλου ως προαιρετικές μετρήσεις και η συμμόρφωση των ασθενών με την εφαρμογή αυτών των τεχνικών διερευνήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας της μελέτης¹¹. Το ποσοστό των ασθενών που παρείχαν ≥ 4 έγκυρες μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι ήταν 36%, 33%, 25% και 22% κατά τους μήνες 1, 4, 8 και 12 της παρακολούθησης, αντίστοιχα¹¹. Ένα εξίσου χαμηλό ποσοστό ασθενών παρείχε μια πλήρη/έγκυρη ABPM (32%, 29%, 28% και 58% των ασθενών στα τρίμηνα 1, 2, 3 και 4, αντίστοιχα)¹¹.

Στην επακόλουθη μελέτη BOLD (Blood Pressure Lowering in Dialysis)¹⁶, μια μελέτη που αποσκοπούσε στη διερεύνηση της σύγκρισης μιας στρατηγικής για τη θεραπεία της υπέρτασης με την καθοδήγηση των μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι έναντι μιας στρατηγικής που βασιζόταν σε μετρήσεις ΑΠ ρουτίνας πριν από την αιμοκάθαρση σε 50 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η συμμόρφωση με την HBPM ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη που είχε αναφερθεί προηγουμένως στη μελέτη BID. Στην ομάδα HBPM, το 94% των προκαθορισμένων καταγραφών της ΑΠ στο σπίτι ελήφθη επιτυχώς από τους ασθενείς και διαβιβάστηκε στην ομάδα ερευνητών κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 4 μηνών¹⁶. Ωστόσο, η εφαρμογή της ABPM ήταν και πάλι προβληματική. Μόνο 31 ασθενείς (62%) συμφώνησαν να πραγματοποιήσουν ABPM κατά την έναρξη και μόνο 21 ασθενείς (42%) συμφώνησαν να επαναλάβουν τη μέτρηση στο τέλος της δοκιμής¹⁶. Ως εκ τούτου, οι μελέτες BID και BOLD παρείχαν αντιφατικά αποτελέσματα αναφορικά με τη δυνατότητα ευρείας εφαρμογής των μεθόδων HBPM και ABPM.

Σε συμφωνία με την παρούσα μελέτη, η τεχνική HBPM έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε προηγούμενες μελέτες που διεξήχθησαν σε υπερτασικούς ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Για παράδειγμα, στη μελέτη DRIP (Dry-weight Reduction in Hypertensive Hemodialysis Patients), 150 ασθενείς υποβλήθηκαν σε HBPM για 7 ημέρες σε διαστήματα 4 εβδομάδων μετά από τυχαιοποίηση σε ομάδα υπερδιήθησης ή σε ομάδα ελέγχου²⁵. Σε σχέση με τη ΣΑΠ πριν ή μετά την αιμοκάθαρση, η ΣΑΠ στο σπίτι είχε υψηλότερη επαναληψιμότητα από τη μία εβδομάδα στην άλλη και μπορούσε να προβλέψει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις μεταβολές στη μεσοδιαλυτική περιπατητική ΣΑΠ που προκλήθηκαν από τη μείωση του ξηρού βάρους¹³. Στη μελέτη HDPAL (Hypertension in Hemodialysis treated with Atenolol or Lisinopril)²⁶, 200 ασθενείς πραγματοποίησαν HBPM λαμβάνοντας μετρήσεις της ΑΠ δύο φορές ημερησίως επί 4 ημέρες μετά την ενδιάμεση συνεδρία αιμοκάθαρσης της εβδομάδας με επικυρωμένη ταλαντωσιμετρική συσκευή βραχίονα. Η HBPM επαναλαμβάνονταν κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της μακράς περιόδου παρακολούθησης της δοκιμής διάρκειας 1 έτους. Η μελέτη στόχευε σε ρύθμιση της ΣΑΠ στο σπίτι σε επίπεδα < 140 mmHg με την εφαρμογή μιας συνδυασμένης θεραπευτικής στρατηγικής που περιελάμβανε την προοδευτική μείωση του ξηρού βάρους, τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου και τη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων²⁶. Σε μια ανοικτή δοκιμή που περιελάμβανε 65 υπερτασικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, μια στρατηγική διαχείρισης της υπέρτασης που καθοδηγείται από την ΑΠ στο σπίτι ήταν ανώτερη από τη συμβατική θεραπεία που βασιζόταν στη συνήθη καταγραφή της ΑΠ πριν από την αιμοκάθαρση όσον αφορά τη βελτίωση του ελέγχου της περιπατητικής ΑΠ σε περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών¹⁵. Αυτά τα δεδομένα από προηγούμενες κλινικές δοκιμές υποστηρίζουν την άποψη ότι η HBPM είναι χρήσιμη για τη βελτίωση της μακροπρόθεσμης διαχείρισης της υπέρτασης στον πληθυσμό των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.

Η μελέτη μας έχει ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς που πρέπει να αναγνωριστούν. Πρώτον, η αξιολόγηση της ΑΠ με τη χρήση μετρήσεων της ΑΠ στη μονάδα αιμοκάθαρσης, στο σπίτι και με περιπατητική καταγραφή πραγματοποιήθηκε σε μία μόνο περίπτωση και οι μετρήσεις αυτές δεν επαναλήφθηκαν μετά από περίοδο 4 έως 8 εβδομάδων. Κατά συνέπεια, η παρούσα μελέτη δεν μπόρεσε να διερευνήσει πιθανές διαφορές στην επαναληψιμότητα

τητα των μετρήσεων της ΑΠ. Δεύτερον, οι καταγραφές της ΑΠ στη μονάδα αιμοκάθαρσης πραγματοποιήθηκαν χωρίς τυποποίηση της τεχνικής μέτρησης της ΑΠ. Ωστόσο, τα δεδομένα ΑΠ ρουτίνας πριν και μετά την αιμοκάθαρση που ενσωματώθηκαν στην ανάλυσή μας αντικατοπτρίζουν τη συνήθη καθημερινή κλινική πρακτική για την αξιολόγηση της υπέρτασης. Τρίτον, δεν διερευνήθηκε στην παρούσα ανάλυση κατά πόσον λιγότερες καταγραφές ΑΠ στο σπίτι που λαμβάνονται σε μικρότερο χρονικό διάστημα παρέχουν παρόμοια υψηλή ευαισθησία και ακρίβεια με τη μέση εβδομαδιαία ΑΠ στο σπίτι για τη διάγνωση της περιπατητικής υπέρτασης. Αυτό το κρίσιμο ερευνητικό ερώτημα θα αποτελέσει αντικείμενο περαιτέρω αναλύσεων των δεδομένων μας στο μέλλον.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη δείχνει ότι μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, ο μέσος όρος της ΣΑΠ στο σπίτι για 1 εβδομάδα παρέχει υψηλότερη ακρίβεια από τον μέσο όρο της ΣΑΠ ρουτίνας στη μονάδα αιμοκάθαρσης σε διάστημα 2 εβδομάδων για τη διάγνωση της υπέρτασης, όπως αυτή επιβεβαιώνεται με τη μέθοδο της 44ωρης ABPM. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν τη δυνατότητα ευρύτερης εφαρμογής και την αξιοπιστία της HBPM στον ειδικό πληθυσμό των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών.

SUMMARY

A. Karligiotis, P.I. Georgianos, K. Leonidou, A. Kollias, I. Kontogiorgos, V. Vaios, E.V. Balaskas, P.E. Zebekakis, G.S. Stergiou, V. Liakopoulos

Home versus dialysis-unit blood pressure recordings in diagnosing ambulatory hypertension among patients on hemodialysis

Arterial Hypertension 2025; 34: 140-149.

Background: The optimal method for the diagnosis of hypertension among patients on hemodialysis remains a controversial issue. Using 44-hour ambulatory blood pressure (BP) monitoring (ABPM) as the reference-standard, we assessed the diagnostic performance of home BP monitoring (HBPM) versus routine dialysis-unit BP recordings in hemodialysis patients.

Methods: Over a period of 2 weeks, the following methods were used for the assessment of hypertension: (i) routine predialysis and postdialysis BP averaged over 6 consecutive dialysis sessions; (ii) HBPM for 7 days (duplicate morning and evening measurements, Micro-life WatchBP Home N); (iii) 44-hour ABPM (20-min intervals over an entire interdialytic interval, Micro-life WatchBPO3).

Results: The study included 70 patients (mean age: 65.3 ± 13.2 years; treated hypertensives: 87.1%; 44-hour ambulatory systolic/diastolic BP: 120.6 ± 15.2/66.3 ± 10.1 mmHg). Mean (standard deviation) of the differences between ambulatory daytime systolic BP (SBP) and routine predialysis SBP was -11.4 (13.4) mmHg, routine postdialysis SBP -4.0 (15.1) mmHg and home SBP -8.6 (10.7) mmHg. The area under the receiver-operating-characteristic-curve (AUC) for the detection of an ambulatory daytime SBP ≥135 mmHg was higher for home SBP [AUC: 0.934; 95% confidence interval (CI): 0.871-0.996] relative to predialysis SBP (AUC: 0.778; 95% CI: 0.643-0.913) and postdialysis SBP (AUC: 0.766; 95% CI: 0.623-0.909) (P = 0.02 for both comparisons). Home SBP at the cut-off point of 141.0 mmHg provided the best combination of sensitivity (85.7%) and specificity (92.9%) in diagnosing hypertension.

Conclusions: The present study shows that among hemodialysis patients, HBPM for 1 week is superior to 2-week averaged routine predialysis or postdialysis BP in predicting ambulatory hypertension.

Key-words: ambulatory BP monitoring, diagnosis, hemodialysis, hypertension, home BP monitoring

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Agarwal R, Flynn J, Pogue V, et al. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1630-46.
2. Georgianos PI, Agarwal R: Epidemiology, diagnosis and management of hypertension among patients on chronic dialysis. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 636-47.
3. Agarwal R, Lewis RR. Prediction of hypertension in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1982-9.
4. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Pre- and post-dialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 389-98.
5. Agarwal R. Pro: Ambulatory blood pressure should be used in all patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1432-7.
6. Peixoto AJ, Gray TA, Crowley ST. Validation of the Space-Labs 90207 ambulatory blood pressure device for hemodialysis patients. *Blood Press Monit* 1999; 4: 217-21.
7. Peixoto AJ, Santos SF, Mendes RB, Crowley ST, Maldonado R, Orias M, Mansoor GA, White WB. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 983-90.
8. 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.
9. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. *Hypertension* 2010; 55: 762-8.
10. 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. *J Hypertens* 2021; 39: 1742-1767.

11. Miskulin DC, Gassman J, Schrader R, et al. BP in Dialysis: Results of a Pilot Study. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 307-16.
12. Agarwal R, Andersen MJ, Bishu K, Saha C. Home blood pressure monitoring improves the diagnosis of hypertension in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 900-906.
13. 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.
14. Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1228-34.
15. 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. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3805-11.
16. Bansal N, Glidden DV, Mehrotra R, et al. Treating Home Versus Predialysis Blood Pressure Among In-Center Hemodialysis Patients: A Pilot Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2021; 77: 12-22.
17. Sarafidis P, Theodorakopoulou MP, Loutradis C, et al. Accuracy of Peridialytic, Intradialytic, and Scheduled Interdialytic Recordings in Detecting Elevated Ambulatory Blood Pressure in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2021; 78: 630-639.
18. Fania C, Lazzaretto I, Fontana U, Palatini P. Accuracy of the WatchBP O3 device for ambulatory blood pressure monitoring according to the new criteria of the ISO81060-2 2018 protocol. *Blood Press Monit* 2020; 25: 285-90.
19. 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.
20. 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 Press Monit* 2018; 23: 112-4.
21. Stergiou GS, Giovas PP, Gkinos CP, Patouras JD. Validation of the Microlife WatchBP Home device for self home blood pressure measurement according to the International Protocol. *Blood Press Monit* 2007; 12: 185-8.
22. Unal I. Defining an Optimal Cut-Point Value in ROC Analysis: An Alternative Approach. *Comput Math Methods Med* 2017; 2017: 3762651.
23. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10.
24. Agarwal R, Light RP. Chronobiology of arterial hypertension in hemodialysis patients: implications for home blood pressure monitoring. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 693-701.
25. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53: 500-7.
26. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Tegegne GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 672-81.



*Μεταβλητότητα νυχτερινής αρτηριακής πίεσης με συσκευές μέτρησης στο σπίτι και με 24ωρη καταγραφή σε άτομα με υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή προδιαβήτη

B. Ντουσόπουλος¹

A. Κόλλης¹

K. Κυριακούλης¹

A. Μέντη¹

I. Μπουντζώνα¹

A. Κομνιανού¹

A. Δεστούνης¹

Π. Λεμπιδάκη¹

A. Θεοδοσιάδη¹

Γ.Σ. Στεργίου¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νυχτερινή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) παρουσιάζει την ισχυρότερη προγνωστική αξία για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σχέση με την 24ωρη και την ημερήσια καταγραφή ΑΠ^{1,2}. Πρόσφατα, αναπτύχθηκαν σύγχρονα αυτόματα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα για μετρήσεις στο σπίτι, τα οποία επιτρέπουν τη μέτρηση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου. Αυτές οι συσκευές προσφέρουν μια εναλλακτική επιλογή αντί της 24ωρης καταγραφής που αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς^{1,3}. Τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι οι τιμές νυχτερινής ΑΠ με μετρήσεις στο σπίτι (*NHBP*) και με 24ωρη καταγραφή (*NABP*) είναι συγκρίσιμες, παρουσιάζουν παρόμοια συσχέτιση με την παρουσία ασυμπτωματικής βλάβης σε όργανα-στόχους, καθώς και παρόμοια καρδιαγγειακή προβλεπτική αξία^{3,4}.

Η αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ κατά τη διάρκεια της 24ωρης καταγραφής έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων και ακόμη περισσότερο με τον

κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων και θανάτων⁵. Τα δεδομένα για τη μεταβλητότητα ΑΠ στις μετρήσεις στο σπίτι παρουσιάζουν ετερογένεια σχετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο⁵.

Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελούν ειδικό πληθυσμό με αυξημένο επιπολασμό αρτηριακής υπέρτασης και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο¹. Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι η αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ συμβάλλει στον αυξημένο κίνδυνο των διαβητικών⁵, ωστόσο η συσχέτιση της μεταβλητότητας της νυχτερινής ΑΠ με την εμφάνιση βλαβών σε όργανα-στόχους σε αυτόν τον πληθυσμό είναι υπομελετημένη. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης της μεταβλητότητας της *NHBP* και της *NABP* με δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων σε άτομα με ΣΔ2 ή προδιαβήτη.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη εντάχθηκαν ενήλικες με υπέρταση (υπό ή χωρίς θεραπεία) και ΣΔ2 ή προδιαβήτη. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή ΑΠ

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

¹ Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Γεώργιος Σ. Στεργίου • Μεσογείων 152, Αθήνα • Τ.Κ. 11527 • Τηλ.: 2107763117 • E-mail: stergiougs@gmail.com

με πιστοποιημένο ταλαντωσιμετρικό πιεσόμετρο βραχίονα (Microlife WatchBPO3, μετρήσεις ανά 20 λεπτά, κατά τη διάρκεια μιας εργάσιμης ημέρας). Επιπλέον, κατόπιν εκπαίδευσης, πραγματοποίησαν πρόγραμμα μετρήσεων στο σπίτι με πιστοποιημένο πιεσόμετρο καταγραφής ΑΠ (Microlife WatchBP Home N), με διπλές μετρήσεις πρωί/απόγευμα για σύνολο 7 ημερών, καθώς και νυχτερινές μετρήσεις για 3 νύχτες, με 3 ωριαίες μετρήσεις κάθε βράδυ. Η σειρά της αξιολόγησης ήταν τυχαία με βάση τις προτιμήσεις των ασθενών και τη διαθεσιμότητα των συσκευών. Για την αξιολόγηση της ασυμπτωματικής βλάβης σε όργανα-στόχους οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε α) υπερηχοκαρδιογραφικό υπολογισμό του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας, β) υπερηχογραφικό έλεγχο καρωτίδων με προσδιορισμό του δείκτη καρωτιδικής διατασιμότητας, του πάχους έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας και του score των αθηρωματικών πλακών στις κοινές και έσω καρωτίδες, καθώς και στους καρωτιδικούς βολβούς (Carotid Plaque Score, CPS), γ) μέτρηση της αορτικής ταχύτητας σφυγμικού κύματος και του σφυροβραχιόνιου δείκτη με πιστοποιημένη ταλαντωσιμετρική συσκευή (Microlife PWV/ABI) και δ) υπολογισμό του λόγου λευκωματίνης/κρεατινίνης (ACR) σε 2 διαφορετικά πρωινά δείγματα ούρων.

Η μεταβλητότητα της ΑΠ αξιολογήθηκε με την τυπική απόκλιση (SD) και τον συντελεστή διακύμανσης (CV), ενώ ως νυχτερινή υπέρταση ορίστηκαν οι τιμές συστολικής ΑΠ ≥ 120 mmHg ή/και διαστολικής ΑΠ ≥ 70 mmHg κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αναλύθηκαν δεδομένα από 122 συμμετέχοντες (ηλικία 66 ± 9 έτη, 67% άνδρες, 82% με ΣΔ2). Τα επίπεδα της νυχτερινής ΑΠ με μετρήσεις στο σπίτι και με 24ωρη καταγραφή ήταν συγκρίσιμα: $115,2 \pm 12,7/63,7 \pm 7,7$ mmHg (NHBP) και $114,7 \pm 13,5/63,6 \pm 7,5$ mmHg (NABP) (συστολική/διαστολική, $p = \text{NS}$). Επιπλέον, η συσχέτιση μεταξύ των δύο μεθόδων ήταν εξαιρετικά ισχυρή ($r = 0,81/0,72$, συστολική/διαστολική, $p < 0,01$).

Η συσχέτιση μεταξύ των δεικτών μεταβλητότητας της NHBP και NABP ήταν μέτρια τόσο για την SD ($0,21/0,19$, συστολική/διαστολική, $p < 0,05$), όσο και το CV ($0,25/0,18$, $p < 0,05$).

Υπήρχε ικανοποιητική συμφωνία μεταξύ των δύο τεχνικών για τη διάγνωση της νυχτερινής υπέρ-

τασης, με ποσοστό συμφωνίας 77% ($\kappa = 0,48$) για τη συστολική και 88% ($\kappa = 0,65$) για τη διαστολική ΑΠ. Αντίθετα, η συμφωνία για τη διάγνωση της αυξημένης μεταβλητότητας (κατανομή στο ανώτερο τεταρτημόριο των κατανομών) ήταν χαμηλότερη: για την SD καταγράφηκαν ποσοστά συμφωνίας 69% και 63% ($\kappa = 0,21$ και $0,06$, συστολική και διαστολική ΑΠ), ενώ για το CV τα ποσοστά ήταν 71% και 61% ($\kappa = 0,20$ και $-0,06$) αντίστοιχα.

Σχετικά με τις συσχετίσεις των δεικτών μεταβλητότητας ΑΠ με τους δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων: Η SD της συστολικής NHBP βρέθηκε να σχετίζεται με το CPS ($r = 0,22$, $p = 0,01$), και οριακά με το ACR ($r = 0,17$, $p = 0,06$), ενώ η SD της συστολικής NABP συσχετίστηκε μόνο με το ACR ($r = 0,2$, $p = 0,03$). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τους υπόλοιπους δείκτες ασυμπτωματικής βλάβης οργάνων-στόχων. Σε πολυπαράγοντικά μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης, διορθωμένα για την ηλικία, το φύλο και τη μέση τιμή ΑΠ, μόνο η SD της συστολικής NHBP εξακολούθησε να συσχετίζεται με το CPS.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε άτομα με ΣΔ2 ή προδιαβήτη φαίνεται ότι η αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ είναι συγκρίσιμη με τις 2 μεθόδους (NHBP και NABP), με ισχυρή συσχέτιση μεταξύ τους, καθώς και καλή συμφωνία στη διάγνωση νυχτερινής υπέρτασης. Ωστόσο, όσον αφορά την αξιολόγηση της μεταβλητότητας της νυχτερινής ΑΠ με τις δύο μεθόδους, παρατηρείται μέτρια συσχέτιση και συμφωνία μεταξύ τους. Επιπλέον, η SD της συστολικής NHBP σχετίζεται με το αθηρωματικό φορτίο των καρωτίδων ανεξαρτήτως της μέσης τιμής ΑΠ. Τα πρώιμα αυτά δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση της NHBP καθώς είναι εφικτή και δίνει πολύτιμες πληροφορίες για τα επίπεδα της νυχτερινής ΑΠ και της μεταβλητότητάς της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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.
2. Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. *Lancet* 2023; 401: 2041-50.

3. Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35: 442-52.
4. Mokwatsi GG, Hoshide S, Kanegae H, et al. Direct Comparison of Home Versus Ambulatory Defined Nocturnal Hypertension for Predicting Cardiovascular Events: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP) Study. *Hypertension* 2020; 76: 554-61.
5. Parati G, Bilo G, Kollias A, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management - a European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens* 2023; 41: 527-44.



*Σύγκριση της επίδρασης της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, εκτιμώμενη με μικρονευρογραφία, στη μακροχρόνια ρύθμιση της συστολικής αρτηριακής πίεσης υπερτασικών ασθενών με ή χωρίς μη-αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος

Ν. Κακούρη¹

Ι. Ανδρίκου¹

Δ. Κωνσταντινίδης¹

Ε. Σιάφης¹

Ε. Μαντά¹

Κ. Θωμόπουλος¹

Κ. Δημητριάδης¹

Χ. Παπαγεωργίου¹

Σ. Παπαγεωργίου¹

Χ. Φιλίππου¹

Ι. Ζαμάνης¹

Χ. Φραγκούλης¹

Μ. Κουλλιάς¹

Π. Τσιούφης¹

Μ. Σταθουλοπούλου¹

Δ. Τούσουλης¹

Κ. Τσιούφης¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ/ΣΚΟΠΟΣ

Η μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου και ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Υπολογίζεται πως ο παγκόσμιος επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ είναι 30% ενώ αποτελεί τη δεύτερη κυριότερη αιτία για μεταμόσχευση ήπατος^{1,2}. Χαρακτηρίζεται από συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων ως σταγόνες λιπιδίων σε ποσοστό >5% του συνόλου των ηπατοκυττάρων σε άτομα χωρίς ιστορικό κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης (άνδρες: 3 μονάδες/ημέρα, γυναίκες: 2 μονάδες/ημέρα) ούτε άλλη αιτία ηπατικής νόσου. Το φάσμα της ΜΑΛΝΗ περιλαμβάνει την απλή στεάτωση και τη μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα

(ΜΑΣΗ), η οποία χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, διόγκωση ηπατοκυττάρων και ίνωση. Η ΜΑΣΗ μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Το gold standard για τη διάγνωση της ΜΑΛΝΗ είναι η βιοψία ήπατος, καθώς όμως αποτελεί επεμβατική μέθοδο, η διάγνωση τίθεται με απεικονιστικές μεθόδους, κυρίως με το υπερηχογράφημα ήπατος το οποίο αναδεικνύει αύξηση της ηχογένειας αυτού³. Η ΜΑΛΝΗ θεωρείται η κλινική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου στο ήπαρ καθώς μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά όπως η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση⁴. Η αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) αποτελεί έναν από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης⁵,

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

¹ Μονάδα Υπέρτασης, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝ Ιπποκράτειο, Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Νίκη Κακούρη • Βασιλίσσης Σοφίας 108, Αθήνα • Τ.Κ. 11527 • Τηλ.: +30 6949556907 • E-mail: kakouri.niki@gmail.com

Πίνακας 1. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά πληθυσμού στην αρχική επίσκεψη.

Παράμετροι	ΜΑΛΝΗ (n = 74)	Control (n = 67)	p-value
Ηλικία (έτη)	53 ± 10	57 ± 9	0,01
Φύλο (άρρεν, %)	55,6	31,6	0,006
Κάπνισμα (ναι)	61,7	50,9	0,38
ΔΜΣ (kg/m ²)	33 ± 4	26 ± 3	<0,001
Γλυκόζη (mg/dL)	98 ± 21	89 ± 16	0,12
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	190 ± 31	194 ± 93	0,54
HDL (mg/dL)	47 ± 9	58 ± 12	<0,001
LDL (mg/dl)	119 ± 26	116 ± 30	0,59
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	133 ± 50	100 ± 40	<0,04
HOMA IR index	3,1 ± 2	1,7 ± 1	<0,001
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	90 ± 17	89 ± 15	0,69
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	141 ± 14	140 ± 12	0,79
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	89 ± 10	90 ± 9	0,44
ΣΑΠ 24ώρου (mmHg)	141 ± 10	136 ± 9	0,03
ΔΑΠ 24ώρου (mmHg)	83 ± 9	84 ± 8	0,36
MSNA (ριπές ανά λεπτό)	50 ± 9	36 ± 8	<0,04

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± SD ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) για συνεχόμενες μεταβλητές ή αριθμός (ποσοστό) για κατηγορικές μεταβλητές.

Συντομογραφίες: ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, LDL: Low Density Lipoprotein (Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη), HDL: High Density Lipoprotein (Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη), HOMA IR index: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (Δείκτης αντίστασης στη δράση ινσουλίνης), eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης), ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, MSNA: Muscle Sympathetic Nerve Activity (δραστηριότητα των απαγωγών μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νευρών των μυών)

καθώς και ινσουλινοαντίστασης, που αποτελεί σημαντικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό για την παρουσία ΜΑΛΝΗ.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως εκτιμήθηκε με τη μικρονευρογραφία, στα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης, σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών, σε υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς ΜΑΛΝΗ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

141 υπερτασικοί ασθενείς (μέση ηλικία 55 ± 10 έτη, 66 άνδρες) χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ή ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου που δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή υποβλήθηκαν αρχικά σε μετρήσεις ΑΠ ιατρείου καθώς και 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (Ambulatory Blood Pressure Monitoring – ABPM). Ο ορισμός της υπέρτασης βασίστηκε στις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες⁵, δηλαδή συστολική ΑΠ ιατρείου ≥ 140

mmHg ή/και διαστολική ΑΠ ιατρείου ≥ 90 mmHg και 24ωρη συστολική ΑΠ ≥ 130 mmHg ή/και διαστολική ≥ 80 mmHg και οι μετρήσεις έγιναν με πιστοποιημένα ταλαντωσιμετρικά πιεσόμετρα βραχίονα με κατάλληλη περιχειρίδα (SpaceLabs 90207) κατά τη διάρκεια μιας συνηθισμένης ημέρας. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με μεσοδιάστημα 20 λεπτών κατά τη διάρκεια της ημέρας και 30 λεπτών κατά τη διάρκεια της νύχτας για 24 ώρες (απαραίτητες τουλάχιστον 20 έγκυρες μετρήσεις στη διάρκεια της ημέρας και 7 στη διάρκεια της νύχτας). Η ΜΑΛΝΗ διαγνώστηκε με υπερηχογράφημα ήπατος και στη συνέχεια οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι της ΜΑΛΝΗ. Τα επίπεδα διέγερσης του ΣΝΣ εκτιμήθηκαν στην αρχική επίσκεψη με την άμεση καταγραφή της δραστηριότητας των απαγωγών μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νευρών των μυών (Muscle Sympathetic Nerve Activity – MSNA), βάσει καθιερωμένης τεχνικής (μικρονευρογραφία). Όλοι τέθηκαν στη βέλτιστη αντιυπερτα-

σική αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και σε 6 μήνες τέθηκε σε όλους τους ασθενείς εκ νέου 24ωρο ABPM.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο σύνολο του πληθυσμού, οι υπερτασικοί με ΜΑΛΝΗ ($n = 74$) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($n = 67$) ήταν νεότεροι (53 ± 10 έναντι 57 ± 9 έτη, αντίστοιχα, $p = 0,01$) και είχαν πιο αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (33 ± 4 έναντι 26 ± 3 kg/m^2 , $p < 0,001$). Επίσης, είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη μέση συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) στο ABPM της αρχικής επίσκεψης (141 ± 10 vs 136 ± 9 mmHg , $p < 0,03$) ενώ δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση διαστολική πίεση. Οι ασθενείς με λιπώδες ήπαρ είχαν υψηλότερα τριγλυκερίδια (133 ± 50 έναντι 100 ± 40 mg/dl , $p < 0,04$) καθώς και δείκτη Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance – HOMA-IR ($3,1 \pm 2$ vs $1,7 \pm 1$, $p < 0,001$), ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ολική χοληστερόλη και τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης ($p = \text{ns}$). Επιπλέον, οι υπερτασικοί ασθενείς με ΜΑΛΝΗ είχαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με αυξημένα επίπεδα MSNA συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (50 ± 9 έναντι 36 ± 8 ριπές ανά λεπτό , αντίστοιχα, $p < 0,04$). Επίσης, η ομάδα ελέγχου είχε καλύτερη ρύθμιση της μέσης ΣΑΠ στο ABPM 6μήνου (ρυθμισμένο το 66% της ομάδας ελέγχου vs 28% της ομάδας ΜΑΛΝΗ), καθώς και χαμηλότερη τιμή μέσης ΣΑΠ στο 6μηνο (123 ± 12 vs 135 ± 13 mmHg , ομάδα ελέγχου vs ΜΑΛΝΗ αντίστοιχα, $p < 0,04$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η επίδραση της διέγερσης του ΣΝΣ στη μακροχρόνια ρύθμιση της

αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ή χωρίς ΜΑΛΝΗ. Ως αποτέλεσμα φάνηκε πως η παρουσία ΜΑΛΝΗ σχετίζεται με υψηλότερη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως αντικατοπτρίζεται από το MSNA, καθώς και με δυσκολία ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης σε ένα follow up παρακολούθησης 6 μηνών. Τα ευρήματα αυτά μπορούν εν μέρει να εξηγήσουν τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο υπερτασικών ασθενών με ΜΑΛΝΗ και την ανάγκη στενότερης παρακολούθησης αυτής της ομάδας ασθενών για την κατάλληλη ρύθμιση όλων των κλασσικών παραγόντων κινδύνου με σκοπό τη μείωση πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023 Apr 1; 77(4): 1335-47.
2. Stepanova M, Younossi ZM. Independent Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease in the US Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(6): 646-50.
3. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* 2022 Mar 14; 22(1): 63.
4. Zarghamravanbakhsh P, Frenkel M, Poretsky L. Metabolic causes and consequences of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabol Open* 2021 Nov 16; 12: 100149.
5. McEvoy JW, McCarthy CP, McCarthy, Bruno RM, et al. ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO), *Eur Heart J* 2024 Oct 7; 45 (38): 3912-4018.



* Η επίδραση της συγκέντρωσης νατρίου διαλύματος αιμοκάθαρσης στη βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ενδοδιαλυτική υπέρταση: Τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή

Φ. Ιατρίδης¹

Μ. Θεοδορακοπούλου¹

Ε. Καρκαμάνη¹

Ε. Ξαγάζ²

Α. Καρπέτας³

Ι. Χαλκιώτη¹

Ι. Ρέβελα²

R. Ekart⁴

Σ. Μαντή¹

Π. Γιαμαλής¹

Π. Σαραφίδης¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνήθης απάντηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στην υπερδιήθηση είναι η σταδιακή μείωση αυτής κατά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης ακολουθούμενη από προοδευτική αύξηση κατά το μεσοδιαλυτικό διάστημα¹. Ωστόσο, 10%-15% των ασθενών υπό αιμοκάθαρση εμφανίζει ενδοδιαλυτική υπέρταση (Intradialytic Hypertension, IDH), δηλαδή μια παρόδοξη αύξηση της ΑΠ κατά την αιμοκάθαρση ή αμέσως μετά, φαινόμενο που φαίνεται πως σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο¹.

Η μεταβλητότητα της ΑΠ (blood pressure variability, BPV) περιγράφει τις ανξομειώσεις της ΑΠ σε ορισμένο χρονικό διάστημα και διακρίνεται σε στιγμιαία, βραχυπρόθεσμη, μεσοπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη. Η βραχυπρόθεσμη BPV αντιπροσωπεύει μια περίπλοκη αλληλεπίδραση νευρικών, αγγειακών, χημικών και ρεολογικών παραγόντων σε περιβαλλοντικά, συναισθηματικά και συμπεριφο-

ρικά ερεθίσματα και αξιολογείται κυρίως με τη χρήση της περιπατητικής καταγραφής ΑΠ (ABPM).

Στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση έχει φανεί πως η BPV αυξάνεται σημαντικά από την 1^η στη 2^η μεσοδιαλυτική ημέρα, φαινόμενο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτου². Σε πρόσφατη μελέτη που αξιολόγησε δύο διαφορετικές φαρμακολογικές παρεμβάσεις (νεπιβολόλη και ιβεσαρτάνη) σε ασθενείς με IDH, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της 24ωρης ΑΠ και με τα δύο φάρμακα, ενώ η νεπιβολόλη μείωσε επίσης τη βραχυπρόθεσμη BPV³. Η επίδραση μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων στη βραχυπρόθεσμη BPV σε αυτό τον πληθυσμό δεν έχει εξεταστεί. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει την επίδραση της χαμηλής –συγκριτικά με τη συνήθη– συγκέντρωσης νατρίου του διαλύματος αιμοκάθαρσης, στη βραχυπρόθεσμη BPV ασθενών με IDH.

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

¹ Α' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

² Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Φροντίς», Αθήνα, Ελλάδα

³ Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης «Θεραπευτική», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

⁴ Department of Nephrology, University Clinical Centre Maribor, Maribor, Slovenia

✉ **Αλληλογραφία:** Φωτεινή Ιατρίδης, MD, MSc, PhD • Κωνσταντινουπόλεως 49, Θεσσαλονίκη • Τ.Κ. 54642 • Τηλ.: +30 6978995896 • E-mail: fotini.iatridi@gmail.com

ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα μελέτη αποτελεί δευτερεύουσα ανάλυση μίας μονής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής διασταυρούμενης σειράς, με πρωτεύοντα στόχο να εξετάσει την επίδραση της χαμηλής (137 mEq/L) έναντι της συνήθους (140 mEq/L) συγκέντρωσης νατρίου του διαλύματος αιμοκάθαρσης στη 48ωρη περιπατητική ΑΠ σε ασθενείς με IDH (NCT05430438)⁴. Συμμετείχαν 30 ενήλικες ασθενείς με IDH, οι οποίοι βρισκόταν σε αιμοκάθαρση για τουλάχιστον 3 μή-

νες, από 4 διαφορετικά κέντρα αιμοκάθαρσης, 3 στην Ελλάδα και 1 στη Σλοβενία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν σε 4 συνεδρίες με χαμηλή (137 mEq/L) και, μετά από περίοδο έκπλυσης 2 εβδομάδων, σε 4 συνεδρίες με συνήθη (140 mEq/L) συγκέντρωση νατρίου διαλύματος ή αντίστροφα. Στο τέλος κάθε περιόδου με τη διαφορετική συγκέντρωση νατρίου, εφαρμόστηκε 48ωρη ABPM με τη συσκευή Mobil-O-Graph NG. Βάσει αυτής υπολογίστηκαν οι ακόλουθες παράμετροι BPV:

$$\bullet \text{ SD (τυπική απόκλιση): } SD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^N |BP_{k+1} - \overline{BP}|}$$

$$\bullet \text{ CV (συντελεστής διακύμανσης): } CV = \frac{SD}{(\text{μέση τιμή ΑΠ})} \times 100,$$

$$\bullet \text{ wSD (σταθμισμένη SD): } wSD = \frac{(\text{ημερήσια SD} \times \text{ημερήσιες ώρες}) + (\text{νυχτερινή SD} \times \text{νυχτερινές ώρες})}{(\text{περίοδος 24 ωρών})},$$

$$\bullet \text{ ARV (μέση πραγματική μεταβλητότητα): } ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|.$$

Όλες οι διαδικασίες διεξήχθησαν σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (2013) και το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Τμήματος Ιατρικής ΑΠΘ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον Πίνακα 1 φαίνονται τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης. Συνολικά 29 ασθενείς

(17 άνδρες και 12 γυναίκες) με μέση ηλικία $64,6 \pm 17,6$ έτη συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Η μέση 48ωρη συστολική και διαστολική ΑΠ (ΣΑΠ/ΔΑΠ) ήταν σημαντικά χαμηλότερες με τη χαμηλή έναντι της συνήθους συγκέντρωσης νατρίου ($137,6 \pm 17,0/81,4 \pm 13,7$ έναντι $142,9 \pm 14,5/84,0 \pm 13,9$ mmHg, $p = 0,005/ p = 0,007$ αντίστοιχα).

Πίνακας 1. Δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

Παράμετρος	Τιμή	Παράμετρος	Τιμή
N	29	Αντιυπερτασική αγωγή	
Ηλικία (έτη)	$64,6 \pm 17,6$	ACEIs/ARBs (n, %)	11 (37,9%)
Άνδρες (n, %)	17 (58,6%)	CCBs (n, %)	18 (62,1%)
Ξηρό βάρος (kg)	$68,97 \pm 15,41$	β-αποκλειστές (n, %)	18 (62,1%)
Διάρκεια αιμοκάθαρσης (μήνες)	28,70 (8,3-69,8)	Διουρητικά της αγκύλης (n, %)	17 (58,6%)
Ομάδα τυχαιοποίησης*		Κεντρικώς δρώντα (n, %)	5 (17,2%)
Ομάδα Α	13 (44,8%)	α-αποκλειστές (n, %)	11 (37,9%)
Ομάδα Β	16 (55,2%)	Ερυθροποιητίνη (n, %)	25 (83,3%)
Συννοσηρότητες		IDWG (kg)	$1,7 \pm 0,91$
ΑΥ (n, %)	29 (100%)	*Η ομάδα Α υποβλήθηκε αρχικά σε αιμοκάθαρση με διάλυμα νατρίου 137 mEq/L και έπειτα 140 mEq/L. Η ομάδα Β υποβλήθηκε αρχικά σε αιμοκάθαρση με διάλυμα νατρίου 140 mEq/L και έπειτα 137 mEq/L.	
Σακχαρώδης διαβήτης (n, %)	12 (41,4%)		
Δυσλιπιδαιμία (n, %)	29 (100%)	Συντομογραφίες: ACEIs: αναστολείς μεταπρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ARBs: αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, CCBs: calcium channel blockers, IDWG: interdialytic weight gain, ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση	
Στεφανιαία νόσος (n, %)	11 (37,9%)		
Καρδιακή ανεπάρκεια (n, %)	12 (41,4%)		
Περιφερική αγγειακή νόσος (n, %)	9 (31,0%)		

Δείκτες μεταβλητότητας της ΑΠ κατά το 48ωρο και τις 24ωρες περιόδους

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται οι διαφορές στους δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΣΑΠ/ΔΑΠ κατά τη 48ωρη και τις αντίστοιχες 24ωρες περιόδους. Οι δείκτες μεταβλητότητας της 48ωρης ΣΑΠ/ΔΑΠ δεν διέφεραν μεταξύ των δύο συγκεντρώσεων νατρίου. Όλοι οι δείκτες μεταβλητότητας της ενδοδιαλυτικής ΣΑΠ/ΔΑΠ ήταν αριθμητικά υψηλότεροι με το χαμηλό σε σύγκριση με το σύνθετο νάτριο διαλύματος, χωρίς ωστόσο να παρατηρείται στατιστική σημαντικότητα. Σχετικά με τα 24ωρα διαστήματα, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο συγκεντρώσεων στις παραμέτρους μεταβλητότητας της ΣΑΠ (με εξαίρεση το ΣΑΠ-CV κατά το 1^ο 24ωρο) ή της ΔΑΠ, αν και παρόμοιο μοτίβο αριθμητικά χαμηλότερων τιμών με το χαμηλό νάτριο διαλύματος παρατηρήθηκε για όλες τις παραμέτρους της ΔΑΠ κατά το 2^ο 24ωρο.

Δείκτες μεταβλητότητας της ΑΠ κατά τις ημερήσιες και νυχτερινές περιόδους

Οι δείκτες μεταβλητότητας της ΣΑΠ/ΔΑΠ την 1^η ημέρα δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο συγκεντρώσεων νατρίου του διαλύματος, ενώ τη 2^η ημέρα όλες οι παράμετροι μεταβλητότητας της ΣΑΠ/ΔΑΠ, με εξαίρεση τη ΣΑΠ-ARV, ήταν χαμηλότερες με το χαμηλό νάτριο, με τη διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική μόνο για τη ΔΑΠ-SD ($10,10 \pm 3,11$ έναντι $11,40 \pm 3,16$ mmHg, $p = 0,048$). Όσον αφορά στις νυχτερινές περιόδους, παρατηρήθηκαν μη σημαντικές διαφορές την 1^η νύχτα, με τάση για αριθμητικά υψηλότερες τιμές κατά τη 2^η νύχτα με τη χαμηλή σε σύγκριση με τη συνήθη συγκέντρωση νατρίου. Ωστόσο, αυτές οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές μόνο για το ΣΑΠ-CV και τη ΣΑΠ-ARV (ΣΑΠ-CV: $10,60 \pm 4,56$ έναντι $9,05 \pm 3,59\%$, $p = 0,044$ και ΣΑΠ-ARV: $12,33 \pm 5,74$ έναντι $10,45 \pm 3,71$ mmHg, $p = 0,041$ με τη χαμηλή έναντι της συνήθους συγκέντρωσης νατρίου, αντίστοιχα).

Πίνακας 2. Δείκτες βραχυπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΣΑΠ/ΔΑΠ κατά την ενδοδιαλυτική, 48ωρη και 24ωρες περιόδους.

Παράμετρος	137 mEq/L	140 mEq/L	p	Παράμετρος	137 mEq/L	140 mEq/L	p
Δείκτες μεταβλητότητας ΣΑΠ				Δείκτες μεταβλητότητας ΔΑΠ			
48ωρο				48ωρο			
SD (mmHg)	$17,16 \pm 5,34$	$16,99 \pm 4,33$	0,808	SD (mmHg)	$11,30 \pm 2,82$	$11,50 \pm 2,58$	0,626
wSD (mmHg)	$16,08 \pm 4,99$	$16,13 \pm 4,16$	0,943	wSD (mmHg)	$10,71 \pm 2,75$	$10,95 \pm 2,49$	0,542
CV (%)	$12,46 \pm 3,58$	$11,93 \pm 3,18$	0,201	CV (%)	$14,12 \pm 4,01$	$14,01 \pm 4,13$	0,817
ARV (mmHg)	$12,22 \pm 3,70$	$11,37 \pm 3,34$	0,181	ARV (mmHg)	$8,27 \pm 2,44$	$8,49 \pm 1,93$	0,561
Ενδοδιαλυτική περίοδος				Ενδοδιαλυτική περίοδος			
SD (mmHg)	$13,35 \pm 6,29$	$11,87 \pm 5,25$	0,18	SD (mmHg)	$8,55 \pm 4,39$	$7,20 \pm 2,88$	0,086
CV (%)	$9,33 \pm 3,96$	$7,99 \pm 3,26$	0,081	CV (%)	$10,25 \pm 5,74$	$8,20 \pm 3,21$	0,05
ARV (mmHg)	$10,02 \pm 6,81$	$9,51 \pm 5,12$	0,718	ARV (mmHg)	$6,44 \pm 4,76$	$5,41 \pm 2,69$	0,294
1^ο 24ωρο				1^ο 24ωρο			
SD (mmHg)	$17,46 \pm 5,75$	$16,38 \pm 5,04$	0,14	SD (mmHg)	$11,34 \pm 3,05$	$11,00 \pm 2,83$	0,496
wSD (mmHg)	$15,80 \pm 5,50$	$15,55 \pm 4,80$	0,72	wSD (mmHg)	$10,38 \pm 2,99$	$10,37 \pm 2,70$	0,985
CV (%)	$12,73 \pm 4,01$	$11,42 \pm 3,63$	0,006	CV (%)	$14,14 \pm 4,41$	$13,34 \pm 4,22$	0,204
ARV (mmHg)	$12,06 \pm 3,81$	$11,37 \pm 3,58$	0,285	ARV (mmHg)	$8,25 \pm 2,68$	$8,11 \pm 1,99$	0,752
2^ο 24ωρο				2^ο 24ωρο			
SD (mmHg)	$16,16 \pm 5,54$	$16,22 \pm 4,44$	0,947	SD (mmHg)	$10,76 \pm 3,07$	$11,48 \pm 2,82$	0,194
wSD (mmHg)	$15,15 \pm 4,83$	$15,20 \pm 4,28$	0,953	wSD (mmHg)	$10,10 \pm 2,76$	$10,80 \pm 2,62$	0,184
CV (%)	$11,69 \pm 3,67$	$11,42 \pm 3,01$	0,611	CV (%)	$13,51 \pm 4,26$	$14,02 \pm 4,17$	0,413
ARV (mmHg)	$12,36 \pm 4,11$	$11,39 \pm 3,97$	0,248	ARV (mmHg)	$8,29 \pm 2,42$	$8,84 \pm 2,60$	0,297

Συντομογραφίες: ARV: μέση πραγματική μεταβλητότητα, CV: συντελεστής μεταβλητότητας, SD: τυπική απόκλιση, wSD: σταθμισμένη SD

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη η χαμηλή συγκέντρωση νατρίου στο διάλυμα αιμοκάθαρσης, παρά τη σημαντική μείωση της περιπατητικής ΑΠ, δεν είχε σημαντική επίδραση στη BPV. Όπως έχει προταθεί, οι αλλαγές στη BPV μπορεί να μην οφείλονται άμεσα στη μεταβολή της ΑΠ αυτής καθεαυτήν, γεγονός που σημαίνει ότι η μείωση της BPV δεν ακολουθεί πάντα τη μείωση της ΑΠ. Αντίθετα, οι αλλαγές στη μεταβλητότητα πιθανώς εξαρτώνται από την τροποποίηση των υπεύθυνων παθογενετικών μηχανισμών, όπως η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) ή η μειωμένη αρτηριακή ευενδοτότητα, που μπορεί να επηρεαστούν από συγκεκριμένες αλλά όχι όλες τις παρεμβάσεις μείωσης της ΑΠ⁵.

Στην προκειμένη περίπτωση, η υπερδραστηριότητα του ΣΝΣ φαίνεται να αποτελεί κοινό υποκείμενο μηχανισμό, ενώ άλλοι μηχανισμοί, όπως η υπερφόρτωση νατρίου και ύδατος, μπορεί να μην εμπλέκονται εξίσου στην παθοφυσιολογία της BPV. Αυτή η υπόθεση συμφωνεί με προηγούμενες παρατηρήσεις σε ασθενείς με IDH, όπως η μείωση της BPV με τη νεμιπολόλη, αλλά όχι με την ιρβεσαρτάνη³, καθώς και με την απουσία επίδρασης στη βραχυπρόθεσμη BPV μετά από εφαρμογή στρατηγικής επαναπροσδιορισμού του ξηρού βάρους⁵, παρά την αποτελεσματικότητα αυτών των παρεμβάσεων στη μείωση της περιπατητικής ΑΠ.

Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που εξέτασε την επίδραση της χαμηλής συγκέντρωσης νατρίου στη

BPV ασθενών με IDH, χρησιμοποιώντας 48ωρη ABPM που αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς. Ο κυριότερος περιορισμός είναι ότι ο υπολογισμός του μεγέθους δείγματος έγινε βάσει του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου της μελέτης, γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για τη μη ανίχνευση διαφορών στους δείκτες BPV. Μελλοντικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές θα πρέπει να εξετάσουν εναλλακτικές παρεμβάσεις για τη μείωση της BPV σε ασθενείς με IDH, καθώς και την πιθανή συσχέτιση με ευνοϊκότερες εκβάσεις σε αυτό τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Iatrudi F, Theodorakopoulou MP, Papagianni A, Sarafidis P. Intradialytic hypertension: epidemiology and pathophysiology of a silent killer. *Hypertens Res* 2022; 45(11): 1713-25.
2. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, et al. The association of interdialytic blood pressure variability with cardiovascular events and all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(3): 515-23.
3. Loutradis C, Bikos A, Raptis V, et al. Nebivolol reduces short-term blood pressure variability more potently than irbesartan in patients with intradialytic hypertension. *Hypertens Res* 2019; 42(7): 1001-10.
4. Iatrudi F, Malandris K, Ekart R, et al. Low dialysate sodium and 48-h ambulatory blood pressure in patients with intradialytic hypertension: a randomized crossover study. *Nephrol Dial Transplant* 2024; 39(11): 1900-10.
5. Loutradis C, Sarafidis PA, Theodorakopoulou M, et al. Lung Ultrasound-Guided Dry-Weight Reduction in Hemodialysis Patients Does Not Affect Short-Term Blood Pressure Variability. *Am J Hypertens* 2019; 32(8): 786-95.



Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2024-2025

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ (Webinars)

35η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης
22/02/2025, 29/03/2025, 26/04/2025, 31/05/2025, 18/10/2025, 13/12/2025

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

21ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 26-28 Σεπτεμβρίου 2025, Spetses Hotel, Σπέτσες

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

25ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 6-8 Νοεμβρίου 2025, Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΟΛΟΚΛΗΡΩΘΗΚΑΝ

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

24ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 5-9 Νοεμβρίου 2024, Αθήνα

✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ (Webinars)

34η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης
27/1/2024, 24/2/2024, 20/4/2024, 18/5/2024, 5/10/2024, 07/12/2024

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

20ό Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 2-4 Μαΐου 2025, Lucy Hotel, Καβάλα
19ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 7-8 Σεπτεμβρίου 2024, Λευκάδα
18ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 28-30 Ιουνίου 2024, Νάξος
17ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 29-31 Μαρτίου 2024, Λίμνη Πλαστήρα

✓ ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

9ο Σχολείο Υπέρτασης, 10-13 Απριλίου 2025, Γραφεία ΕΕΥ – Β. Σοφίας 111, Αθήνα
8ο Σχολείο Υπέρτασης, 1-4 Φεβρουαρίου 2024, Γραφεία ΕΕΥ – Β. Σοφίας 111, Αθήνα

Πληροφορίες:

- ▶ Γραμματεία ΕΕΥ, Αθήνα, Τηλ.: 210-6469358, 210-6400767
E-mail: gramatia.hypertasi@gmail.com
- ▶ Γραμματεία ΕΕΥ, Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310-225508
E-mail: hypertasi.thess@gmail.com