ΜΑΪΟΣ - ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2026
Τόμος 35 | Τεύχος 2

http://www.hypertasi.gr

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Arterial Hypertension
OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

MAY-AUGUST 2026
Volume 35 | Number 2

Ανασκοπήσεις

107 **Θέσεις ομοφωνίας για νεφρική απονεύρωση**
Κ. Τσιούφης, Μ. Δούμας, Κ. Αζναουρίδης, Π. Νταβλούρος, Κ. Δημητριάδης, Ε. Φραγκούλης, Γ. Γαβριελάτος, Ε. Γκαλιαγκούση, Μ. Χαμηλός, Ρ. Καλαϊτζίδης, Ε. Καλλίστρατος, Α. Κόλλιας, Α. Κασιακόγιας, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ.Γ. Κυριακούλης, Ε. Μανιός, Α. Μαριόλης, Μ. Μαρκέτου, Λ.Κ. Μιχάλης, Σ. Παναγούτσος, Ε. Παπαχρήστου, Δ. Πετράς, Η. Σανίδας, Σ. Σουλαϊδόπουλος, Κ. Σταυρόπουλος, Γ.Σ. Στεργίου, Φ. Τατάκης, Κ. Θωμόπουλος, Ε. Τριανταφυλλίδη, Γ. Τριάντης, Ι. Τσιαφούτης, Γ. Τσίγκας, Δ. Τζιάκας, Α. Ζιάκας, Κ. Τούτουζας, Π. Σαραφίδης

117 **Νυχτερινή υπέρταση στη μεταμόσχευση νεφρού: Επιδημιολογία, παθοφυσιολογία, προγνωστική αξία και θεραπευτική αντιμετώπιση**
Α. Γεωργίου, Μ. Θεοδωρακοπούλου, Φ. Ιατρίδη, Α. Θεοδοσιάδη, Π. Σαραφίδης

138 **Η σχέση της βιταμίνης D με την αρτηριακή πίεση και υπέρταση: Μία ανασκόπηση των σύγχρονων επιστημονικών δεδομένων**
Ί. Παπασωτηρίου, Σ. Σπηλιοπούλου, Ε. Μανιός

144 **Αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και αρρύθμιστη ή ανθεκτική υπέρταση: Σύγχρονες εξελίξεις και κλινικές προοπτικές**
Μ. Θεοδωρακοπούλου, Φ. Ιατρίδη, Α. Θεοδοσιάδη, Α. Γεωργίου, Π. Σαραφίδης

159 **Διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης στα άτομα μεγάλης ηλικίας**
Δ. Κρυσταλλάκη, Θ. Τσαγανός, Ε. Σταμπολλίου, Ε.-Χ. Αντωνογιαννάκη, Ι. Μήτρου, Γ.Σ. Στεργίου, Α. Κόλλιας

Πρωτότυπες εργασίες

173 **Ο ρόλος της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς με και χωρίς μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος**
Ν. Κακούρη, Ι. Ανδρίκου, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Θωμόπουλος, Ε. Σιάφη, Ε. Μαντά, Κ. Δημητριάδης, Χ. Παπαγεωργίου, Χ. Φιλίππου, Ι. Ζαμάνης, Χ. Φραγκούλης, Μ. Κουλλιάς, Π. Τσιούφης, Δ. Τούσουλης, Κ. Τσιούφης

Αρτηριακή Υπέρταση Τόμος 35, Τεύχος 2, 2026 - Σελ. 99-178

ISSN: 2529-086X online • ISSN: 1105-8471 print

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

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
PORT PAYÉ
Κ. Θεσ/νίκης 17 Αρ. Αδείας 1
ΕΛΛΑΣ-HELLAS
B
ΕΛΤΑ Hellenic Post

Arterial Hypertension Αρτηριακή Υπέρταση

Official Journal of the Hellenic Society of Hypertension

Τετραμηνιαία Έκδοση
Επίσημο Όργανο της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

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

Διοικητικό Συμβούλιο της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης Περίοδος 2024-2026

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

Γραφείο Περιοδικού
Τηλ.: 6972 464037
e-mail: hypertasi.thess@gmail.com

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
Τηλ.: 6972 464037
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 ενοτήτων 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: MacMaghon 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:

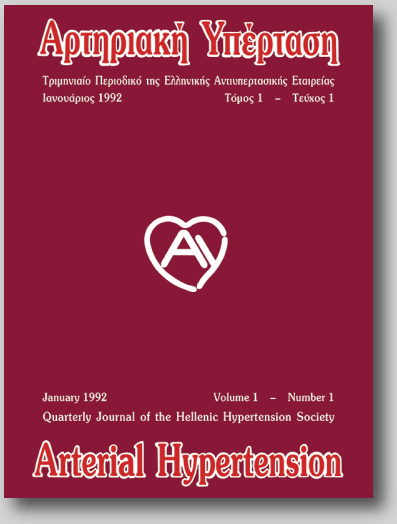
- Παρουσίαση ενός επιστήμονα του εξωτερικού με διεθνή αναγνώριση για τη συμβολή του στην έρευνα και την εκπαίδευση στην υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.
- Επίκαιρο άρθρο από τον παραπάνω ειδικό σε σημαντικό θέμα που απασχολεί τον επιστημονικό κόσμο της υπέρτασης.
- Επίκαιρο άρθρο ανασκόπησης από 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 ιατρείου 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 συμβάλλει 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



2026

Αρτηριακή Υπέρταση

Τόμος 35 • Τεύχος 2

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

107 **Θέσεις ομοφωνίας για νεφρική απονεύρωση**
Κ. Τσιούφης, Μ. Δούμας, Κ. Αζναουρίδης, Π. Νταβλούρος, Κ. Δημητριάδης, Ε. Φραγκούλης, Γ. Γαβριελάτος, Ε. Γκαλιαγκούση, Μ. Χαμηλός, Ρ. Καλαϊτζίδης, Ε. Καλλίστρατος, Α. Κόλλιας, Α. Κασιακόγιας, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ.Γ. Κυριακούλης, Ε. Μανιός, Α. Μαριόλης, Μ. Μαρκέτου, Λ.Κ. Μιχάλης, Σ. Παναγούτσος, Ε. Παπαχρήστου, Δ. Πετράς, Η. Σανίδας, Σ. Σουλαϊδόπουλος, Κ. Σταυρόπουλος, Γ.Σ. Στεργίου, Φ. Τατάκης, Κ. Θωμόπουλος, Ε. Τριανταφυλλίδη, Γ. Τριάντης, Ι. Τσιαφούτης, Γ. Τσίγκας, Δ. Τζιάκας, Α. Ζιάκας, Κ. Τούτουζας, Π. Σαραφίδης

117 **Νυχτερινή υπέρταση στη μεταμόσχευση νεφρού: Επιδημιολογία, παθοφυσιολογία, προγνωστική αξία και θεραπευτική αντιμετώπιση**
Α. Γεωργίου, Μ. Θεοδωρακοπούλου, Φ. Ιατρίδη, Α. Θεοδοσιάδη, Π. Σαραφίδης

138 **Η σχέση της βιταμίνης D με την αρτηριακή πίεση και υπέρταση: Μία ανασκόπηση των σύγχρονων επιστημονικών δεδομένων**
Ί. Παπασωτηρίου, Σ. Σπηλιοπούλου, Ε. Μανιός

144 **Αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και αρρύθμιστη ή ανθεκτική υπέρταση: Σύγχρονες εξελίξεις και κλινικές προοπτικές**
Μ. Θεοδωρακοπούλου, Φ. Ιατρίδη, Α. Θεοδοσιάδη, Α. Γεωργίου, Π. Σαραφίδης

159 **Διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης στα άτομα μεγάλης ηλικίας**
Δ. Κρυσταλλάκη, Θ. Τσαγανός, Ε. Σταμπολλίου, Ε.-Χ. Αντωνογιαννάκη, Ι. Μήτρου, Γ. Στεργίου, Α. Κόλλιας

Πρωτότυπες εργασίες

173 **Ο ρόλος της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς με και χωρίς μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος**
Ν. Κακούρη, Ι. Ανδρίκου, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Θωμόπουλος, Ε. Σιάφη, Ε. Μαντά, Κ. Δημητριάδης, Χ. Παπαγεωργίου, Χ. Φιλίππου, Ι. Ζαμάνης, Χ. Φραγκούλης, Μ. Κουλλιάς, Π. Τσιούφης, Δ. Τούσουλης, Κ. Τσιούφης

Arterial Hypertension

Volume 35 • Number 2

Contents

Hot topics

107 **Referral pathway for renal denervation**
K. Tsioufis, M. Doumas, K. Aznaouridis, P. Davlouros, K. Dimitriadis, E. Fragkoulis, G. Gavrielatos, E. Gkaliagkousi, M. Hamilos, R. Kalaitzidis, M.S. Kallistratos, A. Kollias, A. Kasiakogias, D. Konstantinidis, K.G. Kyriakoulis, E. Manios, A. Mariolis, M. Marketou, L.K. Michalis, S. Panagoutsos, E. Papachristou, D. Petras, E. Sanidas, S. Soulaidopoulos, K. Stavropoulos, G.S. Stergiou, F. Tatakis, C. Thomopoulos, H. Triantafillidi, G. Triantis, I. Tsiafoutis, G. Tsigkas, D. Tziakas, A. Ziakas, K. Toutouzas, P. Sarafidis

117 **Nocturnal hypertension in kidney transplantation: Epidemiology, pathophysiology, prognostic implications, and therapeutic management**
A. Georgiou, M. Theodorakopoulou, F. Iatridi, A. Theodosiadi, P. Sarafidis

138 **The relationship between vitamin D and blood pressure and hypertension: A review of current scientific evidence**
I. Papassotiriou, S. Spiliopoulou, E. Manios

144 **Aldosterone synthase inhibitors in patients with chronic kidney disease and uncontrolled or resistant hypertension: Current advances and clinical perspectives**
M. Theodorakopoulou, F. Iatridi, A. Theodosiadi, A. Georgiou, P. Sarafidis

159 **Management of hypertension in old patients**
D. Krystallaki, T. Tsaganos, E. Stambolliou, E.-C. Antonogiannaki, I. Mitrou, G.S. Stergiou, A. Kollias

Original articles

173 **The role of sympathetic nervous system activity and blood pressure variability in blood pressure regulation in hypertensive patients with and without non-alcoholic fatty liver disease**
N. Kakouri, I. Andrikou, D. Konstantinidis, K. Thomopoulos, E. Siafi, E. Manta, K. Dimitriadis, C. Papageorgiou, C. Filippou, I. Zamanis, C. Fragoulis, M. Koullias, P. Tsioufis, D. Tousoulis, K. Tsioufis

Ανασκόπηση κλινικής πράξης

*Θέσεις ομοφωνίας για νεφρική απονεύρωση

Διαδοχικά βήματα για τη βέλτιστη ρύθμιση της υπέρτασης και την κλινική εφαρμογή της νεφρικής απονεύρωσης σε αρρύθμιστη υπέρταση.
Θέσεις ομοφωνίας της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης, της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας (Ομάδες Εργασίας «Υπέρταση και Καρδιά» και «Επεμβατική Καρδιολογία»), της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Ακαδημίας Γενικής/Οικογενειακής Ιατρικής και Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας

Κ. Τσιούφης[1]
Μ. Δούμας[2]
Κ. Αζναουρίδης[1]
Π. Νταβλούρος[3]
Κ. Δημητριάδης[1]
Ε. Φραγκούλης[4]
Γ. Γαβριελάτος[5]
Ε. Γκαλιαγκούση[6]
Μ. Χαμηλός[7]
Ρ. Καλαϊτζίδης[8]
Ε. Καλλίστρατος[9]
Α. Κόλλιας[10]
Α. Κασιακόγιας[1]
Δ. Κωνσταντινίδης[1]
Κ.Γ. Κυριακούλης[1]
Ε. Μανιός[11]
Α. Μαριόλης[12]
Μ. Μαρκέτου[7]
Λ.Κ. Μιχάλης[13]
Σ. Παναγούτσος[14]
Ε. Παπαχρήστου[15]
Δ. Πετράς[16]
Η. Σανίδας[17]
Σ. Σουλαϊδόπουλος[1]
Κ. Σταυρόπουλος[2]
Γ.Σ. Στεργίου[10]
Φ. Τατάκης[1]
Κ. Θωμόπουλος[17]
Ε. Τριανταφυλλίδη[18]
Γ. Τριάντης[19]
Ι. Τσιαφούτης[20]
Γ. Τσίγκας[3]
Δ. Τζιάκας[21]
Α. Ζιάκας[22]
Κ. Τούτουζας[1]
Π. Σαραφίδης[23]

---

*Το πρωτότυπο άρθρο στην Αγγλική γλώσσα έχει δημοσιευθεί στο *Hellenic J Cardiol* 2026: S1109-9666(25)00280-5. doi: 10.1016/j.hjc.2025.12.004 και είναι διαθέσιμο στον ιστότοπο της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης (https://hypertasi.gr).

[1] Α΄ Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα
[2] Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
[3] Τμήμα Ιατρικής, Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα
[4] Ιδιωτικό Ιατρείο Γενικής/Οικογενειακής Ιατρικής, Νέα Σμύρνη, Ελλάδα
[5] Αιμοδυναμικό εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο», Πειραιάς, Ελλάδα
[6] Γ΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
[7] Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο, Ελλάδα
[8] Νεφρολογικό Κέντρο «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας–Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς, Ελλάδα
[9] Β΄ Καρδιολογική Κλινική, "Metropolitan Hospital", Πειραιάς, Ελλάδα
[10] Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα, Ελλάδα
[11] Τμήμα Κλινικής Θεραπευτικής, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα
[12] Τμήμα Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, Κέντρο Υγείας Αρεόπολης, Αρεόπολη, Ελλάδα
[13] Β΄ Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα
[14] Τμήμα Νεφρολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα
[15] Τμήμα Νεφρολογίας και Μεταμοσχεύσεων Νεφρού, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα
[16] Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Αθήνα, Ελλάδα
[17] Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα, Ελλάδα
[18] Β΄ Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα
[19] Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σισμανόγλειο», Αθήνα, Ελλάδα
[20] Αιμοδυναμικό Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο» Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού, Αθήνα, Ελλάδα
[21] Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα
[22] Α΄ Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
[23] Α΄ Νεφρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
✉ **Αλληλογραφία: Δρ.Κωνσταντίνος Π. Τσιούφης** • Μονάδα Υπέρτασης, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο» • Βασιλίσσης Σοφίας 80 • Τ.Κ. 115 28, Αθήνα • E-mail: ktsioufis@gmail.com • Τηλ.: +30-2132088025

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα διαρκώς αυξανόμενα δεδομένα για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της συμπαθητικής νεφρικής απονεύρωσης (renal denervation, RDN) έχουν αναδείξει τη συγκεκριμένη νευροτροποποιητική επεμβατική μέθοδο ως τον τρίτο θεραπευτικό πυλώνα στη θεραπεία της υπέρτασης, μαζί με τις αλλαγές στον τρόπο ζωής και τη φαρμακευτική αγωγή. Στο πλαίσιο αυτό, οι πρόσφατες ευρωπαϊκές και αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την RDN ως μία επιπρόσθετη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ανθεκτική ή αρρύθμιστη υπέρταση με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο – υπό την προϋπόθεση ότι η επέμβαση πραγματοποιείται σε κέντρα που διαθέτουν επαρκή εμπειρία μετά από πλήρη ενημέρωση του ασθενούς. Το παρόν κείμενο ομοφωνίας εκπονήθηκε από κοινού από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης (Κέντρα Αριστείας Υπέρτασης), την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία (Ομάδες Εργασίας «Υπέρταση και Καρδιά» και «Επεμβατική Καρδιολογία»), την Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία και την Ελληνική Ακαδημία Γενικής/Οικογενειακής Ιατρικής και Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας σε μια προσπάθεια βελτίωσης του ποσοστού ρύθμισης της υπέρτασης στη χώρα μας λαμβάνοντας υπόψη τη δομή του ελληνικού συστήματος υγείας. **Στα πλαίσια αυτά προτείνεται ένα δομημένο πρότυπο 7 βημάτων από την ανίχνευση υψηλών τιμών πίεσης και την επιβεβαίωση της υπέρτασης έως και την παραπομπή επιλεγμένων ασθενών για νεφρική απονεύρωση και την επιστροφή τους για μακροχρόνια παρακολούθηση από τον θεράποντα ιατρό τους.**

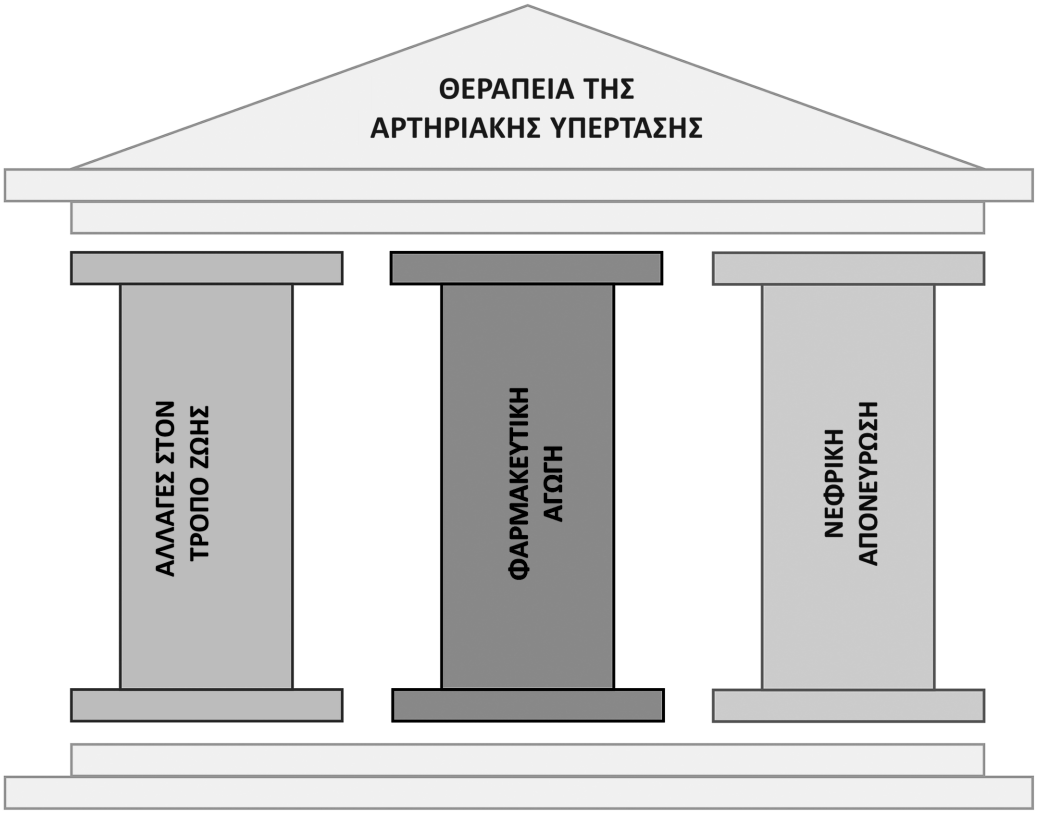
Λέξεις-κλειδιά: ομοφωνία, διαχείριση υπέρτασης, οδός, νεφρική απονεύρωση, συμπαθητικό νευρικό σύστημα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) εξακολουθεί να αποτελεί μείζονα πρόκληση για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως, καθώς ευθύνεται για περίπου το 12% της συνολικής θνησιμότητας παγκοσμίως[1]. Παρά την υψηλή της επίπτωση και τις καλά τεκμηριωμένες δυσμενείς επιπτώσεις της, περισσότεροι από τους μισούς υπερτασικούς ασθενείς παραμένουν αδιάγνωστοι, ενώ μόλις περίπου ένας στους πέντε επιτυγχάνει επαρκή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)[1]. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση της ΑΥ μέσω αλλαγών του τρόπου ζωής και της κατάλληλης φαρμακευτικής θεραπείας μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων[2-4]. Ωστόσο, πολλοί παράγοντες συμβάλλουν στη διατήρηση υψηλών ποσοστών αρρύθμιστης ΑΥ, όπως η χαμηλή συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, η θεραπευτική αδράνεια, η μη ακριβής μέτρηση της ΑΠ κ.λπ.[2-4].

Τα τελευταία 15 χρόνια, οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που βασίζονται σε διακαθετηριακές επεμβάσεις και στοχεύουν το αυτόνομο νευρικό σύστημα έχουν αναδειχθεί ως ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο έρευνας[5-7]. Μεταξύ αυτών, η συμπαθητική νεφρική απονεύρωση (renal denervation, RDN) έχει αποδείξει ιδιαίτερα υψηλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Οι τυχαιοποιημένες μελέτες δεύτερης γενιάς με εικονική (sham) παρέμβαση, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νεότερα συστήματα καθετήρων όπως το *Symplicity Spyral* (Medtronic) και το *Paradise* (ReCor Medical), κατέδειξαν κλινικά σημαντική μείωση της συστολικής ΑΠ τόσο στο ιατρείο όσο και στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή, σε σύγκριση με το placebo, με εξαιρετικό προφίλ ασφάλειας[8-11]. Μακροχρόνια δεδομένα από εκτεταμένες αναλύσεις παρακολούθησης και εθνικά μητρώα με διάρκεια παρακολούθησης άνω των 10 ετών επιβεβαιώνουν τη διατηρήσιμη αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της RDN[12]. **Η απονεύρωση του νεφρού διαθέτει επίσης ορισμένα μοναδικά πλεονεκτήματα, όπως η συνεχής ("always-on") αντιυπερτασική δράση ανεξάρτητα από τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, καθώς και πιθανές πλειοτροπικές ευεργετικές επιδράσεις σε συνοδά νοσήματα που σχετίζονται με την ΑΥ, όπως η υπνική άπνοια, η κολπική μαρμαρυγή, η καρδιακή ανεπάρκεια και το μεταβολικό σύνδρομο[9].**

Τα παραπάνω δεδομένα έχουν πλέον ενσωματωθεί στις πρόσφατες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, αναδεικνύοντας την RDN ως τον τρίτο θεραπευτικό πυλώνα στη διαχείριση της υπέρτασης –παράλληλα με τις παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής και τη φαρμακοθεραπεία– στο πλαίσιο μιας διαδικασίας κοινής λήψης αποφάσεων με τον ασθενή (**Εικόνα 1**)[2-4]. **Οι κατευθυντήριες οδηγίες της European Society of Hypertension (2023), της European Society of Cardiology (2024) και οι αμερικανικές οδηγίες για την υπέρταση του 2025 συστήνουν τη RDN για: (i) ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και (ii) ασθενείς με αρρύθμιστη υπέρταση και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (Εικόνα 2)**[2-4]**.** Επιπλέον, η RDN μπορεί να συσταθεί και σε ασθενείς με χαμηλή συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, δυσανεξία σε πολλαπλά αντιυπερτασικά φάρμακα ή σημαντική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής τους λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών[2-4].



Εικόνα 1. *Οι τρεις πυλώνες για τη θεραπεία της αρρύθμιστης ή ανθεκτικής υπέρτασης.*

Με στόχο τη βελτίωση της ρύθμισης της ΑΥ στη χώρα μας, η Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης ανέλαβε μια κοινή πρωτοβουλία σε συνεργασία με την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία (Ομάδες Εργασίας «Υπέρταση και Καρδιά» και «Επεμβατική Καρδιολογία»), την Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία και την Ελληνική Ακαδημία Γενικής/Οικογενειακής Ιατρικής και Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας για τη διαμόρφωση θέσεων ομοφωνίας στη διαχείριση των υπερτασικών ασθενών.

Το παρόν συναινετικό κείμενο περιγράφει ένα δομημένο πρότυπο διαχείρισης του υπερτασικού ασθενούς μέσω 7 βημάτων, από την ανίχνευση υψηλών τιμών πίεσης και την επιβεβαίωση της ΑΥ έως και την παραπομπή επιλεγμένων ασθενών για RDN και την επιστροφή τους για μακροχρόνια παρακολούθηση από τον θεράποντα ιατρό τους ενσωματώνοντας όλες τις θεραπευτικές επιλογές που προτείνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες και προσαρμοσμένες στο ελληνικό σύστημα υγείας.

ΔΟΜΗΜΕΝΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΒΗΜΑΤΩΝ ΠΡΟΣ ΤΗ ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Η διαχείριση ενός ασθενούς με ΑΥ με στόχο τη βέλτιστη ρύθμιση της ΑΠ μπορεί να προσεγγιστεί ως μια διαδοχική διαδικασία βημάτων, η οποία ξεκινά από την αρχική ανίχνευση αυξημένων τιμών ΑΠ και, εν συνεχεία στην εφαρμογή νεότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων και την τακτική παρακολούθηση του ασθενούς από τον θεράποντα ιατρό. Η λογική και η πρακτική εφαρμογή αυτής της διαχείρισης, προσαρμοσμένες στο ελληνικό σύστημα υγείας, παρουσιάζεται σε επτά διαδοχικά στάδια (**Εικόνα 3**, βήματα Α έως Ζ) και περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω.

ΒΗΜΑ Α. ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΥΞΗΜΕΝΩΝ ΤΙΜΩΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Αυξημένες τιμές ΑΠ μπορεί να διαπιστωθούν είτε από επαγγελματίες υγείας είτε τυχαία, κατά τη διάρκεια μέτρησης ΑΠ σε φαρμακείο ή το σπίτι. Στην ανίχνευση αυξημένων τιμών ΑΠ μπορεί να εμπλέκονται καρδιολόγοι, παθολόγοι, νεφρολόγοι ή γενικοί/οικογενειακοί ιατροί που εργάζονται σε μονάδες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, σε ιδιωτικά ιατρεία, σε εξωτερικά ιατρεία υπέρτασης, σε κέντρα αριστείας υπέρτασης ή σε τμήματα επειγόντων περιστατικών. Σε αυτό το βήμα σημαντικός είναι και ο ρόλος των φαρμακοποιών, καθώς τα φαρμακεία αποτελούν τις πλέον εύκολα προσβάσιμες

European Society of Hypertension

2023

Recommendations and statements	CoR	LoE
RDN can be considered as a treatment option in patients with an eGFR >40 ml/min/1.73m^2 who have uncontrolled BP despite the use of antihypertensive drug combination therapy, or if drug treatment elicits serious side effects and poor quality of life.	II	B
RDN can be considered as an additional treatment option in patients with true resistant hypertension if eGFR is >40 ml/min/1.73m^2.	II	B
Selection of patients to whom RDN is offered should be done in a shared decision-making process after objective and complete patient's information.	I	C
RDN should only be performed in experienced specialized centers to guarantee appropriate selection of eligible patients and completeness of the denervation procedure.	I	C

ESC
European Society of Cardiology

2024

Recommendations	Class[a]	Level[b]
To reduce BP, and if performed at a medium-to-high volume centre, catheter-based renal denervation may be considered for resistant hypertension patients who have BP that is uncontrolled despite a three BP-lowering drug combination (including a thiazide or thiazide-like diuretic). and who express a preference to undergo renal denervation after a shared risk-benefit discussion and multidisciplinary assesoment.[564,566–568,586–590]	IIb	B
To reduce BP, and if performed at a medium-to-high volume centre, catheter-based renal denervation may be considered for patients with both increased CVD risk and uncontrolled hypertension on fewer than three drugs, if they express a preference to undergo renal denervation after a shared risk-benefit discussion and multidisciplinary assessment.[564,566–568,586–590]	IIb	A
Due to a lack of adequately powered outcomes trials demonstrating its safety and CVD benefits, renal denervation is not recommended as a first-line BP-lowering intervention for hypertension.	III	C
Renal denervation is not recommended for treating hypertension in patients with moderate-to-severely impaired renal function (eGFR <40 mL/min/1.73 m^2) or secondary causes of hypertension, until further evidence becomes available.	III	C

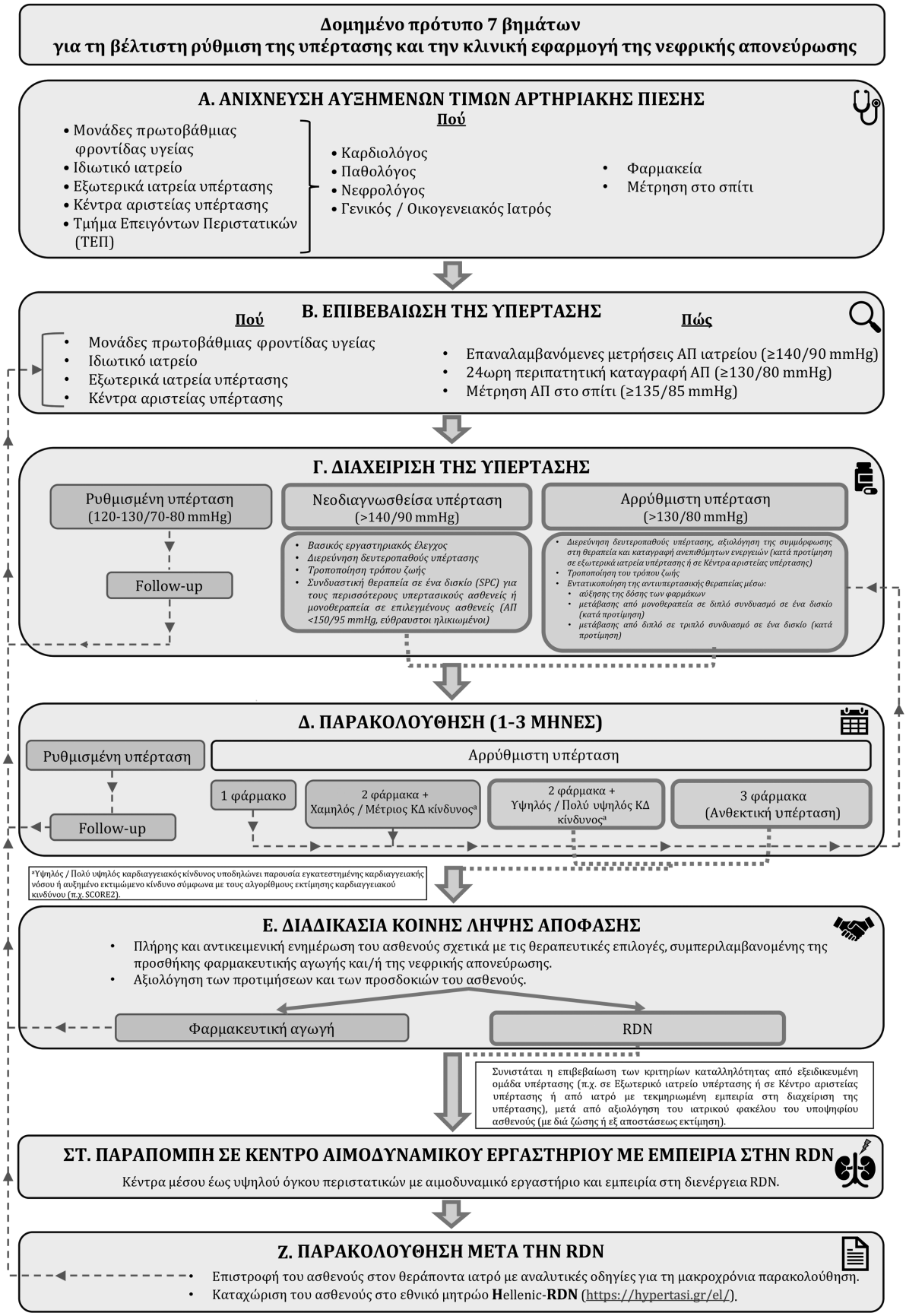
AMERICAN COLLEGE of CARDIOLOGY

American Heart Association.

2025

2b	B-R	4. In carefully selected patients with systolic and diastolic hypertension (office SBP 140-180 mm Hg and DBP ≥90 mm Hg) and eGFR ≥40 mL/min/1.73 m^2 who have resistant hypertension despite optimal treatment, or intolerable side effects to additional antihypertensive drug therapy, renal denervation (RDN) may be reasonable as an adjunct treatment to BP medications and lifestyle modification to reduce BP.[12-14]
1	B-NR	5. All patients with hypertension who are being considered for RDN should be evaluated by a multidisciplinary team with expertise in resistant hypertension and RDN.[12-14]
1	C-EO	6. For patients with hypertension for whom RDN is contemplated, the benefits of lowering BP and potential procedural risks compared with continuing medical therapy should be discussed as part of a shared decision-making process to ensure patients choose the therapy that meets their expectations.

Εικόνα 2. *Συστάσεις για την RDN στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση.*



Εικόνα 3. *Συνιστώμενος Αλγόριθμος 7 βημάτων για τη βέλτιστη ρύθμιση της υπέρτασης και την κλινική εφαρμογή της νεφρικής απονεύρωσης.*

δομές παροχής υπηρεσιών υγείας στην Ελλάδα, με περίπου 10.000 φαρμακεία σε όλη τη χώρα[13].

ΒΗΜΑ Β. ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Η ΑΠ παρουσιάζει μεταβλητότητα και η ανίχνευση αυξημένων τιμών σε μία μόνο μέτρηση δεν αρκεί για τη διάγνωση της ΑΥ ούτε για να τεκμηριώσει ότι η ΑΥ παραμένει αρρύθμιστη σε διαγνωσμένους υπερτασικούς ασθενείς**. Η επιβεβαίωση της ΑΥ θα πρέπει να γίνεται από επαγγελματίες υγείας στο πλαίσιο προγραμματισμένης ιατρικής επίσκεψης. Οι μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου ή οι προσεκτικά και τυποποιημένα πραγματοποιούμενες μετρήσεις στο ιατρείο αποτελούν τα πιο αξιόπιστα εργαλεία για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της ΑΥ**[2-4]. Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στο ιατρείο και/ή μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν όταν δεν είναι διαθέσιμη η 24ωρη καταγραφή ΑΠ. Στην Ελλάδα, η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι είναι ευρέως διαδεδομένη και θα πρέπει να χρησιμοποιείται ορθά, σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού, ώστε να συμβάλλει στη λήψη κατάλληλων θεραπευτικών αποφάσεων.

ΒΗΜΑ Γ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Μετά την προσεκτική αξιολόγηση για την επιβεβαίωση της ΑΥ στο Βήμα Β, **οι ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΑΥ μπορεί να είναι είτε νορμοτασικοί** (δεν απεικονίζονται στο Σχήμα 3/Βήμα Β) **είτε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικοί** (ΑΠ στο ιατρείο ≥140/90 mmHg ή στην 24ωρη καταγραφή ≥130/80 mmHg ή στο σπίτι ≥135/85 mmHg). **Οι νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικοί θα πρέπει να υποβάλλονται σε κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο,** συμπεριλαμβανομένης της διερεύνησης πιθανών δευτεροπαθών αιτίων ΑΥ όταν υπάρχει σχετική κλινική υποψία, **και να λαμβάνουν οδηγίες για παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής καθώς και φαρμακευτική αγωγή**, κατά κανόνα με διπλό συνδυασμό αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ένα δισκίο (single pill combination, SPC), ενώ σε επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να προτιμηθεί μονοθεραπεία (π.χ. αρτηριακή πίεση <150/95 mmHg με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, υψηλή-φυσιολογική ΑΠ με πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, εύθραυστοι ασθενείς και/ή ασθενείς προχωρημένης ηλικίας).

Οι ασθενείς με ήδη γνωστό ιστορικό ΑΥ μπορούν να ταξινομηθούν σε εκείνους με ρυθμισμένη ΑΥ (ΑΠ ιατρείου 120-130/70-80 mmHg ή ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή 115-125/70-75 mmHg ή στο σπίτι 120-130/70-80 mmHg) **και σε εκείνους με αρρύθμιστη ΑΥ** (ΑΠ ιατρείου ≥130/80 mmHg ή ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή ≥125/75 mmHg ή στο σπίτι ≥120/80 mmHg).

Οι ρυθμισμένοι υπερτασικοί μπορούν να παρακολουθούνται τακτικά από τον θεράποντα ιατρό τους, με περιοδικό έλεγχο σύμφωνα με τις διαδικασίες που περιγράφονται στο ***Βήμα Β***. **Αντίθετα, οι ασθενείς με αρρύθμιστη ΑΥ θα πρέπει να αξιολογούνται εκ νέου διεξοδικά, να ενθαρρύνονται για περαιτέρω εντατικοποίηση των αλλαγών στον τρόπο ζωής και να γίνεται αναπροσαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής με αύξηση της δόσης ή/και ενίσχυση του θεραπευτικού σχήματος**, για παράδειγμα μετάβαση σε διπλό συνδυασμό σε ένα δισκίο (dual SPC) όταν λαμβάνεται μονοθεραπεία ή σε τριπλό συνδυασμό σε ένα δισκίο (triple SPC) όταν ήδη χορηγείται διπλός συνδυασμός. **Τέλος, θα πρέπει να προγραμματίζεται επανεκτίμηση, προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των παραπάνω παρεμβάσεων**.

ΒΗΜΑ Δ. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ (1-3 ΜΗΝΕΣ)

Μετά από περίοδο παρακολούθησης περίπου 1 έως 3 μηνών, θα πρέπει να πραγματοποιείται επανεκτίμηση της ΑΠ. **Οι ασθενείς με ρυθμισμένη υπέρταση** μπορούν να παρακολουθούνται τακτικά από τον θεράποντα ιατρό τους. **Στους ασθενείς με αρρύθμιστη υπέρταση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ο αριθμός των αντιυπερτασικών φαρμάκων που λαμβάνουν καθώς και ο συνολικός καρδιαγγειακός τους κίνδυνος**. Ως υψηλός ή πολύ υψηλός κίνδυνος ορίζεται η παρουσία εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου ή υψηλή εκτιμώμενη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος σύμφωνα με τους αλγορίθμους εκτίμησης κινδύνου που προτείνονται από τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες (**Πλαίσιο 1**)[14]. **Ασθενείς που λαμβάνουν ένα αντιυπερτασικό φάρμακο ή δύο φάρμακα αλλά έχουν χαμηλό ή μέτριο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο** μπορούν να επιστρέψουν στη διαδικασία που περιγράφεται στο Βήμα Γ για τη διαχείριση της αρρύθμιστης υπέρτασης. **Αντίθετα, ασθενείς που λαμβάνουν δύο φάρμακα και έχουν υψηλό ή πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, καθώς και ασθενείς που παραμένουν αρρύθμιστοι παρά τη χορήγηση τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων (πραγματική ανθεκτική υπέρταση),** θα πρέπει να αξιολογούνται περαιτέρω σύμφωνα με τα Βήματα Ε και Ζ.

ΒΗΜΑ Ε. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΟΙΝΗΣ ΛΗΨΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται πλήρως και αντικειμενικά σχετικά με τις επόμενες θεραπευτικές επιλογές τους, είτε πρόκειται για προσθήκη

Πλαίσιο 1. Ορισμός υψηλού ή πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες.

- Εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος.
- Χρόνια νεφρική νόσος σταδίου 4-5.
- Υψηλός ή πολύ υψηλός κίνδυνος σύμφωνα με τους αλγορίθμους εκτίμησης κινδύνου.
- SCORE2, SCORE2-OP και SCORE2-Diabetes.
- Υψηλή-φυσιολογική αρτηριακή πίεση (130-139/85-89 mmHg) σε συνδυασμό με βλάβη οργάνων-στόχων σχετιζόμενη με την υπέρταση ή με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 ή σακχαρώδη διαβήτη.
- Υπέρταση βαθμού 1 (140-159/90-99 mmHg) με ≥3 καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή με βλάβη οργάνων-στόχων σχετιζόμενη με την υπέρταση ή με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 ή σακχαρώδη διαβήτη.
- Υπέρταση βαθμού 2 (160-179/100-109 mmHg) με ≥1 καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου ή βλάβη οργάνων-στόχων σχετιζόμενη με την υπέρταση ή με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 3 ή σακχαρώδη διαβήτη.
- Υπέρταση βαθμού 3 (≥180/110 mmHg).

Πλαίσιο 2. Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της RDN.

Πλεονεκτήματα

- Συνεχής ("always-on") κλινικά σημαντική μείωση της ΑΠ καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου, τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας όσο και τη νύχτα.
- Η μείωση της ΑΠ διατηρείται μακροχρόνια μετά την επέμβαση.
- Η επέμβαση δεν αφήνει μόνιμο εμφύτευμα, ανεξάρτητα από το αν χρησιμοποιείται τεχνολογία ραδιοσυχνοτήτων ή υπερήχων.
- Πιθανά πλειοτροπικά οφέλη σε συνοδά νοσήματα που σχετίζονται με την υπέρταση, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσος, σύνδρομο υπνικής άπνοιας, κολπική μαρμαρυγή και άλλα.

Περιορισμοί

- Έλλειψη αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών για την ανταπόκριση της ΑΠ μετά την επέμβαση.
- Η RDN εξακολουθεί να πραγματοποιείται χωρίς δυνατότητα άμεσης αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

επιπλέον φαρμακευτικής αγωγής είτε για εφαρμογή μιας μη φαρμακευτικής, επεμβατικής θεραπευτικής προσέγγισης με χρήση ιατρικής συσκευής, δηλαδή τη νεφρική απονεύρωση (RDN). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμμετέχουν ενεργά στη λήψη της τελικής απόφασης που αφορά τη θεραπεία τους, συζητώντας τον κίνδυνο παραμονής της ΑΥ σε αρρύθμιστα επίπεδα, τα οφέλη από τη μείωση της ΑΠ, τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των επιπλέον φαρμάκων, καθώς και τους πιθανούς κινδύνους και τα οφέλη της ελάχιστα επεμβατικής διαδικασίας της RDN (**Πλαίσιο 2**). **Στους ασθενείς που θα συνεχίσουν με προσθήκη φαρμακευτικής αγωγής, ο θεράπων ιατρός θα επιλέξει –με βάση το κλινικό προφίλ του ασθενούς– τη χορήγηση σπιρονολακτόνης, επλερενόνης ή άλλων φαρμάκων (όπως β-αναστολείς, α-αναστολείς, φάρμακα κεντρικής δράσης ή άλλους παράγοντες). Σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε RDN, η επιβεβαίωση των κριτηρίων ακαταλληλότητάς τους (Πλαίσιο 3) θα πρέπει να γίνεται μετά από προσεκτική αξιολόγηση του ιατρικού φακέλου του υποψηφίου ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης και 24ωρης καταγραφής της ΑΠ είτε σε εξωτερικό ιατρείο υπέρτασης ή σε κέντρο αριστείας υπέρτασης ή από ιατρό με τεκμηριωμένη εμπειρία στη διαχείριση της υπέρτασης.** Είναι σημαντικό ότι η αξιολόγηση του ιατρικού φακέλου μπορεί να πραγματοποιηθεί και εξ αποστάσεως, εφόσον δεν είναι εφικτή η διά ζώσης επίσκεψη. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας μπορούν επίσης να συζητηθούν τυχόν επιπλέον ερωτήματα των ασθενών σχετικά με την RDN, λαμβάνοντας υπόψη τις προσωπικές τους προτιμήσεις και προσδοκίες.

Πλαίσιο 3. Κριτήρια καταλληλότητας για RDN.

- Ανθεκτική υπέρταση.
- Αρρύθμιστη υπέρταση, βάσει 24ωρης καταγραφής ΑΠ, παρά τη χορήγηση δύο ή περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων, σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο υψηλό ή πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- Αποκλεισμός δευτεροπαθών αιτίων υπέρτασης.
- Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) > 40 ml/min/1,73 m^2.
- Διάμετρος κύριας νεφρικής αρτηρίας ≥ 4 mm και μήκος ≥ 20 mm.
- Απουσία σημαντικής στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, ανευρύσματος νεφρικής αρτηρίας ή ινομυϊκής δυσπλασίας.
- Απουσία ιστορικού προηγούμενης αγγειοπλαστικής ή τοποθέτησης stent σε νεφρική αρτηρία.

Πλαίσιο 4. Ελάχιστες προϋποθέσεις για κέντρα μέσης έως υψηλής εμπειρίας στη διενέργεια RDN.

- Διαθεσιμότητα εργαστηριακών υποδομών, νοσηλευτικής μονάδας και καρδιολογικής ή μονάδας εντατικής θεραπείας.
- Εμπειρία σε επεμβατικές καρδιολογικές πράξεις (αγγειακές προσπελάσεις, μέτρα ακτινοπροστασίας, εκλεκτικός καθετηριασμός νεφρικών αρτηριών).
- Εμπειρία στη διαχείριση της ΑΠ κατά την περιεπεμβατική περίοδο καθώς και στη χορήγηση αναλγησίας/καταστολής.
- Διενέργεια τουλάχιστον πέντε περιστατικών υπό καθοδήγηση (proctored cases) για κάθε σύστημα που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί.
- Χρήση συσκευών RDN που έχουν τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε κλινικές μελέτες.

ΒΗΜΑ ΣΤ. ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ ΣΕ ΚΕΝΤΡΟ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΜΕ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΣΤΗΝ RDN

Οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια καταλληλότητας για RDN θα πρέπει να παραπέμπονται σε νοσοκομειακά κέντρα μέσου έως υψηλού όγκου περιστατικών, τα οποία διαθέτουν αιμοδυναμικό εργαστήριο και προσωπικό με εμπειρία στη διενέργεια της συγκεκριμένης επέμβασης (**Πλαίσιο 4**). Η επέμβαση θα πρέπει να πραγματοποιείται από έμπειρο επεμβατικό καρδιολόγο με εμπειρία σε επεμβάσεις στις νεφρικές αρτηρίες, προκειμένου να αποφεύγονται επιπλοκές και να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος ανεπαρκούς θεραπευτικού αποτελέσματος λόγω τεχνικά μη βέλτιστης παρέμβασης.

ΒΗΜΑ Ζ. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ RDN

Μετά την RDN, οι ασθενείς θα πρέπει να επιστρέφουν στον θεράποντα ιατρό τους και να παρακολουθούνται τακτικά από αυτόν. Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι η παρακολούθηση και οι μελλοντικές φαρμακευτικές επιλογές για έναν ασθενή μετά από RDN δεν διαφέρουν ουσιαστικά από εκείνες ενός υπερτασικού ασθενούς που δεν έχει υποβληθεί στη συγκεκριμένη επέμβαση. Επιπλέον, οι θεράποντες ιατροί θα καλούνται να καταχωρούν τα στοιχεία των ασθενών τους στο εθνικό μητρώο Hellenic-RDN (https://hypertasi.gr/el/) το οποίο είναι διαθέσιμο στον ιστότοπο της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης. Με τον τρόπο αυτό, η επιστημονική κοινότητα θα αποκτήσει πολύτιμα δεδομένα σχετικά με την εφαρμογή της RDN στην καθημερινή κλινική πράξη, ενώ οι θεράποντες ιατροί θα λαμβάνουν καθοδήγηση για την παρακολούθηση των ασθενών τους και υποστήριξη σε περίπτωση που προκύψουν ερωτήματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συλλογή δεδομένων από την καθημερινή κλινική πρακτική είναι απαραίτητη προκειμένου να επιβεβαιωθεί η εφαρμοσιμότητα των συστάσεων των κατευθυντήριων οδηγιών. Στο πλαίσιο αυτό, το παρόν συναινετικό κείμενο προτείνει για πρώτη φορά ένα δομημένο πρότυπο διαχείρισης του υπερτασικού ασθενούς με στόχο τη βελτίωση των ποσοστών ρύθμισης της ΑΠ μέσω της ενσωμάτωσης όλων των θεραπευτικών επιλογών που προτείνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες, συμπεριλαμβανομένης της RDN, στο οργανωτικό πλαίσιο του συστήματος υγείας της χώρας μας.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΠ	Αρτηριακή Πίεση
eGFR	Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
ΑΥ	Αρτηριακή Υπέρταση
RDN	Νεφρική απονεύρωση
SPC	Συνδυασμός φαρμάκων σε σταθερό συνδυασμό

SUMMARY

K. Tsioufis, M. Doumas, K. Aznaouridis, P. Davlouros, K. Dimitriadis, E. Fragkoulis, G. Gavrielatos, E. Gkaliagkousi, M. Hamilos, R. Kalaitzidis, M.S. Kallistratos, A. Kollias, A. Kasiakogias, D. Konstantinidis, K.G. Kyriakoulis, E. Manios, A. Mariolis, M. Marketou, L.K. Michalis, S. Panagoutsos, E. Papachristou, D. Petras, E. Sanidas, S. Soulaidopoulos, K. Stavropoulos, G.S. Stergiou, F. Tatakis, C. Thomopoulos, H. Triantafillidi, G. Triantis, I. Tsiafoutis, G. Tsigkas, D. Tziakas, A. Ziakas, K. Toutouzas, P. Sarafidis

Consensus Referral Pathway for the Clinical Use of Renal Denervation in Uncontrolled Hypertension: A Joint Statement by the Hellenic Society of Hypertension, the Hellenic Society of Cardiology (WGs "Hypertension and Heart" and "Interventional Cardiology"), the Hellenic Society of Nephrology and the Hellenic Academy of General Practice/Family Medicine and Primary Health Care

Arterial Hypertension 2026; 35: 107-116.

Growing evidence on the long-term efficacy and safety of sympathetic renal denervation (RDN) has established this neuromodulatory interventional therapy as the third therapeutic pillar for hypertension management, alongside lifestyle modification and pharmacotherapy. Accordingly, recent European and American guidelines have upgraded the role of RDN, recommending its consideration as an additional treatment option for selected patients with resistant or uncontrolled hypertension –particularly for those at high cardiovascular risk– when performed in experienced centers with appropriate training and within a shared decision-making framework that respects patients' preferences. This consensus document, jointly developed by the Hellenic Society of Hypertension (Hellenic Excellence Centers of Hypertension), the Hellenic Society of Cardiology (Working Groups "Hypertension and Heart" and "Interventional Cardiology"), the Hellenic Society of Nephrology, and the Hellenic Academy of General Practice/Family Medicine and Primary Health Care, aims to provide a structured referral pathway for the clinical use of RDN in Greece. The proposed pathway integrates all contemporary therapeutic options in alignment with current hypertension guidelines and takes into account the structure of the Greek healthcare system. Ongoing and future research regarding antihypertensive therapies, including novel devicebased and pharmacological interventions, is anticipated to further refine patient selection, procedural techniques, and long-term strategies to optimize cardiometabolic outcomes.

Key-words: consensus, hypertension management, pathway, renal denervation, sympathetic nervous system

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398(10304): 957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
2. 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. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480
3. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178
4. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *JACC* 2025; 86(18): 1567-678. doi: 10.1016/j.jacc.2025.05.007
5. Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device Therapy of Hypertension. *Circ Res (Lippincott Williams and Wilkins)* 2021; 128(7): 1080-99. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318091
6. Laffin LJ, Briasoulis A, Bakris GL. Newer alternatives for resistant hypertension: Beyond 2022 paradigms. *Hellenic J Cardiol* 2023; 70: 75-7. doi: 10.1016/j.hjc.2023.01.006
7. Tsioufis C, Dimitriadis K, Tsiachris D, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for the treatment of resistant hypertension: First experience in Greece with significant ambulatory blood pressure reduction. *Hellenic J Cardiol* 2012; 53(3): 237-41.
8. Ahmad Y, Francis DP, Bhatt DL, Howard JP. Renal Denervation for Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14(23): 2614-24. doi: 10.1016/j.jcin.2021.09.020
9. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2023; 44(15): 1313-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehad054
10. Laffin LJ, Bakris GL. Renal Denervation for Resistant Hypertension and Beyond. *Adv Chronic Kidney Dis (W.B. Saunders)* 2015; 22(2): 133-9. doi: 10.1053/j.ackd.2014.11.005
11. Tsioufis C, Dimitriadis K, Papademetriou V, Tousoulis D. SPYRAL HTN-OFF MED study: Renal denervation in the spiral orbits of current results and future studies. *Hellenic J Cardiol* 2017; 58(5): 320-1. doi: 10.1016/j.hjc.2017.09.012
12. Tsioufis K, Soulaidopoulos S, Konstantinidis D, et al. Long-term effects of renal denervation on hypertension

management: insights from an ESH center of excellence and a meta-analysis of current evidence. *J Hypertens*. Published online October 23, 2025. doi: 10.1097/HJH.0000000000004184

13. Peletidi A, Petrides M, Birlirakis V, et al. Advanced clinical services in community pharmacies: training challenges and real-world applications – a focus on Greek-speaking countries. *J Pharm Policy Pract* 2025; 18(1): 2455066. doi: 10.1080/20523211.2025.2455066
14. Komnianou A, Kyriakoulis KG, Menti A, Dimakakos E, Stergiou GS, Kollias A. Cardiovascular Risk Assessment and Lipid-Lowering Therapy Recommendations in Primary Prevention. *J Clin Med* 2025; 14(7). doi: 10.3390/jcm14072220

Ανασκόπηση κλινικής πράξης

*Νυχτερινή υπέρταση στη μεταμόσχευση νεφρού: Επιδημιολογία, παθοφυσιολογία, προγνωστική αξία και θεραπευτική αντιμετώπιση

Α. Γεωργίου[1] **Α. Θεοδοσιάδη[1]**
Μ. Θεοδωρακοπούλου[1] **Π. Σαραφίδης[1]**
Φ. Ιατρίδη[1]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Ωστόσο, τα καρδιαγγειακά νοσήματα παραμένουν η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Η αρτηριακή υπέρταση μετά τη μεταμόσχευση είναι εξαιρετικά συχνή και σχετίζεται τόσο με δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα όσο και με μειωμένη λειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι η υπέρταση στον πληθυσμό αυτό χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά συγκεκαλυμμένης υπέρτασης, κυρίως λόγω αυξημένης νυχτερινής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και διαταραγμένων προτύπων νυχτερινής εμβύθισης, ευρήματα που έχουν περιγραφεί σε πολύ υψηλό ποσοστό λοιπών νεφρικού μοσχεύματος. Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι η αυξημένη νυχτερινή ΑΠ και τα παθολογικά πρότυπα εμβύθισης συσχετίζονται με ταχύτερη έκπτωση της λειτουργίας του μοσχεύματος, αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και βλάβες οργάνων-στόχων σχετιζόμενες με την υπέρταση, συχνά με ισχυρότερη προγνωστική αξία από την ημερήσια ΑΠ ή τις μετρήσεις ιατρείου. Στην παρούσα ανασκόπηση συνοψίζονται τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τους κιρκάδιους φαινοτύπους της ΑΠ και τη νυχτερινή υπέρταση στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, με έμφαση στην επιδημιολογία, στους υποκείμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, στην προγνωστική αξία για καρδιαγγειακές και νεφρικές εκβάσεις, καθώς και στις σύγχρονες στρατηγικές διάγνωσης και αντιμετώπισης.

Λέξεις-κλειδιά: μεταμόσχευση νεφρού, υπέρταση, νυχτερινή υπέρταση, νυχτερινή εμβύθιση ΑΠ, 24ωρη καταγραφή ΑΠ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, καθώς σχετίζεται με μεγαλύτερη επιβίωση, καλύτερη ποιότητα ζωής και χαμηλότερο κόστος σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση[1, 2]. Παρά τα οφέλη αυτά, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εξακολουθούν να εμφανίζουν σημαντικά αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ τα καρδιαγγειακά νοσήματα παραμένουν η κύρια αιτία μακροχρόνιας νοσηρότητας και θνητότητας στον πληθυσμό αυτό[3, 4]. Η μεταμόσχευση νεφρού βελτιώνει αρκετούς καθιερωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που σχετίζονται με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

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

[1] Α΄ Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, «Ιπποκράτειο», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία: Παντελής Α. Σαραφίδης, MD, MSc, PhD** • Κωνσταντινουπόλεως 49 • Τ.Κ. 546 42, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 2313312930 • E-mail: psarafidis11@yahoo.gr

και το ουραιμικό περιβάλλον, ωστόσο συνοδεύεται και από νέους μηχανισμούς καρδιαγγειακής βλάβης (π.χ. παράγοντες σχετιζόμενους με τις ανεπιθύμητες δράσεις της ανοσοκαταστολής ή με μεταβολικές διαταραχές). Οι μηχανισμοί αυτοί, σε συνδυασμό με προϋπάρχοντες κλασικούς και μη κλασικούς παράγοντες κινδύνου, συμβάλλουν στον αυξημένο υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος[5, 6].

Η αρτηριακή υπέρταση συγκαταλέγεται στους κυριότερους τροποποιήσιμους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Παρότι τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) συχνά βελτιώνονται άμεσα μετά τη μεταμόσχευση[7-9] και είναι σημαντικά χαμηλότερα συγκριτικά με αντίστοιχους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση[10], η υπέρταση στη χρόνια φάση αφορά περίπου το 70-95% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος[11, 12] και σχετίζεται με δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα και ανεπιθύμητες εκβάσεις του μοσχεύματος[13]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπέρταση στον πληθυσμό αυτό εμφανίζει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, όπως υψηλά ποσοστά συγκεκαλυμμένης υπέρτασης, κυρίως λόγω συνυπάρχουσας νυχτερινής υπέρτασης και κατεσταλμένης ή απούσας νυχτερινής εμβύθισης της ΑΠ[14].

Τα τελευταία χρόνια, έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην παθοφυσιολογία, τη σωστή διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νυχτερινής ΑΠ, λόγω των ισχυρών δεδομένων που συνδέουν τη νυχτερινή υπέρταση με βλάβες σε όργανα-στόχους, καρδιαγγειακά συμβάματα καθώς και την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, συχνά σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι η ημερήσια ή η ΑΠ ιατρείου[15]. Κατά συνέπεια, η σημασία της αξιολόγησης της νυχτερινής ΑΠ έχει τονιστεί στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση[16, 17] καθώς και σε πρόσφατα κείμενα συμφωνίας ειδικών που υπογραμμίζουν την ανάγκη για μεγαλύτερη κλινική προσοχή στο συγκεκριμένο πεδίο[15].

Στην παρούσα ανασκόπηση, συνοψίζονται τα τρέχοντα δεδομένα σχετικά με τους κιρκάδιους φαινότυπους της ΑΠ και τη νυχτερινή υπέρταση στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Συγκεκριμένα, εξετάζονται η επιδημιολογία, οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, η προγνωστική αξία της νυχτερινής υπέρτασης για μελλοντικές καρδιαγγειακές εκβάσεις και εκβάσεις σχετιζόμενες με το νεφρικό μόσχευμα, καθώς και οι σύγχρονες στρατηγικές διάγνωσης και αντιμετώπισης του φαινομένου σε αυτό τον πληθυσμό.

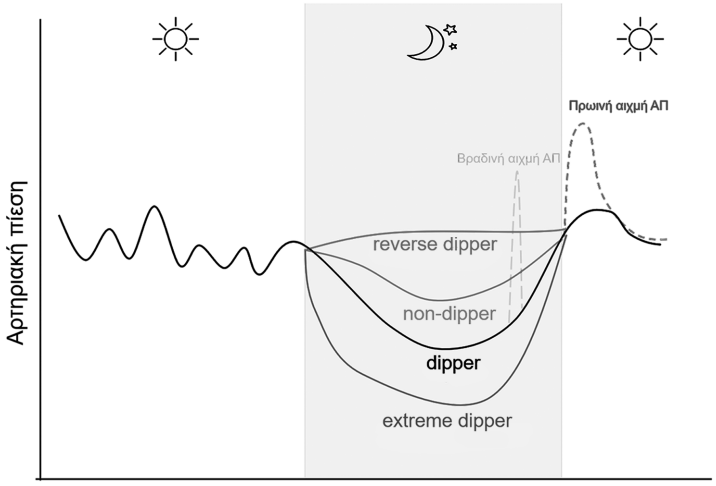
ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων MEDLINE/PubMed για τον εντοπισμό άρθρων στην αγγλική γλώσσα που δημοσιεύθηκαν από την έναρξη της βάσης έως τον Ιανουάριο του 2026 και παρείχαν δεδομένα σχετικά με τη νυχτερινή υπέρταση ή τους φαινοτύπους νυχτερινής εμβύθισης της ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Οι όροι αναζήτησης περιελάμβαναν τους εξής συνδυασμούς λέξεων-κλειδιών: “nocturnal”, “nighttime”, “blood pressure”, “hypertension”, “dipping”, “dipper”, “circadian”, “diurnal” και “kidney/renal transplant”*. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε χειροκίνητος έλεγχος των βιβλιογραφικών αναφορών των επιλεγμένων άρθρων με σκοπό τον εντοπισμό πρόσθετων σχετικών δημοσιεύσεων. Στην ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν πρωτότυπες μελέτες που αξιολογούσαν είτε τον επιπολασμό της νυχτερινής υπέρτασης και των παθολογικών προτύπων νυχτερινής εμβύθισης της ΑΠ είτε τη συσχέτισή τους με καρδιαγγειακές και νεφρικές εκβάσεις σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

ΚΙΡΚΑΔΙΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΕΜΒΥΘΙΣΗΣ

Σε υγιή άτομα, τα επίπεδα της ΑΠ ακολουθούν συγκεκριμένη κιρκάδια διακύμανση, καθώς ελαττώνονται κατά 10-20% κατά τη διάρκεια του ύπνου (φυσιολογική πτώση ή dipping) και εμφανίζουν ήπια έως σημαντική αύξηση κατά την αφύπνιση (πρωινή αιχμή της ΑΠ) (Εικόνα 1)[18]. Αυτός ο κιρκάδιος ρυθμός ρύθμισης της ΑΠ καθορίζεται τόσο από ενδογενείς παράγοντες (π.χ. κεντρικά και περιφερικά clock genes τα οποία ρυθμίζουν τα νευρο-ορμονικά και καρδιαγγειακά μονοπάτια) όσο και από εξωγενείς παράγοντες που συσχετίζονται με το συμπεριφορικό πρότυπο ύπνου-εγρήγορσης.

Με βάση το μέγεθος και την κατεύθυνση της μεταβολής της νυχτερινής ΑΠ σε σχέση με την ημερήσια ΑΠ, αναγνωρίζονται τέσσερα πρότυπα νυχτερινής εμβύθισης: (i) dippers (νυχτερινή πτώση της ΑΠ >10% και ≤20% της μέσης ημερήσιας ΑΠ), (ii) non-dippers (νυχτερινή πτώση της ΑΠ ≥0% και ≤10% της μέσης ημερήσιας ΑΠ), (iii) reverse dippers ή risers (νυχτερινή αύξηση της συστολικής ΑΠ [ΣΑΠ]) και (iv) extreme dippers (νυχτερινή μείωση της ΣΑΠ >20%)[19]. Αρκετά άλλα φυσιολογικά και παθολογικά φαινόμενα, συμπεριλαμβανομένων των νυχτερινών αιχμών της ΑΠ που πυροδοτούνται από τον ύπνο REM (Rapid-Eye-Movement sleep), των νυχτερινών αφυπνίσεων, των επεισοδίων νυκτουρίας και αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (Ob-



Εικόνα 1. *Κιρκάδια πρότυπα αρτηριακής πίεσης και φαινότυποι νυχτερινής εμβύθισης. Σχηματική απεικόνιση τυπικών προφίλ αρτηριακής πίεσης από 24ωρη περιπατητική καταγραφή σε διαφορετικές κατηγορίες νυχτερινής εμβύθισης.*

structive Sleep Apnea, OSA), καθώς και της πρωινής αιχμής της ΑΠ[18], τροποποιούν περαιτέρω αυτόν τον κιρκάδιο ρυθμό, οδηγώντας σε εξατομικευμένα κιρκάδια πρότυπα διακύμανσης της 24ωρης περιπατητικής ΑΠ (Εικόνα 1).

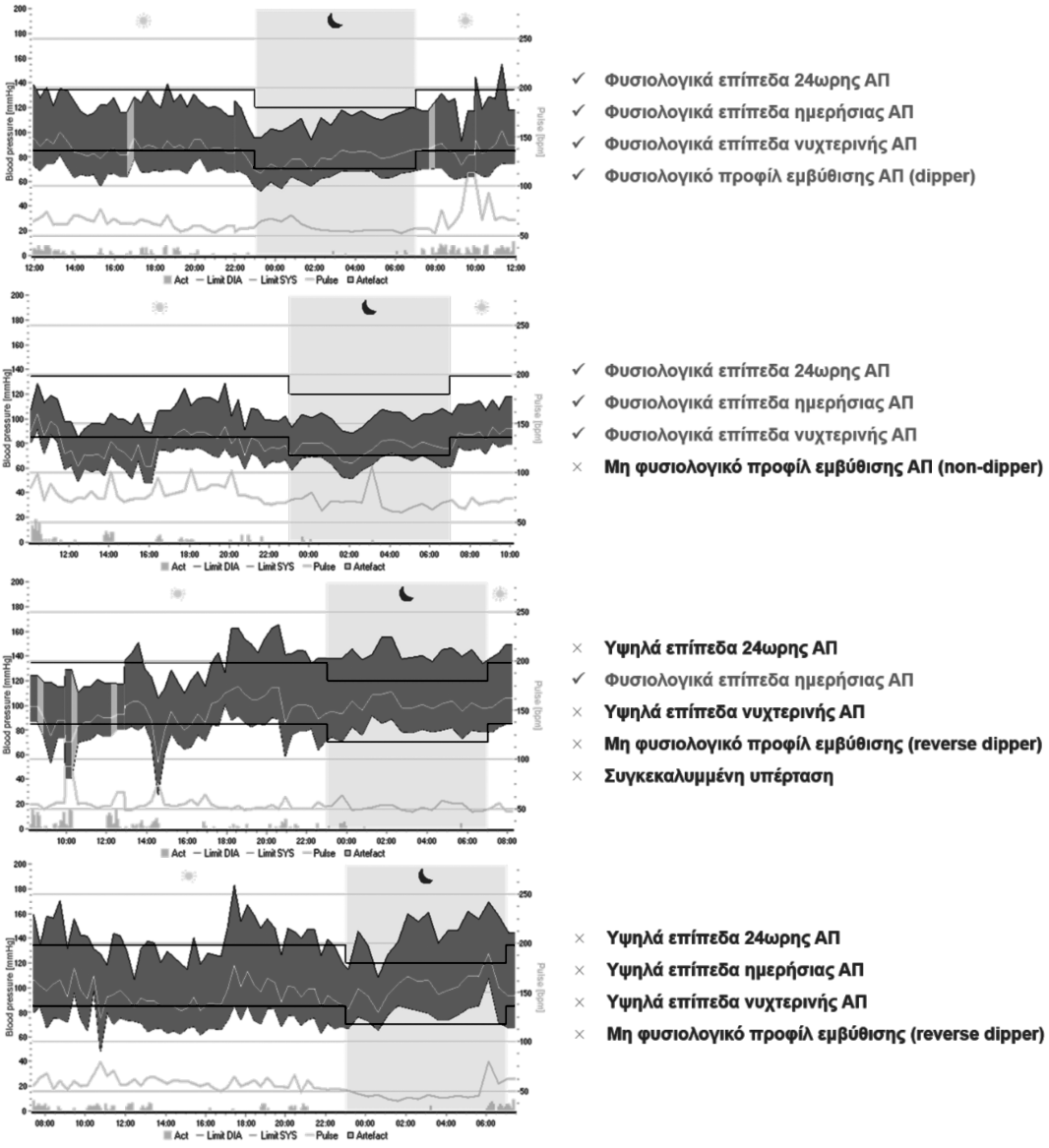
ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

΄Εχουν προταθεί διαφορετικές προσεγγίσεις για την περιγραφή της νυχτερινής ΑΠ. Η συνηθέστερη είναι η αξιολόγησή της ως συνεχούς μεταβλητής, αλλά και η κατηγορική ταξινόμησή της σε φυσιολογική ή αυξημένη ΑΠ/υπέρταση. Προς αυτή την κατεύθυνση, οι κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (ESH) του 2023 και των Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας/Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας (AHA/ACC) του 2025 ορίζουν ως νυχτερινή υπέρταση τη μέση τιμή νυχτερινής ΣΑΠ ≥120 mmHg (≥110 mmHg σύμφωνα με τις AHA/ACC) ή/και διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) ≥70 mmHg (≥65 mmHg σύμφωνα με τις AHA/ACC) στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ[16]. Η νυχτερινή υπέρταση μπορεί να συνυπάρχει με ημερήσια υπέρταση ή να εμφανίζεται ως μεμονωμένο φαινόμενο (μεμονωμένη νυχτερινή υπέρταση), το οποίο σήμερα αναγνωρίζεται ως διακριτή μορφή συγκεκαλυμμένης υπέρτασης[19] (Εικόνα 2). ΄Ενας άλλος τρόπος ορισμού της νυχτερινής υπέρτασης είναι η περιγραφή της σε σχέση με την ημερήσια ΑΠ, μέσω ποσοτικοποίησης της νυχτερινής εμβύθισης της ΑΠ (dipping) και της ταξινόμησης των ατόμων στις τέσσερις προαναφερθείσες κατηγορίες (dippers, non-dippers, extreme dippers και risers) (Εικόνες 1 και 2).

Επιπλέον, η πραγματική «νυχτερινή» περίοδος ή «περίοδος ύπνου» ορίζεται στη σύγχρονη βιβλιογραφία με διάφορες προσεγγίσεις και διαφορετικό βαθμό ακρίβειας. Ο ορισμός μπορεί να βασίζεται σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα του 24ώρου, σε ημερολόγια ασθενών, στην ακτιγραφία ή στην πολυυπνογραφία. Παρότι οι διαφορετικές αυτές προσεγγίσεις ενδέχεται να επηρεάζουν την ταξινόμηση του ατόμου ως προς τον φαινότυπο νυχτερινής εμβύθισης, η διαφορική προγνωστική τους σημασία δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως[19].

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Τόσο σε παιδιατρικούς[20] όσο και σε ενήλικες ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ο επιπολασμός της νυχτερινής υπέρτασης είναι ιδιαίτερα υψηλός, φθάνοντας έως και το 95% σε ορισμένες κοόρτες (Πίνακας 1). Αξιοσημείωτο είναι ότι η νυχτερινή υπέρταση εμφανίζεται σταθερά συχνότερα από την ημερήσια υπέρταση. Σε ιταλική μελέτη σε 260 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος[21], ο επιπολασμός της νυχτερινής υπέρτασης ήταν υπερδιπλάσιος εκείνου της ημερήσιας υπέρτασης (74% έναντι 30%). Σε επόμενη ανάλυση της ίδιας ομάδας, που περιελάμβανε 170 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, μόνο το 26% πληρούσε τα κριτήρια υπέρτασης βάσει των ημερήσιων ορίων ΑΠ (>135/85 mmHg), ενώ το 69% ταξινομήθηκε ως υπερτασικό με βάση τα νυχτερινά όρια ΑΠ (>120/70 mmHg)[22]. Η επικράτηση της αυξημένης νυχτερινής ΑΠ παρέχει μία βασική εξήγηση για τα πολύ υψηλά ποσοστά συγκεκαλυμμένης υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, τα



Εικόνα 2. *Παραδείγματα φαινοτύπων αρτηριακής πίεσης από 24ωρη περιπατητική καταγραφή, σχετιζόμενων με τη νυχτερινή υπέρταση και τους φαινοτύπους νυχτερινής εμβύθισης (δεδομένα μεμονωμένων ασθενών από το Μητρώο Περιπατητικής Καταγραφής Αρτηριακής Πίεσης της Α΄ Νεφρολογικής Κλινικής ΑΠΘ).*

οποία κυμαίνονται από 40% έως 60%[23-26]. Αξίζει να αναφερθεί ότι, σε μία από αυτές τις μελέτες[24], η μεμονωμένη νυχτερινή υπέρταση αντιπροσώπευε περισσότερο από το ήμισυ των περιπτώσεων συγκεκαλυμμένης υπέρτασης, αναδεικνύοντας τις διαταραχές της νυχτερινής ΑΠ ως κεντρικού παράγοντα αυτού του φαινοτύπου.

Όσον αφορά τους φαινότυπους νυχτερινής εμβύθισης ΑΠ, η πλειονότητα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος παρουσιάζει κατεσταλμένη νυχτερινή πτώση της ΑΠ. Σε προηγούμενη εργασία από την ερευνητική μας ομάδα σε 204 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, παρατηρήθηκε απουσία φυσιολογικού νυχτερινού dipping στο 85% των ασθενών, με το 55% να ταξινομείται ως non-dippers και το 30% ως reverse dippers[10]. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, η οποία ανέφερε συνολικό επιπολασμό του φαινοτύπου non-dipping ίσο με 54% (95% CI 45-63%)[27]. Ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών, με τις εκτιμήσεις να κυμαίνονται από μόλις 8,1% σε μη διαβητικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος χωρίς υπερτροφία αριστερής κοιλίας έως και 85% σε υπερτασικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που λάμβαναν tacrolimus.

Πίνακας 1. Μελέτες παρατήρησης που εξέτασαν τον επιπολασμό της νυχτερινής υπέρτασης και των παθολογικών προτύπων εμβύθισης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Ορισμοί νυχτερινής υπέρτασης και φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης	Επιπολασμός
Van den Dorpel και συν.[72]	1996	18 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: Νυχτερινή μείωση μέσης ΑΠ <10 mmHg	Με CsA: 77,8% Με AZA: 50%
Marx και συν.[73]	1996	10 ενήλικες μεταμοσχευμένοι νεφρού-παγκρέατος	Non-dipping: <10% μείωση νυχτερινής ΑΠ	Νυχτερινή αύξηση ΑΠ 80% 100% non-dippers
Kooman και συν.[74]	2001	36 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, πρώιμη μετα-μεταμοσχευτική περίοδος	Νυχτερινή υπέρταση: ≥125/75 mmHg στην 24ωρη καταγραφή Non-dipping: Νυχτερινή μείωση μέσης ΑΠ <10%	Νυχτερινή υπέρταση: 88,9% Non-dippers: 94,5% Reverse dippers: 41,6%
Covic και συν.[75]	2003	68 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Dipping: i. μείωση 10 mmHg της ημερήσιας ΣΑΠ, ii. 10% μείωση της ημερήσιας ΣΑΠ, iii. λόγος ΑΠ νύχτας/ημέρας <0,90 για ΣΑΠ και <0,92 για ΔΑΠ	i. 82,4% ii. 89,7% iii. 73,5%
Toprak και συν.[50]	2003	35 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: διαφορά νυχτερινής μέσης ΑΠ >10 mmHg από την ημερήσια μέση ΑΠ	60%
Oliveras και συν.[76]	2004	23 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: ≤10% μείωση της μέσης ΑΠ κατά τον ύπνο	Εβδομάδα 0 (χωρίς αντι-υπερτασική θεραπεία): 100% non-dippers Εβδομάδα 4 (μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας): 82,6% non-dippers
Stenehjem και συν.[77]	2006	49 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: ≥120/70 mmHg στην 24ωρη καταγραφή Non-dipping: μείωση νυχτερινής ΣΑΠ ≤10% Reverse dipping: νυχτερινή αύξηση ΣΑΠ	Νυχτερινή υπέρταση: 64% Reverse dippers: 39% (ΣΑΠ) και 28% (ΔΑΠ)
Wadei και συν.[40]	2007	119 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: ΔΣΑΠ >0% και <9% Reverse dipping: νυχτερινή αύξηση ΣΑΠ	Non-dippers: 42% Reverse dippers: 34%
Sethna και συν.[78]	2009	33 παιδιά λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: νυχτερινή ΑΠ >1% και μέσο νυχτερινό φορτίο ΑΠ >25% προς την ημερήσια ΑΠ Non-dipping: <10% πτώση ΑΠ	Νυχτερινή υπέρταση (ΣΑΠ) >1: 13 (39%) Νυχτερινή υπέρταση (ΔΑΠ) >1: 12 (36%) Non-dipping: ΣΑΠ 58%, ΔΑΠ 42%
Steigerwalt και συν.[79]	2009	38 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση· SRL: 18, CNI: 20	Non-dipping: νυχτερινή μείωση μέσης ΑΠ <10%	Ομάδα SRL: 55,6% non-dippers Ομάδα CNI: 87,5% non-dippers
Beltrán και συν.[80]	2010	53 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος <10 έτη μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: Νυχτερινή ΑΠ <10% από τη συνολική ημερήσια ΑΠ ή non-dipper στην 24ωρη καταγραφή Reverse dipping: συνολική μέση νυχτερινή ΑΠ υψηλότερη από τη συνολική μέση ημερήσια ΑΠ	Non-dippers ή risers: 45,3% των ανεπαρκώς ελεγχόμενων υπερτασικών (n = 4/28)

συνεχίζεται

Πίνακας 1. *συνέχεια*

Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Ορισμοί νυχτερινής υπέρτασης και φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης	Επιπολασμός
Basiratnia και συν.[48]	2011	66 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, 7-25 ετών, >6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: Νυχτερινή ΑΠ ≥95η εκατοστιαία θέση Non-dipping: <10% μείωση της νυχτερινής ΑΠ	Μεμονωμένη νυχτερινή υπέρταση: 25% Non-dipping: 73%
Sezer και συν.[45]	2011	82 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: <10% νυχτερινή πτώση ΑΠ	65%
Ibernon και συν.[42]	2012	126 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: >120/75 mmHg στην 24ωρη καταγραφή Non-dipping: 0% < ΔΣΑΠ <10% Reverse dipping: νυχτερινή αύξηση της ΣΑΠ	Non-dippers: 51,5% Reverse dippers: 31,1%
Azancot και συν.[26]	2014	92 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	Νυχτερινή υπέρταση: ≥120/70 mmHg στην 24ωρη καταγραφή Dipping (ΔΣΑΠ ≥10%), non-dipping (0% < ΔΣΑΠ <10%)	Non-dippers: 79% Νυχτερινή υπέρταση: 79%
Kayrak και συν.[23]	2014	113 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: μείωση ημερήσιας ΣΑΠ <10%	78%
Ahmed και συν.[24]	2015	98 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: >120/70 mmHg στην 24ωρη καταγραφή Non-dipping: <10% πτώση της ΑΠ	Απομονωμένη νυχτερινή υπέρταση: 33% (από συγκαλυμμένη υπέρταση) Νυχτερινή υπέρταση: 71%
Lee και συν.[81]	2015	48 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (1 έτος πριν και μετά τη μεταμόσχευση)	Νυχτερινή υπέρταση: >120/75 mmHg στην 24ωρη καταγραφή Dipping (ΔΣΑΠ ≥10%), non-dipping (ΔΣΑΠ μεταξύ 0% και 9%), ή reverse dipping (νυχτερινή αύξηση της ΣΑΠ)	Non-dippers: 58% Reverse dippers: 31%
Mallamaci και συν.[22]	2016	172 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: νυχτερινή ΑΠ ≥120/70 mmHg Non-dipping: λόγος νυχτερινής/ημερήσιας ΣΑΠ ≥1	Νυχτερινή υπέρταση: 69% Λόγος ≥1: 36%
Achim και συν.[82]	2016	30 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος	Non-dipping: νυχτερινή πτώση ΑΠ <10%	87,5%
Kolonko και συν.[52]	2018	145 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Dipping (ΔΣΑΠ≥10%), non-dipping (ΔΣΑΠ ≥0% και <10%), reverse dipping (νυχτερινή αύξηση της ΣΑΠ)	Reverse dippers: 12,5% (χωρίς θεραπεία) 18,8% (1 αντιυπερτασικό φάρμακο) 16,2% (2 αντιυπερτασικά φάρμακα) 27,3% (3 αντιυπερτασικά φάρμακα) 38,5% (4 αντιυπερτασικά φάρμακα)
Mallamaci και συν.[21]	2019	260 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: ≥120/70 mmHg στην 24ωρη καταγραφή Non-dipping: λόγος νυχτερινής/ημερήσιας ΣΑΠ ≥1	Νυχτερινή υπέρταση: 74% Non-dippers: 33,1%

συνεχίζεται

Πίνακας 1. *συνέχεια*

Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Ορισμοί νυχτερινής υπέρτασης και φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης	Επιπολασμός
Mallamaci και συν.[83]	2020	221 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥4 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: ≥120/70 mmHg στην 2ωρη καταγραφή	75,1%
Jaques και συν.[43]	2021	123 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 1 έτος και 2 έτη μετά τη μεταμόσχευση	Non-dipping: νυχτερινή πτώση ΑΠ <10%	65,8%
Korogiannou και συν.[10]	2022	204 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Extreme dipping (νυχτερινή πτώση ΑΠ >20%), dipping (πτώση >10% και ≤20%), non-dipping (πτώση ≥0% και ≤10%) και reverse dipping (νυχτερινή αύξηση ΣΑΠ)	Non-dippers: 55,9% Reverse dippers: 29,4%
Eleftheriadis και συν.[55]	2024	80 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Νυχτερινή υπέρταση: ≥120/70 mmHg στην 24ωρη καταγραφή Non-dipping: ΔΣΑΠ 0-9%, reverse dipping: νυχτερινή αύξηση της ΣΑΠ	Μη ελεγχόμενη νυχτερινή υπέρταση: 93% Non-dippers: 49% Reverse dippers: 40%

ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΣΑΠ: Διαφορά Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, CNI: αναστολέας καλσινευρίνης (calcineurin inhibitor), SRL: sirolimus

Συγκρίσεις με ασθενείς με ΧΝΝ προ-τελικού και τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση

Τόσο παλαιότερες[26] όσο και πιο πρόσφατες[28] συγκριτικές μελέτες με ασθενείς με ΧΝΝ [προτελικού σταδίου αναδεικνύουν σταθερά τα αυξημένα επίπεδα νυχτερινής ΑΠ ως χαρακτηριστικό γνώρισμα των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, ακόμη και όταν το συνολικό 24ωρο φορτίο αρτηριακής πίεσης είναι παρόμοιο με εκείνο ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο. Σε πρόσφατη μελέτη της ομάδας μας, η οποία περιέλαβε 93 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και 93 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-4 αντιστοιχισμένους ως προς την ηλικία, το φύλο και τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), η νυχτερινή διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν σημαντικά υψηλότερη στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, ενώ τα επίπεδα της ημερήσιας και της 24ωρης αρτηριακής πίεσης δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων[28]. Αξίζει να σημειωθεί ότι το συγκεκριμένο πρότυπο νυχτερινής ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συνοδεύεται από υψηλότερο επιπολασμό παθολογικών προτύπων εμβύθισης. Σε μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 788 ασθενείς, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης φαινοτύπου non-dipping σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΧΝΝ (OR 1,79, 95% CI 1,01-3,20)[29].

Όσον αφορά τις συγκρίσεις με πληθυσμούς ασθενών υπό αιμοκάθαρση, τα διαθέσιμα δεδομένα παραμένουν λιγότερο ομοιογενή, εντούτοις υπογραμμίζουν επίσης την παρουσία αυξημένων επιπέδων νυχτερινής ΑΠ μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Σε μελέτη του 2014, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα νυχτερινής ΑΠ τόσο στους 3 όσο και στους 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, σε σύγκριση με ασθενείς υπό αιμοκάθαρση είτε περιτοναϊκή κάθαρση[26]. Αντίθετα, σε πιο πρόσφατη μελέτη καταγράφηκαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα νυχτερινής ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, συγκριτικά τόσο με το πρώτο όσο και με το δεύτερο 24ωρο του μεσοδιαλυτικού διαστήματος σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, παρά την παραμονή των παθολογικών προτύπων νυχτερινής εμβύθισης[10]. Ωστόσο, και στις δύο ομάδες, τα μέσα επίπεδα νυχτερινής ΑΠ ήταν συνολικά υψηλά, γεγονός που αναδεικνύει το επίμονα αυξημένο φορτίο νυχτερινής υπέρτασης τόσο στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση όσο και στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που συσχετίζονται με την ανάπτυξη νυχτερινής υπέρτασης και παθολογικών φαινοτύπων εμβύθισης της ΑΠ μετά τη μεταμόσχευση νεφρού δεν έχουν ακόμη πλήρως διευκρινιστεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν

συνδυαστική δράση εμμενόντων παθοφυσιολογικών παραγόντων που συσχετίζονται με τη ΧΝΝ, καθώς και παραγόντων σχετιζόμενων με τη μεταμόσχευση, συμπεριλαμβανομένων της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και της προοδευτικής δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΗ ΧΝΝ

Ομοιόσταση νατρίου και ύδατος

Η κιρκάδια διακύμανση της ΑΠ ρυθμίζεται από τη συνολική νεφρική λειτουργία και τη νεφρική διαχείριση του νατρίου. Η μειωμένη απέκκριση νατρίου, σε συνδυασμό με την αυξημένη πρόσληψη νατρίου, θεωρείται ότι αποτελεί τον κύριο καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη νυχτερινής υπέρτασης και φαινοτύπου του non-dipping, ενώ, αντιστρόφως, ο περιορισμός του νατρίου, η χορήγηση διουρητικών και οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της νυχτερινής ΑΠ και ενδεχομένως να αποκαταστήσουν τη φυσιολογική νυχτερινή πτώση της ΑΠ[15].

Παθοφυσιολογικά, τα φαινόμενα αυτά μπορούν να εξηγηθούν από την κιρκάδια μεταβολή της νεφρικής απέκκρισης νατρίου, η οποία ρυθμίζεται μέσω του μηχανισμού «πίεσης-νατριούρησης»[30]. Σε καταστάσεις μειωμένου eGFR και/ή αυξημένης σωληναριακής επαναρρόφησης νατρίου (π.χ. σε ασθενείς με φαινότυπο νατριοευαισθησίας), μπορεί να εμφανιστεί κατακράτηση νατρίου κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ως αντιρροπιστική απάντηση, η ΑΠ αυξάνεται κατά τη διάρκεια της νύχτας προκειμένου να αποβληθεί το πλεονάζον νάτριο μέσω του μηχανισμού πίεσης-νατριούρησης και να διατηρηθεί έτσι η ισορροπία[30].

Αυτή η μετατόπιση της νεφρικής απέκκρισης του νατρίου κατά την περίοδο της νύχτας συχνά αυξάνει τα επεισόδια νυκτουρίας, ένα συχνό κλινικό χαρακτηριστικό στη ΧΝΝ, επιδεινώνοντας περαιτέρω την ποιότητα του ύπνου και ενισχύοντας τη συμπαθητική ενεργοποίηση, με αποτέλεσμα την εγκατάσταση ενός φαύλου κύκλου που συμβάλλει στην αύξηση της νυχτερινής ΑΠ[31]. Στο πλαίσιο της συνολικά αυξημένης διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις αυξημένης κατανάλωσης νατρίου κατά τις βραδινές και νυχτερινές ώρες (πολύ βραδινά γεύματα, αλμυρά σνακ κ.λπ.), τα φαινόμενα αυτά επιτείνονται περαιτέρω.

Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Καθώς ο GFR μειώνεται, παρατηρείται συχνά δυσανάλογη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS), η οποία μπορεί να αμβλύνει τη φυσιολογική νυχτερινή πτώση της ΑΠ μέσω κατακράτησης νατρίου και αγγειοσύσπασης, καθώς και μέσω αλληλεπιδράσεων με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ)[14]. Επιπλέον, η χρόνια αύξηση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης ΙΙ έχει συσχετισθεί με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένη αγγειακή σκληρία, καταστάσεις που είναι επίσης γνωστό ότι συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας στη ΧΝΝ[14, 32]. Παρότι το συστηματικό RAS δεν παρουσιάζει υπερδραστηριότητα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, αυτό ενδέχεται να μην αντανακλά τη δραστηριότητα του ενδονεφρικού RAS[33], δημιουργώντας έναν παθοφυσιολογικό σύνδεσμο μεταξύ της δυσλειτουργίας του RAS και της διαταραχής του κιρκάδιου ρυθμού της ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, που συμφωνεί με αντίστοιχες παρατηρήσεις στη ΧΝΝ.

Αυτόνομο νευρικό σύστημα και άλλοι παράγοντες

Οι μεταβολές της ΑΠ που συσχετίζονται με τον ύπνο συνδέονται στενά με την ισορροπία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ αποτελεί καλά τεκμηριωμένο παράγοντα που συμβάλλει στη νυχτερινή υπέρταση, ιδιαίτερα στη ΧΝΝ, όπου η συμπαθητική διέγερση είναι χρονίως αυξημένη[34]. Στη μεταμόσχευση νεφρού, η συμπαθητική υπερδραστηριότητα μπορεί να παραμένει κατά τα πρώιμα μετεγχειρητικά στάδια λόγω συνεχιζόμενης σηματοδότησης από τους ιθαγενείς νεφρούς, ενώ το μόσχευμα είναι αρχικά απονευρωμένο και υφίσταται μόνο σταδιακή, μερική επανανεύρωση με την πάροδο του χρόνου[35]. Επιπρόσθετα, η διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού, ο οποίος ελέγχεται από τον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την αυξημένη έκφραση της αγγειοτενσίνης-Ι και το ουραιμικό περιβάλλον, καθώς και οι διαταραχές του μοτίβου ύπνου (συμπεριλαμβανομένων της καθυστερημένης έναρξης, της μικρότερης διάρκειας και του εντονότερου κατακερματισμού του κύκλου του ύπνου) θεωρούνται ότι διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο[14, 29, 36, 37].

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Ο ρόλος των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, ιδίως τα κορτικοστεροειδή και οι αναστολείς καλσινευρίνης, εν-

δέχεται επίσης να συμβάλλουν στην ανάπτυξη νυχτερινής υπέρτασης. Τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν τον εξωκυττάριο όγκο μέσω κατακράτησης νατρίου, αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία, καταστάσεις που επιδεινώνουν περαιτέρω τη διαταραχή της φυσιολογικής νατριούρησης[38] και ενισχύουν την ευαισθησία σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες. Αντίστοιχα, οι αναστολείς καλσινευρίνης προκαλούν αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου, μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου και ενισχύουν την επαναρρόφηση νατρίου και ύδατος στο άπω σωληνάριο, επάγοντας την αύξηση της νατριοευαισθησίας[36]. Σε προηγούμενη κλινική μελέτη[39], η θεραπεία με κυκλοσπορίνη συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα νυχτερινής ΑΠ και μεγαλύτερη διαταραχή του προτύπου νυχτερινής εμβύθισης, συγκριτικά με την αζαθιοπρίνη. Η ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση, μέσω των προαναφερθέντων αλλά και άλλων μηχανισμών, προάγει περαιτέρω την αύξηση της νυχτερινής ΑΠ και την εμφάνιση παθολογικών προτύπων νυχτερινής εμβύθισης[39].

Χαρακτηριστικά λήπτη και δότη

Διάφορα χαρακτηριστικά που συσχετίζονται με τον λήπτη έχουν συσχετισθεί με παθολογικά πρότυπα νυχτερινής ΑΠ. Οι φαινότυποι του non-dipping και reverse dipping απαντούν συχνότερα σε λήπτες μεγαλύτερης ηλικίας[40], σε άνδρες[41], σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη[23, 42] και σε άτομα με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος[42]. Ενδέχεται επίσης να συμβάλλουν παράγοντες που συσχετίζονται με τον δότη, καθώς έχει αναφερθεί ότι οι λήπτες μοσχευμάτων από αποβιώσαντες δότες εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα νυχτερινής ΣΑΠ σε σύγκριση με τους λήπτες μοσχευμάτων από ζώντες δότες[23], γεγονός που πιθανώς αντανακλά διαφορές στη βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης ή/και στη βασική λειτουργία του μοσχεύματος.

Δυσλειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος

Η δυσλειτουργία του μοσχεύματος φαίνεται επίσης να συσχετίζεται στενά με υψηλότερη επίπτωση νυχτερινής υπέρτασης και παθολογικών προτύπων εμβύθισης μετά τη μεταμόσχευση, κατά τρόπο ανάλογο με τη σχέση μεταξύ μειωμένου GFR και νυχτερινής υπέρτασης που παρατηρείται σε μη μεταμοσχευμένους πληθυσμούς[15]. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, που συμπεριέλαβε δεδομένα από επτά μελέτες παρατήρησης (n = 788), οι φαινότυποι του non-dipping και reverse dipping ήταν συχνότεροι σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με διαταραγμένη λειτουργία του μοσχεύματος, όπως τεκμηριώθηκε από τις σημαντικά υψηλότερες τιμές του eGFR στους dippers σε σύγκριση με τους non-dippers και reverse dippers[29]. Η ομάδα των reverse dippers εμφάνισε τη χειρότερη νεφρική λειτουργία, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη διαβαθμισμένης σχέσης μεταξύ του φαινοτύπου εμβύθισης και της λειτουργίας του μοσχεύματος. Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ dippers και non-dippers όσον αφορά τον κίνδυνο επεισοδίων οξείας απόρριψης, τον νεφρικό δείκτη αντίστασης (renal resistive index, RRI), το λιπιδαιμικό προφίλ και την 24ωρη λευκωματουρία. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι τα παθολογικά πρότυπα νυχτερινής ΑΠ συσχετίζονται στενότερα με χρόνιες αιμοδυναμικές μεταβολές και μακροχρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος, παρά με οξέα συμβάματα ή μεταβολικές διαταραχές.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Μέχρι σήμερα, αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν αξιολογήσει τη συσχέτιση της αυξημένης νυχτερινής ΑΠ και των παθολογικών φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης με δυσμενείς εκβάσεις του μοσχεύματος (Πίνακας 2), καθώς και με καρδιαγγειακά συμβάματα (Πίνακας 3).

Πρώιμα δεδομένα που ανέδειξαν την προγνωστική αξία της διαταραχής του κιρκάδιου ρυθμού της ΑΠ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος προέρχονται από τη μελέτη των Ibernon και συν. σε 126 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή ΑΠ 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η παρουσία παθολογικού φαινοτύπου εμβύθισης αποτέλεσε τη μοναδική παράμετρο της ΑΠ που συσχετίστηκε ανεξάρτητα με το σύνθετο καταληκτικό σημείο της απώλειας του μοσχεύματος ή της εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά τη μέση διάρκεια παρακολούθησης των 45 μηνών (Εικόνα 3)[42]. Ανάλυση σε 36 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, η οποία βασίστηκε σε δεδομένα 24ωρης περιπατητικής καταγραφής ΑΠ κατά την πρώτη ετήσια επίσκεψη μετά τη μεταμόσχευση, έδειξε ότι οι reverse dippers και non-dippers παρουσίαζαν πιο προχωρημένες αγγειακές αλλοιώσεις στη βιοψία πρωτοκόλλου (υψηλότερα Banff cv scores), χαμηλότερο eGFR και πτωχότερη νεφρική επιβίωση κατά το διάστημα

Πίνακας 2. Μελέτες παρατήρησης που εξέτασαν τις συσχετίσεις της νυχτερινής υπέρτασης και των παθολογικών προτύπων εμβύθισης με δυσμενείς εκβάσεις για το μόσχευμα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Σχεδιασμός μελέτης	Μεταβλητή πρόβλεψης	Καταληκτικά σημεία	Αποτελέσματα
Wadei και συν.[40]	2011	36 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος χωρίς ιστορικό απόρριψης >1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Προοπτική	Φαινότυποι non-dipping	eGFR, ιστολογικά ευρήματα στη βιοψία νεφρικού μοσχεύματος	Συγκριτικά με τους dippers, οι reverse και non-dippers είχαν: - υψηλότερο Banff cv score στο 1 έτος (p = 0,03) - χαμηλότερο eGFR στην τελευταία παρακολούθηση (73,7±18,1, 55,7±16,3 και 56,6±21 mL/min/1,73 m² για dippers, non- και reverse dippers αντίστοιχα, p = 0,05) - μεγαλύτερη απώλεια νεφρικής λειτουργίας (8,0±20, –9±17 και 1±14 mL/min/1,73 m² για dippers, non- και reverse dippers αντίστοιχα, p = 0,02) - eGFR στα 4 έτη και στην τελευταία παρακολούθηση συσχετίστηκε ανεξάρτητα με ΔΣΑΠ στο 1 έτος (r = 0,46/ p = 0,011, r = 0,34/ p = 0,03)
Sezer και συν.[45]	2011	82 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Φαινότυποι non-dipping	RRI ≥0,7	Η επίπτωση αυξημένου RRI ήταν υψηλότερη στους non-dippers έναντι των dippers (52% έναντι 24%, p = 0,01) Προγνωστικός παράγοντας που συσχετίστηκε με φαινότυπο non-dipper: RR 2,2, 95% CI (1,16, 4,42) Ανεξάρτητος παράγοντας που συσχετίστηκε με φαινότυπο dipping vs non-dipping (R^2 = 0,053, p = 0,05)
Ibernon και συν.[42]	2012	126 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Προοπτική	Φαινότυπος reverse dipper στους 3 μήνες	Καρδιαγγειακά συμβάματα (ΟΕΜ, στηθάγχη, ισχαιμικό ΑΕΕ, παροδικό ΑΕΕ, συμφορητική ΚΑ, ρήξη ανευρύσματος αορτής) Σύνθετο καταληκτικό σημείο: καρδιαγγειακά συμβάματα ή απώλεια μοσχεύματος για οποιονδήποτε λόγο	Για καρδιαγγειακά συμβάματα: RR 3,65, 95% CI (1,15, 11,5), p = 0,03 Για το σύνθετο σημείο: - Μονοπαραγοντική ανάλυση: RR 3,38, 95% CI (1,45, 7,87), p = 0,004 - Πολυπαραγοντική ανάλυση: RR 3,50, 95% CI (1,36, 8,93), p = 0,009
Mallamaci και συν.[44]	2018	260 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Προοπτική	Νυχτερινή ΣΑΠ	Σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο: απώλεια eGFR >30%, νεφρική νόσος τελικού σταδίου ή θάνατος	Σύνθετο καταληκτικό σημείο: Νυχτερινή ΣΑΠ (για αύξηση 5 mmHg): προσαρμοσμένο HR 1,10, 95% CI (1,03, 1,17) Πορείες eGFR: Νυχτερινή ΣΑΠ (για αύξηση 5 mmHg): προσαρμοσμένη μεταβολή –1,07 ml/min/1,73 m² (–1,23, –0,90)
Jaques και συν.[43]	2021	123 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 1 και 2 έτη μετά τη μεταμόσχευση	Προοπτική	Εμβύθιση ΣΑΠ	eGFR	Στην πολυπαραγοντική ανάλυση το συστολικό dipping συσχετίστηκε θετικά με eGFR (p = 0,009). Οι dippers είχαν κατά 10,4 mL/min/1,73 m² υψηλότερο eGFR σε σύγκριση με τους non-dippers.

συνεχίζεται

Πίνακας 2. *συνέχεια*

Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Σχεδιασμός μελέτης	Μεταβλητή πρόβλεψης	Καταληκτικά σημεία	Αποτελέσματα
Gurlek και συν.[40]	2026	74 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με μέσο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση 34,9 ± 1,7 μήνες	Συγχρονική	Νυχτερινή ΔΑΠ	RRI (ομάδα 1 RRI <0,67, n = 29 και ομάδα 2 RRI ≥0,67; n = 45); LVMI	Η νυχτερινή ΔΑΠ συσχετίστηκε θετικά με RRI (p = 0,01) και LVMI (p = 0,033). Η ομάδα 1 είχε χαμηλότερη νυχτερινή ΔΑΠ (p = 0,01). Σε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, οι RRI (p = 0,012) και LVMI (p = 0,02) ήταν προγνωστικοί παράγοντες της νυχτερινής ΔΑΠ.

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια, ΟΕΜ: Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, CI: διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval), eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated Glomerular Filtration Rate), HR: λόγος κινδύνου (Hazard Ratio), LVMI: δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Mass Index), RR: σχετικός κίνδυνος (Relative Risk), RRI: δείκτης νεφρικής αντίστασης (Renal Resistive Index)

Πίνακας 3. Μελέτες παρατήρησης που εξέτασαν τη συσχέτιση της νυχτερινής υπέρτασης και των παθολογικών προτύπων εμβύθισης με δυσμενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

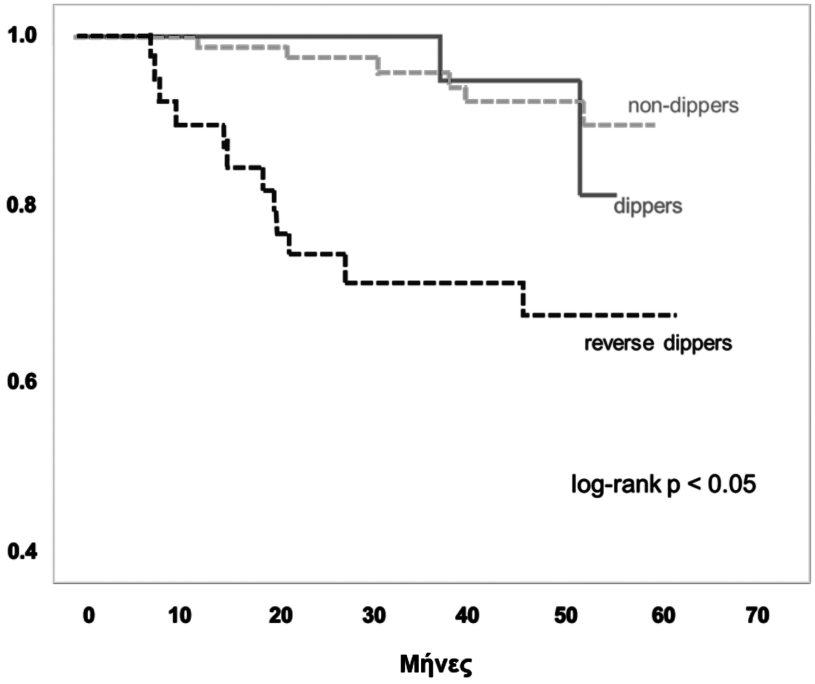
Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Σχεδιασμός μελέτης	Μεταβλητή πρόβλεψης	Καταληκτικά σημεία	Αποτελέσματα
Lipkin και συν.[49]	1993	28 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Νυχτερινή ΣΑΠ, non-dipping	LVMI	Σημαντικά υψηλότερος LVMI στους non-dippers έναντι των dippers (124±15 έναντι 89±7 g/m², p <0,05) Η νυχτερινή ΣΑΠ συσχετίστηκε θετικά με τον LVMI (r = 0,68, p <0,001).
Toprak και συν.[50]	2003	35 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Νυχτερινή ΑΠ, non-dipping	LVMI	Σημαντικά υψηλότερος LVMI στην ομάδα non-dipping (133±35 έναντι 109±26 g/m², p = 0,04). Στην πολλαπλή παλινδρόμηση, το νυχτερινό φορτίο ΣΑΠ και η αιμοσφαιρίνη ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του LVMI (r^2 = 0,53).
Basiratnia και συν.[48]	2011	66 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ηλικίας 7-25 ετών >6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Νυχτερινή ΑΠ, non-dipping	LVMI	Σημαντική συσχέτιση μεταξύ όλων των παραμέτρων στην 24ωρη καταγραφή και LVMI (r = 0,28-0,38, p = 0,025-0,007).
Ibernon και συν.[42]	2012	126 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Προοπτική	Reverse dipping στους 3 μήνες	Καρδιαγγειακά συμβάματα (ΟΕΜ, στηθάγχη, ισχαιμικό ΑΕΕ, παροδικό ΑΕΕ, συμφορητική ΚΑ, ρήξη ανευρύσματος αορτής). Σύνθετο καταληκτικό σημείο: καρδιαγγειακά συμβάματα ή απώλεια μοσχεύματος για οποιονδήποτε λόγο	Για τα καρδιαγγειακά συμβάματα: RR 3,65, 95% CI (1,15,11,5), p = 0,03 Για το σύνθετο καταληκτικό σημείο: Μονοπαραγοντική ανάλυση RR 3,38 και πολυπαραγοντική RR 3,50
Sezer και συν.[46]	2013	98 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Νυχτερινή ΣΑΠ	LVMI	Ο LVMI συσχετίστηκε θετικά με τη νυχτερινή ΣΑΠ/ΔΑΠ. Η μέση και μέγιστη τιμή νυχτερινής ΣΑΠ και ο RRI ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για LVMI.

συνεχίζεται

Πίνακας 3. *συνέχεια*

Συγγραφέας	Έτος	Πληθυσμός	Σχεδιασμός μελέτης	Μεταβλητή πρόβλεψης	Καταληκτικά σημεία	Αποτελέσματα
Ozkayar και συν.[51]	2014	73 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ≥3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Νυχτερινή ΣΑΠ	FMD ≤10%	Σε λήπτες με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η νυχτερινή ΣΑΠ ήταν υψηλότερη (126±16 vs 117±12 mmHg, p = 0,029).
Mallamaci και συν.[22]	2016	172 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Νυχτερινή ΣΑΠ και λόγος νυχτερινής/ ημερήσιας ΣΑΠ	cIMT	Η νυχτερινή ΣΑΠ, ο λόγος νυχτερινής/ ημερήσιας ΣΑΠ και η 24ωρη ΣΑΠ συσχετίστηκαν θετικά με το cIMT.
Kolonko και συν.[52]	2018	145 ενήλικες λήπτες νεφρικού μοσχεύματος >1 έτος μετά τη μεταμόσχευση	Συγχρονική	Dipping ΣΑΠ	PWV	Ο φαινότυπος του dipping της ΣΑΠ συσχετίστηκε θετικά με το PWV (r = 0,15, p = 0,06).

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια, ΟΕΜ: Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, CI: διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval), cIMT: πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας (carotid Intima Media Thickness), FMD: Flow Mediated Dilatation, LVMI: δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Mass Index), PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity), RR: σχετικός κίνδυνος (Relevant Risk), RRI: δείκτης νεφρικής αντίστασης (Renal Resistive Index)



Εικόνα 3. *Αθροιστική επιβίωση ως προς το σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακού συμβάματος ή απώλειας του νεφρικού μοσχεύματος, ανάλογα με τον φαινότυπο νυχτερινής εμβύθισης. Ανασχεδιασμένο και προσαρμοσμένο από τα αποτελέσματα των Ibernon και συν.[42]*

παρακολούθησης έως και 4 ετών, συγκριτικά με τους dippers[40]. Παρομοίως, οι Jaques και συν. ανέφεραν ότι η πτώση της ΣΑΠ συσχετιζόταν θετικά με eGFR σε προοπτικά μοντέλα παλινδρόμησης έως και δύο έτη μετά την αξιολόγηση με 24ωρη περιπατητική καταγραφή[43].

Πέραν των κατηγορικών φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης, τα ίδια τα επίπεδα της νυχτερινής ΑΠ αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες δυσμενών εκβάσεων για το μόσχευμα. Στη μεγαλύτερη προοπτική μελέτη κοόρτης (260 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος)[44], οι Mallamaci και συν. έδειξαν ότι υψηλότερα επίπεδα νυχτερινής ΣΑΠ συσχετίζονταν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του σύνθετου νεφρικού καταληκτικού σημείου, το οποίο περιελάμβανε μείωση του eGFR >30%, εξέλιξη σε τελικό στάδιο ΧΝΝ ή θάνατο, κατά τη διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των 3,7 ετών (HR 1,10, 95% CI 1,03-1,17 ανά αύξηση 5 mmHg). Επιπρόσθετες μελέτες έχουν συνδέσει τη νυχτερινή υπέρταση με ενδιάμεσους δείκτες βλάβης του μοσχεύματος. Οι Sezer και συν. παρατήρησαν ότι οι λήπτες με τον φαινότυπο του non-dipping εμφάνιζαν συχνότερα αυξημένες τιμές RRI (RRI ≥0,7)[45], εύρημα ενδεικτικό διαταραγμένης ενδονεφρικής αιμοδυναμικής κατάστασης. Επιπλέον, μεταγενέστερες αναλύσεις ανέδειξαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων νυχτερινής ΑΠ και του RRI[46, 47].

Παράλληλα, ποικίλες μελέτες έχουν αναδείξει συσχετίσεις μεταξύ των διαταραχών της νυχτερινής ΑΠ και της καρδιαγγειακής βλάβης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Στην προαναφερθείσα προοπτική μελέτη των Ibernon και συν., το reverse dipping συσχετίστηκε με 3,6 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ρήξη ανευρύσματος αορτής) (Εικόνα 3)[42]. Πέρα από τα «σκληρά» κλινικά καταληκτικά σημεία, τόσο πρώιμες όσο και πιο σύγχρονες μελέτες σε παιδιατρικούς[48] και ενήλικες[46, 48-50] λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχουν συσχετίσει σταθερά τα υψηλότερα επίπεδα νυχτερινής ΣΑΠ με παθολογική καρδιακή αναδιαμόρφωση. Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει συσχετίσεις μεταξύ της νυχτερινής ΣΑΠ και του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI), ενώ οι φαινότυποι του non-dipping ή reverse dipping συσχετίζονταν συχνά με την παρουσία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας[46, 48-50]. Επιπρόσθετα, ολοένα αυξανόμενα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η νυχτερινή υπέρταση μπορεί να συμβάλλει στην υποκλινική αγγειακή βλάβη στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Σε μελέτη σε 172 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος η νυχτερινή ΣΑΠ και ο λόγος νυχτερινής/ημερήσιας ΑΠ (night-to-day BP ratio), αλλά όχι η ημερήσια ή η ΑΠ ιατρείου, ήταν οι μοναδικές παράμετροι που συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (cIMT)[22]. Αντίστοιχα, έχει αναφερθεί ότι οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με υψηλότερα επίπεδα νυχτερινής ΣΑΠ παρουσιάζουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως εκτιμάται με τη μέθοδο flow-mediated dilatation (FMD)[51], καθώς και αυξημένη αρτηριακή σκληρία[52].

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης, καθώς επιτρέπει την ολοκληρωμένη εκτίμηση του νυχτερινού φορτίου της ΑΠ, τον προσδιορισμό του φαινοτύπου της νυχτερινής εμβύθισης, καθώς και την αξιολόγηση της πρωινής αιχμής και της βραχυχρόνιας μεταβλητότητας της ΑΠ[19]. Πέρα από τον καθοριστικό της ρόλο στην εκτίμηση των κιρκάδιων διακυμάνσεων της ΑΠ, η 24ωρη περιπατητική καταγραφή παρέχει αντικειμενική εκτίμηση του 24ωρου προφίλ της ΑΠ υπό πραγματικές συνθήκες, επιτρέποντας την αξιολόγηση της συμπεριφοράς της ΑΠ κατά τη διάρκεια των συνήθων καθημερινών δραστηριοτήτων και έχει υψηλότερη προγνωστική αξία για βλάβη σε όργανα-στόχους και σκληρά καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία σε σύγκριση με την ΑΠ ιατρείου[19, 53]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η 24ωρη περιπατητική καταγραφή αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την αναγνώριση της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης και της υπέρτασης λευκής μπλούζας, φαινότυποι που επίσης συσχετίζονται με δυσμενείς εκβάσεις[19, 53]. Τα πλεονεκτήματα αυτά είναι ιδιαίτερα σημαντικά στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, δεδομένης της υψηλής συχνότητας συγκεκαλυμμένης υπέρτασης σε αυτόν τον πληθυσμό[36]. Αξιοσημείωτο είναι ότι η συμφωνία μεταξύ της ΑΠ ιατρείου και της 24ωρης ημερήσιας και νυχτερινής περιπατητικής ΑΠ είναι φτωχή, με την ασθενέστερη συσχέτιση να παρατηρείται μεταξύ της ΑΠ ιατρείου και της νυχτερινής ΑΠ[21, 24].

Τα τελευταία χρόνια, οι νυχτερινές μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι έχουν διερευνηθεί ως επιπρόσθετη προσέγγιση για την αξιολόγηση του φορτίου της νυχτερινής ΑΠ στον γενικό υπερτασικό πληθυσμό[15]. Προκαταρκτικά δεδομένα εισηγούνται ικανοποιητικό βαθμό συμφωνίας με την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ τόσο ως προς τις απόλυτες τιμές ΑΠ όσο και ως προς την ανίχνευση παθολογικών φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης[54]. Ωστόσο, στους

λήπτες νεφρικού μοσχεύματος απουσιάζουν δεδομένα που να επικυρώνουν τη χρήση των νυχτερινών μετρήσεων της ΑΠ στο σπίτι. Έμμεσα δεδομένα από πρόσφατη μελέτη που συνέκρινε συμβατικές μετρήσεις στο σπίτι, ΑΠ ιατρείου και 24ωρη περιπατητική καταγραφή έδειξαν ότι σχεδόν οι μισοί (46%) λήπτες με νυχτερινή υπέρταση βάσει 24ωρης περιπατητικής καταγραφής ταξινομήθηκαν λανθασμένα ως νορμοτασικοί με βάση αποκλειστικά τις μετρήσεις στο σπίτι[55]. Ως εκ τούτου, μέχρι σήμερα, η 24ωρη περιπατητική καταγραφή παραμένει απαραίτητη και η μόνη καθιερωμένη μέθοδος για την ακριβή διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης και τον αξιόπιστο χαρακτηρισμό των φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης της ΑΠ σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΥΧΤΕΡΙΝΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα που να καθοδηγούν τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νυχτερινής υπέρτασης και των παθολογικών φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης της ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Οι περισσότερες προσεγγίσεις προέρχονται από εξαγωγή συμπερασμάτων από τον γενικό υπερτασικό πληθυσμό και τους ασθενείς με ΧΝΝ. Όπως και σε άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου, ο πρωταρχικός στόχος είναι ο σταθερός έλεγχος της ΑΠ όλο το 24ωρο, με ιδιαίτερη έμφαση στη μείωση του νυχτερινού φορτίου της ΑΠ[15], μέσω στρατηγικών όπως αυτές που συνοψίζονται στον Πίνακα 4 και στον αλγόριθμο της Εικόνας 4. Δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι η υπόταση πριν από τη μεταμόσχευση έχει επίσης συσχετισθεί με καθυστερημένη λειτουργία και μειωμένη επιβίωση του μοσχεύματος[56], γεγονός που υπογραμμίζει την αμφίδρομη σχέση μεταξύ ΑΠ και εκβάσεων για το μόσχευμα. Παρότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση της υπότασης κατά τη μεσοπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση με τις κλινικές εκβάσεις, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να αποφεύγεται η υπερβολικά επιθετική ρύθμιση της ΑΠ στους ασθενείς αυτούς. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να εξετάζουν τα βέλτιστα επίπεδα της ΑΠ ιατρείου, στο σπίτι ή στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος· συνεπώς, οι κλινικοί ιατροί οφείλουν να ακολουθούν τις συστάσεις για τον συγκεκριμένο πληθυσμό βάσει των δεδομένων που εξάγονται από μελέτες στη ΧΝΝ, οι οποίες προτείνουν στόχο ΑΠ ιατρείου <130/80 mmHg[16, 57].

Ο περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, σε συνδυασμό με τη βελτιστοποίηση του ενδοαγγειακού όγκου, θα πρέπει να αποτελεί κεντρική θεραπευτική στρατηγική, καθώς οι παρεμβάσεις αυτές μπορεί να συμβάλλουν στην αποκατάσταση του φυσιολογικού προτύπου νυχτερινής εμβύθισης μέσω της πρόληψης της κατακράτησης νατρίου και της πλεονάζουσας νυχτερινής νατριούρησης[58]. Πιλοτικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη σχέση μεταξύ της 24ωρης απέκκρισης νατρίου στα ούρα και των επιπέδων ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος[59-61], ενώ σε μελέτη με 38 υπερτασικούς ασθενείς, ο βραχυπρόθεσμος περιορισμός της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου (<80 mmol/ημέρα) για περίοδο 14 ημερών οδήγησε σε σημαντική μείωση τόσο της 24ωρης όσο και της νυχτερινής ΑΠ[62].

Όσον αφορά στην αντιυπερτασική αγωγή, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν προτείνουν συγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων για τη διαχείριση της νυχτερινής υπέρτασης, ούτε γενικά στη ΧΝΝ ούτε στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, λόγω περιορισμένων δεδομένων σχετικά με μακροχρόνιες εκβάσεις[16]. Εντούτοις, οι μακράς δράσης διυδροπυριδινικοί αναστολείς των διαύλων ασβεστίου συνιστώνται ιδιαίτερα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, βάσει των ευνοϊκών επιδράσεών τους στη νεφρική λειτουργία και στις μακροχρόνιες εκβάσεις στη λειτουργία του μοσχεύματος[16, 36-37, 63-64]. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης συνιστώνται σε ασθενείς με λευκωματουρία[16, 36-37, 63-64] και ενδέχεται να είναι χρήσιμοι στη διαχείριση της νυχτερινής υπέρτασης λόγω των ευνοϊκών τους επιδράσεων στην αγγειακή λειτουργία και στη συμπαθητική δραστηριότητα. Τα θειαζιδικά/θειαζιδικού τύπου διουρητικά ενδέχεται να προσφέρουν επιπρόσθετο όφελος, συμπεριλαμβανομένης της αντιμετώπισης της κατακράτησης νατρίου που προκαλείται από την κυκλοσπορίνη[65], ενώ η χορήγηση β-/α-αποκλειστών μπορεί να εξεταστεί σε περιπτώσεις συμπαθητικής υπερδραστηριότητας[29].

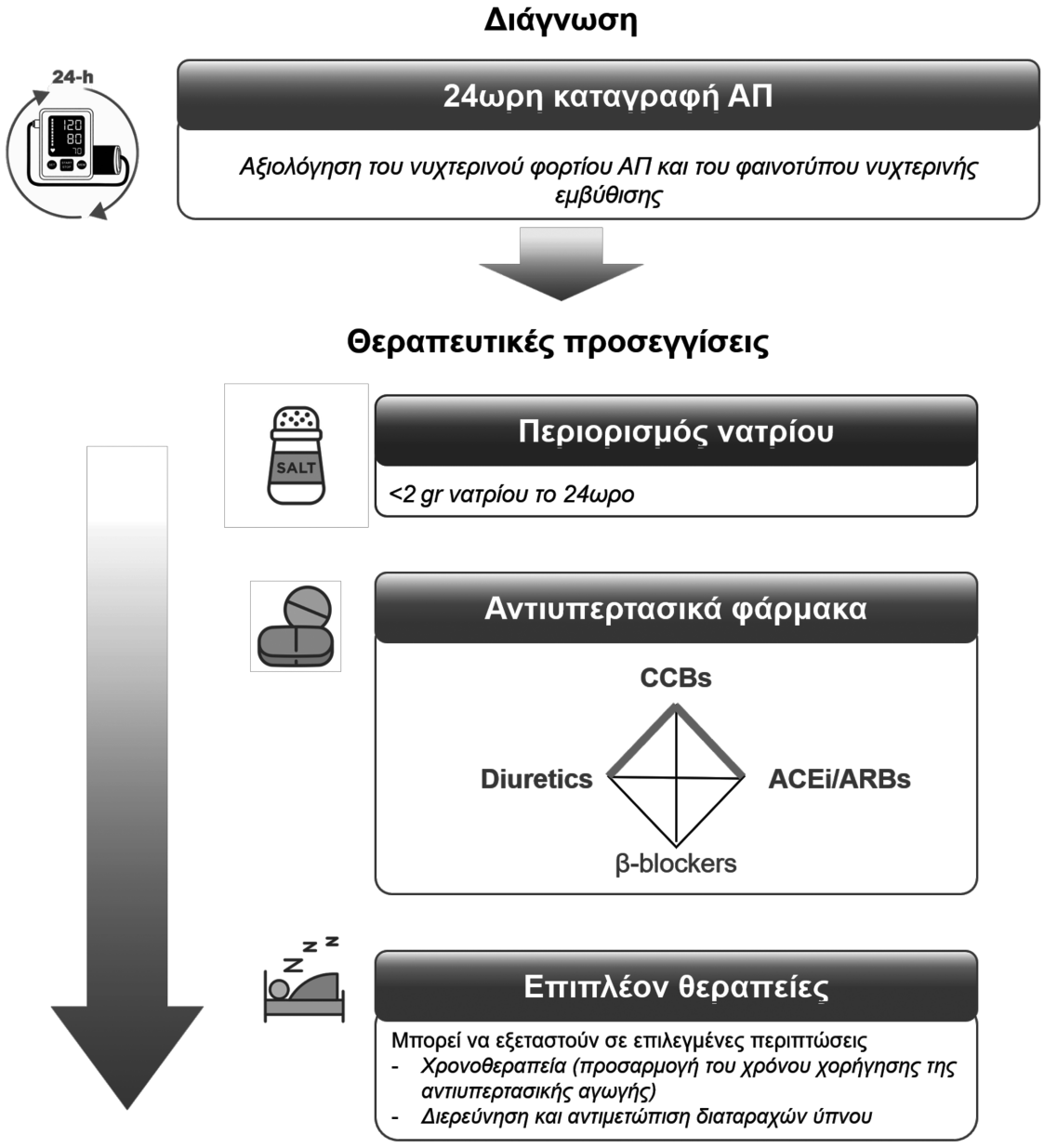
Στον γενικό υπερτασικό πληθυσμό, η χρονοθεραπεία παραμένει αμφιλεγόμενο ζήτημα. Μεταναλύσεις υποδεικνύουν πιθανές μειώσεις στα επίπεδα της νυχτερινής ΑΠ με τη χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής κατά την ώρα του ύπνου[66], ωστόσο εξακολουθούν να υπάρχουν μεθοδολογικές επιφυλάξεις. Μεγάλες μελέτες σε συνθήκες καθημε-

Πίνακας 4. Προτεινόμενες στρατηγικές για τη θεραπεία της νυχτερινής υπέρτασης και των παθολογικών φαινοτύπων νυχτερινής εμβύθισης της ΑΠ σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Παρέμβαση	Μηχανισμός παρέμβασης	Τεκμηρίωση
Περιορισμός νατρίου και επαρκής έλεγχος όγκου	Πρόληψη της κατακράτησης νατρίου και της αυξημένης νυχτερινής νατριούρησης	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από RCTs. Έμμεση ένδειξη η συσχέτιση της 24ωρης απέκκρισης νατρίου με την ΑΠ[59-51]. Ο βραχυχρόνιος διαιτητικός περιορισμός νατρίου (<80 mmol/ημέρα) μειώνει την 24ωρη και τη νυχτερινή ΑΠ[62].
Αντιυπερτασική αγωγή		Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να στοχεύουν ειδικά τη νυχτερινή υπέρταση και δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις. Η αντιμετώπιση θα πρέπει να επικεντρώνεται στην επίτευξη σταθερού 24ωρου ελέγχου της ΑΠ, με επιλογή αντιυπερτασικής αγωγής σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες.
CCBs	Οι διυδροπυριδινικοί CCBs επιπλέον εξουδετερώνουν τις προσπειραματικές αγγειοσυσπαστικές επιδράσεις των CNIs	Φάρμακα πρώτης γραμμής για την υπέρταση. Οι μακράς δράσης διυδροπυριδινικοί CCBs συσχετίζονται με ευνοϊκές επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία και στη μακροπρόθεσμη έκβαση του μοσχεύματος[36,37,64,65,84].
Διουρητικά	Μείωση της κατακράτησης νατρίου και της υπερφόρτωσης όγκου. Τα θειαζιδικού τύπου διουρητικά επιπλέον εξουδετερώνουν την κατακράτηση νατρίου προκαλούμενη από τους CNIs.	Φάρμακα πρώτης γραμμής για την υπέρταση. Έμμεσα παθοφυσιολογικά δεδομένα από ασθενείς με ΧΝΝ: η προχωρημένη ΧΝΝ συχνά σχετίζεται με φαινοτύπους non-dipping και reverse dipping και τα διουρητικά ή ο περιορισμός άλατος μπορεί να αποκαταστήσουν το φυσιολογικό πρότυπο του dipping[14,58,65].
ACEIs/ARBs	Αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης με επιπρόσθετες επιδράσεις στην αγγειακή λειτουργία και τη συμπαθητική δραστηριότητα	Φάρμακα πρώτης γραμμής για την υπέρταση, με ευνοϊκή επίδραση στη μείωση της λευκωματουρίας. Κατά προτίμηση να ξεκινούν μετά την επίτευξη σταθερής λειτουργίας του μοσχεύματος[36,37,64,65,84].
β-αναστολείς	Στόχευση της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος	Συμπληρωματική θεραπεία. Μπορεί να εξεταστεί σε παρουσία συμπαθητικής υπερδραστηριότητας[29].
Χρονοθεραπεία	Βραδινή ή προ του ύπνου χορήγηση αντιυπερτασικών με στόχο τη νυχτερινή ΑΠ και σταθερό 24ωρο έλεγχο	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από RCTs. Έμμεσα στοιχεία: η βραδινή χορήγηση μειώνει τη νυχτερινή ΑΠ[66], αλλά χωρίς καρδιαγγειακό όφελος[67,68]. Μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη σε ΧΝΝ έδειξε ότι η βραδινή χορήγηση μείωσε τη νυχτερινή ΑΠ και αποκατέστησε τον φυσιολογικό κιρκάδιο ρυθμό στο 87,5% των ασθενών[69].
Ανίχνευση και αποκατάσταση διαταραχών ύπνου	Η αποκατάσταση των διαταραχών ύπνου (κυρίως της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας) μειώνει τη διαλείπουσα υποξία και την υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού.	Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από RCTs. Έμμεσες ενδείξεις από τον γενικό πληθυσμό: η αντιμετώπιση της OSA (απώλεια βάρους, CPAP κ.λπ.) επιτυγχάνει μέτριες αλλά κλινικά σημαντικές μειώσεις της ΑΠ, περισσότερο εμφανείς στη νυχτερινή ΑΠ[71].

ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος, ACEIs/ARBs: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης/αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin II Receptor Blockers), CCB: αναστολέας διαύλων ασβεστίου (Calcium Channel Blocker), CNI: αναστολέας καλσινευρίνης (Calcineurin Inhibitor), CPAP: συνεχής θετική πίεση αεραγωγών (Continuous Positive Airway Pressure)

ρινής κλινικής πράξης δεν έχουν αναδείξει καρδιαγγειακό όφελος από τη βραδινή έναντι της πρωινής χορήγησης των αντιυπερτασικών φαρμάκων[67, 68]. Κατά συνέπεια, οι τρέχουσες συστάσεις δίνουν προτεραιότητα στη χρήση μακράς δράσης φαρμάκων που εξασφαλίζουν σταθερό 24ωρο έλεγχο της ΑΠ[15-17]. Δεν υπάρχουν άμεσα δεδομένα σχετικά με τη χρονοθεραπεία στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Προηγούμενη μελέτη σε 32 non-dippers ασθενείς με ΧΝΝ έδειξε ότι η μεταβολή ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου από πρωινή σε βραδινή χορήγηση μείωσε τα επίπεδα της νυχτερινής ΑΠ και αποκατέστησε το φυσιολογικό πρότυπο νυχτερινής εμβύθισης (87,5% dippers μετά την παρέμβαση)[69].



Εικόνα 4. *Αλγόριθμος διάγνωσης και αντιμετώπισης της νυχτερινής υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.*

Ως εκ τούτου, εξατομικευμένες στρατηγικές βραδινής χορήγησης μπορούν να εξετάζονται σε επιλεγμένους ασθενείς με επιβεβαιωμένη μεμονωμένη νυχτερινή υπέρταση, έως ότου καταστούν διαθέσιμα περαιτέρω δεδομένα.

Τέλος, οι διαταραχές ύπνου, και ιδιαίτερα η αποφρακτική υπνική άπνοια (obstructive sleep apnea, OSA), είναι συχνές στη ΧΝΝ και στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και συσχετίζονται στενά με τη νυχτερινή υπέρταση και τους φαινοτύπους του non-dipping[15, 70]. Η αντιμετώπισή τους περιλαμβάνει μείωση σωματικού βάρους, εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (με μάσκα CPAP) και συσκευές προώθησης της κάτω γνάθου. Μετα-αναλύσεις υποδηλώνουν ότι οι παρεμβάσεις αυτές επιτυγχάνουν μέτριες αλλά κλινικά σημαντικές μειώσεις της ΑΠ, οι οποίες συχνά είναι πιο έντονες για τη νυχτερινή παρά για την ΑΠ ιατρείου. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την ανάγκη περαιτέρω συστηματικής διερεύνησης των διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με νυχτερινή υπέρταση[71].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η νυχτερινή υπέρταση και τα παθολογικά πρότυπα νυχτερινής εμβύθισης είναι ιδιαίτερα συχνά στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και αποτελούν έναν κυρίαρχο αλλά υποδιαγνωσμένο φαινότυπο της υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση. Οι διαταραχές αυτές προκύπτουν από την αλληλεπίδραση εμμενόντων μηχανισμών που συσχετίζονται με τη ΧΝΝ (διαταραχές στη διαχείριση νατρίου-ύδατος, νευροορμονική ενεργοποίηση και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος) και παραγόντων σχετικών με τη μεταμόσχευση (ανοσοκατασταλτική αγωγή και προοδευτική δυσλειτουργία του μοσχεύματος). Πληθώρα δεδομένων συνδέει την αυξημένη νυχτερινή ΑΠ και τους φαινοτύπους του non-dipping με δυσμενείς εκβάσεις του μοσχεύματος και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ η συσχέτιση αυτή φαίνεται ισχυρότερη σε σύγκριση με εκείνη της ημερήσιας ΑΠ.

Με βάση τα παραπάνω, απαιτείται μια σημαντική στροφή στη διαχείριση της ΑΠ μετά τη μεταμόσχευση. Η αποκλειστικά βασιζόμενη στις μετρήσεις ΑΠ ιατρείου προσέγγιση είναι ανεπαρκής και θα πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στην ευρύτερη εφαρμογή της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής, ώστε να ανιχνεύονται οι φαινότυποι συγκεκαλυμμένης και μεμονωμένης νυχτερινής υπέρτασης και να καθοδηγούνται εξατομικευμένες πρακτικές αντιμετώπισης (Εικόνα 4). Η νυχτερινή ΑΠ θα πρέπει να αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ως ένας κλινικά σημαντικός και δυνητικά τροποποιήσιμος θεραπευτικός στόχος στη μεταμόσχευση. Οι προτεραιότητες της μελλοντικής έρευνας θα πρέπει να περιλαμβάνουν ειδικά σχεδιασμένες μελέτες με αντικείμενο τη μεταμόσχευση, με στόχο την καλύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας και των μηχανισμών της διαταραχής του κιρκάδιου ρυθμού της ΑΠ, την αξιολόγηση της επίδρασης διαφορετικών σχημάτων ανοσοκαταστολής στη νυχτερινή ΑΠ (συμπεριλαμβανομένων πιθανών επιδράσεων σχημάτων που δεν περιλαμβάνουν τη χρήση στεροειδών ή αναστολέων της καλσινευρίνης) και τον καθορισμό των βέλτιστων θεραπευτικών προσεγγίσεων για ασθενείς με μεμονωμένη νυχτερινή υπέρταση. Τελικά, απαιτούνται τυχαιοποιημένες μελέτες για να καθοριστεί εάν οι παρεμβάσεις που στοχεύουν ειδικά στη νυχτερινή υπέρταση οδηγούν σε βελτίωση της νυχτερινής ΑΠ, αποκατάσταση των φυσιολογικών προτύπων νυχτερινής εμβύθισης και καλύτερες καρδιαγγειακές και νεφρικές εκβάσεις στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Μέχρι να καταστούν διαθέσιμα τέτοια δεδομένα, η χρήση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής για την αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ και των κιρκάδιων φαινοτύπων της ΑΠ στην τακτική παρακολούθηση αποτελεί μια εφαρμόσιμη προσέγγιση για την αντιμετώπιση του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου και τη βελτίωση της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού.

SUMMARY

A. Georgiou, M. Theodorakopoulou, F. Iatridi, A. Theodosiadi, P. Sarafidis

Nocturnal hypertension in kidney transplantation: Epidemiology, pathophysiology, prognostic implications, and therapeutic management

Arterial Hypertension 2026; 35: 117-137.

Kidney transplantation substantially improves survival and quality of life in patients with kidney failure; nevertheless, cardiovascular disease remains the predominant cause of morbidity and mortality among kidney transplant recipients (KTRs). Post-transplant hypertension is highly prevalent and is closely associated with adverse cardiovascular and graft outcomes. A distinctive feature of hypertension in KTRs is the high burden of masked hypertension, largely attributable to elevated nighttime BP and disrupted nocturnal dipping, reported in up to 95% of KTRs. Observational studies showed that increased nocturnal BP and abnormal dipping phenotypes are associated with faster graft function decline, higher risk for cardiovascular events, and hypertension-mediated target-organ damage, often exhibiting greater prognostic value than daytime BP or office BP measurements. This review summarizes the available evidence on the epidemiology, pathophysiology, prognostic relevance, and current diagnostic and therapeutic approaches to circadian BP phenotypes and nocturnal hypertension in KTRs.

Key-words: kidney transplantation, hypertension, nocturnal hypertension, BP dipping, ABPM

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Laupacis A, Keown P, Pus N, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney International* 1996 Jun; 50(1): 235-42. doi: 10.1038/ki.1996.307
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med* 1999 Dec 2; 341(23): 1725-30. doi: 10.1056/NEJM199912023412303
3. Arend SM, Mallat MJ, Westendorp RJ, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant*

1997 Aug; 12(8): 1672-9. doi: 10.1093/ndt/12.8.1672 PubMed PMID: 9269647.

4. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after Kidney Transplantation: An Analysis by Era and Time Post-Transplant. *J Am Soc Nephrol* 2020 Dec; 31(12): 2887-99. doi: 10.1681/ASN.2020050566 PubMed PMID: 32908001; PubMed Central PMCID: PMC7790214.
5. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2019 May 1; 34(5): 760-73. doi: 10.1093/ndt/gfz053
6. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk: Cardiovascular risk in renal transplantation. *Transplant International* 2010 Dec; 23(12): 1191-204. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01159.x
7. Buus NH, Carlsen RK, Hughes AD, Skov K. Influence of Renal Transplantation and Living Kidney Donation on Large Artery Stiffness and Peripheral Vascular Resistance. *Am J Hypertens* 2020 Mar 13; 33(3): 234-42. doi: 10.1093/ajh/hpz175 PubMed PMID: 31678997; PubMed Central PMCID: PMC7069343.
8. Hamdani G, Nehus EJ, Hanevold CD, et al. Ambulatory Blood Pressure Control in Children and Young Adults After Kidney Transplantation. *Am J Hypertens* 2017 Oct 1; 30(10): 1039-46. doi: 10.1093/ajh/hpx092 PubMed PMID: 28575139; PubMed Central PMCID: PMC5861529.
9. Xagas E, Sarafidis PA, Theodorakopoulou MP, et al. A parallel evaluation of short- and mid-term changes of ambulatory blood pressure in kidney transplant recipients and kidney donors. *Clin Kidney J* 2022 Nov; 15(11): 2097-106. doi: 10.1093/ckj/sfac162 PubMed PMID: 36825030; PubMed Central PMCID: PMC9942443.
10. Korogiannou M, Sarafidis P, Alexandrou ME, et al. Ambulatory blood pressure trajectories and blood pressure variability in kidney transplant recipients: a comparative study against haemodialysis patients. *Clin Kidney J* 2022 May; 15(5): 951-60. doi: 10.1093/ckj/sfab275 PubMed PMID: 35498894; PubMed Central PMCID: PMC9050563.
11. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004 Jun; 43(6): 1071-81. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.03.013 PubMed PMID: 15168388.
12. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2011 Jun; 24(6): 523-33. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01242.x PubMed PMID: 21382101.
13. Opelz G, Döhler B, Collaborative Transplant Study. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant* 2005 Nov; 5(11): 2725-31. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01093.x PubMed PMID: 16212633.
14. Mallamaci F, Torino C, Tripepi G. Hypertension burden in CKD: is nocturnal hypertension the primary culprit? *Clin Kidney J* 2025 Sep; 18(9): sfaf229. doi: 10.1093/ckj/sfaf229 PubMed PMID: 40927380; PubMed Central PMCID: PMC12415516.
15. Parati G, Pengo MF, Avolio A, et al. Nocturnal blood pressure: pathophysiology, measurement and clinical implications. Position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2025 Aug 1; 43(8): 1296-318. doi: 10.1097/HJH.0000000000004053 PubMed PMID: 40509714; PubMed Central PMCID: PMC12237141.
16. 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 Dec 1; 41(12): 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480 PubMed PMID: 37345492.
17. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178
18. Kario K. Nocturnal Hypertension. *Hypertension* 2018 Jun; 71(6): 997-1009. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971
19. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, et al. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 2: Role of Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring for Assessing Alterations in Blood Pressure Variability and Blood Pressure Profiles. *Hypertension* 2016 Jun; 67(6): 1102-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06896.
20. Seeman T, Pfaff M, Sethna CB. Isolated nocturnal hypertension in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2022 Mar; 26(2): e14192. doi: 10.1111/petr.14192 PubMed PMID: 34845793.
21. Mallamaci F, Tripepi R, D'Arrigo G, et al. Long-term blood pressure monitoring by office and 24-h ambulatory blood pressure in renal transplant patients: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2019 Sep 1; 34(9): 1558-64. doi: 10.1093/ndt/gfy355 PubMed PMID: 30476170.
22. Mallamaci F, Tripepi R, Leonardis D, et al. Nocturnal Hypertension and Altered Night-Day BP Profile and Atherosclerosis in Renal Transplant Patients. *Transplantation* 2016 Oct; 100(10): 2211-8. doi: 10.1097/TP.0000000000001023 PubMed PMID: 26683511.
23. Kayrak M, Gul EE, Kaya C, et al. Masked hypertension in renal transplant recipients. *Blood Press* 2014 Feb; 23(1): 47-53. doi: 10.3109/08037051.2013.796688 PubMed PMID: 23721572.
24. Ahmed J, Ozorio V, Farrant M, Van Der Merwe W. Ambulatory vs office blood pressure monitoring in renal transplant recipients. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2015 Jan; 17(1): 46-50. doi: 10.1111/jch.12448 PubMed PMID: 25440573; PubMed Central PMCID: PMC8031553.
25. Korogiannou M, Sarafidis P, Theodorakopoulou MP, et al. Diagnostic Performance of Office versus Ambulatory Blood Pressure in Kidney Transplant Recipients. *Am J Nephrol* 2021; 52(7): 548-58. doi: 10.1159/000517358 PubMed PMID: 34311458.

26. Azancot MA, Ramos N, Moreso FJ, et al. Hypertension in chronic kidney disease: the influence of renal transplantation. *Transplantation* 2014 Sep 15; 98(5): 537-42. doi: 10.1097/TP.0000000000000103 PubMed PMID: 24770618.

27. Pisano A, Mallamaci F, D'Arrigo G, et al. Assessment of hypertension in kidney transplantation by ambulatory blood pressure monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J* 2022 Jan; 15(1): 31-42. doi: 10.1093/ckj/sfab135 PubMed PMID: 35035934; PubMed Central PMCID: PMC8757429.

28. Korogiannou M, Theodorakopoulou M, Sarafidis P, et al. Ambulatory blood pressure trajectories and blood pressure variability in kidney transplant recipients: a comparative study against chronic kidney disease patients. *Kidney Res Clin Pract* 2022 Jul; 41(4): 482-91. doi: 10.23876/j.krcp.21.250 PubMed PMID: 35791745; PubMed Central PMCID: PMC9346398.

29. Kanbay M, Costache AD, Brinza C, et al. Clinical Impact of Blood Pressure Variability in Kidney Transplant Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life* (Basel) 2025 Aug 11; 15(8): 1271. doi: 10.3390/life15081271 PubMed PMID: 40868919; PubMed Central PMCID: PMC12387528.

30. Burnier M, Coltamai L, Maillard M, Bochud M. Renal sodium handling and nighttime blood pressure. Semin *Nephrol* 2007 Sep; 27(5): 565-71. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.07.007 PubMed PMID: 17868794.

31. Song J, Ke B, Fang X. Association of nocturia of self-report with estimated glomerular filtration rate: a cross-sectional study from the NHANES 2005-2018. *Sci Rep* 2023 Aug 25; 13(1): 13924. doi: 10.1038/s41598-023-39448-0 PubMed PMID: 37626084; PubMed Central PMCID: PMC10457317.

32. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010; 31(6): 541-50. doi: 10.1159/000313363 PubMed PMID: 20484892; PubMed Central PMCID: PMC3202956.

33. Issa N, Ortiz F, Reule SA, et al. The renin-aldosterone axis in kidney transplant recipients and its association with allograft function and structure. *Kidney Int* 2014 Feb; 85(2): 404-15. doi: 10.1038/ki.2013.278 PubMed PMID: 23965522; PubMed Central PMCID: PMC3946607.

34. Faitatzidou D, Karagiannidis AG, Theodorakopoulou MP, Xanthopoulos A, Triposkiadis F, Sarafidis PA. Autonomic Nervous System Dysfunction in Peritoneal Dialysis Patients: An Underrecognized Cardiovascular Risk Factor? *Am J Nephrol* 2024; 55(1): 37-55. doi: 10.1159/000534318 PubMed PMID: 37788657.

35. Gazdar AF, Dammin GJ. Neural degeneration and regeneration in human renal transplants. *N Engl J Med* 1970 Jul 30; 283(5): 222-4. doi: 10.1056/NEJM197007302830502 PubMed PMID: 4912789.

36. Alexandrou ME, Ferro CJ, Boletis I, Papagianni A, Sarafidis P. Hypertension in kidney transplant recipients. *World J Transplant* 2022 Aug 18; 12(8): 211-22. doi: 10.5500/wjt.v12.i8.211 PubMed PMID: 36159073; PubMed Central PMCID: PMC9453294.

37. Halimi JM, Ortiz A, Sarafidis PA, et al. Hypertension in kidney transplantation: a consensus statement of the "hypertension and the kidney" working group of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2021 Aug 1; 39(8): 1513-21. doi: 10.1097/HJH.0000000000002879 PubMed PMID: 34054055.

38. Sarafidis PA, Bakris GL. The antinatriuretic effect of insulin: an unappreciated mechanism for hypertension associated with insulin resistance? *Am J Nephrol* 2007; 27(1): 44-54. doi: 10.1159/000098955 PubMed PMID: 17245074.

39. Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Association Between High and Very High Albuminuria and Nighttime Blood Pressure: Influence of Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care* 2016 Oct; 39(10): 1729-37. doi: 10.2337/dc16-0748 PubMed PMID: 27515965.

40. Wadei HM, Amer H, Taler SJ, et al. Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: relationship to allograft function, histology, and resistive index. *J Am Soc Nephrol* 2007 May; 18(5): 1607-15. doi: 10.1681/ASN.2006111289 PubMed PMID: 17409307.

41. Pais P, Dello Strologo L, Iyengar A, Velusamy V, Greenbaum LA. Nocturnal hypertension and left ventricular hypertrophy in pediatric renal transplant recipients in South India. *Pediatr Transplant* 2020 Jun; 24(4): e13710. doi: 10.1111/petr.13710 PubMed PMID: 32320120.

42. Ibernon M, Moreso F, Sarrias X, et al. Reverse dipper pattern of blood pressure at 3 months is associated with inflammation and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2012 May; 27(5): 2089-95. doi: 10.1093/ndt/gfr587 PubMed PMID: 22015441.

43. Jaques DA, Saudan P, Martinez C, et al. Relationship between renal function and blood pressure dipping status in renal transplant recipients: a longitudinal study. *BMC Nephrol* 2021 Sep 30; 22(1): 325. doi: 10.1186/s12882-021-02523-7 PubMed PMID: 34592938; PubMed Central PMCID: PMC8485467.

44. Mallamaci F, D'Arrigo G, Tripepi R, et al. Office, standardized and 24-h ambulatory blood pressure and renal function loss in renal transplant patients. *J Hypertens* 2018 Jan; 36(1): 119-25. doi: 10.1097/HJH.0000000000001530 PubMed PMID: 28858982.

45. Sezer S, Karakan S, Çolak T, Haberal M. Nocturnal nondipping hypertension is related to dyslipidemia and increased renal resistivity index in renal transplant patients. Transplant Proc 2011 Mar; 43(2): 530-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.01.013 PubMed PMID: 21440752.

46. Sezer S, Uyar ME, Colak T, et al. Left ventricular mass index and its relationship to ambulatory blood pressure and renal resistivity index in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2013 Dec; 45(4): 1575-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.01.105 PubMed PMID: 23726623.

47. Gurlek Demirci B, Karakan MS. Isolated nocturnal hypertension: A prognostic marker of cardiovascular outcomes in renal transplant recipients with masked hypertension. *Clin Nephrol* 2026 Feb; 105(2): 103-8. doi: 10.5414/CN111654 PubMed PMID: 41190395.

48. Basiratnia M, Esteghamati M, Ajami GH, et al. Blood pressure profile in renal transplant recipients and its relation to diastolic function: tissue Doppler echocardiographic study. *Pediatr Nephrol* 2011 Mar; 26(3): 449-57. doi: 10.1007/s00467-010-1724-6 PubMed PMID: 21203779.

49. Lipkin GW, Tucker B, Giles M, Raine AE. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in cyclosporin- and non-cyclosporin-treated renal transplant recipients. *J Hypertens* 1993 Apr; 11(4): 439-42. doi: 10.1097/00004872-199304000-00015 PubMed PMID: 8390512.

50. Toprak A, Koc M, Tezcan H, Ozener IC, Oktay A, Akoglu E. Night-time blood pressure load is associated with higher left ventricular mass index in renal transplant recipients. *J Hum Hypertens* 2003 Apr; 17(4): 239-44. doi: 10.1038/sj.jhh.1001536 PubMed PMID: 12692568.

51. Ozkayar N, Altun B, Yildirim T, et al. Blood pressure measurements, blood pressure variability and endothelial function in renal transplant recipients. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36(6): 392-7. doi: 10.3109/10641963.2013.827706 PubMed PMID: 24047335.

52. Kolonko A, Bartmańska M, Słabiak-Błaż N, et al. Arterial stiffness but not endothelial dysfunction is associated with multidrug antihypertensive therapy and nondipper blood pressure pattern in kidney transplant recipients. *Medicine* (Baltimore) 2018 Sep; 97(36): e11870. doi: 10.1097/MD.0000000000011870 PubMed PMID: 30200072; PubMed Central PMCID: PMC6133533.

53. 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 Jul 1; 39(7): 1293-302. doi: 10.1097/HJH.0000000000002843 PubMed PMID: 33710173.

54. Lindroos AS, Johansson JK, Puukka PJ, et al. The association between home vs. ambulatory night-time blood pressure and end-organ damage in the general population. *J Hypertens* 2016 Sep; 34(9): 1730-7. doi: 10.1097/HJH.0000000000000995 PubMed PMID: 27348519.

55. Eleftheriadis G, Naik MG, Osmanodja B, et al. Office or home versus 24-h blood pressure measurement in stable kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2024 Oct 30; 39(11): 1890-9. doi: 10.1093/ndt/gfae076 PubMed PMID: 38549427.

56. Dolla C, Mella A, Vigilante G, et al. Recipient pre-existing chronic hypotension is associated with delayed graft function and inferior graft survival in kidney transplantation from elderly donors. *PLoS One* 2021; 16(4): e0249552. doi: 10.1371/journal.pone.0249552 PubMed PMID: 33819285; PubMed Central PMCID: PMC8021200.

57. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021 Mar; 99(3S): S1-87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003 PubMed PMID: 33637192.

58. Fukuda M, Kimura G. Salt sensitivity and nondippers in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2012 Oct; 14(5): 382-7. doi: 10.1007/s11906-012-0286-3 PubMed PMID: 22898905.

59. Saint-Remy A, Somja M, Gellner K, Weekers L, Bonvoisin C, Krzesinski JM. Urinary and dietary sodium and potassium associated with blood pressure control in treated hypertensive kidney transplant recipients: an observational study. *BMC Nephrol* 2012 Sep 26; 13: 121. doi: 10.1186/1471-2369-13-121 PubMed PMID: 23013269; PubMed Central PMCID: PMC3506486.

61. van den Berg E, Geleijnse JM, Brink EJ, van Baak MA, Homan van der Heide JJ, Gans ROB, et al. Sodium intake and blood pressure in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Aug; 27(8): 3352-9. doi: 10.1093/ndt/gfs069 PubMed PMID: 22499024.

61. Rodrigo E, Monfá E, Albines Z, et al. Sodium Excretion Pattern at 1 Year After Kidney Transplantation and High Blood Pressure. *Ann Transplant* 2015 Sep 24; 20: 569-75. doi: 10.12659/AOT.893862 PubMed PMID: 26400681.

62. Soypacaci Z, Sengul S, Yıldız EA, et al. Effect of daily sodium intake on post-transplant hypertension in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2013 Apr; 45(3): 940-3. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.02.050 PubMed PMID: 23622593.

63. Pisano A, Mallamaci F, D'Arrigo G, et al. Blood pressure monitoring in kidney transplantation: a systematic review on hypertension and target organ damage. *Nephrol Dial Transplant* 2021 Mar 25; gfab076. doi: 10.1093/ndt/gfab076 PubMed PMID: 33764450.

64. Loutradis C, Sarafidis P, Marinaki S, et al. Role of hypertension in kidney transplant recipients. *J Hum Hypertens* 2021 Nov; 35(11): 958-69. doi: 10.1038/s41371-021-00540-5 PubMed PMID: 33947943.

65. Theodorakopoulou M, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B, Kanbay M, Minutolo R, Sarafidis PA. Guidelines for the management of hypertension in CKD patients: where do we stand in 2024? *Clin Kidney J* 2024 Dec; 17(Suppl 2): 36-50. doi: 10.1093/ckj/sfae278 PubMed PMID: 39583143; PubMed Central PMCID: PMC11581767.

66. Maqsood MH, Messerli FH, Skolnick AH, Newman JD, Berger JS, Bangalore S. Timing of Antihypertensive Drug Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension* 2023 Jul; 80(7): 1544-54. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20862 PubMed PMID: 37212152.

67. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet* 2022 Oct 22; 400(10361): 1417-25. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01786-X PubMed PMID: 36240838; PubMed Central PMCID: PMC9631239.

68. Garrison SR, Youngson E, Perry DA, et al. Bedtime versus morning use of antihypertensives in frail continuing care residents (BedMed-Frail): protocol for a prospective, randomised, open-label, blinded end-point pragmatic trial. *BMJ Open* 2023 Aug 1; 13(8): e074777. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074777 PubMed PMID: 37527898; PubMed Central PMCID: PMC10394547.

69. Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal

blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2007 Dec; 50(6): 908-17. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.07.020 PubMed PMID: 18037091.

70. Vendeville N, Mucsi I, Molnar MZ. Sleep-Related Disorders in Patients with CKD and Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2025 Oct 1; 20(10): 1446-60. doi: 10.2215/CJN.0000000728 PubMed PMID: 40202805; PubMed Central PMCID: PMC12537295.
71. Pengo MF, Schwarz EI, Barbé F, et al. Effect of CPAP therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea: a worldwide individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J* 2025 Jan; 65(1): 2400837. doi: 10.1183/13993003.00837-2024 PubMed PMID: 39401854.
72. van den Dorpel MA, van den Meiracker AH, Lameris TW, et al. Cyclosporin A impairs the nocturnal blood pressure fall in renal transplant recipients. *Hypertension* 1996 Aug; 28(2): 304-7. doi: 10.1161/01.hyp.28.2.304 PubMed PMID: 8707398.
73. Marx MA, Gardner SF, Ketel BL. Diurnal blood pressure variation in kidney-pancreas transplant recipients. *Am J Hypertens* 1996 Aug; 9(8): 823-7. doi: 10.1016/0895-7061(96)00054-4 PubMed PMID: 8862230.
74. Kooman JP, Christiaans MH, Boots JM, van Der Sande FM, Leunissen KM, van Hooff JP. A comparison between office and ambulatory blood pressure measurements in renal transplant patients with chronic transplant nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001 Jun; 37(6): 1170-6. doi: 10.1053/ajkd.2001.24518 PubMed PMID: 11382685.
75. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, et al. What added value does ambulatory blood pressure monitoring brings to the management of post renal transplantation hypertension? *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2003; 107(1): 89-97. PubMed PMID: 14755976.
76. Oliveras A, Vázquez S, Hurtado S, Vila J, Puig JM, Lloveras J. Ambulatory blood pressure monitoring in renal transplant patients: modifiable parameters after active antihypertensive treatment. *Transplant Proc* 2004 Jun; 36(5): 1352-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.04.085 PubMed PMID: 15251330.
77. Stenehjem AE, Gudmundsdottir H, Os I. Office blood pressure measurements overestimate blood pressure control in renal transplant patients. *Blood Press Monit* 2006 Jun; 11(3): 125-33. doi: 10.1097/01.mbp.0000209080.24870.2d PubMed PMID: 16702821.
78. Sethna CB, Leonard MB, Gallagher PR, Meyers KEC. Serum adiponectin levels and ambulatory blood pressure monitoring in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 2009 Oct 27; 88(8): 1030-7. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b9e1ec PubMed PMID: 19855250.
79. Steigerwalt SP, Brar N, Dhungel A, et al. Improved 24-hour blood pressure control with sirolimus versus calcineurin inhibitor based immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2009 Dec; 41(10): 4184-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.07.109 PubMed PMID: 20005365.
80. Beltrán S, Crespo J, Kanter J, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in renal transplant patients: should it be routinely performed? *Transplant Proc* 2010 Oct; 42(8): 2868-70. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.07.064 PubMed PMID: 20970554.
81. Lee HJ, Kim W, Kim WS, et al. Circulating Endothelial Progenitor Cell Levels Predict Cardiovascular Events in End-Stage Renal Disease Patients on Maintenance Hemodialysis. *Nephron* 2015; 130(3): 151-8. doi: 10.1159/000430471 PubMed PMID: 26089157.
82. Achim C, Zgura A, Voiculescu M. Predictive Factors of Abnormal Circadian Blood Pressure Profile in Recipients of Kidney Transplantation. *Maedica* (Bucur) 2016 Jun; 11(2): 167-73. PubMed PMID: 28461839; PubMed Central PMCID: PMC5394569.
83. Mallamaci F, Tripepi R, D'Arrigo G, et al. Sleep-Disordered Breathing and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Renal Transplant Patients: Longitudinal Study. *J Am Heart Assoc* 2020 Jul 7; 9(13): e016237. doi: 10.1161/JAHA.120.016237 PubMed PMID: 32578469; PubMed Central PMCID: PMC7670525.
84. Pisano A, Bolignano D, Mallamaci F, et al. Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2020 May 1; 35(5):878-87. doi: 10.1093/ndt/gfz092 PubMed PMID: 31143926.

Ανασκόπηση κλινικής πράξης

*Η σχέση της βιταμίνης D με την αρτηριακή πίεση και υπέρταση: Μια ανασκόπηση των σύγχρονων επιστημονικών δεδομένων

Ί. Παπασωτηρίου[1]
Σ. Σπηλιοπούλου[1]
Ε. Μανιός[1]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η βιταμίνη D έχει βρεθεί στο επίκεντρο της καρδιαγγειακής υγείας, με αρκετές μελέτες να εξετάζουν τη σχέση της με την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και την υπέρταση. Στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν να συγκεντρώσει τα επιστημονικά δεδομένα της τελευταίας πενταετίας σχετικά με την παραπάνω σχέση, με έμφαση στις προοπτικές μελέτες και τις κλινικές δοκιμές. Τα ευρήματα των περισσότερων μελετών παρατήρησης επιβεβαιώνουν την ύπαρξη αυτής της σχέσης, με τα ευρήματα να συγκλίνουν στην ύπαρξη ενός αυξημένου κινδύνου υπέρτασης σε άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D. Επίσης, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει πως η σχέση βιταμίνης D και ΑΠ/υπέρτασης πιθανώς να είναι μη γραμμική. Από την άλλη πλευρά, τα ευρήματα των κλινικών δοκιμών, όπου η βιταμίνη D χορηγείται συνήθως με τη μορφή συμπληρώματος διατροφής, είναι περισσότερο ετερογενή. Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία υποστηρίζουν την ύπαρξη ενός πιθανού οφέλους από τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D, από την οποία φαίνεται να επωφελούνται κυρίως άτομα με ανεπάρκεια στη βιταμίνη. Η επίδραση της βιταμίνης D στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και στο ενδοθήλιο, καθώς και οι ανοσορυθμιστικές της ιδιότητες, αποτελούν τους κυριότερους μηχανισμούς που μπορούν να εξηγήσουν αυτή τη σχέση. Παρά τα υπάρχοντα ευρήματα, υπάρχει ακόμη μεγάλο ερευνητικό κενό για διάφορες διαστάσεις αυτής της σχέσης, όπως η σχέση της βιταμίνης D με τη μεταβλητότητα και τα νυχτερινά πρότυπα της ΑΠ, την απόκριση στην αντιυπερτασική θεραπεία και την αλληλεπίδραση της βιταμίνης με άλλους δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες.

Λέξεις-κλειδιά: βιταμίνη D, ασβέστιο, υπέρταση, αρτηριακή πίεση, μεταβλητότητα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σχέση της βιταμίνης D με την υγεία έχει αποτελέσει αντικείμενο αρκετών μελετών, με πολλές από αυτές να επικεντρώνονται σε διάφορες χρόνιες νόσους. Μεταξύ αυτών, αρκετή βιβλιογραφία υπάρχει για τη σχέση της βιταμίνης D με την καρδιαγγειακή υγεία, τόσο από επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης, όσο και από μελέτες παρέμβασης[1]. Δεδομένης της μεγάλης συχνότητας των χαμηλών επιπέδων της συγκεκριμένης βιταμίνης στη χώρα μας, το πεδίο αυτό παραμένει ανοιχτό προς διερεύνηση. Μάλιστα, αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να εξετάσουν τη σχέση της βιταμίνης D με την αρτηριακή πίεση και την υπέρταση, χωρίς ωστόσο τα ευρήματα να είναι συνεπή μεταξύ των διαφορετικών μελετών[2]. Ως εκ τούτου, στόχος της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να εξετάσει τα διαθέσιμα επιστημονικά στοιχεία για την παραπάνω σχέση, με έμφαση στα ευρήματα των τελευταίων 5 ετών.

* Η παρούσα εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.
[1] Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Αθήνα, Ελλάδα
✉ **Αλληλογραφία: Ευστάθιος Μανιός** • Βασιλίσσης Σοφίας 80 • Τ.Κ. 115 28, Αθήνα • Τηλ.: +30 2103381483 • E-mail: stathismanios@yahoo.gr

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Η σχέση της βιταμίνης D με διάφορες εκβάσεις υγείας έχει εξεταστεί κυρίως από επιδημιολογικές μελέτες, καθώς αυτές είναι οι βασικές μελέτες που κατέγραψαν τα χαμηλά επίπεδα αυτής της βιταμίνης σε διάφορους πληθυσμούς. Δεδομένα από την επιδημιολογική μελέτη ΥΔΡΙΑ, που αφορούν αντιπροσωπευτικό δείγμα του ελληνικού πληθυσμού, έδειξαν πως τα μέσα επίπεδα βιταμίνης D σε ενήλικες 54 ετών και άνω είναι 23 ng/ml[3]. Το όριο για την ανεπάρκεια της βιταμίνης είναι 20 ng/ml. Μάλιστα, η συγκεκριμένη επιδημιολογική μελέτη έδειξε πως ανεπάρκεια σε βιταμίνη D είχαν περισσότερες από τις μισές γυναίκες (54%) και σχεδόν 4 στους 10 (39%) άνδρες[3]. Αντίστοιχα υψηλά ποσοστά ανεπάρκειας στον ενήλικο ελληνικό πληθυσμό έχουν βρεθεί κι από άλλες μελέτες παρατήρησης στην Ελλάδα[4,5]. Τα υψηλά ποσοστά ανεπάρκειας βιταμίνης D που έχουν καταγραφεί στη χώρα μας αποτελούν παράδοξο και σε άλλες μεσογειακές χώρες, όπως η Ιταλία και η Ισπανία[6,7]. Αυτό το φαινόμενο χαρακτηρίζεται ως «παράδοξο», λόγω του γεγονότος ότι στις χώρες αυτές υπάρχει μεγάλη ηλιοφάνεια καθ' όλη τη διάρκεια του έτους, που αποτελεί την κύρια οδό σύνθεσης βιταμίνης D[8].

Η ύπαρξη σχέσης μεταξύ της βιταμίνης D και της υπέρτασης αποτελεί εύλογο ερώτημα, δεδομένου ότι τόσο η ανεπάρκεια βιταμίνης D όσο και η υπέρταση έχουν μεγάλη συχνότητα στον πληθυσμό, ενώ και οι δύο αυτές καταστάσεις ξεκινούν να παρατηρούνται σε μεγάλο βαθμό σε ενήλικες μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας. Παράλληλα, υπάρχει πλήθος φυσιολογικών μηχανισμών που πιθανώς να συνδέουν αυτές τις δύο καταστάσεις[1]. Σε μια ανασκόπηση τύπου «ομπρέλα» από τους Liu et al. (2021) σχετικά με τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και διαφόρων εκβάσεων υγείας, βρέθηκε ότι από μελέτες παρατήρησης και μεντελικής τυχαιοποίησης, υπάρχει σχέση μεταξύ των χαμηλότερων επιπέδων βιταμίνης D και υψηλότερου κινδύνου υπέρτασης[9]. Μία άλλη μετα-ανάλυση 11 μελετών κοόρτης με 43.320 συμμετέχοντες και 8.397 περιστατικά υπέρτασης, έδειξε πως η σχέση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και του κινδύνου υπέρτασης φαίνεται να υπάρχει, αλλά η σχέση αυτή είναι μη γραμμική και συγκεκριμένα έχει τη μορφή L, με τον κίνδυνο να αυξάνεται σημαντικά όταν τα επίπεδα της βιταμίνης είναι κάτω από 30 ng/ml[10]. Από την άλλη πλευρά, σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων εξετάστηκε η σχέση της βιταμίνης D με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και τον κίνδυνο υπέρτασης σε συνολικό δείγμα 2.000 ενηλίκων. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της παραθορμόνης, αλλά η σχέση της με την ολική ρενίνη και τον κίνδυνο υπέρτασης δεν ήταν σημαντική[11].

Οι Baniasad et al. (2023) πραγματοποίησαν μία συγχρονική μελέτη για τη σχέση της βιταμίνης D με διάφορες παραμέτρους ΑΠ από 24ωρες καταγραφές της ΑΠ. Τα αποτελέσματά τους δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές σχέσεις μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ, συμπεριλαμβανομένης της μεταβλητότητας της ΑΠ[12]. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί πως η μελέτη αυτή είχε έναν σχετικά μικρό αριθμό δείγματος (n = 100). Δεδομένου ότι οι υπό διερεύνηση σχέσεις αναμένεται να είναι χαμηλές, ο αριθμός αυτός πιθανώς δεν μπορεί να οδηγήσει στην απαιτούμενη στατιστική ισχύ για την ανάδειξη σχέσεων, εάν αυτές υπάρχουν. Αντιθέτως, δεδομένα από την μεγάλη επιδημιολογική μελέτη NHANES σε 17.467 ενήλικες χωρίς προηγούμενη διάγνωση υπέρτασης, βρέθηκε πως τα επίπεδα της βιταμίνης D σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με την ΑΠ[13]. Μάλιστα, η μελέτη αυτή έδειξε επίσης την ύπαρξη μη γραμμικής σχέσης μεταξύ της βιταμίνης D και της ΑΠ, επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα των Zhang et al. (2020), οι οποίοι βρήκαν μη γραμμική συσχέτιση με τον κίνδυνο υπέρτασης[10]. Η μη γραμμική σχέση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και της ΑΠ/υπέρτασης, θα μπορούσε εν μέρει να δικαιολογήσει τα αντικρουόμενα ευρήματα στη βιβλιογραφία, καθώς οι μέθοδοι μη γραμμικών αναλύσεων δεν εφαρμόζονται σε όλες τις μελέτες.

Την τελευταία πενταετία έχουν δημοσιευθεί αρκετές εργασίες συστηματικών ανασκοπήσεων/μετα-αναλύσεων που έχουν εξετάσει τη σχέση της βιταμίνης D με την ΑΠ και την υπέρταση, με τις περισσότερες εξ αυτών να επιβεβαιώνουν την ύπαρξη της σχέσης[9,10,14]. Σε μία μετα-ανάλυση δόσης-απόκρισης, οι Mokhtari et al. (2022) εντόπισαν 10 προοπτικές μελέτες, μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων και 59 συγχρονικές μελέτες. Η ανάλυση των προοπτικών μελετών έδειξε πως για κάθε 25 nmol/L αύξηση στα επίπεδα της βιταμίνης D, παρατηρήθηκε 5% μείωση του κινδύνου υπέρτασης, ενώ από τις συγχρονικές μελέτες βρέθηκε αντίστοιχο μέγεθος σχέσης (6% μείωση του κινδύνου για κάθε 25 nmol/L αύξηση). Αξίζει να σημειωθεί πως και αυτή η μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε την ύπαρξη μη γραμμικής σχέσης[14].

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Αρκετές μελέτες παρέμβασης έχουν εξετάσει αυτή τη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και της αρτηριακής πίεσης ή υπέρτασης. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτών των μελετών δεν είναι τόσο συνεπή με τα ευρήματα των μελετών παρατήρησης. Στις μελέτες παρέμβασης, που αφορούν κυρίως τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, η σχέση αυτή εξετάζεται με τη χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D είτε σε υγιή άτομα είτε σε υπερτασικούς ασθενείς. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτών των διφορούμενων ευρημάτων αποτελεί η μετα-ανάλυση των Zhang et al. (2020) που αναφέρθηκε παραπάνω και εξέτασε τόσο μελέτες παρατήρησης όχι και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Ενώ η ανάλυση από τις μελέτες παρατήρησης έδειξε σημαντική σχέση ανάμεσα στη βιταμίνη D και τον κίνδυνο υπέρτασης, η ανάλυση των κλινικών δοκιμών με χορήγηση βιταμίνης D δεν έδειξε σημαντική επίδραση στη μείωση της συστολικής ή διαστολικής πίεσης[10]. Αντίστοιχα, μία άλλη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε με τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους, έδειξε επίσης μη σημαντική επίδραση της χορήγησης συμπληρώματος βιταμίνης D στη μείωση της συστολικής ή διαστολικής ΑΠ.

Από την άλλη πλευρά, μία μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας (>60 ετών), βρήκε σημαντικές επιδράσεις σε ορισμένους πληθυσμούς. Συγκεκριμένα, ενώ στο σύνολο του πληθυσμού δεν βρέθηκαν σημαντικές μειώσεις στην ΑΠ μετά από χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D, βρέθηκε σημαντική μείωση της ΣΑΠ σε ασθενείς με υπέρταση (κατά 4 mmHg) και άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D (κατά 1,9 mmHg), ενώ στους υπερτασικούς ασθενείς βρέθηκαν επίσης σημαντικές μειώσεις στη ΔΑΠ (κατά 2,2 mmHg)[15]. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν επίσης τα ευρήματα μιας μετα-ανάλυσης 8 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που εξέτασαν την επίδραση της συγχορήγησης συμπληρώματος βιταμίνης D και ασβεστίου στην ΑΠ. Τα αποτελέσματα έδειξαν μη σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα της ΣΑΠ αλλά σημαντικές μειώσεις στη ΔΑΠ. Μάλιστα, σε αντίθεση με τα ευρήματα της προηγούμενης μελέτης, η μελέτη αυτή έδειξε πως οι νεαροί ενήλικες (20 έως 30 ετών) είχαν μεγαλύτερο όφελος στη μείωση της ΔΑΠ σε σχέση με τους μεγαλύτερους ενήλικες[16].

Μία πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση τύπου «ομπρέλα» που συμπεριέλαβε 21 μετα-αναλύσεις κλινικών δοκιμών, έδειξε πως η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D μπορεί να μειώσει σημαντικά τη συστολική και διαστολική ΑΠ, αν και το μέγεθος της επίδρασης φαίνεται να είναι μικρό[17]. Επίσης, ευρήματα μιας πρόσφατης τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής σε έναν πιο ειδικό πληθυσμό, έδειξε πως η χορήγηση μίας μονής δόσης βιταμίνης D_3 (100.000 IU) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και ανεπάρκεια βιταμίνης D, μπορεί να μειώσει σημαντικά την 24ωρη, ημερήσια και νυχτερινή ΣΑΠ, αλλά και την 24ωρη και ημερήσια ΔΑΠ[18]. Επομένως, τα ευρήματα και αυτής της μελέτης συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι το όφελος της πιθανής επίδρασης της βιταμίνης D στην ΑΠ είναι μεγαλύτερο σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως ασθενείς με υπέρταση και χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D.

Το γεγονός ότι τα ευρήματα των μελετών παρέμβασης είναι περισσότερο αντικρουόμενα σε σχέση με τις μελέτες παρατήρησης θα μπορούσε να οφείλεται σε διάφορα μεθοδολογικά ζητήματα, όπως για παράδειγμα το είδος της βιταμίνης D που χορηγείται ως συμπλήρωμα. Στις παραπάνω μετα-αναλύσεις, περιέχονται μελέτες που έχουν χορηγήσει τη βιταμίνη D είτε ως D_2 (εργοκαλσιφερόλη) είτε ως D_3 (χοληκαλσιφερόλη), ενώ υπάρχουν και μελέτες που την έχουν χορηγήσει σε μορφή εμπλουτισμένου τροφίμου. Σε αυτές τις ποιοτικές διαφορές ως προς τη μορφή της βιταμίνης D που δίνεται, προστίθενται επίσης ποσοτικές διαφορές που αφορούν τη δοσολογία της βιταμίνης D, καθώς και αυτή διαφέρει από μελέτη σε μελέτη.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η βιταμίνη D αποτελεί ένα σημαντικό θρεπτικό συστατικό με πολλαπλούς σημαντικούς ρόλους στη φυσιολογία, καθώς έχει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση ορισμένων κυττάρων, και στη ρύθμιση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, μεταξύ άλλων. Για τον λόγο αυτό, τις τελευταίες δεκαετίες μεγάλο ενδιαφέρον έχουν συγκεντρώσει οι πιθανές εξωσκελετικές της επιδράσεις, με πολλές μελέτες να επιβεβαιώνουν τον ρόλο της σε πολλά χρόνια νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Στοιχεία μελετών σε ανθρώπους και ζώα έχουν δείξει πως η βιταμίνη D επηρεάζει τη ρύθμιση της έκφρασης της ρενίνης αλλά και τη δραστικότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης[19]. Παράλληλα, υπάρχουν ευρήματα ότι η βιταμίνη D λειτουργεί ως ενδοκρινικός ρυθμιστής της έκφρασης του γονιδίου ρενίνης, μηχανισμός που πι-

θανώς να εξηγεί τη σχέση της με την ανάπτυξη της υπέρτασης και την αθηροσκλήρωση[20].

Ο πιο καλά μελετημένος μηχανισμός που εμπλέκει τη βιταμίνη D στη ρύθμιση της ΑΠ περιλαμβάνει το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Το σύστημα παίζει κεντρικό ρόλο στην ομοιόσταση της αρτηριακής πίεσης. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ενεργός μορφή της βιταμίνης D, η καλσιτριόλη, μειώνει την έκφραση του γονιδίου της ρενίνης μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα βιταμίνης D. Σε ζωικά μοντέλα έχει βρεθεί πως η μειωμένη δραστικότητα του υποδοχέα της βιταμίνης D μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα ρενίνης και αγγειοτενσίνης ΙΙ, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπέρτασης και καρδιακής υπερτροφίας[21].

΄Ενας άλλος μηχανισμός με τον οποίο η βιταμίνη D πιθανώς να επηρεάζει την ΑΠ είναι μέσω της δράσης της στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν τον υποδοχέα της βιταμίνης D, ενώ η ίδια η βιταμίνη προάγει τη σύνθεση μονοξειδίου του αζώτου, μειώνοντας το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή εντός του αγγειακού τοιχώματος. Αυτοί οι μηχανισμοί βελτιώνουν την αγγειακή χαλάρωση και εξηγούν το γεγονός ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μειωμένη αγγειοδιαστολή και αρτηριακή σκληρία, παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση της ΑΠ και την υπέρταση[22,23].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση συγκέντρωσε τα πιο πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα, σχετικά με τη σχέση της βιταμίνης D και της αρτηριακής πίεσης και υπέρτασης. Η σχέση αυτή διερευνήθηκε τόσο μέσω επιδημιολογικών μελετών παρατήρησης, όσο και μελετών παρέμβασης. Τα στοιχεία των μελετών παρατήρησης και ιδίως των μελετών κοόρτης επιβεβαιώνουν στην πλειοψηφία τους την ύπαρξη σχέσης μεταξύ βιταμίνης D και ΑΠ/υπέρτασης. Συγκεκριμένα, τα περισσότερα στοιχεία δείχνουν πως τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης, κυρίως η ανεπάρκεια, φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης. Το ότι τα άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D έχουν υψηλότερο κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης υπέρτασης, αποτελεί ίσως το πιο συνεπές εύρημα της βιβλιογραφίας.

Από την άλλη πλευρά όμως, τα ευρήματα των κλινικών μελετών δεν είναι τόσο συνεπή όσο αυτά των μελετών παρατήρησης. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, τουλάχιστον σε ορισμένους πληθυσμούς. Για παράδειγμα, τα συγκεντρωτικά στοιχεία των περισσότερων μετα-αναλύσεων δείχνουν ότι εάν υπάρχει κάποιο όφελος από τη χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D, αυτό είναι πιο πιθανό να εμφανισθεί σε άτομα με χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης. Αυτό το συγκλίνον εύρημα των μελετών παρέμβασης αποτελεί μια λογική συνέχεια του ευρήματος των μελετών παρατήρησης, όπου η σχέση μεταξύ βιταμίνης D και ΑΠ εκφράζεται κυρίως μέσω του αυξημένου κινδύνου υπέρτασης σε άτομα με ανεπάρκεια στη βιταμίνη.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας παρατηρήθηκε επίσης ότι υπάρχουν πολλές διαστάσεις αυτής της σχέσης, οι οποίες παραμένουν αδιερεύνητες και προτείνεται να αποτελέσουν αντικείμενο μελλοντικών μελετών. ΄Ενα σημαντικό βιβλιογραφικό κενό αφορά τη σχέση της βιταμίνης D με παραμέτρους της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, πέραν από τις μέσες τιμές της συστολικής και διαστολικής ΑΠ, όπως για παράδειγμα η μεταβλητότητα της ΑΠ, οι κεντρικές πιέσεις, η νυχτερινή πίεση και η νυχτερινή καταβύθιση της πίεσης. Ακόμη, ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν για τον ρόλο της βιταμίνης D στην απόκριση στην αντιυπερτασική αγωγή και την ανθεκτική υπέρταση ή την αλληλεπίδρασή της με άλλους παράγοντες κινδύνου.

SUMMARY

I. Papassotiriou, S. Spiliopoulou, E. Manios

The relationship between vitamin d and blood pressure and hypertension: A review of current scientific evidence

Arterial Hypertension 2026; 35: 138-143.

Vitamin D has been the focus of cardiovascular health, with several studies examining its relationship with blood pressure (BP) and hypertension. Therefore, the aim of this literature review was to summarize the scientific evidence of the last five years regarding the above relationship, with an emphasis on prospective studies and clinical trials. The findings of most observational studies confirm such a relationship, converging on an increased risk of hypertension in individuals with vitamin D deficiency. Also, some studies have shown that the relationship between vitamin D and BP/hypertension may be nonlinear. On the other hand, the findings from clinical trials, where vitamin D is usually administered in the form of a dietary supplement, are more heterogeneous. However, the available evidence supports the existence of a potential benefit from vitamin D supplementation, which seems to benefit mainly individuals with vitamin D deficiency.

The effect of vitamin D on the renin-angiotensin-aldosterone system and on the endothelium, as well as its immunoregulatory properties, are the main mechanisms that can explain this relationship. Despite the existing findings, there is still a large research gap in various dimensions of this relationship, such as the association between vitamin D and BP variability, nocturnal BP patterns, response to antihypertensive therapy, and the interaction of the vitamin with other demographic and clinical factors.

Key-words: vitamin D, calcium, hypertension, blood pressure, variability

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *IJMS* 2020 Sep 4; 21(18): 6483. doi: 10.3390/ijms21186483
2. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Vitamin D and Arterial Hypertension: Facts and Myths. *Curr Hypertens Rep* 2020 Aug; 22(8): 57. doi: 10.1007/s11906-020-01059-9
3. Vourli G, Peppa E, Papatesta EM, Kritikou M, Trichopoulou A. Vitamin D and calcium status in HYDRIA, Greece: associations with dietary and supplemental sources. *Eur J Nutr 2026* Apr; 65(3): 114. doi: 10.1007/s00394-026-03962-4
4. Bouloukaki I, Christodoulakis A, Tsiligianni I. Vitamin D deficiency and its potential associations on the health status of older patients with chronic obstructive pulmonary disease in rural Crete, Greece: A cross-sectional study. *Clin Nutr ESPEN* 2025 Jun; 67: 665-72. doi: 10.1016/j.clnesp.2025.04.013
5. Xyda SE, Kotsa K, Doumas A, Papanastasiou E, Garyfallos AA, Samoutis G. Could the Majority of the Greek and Cypriot Population Be Vitamin D Deficient? *Nutrients* 2022 Sep 13; 14(18): 3778. doi: 10.3390/nu14183778
6. Capuano R, Marchese F, Sica R, t al. Epidemiologic Data of Vitamin D Deficiency and Its Implication in Cardio-Cerebrovascular Risk in a Southern Italian Population. Valdés-Ramos R, editor. *J Nutr Metab* 2021 Jun 7; 2021: 1-8. doi: 10.1155/2021/5550222
7. Fabregat-Bolufer AB, Escolà-Rodríguez A, Bedini-Chesa JL, Casals G, Morales-Ruiz M, Filella X. Redefining vitamin D status: Establishing population-based indirect reference intervals through big data analysis. *Clinica Chimica Acta* 2025 Mar; 569: 120155. doi: 10.1016/j.cca.2025.120155
8. Díaz-Rizzolo DA, Kostov B, Gomis R, Sisó-Almirall A. Paradoxical suboptimal vitamin D levels in a Mediterranean area: a population-based study. *Sci Rep* 2022 Nov 16; 12(1): 19645. doi: 10.1038/s41598-022-23416-1
9. Liu D, Meng X, Tian Q, et al. Vitamin D and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials, and Mendelian Randomization Studies. *Adv Nutr* 2022 Jul; 13(4): 1044-62. doi: 10.1093/advances/nmab142
10. Zhang D, Cheng C, Wang Y, et al. Effect of Vitamin D on Blood Pressure and Hypertension in the General Population: An Update Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Prev Chronic Dis* 2020 Jan 9; 17: 190307. doi: 10.5888/pcd17.190307
11. Wang L, Cook NR, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Sesso HD. Associations of Vitamin D-Related Biomarkers With Hypertension and the Renin-Angiotensin System in Men and Women. *Am J Hypertens* 2024 Nov 15; 37(12): 953-61. doi: 10.1093/ajh/hpae103
12. Baniasad A, Mokhtari Ardekan A, Najafzadeh MJ, Mousavi Mehdiabadi F. The relationship between vitamin D and short-term blood pressure variability. *Blood Press Monit* 2023 Aug; 28(4): 193-8. doi:10.1097/MBP.0000000000000652
13. Che J, Tong J, Kuang X, et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and blood pressure among US adults without a previous diagnosis of hypertension: evidence from NHANES 2005-2018. *Front Nutr* 2023 Sep 28; 10: 1265662. doi: 10.3389/fnut.2023.1265662
14. Mokhtari E, Hajhashemy Z, Saneei P. Serum Vitamin D Levels in Relation to Hypertension and Pre-hypertension in Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Front Nutr* 2022 Mar 10; 9: 829307. doi: 10.3389/fnut.2022.829307
15. Farapti F, Fadilla C, Yogiswara N, Adriani M. Effects of vitamin D supplementation on 25(OH)D concentrations and blood pressure in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res* 2020 Sep 3; 9: 633. doi: 10.12688/f1000research.24623.3
16. Morvaridzadeh M, Sepidarkish M, Fazelian S, Rahimlou M, Omidi A, Ardehali SH, et al. Effect of Calcium and Vitamin D Co-supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Ther* 2020 Mar; 42(3): e45-63. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.01.005
17. Meng R, Radkhah N, Ghalichi F, et al. The Impact of Vitamin D Supplementation on Improving Blood Pressure: Evidence Obtained From an Umbrella Meta-analysis. *Clin Ther* 2023 Oct; 45(10): e208-16. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.07.020
18. De Paula TP, Moreira JSR, Sperb LF, Muller MEP, Steemburgo T, Viana LV. Efficacy of single-dose cholecalciferol in the blood pressure of patients with type 2 diabetes, hypertension and hypovitaminoses D. *Sci Rep* 2020 Nov 12; 10(1): 19611. doi: 10.1038/s41598-020-76646-6
19. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism* 2012 Apr; 61(4): 450-8. doi: 10.1016/j.metabol.2011.09.007
20. Weng S, Sprague JE, Oh J, et al. Vitamin D Deficiency Induces High Blood Pressure and Accelerates Atherosclerosis in Mice. Aguila MB, editor. *PLoS ONE* 2013 Jan 22; 8(1): e54625. doi: 10.1371/journal.pone.0054625
21. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 2004 May; 89-90: 387-92. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.004

22. Młynarska E, Lisińska W, Hossa K, et al. Vitamin D and Chronic Disorders: A Review of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Pharmaceuticals* 2025 Sep 29; 18(10): 1467. doi: 10.3390/ph18101467

23. De La Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr* 2021 May; 40(5): 2946-57. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025

Ανασκόπηση κλινικής πράξης

*Αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και αρρύθμιστη ή ανθεκτική υπέρταση: Σύγχρονες εξελίξεις και κλινικές προοπτικές

Μ. Θεοδωρακοπούλου[1] Α. Γεωργίου[1]
Φ. Ιατρίδη[1] Π. Σαραφίδης[1]
Α. Θεοδοσιάδη[1]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπέρταση είναι ιδιαίτερα συχνή στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και συχνά παραμένει αρρύθμιστη παρά τα υψηλά ποσοστά θεραπείας. Η ανθεκτική υπέρταση εμφανίζεται έως και στο 40% των ασθενών με ΧΝΝ και αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για νεφρικά και καρδιαγγειακά συμβάματα. Η διαταραχή ρύθμισης της αλδοστερόνης διαδραματίζει κεντρικό ρόλο σε αυτό το πλαίσιο, συμβάλλοντας όχι μόνο στην κατακράτηση νατρίου και την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου, αλλά και στη φλεγμονή, την ίνωση και τη βλάβη οργάνων-στόχων στους νεφρούς, την καρδιά και το αγγειακό σύστημα. Παρότι η σπιρονολακτόνη συνιστάται ως ο προτιμώμενος 4ος παράγοντας στην ανθεκτική υπέρταση, η χρήση της σε προχωρημένη ΧΝΝ περιορίζεται λόγω των λίγων διαθέσιμων δεδομένων, καθώς και των υψηλών ποσοστών υπερκαλιαιμίας και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Οι αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης (aldosterone synthase inhibitors, ASIs) αποτελούν μία νέα αναπτυσσόμενη θεραπευτική κατηγορία που καταστέλλει άμεσα την παραγωγή αλδοστερόνης. Πρόσφατες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης 2 και 3 κατέδειξαν ότι οι νεότερης γενιάς εκλεκτικοί ASIs επιτυγχάνουν κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) τόσο στο ιατρείο όσο και στην 24ωρη καταγραφή, σε ασθενείς με αρρύθμιστη και ανθεκτική υπέρταση, με αποδεκτό προφίλ ασφάλειας. Πρώιμες μελέτες φάσης 2 έδειξαν επίσης ότι οι ASIs είναι αποτελεσματικοί στη μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ, με συνοδό σημαντική μείωση της λευκωματουρίας. Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει τα πιθανά κλινικά οφέλη της θεραπείας που στοχεύει στη σύνθεση της αλδοστερόνης για τη διαχείριση της αρρύθμιστης και ανθεκτικής υπέρτασης στη ΧΝΝ.

Λέξεις-κλειδιά: χρόνια νεφρική νόσος, ανθεκτική υπέρταση, αλδοστερόνη, αναστολείς συνθάσης αλδοστερόνης, λευκωματουρία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση αποτελεί τη συχνότερη συννοσηρότητα στη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ)[1,2] και έναν ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου τόσο για την εξέλιξη αυτής προς το τελικό στάδιο, όσο και για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου[1]. Η υπερτασική νεφρική νόσος αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου[3], ενώ η υπέρταση είναι συχνή επιπλοκή πολλών πρωτοπαθών και δευτεροπαθών νεφρικών νοσημάτων.

* Η παρούσα εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.
[1] Α΄ Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
✉ **Αλληλογραφία: Παντελής Α. Σαραφίδης, MD, MSc, PhD** • Κωνσταντινουπόλεως 49 • Τ.Κ. 546 42, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +302313312930 • E-mail: psarafidis11@yahoo.gr

Παρά τις δυσμενείς αυτές επιδράσεις και παρότι τα ποσοστά διάγνωσης και θεραπείας της υπέρτασης στη ΧΝΝ είναι υψηλά, μόνο μια μειονότητα ασθενών με ΧΝΝ επιτυγχάνει τους προτεινόμενους από τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικούς στόχους[4]. Η αποτελεσματική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στη ΧΝΝ απαιτεί συνήθως τη χορήγηση πολλαπλών αντιυπερτασικών παραγόντων[2]. Σε παλαιότερες αλλά και σύγχρονες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές στη ΧΝΝ, η πλειονότητα των συμμετεχόντων λάμβανε περισσότερα από τρία αντιυπερτασικά φάρμακα κατά την έναρξη της μελέτης, ενώ η μέση ΑΠ ιατρείου παρέμενε >130/80 mmHg. Ως εκ τούτου, η ανθεκτική υπέρταση εμφανίζεται με ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό των ασθενών με ΧΝΝ[5] και σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα eGFR, αυξημένη λευκωματουρία, ταχύτερη εξέλιξη προς νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, βλάβη οργάνων-στόχων σχετιζόμενη με την υπέρταση[6], καθώς και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με την καλά ρυθμιζόμενη υπέρταση[7].

Οι αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης (aldosterone synthase inhibitors, ASIs) αποτελούν μια νέα κατηγορία φαρμάκων που διερευνώνται επί του παρόντος για τη θεραπεία νεφρικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων[8] και ενδέχεται να καλύψουν αυτό το θεραπευτικό κενό, λόγω του ευνοϊκού προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που έχουν επιδείξει σε πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 2 και 3 σε ασθενείς με αρρύθμιστη ή ανθεκτική υπέρταση. Ακόμα, οι παράγοντες αυτοί έδειξαν αποτελεσματικότητα στη μείωση της λευκωματουρίας σε ασθενείς με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση του πιθανού κλινικού οφέλους των θεραπειών που στοχεύουν την αλδοστερόνη στη διαχείριση της αρρύθμιστης ή ανθεκτικής υπέρτασης σε ασθενείς με ΧΝΝ, μέσω της ανάλυσης βασικών πτυχών της βιολογίας και των δράσεων της αλδοστερόνης, καθώς και της κριτικής αξιολόγησης των διαθέσιμων δεδομένων από ολοκληρωμένες και εν εξελίξει τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με ASIs στους συγκεκριμένους ασθενείς.

ΑΡΡΥΘΜΙΣΤΗ ΚΑΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΗ ΧΝΝ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ

Ο επιπολασμός της αρρύθμιστης υπέρτασης στη ΧΝΝ παραμένει υψηλός[4]. Στην κοόρτη International-Network of CKD (iNET-CKD) (n = 34.602), ο επιπολασμός ΑΠ ιατρείου ≥130/80 mmHg κυμαινόταν μεταξύ 54% και 84%[9]. Σύγχρονες αναλύσεις από τη National-Health-and-Nutrition-Examination-Survey (NHANES) 2011-2020, που πραγματοποιήθηκαν σε 8.500 άτομα, έδειξαν ότι ο επιπολασμός ΑΠ ιατρείου ≥130/80 mmHg παρέμεινε σταθερός περίπου στο 55%, παρά το γεγονός ότι η διάγνωση της υπέρτασης και ο αριθμός των χορηγούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων αυξάνονταν με την πάροδο του χρόνου[10]. Μελέτες που χρησιμοποίησαν 24ωρη καταγραφή ΑΠ ανέδειξαν ότι ο έλεγχος της ΑΠ στη ΧΝΝ αποτελεί σύνθετο ζήτημα. Σε μία μεγάλη ισπανική ανάλυση, για παράδειγμα, το 21,7% και το 8,1% των ασθενών είχαν ΑΠ ιατρείου <140/90 και <130/80 mmHg, αντίστοιχα· το 43,5% των ατόμων είχε 24ωρη ΑΠ< 130/80 mmHg, αλλά με ιδιαίτερα ανεπαρκή νυχτερινό έλεγχο και πολύ υψηλή συχνότητα μη φυσιολογικής νυχτερινής πτώσης της ΑΠ[11].

Η υπέρταση ορίζεται ως ανθεκτική όταν τα κατάλληλα μέτρα τροποποίησης του τρόπου ζωής και η θεραπεία με βέλτιστες/μέγιστες ανεκτές δόσεις ≥3 αντιυπερτασικών φαρμάκων [συμπεριλαμβανομένων θειαζιδικού/θειαζιδικού τύπου διουρητικού, αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEi)/αναστολέα υποδοχέα αγγειοτενσίνης (ARB) και αποκλειστή διαύλων ασβεστίου (CCB)] αποτυγχάνουν να μειώσουν την ΑΠ ιατρείου κάτω από τους θεραπευτικούς στόχους[2]. Ο ανεπαρκής έλεγχος της ΑΠ θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με 24ωρη καταγραφή, αξιολόγηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία και αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτίων υπέρτασης (αληθής ανθεκτική υπέρταση). Συνολικά, οι ασθενείς με ΧΝΝ εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο αληθούς ανθεκτικής υπέρτασης συγκριτικά με άτομα χωρίς ΧΝΝ, με επιπολασμό περίπου 40%[6], ενώ αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός της αληθούς ανθεκτικής υπέρτασης αυξάνεται προοδευτικά με τη μείωση του eGFR και/ή την αύξηση του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων (UACR)[12,13]. Οι ασθενείς με ΧΝΝ και αληθή ανθεκτική υπέρταση εμφανίζουν, όπως αναμένεται, υψηλότερο κίνδυνο δυσμενών νεφρικών και καρδιαγγειακών εκβάσεων[14]. Στη μελέτη Chronic-Renal-Insufficiency-Cohort (CRIC), οι ασθενείς με αληθή ανθεκτική υπέρταση παρουσίασαν διπλάσιο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας που απαιτούσε θεραπεία υποκατάστασης ή μείωση του eGFR >50%[13]. Σε άλλη κοόρτη, ο κίνδυνος εξέλιξης προς νεφρική ανεπάρκεια και εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν 2,6 και 2 φορές υψηλότερος, αντίστοιχα, στους ασθενείς με αληθή ανθεκτική υπέρταση[15].

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες[2,16,17] συνιστούν τη σπιρονολακτόνη ως τον προτιμώμενο τέταρτο παράγοντα στην ανθεκτική υπέρταση. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα τεκμηρίωσης βασίζονται κυρίως στη μελέτη Prevention-And-Treatment-of-Hypertension-With-Algorithm-based-therapY-2 (PATHWAY-2)[18], η οποία απέκλεισε ασθενείς με eGFR <45 ml/min/1,73m^2 ή κάλιο >4,5 mmol/L. Επομένως, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σπιρονολακτόνης σε πιο προχωρημένα στάδια ΧΝΝ παραμένουν αβέβαιες. Επιπλέον, η πρόσφατη μελέτη Benefits-of-Aldosterone-Receptor-Antagonism-in-Chronic-Kidney-Disease (BARACK-D), η οποία αξιολόγησε την προσθήκη σπιρονολακτόνης έναντι συνήθους θεραπείας σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3b, ανέφερε υψηλά ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω υπερκαλιαιμίας και μείωσης του eGFR, χωρίς διαφορά στις εκβάσεις μεταξύ των ομάδων[19]. Ως εκ τούτου, η χρήση της σπιρονολακτόνης ως θεραπείας τέταρτης γραμμής σε ΧΝΝ σταδίου 3b ή υψηλότερου θεωρείται γενικά μη ενδεδειγμένη (με εξαίρεση επιλεγμένες περιπτώσεις υπό στενή παρακολούθηση), ενώ οι εναπομένουσες επιλογές περιλαμβάνουν τη χλωροθαλιδόνη, τους β-αποκλειστές, τους α-αποκλειστές και τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα, βάσει περιορισμένων δεδομένων[2].

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

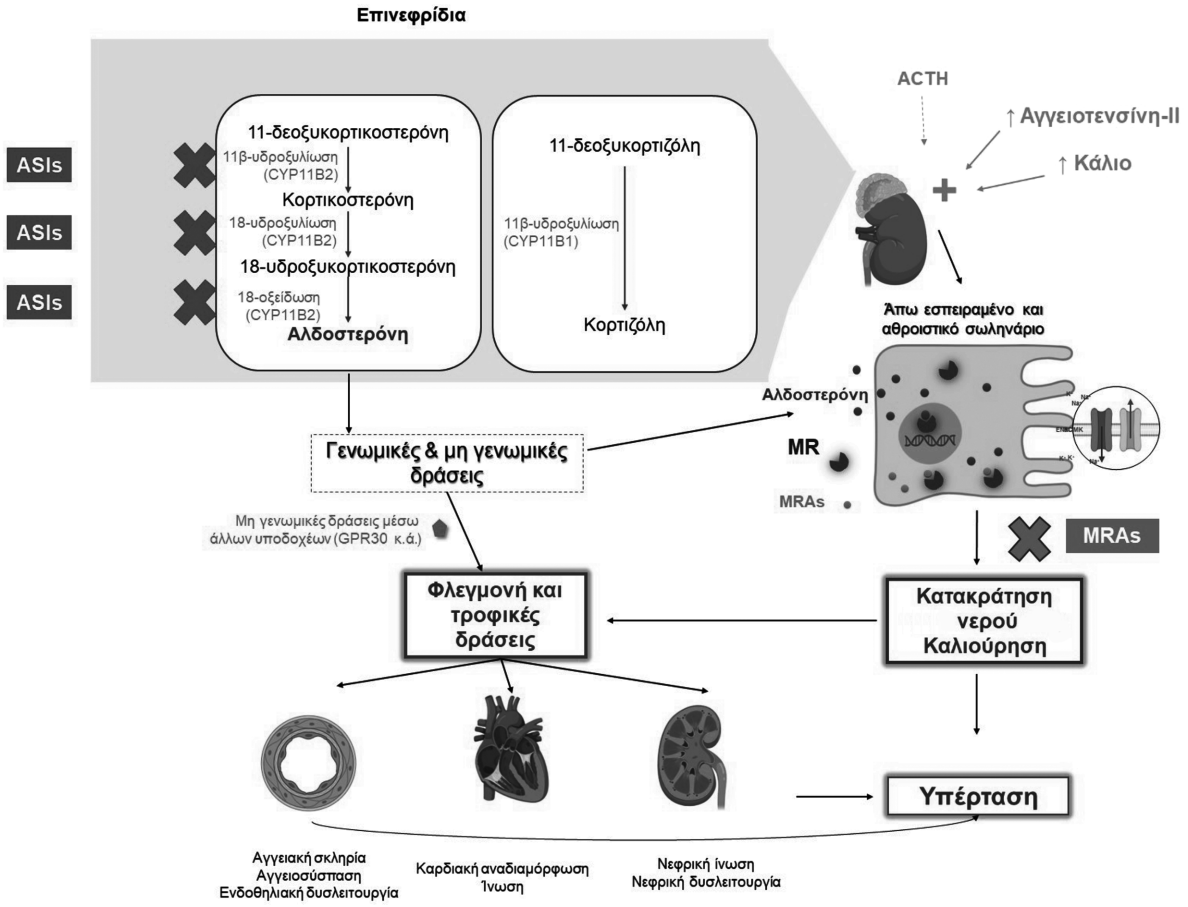
Παραγωγή αλδοστερόνης

Η αλδοστερόνη είναι μια στεροειδής ορμόνη που παράγεται κυρίως στη σπειροειδή ζώνη του φλοιού των επινεφριδίων (**Σχήμα 1**). Πρόδρομη ουσία της αλδοστερόνης είναι η χοληστερόλη, η οποία μετατρέπεται μέσω διαδοχικών ενζυμικών αντιδράσεων που περιλαμβάνουν ένζυμα του κυτοχρώματος P450, συμπεριλαμβανομένης της συνθάσης της αλδοστερόνης (CYP11B2)[20]. Το κύριο ερέθισμα για την παραγωγή αλδοστερόνης είναι η αγγειοτενσίνη ΙΙ, που παράγεται ως απάντηση σε απώλεια νατρίου και όγκου, μειωμένη νεφρική αιμάτωση ή ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος[20]. Η αγγειοτενσίνη ΙΙ συνδέεται με τους υποδοχείς αγγειοτενσίνης ΙΙ τύπου 1 (AT1R) στα κύτταρα της σπειροειδούς ζώνης, ενεργοποιώντας ενδοκυττάριους μηχανισμούς σηματοδότησης που ενισχύουν τη δραστηριότητα της συνθάσης της αλδοστερόνης[20]. Τα αυξημένα εξωκυττάρια επίπεδα καλίου διεγείρουν επίσης την παραγωγή αλδοστερόνης μέσω εκπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων της σπειροειδούς ζώνης. Η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη μπορεί να ενισχύσει παροδικά τη σύνθεση αλδοστερόνης, ωστόσο ο ρόλος της είναι μικρότερος συγκριτικά με αυτόν της αγγειοτενσίνης ΙΙ και του καλίου[20].

Δράσεις της αλδοστερόνης

Η αλδοστερόνη διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της ΑΠ και της ομοιόστασης υγρών και ηλεκτρολυτών[21]. Μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών (mineralocorticoid receptors, MR) στα επιθηλιακά κύτταρα του άπω νεφρώνα, προάγει την κατακράτηση νατρίου και την απέκκριση καλίου/ιόντων υδρογόνου, αυξάνοντας την έκφραση βασικών πρωτεϊνών μεταφοράς, όπως οι επιθηλιακοί δίαυλοι νατρίου (epithelial sodium channels, ENaC), οι ανταλλάκτες Cl^-/HCO_3^- και οι δίαυλοι καλίου της έξω μυελώδους μοίρας του νεφρού (Renal Outer Medullary Potassium, ROMK)[22]. Η αλδοστερόνη ενεργοποιεί επίσης την κινάση SGK1, ενισχύοντας τη δραστηριότητα των ENaC και καταστέλλοντας το γονίδιο Neural-precursor-cell-expressed-developmentally-downregulated 4-2 (Nedd4-2). Το τελευταίο μειώνει την ουβικουιτινίωση και την αποδόμηση των διαύλων ENaC, αυξάνοντας την πυκνότητά τους στην κορυφαία κυτταρική μεμβράνη και προάγοντας έτσι την επαναρρόφηση νατρίου και την αύξηση της ΑΠ[22].

Η αλδοστερόνη συμμετέχει επίσης στην ιστική αποκατάσταση, τη φλεγμονή και την ίνωση, δρώντας ως συνδέτης του πυρηνικού MR σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων της καρδιάς, του αγγειακού συστήματος και των νεφρών[23]. Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση των MR σε μη επιθηλιακά κύτταρα (καρδιομυοκύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα, ινοβλάστες, μακροφάγα/μονοκύτταρα και μεσαγγειακά κύτταρα), καθώς και σε νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα (ποδοκύτταρα και κύτταρα του εγγύς σωληναρίου), επάγει την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση ιστών αλλά παράλληλα προάγουν τη μικροφλεγμονή και την ίνωση[21,22]. Πέρα από τα παραπάνω, η αλδοστερόνη επηρεάζει δυσμενώς την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω αναστολής της ενδοθηλιακής συνθάσης του NO, αύξησης των δραστικών μορφών οξυγόνου και μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας του NO[24]. Αυξάνοντας τον μυογενή αγγειακό τόνο και προάγοντας την έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών στα αγγειακά κύτταρα, η αλδοστερόνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και την εναπόθεση κολλαγόνου, συμβάλλοντας στην αύξηση της αρτηριακής σκληρίας[25].



Σχήμα 1. *Σύνθεση της αλδοστερόνης και οι κύριες δράσεις της.*

Γενωμικές και μη γενωμικές δράσεις της αλδοστερόνης

Η αλδοστερόνη ασκεί τις δράσεις της μέσω γενωμικών και μη γενωμικών οδών. Η κλασική δράση ακολουθεί τη γενωμική οδό μετά τη διάχυσή της μέσω της κυτταρικής μεμβράνης, η αλδοστερόνη συνδέεται με τον MR στο κυτταρόπλασμα και εν συνεχεία, το σύμπλοκο αλδοστερόνης-MR μετακινείται στον πυρήνα και ενεργοποιεί τη μεταγραφή γονιδίων[26]. Η διαδικασία αυτή οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση και δραστηριότητα του ENaC στα επιθηλιακά κύτταρα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, τους παρωτιδικούς αδένες και το παχύ έντερο περίπου 30-60 λεπτά μετά την απελευθέρωση της αλδοστερόνης[26].

Η αλδοστερόνη προκαλεί επίσης ταχείες (εντός λεπτών) μη γενωμικές δράσεις, οι οποίες δεν μπορούν να εξηγηθούν από την κλασική MR-εξαρτώμενη μεταγραφή γονιδίων ούτε να ανασταλούν από την ακτινομυκίνη D και/ή τους στεροειδικούς ανταγωνιστές των MR (MRAs)[27], παρότι μπορεί επίσης να διαμεσολαβούνται από τους MR[27]. Στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα, παρατηρούνται ταχείες μεταβολές του ενδοκυττάριου pH και της αγωγιμότητας ιόντων υδρογόνου και καλίου στην κυτταρική μεμβράνη, πιθανότατα μέσω ενεργοποίησης του αντιμεταφορέα Na^+-H^{+27}. Στην καρδιά, οι μη γενωμικές δράσεις σχετίζονται με αυξημένη δραστηριότητα του συμμεταφορέα Na^+-K^+-$2Cl^-$ και της Na^+-K^+-ATPάσης[27]. Στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, η in vitro χορήγηση αλδοστερόνης προκαλεί επίσης ταχεία αύξηση του ενδοκυττάριου pH, δράση που αναστέλλεται από πειραματικό αναστολέα ανοιχτού δακτυλίου αλλά όχι από τον κλασικό στεροειδικό αναστολέα κλειστού δακτυλίου, σπιρονολακτόνη, υποστηρίζοντας τη συμμετοχή των MR και στις ταχείες αποκρίσεις[27].

Διαφυγή αλδοστερόνης (aldosterone breakthrough)

Σε ποσοστό 10%-50% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με ACEis ή ARBs, τα επίπεδα αλδοστε-

ρόνης στο πλάσμα αυξάνονται εκ νέου μακροπρόθεσμα (>6 μήνες), φαινόμενο γνωστό ως «διαφυγή αλδοστερόνης» (aldosterone breakthrough). Η επανεμφάνιση της έκκρισης αλδοστερόνης παρά τη χρήση ACEi/ARB μπορεί να συμβάλλει στη συνεχιζόμενη προφλεγμονώδη και προϊνωτική δραστηριότητα σε μη επιθηλιακούς ιστούς και, κατά συνέπεια, στην εξέλιξη νεφρικής και καρδιαγγειακής νόσου[22]. Το φαινόμενο αυτό ενδέχεται να εξηγεί γιατί τα μετρήσιμα οφέλη (για παράδειγμα μείωση λευκωματουρίας, εξέλιξη προς νεφρική ανεπάρκεια, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια κ.λπ.) του συνδυασμού ACEi/ARB με MRA είναι πολύ μεγαλύτερα από εκείνα του συνδυασμού ACEi και ARB[22].

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΡΡΥΘΜΙΣΤΗ ΚΑΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η περίσσεια ή η διαταραχή ρύθμισης της αλδοστερόνης διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο τόσο στην αρρύθμιστη όσο και στην ανθεκτική υπέρταση. Αυξημένες συγκεντρώσεις αλδοστερόνης (>15 ng/dL) σχετίζονται με ανεπαρκή έλεγχο της ΑΠ και αυξημένο καρδιαγγειακό και νεφρικό κίνδυνο[28,29]. Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι όχι μόνο τα αυξημένα επίπεδα αλλά και η διαταραχή της λειτουργίας της αλδοστερόνης (δηλαδή συγκεντρώσεις 5-10 ng/dL στο πλαίσιο χαμηλής ρενίνης) συμβάλλουν στην εμφάνιση αρρύθμιστης υπέρτασης και ΧΝΝ[30]. Η ανθεκτική υπέρταση αποτελεί χαρακτηριστική κατάσταση κατακράτησης άλατος, που οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε ακατάλληλη έκκριση αλδοστερόνης[28]. Πέρα από την κατακράτηση νατρίου και την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου, η περίσσεια αλδοστερόνης προάγει τη φλεγμονή και την ίνωση στα αγγεία, την καρδιά και τους νεφρούς[5]. Κατά συνέπεια, οι δευτεροπαθείς μορφές υπέρτασης που σχετίζονται με την αλδοστερόνη είναι πολύ συχνότερες μεταξύ ασθενών με ανθεκτική υπέρταση (επιπολασμός πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού έως ~20%) σε σύγκριση με τον γενικό υπερτασικό πληθυσμό[29]. Τα ευρήματα αυτά, σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της μελέτης PATHWAY-2 που έδειξαν ότι ο ανταγωνιστής των MR σπιρονολακτόνη ήταν αποτελεσματικότερος στη μείωση της ΑΠ από τη βισοπρολόλη, τη δοξαζοσίνη ή το placebo σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση[18], υποστηρίζουν ισχυρά τον κεντρικό ρόλο της διαταραχής ρύθμισης της αλδοστερόνης στην αρρύθμιστη και ανθεκτική υπέρταση και παρέχουν ισχυρό θεωρητικό υπόβαθρο για στοχευμένη θεραπεία έναντι της αλδοστερόνης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

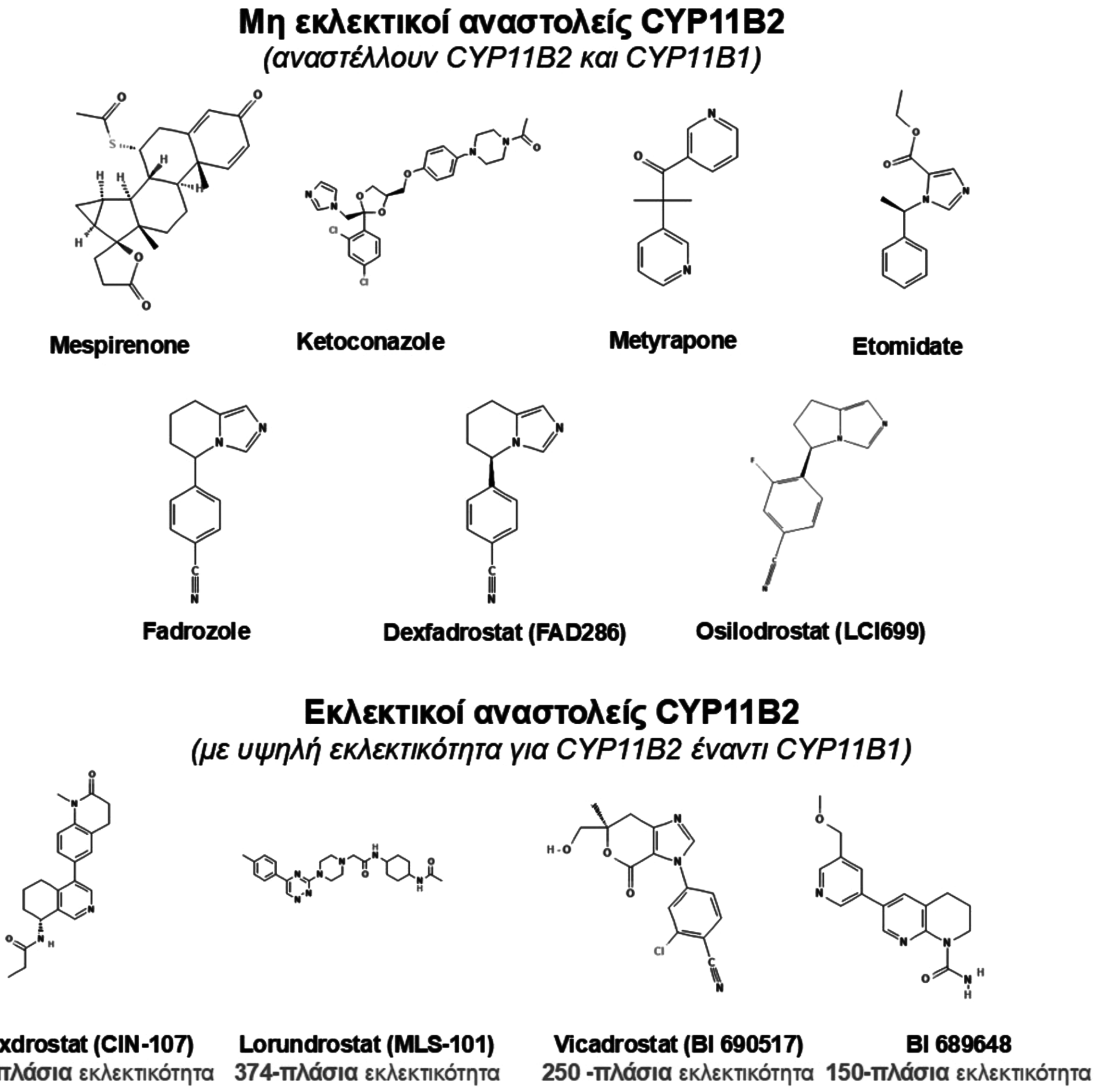
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΝΘΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ

Οι ASIs αναστέλλουν τη συνθάση της αλδοστερόνης στη σπειροειδή ζώνη, μειώνουν τις κυκλοφορούσες και ιστικές συγκεντρώσεις αλδοστερόνης και, κατ' επέκταση, εξασθενούν τις εξαρτώμενες από τους MR και μη δράσεις στην καρδιά, το αγγειακό σύστημα και τους νεφρούς[31]. Παρότι η αναστολή της συνθάσης της αλδοστερόνης αποτελεί θεραπευτικό στόχο εδώ και μία δεκαετία, η ανάπτυξη αυτών των φαρμάκων αντιμετώπισε σημαντικές φαρμακολογικές προκλήσεις. Το κύριο πρόβλημα ήταν η υψηλή δομική ομοιότητα (>90%) μεταξύ της συνθάσης της αλδοστερόνης (CYP11B2) και της 11β-υδροξυλάσης (CYP11B1) (Σχήμα 1), του βασικού ενζύμου που καταλύει τα τελικά στάδια της σύνθεσης της κορτιζόλης[31]. Έτσι, οι ASIs πρώτης γενιάς ανέστελλαν συχνά και τα δύο ένζυμα, οδηγώντας σε μειωμένη σύνθεση κορτιζόλης και, κατά συνέπεια, σε επινεφριδιακή ανεπάρκεια[31]. Οι ενώσεις πρώτης γενιάς προκαλούσαν επίσης αύξηση πρόδρομων αλατοκορτικοειδών ουσιών (π.χ. 11-δεοξυκορτικοστερόνη), γεγονός που δυνητικά αναιρούσε τα αντιυπερτασικά οφέλη της μειωμένης παραγωγής αλδοστερόνης.

Η φαρμακοχημική βελτιστοποίηση οδήγησε στην ανάπτυξη ASIs νεότερης γενιάς με σημαντικά βελτιωμένο προφίλ εκλεκτικότητας (>50 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για αναστολή της CYP11B2 έναντι της CYP11B1) (Σχήμα 2). Παράγοντες όπως το baxdrostat, το lorundrostat και το vicadrostat έδειξαν εκλεκτική αναστολή της CYP11B2 έναντι της CYP11B1, με ενθαρρυντικά δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε πρώιμες μελέτες φάσης[32-34], αναζωπυρώνοντας το ενδιαφέρον για την αναστολή της συνθάσης της αλδοστερόνης ως θεραπευτική στρατηγική.

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΜΕ ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΥΣ ASIs ΣΤΗΝ ΑΡΡΥΘΜΙΣΤΗ ΚΑΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εκλεκτικών ASIs σε ασθενείς με αρρύθμιστη και/ή ανθεκτική υπέρταση (Πίνακας 1 και Σχήμα 3). Η μελέτη φάσης 2 Study-of-CIN-107-in-Adults-With-Treatment-Resistant-Hypertension (BrigHTN)[35] τυχαιοποίησε 274 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση σε baxdrostat (0,5 mg, 1 mg, 2 mg) ή placebo (αναλογία 1:1:1:1). Το baxdrostat οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενη μείωση της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) ιατρείου (−12,1, −17,5 και −20,3 mmHg αντίστοιχα, έναντι



Σχήμα 2. *Μη εκλεκτικοί και εκλεκτικοί αναστολείς του CYP11B2 (συνθάση αλδοστερόνης) σε κλινικά και ερευνητικά στάδια.*

−9,4 mmHg με placebo)· οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές τόσο για την ομάδα του 1 mg (−8,1 mmHg, p = 0,003) όσο και για την ομάδα των 2 mg (−11,0 mmHg, p<0,001). Το baxdrostat ήταν καλά ανεκτό, χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακας 1)[35]. Σε post-hoc αναλύσεις, όλες οι δόσεις του baxdrostat έδειξαν μείωση του UACR, αλλά μόνο οι μεταβολές στην ομάδα των 2 mg ήταν στατιστικά σημαντικές (λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος και των ελλείψεων στα δεδομένα)[36].

Η μελέτη φάσης 2 Study-of-CIN-107-in-Patients-With-Uncontrolled-Hypertension (HALO)[37] τυχαιοποίησε 249 ασθενείς με αρρύθμιστη υπέρταση (ΣΑΠ ιατρείου 140-180 mmHg υπό ≥1 αντιυπερτασικό φάρμακο) σε baxdrostat (0,5, 1 και 2 mg) και placebo. Αν και οι μειώσεις της ΣΑΠ ιατρείου ήταν σημαντικές σε όλες τις δόσεις baxdrostat (από −16,0 έως −19,8 mmHg), μια απροσδόκητα μεγάλη μείωση της ΣΑΠ στην ομάδα placebo (−16,6 mmHg) δεν επέτρεψε την ανάδειξη σημαντικής θεραπευτικής επίδρασης. Post-hoc αναλύσεις υπέδειξαν ότι η ανεπαρκής συμμόρφωση των ασθενών σε ορισμένα κέντρα ενδέχεται να επηρέασε τα αποτελέσματα, όπως φάνηκε από τις ασυμφωνίες μεταξύ της καταμέτρησης των δισκίων και των επιπέδων φαρμάκου στο πλάσμα[37].

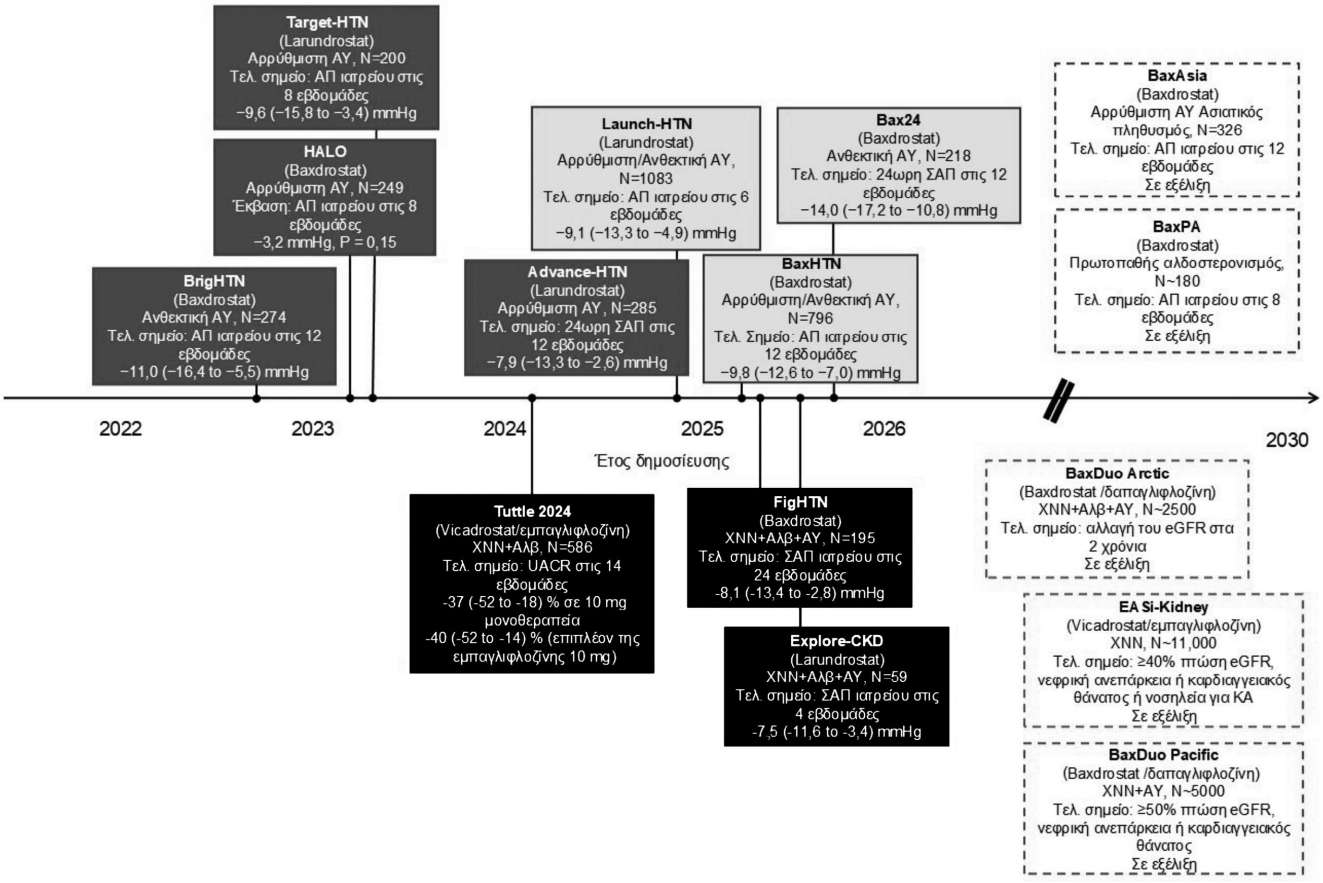
Η μελέτη φάσης 3 Study-to-Investigate-the-Efficacy-and-Safety-of-Baxdrostat-in-Participants-With-Uncontrolled-Hypertension-on-Two-or-More-Medications-Including-Participants-With-Resistant-Hypertension (BaxHTN)[38] τυχαιοποίησε 796 ασθενείς με ΣΑΠ ιατρείου 140-170 mmHg υπό 2 (αρρύθμιστη υπέρταση) ή ≥3 (ανθεκτική υπέρταση) αντι-

Πίνακας 1. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με εκλεκτικούς αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης σε ασθενείς με αρρύθμιστη και ανθεκτική υπέρταση.

Μελέτη (Έτος)	Σχεδιασμός	Πληθυσμός (τυχαιοποιημένοι ασθενείς)	Κύρια κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού	Παρέμβαση	Διάρκεια θεραπείας	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Αποτελεσματικότητα (κύρια αποτελέσματα)	Ασφάλεια (κύρια αποτελέσματα)
Baxdrostat								
BrigHTN (2023)	Φάσης 2 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	274 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση	**Εισαγωγής:** Ενήλικες με υπέρταση (≥3 αντιυπερτασικά φάρμακα) και ΑΠ ιατρείου >130/80 mmHg **Αποκλεισμού:** ΑΠ ιατρείου >180/110 mHg, eGFR <45 ml/min/1,73m^2, συγχορήγηση MRAs	0,5 mg, 1 mg, 2 mg	12 εβδομάδες	Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου την εβδομάδα 12	**Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:** Για τη δόση των 2 mg, διορθωμένη ως προς το placebo μείωση −11,0 mmHg (95% CI, −16,4 έως −5,5), και για τη δόση του 1 mg −8,1 mmHg (95% CI, −13,5 έως −2,8) **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:** Δοσοεξαρτώμενες μεταβολές της ΣΑΠ κατά −20,3 mmHg, −17,5 mmHg, −12,1 mmHg και −9,4 mmHg για τις δόσεις 2 mg, 1 mg, 0,5 mg και placebo αντίστοιχα	**Επίπεδα καλίου:** >6 mmol/L σε 2 ασθενείς στην ομάδα του baxdrostat **Άλλα:** κανένας θάνατος, σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια και επινεφριδιακή ανεπάρκεια
HALO (2023)	Φάσης 2 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	249 ασθενείς με αρρύθμιστη υπέρταση	**Εισαγωγής:** Ενήλικες με αρρύθμιστη υπέρταση με ΣΑΠ ιατρείου ≥140 mmHg σε ≥2 αντιυπερτασικά φάρμακα **Αποκλεισμού:** ΣΑΠ ιατρείου ≥180 mmHg, eGFR <30 ml/min/1,73m^2	0,5 mg, 1 mg, 2 mg	8 εβδομάδες	Μεταβολή της μέσης ΣΑΠ ιατρείου την εβδομάδα 8	**Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:** Η μεταβολή διορθωμένη ως προς το placebo ήταν: για baxdrostat 0,5 mg −0,5 mmHg (p = 0,83), baxdrostat 1 mg 0,6 mmHg (p = 0,79) και για baxdrostat 2 mg −3,2 mmHg (p = 0,15) **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:** Μεταβολή της μέσης ΔΑΠ ιατρείου: −5,8 vs −5,0 vs −5,4 vs −5,9 mmHg (p>0,05)	**Επίπεδα καλίου:** Υπερκαλιαιμία: 0% vs 1,6% vs 5,0% vs 1,6%, αντίστοιχα **Άλλα:** Όλες οι δόσεις μείωσαν την αλδοστερόνη ορού, ενώ η υψηλότερη δόση αύξησε επίσης τη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος.
BaxHTN (2025)	Φάσης 3 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	796 ασθενείς με αρρύθμιστη ή ανθεκτική υπέρταση	**Εισαγωγής:** Ενήλικες με αρρύθμιστη υπέρταση (υπό 2 αντιυπερτασικά φάρμακα) ή ανθεκτική υπέρταση (υπό ≥3) με ΣΑΠ ιατρείου 140-170 mmHg	1 mg, 2 mg	12 εβδομάδες	Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου την εβδομάδα 12	**Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:** Η διορθωμένη ως προς το placebo διαφορά ήταν −8,7 mmHg (95% CI, −11,5 έως −5,8) με 1 mg και −9,8 mmHg (95% CI, −12,6 έως −7,0) με baxdrostat 2 mg. **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:** Στον υποπληθυσμό με ανθεκτική υπέρταση, η μεταβολή διορθωμένη ως προς το placebo ήταν −9,1 mmHg με 1 mg και −9,8 mmHg με 2 mg.	**Επίπεδα καλίου:** >6 mmol/L στο 2,3% στην ομάδα 1 mg, στο 3,0% στην ομάδα 2 mg baxdrostat και στο 0,4% στην ομάδα placebo **Άλλα:** Η μέση μεταβολή του eGFR ήταν −7,0± 12,8 με 1 mg, −6,9± 12,4 με 2 mg και −0,1± 8,6 ml/min/1,73m^2 με placebo.
Bax24 (2026)	Φάσης 3 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	217 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση	**Εισαγωγής:** Ενήλικες με ανθεκτική υπέρταση (υπό 3 φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου διουρητικού στις μέγιστες ανεκτές δόσεις) με ΣΑΠ ιατρείου 140-170 mmHg και 24ωρη ΣΑΠ ≥130 mmHg, eGFR ≥45 ml/min/1,73m^2, κάλιο ορού 3,5-5 mmol/L **Αποκλεισμού:** Δευτεροπαθής υπέρταση, κολπική μαρμαρυγή, ανταγωνιστές MR, καλιοσυντηρητικά διουρητικά	2 mg	12 εβδομάδες	Μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ την εβδομάδα 12	**Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:** Μείωση της 24ωρης ΣΑΠ διορθωμένη ως προς το placebo κατά 14,0 mmHg (95% CI, −17,2, −10,8) **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:** Νυχτερινή ΣΑΠ: μείωση κατά −13,9 mmHg διορθωμένη ως προς το placebo (95% CI, −17,5, −10,3) ΣΑΠ ιατρείου: μείωση κατά −10,3 mmHg διορθωμένη ως προς το placebo (95% CI, −14,9, −5,6)	**Επίπεδα καλίου:** >6 mmol/L στο 3% με baxdrostat vs 0% με placebo **Άλλα:** Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι ή επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Παροδική μείωση eGFR κατά −8,7 ml/min/1,73m^2 στην ομάδα του baxdrostat.

Πίνακας 1. *συνέχεια*

Μελέτη (Έτος)	Σχεδιασμός	Πληθυσμός (τυχαιοποιημένοι ασθενείς)	Κύρια κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού	Παρέμβαση	Διάρκεια θεραπείας	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Αποτελεσματικότητα (κύρια αποτελέσματα)	Ασφάλεια (κύρια αποτελέσματα)
Lorundrostat								
Target-HTN (2023)	Φάσης 2 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	200 ασθενείς με αρρύθμιστη υπέρταση	**Εισαγωγής:** Ενήλικες με αρρύθμιστη υπέρταση και ΣΑΠ ≥130 mmHg υπό ≥2 αντιυπερτασικά φάρμακα **Αποκλεισμού:** Ορθοστατική υπόταση, ΣΔτ1, συγχορήγηση MRA, eGFR <60 mL/min/1,73 m^2, ΑΠ ≥175/100 mmHg (160/100 mmHg για τη 2η κοόρτη), κάλιο >5,2 mmol/L (4,8 mmol/L για τη 2η κοόρτη)	**1η κοόρτη** (με PRA ≤1,0 ng/mL/h): 12,5 mg, 50 mg ή 100 mg άπαξ ημερησίως ή 12,5 mg ή 25 mg δύο φορές ημερησίως **2η κοόρτη** (με PRA >1,0 ng/mL/h): 100 mg άπαξ ημερησίως	8 εβδομάδες	Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου την εβδομάδα 8	**1η κοόρτη**: Μεταβολές της ΣΑΠ ιατρείου κατά −14,1, −13,2, −6,9 και −4,1 mmHg με lorundrostat 100 mg, 50 mg και 12,5 mg άπαξ ημερησίως και placebo αντίστοιχα **2η κοόρτη:** Η δόση lorundrostat 100 mg άπαξ ημερησίως μείωσε τη ΣΑΠ κατά 11,4±2,5 mmHg, παρόμοια με τη μείωση που παρατηρήθηκε στους συμμετέχοντες της 1ης κοόρτης με την ίδια δόση.	**Επίπεδα καλίου:** >6 mmol/L σε 6 συμμετέχοντες **Άλλα:** Δεν παρατηρήθηκε επινεφριδιακή ανεπάρκεια.
Advance-HTN (2025)	Φάσης 2 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	285 ασθενείς με αρρύθμιστη υπέρταση	**Εισαγωγής:** Ενήλικες με αρρύθμιστη υπέρταση και ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρείου 140-180/65-110 mmHg ή μεμονωμένη ΔΑΠ 90-110 mmHg υπό 2-5 αντιυπερτασικά φάρμακα **Αποκλεισμού:** eGFR <45 ml/min/1,73m^2, κάλιο ορού >5,0 mmol/L	Σταθερή δόση (50 mg), αύξηση δόσης (50 mg έως 100 mg)	12 εβδομάδες	Μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ την εβδομάδα 12	**Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:** Η διορθωμένη ως προς το placebo μεταβολή ήταν −7,9 mmHg (97,5% CI, −13,3 έως −2,6) στην ομάδα σταθερής δόσης και −6,5 mmHg (97,5% CI, −11,8 έως −1,2) στην ομάδα προσαρμογής της δόσης. **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:** Η μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ ήταν −5,3 mmHg διορθωμένη ως προς το placebo από την έναρξη έως την εβδομάδα 4 στις ενοποιημένες ομάδες που έλαβαν lorundrostat (95% CI, −8,4 έως −2,3).	**Επίπεδα καλίου:** >6 mmol/L στο 5% της ομάδας σταθερής δόσης, στο 7% της ομάδας προσαρμογής της δόσης και στο 0% της ομάδας placebo **Άλλα:** Η μέση μείωση του eGFR ήταν 13% στην ομάδα προσαρμογής της δόσης, 15% στην ομάδα σταθερής δόσης και 3% στην ομάδα placebo.
Launch-HTN (2025)	Φάσης 3 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	1.083 ασθενείς με αρρύθμιστη ή ανθεκτική υπέρταση	**Εισαγωγής:** Ενήλικες με αρρύθμιστη υπέρταση και ΣΑΠ/ΔΑΠ ιατρείου απουσία ιατρού 135-180/65-110 mmHg ή μεμονωμένη ΔΑΠ 90-110 mmHg υπό 2-5 αντιυπερτασικά φάρμακα **Αποκλεισμού:** eGFR <45 ml/min/1,73m^2, κάλιο >4,8 mmol/L κατά την τυχαιοποίηση, συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών	50 mg, 50 mg ακολουθούμενα από 100 mg	12 εβδομάδες	Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου απουσία ιατρού την εβδομάδα 6	**Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:** Για την ενοποιημένη ομάδα lorundrostat 50 mg, η μεταβολή ήταν −16,9 mmHg (95% CI, −19,0 έως −14,9 mmHg) έναντι −7,9 mmHg (95% CI, −11,5 έως −4,2 mmHg) για το placebo. **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:** Σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση η μέση διαφορά ελαχίστων τετραγώνων ήταν −9,0 mmHg διορθωμένη ως προς το placebo (97,5% CI, −14,0 έως −4,1) για την ενοποιημένη ομάδα 50 mg.	**Επίπεδα καλίου:** >6 mmol/L εμφανίσθηκε στο 1,5% των ασθενών της ομάδας 100 mg, στο 1,1% της ομάδας lorundrostat 50 mg και στο 0,7% της ομάδας placebo. **Άλλα:** Υπονατριαιμία και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ήταν συχνότερες στην ομάδα που έλαβε lorundrostat.



Σχήμα 3. *Επισκόπηση των ολοκληρωμένων και εν εξελίξει μελετών φάσης 2-3 με εκλεκτικούς ASIs σε ασθενείς με αρρύθμιστη και ανθεκτική υπέρταση, καθώς και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. [Τα γκρι πλαίσια υποδεικνύουν ολοκληρωμένες μελέτες σε αρρύθμιστη και ανθεκτική υπέρταση στον γενικό υπερτασικό πληθυσμό (σκούρο γκρι: φάσης 2, ανοιχτό γκρι: φάσης 3). Τα μαύρα πλαίσια υποδεικνύουν ολοκληρωμένες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Τα λευκά πλαίσια με διακεκομμένο περίγραμμα υποδεικνύουν εν εξελίξει μελέτες και στα δύο πεδία. Αλβ: αλβουμινουρία, ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση, ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση, ΚΑ: Καρδιακή Ανεπάρκεια, ΧΝΝ: Χρόνια Νεφρική Νόσος]*

υπερτασικά φάρμακα σε baxdrostat 1 mg, 2 mg ή placebo άπαξ ημερησίως (αναλογία 1:1:1). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου από την έναρξη έως την εβδομάδα 12. Κατά την έναρξη, η μέση ΑΠ ιατρείου ήταν 149/87 mmHg, ο διάμεσος αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων ήταν 3 και ο μέσος eGFR περίπου 85 ml/min/1,73m^2. Στην εβδομάδα 12, η μεταβολή από την αρχική τιμή στη μέση ΣΑΠ ιατρείου υπολογισμένη με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων ήταν −14,5 mmHg με 1 mg, −15,7 mmHg με 2 mg baxdrostat και −5,8 mmHg με placebo. Οι διορθωμένες ως προς το placebo διαφορές ήταν −8,7 mmHg και −9,8 mmHg για τις δόσεις 1 mg και 2 mg baxdrostat αντίστοιχα (p<0,001 και για τις δύο). Η θεραπευτική επίδραση ήταν συνεπής μεταξύ των υποομάδων βάσει eGFR (−8,4 mmHg για <60 και −10,1 mmHg για ≥60 ml/min/1,73m^2, p μη στατιστικά σημαντικό). Όσον αφορά στην ασφάλεια, υπερκαλιαιμία εμφανίσθηκε συχνότερα στις ομάδες που έλαβαν baxdrostat (Πίνακας 1).

Πολύ πρόσφατα, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 3 Study-to-Investigate-the-Effect-of-Baxdrostat-on-Ambulatory-Blood-Pressure-in-Participants-With-Resistant-Hypertension (Bax24)[39], η οποία αξιολόγησε την επίδραση του baxdrostat 2 mg έναντι placebo (1:1) στα επίπεδα ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 217 ασθενείς υπό αγωγή με ≥3 αντιυπερτασικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένου διουρητικού, για 12 εβδομάδες. Η διορθωμένη ως προς το placebo μείωση της 24ωρης ΣΑΠ την εβδομάδα 12 ήταν −14,0 mmHg (95% CI,−17,2 έως −10,8, p<0,0001). Παράλληλα, παρατηρήθηκαν σημαντικές μειώσεις τόσο στη νυχτερινή ΣΑΠ (−13,9 mmHg, 95% CI, −17,5 έως −10,3) όσο και στη ΣΑΠ ιατρείου (−10,3 mmHg, 95% CI, −14,9 έως −5,6). Το 71% των ασθενών που έλαβαν baxdrostat πέτυχε 24ωρη ΣΑΠ <130 mmHg, έναντι μόλις 17% στην ομάδα placebo (p<0,0001). Επιπλέον, η μελέτη ανέδειξε αξιοση-

μείωτη μείωση της νυχτερινής ΑΠ οδηγώντας σε διαφορά −13,9 mmHg διορθωμένη ως προς το placebo (95% CI, −17,5 έως −10,3, p<0,0001).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του lorundrostat μελετήθηκαν αρχικά στη μελέτη φάσης 2 Trial-on-the-Safety-and-Efficacy-of-MLS-101-in-Patients-With-Uncontrolled-Hypertension (Target-HTN)[40], η οποία περιέλαβε ασθενείς με αρρύθμιστη υπέρταση (ΣΑΠ ιατρείου ≥130 mmHg υπό ≥2 αντιυπερτασικά φάρμακα), οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε δύο κοόρτεις: μία κοόρτη 163 συμμετεχόντων με δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (plasma renin activity, PRA) ≤1,0 ng/mL/h και αλδοστερόνη πλάσματος ≥1,0 ng/dL (αλδοστερόνη ακατάλληλα υψηλή σε σχέση με τη ρενίνη) και μία κοόρτη 37 συμμετεχόντων με PRA ≥1,0 ng/mL/h. Στην πρώτη κοόρτη, οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε placebo ή lorundrostat (12,5 mg, 50 mg ή 100 mg άπαξ ημερησίως ή 12,5 mg ή 25 mg δύο φορές ημερησίως). Το lorundrostat 50 mg και 100 mg ημερησίως μείωσε τη ΣΑΠ κατά 9,6 mmHg και 7,8 mmHg αντίστοιχα σε διάστημα 8 εβδομάδων. Στη δεύτερη κοόρτη, οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν (αναλογία 1:6) σε placebo ή lorundrostat 100 mg άπαξ ημερησίως και το lorundrostat μείωσε τη ΣΑΠ κατά 11,4 mmHg έναντι placebo. Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό[40].

Η μελέτη φάσης 2 Study-to-Evaluate-the-Efficacy-of-Lorundrostat-in-Subjects-With-Uncontrolled-Hypertension-on-a-Standardized-Antihypertensive-Medication-Regimen (Advance-HTN) αξιολόγησε τις επιδράσεις του lorundrostat στην 24ωρη ΑΠ[41] σε 285 ασθενείς με αρρύθμιστη υπέρταση (ΣΑΠ ιατρείου ≥140/90 mmHg υπό 2-5 αντιυπερτασικά φάρμακα). Οι συμμετέχοντες με 24ωρη ΑΠ ≥130/80 mmHg τυχαιοποιήθηκαν σε placebo, lorundrostat σταθερής δόσης (50 mg ημερησίως) ή lorundrostat με προσαρμογή δόσης (50 mg με πιθανή αύξηση στα 100 mg). Η διορθωμένη ως προς το placebo μεταβολή της 24ωρης ΣΑΠ από την έναρξη έως την εβδομάδα 12 ήταν −7,9 mmHg στην ομάδα σταθερής δόσης και −6,5 mmHg στην ομάδα που έλαβε προσαρμογή της δόσης. Επεισόδια υπερκαλιαιμίας εμφανίσθηκαν μόνο στις ομάδες του lorundrostat (Πίνακας 1).

Η μελέτη φάσης 3 Efficacy-and-Safety-of-Lorundrostat-in-Subjects-With-Uncontrolled-and-Resistant-Hypertension (Launch-HTN)[42] περιέλαβε 1.083 ασθενείς με αρρύθμιστη υπέρταση (απουσία ιατρού συστολική/διαστολική ΑΠ ιατρείου 135-180/65-110 mmHg ή μεμονωμένη διαστολική ΑΠ ιατρείου 90-110 mmHg) υπό 2-5 αντιυπερτασικά φάρμακα. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε lorundrostat 50 mg ακολουθούμενο από 100 mg, lorundrostat 50 mg ή placebo (αναλογία 1:2:1). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου στην εβδομάδα 6 για το lorundrostat 50 mg έναντι placebo. Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν 61,6±10,3 έτη και το 60,1% είχε ανθεκτική υπέρταση. Η μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου στην εβδομάδα 6, υπολογισμένη με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, ήταν −16,9 mmHg στην ενοποιημένη ομάδα lorundrostat 50 mg έναντι −7,9 mmHg στην ομάδα placebo [μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων −9,1 mmHg (95% CI, −13,3, −4,9)]. Η σημαντική αυτή μείωση παρατηρήθηκε σταθερά σε πολλαπλές υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των υποομάδων βάσει eGFR (<60, 60-89 και ≥90 ml/min/1,73m^2, μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων −9,3, −9,5 και −7,9 mmHg αντίστοιχα, p<0,05 για όλες τις υποομάδες). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνότερες στην ομάδα του lorundrostat (Πίνακας 1).

ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΜΕ ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΥΣ ASIs ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΝΝ

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική των ASIs στη ΧΝΝ προέρχονται από λίγες μελέτες σε πρώιμη φάση. Σε μία ανοικτή μελέτη φάσης 1, στην οποία συμμετείχαν άτομα με διαφορετικά επίπεδα eGFR (≥60, 15-59, <15 mL/min/1,73m^2), η χορήγηση baxdrostat 10 mg παρουσίασε συγκρίσιμη φαρμακοκινητική στο πλάσμα και στα ούρα μεταξύ των διαφορετικών κατηγοριών eGFR, υποδηλώνοντας ότι πιθανώς δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης στη ΧΝΝ[43]. Ακολούθως, μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 1-2 σε 58 άτομα (eGFR 20-75 ml/min/1,73m^2 και UACR 200-3.500 mg/g) συνέκρινε το vicadrostat (3 mg, 10 mg ή 40 mg), την επρελενόνη (25 mg, 50 mg) και το placebo για διάστημα 28 ημερών. Έδειξε ότι το vicadrostat ήταν καλά ανεκτό και οδήγησε σε σημαντικές μειώσεις της αλδοστερόνης πλάσματος (καταστολή με όλες τις δόσεις, αλλά όχι με την επρελενόνη ή το placebo) και της πρωτεϊνουρίας[44].

Μέχρι σήμερα, τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 2 με ASIs σε ασθενείς με ΧΝΝ έχουν αναφέρει ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά τη μείωση της ΑΠ και της λευκωματουρίας (Πίνακας 2). Η μελέτη Study-to-Evaluate-CIN-107-for-the-Treatment-of-Patients-With-Uncontrolled-Hypertension-and-Chronic-Kidney-Disease (FigHTN) διερεύνησε τις επιδράσεις του baxdrostat σε ασθενείς

με ΧΝΝ και αρρύθμιστη υπέρταση[45]. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με eGFR 25-75 mL/min/1,73m^2, UACR ≥100 mg/g, ΣΑΠ ιατρείου 140-180 mmHg (130-180 mmHg εάν συνυπήρχε σακχαρώδης διαβήτης), υπό μέγιστη ανεκτή δόση αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου από την έναρξη έως την εβδομάδα 26 στην ενοποιημένη ομάδα ασθενών που έλαβαν baxdrostat. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν μεταβολές της ΣΑΠ ιατρείου στις διαφορετικές δόσεις baxdrostat, καθώς και διερευνητικά καταληκτικά σημεία όπως μεταβολές της διαστολικής ΑΠ ιατρείου, του UACR και του eGFR, καθώς και το ποσοστό των συμμετεχόντων που πέτυχαν ΣΑΠ ιατρείου <130 mmHg στην εβδομάδα 26 ή παρουσίασαν μείωση eGFR >30%/>50% μεταξύ επισκέψεων. Μετά από περίοδο screening 5 εβδομάδων (συμπεριλαμβανομένων 2 εβδομάδων run-in), 195 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν (αναλογία 1:1:1) σε υψηλή δόση baxdrostat (έναρξη με 2 mg και προαιρετική τιτλοποίηση σε 4 mg την εβδομάδα 3), χαμηλή δόση baxdrostat (έναρξη με 0,5 mg και προαιρετική τιτλοποίηση σε 1 mg) ή placebo για 26 εβδομάδες, ακολουθούμενες από 2 εβδομάδες παρακολούθησης. Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν 66±11 έτη, ο μέσος eGFR 44±14 mL/min/1,73m^2, ο διάμεσος UACR 713,8 mg/g και η μέση ΣΑΠ ιατρείου 151,2±13,1 mmHg, ενώ το 86% των συμμετεχόντων λάμβανε ≥2 αντιυπερτασικά φάρμακα και το 60% ≥3 αντιυπερτασικά (ανθεκτική υπέρταση). Το baxdrostat (ενοποιημένη ομάδα) οδήγησε σε μέση μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου, υπολογισμένη με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, κατά –8,1 mmHg (95% CI, –13,4, –2,8) από την έναρξη έως την εβδομάδα 26, αποτέλεσμα που ήταν σταθερό σε όλες τις υποομάδες (χαμηλή έναντι υψηλής δόσης, θεραπεία με SGLT2i και eGFR <45 έναντι ≥45 mL/min/1,73m^2). Η διαφορά μεταξύ των ομάδων (ενοποιημένη baxdrostat έναντι placebo) για τη μεταβολή της διαστολικής ΑΠ ήταν –4,8 mmHg (95% CI, –7,9, –1,8), για τη μεταβολή του UACR –55,2% (95% CI, –67,4, –38,3), χωρίς διαφορές μεταξύ των ομάδων όσον αφορά στη μείωση του eGFR (–2,3 mL/min/1,73m^2, 95% CI, –5,1, +0,5). Η υπερκαλιαιμία και η διακοπή θεραπείας ήταν συχνότερες στην ομάδα του baxdrostat (Πίνακας 2).

Η μελέτη Efficacy-and-Safety-of-Lorundrostat-in-Addition-to-Sodium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor-in-Subjects-With-Hypertension-and-Chronic-Kidney-Disease-With-Albuminuria (Explore-CKD)[46] είναι μία διασταυρούμενη (crossover) τυχαιοποιημένη μελέτη που αξιολογεί τις επιδράσεις του lorundrostat (επιπλέον της θεραπείας με SGLT2i) σε ασθενείς με ΧΝΝ και αρρύθμιστη υπέρταση. Επιλέξιμοι ήταν οι ασθενείς με eGFR ≥30 mL/min/1,73m^2, UACR 200-5.000 mg/g και ΣΑΠ ιατρείου 135-180 mmHg υπό θεραπεία με ACEi/ARBs. Μετά από περίοδο run-in 2 εβδομάδων με SGLT2i, ακολούθησαν δύο περίοδοι διάρκειας 4 εβδομάδων χωρισμένες από περίοδο washout 4 εβδομάδων, με τους συμμετέχοντες να τυχαιοποιούνται (1:1) σε lorundrostat 25 mg ή placebo και αντιστρόφως. Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν 64,6 έτη, η μέση ΣΑΠ ιατρείου 149±10,4 mmHg, ο eGFR 43±15,0 mL/min/1,73m^2 και ο γεωμετρικός μέσος του UACR 516±2,5 mg/g. Το lorundrostat συσχετίσθηκε με μέση μείωση της ΣΑΠ ιατρείου, υπολογισμένη με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, κατά –9,3 mmHg έναντι –1,8 mmHg για το placebo [διορθωμένη ως προς το placebo μείωση 7,5 mmHg (90% CI, –11,6, –3,4)]. Η διορθωμένη ως προς το placebo μείωση του γεωμετρικού μέσου του UACR ήταν –25,6% (90% CI, –35,8, –13,7), ενώ του eGFR ήταν –4,6% (90% CI, –8,1, –1,0).

Τέλος, υπάρχει επίσης μία μελέτη φάσης 2[47] που διερεύνησε τρεις δόσεις vicadrostat, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με εμπαγλιφλοζίνη, σε 586 άτομα με πρωτεϊνουρική ΧΝΝ (eGFR 30-90 mL/min/1,73m^2 και UACR 200-5.000 mg/g). Οι συμμετέχοντες αρχικά τυχαιοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια περιόδου run-in 8 εβδομάδων σε εμπαγλιφλοζίνη ή placebo (1:1) και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε δεύτερη τυχαιοποίηση (1:1:1:1) για 14 εβδομάδες σε vicadrostat (3 mg, 10 mg, 20 mg) ή placebo άπαξ ημερησίως. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή του UACR από την έναρξη (δεύτερη τυχαιοποίηση) έως τις 14 εβδομάδες. Μεταβολές του eGFR, του καλίου ορού και της ΑΠ ιατρείου περιλαμβάνονταν στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Κατά την έναρξη, η μέση ηλικία ήταν 63,8±11,3 έτη, ο eGFR 51,9±17,7 mL/min/1,73m^2, η συστολική/διαστολική ΑΠ ιατρείου 133,8±15,7 / 77,2±9,6 mmHg και ο διάμεσος UACR 426 mg/g. Τόσο η μονοθεραπεία με vicadrostat όσο και ο συνδυασμός με εμπαγλιφλοζίνη προκάλεσαν δοσοεξαρτώμενη σημαντική μείωση του UACR έναντι placebo. Η μέση μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου για τη μονοθεραπεία με vicadrostat ήταν –2,82 mmHg (3 mg), –0,72 mmHg (10 mg) και –4,94 mmHg (20 mg), έναντι +1,09 mmHg με placebo. Η συνδυασμένη θερα-

Πίνακας 2. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με εκλεκτικούς αναστολείς της συνθάσης της αλδοστερόνης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.

Μελέτη (Έτος)	Σχεδιασμός	Πληθυσμός (τυχαιοποιημένοι ασθενείς)	Κύρια κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού	Παρέμβαση	Διάρκεια θεραπείας	Πρωτεύον καταληκτικό σημείο	Αποτελεσματικότητα (κύρια αποτελέσματα)	Ασφάλεια (κύρια αποτελέσματα)
Baxdrostat								
FigHTN (2025)	Φάσης 2 πολυκεντρική διπλή τυφλή vs placebo	195 ασθενείς	**Εισαγωγής:** Ενήλικες με ΧΝΝ και eGFR 25-75 ml/min/1,73m^2, UACR ≥100 mg/g και ΑΠ ιατρείου 140-180 mmHg (130-180 mmHg εάν συνυπήρχε σακχαρώδης διαβήτης), υπό μέγιστη ανεκτή δόση αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης **Αποκλεισμού:** ΣΔτ1, χρήση MRAs ή καλιοσυντηρητικών διουρητικών	Υψηλή δόση (έναρξη με 2 mg και προαιρετική τιτλοποίηση έως 4 mg), χαμηλή δόση (έναρξη με 0,5 mg και προαιρετική τιτλοποίηση έως 1 mg)	26 εβδομάδες	Μεταβολή της μέσης ΣΑΠ την εβδομάδα 26	**Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:** Ενοποιημένη ομάδα −8,1 mmHg· χαμηλή δόση −9,0 mmHg· υψηλή δόση −7,2 mmHg **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:** UACR: η διορθωμένη ως προς το placebo μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 26 ήταν −55,2% για την ενοποιημένη ομάδα, −52,0% για τη χαμηλή δόση και −58,0% για την υψηλή δόση.	**Επίπεδα καλίου:** Υπερκαλιαιμία εμφανίσθηκε στο 41% της ενοποιημένης ομάδας του baxdrostat έναντι 5% στην ομάδα placebo. Σοβαρή υπερκαλιαιμία (Κ >6,0 mmol/L) 2% έναντι 0%. **Άλλα:** Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία εμφανίσθηκαν στο 78% της ενοποιημένης ομάδας του baxdrostat έναντι 55% στην ομάδα placebo.
Lorundrostat								
Explore-CKD (2025) (NCT06150924)	Φάσης 2 διπλή τυφλή, crossover, vs placebo, με σχεδιασμό 2 περιόδων και 2 ακολουθιών (2x2)	59 ασθενείς	**Εισαγωγής:** Ενήλικες με ΧΝΝ και eGFR ≥30 mL/min/1,73m^2, UACR 200-5.000 mg/g και ΣΑΠ ιατρείου 135-180 mmHg, υπό σταθερή θεραπεία με ACEi/ARB **Αποκλεισμού:** Κάλιο ορού >5,0 mmol/L, χρήση MRAs ή καλιοσυντηρητικών διουρητικών	25 mg vs placebo Όλοι οι ασθενείς έλαβαν SGLT-2i μετά από περίοδο run-in 2 εβδομάδων.	4 εβδομάδες για κάθε θεραπευτική ακολουθία και 4 εβδομάδες washout	Μεταβολή της ΣΑΠ ιατρείου την εβδομάδα 4	**Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:** −9,3 mmHg για το lorundrostat και −1,8 mmHg για το placebo (διορθωμένη ως προς το placebo μείωση 7,5 mmHg, 90% CI, −11,6 έως −3,4) **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:** Διορθωμένη ως προς το placebo μείωση του γεωμετρικού μέσου UACR κατά 25,6% (90% CI, −35,8 έως −13,7), διορθωμένη ως προς το placebo μεταβολή του eGFR κατά −4,6% (90% CI, −8,1 έως −1,0).	3 συμμετέχοντες διέκοψαν τη θεραπεία λόγω 4 ανεπιθύμητων ενεργειών (1 επεισόδιο υπερκαλιαιμίας)
Vicandrostat								
Tuttle et al. (2024)	Φάσης 2 διπλή τυφλή πολυκεντρική παράλληλων ομάδων vs placebo	586 ασθενείς	**Εισαγωγής:** Ενήλικες με ΧΝΝ και eGFR 30-90 ml/min/1,73m^2, UACR 200-5.000 mg/g και κάλιο ορού ≤4,8 mmol/L **Αποκλεισμού:** ΣΔτ1, οξεία νεφρική βλάβη τον τελευταίο μήνα, ένδειξη για χορήγηση MRA	1η περίοδος run-in: εμπαγλιφλοζίνη 10 mg 2η περίοδος: vicadrostat (BI 690517) 3 mg, 10 mg ή 20 mg	8 εβδομάδες run-in και 14 εβδομάδες θεραπείας	Μεταβολή του UACR από τη δεύτερη τυχαιοποίηση έως την εβδομάδα 14	**Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:** −3% με placebo, −22% με vicadrostat 3 mg, −39% με 10 mg και −37% με μονοθεραπεία vicadrostat 20 mg. **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:** ΑΠ ιατρείου: Η μέση μεταβολή της ΣΑΠ για τη μονοθεραπεία με vicadrostat ήταν −2,82 mmHg (3 mg), −0,72 mmHg (10 mg) και −4,94 mmHg (20 mg), έναντι +1,09 mmHg με placebo.	**Επίπεδα καλίου:** Υπερκαλιαιμία: 6% στην ομάδα placebo, 10% με vicadrostat 3 mg, 15% με 10 mg και 18% με 20 mg **Άλλα:** Επινεφριδιακή ανεπάρκεια: 2% στην ομάδα του vicadrostat και 1% στην ομάδα placebo

πεία με vicadrostat+εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε μεγαλύτερες μειώσεις της ΣΑΠ (–4,56 mmHg, –5,34 mmHg και –5,78 mmHg αντίστοιχα για τις δόσεις 3 mg, 10 mg και 20 mg). Όσον αφορά στην ασφάλεια (Πίνακας 1), υπερκαλιαιμία εμφανίσθηκε στο 10%-18% για τις δόσεις baxdrostat (6% με placebo), αλλά τα περισσότερα επεισόδια ήταν ήπια (Πίνακας 2)[47].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η αρρύθμιστη και η ανθεκτική υπέρταση είναι ιδιαίτερα συχνές στη ΧΝΝ και συνδέονται με δυσμενείς νεφρικές και καρδιαγγειακές εκβάσεις. Η δυσρύθμιση της αλδοστερόνης διαδραματίζει κεντρικό παθοφυσιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη και διατήρηση της υπέρτασης, στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, συμβάλλοντας όχι μόνο στην κατακράτηση νατρίου και την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου αλλά και στη φλεγμονή, την ίνωση και τη βλάβη οργάνων-στόχων[8]. Παρότι οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη σπιρονολακτόνη ως θεραπεία τέταρτης γραμμής στην ανθεκτική υπέρταση[2,16,17], η χρήση της σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου ≥3b περιορίζεται από ζητήματα ασφάλειας, κυρίως λόγω του αυξημένου κινδύνου υπερκαλιαιμίας, ενώ οι διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές υποστηρίζονται από σχετικά περιορισμένα δεδομένα[2,16,17].

Οι ASIs αντιπροσωπεύουν μία σχετικά νέα κατηγορία φαρμάκων που καταστέλλουν άμεσα την παραγωγή αλδοστερόνης[8]. Πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 2 και 3 έδειξαν ότι οι εκλεκτικοί ASIs επιτυγχάνουν στατιστικά σημαντικές και κλινικά ουσιαστικές μειώσεις τόσο της ΑΠ ιατρείου όσο και της 24ωρης ΑΠ σε ασθενείς με αρρύθμιστη ή ανθεκτική υπέρταση, διατηρώντας παράλληλα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας. Επιπλέον, νεότερα δεδομένα από μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με ASIs οδηγεί σε σημαντική μείωση της συστολικής ΑΠ ιατρείου, κατά μέσο όρο κατά 7,7 mmHg έναντι placebo, ενώ συνοδεύεται και από ουσιαστική μείωση της αλβουμινουρίας, με μέση διορθωμένη ως προς το placebo μεταβολή περίπου 32% (συνδυασμένα δεδομένα από δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες).

Δεδομένου ότι η μείωση της ΑΠ και της λευκωματουρίας αποτελεί βασικό θεραπευτικό στόχο για τη νεφροπροστασία και τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στη ΧΝΝ, τα ευρήματα αυτά θεωρούνται ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι αναλύσεις διαμεσολάβησης από το πρόγραμμα μελετών της φινερενόνης έδειξαν πως η συνδυασμένη μείωση της ΑΠ και του λόγου λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων (UACR) ενδέχεται να εξηγεί περίπου το 50% του παρατηρούμενου καρδιαγγειακού οφέλους[48]. Στο πλαίσιο αυτό, οι μεγάλες εν εξελίξει μελέτες προσανατολισμένες σε κλινικά συμβάματα (Σχήμα 3) αναμένεται να αποσαφηνίσουν τη μακροπρόθεσμη νεφρική και καρδιαγγειακή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των ASIs, καθώς και να καθορίσουν τη θέση τους στη σύγχρονη θεραπευτική στρατηγική της ΧΝΝ. Παράλληλα, τα δεδομένα τους σχετικά με τη μείωση της ΑΠ αναμένεται να ενισχύσουν περαιτέρω τον πιθανό ρόλο των ASIs στη διαχείριση της αρρύθμιστης και ανθεκτικής υπέρτασης, μίας από τις σημαντικότερες και συχνότερες συννοσηρότητες στους ασθενείς με ΧΝΝ.

SUMMARY

M. Theodorakopoulou, F. Iatridi, A. Theodosiadi, A. Georgiou, P. Sarafidis

Aldosterone synthase inhibitors in patients with chronic kidney disease and uncontrolled or resistant hypertension: Current advances and clinical perspectives

Arterial Hypertension 2026; 35: 144-158.

Hypertension is highly prevalent in CKD and frequently remains uncontrolled despite high treatment rates; resistant hypertension occurs in up to 40% of CKD patients and markedly increases renal and cardiovascular risk. Aldosterone dysregulation plays a central role in this setting, contributing not only to sodium retention and volume expansion but also to inflammation, fibrosis, and target-organ damage in the kidney, heart, and vasculature. While spironolactone is recommended as the preferable 4th agent in resistant hypertension, its use in advanced CKD is limited by scarce data, and high rates of hyperkalemia and declining kidney function. Aldosterone synthase inhibitors (ASIs) are an emerging therapeutic class that directly suppress aldosterone production. Recent phase-2 and phase-3 randomized controlled trials demonstrate that next-generation, selective ASIs produce clinically meaningful reductions in office and ambulatory BP in patients with uncontrolled and resistant hypertension, with an acceptable safety profile. Early, phase-2, trials have also showed that ASIs are effective in lowering office BP levels in CKD with accompanying substantial reductions in albuminuria. This review examines the potential clinical benefits of aldosterone synthesis targeted therapy in the management of uncontrolled and resistant hypertension in CKD.

Key-words: chronic kidney disease, resistant hypertension, aldosterone, aldosterone synthase inhibitors, albuminuria

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Theodorakopoulou M, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B, Kanbay M, Minutolo R, Sarafidis PA. Guidelines for the management of hypertension in CKD patients: where do we stand in 2024? *Clin Kidney J* 2024; 17: 36-50.
2. 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.
3. Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, et al. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2022; 79: A8-A12.
4. Sarafidis PA, Li S, Chen S-C, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med* 2008; 121: 332-40.
5. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749-57.
6. Sarafidis PA, Georgianos PI, Zebekakis PE. Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population. *Semin Nephrol* 2014; 34: 483-91.
7. Borrelli S, Garofalo C, Gabbai FB, et al. Dipping Status, Ambulatory Blood Pressure Control, Cardiovascular Disease, and Kidney Disease Progression: A Multicenter Cohort Study of CKD. *Am J Kidney Dis* 2023; 81: 15-24.e1.
8. Theodorakopoulou MP, Iatridi F, Sarafidis PA. Aldosterone synthase inhibition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2025; 34: 360-7.
9. Alencar de Pinho N, Levin A, Fukagawa M, et al. Considerable international variation exists in blood pressure control and antihypertensive prescription patterns in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019; 96: 983-94.
10. Akbari S, Ten Eyck P, Wendt L, et al. Trends of Blood Pressure Control in Chronic Kidney Disease Among US Adults: Findings From NHANES 2011 to 2020. *J Am Heart Assoc* 2024; 13: e034568.
11. Gorostidi M, Sarafidis PA, de la Sierra A, et al. Differences between office and 24-hour blood pressure control in hypertensive patients with CKD: A 5,693-patient cross-sectional analysis from Spain. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 285-94.
12. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1583-90.
13. Thomas G, Xie D, Chen H-Y, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension* 2016; 67: 387-96.
14. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Incident ESRD and treatment-resistant hypertension: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 781-8.
15. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2461-7.
16. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 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 Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2025; 82(10): e212-e316. doi: 10.1161/HYP.0000000000000249.
17. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 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; 45: 3912-4018.
18. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059-68.
19. Hobbs FDR, McManus RJ, Taylor CJ, et al. Low-dose spironolactone and cardiovascular outcomes in moderate stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Nat Med* 2024; 30: 3634-45.
20. Johnston JG, Welch AK, Cain BD, Sayeski PP, Gumz ML, Wingo CS. Aldosterone: Renal Action and Physiological Effects. *Compr Physiol* 2023; 13: 4409-91.
21. Sarafidis PA, Memmos E, Alexandrou M-E, Papagianni A. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Nephroprotection: Current Evidence and Future Perspectives. *Curr Pharm Des* 2018; 24: 5528-36.
22. Alexandrou M-E, Theodorakopoulou MP, Sarafidis PA. Role of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease. *Kidney and Dialysis* 2022; 2: 163-82.
23. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021; 42: 152-61.
24. Nagata D, Takahashi M, Sawai K, et al. Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial NO synthase activity. *Hypertension* 2006; 48: 165-71.
25. Gao J, Zhang K, Chen J, et al. Roles of aldosterone in vascular calcification: An update. *Eur J Pharmacol* 2016; 786: 186-93.
26. Yang J, Chang C, Safi R, et al. Identification of ligand-selective peptide antagonists of the mineralocorticoid receptor using phage display. *Mol Endocrinol* 2011; 25: 32-43.
27. Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev* 2005; 26: 313-21.
28. 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: 464-75.

29. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med* 2020; 173: 10-20.

30. Townsend RR, Agiro A, Luan S, et al. Risk of Hypertension and Chronic Kidney Disease Following Aldosterone Dysregulation. *Am J Hypertens* 2026; 39(1): 161-70.

31. Azizi M, Amar L, Menard J. Aldosterone synthase inhibition in humans. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 36-43.

32. Azizi M, Riancho J, Amar L. Aldosterone Synthase Inhibitors: A Revival for Treatment of Renal and Cardiovascular Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; 110: e557-e565.

33. Helmeczi W, Hundemer GL. Targeting aldosterone to improve cardiorenal outcomes: from nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists to aldosterone synthase inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2025; 34: 241-6.

34. Marzano L, Merlo M, Martinelli N, Pizzolo F, Friso S. Efficacy and Safety of Aldosterone Synthase Inhibitors for Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Systematic Review. *Hypertension* 2025; 82: e47-e56.

35. Freeman MW, Halvorsen Y-D, Marshall W, et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2023; 388: 395-405.

36. Heerspink HJL, Little DJ, Myte R, et al. Effect of Baxdrostat on Albuminuria in Treatment-Resistant Hypertension: SA-PO353. *J Am Soc Nephrol* 2024; 35: 10.1681/ASN.2024fbrh9bc4.

37. Efficacy and Safety of Baxdrostat in Patients With Uncontrolled Hypertension. American College of Cardiology. https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2023/03/01/23/34/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2fLatest-in-Cardiology%2fClinical-Trials%2f2023%2f03%2f01%2f23%2f34%2fhalo%3futm_source%3dchatgpt.com (accessed 5 Apr2025).

38. Flack JM, Azizi M, Brown JM, et al. Efficacy and Safety of Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2025; 393: 1363-74.

39. Azizi M, Brown JM, Dwyer JP, et al. Bax24 investigators. Effect of baxdrostat on ambulatory blood pressure in patients with resistant hypertension (Bax24): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2026; 407: 988-99.

40. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, et al. Aldosterone Synthase Inhibition With Lorundrostat for Uncontrolled Hypertension: The Target-HTN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330: 1140-50.

41. Laffin LJ, Kopjar B, Melgaard C, et al. Lorundrostat Efficacy and Safety in Patients with Uncontrolled Hypertension. *N Engl J Med* 2025; 392: 1813-23.

42. Saxena M, Laffin L, Borghi C, et al. Lorundrostat in Participants With Uncontrolled Hypertension and Treatment-Resistant Hypertension: The Launch-HTN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2025; 334: 409-18.

43. Freeman MW, Halvorsen Y-D, Bond M, Murphy B, Isaacsohn J. Results from a Phase 1 Study Assessing the Pharmacokinetics of the Aldosterone Synthase Inhibitor Baxdrostat in Participants with Varying Degrees of Renal Function. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2024; 13: 410-8.

44. Bornstein SR, de Zeeuw D, Heerspink HJL, et al. Aldosterone synthase inhibitor (BI 690517) therapy for people with diabetes and albuminuric chronic kidney disease: A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase I trial. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26: 2128-38.

45. Dwyer JP, Maklad N, Vedin O, et al. Efficacy and Safety of Baxdrostat in Participants with CKD and Uncontrolled Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* Published Online First: 6 September 2025. doi: 10.1681/ASN.0000000849

46. Weir MR, Bhaduri S, Lee K, et al. Lorundrostat, a Novel Aldosterone Synthase Inhibitor (ASI), in Participants with Uncontrolled Hypertension, CKD, and Albuminuria: Results from Explore-CKD: FR-OR091. *J Am Soc Nephrol* 2025; 36: 10.1681/ASN.202544j6mmcr.

47. Tuttle KR, Hauske SJ, Canziani ME, et al. Efficacy and safety of aldosterone synthase inhibition with and without empagliflozin for chronic kidney disease: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2024; 403: 379-90.

48. Agarwal R, Pandey A, Solomon S, Vaduganathan M, Zannad F. Mechanisms of cardiovascular benefit with finerenone – A causal mediation analysis of the joint effects of systolic blood pressure and albuminuria reduction. *J Am Coll Cardiol* 2025; 85: 424.

Ανασκόπηση κλινικής πράξης

*Διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης στα άτομα μεγάλης ηλικίας

Δ. Κρυσταλλάκη[1]
Θ. Τσαγανός[1]
Ε. Σταμπολλίου[1]
Ε.-Χ. Αντωνογιαννάκη[1]
Ι. Μήτρου[1]
Γ.Σ. Στεργίου[1]
Α. Κόλλιας[1]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπέρταση αποτελεί έναν από τους συχνότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στην τρίτη ηλικία και συνδέεται με δυσμενείς εκβάσεις. Η ηλικιακή αυτή ομάδα αυξάνεται παγκοσμίως και παρουσιάζει κλινική ετερογένεια. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση της στρατηγικής στη διαχείριση της υπέρτασης στα άτομα μεγάλης ηλικίας σύμφωνα με τις επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες και τα νεότερα ερευνητικά δεδομένα. Η σχολαστική αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) εντός και εκτός ιατρείου είναι σημαντική λόγω αυξημένης μεταβλητότητας ΑΠ, ορθοστατικών μεταβολών και ενδιάμεσων φαινοτύπων υπέρτασης, κυρίως υπέρτασης λευκής μπλούζας. Η αξιολόγηση συμπληρώνεται με την εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και της γνωσιακής λειτουργίας-ευπάθειας με μοντέλα κατάλληλα για αυτή την ηλικία. Η ετερογενής αυτή ομάδα εμφανίζει συχνά υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και επομένως μεγάλο δυνητικό όφελος από την αντιυπερτασική αγωγή, αλλά ταυτόχρονα είναι η πιο επιρρεπής σε ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες δεν είναι πλήρως ομοιογενείς ως προς τις συστάσεις στους πολύ ηλικιωμένους, αντανακλώντας τη δυσκολία εξισορρόπησης των δύο αυτών στόχων. Παρά τις επιμέρους διαφορές στο όριο έναρξης αγωγής και τον στόχο της ΑΠ υπό αγωγή, οι οδηγίες συγκλίνουν στη διαπίστωση ότι μεταξύ των νεότερων υποομάδων και με διατηρημένη λειτουργικότητα, η στρατηγική είναι πολύ κοντά σε αυτή των νεότερων ενηλίκων, ενώ στους άνω των 80-85 ετών, στους πολύ ευπαθείς με μειωμένη λειτουργικότητα ή/και μειωμένο προσδόκιμο οι κλινικές αποφάσεις είναι εξατομικευμένες. Συνολικά, η διαχείριση της υπέρτασης στη μεγάλη ηλικία στηρίζεται σε σφαιρική κλινική εκτίμηση και όχι μόνο σε τιμές ΑΠ.

Λέξεις-κλειδιά: υπέρταση, αρτηριακή πίεση, μεγάλη ηλικία, ευπάθεια, κατευθυντήριες οδηγίες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία πρόωρης θνησιμότητας παγκοσμίως και τον συχνότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές εκβάσεις[1,2]. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι παγκοσμίως σχεδόν το ένα τρίτο των ενηλίκων ηλικίας 30-79 ετών πάσχει από υπέρταση, με βάση τιμές αρτηριακής πίεσης ≥140/90 mmHg ή τη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής[1]. Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της υπέρτασης εκτιμάται στο 39% για άτομα ηλικίας 30-79 ετών. Από αυτούς, περίπου το 73% γνωρίζει τη διάγνωση, ενώ μόνο το 39% επιτυγχάνει ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κάτω από 140/90 mmHg και ακόμη λιγότεροι φθάνουν τον προτεινόμενο στόχο <130/80 mmHg[1]. Τα δεδομένα αυτά αναδεικνύουν τη συνε-

* Η παρούσα εργασία έχει χρηματοδοτηθεί στο πλαίσιο υποτροφίας από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης για την υποστήριξη της ιατρού Δ. Κρυσταλλάκη.

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

✉ **Αλληλογραφία: Αναστάσιος Κόλλιας** • Λεωφόρος Μεσογείων 152 • Τ.Κ. 11527, Αθήνα • Τηλ.: +30 2107763117 • E-mail: taskollias@gmail.com

χιζόμενη πρόκληση της αποτελεσματικής διαχείρισης της νόσου σε επίπεδο πληθυσμού. Το φορτίο της νόσου αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω, κυρίως λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και του σύγχρονου τρόπου ζωής[1].

Ο επιπολασμός της υπέρτασης αυξάνει με την ηλικία με συνέπεια άνω του 50% των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας (>65 ετών) να εμφανίζει υπέρταση[3,4]. Η ηλικιοεξαρτώμενη αύξηση της ΑΠ αποδίδεται σε δομικές και λειτουργικές μεταβολές του καρδιαγγειακού συστήματος, με κυριότερη την αύξηση της αρτηριακής σκληρίας[5,6]. Η συστολική ΑΠ αυξάνεται προοδευτικά, ενώ η διαστολική αυξάνεται μέχρι την πέμπτη ή έκτη δεκαετία και στη συνέχεια σταθεροποιείται ή μειώνεται, καθιστώντας τη μεμονωμένη συστολική υπέρταση τη συχνότερη μορφή στους ηλικιωμένους[6-8]. Επιπλέον, η συστολική ΑΠ αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με τη διαστολική στις μεγάλες ηλικίες[7,8].

Παρά το γεγονός ότι οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν υψηλότερο απόλυτο καρδιαγγειακό κίνδυνο και συνεπώς δυνητικά μεγαλύτερο όφελος από την αντιυπερτασική θεραπεία, ταυτόχρονα διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιπλέον, η μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ΑΠ, η συχνή συνύπαρξη πολλαπλών νοσημάτων και ο ετερογενής βαθμός λειτουργικής επάρκειας καθιστούν τη διαχείριση της υπέρτασης σε αυτή την ομάδα ιδιαίτερα σύνθετη[6]. Η λειτουργική έκπτωση σχετίζεται στενά με την ευθραυστότητα (frailty), ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ελάττωση της μυϊκής ισχύος, της αντοχής και των φυσιολογικών εφεδρειών, με αποτέλεσμα αυξημένη επιρρέπεια του ατόμου σε δυσμενείς εκβάσεις[9]. Η παρουσία ευθραυστότητας οφείλει να προσανατολίσει τον στόχο της αντιμετώπισης προς την ποιότητα και όχι απαραίτητα την επιμήκυνση της ζωής. Κρίνεται λοιπόν απαραίτητη η προσεκτική και εξατομικευμένη προσέγγιση.

Παράλληλα, η πληθυσμιακή αυτή ομάδα αποτελεί την ταχύτερα αυξανόμενη στις ανεπτυγμένες χώρες[10]. Στην Ελλάδα, τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών αντιπροσώπευαν το 23,3% του πληθυσμού το 2024, με το προσδόκιμο να υπερβαίνει τα 81 έτη[11]. Στο πλαίσιο αυτό, η κατανόηση των ιδιαιτεροτήτων της υπέρτασης στους ηλικιωμένους καθίσταται ιδιαίτερα επίκαιρη στη σύγχρονη κλινική πράξη. Η παρούσα ανασκόπηση στοχεύει να παρουσιάσει την αξιολόγηση και τη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης στα άτομα μεγάλης ηλικίας, αναδεικνύοντας τις προκλήσεις και τις ιδιαιτερότητες αυτής της πληθυσμιακής ομάδας.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Η διερεύνηση της υπέρτασης σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας ακολουθεί την ίδια στρατηγική όπως στους νεότερους ενήλικες: ορθή και σχολαστική μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο, επιβεβαίωση της εμμένουσας υψηλής ΑΠ με μετρήσεις εκτός ιατρείου, εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της βλάβης στα όργανα-στόχους και αποκλεισμός δευτεροπαθούς αιτιολογίας σε επιλεγμένη βάση. Συμπληρωματικά σε αυτή την ηλικιακή ομάδα συνεκτιμώνται ο βαθμός λειτουργικότητας και ευθραυστότητας μέσω ειδικών εργαλείων. Αφού καθοριστούν οι θεραπευτικοί στόχοι από κοινού με τον ασθενή, η αντιμετώπιση περιλαμβάνει εξατομικευμένες αλλαγές στον τρόπο ζωής και έναρξη φαρμακευτικής αγωγής[4,7,8].

Μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο

Οι μετρήσεις ΑΠ αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για τη διάγνωση και διαχείριση της υπέρτασης. Συνεπώς έχει μεγάλη σημασία οι μετρήσεις αυτές να γίνονται με σχολαστικότητα, ακρίβεια και αξιοπιστία. Ιδανικά, εκτός από τις μετρήσεις στο ιατρείο, απαραίτητες κλινικές πληροφορίες προσφέρουν οι μετρήσεις εκτός ιατρείου με 24ωρη καταγραφή ή με μετρήσεις στο σπίτι και θα πρέπει να γίνονται σε τακτική βάση. Ωστόσο, σε επίπεδο πρωτοβάθμιας υγείας για πολλούς υπερτασικούς η διάγνωση και η διαχείριση της υπέρτασης θα βασιστεί αποκλειστικά σε μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο. Δυστυχώς συχνά παρατηρούνται σφάλματα στη μέτρηση της ΑΠ, τα οποία μπορούν να αποφευχθούν σε μεγάλο βαθμό με την εφαρμογή κατάλληλης μεθοδολογίας[12].

Συγκεκριμένα, η μέτρηση ΑΠ στο ιατρείο θα πρέπει να πραγματοποιείται μετά από τουλάχιστον 5 λεπτά ανάπαυσης, σε ήρεμο περιβάλλον, αποφεύγοντας κατανάλωση καφεΐνης, κάπνισμα ή σωματική άσκηση κατά τα προηγούμενα 30 λεπτά. Η μέτρηση πραγματοποιείται σε καθιστή θέση, με την πλάτη υποστηριζόμενη, τα κάτω άκρα σε επαφή με το έδαφος και το άνω άκρο υποστηριζόμενο στο ύψος της καρδιάς. Συνιστάται η χρήση πιστοποιημένων αυτόματων ταλαντωσιμετρικών πιεσόμετρων βραχίονα με κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδας. Λαμβάνονται τρεις διαδοχικές μετρήσεις ΑΠ με μεσοδιάστημα ενός λεπτού, με τον μέσο όρο των δύο τελευταίων να χρησιμοποιείται ως τιμή ΑΠ ιατρείου. Επιπλέον, κατά την αρχική εκτίμηση στο ιατρείο η ΑΠ χρειάζεται να μετρηθεί και στα δύο άνω άκρα.

Σε επαναλαμβανόμενη διαφορά στη συστολική ΑΠ άνω των 15-20 mmHg μεταξύ των άκρων συστήνεται η διερεύνηση αρτηριακής νόσου, συχνότερα αθηρωματικής αιτιολογίας[7,12].

Είναι πολύ σημαντικό τουλάχιστον στην πρώτη εκτίμηση να αξιολογηθεί η ΑΠ στην όρθια θέση. Η ορθοστατική υπόταση ορίζεται ως μείωση της ΑΠ κατά ≥20 mmHg (συστολική) και/ή ≥10 mmHg (διαστολική) εντός 1 ή/και 3 λεπτών από την έγερση, μετά από τουλάχιστον 5 λεπτά σε καθιστή ή ύπτια θέση. Η διάγνωση τίθεται στο ιατρείο, ενώ η 24ωρη καταγραφή μπορεί να προσφέρει συμπληρωματικές πληροφορίες. Ο επιπολασμός της εκτιμάται περίπου στο 10% των υπερτασικών ενηλίκων και μπορεί να φθάνει έως και το 50% σε υπερήλικες που διαμένουν σε κλειστές μονάδες φροντίδας. Η ορθοστατική υπόταση είναι συχνότερη παρουσία νευρολογικών νοσημάτων, όπως η νόσος Parkinson και η διαβητική νευροπάθεια[7,8]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τη συστηματική αναζήτηση της ορθοστατικής υπότασης σε όλα τα άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, ακόμη και απουσία συμπτωμάτων, με μέτρηση της ΑΠ 1 και 3 λεπτά μετά την έγερση από την καθιστή θέση ή την κατάκλιση σε όρθια θέση. Η αναγνώριση της ορθοστατικής υπότασης είναι κρίσιμη καθώς συχνά χρειάζεται να προσαρμοστούν οι θεραπευτικές αποφάσεις. Η σχέση ωστόσο αντιυπερτασικής αγωγής και εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης είναι πιο περίπλοκη από τη σχέση αιτίας-αποτελέσματος. Δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες δεν δείχνουν αύξηση του κινδύνου με εντατική ρύθμιση της ΑΠ, αντιθέτως, η καλύτερη ρύθμιση φαίνεται να αμβλύνει την εικόνα. Οι αμερικανικές οδηγίες AHA/ACC (2025) καταλήγουν πως η αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να αποκαλύψει την προδιάθεση για ορθοστατική υπόταση. Δεδομένου ότι η ορθοστατική υπόταση συνδέεται με πτώσεις εξ ιδίου ύψους, μείωση της λειτουργικής κατάστασης και δυσμενείς εκβάσεις χρειάζεται αυξημένη επαγρύπνηση από τον κλινικό ιατρό για την αναγνώρισή της[4,6,7,13].

Ενίοτε μπορεί να παρατηρηθεί και αύξηση της ΑΠ στην όρθια θέση, ένα φαινόμενο που αρχίζει να μελετάται σχετικά με την προγνωστική σημασία του. Η υπερβολική αύξηση της ΑΠ κατά την έγερση (exaggerated response to standing, ERTS) ορίζεται ως αύξηση στη συστολική ΑΠ ≥20 mmHg, ενώ ως ορθοστατική υπέρταση (orthostatic hypertension) ορίζεται η ERTS με συστολική ΑΠ ≥140 mmHg σε όρθια θέση. Ο επιπολασμός αυτών των φαινομένων αυξάνεται με την ηλικία, αν και οι διαφορές στους ορισμούς περιορίζουν τη συγκρισιμότητα των δεδομένων. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί, αλλά πιθανολογείται υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε συνδυασμό με αγγειακή δυσλειτουργία στο πλαίσιο αυξημένης αρτηριακής σκληρίας. Η ορθοστατική υπέρταση έχει συσχετιστεί με κλινικά σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα και αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα σε ορισμένους πληθυσμούς μεγάλης ηλικίας. Τα δεδομένα είναι ανομοιογενή και χρήζουν περαιτέρω έρευνας ενώ στην παρούσα φάση οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν αναγνωρίζουν σαφώς τη θέση της ορθοστατικής υπέρτασης στη διάγνωση και διαχείριση σε αντίθεση με την ορθοστατική υπόταση[6,14,15].

Λόγω της μεταβλητότητας της ΑΠ, οι αυξημένες τιμές στο ιατρείο χρειάζεται να επιβεβαιώνονται σε τουλάχιστον δύο επισκέψεις, με εξαίρεση περιπτώσεις υπέρτασης υψηλού βαθμού, επί υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ή παρουσίας βλάβης οργάνων-στόχων σχετιζόμενης με την υπέρταση[4,7]. Η σύσταση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική στους ασθενείς μεγάλης ηλικίας, οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ σε σύγκριση με τους νεότερους υπερτασικούς. Επιπλέον στην ίδια βάση, υπάρχει ισχυρή σύσταση η διάγνωση της υπέρτασης να επιβεβαιώνεται συμπληρωματικά με μετρήσεις εκτός ιατρείου. Οι μετρήσεις στο ιατρείο που πραγματοποιούνται απουσία του επαγγελματία υγείας (unattended) μπορούν να περιορίσουν, χωρίς ωστόσο να εξαλείψουν, το φαινόμενο της λευκής μπλούζας, το οποίο τείνει να εντείνεται με την ηλικία, και συνήθως αποδίδουν τιμές πλησιέστερες σε εκείνες της 24ωρης καταγραφής κατά τη διάρκεια της ημέρας[7].

Εκδηλώσεις της μεταβλητότητας της ΑΠ στα άτομα μεγάλης ηλικίας περιλαμβάνουν την απάντηση σε μεταβολές της θέσης του σώματος, κατά την άσκηση ή μεταγευματικά. Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία που συνοδεύει τη γήρανση συμβάλλει σε μεγαλύτερες διακυμάνσεις της ΑΠ, επηρεάζοντας αρνητικά τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς, όπως τη λειτουργία των ταση̈οϋποδοχέων[6].

Μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι

Η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι πραγματοποιείται από τον ίδιο τον ασθενή στο οικείο του περιβάλλον και περιλαμβάνει δύο μετρήσεις με μεσοδιάστημα ενός λεπτού, δύο φορές ημερησίως (πρωί και βράδυ) για διάστημα τουλάχιστον 3 και ιδανικά 7 ημερών, με απόρριψη των συχνά ασταθών μετρήσεων της

πρώτης ημέρας και υπολογισμό του μέσου όρου των υπολοίπων. Ο ασθενής χρειάζεται να εκπαιδευτεί σχετικά με τις συνθήκες της μέτρησης, οι οποίες είναι αντίστοιχες με εκείνες του ιατρείου. Οι κατ' οίκον μετρήσεις είναι ιδιαίτερα χρήσιμες πριν από τις επισκέψεις επανεκτίμησης ή κατά τη διερεύνηση πιθανής μεταβολής της προηγουμένως ελεγχόμενης ΑΠ[12].

Οι μετρήσεις στο σπίτι συμβάλλουν ουσιαστικά στη μακροχρόνια παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, βελτιώνουν τη συμμόρφωση μέσω της ενεργού συμμετοχής των ασθενών και είναι η μέθοδος που προτιμάται περισσότερο από τους ασθενείς. Έχουν επιπρόσθετη και ανεξάρτητη προγνωστική αξία στις μετρήσεις του ιατρείου ως προς τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τις βλάβες οργάνων-στόχων και επιτρέπουν την αναγνώριση των φαινοτύπων υπέρτασης. Ωστόσο, η εφαρμογή της μεθόδου αυτής περιορίζεται από τη χρήση μη πιστοποιημένων συσκευών ή λανθασμένης τεχνικής, πρόκληση άγχους λόγω συχνών μετρήσεων που ενδέχεται να συνοδεύονται από τροποποίηση της θεραπείας με πρωτοβουλία του ασθενούς, ενώ τυπικά δεν επιτρέπει την αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ ή της ορθοστατικής μεταβολής[4,7,8].

Οι περιορισμοί αυτοί είναι σημαντικοί στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, στα οποία η φυσιολογική πτώση της ΑΠ κατά τον ύπνο είναι υψηλής προγνωστικής αξίας και η ορθοστατική υπόταση έχει υψηλότερο επιπολασμό. Οι μετρήσεις στο σπίτι ενδέχεται να περιορίζονται από προβλήματα στην όραση ή την κινητικότητα, ενώ ακόμη η μειωμένη εξοικείωση με ψηφιακά εργαλεία εμποδίζει την ενσωμάτωση εργαλείων τηλεϊατρικής που μπορεί να προσφέρει νέες δυνατότητες στη μακροχρόνια ρύθμιση. Παρά τις προκλήσεις αυτές, φαίνεται πως οι μετρήσεις στο σπίτι κατέχουν σημαντική θέση στη διάγνωση και παρακολούθηση της υπέρτασης σε άτομα μεγάλης ηλικίας καθώς είναι μία εύκολα διαθέσιμη, κλινικά χρήσιμη και εφικτή μέθοδος αξιολόγησης ακόμα και επί παρουσίας ήπιας έως μέτριας βαρύτητας γνωστικής διαταραχής[7,8].

24ωρη καταγραφή ΑΠ

Αρκετοί από τους περιορισμούς στις ανωτέρω μετρήσεις μπορούν να παρακαμφθούν με την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ. Ενώ οι μετρήσεις στο ιατρείο και στο σπίτι αποτυπώνουν μία στατική εικόνα σε προκαθορισμένες συνθήκες, η 24ωρη καταγραφή παρέχει μια πιο ολοκληρωμένη εκτίμηση του προφίλ της ΑΠ, καταγράφοντας πολλαπλές μετρήσεις στη διάρκεια μίας τυπικής ημέρας κατά τις δραστηριότητες και τον ύπνο, σε διαφορετικές θέσεις και περιβάλλοντα. Πραγματοποιείται με πλήρως αυτοματοποιημένες φορητές συσκευές που μετρούν την ΑΠ σε προκαθορισμένα διαστήματα, συνήθως ανά 20 λεπτά, με μία διαγνωστική καταγραφή να απαιτεί τουλάχιστον 20 μετρήσεις κατά την ημέρα και 7 κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ένα 24ωρο[12].

Η 24ωρη καταγραφή, όπως και οι μετρήσεις στο σπίτι, υπερέχουν των μετρήσεων ιατρείου ως προς την επαναληψιμότητα, τη συσχέτιση με βλάβες οργάνων-στόχων και την πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και επιτρέπουν την ανίχνευση των φαινοτύπων υπέρτασης. Ειδικά πλεονεκτήματα της 24ωρης καταγραφής είναι η αξιολόγηση παραμέτρων όπως η νυχτερινή πτώση της πίεσης, η πρωινή αιχμή και η 24ωρη μεταβλητότητα που έχουν διακριτή προγνωστική αξία. Επιπλέον, η 24ωρη καταγραφή συμβάλλει στην επιβεβαίωση της ανθεκτικής υπέρτασης και της ορθοστατικής απάντησης[7,12].

Παρά τα πλεονεκτήματά της, η εφαρμογή της περιορίζεται από το κόστος, τη μειωμένη διαθεσιμότητα στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, την ενδεχόμενη διαταραχή του ύπνου και τη δυσκολία αποδοχής των ασθενών για επαναλαμβανόμενη χρήση. Στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας είναι ιδιαίτερα χρήσιμη καθώς επιτρέπει την καταγραφή υποτασικών επεισοδίων, ειδικά στο πλαίσιο πολυφαρμακίας ή ορθοστατικής ή μεταγευματικής υπότασης. Παράλληλα, παρέχει αντικειμενική αξιολόγηση σε περιπτώσεις όπου οι κατ' οίκον μετρήσεις είναι αναξιόπιστες[6,7,12].

Φαινότυποι υπέρτασης

Οι διακριτοί φαινότυποι υπέρτασης αναδεικνύονται με την παράλληλη αξιολόγηση της ΑΠ με τις διαφορετικές μεθόδους μέτρησης. Στις περιπτώσεις που τα επίπεδα της ΑΠ συμφωνούν διαγνωστικά εντός και εκτός ιατρείου οι φαινότυποι περιλαμβάνουν τη φυσιολογική ΑΠ ή την εμμένουσα υπέρταση, ενώ όταν διαφέρουν, περιγράφονται η υπέρταση λευκής μπλούζας (white-coat hypertension), όπου οι τιμές στο ιατρείο είναι αυξημένες ενώ οι εκτός ιατρείου φυσιολογικές, και η συγκαλυμμένη υπέρταση (masked hypertension), όπου παρατηρείται το αντίθετο πρότυπο. Μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία, οι αντίστοιχοι όροι είναι το φαινόμενο λευκής μπλούζας (white-coat effect) και η συγκαλυμμένη μη ελεγχόμενη υπέρταση (masked

uncontrolled hypertension). Οι φαινότυποι αυτοί χαρακτηρίζονται από περιορισμένη επαναληψιμότητα και απαιτούν επιβεβαίωση με επαναλαμβανόμενες αξιολογήσεις με όλες τις μεθόδους[7].

Με την πρόοδο της ηλικίας, η υπέρταση λευκής μπλούζας εμφανίζεται συχνότερα και με μεγαλύτερη ένταση, ενώ η συγκαλυμμένη υπέρταση είναι πιθανότατα λιγότερο συχνή. Ο επιπολασμός της υπέρτασης λευκής μπλούζας σε άτομα άνω των 65 και 80 ετών κυμαίνεται από περίπου 20% έως και 50%, αντίστοιχα, ενώ της συγκαλυμμένης υπέρτασης εκτιμάται 10%-13%[16,17]. Μεταξύ αυτών που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή, η συγκαλυμμένη μη ελεγχόμενη υπέρταση αναφέρεται σε ποσοστό περίπου 12% και ο φαινότυπος λευκής μπλούζας σε περίπου 19% στις ηλικίες 60-90[18].

Η προγνωστική σημασία των φαινοτύπων υπέρτασης δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως και φαίνεται να διαφοροποιείται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των επιμέρους πληθυσμών. Συνολικά, σε σύγκριση με τη φυσιολογική ΑΠ, ο φαινότυπος λευκής μπλούζας δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ή θνητότητα σε άτομα με χαμηλό-μέσο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ωστόσο δεν ισχύει το ίδιο όταν ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι υψηλός ή πολύ υψηλός. Αντίθετα, η συγκαλυμμένη υπέρταση και η συγκαλυμμένη μη ελεγχόμενη υπέρταση σχετίζονται με σημαντικά αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, σχεδόν ισοδύναμο με εκείνον της εμμένουσας υπέρτασης[4,7].

Πληροφορίες για την προγνωστική σημασία ειδικά στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας παρέχουν λίγες μελέτες. Η μελέτη Ohasama στην Ιαπωνία έδειξε ότι, μεταξύ των 851 συμμετεχόντων με μέση ηλικία 66,3 έτη, τόσο η υπέρταση λευκής μπλούζας όσο και η συγκαλυμμένη υπέρταση σχετίζονται με παρουσία βλάβης οργάνων-στόχων. Το πάχος έσω-μέσου καρωτιδικού χιτώνα αυξανόταν γραμμικά διαδοχικά από τη φυσιολογική ΑΠ, την υπέρταση λευκής μπλούζας, τη συγκαλυμμένη υπέρταση και την εμμένουσα υπέρταση, στην οποία είχε τη μέγιστη τιμή του, ανεξάρτητα από τη λήψης αγωγής. Σε άτομα που δεν λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή, δεδομένα από τη βάση IDACO (International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome) έδειξαν ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σε άτομα με υπέρταση λευκής μπλούζας ήταν αυξημένος μόνο σε εκείνους άνω των 60 ετών με συννοσηρότητες ή άλλους παράγοντες κινδύνου, κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 10,6 ετών. Αντίστοιχα, σε ασθενείς υπό θεραπεία ηλικίας άνω των 60 ετών, η παρουσία συγκαλυμμένης μη ελεγχόμενης υπέρτασης συσχετίστηκε με περίπου 60% αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με εκείνους που είχαν φυσιολογικές τιμές ΑΠ σε βάθος 9ετίας, σε αντίθεση με το φαινόμενο λευκής μπλούζας, το οποίο δεν εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο[18-20].

Σχέση μετρήσεων ΑΠ εντός και εκτός ιατρείου

Όπως προκύπτει από την ύπαρξη φαινοτύπων υπέρτασης, οι μέσες τιμές ΑΠ που προκύπτουν από μετρήσεις στο ιατρείο, στο σπίτι και με 24ωρη καταγραφή συσχετίζονται μεταξύ τους διαγνωστικά σε περιορισμένο βαθμό σε ατομικό επίπεδο. Σε επίπεδο πληθυσμού, η σχέση των τιμών μεταξύ των διαφορετικών μεθόδων φαίνεται πως επηρεάζεται από το μέγεθος της τιμής της ΑΠ και την ηλικία.

Στη νεαρή ηλικία, οι μέσες τιμές της 24ωρης καταγραφής κατά τη διάρκεια της ημέρας υπερβαίνουν εκείνες που προκύπτουν από τις μετρήσεις στο σπίτι και στο ιατρείο, ενώ με την πρόοδο της ηλικίας τείνουν να συγκλίνουν, ώστε στην ενήλικη ζωή οι μετρήσεις ιατρείου να καθίστανται υψηλότερες από τις εκτός ιατρείου, ενώ οι δύο εκτός ιατρείου μέθοδοι εμφανίζουν παρόμοιες τιμές. Μετά την ηλικία των 60 ετών, οι μετρήσεις στο σπίτι και η 24ωρη καταγραφή διαχωρίζονται εκ νέου, αλλά η σχέση εμφανίζει αναστροφή με τις μετρήσεις στο σπίτι να είναι κατά μέσο όρο υψηλότερες από τις αντίστοιχες της ημέρας στην 24ωρη καταγραφή. Αντίστοιχα, ενώ είναι γνωστό ότι η ΑΠ αυξάνεται με την ηλικία, η αύξηση είναι ποσοτικά μεγαλύτερη στις μετρήσεις ιατρείου σε σύγκριση με εκείνη στην 24ωρη καταγραφή. Εκτιμάται πως η διαφορά μεταξύ μετρήσεων ιατρείου και 24ωρης καταγραφής τις ώρες της ημέρας αυξάνεται κατά περίπου 3,8 mmHg ανά δεκαετία[17,19,21,22].

Στους ενήλικες, οι τιμές ΑΠ στο ιατρείο είναι συστηματικά υψηλότερες από τις εκτός ιατρείου μετρήσεις, με το μέγεθος της διαφοράς να εξαρτάται από την τιμή της ΑΠ. Φαίνεται πως η διαφορά αυτή είναι μεγαλύτερη όσο υψηλότερες είναι οι τιμές στο ιατρείο. Τιμές ΑΠ στο ιατρείο 140/90 mmHg αντιστοιχούν κατά προσέγγιση σε τιμές 135/85 mmHg στις μετρήσεις στο σπίτι ή στην 24ωρη καταγραφή κατά τη διάρκεια της ημέρας και σε 130/80 mmHg στη μέση τιμή του 24ώρου. Αντίστοιχα, τιμές ιατρείου 130/80 mmHg αντιστοιχούν σε παρόμοιες τιμές στις μετρήσεις στο σπίτι και ημερήσια κατα-

γραφή και σε περίπου 125/75 mmHg στη μέση 24ωρη ΑΠ. Στους ασθενείς υπό θεραπεία, υπάρχουν ελλιπή δεδομένα για τους στόχους της ΑΠ στις διαφορετικές μεθόδους, ωστόσο, τιμές στο ιατρείο <130/80 mmHg αντιστοιχούν συνήθως σε παρόμοιες ή λίγο χαμηλότερες εκτός ιατρείου[4,23].

Προκλήσεις στη μέτρηση της ΑΠ

Οι πιστοποιημένες αυτόματες ταλαντωσιμετρικές συσκευές με περιχειρίδα αποτελούν το πρότυπο για την εκτίμηση της ΑΠ τόσο στο ιατρείο όσο και εκτός, ωστόσο περιορίζονται από ορισμένους παράγοντες.

Στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), η μέτρηση της ΑΠ καθίσταται πιο απαιτητική λόγω της αυξημένης μεταβλητότητας μεταξύ διαδοχικών καρδιακών παλμών. Σε ασθενείς με ΚΜ, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη λήψη τουλάχιστον τριών διαδοχικών μετρήσεων στο ιατρείο με την ακροαστική μέθοδο. Ωστόσο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και αυτόματες ταλαντωσιμετρικές συσκευές, οι οποίες εκτιμούν με ικανοποιητική ακρίβεια τη συστολική ΑΠ (κατά +1-3 mmHg) και τείνουν να υπερεκτιμούν ελαφρώς τη διαστολική (κατά +2-7 mmHg), χωρίς όμως να μειώνεται η προγνωστική τους αξία ως προς τα καρδιαγγειακά συμβάματα[24].

Η 24ωρη καταγραφή εμφανίζει παρόμοιο ποσοστό σφαλμάτων σε άτομα με και χωρίς ΚΜ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της ΑΠ στους ασθενείς αυτούς. Ορισμένες συσκευές ενσωματώνουν αλγορίθμους ανίχνευσης ΚΜ, επιτρέποντας ευκαιριακό προσυμπτωματικό έλεγχο. Αν και η οριστική διάγνωση βασίζεται σε ηλεκτροκαρδιογραφική τεκμηρίωση, η ενσωμάτωση τέτοιων αλγορίθμων στη ρουτίνα παρακολούθησης της ΑΠ αποτελεί χρήσιμο εργαλείο διαλογής, ιδιαίτερα στους ασθενείς μεγάλης ηλικίας που πάσχουν συχνότερα από την αρρυθμία αυτή. Ο επιπολασμός της ΚΜ αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία, επηρεάζοντας περίπου το 9% των ατόμων άνω των 65 ετών και έως το 17% εκείνων άνω των 80 ετών, ενώ η υπέρταση αποτελεί τον συχνότερο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνισή της[7, 25,26].

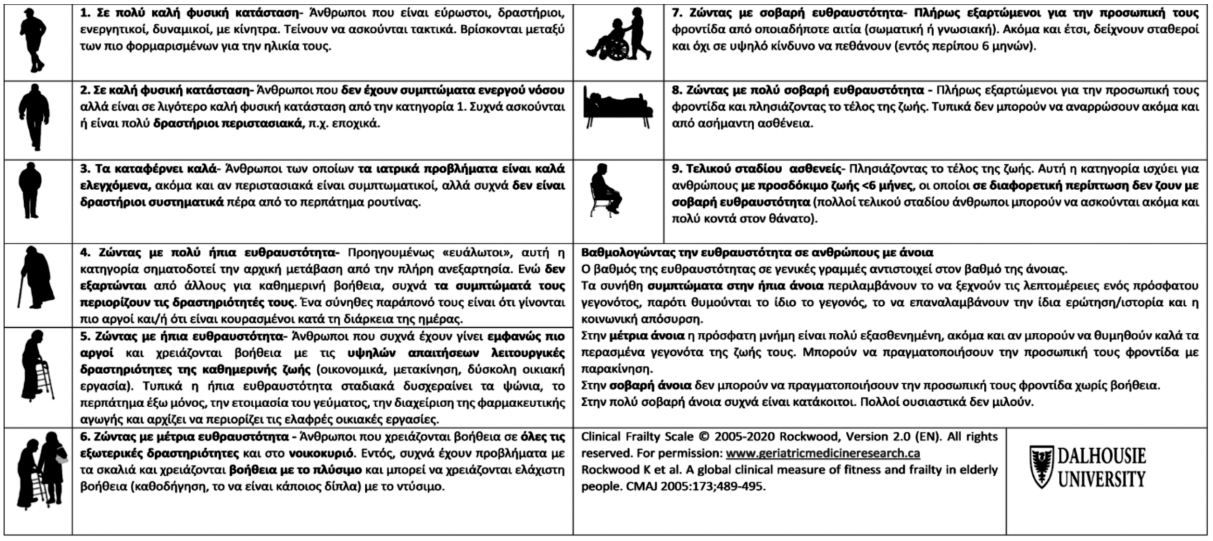
Παράλληλα, και οι τρεις προτεινόμενες μέθοδοι βασίζονται στην εκτίμηση της ΑΠ μετά από πλήρωση με αέρα της περιχειρίδας που τίθεται στον βραχίονα ο οποίος παραμένει ακίνητος κατά τη μέτρηση. Έτσι, παρέχουν μετρήσεις υπό στατικές συνθήκες και έχουν ένα ανώτατο όριο στην αποτύπωση της φυσιολογικής μεταβλητότητας της ΑΠ κατά την καθημερινή δραστηριότητα. Η πλήρωση της περιχειρίδας κατά τη μέτρηση μπορεί να προκαλέσει δυσφορία ή άγχος, επηρεάζοντας δυνητικά τις καταγραφές, ενώ σφάλματα που σχετίζονται με ακατάλληλο μέγεθος, σχήμα ή τοποθέτηση της περιχειρίδας είναι συχνά. Οι περιορισμοί αυτοί αποκτούν ιδιαίτερη σημασία στα άτομα μεγάλης ηλικίας, όπου η σαρκοπενία, τα ασυμπίεστα αγγεία σε έδαφος αρτηριακής σκληρίας ή ο τρόμος ενδέχεται να μειώσουν την ακρίβεια των μετρήσεων[7,12].

Νεότερες τεχνολογίες εκτίμησης της ΑΠ που δεν απαιτούν περιχειρίδα και είναι συχνά ενσωματωμένες σε «έξυπνα» ρολόγια και κινητά τηλέφωνα, έχουν την προοπτική να προσφέρουν συνεχή και μη παρεμβατική καταγραφή. Ωστόσο, προς το παρόν δεν συνιστώνται από τις κατευθυντήριες οδηγίες για κλινική χρήση κυρίως λόγω της απουσίας αποδεκτών πρωτοκόλλων πιστοποίησης. Ακόμη, ο μεγάλος όγκος δεδομένων που παράγεται παραμένει αδιευκρίνιστος ως προς την κλινική του σημασία. Μέχρι τη δημοσίευση περαιτέρω δεδομένων, η εφαρμογή τους γίνεται κυρίως σε ερευνητικό επίπεδο[27].

ΕΥΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες (Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης ESH και Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία ESC) δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στην εκτίμηση της λειτουργικότητας και της ευθραυστότητας ως κριτήριο προσαρμογής της θεραπευτικής στρατηγικής.

Η ευθραυστότητα ή ευπάθεια είναι μία από τις αρνητικές εκδηλώσεις της γήρανσης. Σύμφωνα με κοινή τοποθέτηση αμερικανικών και ευρωπαϊκών επιστημονικών εταιρειών, η ευθραυστότητα είναι «ένα ιατρικό σύνδρομο πολλαπλής αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη μυϊκή ισχύ, αντοχή και συνολική λειτουργικότητα, οδηγώντας σε αυξημένη ευπάθεια που οδηγεί σε εξάρτηση και/ή θάνατο». Τα άτομα αυτά είναι περισσότερο ευάλωτα στην επίδραση παραγόντων που διαταράσσουν την ομοιόσταση του οργανισμού και ανακάμπτουν δύσκολα από κάθε τέτοιο συμβάν. Η ευθραυστότητα προκύπτει από τη σωρευτική έκπτωση πολλαπλών ρυθμιστικών και φυσιολογικών συστημάτων κατά τη διάρκεια της ζωής και χαρακτηρίζεται από μειωμένες εφεδρείες. Στην κλινική πράξη, όλα τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας εμφανίζουν κάποιο βαθμό ευθραυστότητας και λειτουργικής έκπτωσης σε σύ-



Σχήμα 1. *Κλινική Κλίμακα Ευπάθειας (Clinical Frailty Scale – CFS). Αναπαραγωγή από ([28]).*

γκριση με νεότερα άτομα. Αν και ο βαθμός μπορεί να ποικίλλει πολύ μεταξύ συνομηλίκων, υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με την αύξηση της ηλικίας. Προτείνονται συγκεκριμένα πιστοποιημένα εργαλεία για την αξιολόγηση του βαθμού αυτού στην κλινική πράξη, τα οποία συνδυάζουν απλότητα, συντομία στην εκτέλεση και κοινή ερμηνεία, ενώ προϋποθέτουν μία σύντομη εκπαίδευση προ της εφαρμογής τους[6-9].

Η Κλινική Κλίμακα Ευπάθειας (Clinical Frailty Scale, CFS) αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο και πιστοποιημένο εργαλείο, το οποίο ποσοτικοποιεί την ευπάθεια των ατόμων μεγάλης ηλικίας σε μια οπτική κλίμακα 9 βαθμίδων, από το 1 (πολύ καλή φυσική κατάσταση) έως το 9 (τελικού σταδίου ασθενείς) και είναι το εργαλείο που προτείνουν και οι δύο ευρωπαϊκές οδηγίες (**Σχήμα 1**). Η περιοδική επανεκτίμηση, για παράδειγμα σε ετήσια βάση, επιτρέπει την παρακολούθηση των μεταβολών και τη βελτιστοποίηση της εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης. Έχει επίσης πιστοποιηθεί ελληνική εκδοχή της κλίμακας για άτομα ηλικίας ≥65 ετών που εξετάστηκαν σε τμήμα επειγόντων περιστατικών[6-8,28].

Η αυτονομία, ως αντίστροφη της εξάρτησης, αναφέρεται στην ικανότητα του ατόμου να εκτελεί ανεξάρτητα βασικές δραστηριότητες καθημερινής ζωής. Η εκτίμησή της μπορεί να πραγματοποιηθεί με τον δείκτη Katz (Katz Index of Activities of Daily Living, ADL), ο οποίος αξιολογεί έξι βασικές λειτουργίες ατομικής φροντίδας: μπάνιο, ένδυση, χρήση τουαλέτας, μετακίνηση, σίτιση και απουσία ακράτειας. Η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 0 (πλήρης εξάρτηση) έως 6 (πλήρης ανεξαρτησία)[6-8].

Συμπληρωματικά, η μυϊκή ισχύς και η κινητικότητα χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της σαρκοπενίας και του κινδύνου πτώσεων μέσω δοκιμασιών όπως η δυναμομέτρηση χειρός και η συνδυαστική δοκιμασία Short Physical Performance Battery (SPPB). Η γνωστική λειτουργία εκτιμάται συχνά με τη δοκιμασία Mini-Mental State Examination (MMSE), η οποία αξιολογεί τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες του προσανατολισμού, της προσοχής, της μνήμης και γλωσσικές και οπτικοχωρικές ικανότητες. Βαθμολογείται από 0 έως 30, με τιμές άνω του 24 να θεωρούνται συμβατές με φυσιολογική γνωστική λειτουργία. Η κατάθλιψη και η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογούνται με εργαλεία όπως η σύντομη Γηριατρική Κλίμακα Κατάθλιψης και το ερωτηματολόγιο EQ-5D-3L, αντίστοιχα[6-8].

Η ολοκληρωμένη εκτίμηση της λειτουργικότητας στους ηλικιωμένους παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την εξατομίκευση της θεραπείας και την επίτευξη της δύσκολης ισορροπίας μεταξύ οφέλους και κινδύνου. Ωστόσο, στην καθημερινή κλινική πράξη συχνά δεν είναι εφικτή η πλήρης εφαρμογή όλων των εργαλείων. Στο πλαίσιο της διαχείρισης της υπέρτασης, η εκτίμηση της αυτονομίας και της γνωστικής λειτουργίας θεωρείται απαραίτητη κατά ελάχιστο. Με βάση αυτά, μπορούν να διακριθούν τρία βασικά κλινικά προφίλ: (1) ασθενείς με διατηρημένη λειτουργικότητα, (2) ασθενείς με μερική

λειτουργική έκπτωση αλλά διατηρημένη αυτονομία και (3) ασθενείς με σοβαρή λειτουργική έκπτωση και απώλεια αυτονομίας[6-8].

Οι κύριες κατηγορίες λειτουργικότητας περιλαμβάνουν:

Διατηρημένη λειτουργικότητα

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει ηλικιωμένα άτομα σε καλή φυσική κατάσταση, τα οποία είναι ανεξάρτητα στις βασικές δραστηριότητες καθημερινής ζωής (βαθμολογία ADL 5-6), δεν παρουσιάζουν κλινικά σημαντική γνωστική έκπτωση (MMSE ≥20/30) και διατηρούν ικανότητα για συνήθεις δραστηριότητες βάδισης. Αντιστοιχούν στις κατηγορίες 1-3 της Κλίμακας CFS. Οι συννοσηρότητες, εφόσον υπάρχουν, είναι συνήθως υπό ρύθμιση. Στους ασθενείς αυτούς, οι θεραπευτικοί στόχοι μπορούν σε μεγάλο βαθμό να ακολουθούν τις συστάσεις για νεότερους ενήλικες, με ταυτόχρονη προσεκτική παρακολούθηση της ανοχής στη θεραπεία[6-8].

Μερική λειτουργική έκπτωση με διατηρημένη αυτονομία

Οι ασθενείς αυτής της ενδιάμεσης κατηγορίας εμφανίζουν μετρίου βαθμού μείωση της λειτουργικής ικανότητας, συνήθως με εξάρτηση στις σύνθετες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, αλλά διατηρούν την ανεξαρτησία τους στις βασικές δραστηριότητες αυτοφροντίδας παρά την επιβράδυνση στην εκτέλεσή τους. Αντιστοιχούν στις κατηγορίες 4-5 της κλίμακας CFS. Συνήθως συνυπάρχουν μία ή περισσότερες συννοσηρότητες, καθώς και ήπια έως μέτρια γνωστική έκπτωση. Σε αυτή την ομάδα συνιστάται η διενέργεια ολοκληρωμένης γηριατρικής εκτίμησης (Comprehensive Geriatric Assessment), προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο βαθμός ευθραυστότητας, το φορτίο συννοσηροτήτων και το επίπεδο αυτονομίας, υποστηρίζοντας τη θεραπευτική εξατομίκευση. Ανάλογα με το αποτέλεσμα της ενδελεχούς αξιολόγησης, οι ασθενείς αυτοί μπορούν να αντιμετωπιστούν είτε παρόμοια με εκείνους με διατηρημένη λειτουργικότητα, είτε πιο κοντά στην ομάδα αυξημένης ευθραυστότητας[6-8].

Σημαντική λειτουργική έκπτωση και απώλεια αυτονομίας / Περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει ασθενείς με εξάρτηση στις βασικές δραστηριότητες καθημερινής ζωής, σοβαρή γνωστική έκπτωση (MMSE ≤10/30), πολλαπλά γηριατρικά σύνδρομα ή σημαντικό φορτίο συννοσηροτήτων. Πολλοί είναι ηλικίας ≥85 ετών, διαμένοντες σε κλειστές μονάδες φροντίδας, με περιορισμένη κινητικότητα ή κατακεκλιμένοι και αντιστοιχούν στις κατηγορίες 6-9 της CFS. Στους ασθενείς αυτούς, οι θεραπευτικοί στόχοι για την υπέρταση πρέπει να εξατομικεύονται σε μεγάλο βαθμό, δίνοντας προτεραιότητα στην ανακούφιση συμπτωμάτων και τη διατήρηση της ποιότητας ζωής, παρά στην αυστηρή ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου. Ο κίνδυνος ιατρογενών επιπλοκών είναι αυξημένος και οι ανταγωνιστικοί κίνδυνοι ενδέχεται να υπερτερούν. Είναι η ομάδα στην οποία εξετάζεται η μείωση ή διακοπή της αντιυπερτασικής αγωγής, με στενή παρακολούθηση κάθε αλλαγής στη θεραπεία[6-8].

Πρέπει να σημειωθεί ότι εφόσον αναγνωριστεί η παρουσία της ευθραυστότητας, είναι σκόπιμο να αναζητούνται και να αντιμετωπίζονται αναστρέψιμοι παράγοντες που ενδεχομένως θα επιτρέψουν την αλλαγή της λειτουργικής ομάδας και της έκβασης. Παραδείγματα αναστρέψιμων αιτιών είναι η μειωμένη κινητικότητα επί ορθοπαιδικών ή νευρολογικών παθήσεων που επιδέχονται αντιμετώπιση και η έκπτωση νοητικών λειτουργιών σε έδαφος μεταβολικών παραγόντων[6].

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στο πλαίσιο εκτίμησης του οφέλους από τη θεραπεία, χρειάζεται να εκτιμηθεί ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα στο μέλλον. Τα άτομα που έχουν εγκατεστημένη αθηροσκληρυντική νόσο έχουν ήδη πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ μεταξύ των ατόμων που δεν έχουν γνωστή νόσο χρησιμοποιούνται μοντέλα που εκτιμούν τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι ευρωπαϊκές οδηγίες προτείνουν το μοντέλο SCORE2-OP στους άνω των 70 ετών που έχει προκύψει και επαληθευτεί σε ευρωπαϊκές κοόρτες. Συνεκτιμώντας το φύλο, την ηλικία, το ενεργό κάπνισμα, την τιμή της συστολικής ΑΠ, την ολική και την HDL χοληστερόλη καθώς και μία από τις διαβαθμίσεις κινδύνου για την περιοχή (χώρα), υπολογίζεται η πιθανότητα καρδιαγγειακής θνητότητας, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου την επόμενη 10ετία[29].

Οι αμερικανικές οδηγίες αντίστοιχα προτείνουν το μοντέλο PREVENT που εκτιμά τον 10ετή και τον 30ετή κίνδυνο στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης έως την ηλικία των 79 ετών. Αν και το μοντέλο PREVENT συνεκτιμά επιπλέον μεταβλητές όπως η λήψη φαρμακευτικής αγωγής, φαινόμενο

συχνό σε αυτή την ηλικία, περιορίζεται από το γεγονός ότι έχει επαληθευτεί μόνο σε πληθυσμό των ΗΠΑ και έχει μειωμένη διαγνωστική αξία στους άνω των 80 ετών[4]. Να σημειωθεί ότι ο γηριατρικός πληθυσμός εμφανίζει ομοιογενώς υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, σε αντίθεση με την ετερογένεια στη λειτουργική κατάσταση, γεγονός που καθιστά επιτακτική την εξατομίκευση.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν στην εξατομικευμένη αντιμετώπιση της υπέρτασης στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (**Πίνακας 1**). Ωστόσο, δεν προτείνεται συστηματικά ένα κοινό χρονολογικό όριο πέρα από το οποίο χρειάζεται να προσαρμοστεί η διαχείριση συγκριτικά με εκείνη που ακολουθείται στους νεότερους υπερτασικούς ασθενείς. Ενώ το κατώφλι των 65 ετών ήταν εκείνο που χρησιμοποιήθηκε στις πρώτες παρεμβατικές μελέτες τις δεκαετίες του 1980-90, οι κοινωνικές και κλινικές αλλαγές των τελευταίων ετών το έχουν μετατοπίσει στα 80 ή 85 έτη. Μετά την ηλικία αυτή, η πιθανότητα λειτουργικής έκπτωσης και παρουσίας συννοσηροτήτων που περιορίζουν το προσδόκιμο είναι υψηλή. Εκτός του ηλικιακού ορίου, οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες διαφοροποιούνται και ως προς τα προτεινόμενα όρια έναρξης και τους στόχους και ενίοτε οι συστάσεις είναι γενικές. Αν και αυτά μπορεί να προκαλούν σύγχυση στον κλινικό ιατρό, στην πραγματικότητα αντανακλούν τη δυσκολία λήψης οριζόντιων αποφάσεων σε μία τόσο ετερογενή ομάδα. Η συστηματική αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης υποστηρίζει τη λήψη ορθών αποφάσεων σταθμίζοντας το όφελος και τον κίνδυνο και επανακατηγοριοποιεί τους ασθενείς με βάση τη βιολογική και όχι απαραίτητα τη χρονολογική ηλικία[4,7,8].

ΑΠ για έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας

Οι οδηγίες από την ESH που εκδόθηκαν το 2023 διαχωρίζουν άτομα ηλικίας 65-79 ετών και άνω των 80 ετών. Στην πρώτη ομάδα συστήνεται η έναρξη

Πίνακας 1. Κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση σε άτομα μεγάλης ηλικίας.

	ESH (2023)	ESC (2024)	AHA/ACC (2025)
ΑΠ για έναρξη θεραπείας (Ηλικία 65-79 ετών)	≥140 mmHg	≥140/90 mmHg (ή >130/80 σε υψηλό κίνδυνο)	≥140/90 mmHg (ή >130/80 σε υψηλό κίνδυνο)
ΑΠ για έναρξη θεραπείας (Ηλικία ≥80-85)	≥160 mmHg (συνήθως), 140-160 (αν κρίνεται ασφαλές)	≥140/90 mmHg (για ≥85 ετών & ευθραυστότητα)	≥130/80 mmHg (βάσει κλινικής κρίσης)
ΑΠ στόχος (Γενικός)	<140/80 mmHg (αρχικός), <130/80 (αν είναι ανεκτό)	<130/80 mmHg (καθολικός στόχος)	<130/80 mmHg (καθολικός στόχος)
ΑΠ στόχος για ηλικιωμένους/ευπαθείς	140-150 mmHg και εξατομίκευση	Κατά προτίμηση <140 mmHg & μείωση έως το ανεκτό επίπεδο βάσει ευπάθειας	Εξατομίκευση (όχι συγκεκριμένη σύσταση)
Προτιμώμενη φαρμακευτική θεραπεία	Μονοθεραπεία σε ευάλωτους Περισσότερα δεδομένα για CCB & διουρητικά σε μεμονωμένη συστολική υπέρταση	Μονοθεραπεία σε ≥85 ετών, ευπαθείς, μειωμένο προσδόκιμο Έναρξη με CCB μακράς δράσης, προσθήκη άλλων ομάδων για ρύθμιση	Μονοθεραπεία σε ευπαθείς Συνδυασμός αν ΑΠ ≥20/10 mmHg από στόχο και διατηρημένη λειτουργικότητα
Φάρμακα προς αποφυγή / περιορισμό	β-αναστολείς (όχι 1η γραμμή, εκτός ειδικών ενδείξεων)	β-αναστολείς σε μεμονωμένη συστολική, α-αποκλειστές & αγγειοδιασταλτικά	–
Πιθανή μείωση ή διακοπή θεραπείας	Επί συστολικής ≤120 mmHg ή συμπτωματικής ορθοστατικής υπότασης	Επί προοδευτικής μείωσης συστολικής ΑΠ	–
Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής	Προσαρμοσμένες (αποφυγή σκόπιμης απώλειας βάρους/ κατανάλωσης αλατιού)	–	–

ESH (European Society of Hypertension): Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης, ESC (European Society of Cardiology): Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, AHA (American Heart Association): Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, ACC (American College of Cardiology): Αμερικανικό Κολέγιο Καρδιολογίας, CCB (Calcium Channel Blockers): αποκλειστές διαύλων ασβεστίου

φαρμακευτικής αγωγής όταν η συστολική ΑΠ είναι ≥140 mmHg, ανεξάρτητα από τη διαστολική ΑΠ, ενώ στους άνω των 80 ετών, η θεραπεία ξεκινά συνήθως όταν η συστολική ΑΠ υπερβεί τα 160 mmHg (IB), αλλά μπορεί να ξεκινήσει και μεταξύ 140-160 αν κρίνεται ωφέλιμη και ασφαλής (IIC)[7].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC του 2024 προτείνουν την έναρξη θεραπείας σε τιμές άνω των 140/90 mmHg (ή 130/80 mmHg σε άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο) ως γενικά όρια. Διαχωρίζουν τους ≥85 ετών θέτοντας ως όριο τα 140/90 mmHg για την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. Υπό το ίδιο συντηρητικότερο όριο εμπίπτουν ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ευθραυστότητα (κλίμακα CFS 6-9), με περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης (<3 έτη) ή παρουσία συμπτωματικής ορθοστατικής υπότασης πριν από την έναρξη θεραπείας (IIa, B)[8].

Οι οδηγίες του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (ACC/AHA) του 2025 προτείνουν την έναρξη θεραπείας σε τιμές ΑΠ ≥140/90 mmHg (ή ≥130/80 mmHg σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο), χωρίς να τίθενται ηλικιακά όρια. Για άτομα ≥80 ετών, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει σε ΑΠ ≥130/80 mmHg βάσει της κλινικής κρίσης και της επιθυμίας του ασθενούς. Για τους ασθενείς με σημαντική ευθραυστότητα ή με μειωμένο προσδόκιμο, δε γίνεται συγκεκριμένη σύσταση και δίνεται έμφαση στην εξατομικευμένη και από κοινού απόφαση με τον ασθενή[4].

Στους άνω των 80 ετών, μόνο μία τυχαιοποιημένη μελέτη εξέτασε το όφελος της αντιυπερτασικής θεραπείας ως προς τις εκβάσεις. Η μελέτη HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) το 2008 συμπεριέλαβε 3.845 ασθενείς ηλικίας ≥80 ετών (μέση ηλικία 83,6 έτη) με συστολική ΑΠ ≥160 mmHg, με ή χωρίς ταυτόχρονη αύξηση της διαστολικής. Η χορήγηση ινδαπαμίδης (με ή χωρίς την προσθήκη περινδοπρίλης) με στόχο ΑΠ ≤150/80 mmHg, επέφερε μέση μείωση της ΑΠ κατά 15,0/6,1 mmHg. Σε διάμεσο διάστημα δύο ετών παρακολούθησης, τα θανατηφόρα εγκεφαλικά επεισόδια μειώθηκαν κατά 39%, η συνολική θνησιμότητα κατά 21% και η εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας κατά 64%. Στην ομάδα παρέμβασης αναφέρθηκαν λιγότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από σχετικά υγιή άτομα που διαβιούσαν στην κοινότητα, γεγονός που περιορίζει τη γενίκευση των συμπερασμάτων σε πιο ευπαθείς πληθυσμούς[30].

Επιλογή φαρμακευτικής θεραπείας

Οι οδηγίες ESH προκρίνουν την έναρξη με μονοθεραπεία σε χαμηλές δόσεις στους πιο ευάλωτους ασθενείς, ενώ η έναρξη με συνδυαστική θεραπεία μπορεί να επιλεγεί μόνο σε ασθενείς με καλή λειτουργική κατάσταση και υψηλά επίπεδα ΑΠ. Δε προκρίνεται κάποια ομάδα αντιυπερτασικών φαρμάκων λόγω απουσίας δεδομένων υπέρ ή κατά κάποιας από τις βασικές ομάδες ως προς το όφελος. Οι β-αναστολείς σχετίζονται συχνότερα με ανεπιθύμητες ενέργειες στην προχωρημένη ηλικία, όπως κόπωση, διαταραχές ύπνου και διάθεσης, οι οποίες επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής. Οι β-αναστολείς, συνεπώς, δεν συνιστώνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής, εκτός αν υπάρχει συγκεκριμένη ένδειξη για τη χρήση τους. Στη μεμονωμένη συστολική υπέρταση, οι ανταγωνιστές ασβεστίου και τα θειαζιδικά / θειαζιδικού τύπου διουρητικά έχουν χρησιμοποιηθεί στις μελέτες που αφορούσαν αποκλειστικά αυτές τις ηλικίες, αντιθέτως, οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης ήταν λιγότερο αποτελεσματικοί. Κατά συνέπεια, στη μεμονωμένη συστολική υπέρταση προτιμώνται επί παρουσίας άλλων ενδείξεων, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος, η χρόνια νεφρική νόσος, το μεταβολικό σύνδρομο και ο σακχαρώδης διαβήτης[7].

Στους άνω των 85 ετών και στους ιδιαίτερα ευάλωτους ασθενείς, η ESC προτείνει την έναρξη με μονοθεραπεία στους περισσότερους ασθενείς με ανταγωνιστές ασβεστίου μακράς δράσης και τη διαδοχική προσθήκη φαρμάκων από άλλες ομάδες επί μη ρύθμισης. Ακολουθούν οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης και τα θειαζιδικά / θειαζιδικού τύπου διουρητικά σε χαμηλή δόση εκτός και αν υπάρχει συγκεκριμένη αντένδειξη. Οι β-αποκλειστές αποφεύγονται στη μεμονωμένη συστολική υπέρταση λόγω αιμοδυναμικής επιβάρυνσης, ενώ οι α-αποκλειστές και τα αγγειοδιασταλτικά δεν προτιμώνται καθώς συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ορθοστατικής υπότασης[8].

Στόχοι ΑΠ

Ως προς τους στόχους αγωγής, στους 65-79 ετών οι οδηγίες ESH προτείνουν ως αρχικό στόχο την επίτευξη τιμών <140/80 mmHg (IA) και ενδεχομένως περαιτέρω μείωση σε <130/80 mmHg εφόσον η θεραπεία είναι καλά ανεκτή (IIB). Σε περιπτώσεις μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης, ο αρχικός στόχος στη συστολική ΑΠ ορίζεται σε 140-150 mmHg

(ΙΑ). Ο στόχος 130-139 mmHg είναι θεμιτός αλλά χρειάζεται να δοθεί προσοχή στη διαστολική ΑΠ, ιδιαίτερα αν αρχικά είναι <70 mmHg (ΙΒ). Στους άνω των 80 ετών, οι στόχοι υπό θεραπεία είναι η επίτευξη συστολικής ΑΠ μεταξύ 140-150 mmHg (ΙΑ) και θα μπορούσε να γίνει προσπάθεια επιπλέον μείωσης μεταξύ 130-139 mmHg με την προϋπόθεση ότι η αγωγή είναι καλώς ανεκτή και η διαστολική παραμένει ≥70 mmHg (ΙΙΒ). Στους ασθενείς με ευθραυστότητα, οι στόχοι εξατομικεύονται βάσει λειτουργικής κατάστασης, συμπτωμάτων και συννοσηροτήτων (ΙC). Παράλληλα, σε όλους τους ασθενείς υπό θεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται η μείωση της συστολικής ΑΠ <120 mmHg ή της διαστολικής ΑΠ <70 mmHg (ΙΙΙC). Η μείωση της διαστολικής κάτω από αυτό το όριο είναι αποδεκτή σε περίπτωση μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης που η συστολική ΑΠ παραμένει αρκετά πιο ψηλά από τον στόχο (ΙΙC)[7].

Η ESC διαχωρίζει τους ≥85 ετών και κάνει ειδική αναφορά σε εκείνους με σημαντική ευθραυστότητα ή με συμπτωματική ορθοστατική υπόταση ή μειωμένο προσδόκιμο ως προς τους στόχους της ΑΠ. Σε αυτές τις ομάδες δεν προτείνει τον στόχο 120-129/70-79 mmHg που θέτει για τους νεότερους, βασιζόμενη στο ότι οι ασθενείς αυτοί αποκλείστηκαν από τις κομβικές μελέτες που ανέδειξαν το όφελος από εντατικούς θεραπευτικούς στόχους. Η προσέγγιση βασίζεται στην αρχή ALARA (as low as reasonably achievable), προωθώντας τη λήψη κοινών αποφάσεων μεταξύ ιατρού και ασθενούς. Επιπλέον, σε αντίθεση με τις οδηγίες του 2021, η προσπάθεια για την επίτευξη του στόχου της ΑΠ προτείνεται πλέον να γίνεται σε ένα στάδιο, χωρίς τον ενδιάμεσο στόχο 130-139 mmHg στη συστολική ΑΠ[8].

Στις κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA, ο γενικός στόχος παραμένει το <130/80 mmHg και εξαιρούνται οι ασθενείς που διαμένουν σε κλειστές δομές φροντίδας ή είναι τελικού σταδίου. Η μονοθεραπεία είναι η προτιμώμενη στρατηγική έναρξης στους ευάλωτους ασθενείς, ωστόσο η συνδυασμένη θεραπεία προτιμάται εξαρχής για σημαντικές αποκλίσεις από τον στόχο (≥20/10 mmHg). Αντίστοιχα, η Αμερικανική Ακαδημία Οικογενειακών Ιατρών (American Academy of Family Physicians, AAFP) στις οδηγίες που εξέδωσε το 2022 καθορίζει έναν ενιαίο στόχο <140/90 mmHg για όλους τους ενήλικες άνω των 18 ετών, εγκαταλείποντας τον προηγούμενο ηπιότερο στόχο (<150/90 mmHg) που είχε θέσει για τους άνω των 60 ετών. Πιο εντατικοί θεραπευτικοί στόχοι (<135/85 mmHg) παραμένουν εύλογοι, βάσει της κλινικής κρίσης και των προτιμήσεων του ασθενούς[4,31].

Στους άνω των 80 ετών και τους ευπαθείς ασθενείς απουσιάζουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες για το όφελος ως προς τις εκβάσεις σε στόχους ΑΠ κοντά στους νεαρότερους ασθενείς. Η μελέτη HYVET μείωσε τη συνολική και έδειξε τάση μείωσης στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα όταν η ΑΠ μειώθηκε από ~173/90 σε ~144/78 στην ομάδα παρέμβασης, ωστόσο δεν είναι ξεκάθαρο μέχρι ποιο σημείο η εντατικοποίηση της θεραπείας αποδίδει μεγαλύτερο όφελος από κίνδυνο. Πρόσφατη ανάλυση δεδομένων από το πρόγραμμα NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, ΗΠΑ, 1988-2014) ανέδειξε ότι σε ενήλικες άνω των 80 ετών υπό αντιυπερτασική αγωγή που διαμένουν στην κοινότητα η σχέση μεταξύ της συνολικής θνησιμότητας και της συστολικής ΑΠ είναι σχήματος U, με τη χαμηλότερη συνολική θνησιμότητα να εντοπίζεται στο εύρος 114-128 mmHg καθοδηγούμενο κυρίως από την καρδιαγγειακή θνησιμότητα (46% των θανάτων) με αντίστοιχο εύρος 98-131 mmHg και χωρίς διαφορά στη μη καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Η επίδραση του εντατικού ελέγχου της συστολικής ΑΠ <130 διαφοροποιείται σημαντικά βάσει της ευπάθειας: ενώ στα μη ευάλωτα άτομα η επίτευξη του στόχου αυτού συσχετίζεται με 38% χαμηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα, στα ευάλωτα άτομα το όφελος αυτό δεν επιβεβαιώνεται, υποδηλώνοντας ότι η ευπάθεια πιθανότατα μετριάζει τα οφέλη από την εντατική ρύθμιση[32-34].

Σε ασθενείς που έχουν επιτύχει ρύθμιση της ΑΠ και φθάνουν τα 80 έτη, η ESH συστήνει τη συνέχιση της αγωγής εκτός εάν εμφανιστεί σοβαρή ορθοστατική υπόταση ή σε συστολική ΑΠ ≤120 mmHg (ΙΙΙΒ). Στην ίδια κατεύθυνση, η ESC υποστηρίζει πως η πρόοδος της ηλικίας ή/και της ευπάθειας δε συνεπάγεται απαραίτητα διακοπή της θεραπείας εφόσον είναι καλά ανεκτή. Η αναθεώρηση ή η διακοπή της αγωγής, αντίθετα, εξετάζεται σε περιπτώσεις προοδευτικής μείωσης της συστολικής ΑΠ[7,8].

Η τυχαιοποιημένη μη τυφλή μελέτη RETREAT-FRAIL που δημοσιεύθηκε το 2025 μετά την έκδοση των κύριων κατευθυντήριων οδηγιών, εξέτασε τη στρατηγική της συνέχισης ή της μείωσης της αντιυπερτασικής αγωγής ως προς τις εκβάσεις στους ευπαθείς και υπερήλικες. Η μελέτη συμπεριέλαβε 1.048 διαμένοντες σε κλειστές μονάδες φροντίδας

στη Γαλλία με μέση ηλικία 90 ετών και ΑΠ <130 mmHg υπό αγωγή και έδειξε ότι η διακοπή ή μείωση της αντιυπερτασικής αγωγής οδήγησε σε ήπια αύξηση της συστολικής ΑΠ κατά 4,1 mmHg, χωρίς διαφορά στη συνολική θνησιμότητα (61,7% έναντι 60,2%, HR = 1,02) ή στα ανεπιθύμητα συμβάντα κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 3,2 ετών[35].

Αλλαγές στον τρόπο ζωής

Στις οδηγίες ESH, οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής που προτείνονται στις νεότερες ηλικίες ενθαρρύνονται συμπληρωματικά της φαρμακευτικής αγωγής σε εκείνους τους ασθενείς που διατηρούν λειτουργικότητα, ωστόσο χρειάζεται να είναι προσαρμοσμένες. Αποθαρρύνεται η σκόπιμη απώλεια βάρους και ο περιορισμός του αλατιού, εκτός περιπτώσεων υπερβολικής κατανάλωσης, προς αποφυγή της σαρκοπενίας και των διατροφικών ελλείψεων. Έμφαση δίνεται στην επιλογή ομαδικών δραστηριοτήτων με στόχο τον περιορισμό της κοινωνικής απομόνωσης. Αντίστοιχη έμφαση δίνεται και στις οδηγίες από τις AHA/ACC[4,7].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η διαχείριση της ΑΠ στα άτομα μεγάλης ηλικίας αποτελεί μια πολυπαραγοντική και απαιτητική διαδικασία, που υπερβαίνει την απλή ρύθμιση των τιμών της ΑΠ. Η ακριβής διάγνωση βασίζεται στην αξιολόγηση με μετρήσεις εντός και εκτός ιατρείου και λαμβάνει υπόψη τις συχνές προκλήσεις με την πρόοδο της ηλικίας. Η αξιολόγηση συμπληρώνεται με την εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, την παρουσία συννοσηροτήτων, λειτουργικής κατάστασης και ευθραυστότητας, ιδιαίτερα στους άνω των 80-85 ετών. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συγκλίνουν στην ανάγκη για εξατομικευμένη θεραπεία, δίνοντας μεγαλύτερη έμφαση στη βιολογική παρά στη χρονολογική ηλικία. Σε ασθενείς με καλή λειτουργική κατάσταση, οι θεραπευτικοί στόχοι μπορούν να είναι παρόμοιοι με εκείνους των νεότερων ενηλίκων. Αντίθετα, σε άτομα με σημαντική ευθραυστότητα, πολυνοσηρότητα ή περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης, η προσέγγιση μετατοπίζεται προς τη διατήρηση της λειτουργικότητας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Τελικά, η επιτυχής αντιμετώπιση της υπέρτασης στα άτομα μεγάλης ηλικίας βασίζεται στην ισορροπία μεταξύ οφέλους και κινδύνου, στην τακτική επανεκτίμηση και στη λήψη κοινών αποφάσεων με τον ασθενή, με στόχο την ολιστική φροντίδα.

SUMMARY

D. Krystallaki, T. Tsaganos, E. Stambolliou, E.-C. Antonogiannaki, I. Mitrou, G.S. Stergiou, A. Kollias

Management of hypertension in old patients

Arterial Hypertension 2026; 35: 159-172.

Hypertension is one of the most common cardiovascular risk factors in older adults and is associated with adverse outcomes. This age group is increasing worldwide and is characterized by significant clinical heterogeneity. The aim of this review is to present the management strategy of hypertension in the old individuals according to current guidelines and the latest research evidence. Standardized assessment of blood pressure (BP), in and out of the office, is essential due to increased BP variability, orthostatic changes, and intermediate hypertension phenotypes, particularly white-coat hypertension. Evaluation should be complemented by an assessment of the total cardiovascular risk, as well as of the cognitive function and frailty, using age-appropriate models. This heterogeneous population often presents with high cardiovascular risk and subsequently with significant potential benefit from the antihypertensive therapy, but at the same time is more susceptible to adverse effects. Contemporary guidelines are not fully consistent regarding recommendations for the very old or frail individuals, reflecting the challenge of balancing these competing considerations. Despite differences in treatment initiation thresholds and BP targets, guidelines converge on the view that in "younger" old subgroups with preserved functional status, management strategies are similar to those applied in the general adult population. In contrast, in individuals aged over 80-85 years, those who are highly frail, have reduced functional status, and/or limited life expectancy, clinical decisions should be individualized. Overall, the management of hypertension in older adults should be based on a comprehensive clinical assessment rather than BP values alone.

Key-words: hypertension, blood pressure, older adults, frailty, guidelines

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Global report on hypertension 2025: high stakes – turning evidence into action [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240115569
2. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022 ¦ JACC [Internet]. [cited 2026 Mar 22]. Available from: https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2023.11.007
3. Rana J, Oldroyd J, Islam MdM, Tarazona-Meza CE, Islam RM. Prevalence of hypertension and controlled hypertension among United States adults: Evidence from NHANES 2017-18 survey. *Int J Cardiol Hypertens* 2020 Oct 26; 7: 100061. doi: 10.1016/j.ijchy.2020.100061

4. Writing Committee Members, Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 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 Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2025 Oct; 82(10): e212–316. doi: 10.1161/HYP.0000000000000249

5. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *Circulation* 2003 Jun 10; 107(22): 2864-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000069826.36125.B4

6. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res* 2019 Mar 29; 124(7): 1045-60. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313236

7. 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 Dec 1; 41(12): 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480

8. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178

9. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013 Jun; 14(6): 392-7. doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022

10. Ageing and health [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health

11. Hellenic Statistical Authority (ELSTAT). Data on Estimated Population (1 January 2024) and Migration Flows (2023) [Statistical report] [Internet]. Greece; 2024. Available from: https://www.statistics.gr/documents/20181/b248e72c-2917-bdae-1d15-98d22787adb7

12. 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 Jul 1; 39(7): 1293-302. doi: 10.1097/HJH.0000000000002843

13. Juraschek SP, Hu JR, Cluett JL, et al. Orthostatic Hypotension, Hypertension Treatment, and Cardiovascular Disease: An Individual Participant Meta-Analysis. *JAMA* 2023 Oct 17; 330(15): 1459-71. doi: 10.1001/jama.2023.18497

14. Palatini P, Kollias A, Saladini F, et al. Assessment and management of exaggerated blood pressure response to standing and orthostatic hypertension: consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens* 2024 Jun 1; 42(6): 939-47. doi: 10.1097/HJH.0000000000003704

15. Kario K, Eguchi K, Hoshide S, et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jul 3; 40(1): 133-41. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01923-x

16. Bulpitt CJ, Beckett N, Peters R, et al. Does white coat hypertension require treatment over age 80?: Results of the hypertension in the very elderly trial ambulatory blood pressure side project. *Hypertension* 2013 Jan; 61(1): 89-94. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191791

17. Conen D, Aeschbacher S, Thijs L, et al. Age-specific differences between conventional and ambulatory daytime blood pressure values. *Hypertension* 2014 Nov; 64(5): 1073-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03957

18. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, Porreca E. Prognosis of Masked and White Coat Uncontrolled Hypertension Detected by Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Elderly Treated Hypertensive Patients. *Am J Hypertens* 2017 Nov 1; 30(11): 1106-11. doi: 10.1093/ajh/hpx104

19. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, et al. The Cardiovascular Risk of White-Coat Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016 Nov 8; 68(19): 2033-43. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.035

20. Fujita A, Hara A, Kikuya M, et al. Blood Pressure Phenotypes Defined by Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Carotid Artery Changes in Community-Dwelling Older Japanese Adults: The Ohasama Study. *Tohoku J Exp Med* 2020; 252(3): 269-79. doi: 10.1620/tjem.252.269

21. Stergiou GS, Ntineri A, Kollias A, Destounis A, Nasothimiou E, Roussias L. Changing relationship among clinic, home, and ambulatory blood pressure with increasing age. *J Am Soc Hypertens* 2015 Jul 1; 9(7): 544-52. doi: 10.1016/j.jash.2015.04.002

22. Ishikawa J, Ishikawa Y, Edmondson D, Pickering TG, Schwartz JE. Age and the difference between awake ambulatory blood pressure and office blood pressure: a meta-analysis. *Blood Press Monit* 2011 Aug; 16(4): 159-67. doi: 10.1097/MBP.0b013e328346d603

23. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur J Intern Med* 2024 Aug 1; 126: 1-15. doi: 10.1016/j.ejim.2024.05.033

24. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, et al. Blood pressure measurement in atrial fibrillation: review and meta-analysis of evidence on accuracy and clinical relevance. *J Hypertens* 2019 Dec; 37(12): 2430-41. doi: 10.1097/HJH.0000000000002201

25. Kollias A, Destounis A, Kalogeropoulos P, Kyriakoulis KG, Ntineri A, Stergiou GS. Atrial Fibrillation Detection During 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* 2018 Jul; 72(1): 110-5. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10797

26. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014 Jun 16; 6: 213-20. doi: 10.2147/CLEP.S47385

27. Cohen JB, Byfield RL, Hardy ST, et al. Cuffless Devices for the Measurement of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2026 Mar; 83(3): e00254. doi: 10.1161/HYP.0000000000000254

28. Vrettos I, Voukelatou P, Panayiotou S, et al. Validation of the revised 9-scale clinical frailty scale (CFS) in Greek language. *BMC Geriatr* 2021 Jun 29; 21(1): 393. doi: 10.1186/s12877-021-02318-3

29. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021 Jul 1; 42(25): 2455-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehab312

30. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008 May 1; 358(18): 1887-98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369

31. Coles S, Fisher L, Lin KW, Lyon C, Vosooney AA, Bird MD. Blood Pressure Targets in Adults With Hypertension: A Clinical Practice Guideline From the AAFP. *Am Fam Physician* 2022 Dec; 106(6): 722A-722K.

32. Yang H, Huang C, Sawano M, et al. Systolic Blood Pressure and Cardiovascular Mortality in U.S. Adults Aged 80+ Using Antihypertensive Medications. *J Am Coll Cardiol* 2025 Apr 8; 85(13): 1455-8. doi: 10.1016/j.jacc.2025.01.033

33. Kollias A, Komnianou A, Kyriakoulis KG. Systolic Blood Pressure and All-Cause Mortality in Treated Hypertensive Adults Aged 80+ Years. *JACC* 2025 Aug 19; 86(7): e65-6. doi: 10.1016/j.jacc.2025.03.550

34. Yang H, Lu Y. Reply: Systolic Blood Pressure and All-Cause Mortality in Treated Hypertensive Adults Aged 80+ Years. *JACC* 2025 Aug; 86(7): e67-8. doi: 10.1016/j.jacc.2025.05.050

35. Benetos A, Gautier S, Freminet A, et al. Reduction of Antihypertensive Treatment in Nursing Home Residents. *N Engl J Med* 2025 Nov 19; 393(20): 1990-2000. doi: 10.1056/NEJMoa2508157

Πρωτότυπη εργασία

*Ο ρόλος της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς με και χωρίς μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος

Ν. Κακούρη[1]
Ι. Ανδρίκου[1]
Δ. Κωνσταντινίδης[1]
Κ. Θωμόπουλος[1]
Ε. Σιάφη[1]
Ε. Μαντά[1]
Κ. Δημητριάδης[1]
Χ. Παπαγεωργίου[1]
Χ. Φιλίππου[1]
Ι. Ζαμάνης[1]
Χ. Φραγκούλης[1]
Μ. Κουλλιάς[1]
Π. Τσιούφης[1]
Δ. Τούσουλης[1]
Κ. Τσιούφης[1]

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ, Non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) αποτελεί την πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου με παγκόσμιο επιπολασμό 33% στους ενήλικες, ενώ αναμένεται πως μέχρι το 2040 το ποσοστό αυτό θα έχει αυξηθεί στο 55%[1]. Αποτελεί ανεξάρτητο καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου καθώς σχετίζεται με τους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου[2]. Το 2023 ορίστηκε νέα ονοματολογία της ΜΑΛΝΗ, καθιερώνοντας τον όρο μεταβολικά σχετιζόμενη στεατωτική νόσος του ήπατος (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD), ο οποίος υιοθετήθηκε από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (European Association for the Study of the Liver – EASL). Πρόκειται για έναν ορισμό που αντανακλά καλύτερα τους υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς που διέπουν το φάσμα της νόσου. Ορίζεται ως η παρουσία λιπώδους ήπατος (σε απεικόνιση ή βιοψία ήπατος) με επιπρόσθετα τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου (παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη ή σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ). Το φάσμα της MASLD περιλαμβάνει την απλή στεάτωση, την στεατοηπατίτιδα που σχετίζεται με μεταβολική δυσλειτουργία (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis MASH), την ίνωση, την κίρρωση και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα που σχετίζεται με MASH. Οι ασθενείς με παρουσία καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, αυξημένων επιπέδων ηπατικών ενζύμων και/ή απεικονιστικών ευρημάτων συμβατών με ηπατική στεάτωση θα πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο για MASLD, ιδίως όταν συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ή παχυσαρκία σε συνδυασμό με επιπρόσθετους μεταβολικούς παράγοντες

---

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

[1] Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία: Νίκη Κακούρη** • Βασ. Σοφιας 114 • Τ.Κ. 115 27, Αθήνα • Τηλ.: +30 6949556907 • E-mail: kakouri.niki@gmail.com

κινδύνου. Μετά τη διάγνωση της MASLD, η πιθανότητα ύπαρξης ίνωσης υπολογίζεται με ορολογικούς δείκτες εύκολα εφαρμόσιμους στην κλινική πράξη όπως ο δείκτης fibrosis-4 index (FIB-4), ο οποίος υπολογίζεται από τον τύπο ηλικία × AST / αριθμός αιμοπεταλίων × √(ALT) (ηλικία σε έτη, ALT και AST σε U/L και αριθμός αιμοπεταλίων σε 10^9/L). Τιμή του FIB-4 index <1,3 υποδηλώνει χαμηλή πιθανότητα σημαντικής ίνωσης ενώ τιμή >2,67 υποδηλώνει υψηλή πιθανότητα προχωρημένης ίνωσης και συνιστάται παραπομπή σε ηπατολόγο[3].

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και των επιπέδων μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), στη ρύθμιση της ΑΠ σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών σε υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς MASLD.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ο πληθυσμός αυτής της προοπτικής μελέτης περιελάμβανε 141 διαδοχικά μη διαβητικά, υπερτασικά άτομα, άνευ αντιυπερτασικής αγωγής, ηλικίας 18 ετών και άνω και κάτω των 75 ετών, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι προσήλθαν στη Μονάδα Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του «Ιπποκράτειου» Νοσοκομείου. Υποβλήθηκαν σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (Ambulatory blood pressure monitoring – ABPM) για τη διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2024 για τη διαχείριση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης και της υπέρτασης[4]. Όλοι οι συμμετέχοντες μελετήθηκαν προοπτικά για μια περίοδο 6 μηνών. Τα κριτήρια που εφαρμόστηκαν για τη διάγνωση της MASLD ήταν η παρουσία ηπατικής στεάτωσης στο υπερηχογράφημα ήπατος συνοδευόμενη από τουλάχιστον ένα κριτήριο μεταβολικού συνδρόμου, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη Μελέτη του Ήπατος. Υπολογίστηκε επίσης ο δείκτης ηπατικής στεάτωσης (fatty liver index – FLI). Η τιμή άνω των 60 υποδηλώνει υψηλή πιθανότητα παρουσίας λιπώδους ήπατος, ενώ τιμή μικρότερη από 60 υποδηλώνει χαμηλότερο κίνδυνο. Στη συνέχεια, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την παρουσία ή απουσία λιπώδους ήπατος (ασθενείς με MASLD και ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα). Οι ασθενείς με MASLD υποβλήθηκαν επίσης σε ελαστογραφία ήπατος για ποσοτικοποίηση του βαθμού της ίνωσης. Τα επίπεδα υπερδραστηριότητας του ΣΝΣ αξιολογήθηκαν με άμεση καταγραφή της δραστηριότητας των μυϊκών συμπαθητικών νεύρων (muscle sympathetic nerve activity – MSNA), με βάση μια καθιερωμένη τεχνική (μικρονευρογραφία). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, ενώ αποκλείστηκαν όσοι είχαν φυσιολογική ΑΠ, υπέρταση λευκής μπλούζας ή συγκαλυμμένη υπέρταση. Άλλα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα ακόλουθα: υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (δηλαδή >30 g την ημέρα στους άνδρες και >20 g την ημέρα στις γυναίκες), ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, δευτεροπαθούς υπέρτασης, υπέρτασης βαθμού 3, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική νόσος με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m^2, θεραπεία με φιμπράτες. Τέθηκαν στη βέλτιστη αγωγή και σε 6 μήνες τέθηκε νέα ABPM. Όσον αφορά τους δείκτες μεταβλητότητας της ΑΠ, οι παράμετροι οι οποίες αξιολογήθηκαν είναι η τυπική απόκλιση από τον μέσο όρο (standard deviation – SD), η σταθμισμένη τυπική απόκλιση (weighted SD), η μέση αληθής μεταβλητότητα (Average Real Variability – ARV), ο συντελεστής διακύμανσης (coefficient of variation – CV), η μέγιστη πίεση (Maximum BP), η νυχτερινή πτώση της αρτηριακής πίεσης (Nocturnal Dipping), η πρωινή αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Morning surge).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο σύνολο του πληθυσμού, παρατηρήθηκε MASLD στο 52% (n = 74) των συμμετεχόντων. Οι υπερτασικοί με MASLD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ήταν νεότεροι (53 ± 10 έναντι 57 ± 9, p = 0,01), ήταν συχνότερα άνδρες (55,6% έναντι 31,6%, p = 0,005), είχαν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος ΔΜΣ (33 ± 4 έναντι 26 ± 3 kg/m^2, p <0,001), υψηλότερη γλυκόζη πλάσματος (98 ± 21 έναντι 89 ± 16 mg/dl, p = 0,01), υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων (133 ± 50 έναντι 100 ± 40 mg/dL, p <0,04) και δείκτη HOMA IR (3,1 ± 2,0 έναντι 1,7 ± 1,0, p <0,001). Επίσης, παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ 24 ωρών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (141 ± 10 έναντι 136 ± 9 mmHg, p = 0,03). Επιπλέον, οι υπερτασικοί ασθενείς με MASLD εμφάνισαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με αυξημένα επίπεδα MSNA κατά την αρχική επίσκεψη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (50 ± 9 έναντι 36 ± 8 ριπών ανά λεπτό, p <0,001) (Πίνακας 1). Οι δείκτες μεταβλητότητας δεν διέφεραν στατιστικά στις δύο ομάδες ούτε στην αρχική

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

Παράμετροι	MASLD (n = 74)	Ομάδα ελέγχου (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/1,73m^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
6μηνιαίος επανέλεγχος			
ΣΑΠ ρύθμιση %	28	66	0,01
ΣΑΠ 24ώρου (mmHg)	135 ± 13	123 ± 12	0,01
ΔΑΠ 24ώρου (mmHg)	80 ± 9	75 ± 8	0,01
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	133 ± 10	123 ± 11	<0,001
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	83 ± 9	78 ± 8	<0,001
ΣΑΠ ημέρας 24ώρου (mmHg)	139 ± 14	127 ± 13	<0,01
ΔΑΠ ημέρας 24ώρου (mmHg)	83 ± 10	78 ± 9	0,02
ΣΑΠ νύχτας 24ώρου (mmHg)	123 ± 21	114 ± 18	0,011
ΔΑΠ νύχτας 24ώρου (mmHg)	71 ± 13	67 ± 12	0,10

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± SD ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) για συνεχόμενες μεταβλητές ή αριθμός (ποσοστό) για κατηγορικές μεταβλητές.
MASLD: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (μεταβολικά σχετιζόμενη στεατωτική νόσος του ήπατος), 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 νεύρων των μυών)

24ωρη καταγραφή ούτε στην επαναληπτική καταγραφή 6μήνου (Πίνακας 2). Η ομάδα ελέγχου είχε καλύτερη ρύθμιση της μέσης ΣΑΠ στην ΑΒΡΜ 6μήνου (ρυθμισμένο το 66% της ομάδας ελέγχου vs του 28% της ομάδας MASLD), καθώς και χαμηλότερη τιμή μέσης ΣΑΠ στο 6μηνο (123 ± 12 vs 135 ± 13 mmHg, p <0,04).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρουσία MASLD σχετίζεται με υψηλότερη διέγερση του ΣΝΣ καθώς και με δυσκολία ρύθμισης της ΑΠ σε ένα διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών. Δεδομένου του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που χαρακτηρίζει τον συγκεκριμένο πληθυσμό, καθίσταται αναγκαία όχι μόνο η συστηματική ανα-

γνώριση και στενή παρακολούθηση των ασθενών αλλά και η έγκαιρη και αποτελεσματική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης ως βασικός θεραπευτικός στόχος. Παράλληλα, η αυξανόμενη ευαισθητοποίηση γύρω από τη νόσο αναδεικνύει τη σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης και της πρώιμης παρέμβασης.

Πίνακας 2. Σύγκριση των δεικτών μεταβλητότητας μεταξύ υπερτασικών ασθενών με και χωρίς MASLD στην αρχική και επαναληπτική ABPM.

Παράμετροι	MASLD (n = 74)	Ομάδα ελέγχου (n = 67)	p-value
SD avg ΣΑΠ	16 ± 14	16 ± 14	0,83
SD avg ΔΑΠ	13 ± 9	12 ± 9	0,77
SD ΣΑΠ ημέρας	12 ± 3	13 ± 2	0,27
SD ΔΑΠ ημέρας	10 ± 2	10 ± 2	0,21
SD ΣΑΠ νύχτας	12 ± 4	13 ± 4	0,05
SD ΔΑΠ νύχτας	10 ± 4	10 ± 3	0,99
wSD 24ωρης ΣΑΠ	12 ± 3	13 ± 3	0,18
wSD 24ωρης ΔΑΠ	10 ± 2	10 ± 2	0,16
ARV 24ωρης ΣΑΠ	8 ± 1	7 ± 1	0,07
ARV 24ωρης ΔΑΠ	10 ± 2	9 ± 2	0,08
Cv ΣΑΠ	10 ± 3	11 ± 2	0,99
Cv ΔΑΠ	14 ± 3	13 ± 3	0,18
MaximumBP	174 ± 15	166 ± 15	0,03
Dipping ΣΑΠ	9 ± 16	10 ± 20	0,65
Dipping ΔΑΠ	12 ± 9	10 ± 8	0,32
Morning Surge	12 ± 10	9 ± 10	0,21
6μηνιαίος επανέλεγχος			
SD avg ΣΑΠ	16 ± 8	15 ± 14	0,738
SD avg ΔΑΠ	11 ± 3	12 ± 9	0,513
SD ΣΑΠ ημέρας	12 ± 3	12 ± 2	0,15
SD ΔΑΠ ημέρας	10 ± 3	10 ± 2	0,59
SD ΣΑΠ νύχτας	12 ± 5	11 ± 4	0,13
SD ΔΑΠ νύχτας	9 ± 3	10 ± 4	0,43
wSD 24ωρης ΣΑΠ	13 ± 3	12 ± 3	0,02
wSD 24ωρης ΔΑΠ	10 ± 2	10 ± 3	0,76
ARV 24ωρης ΣΑΠ	10 ± 2	10 ± 1	0,11
ARV 24ωρης ΔΑΠ	8 ± 2	8 ± 1	0,81
Cv ΣΑΠ	11 ± 2	11 ± 2	0,82
Cv ΔΑΠ	14 ± 3	15 ± 3	0,21
MaximumBP	164 ± 20	153 ± 17	<0,01
Dipping ΣΑΠ	9 ± 7	8 ± 7	0,50
Dipping ΔΑΠ	14 ± 8	12 ± 9	0,38
Morning Surge	14 ± 9	10 ± 11	0,31

MASLD: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (μεταβολικά σχετιζόμενη στεατωτική νόσος του ήπατος), ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, SD: Standard Deviation (τυπική απόκλιση), wSD: weighted SD (σταθμισμένη τυπική απόκλιση), ARV: average real variability (μέση πραγματική μεταβλητότητα), CV: coefficient of variation (συντελεστής μεταβλητότητας), maximum BP: μέγιστη πίεση, dipping: νυχτερινή πτώση της ΑΠ, morning surge: πρωινή αύξηση της ΑΠ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Korean Association for the Study of the Liver* 2025 Feb. doi: 10.3350/CMH.2024.0431

2. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. Clin Gastroenterol Hepatol 2012 Jun; 10(6): 646-50. doi: 10.1016/j.cgh.2011.12.039

3. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Sven Francque S, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024 Sep; 81(3): 492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031

4. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024 Oct 7; 45(38): 3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178

Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα
2026

✔ **ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ (Webinars)**

36η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης
28/03/2026, 09/05/2026, 19/09/2026, 10/10/2026, 21/11/2026, 19/12/2026

✔ **ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ**

26ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 29-31 Οκτωβρίου 2026, Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη

✔ **ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ**

22ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 17-19 Απριλίου 2026, Ξενοδοχείο Domotel Xenia Volos, Βόλος
23ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 25-26 Σεπτεμβρίου 2026, Πνευματικό Κέντρο «Στυλιανός Ρέστης», Κέα

✔ **ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ**

10ο σχολείο Υπέρτασης 2026, 2-5 Απριλίου 2026, Γραφεία ΕΕΥ – Β. Σοφίας 111, Αθήνα

Πληροφορίες:

- Γραμματεία ΕΕΥ, Αθήνα, Τηλ.: 210-6469358, 210-6400767
  E-mail: gramatia.hypertasi@gmail.com
- Γραμματεία ΕΕΥ, Θεσσαλονίκη, Κιν.: 6972 464037
  E-mail: hypertasi.thess@gmail.com