

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

MAY - AUGUST 2023

Volume 32 | Number 2

- Διακεκριμένοι επιστήμονες** 95 *Agostino Virdis*
- Επίκαιρο άρθρο Ξένου συγγραφέα** 97 **The importance of medication adherence in hypertension: What clinicians should consider**
A. Virdis
- Επίκαιρο άρθρο Έλληνα συγγραφέα** 102 **Epidemiological insights of hypertension incidence; findings from the ATTICA Prospective Study, 2002-2022**
A.E. Derdelakou, E. Damigou, C. Chrysohoou, F. Barkas, E. Vlachopoulou, D. Dalmyras, E. Kravvariti, C. Pitsavos, E. Liberopoulos, C. Tsioufis, P.P. Sfikakis, D. Panagiotakos
- Ανασκοπήσεις κλινικής πράξης** 109 **Αντιπηκτικά στη χρόνια νεφρική νόσο**
Ε. Κάψια, Ε. Ροκκά, Σ. Μαρινάκη
- 117 **Υπερκαλιαιμία στη χρόνια νεφρική νόσο: Σύγχρονη θεραπευτική διαχείριση**
Μ. Θεοδωρακοπούλου, Α. Μπίνας, Ε. Σαμπάνη, Α. Καραγιαννίδης, Π. Σαραφίδης
- 136 **Η αρτηριακή υπέρταση στη μεταμόσχευση νεφρού**
Μ. Κορογιάννου, Μ. Κύλλα, Σ. Μαρινάκη
- 147 **Προεκλαμψία: Υπερτασική ή αιμοδυναμική διαταραχή;**
Κ. Θωμόπουλος, Ο. Παπαζάχου, Ν. Παναγοπούλου, Ι. Δήμα, Μ. Καριώρη, Η. Ανδριανοπούλου, Θ. Μακρής
- Πρωτότυπες εργασίες** 152 **Φαινότυποι 24ωρης συστολικής υπέρτασης με την ταυτόχρονη χρήση βραχιόνιας και αορτικής φορητής περιπατητικής καταγραφής: Δεδομένα από τη μελέτη SAFAR**
Ε. Αθανασοπούλου, Α. Αργύρης, Λ. Γιόφογλου, Φ. Καραχάλιας, Θ.Γ. Παπαϊωάννου, Ε. Μανιός, Π.Π. Σφηκιάκης, Α.Δ. Πρωτογέρου
- 159 **Υποδοχείς ινσουλίνης και λεπτίνης σε υγιείς γυναίκες – Ο ρόλος της εμμηνόπαυσης**
Ο. Παπαζάχου, Γ. Σκαλής, Ν. Παναγοπούλου, Ι. Δήμα, Η. Ανδριανοπούλου, Κ. Θωμόπουλος, Θ. Μακρής
- 161 **Καθοριστικοί παράγοντες μεταβλητότητας και αστάθειας της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες**
Α. Θεοδοσιάδη, Α. Ντινέρη, Α. Κόλλιας, Κ. Κυριακούλης, Α. Μέντη, Β. Ντουσόπουλος, Π. Σταθοπούλου, Μ.Ε. Ζενιώδη, Ε. Σταμπολλίου, Α. Βαζαίου, Γ. Στεργίου

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

Arterial Hypertension



Αρτηριακή Υπέρταση

Official Journal
of the Hellenic Society
of Hypertension

Τετραμηνιαία Έκδοση
Επίσημο Όργανο της
Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

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

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

τ. Πρόεδρος : Θ. Μακρής

Γραφεία Περιοδικού

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

Ιδιοκτήτης – Εκδότης

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

Επιτροπή Σύνταξης

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

Σύμβουλος Σύνταξης

Π. Ζεμπεκάκης

Επίτιμοι Πρόεδροι

Αχ. Τουρκαντώνης, Α. Λαζαρίδης

Επιμελήτρια Σύνταξης (Φιλολόγος)

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

Υπεύθυνος Τυπογραφείου – Ανάτυπα

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

Αλληλογραφία για υποβολή εργασιών

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

Υπεύθυνος Διαφήμισης

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

Συνδρομή

Δωρεάν τακτοποιημένα οικονομικώς μέλη ΕΕΥ

ΟΔΗΓΙΕΣ προς τους συγγραφείς για το περιοδικό Αρτηριακή Υπέρταση



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

ΤΥΠΟΙ ΑΡΘΡΩΝ

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

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

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

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

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

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

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

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

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

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Εργασίες που υποβάλλονται για κρίση προς δημοσίευση στο περιοδικό *Αρτηριακή Υπέρταση* αποστέλλονται προς τη γραμματεία του περιοδικού ηλεκτρονικά στο e-mail: hypertasi.thess@gmail.com (Ολυμπία Καρρά, τηλ. & φαξ: 2310 225 508).

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

Πρόλογος

Αγαπητοί συνάδελφοι,

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

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

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

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

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

Το Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

1992



2023





Αρτηριακή Υπέρταση

Τόμος 32 • Τεύχος 2

Περιεχόμενα

- | | | |
|------------------------------------|-----|--|
| Διακεκριμένοι
επιστήμονες | 95 | <i>Agostino Virdis</i> |
| Επίκαιρο άρθρο
Ξένου συγγραφέα | 97 | The importance of medication adherence in hypertension:
What clinicians should consider
<i>A. Virdis</i> |
| Επίκαιρο άρθρο
Έλληνα συγγραφέα | 102 | Epidemiological insights of hypertension incidence; findings from
the ATTICA Prospective Study, 2002-2022
<i>A.E. Derdelakou, E. Damigou, C. Chrysohoou, F. Barkas, E. Vlachopoulou,
D. Dalmyras, E. Kravvariti, C. Pitsavos, E. Liberopoulos, C. Tsioufis,
P.P. Sfikakis, D. Panagiotakos</i> |
| Ανασκοπήσεις | 109 | Αντιπηκτικά στη χρόνια νεφρική νόσο
<i>E. Κάψια, E. Ροκκά, Σ. Μαρινάκη</i> |
| | 117 | Υπερκαλιαιμία στη χρόνια νεφρική νόσο: Σύγχρονη θεραπευτική
διαχείριση
<i>M. Θεοδωρακοπούλου, A. Μπίνας, E. Σαμπάνη, A. Καραγιαννίδης, Π. Σαραφίδης</i> |
| | 136 | Η αρτηριακή υπέρταση στη μεταμόσχευση νεφρού
<i>M. Κορογιάννου, M. Κύλλα, Σ. Μαρινάκη</i> |
| | 147 | Προεκλαμψία: Υπερτασική ή αιμοδυναμική διαταραχή;
<i>Κ. Θωμόπουλος, O. Παπαζάχου, N. Παναγοπούλου, I. Δήμα, M. Καριώρη,
H. Ανδριανοπούλου, Θ. Μακρής</i> |
| Πρωτότυπες
εργασίες | 152 | Φαινότυποι 24ωρης συστολικής υπέρτασης με την ταυτόχρονη χρήση
βραχιόνιας και αορτικής φορητής περιπατητικής καταγραφής:
Δεδομένα από τη μελέτη SAFAR
<i>E. Αθανασοπούλου, A. Αργύρης, Λ. Γιόφογλου, Φ. Καραχάλιας,
Θ.Γ. Παπαϊωάννου, E. Μανιός, Π.Π. Σφηκάκης, A.Δ. Πρωτογέρου</i> |
| | 159 | Υποδοχείς ινσουλίνης και λεπτίνης σε υγιείς γυναίκες-
O ρόλος της εμμνόπαυσης
<i>O. Παπαζάχου, Γ. Σκαλής, N. Παναγοπούλου, I. Δήμα, H. Ανδριανοπούλου,
Κ. Θωμόπουλος, Θ. Μακρής</i> |
| | 161 | Καθοριστικοί παράγοντες μεταβλητότητας και αστάθειας της αρτηριακής
πίεσης στο ιατρείο σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες
<i>A. Θεοδοσιάδη, A. Ντινέρη, A. Κόλλιας, Κ. Κυριακούλης, A. Μέντη,
B. Ντουσόπουλος, Π. Σταθοπούλου, M.E. Ζενιώδη, E. Σταμπολλίου,
A. Βαζαίου, Γ. Στεργίου</i> |



Arterial Hypertension

Volume 32 • Number 2

Contents

- Distinguished scientists* 95 *Agostino Virdis*
- Hot topic* 97 **The importance of medication adherence in hypertension: What clinicians should consider**
A. Virdis
- Hot topic by Greek author* 102 **Epidemiological insights of hypertension incidence; findings from the ATTICA Prospective Study, 2002-2022**
A.E. Derdelakou, E. Damigou, C. Chrysohoou, F. Barkas, E. Vlachopoulou, D. Dalmyras, E. Kravvariti, C. Pitsavos, E. Liberopoulos, C. Tsioufis, P.P. Sfikakis, D. Panagiotakos
- Practice reviews* 109 **Anticoagulant treatment in CKD**
E. Kapsia, E. Rokka, S. Marinaki
- 117 **Hyperkalemia in chronic kidney disease: Newer insights into pharmacotherapy**
M. Theodorakopoulou, A. Binas, E. Sampani, A. Karagiannidis, P. Sarafidis
- 136 **Hypertension in kidney transplantation**
M. Korogiannou, M. Kylla, S. Marinaki
- 147 **Preeclampsia: A hypertensive or hemodynamic disorder?**
C. Thomopoulos, O. Papazachou, N. Panagopoulou, I. Dima, M. Kariori, I. Andrianopoulou, T. Makris
- Original article* 152 **24-hour systolic hypertension phenotypes using simultaneous ambulatory brachial and aortic blood pressure monitoring: Data from the SAFAR study**
E. Athanasopoulou, A. Argyris, L. Yofoglu, F. Karachalias, T.G. Papaioannou, E. Manios, P.P. Sfikakis, A.D. Protogerou
- 159 **Insulin and leptin receptors in healthy women – The role of menopause**
O. Papazachou, G. Skalis, N. Panagopoulou, I. Dima, I. Andrianopoulou, K. Thomopoulos, T. Makris
- 161 **Determinants of office blood pressure variability and instability in children, adolescents and young adults**
A. Theodosiadi, A. Ntineri, A. Kollias, K. Kyriakoulis, A. Menti, V. Ntousopoulos, P. Stathopoulou, M.E. Zeniodi, E. Stambolliu, A. Vazaiou, G. Stergiou



Agostino Virdis

Department of Clinical and Experimental Medicine,
University of Pisa, Italy

Birthdate: December 2, 1964, La Spezia (Italy)

University degrees:

Specialist in Clinical Pharmacology, University of Pisa, Italy

Specialist in Internal Medicine, University of Pisa, Italy

Full Professor of Internal Medicine, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Italy

Director of Geriatrics Unit, of the Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Director of the Postgraduate School of Geriatrics, University of Pisa, Italy

Vice-President (President Elect) of the Italian Society for Hypertension. From 2012 National Counsellor and from 2014 to 2016 Secretary of the Italian Society of Hypertension

Membership of the European Society of Hypertension

Scientific Reviewer Activity:

International Editorial Board Member of European Heart Journal

International Editorial Board Member of Hypertension

International Editorial Board Member of High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention

Major research interest:

Local neuro-humoral control of peripheral vessels in primary and secondary forms of hypertension, as well as in other cardiovascular risk factors, either in animal and human models, with particular emphasis on the endothelium and the renin-angiotensin system.

Expert of vascular tests (micromyography, forearm plethysmography) for assessing endothelial function, vascular structure in peripheral microcirculation. Author of 248 publications on peer reviewed journals with a total impact factor ("Institute of Scientific Information" of "Journal of Citation Report", 2018) of 1,243 and h-index ("Scopus" and "Web of Science") of 64.




The importance of medication adherence in hypertension: What clinicians should consider

A. Viridis

ABSTRACT

Non-adherence to antihypertensive medication is a major contributor to poor blood pressure control and represents a hidden cardiovascular risk factor. Several reasons account for this phenomenon and they include, at the physician level, communication skills, guideline knowledge, adequacy and complexity of the prescribed regimen, or therapeutic inertia. At the patient level, the asymptomatic condition of hypertension may generate an underestimation of treatment necessity, side effects, and the complexity of antihypertensive treatment. Several methods are available for measuring adherence, including self-report questionnaires or biochemical screening, although no gold-standard method routinely used in clinical practice exists. From the practitioner's perspective, the patient-practitioner relationship is a key element both in detecting adherence and in attempting to choose interventions tailored to the patient's profile. The use of single-pill combinations is a winner simplification of treatment scheme, as well as the implementation of a collaborative team-based approach and the development of electronic health tools also crucial tools for improving adherence, hopefully leading to an amelioration of cardiovascular outcomes.

 **Key-words:** non-adherence, hypertension, antihypertensive treatment, cardiovascular disease

INTRODUCTION

It is worldwide recognized that hypertension is the most important modifiable risk factor for cardiovascular diseases (CVD). It represents a global public health problem, being the principal cause of disability-adjusted life years. It is estimated that, by the year 2025, 1.6 billion of the world adult population will have hypertension, with an increase of about 60% compared to the year 2000. Nevertheless, despite availability of several classes of efficacious antihypertensive treatments, in a considerable number of patients worldwide, including Europe, blood pressure (BP) is still not satisfactorily controlled. A recent survey exploring data in 89 countries revealed that no more than 60% of treated patients had their BP controlled¹. Among multiple factors explaining such a disappointing control, poor adherence of patients is a major cause; a phenomenon amplified by the evidence that around 60% of hypertensive patients needs more than two anti-

hypertensive drugs to obtain a BP control². It is obvious that non-adherence to antihypertensive treatment leads to deleterious consequences in terms of CVD, as well documented by a large meta-analysis of 44 prospective studies evidencing that a good adherence to antihypertensive therapy significantly reduces the risk of CV outcomes³. This article will focus on the reasons for poor adherence, on how to detect adherence, and on the possible practical interventions to improve adherence.

DEFINITION OF TREATMENT ADHERENCE

According to WHO definition, adherence is “the extent to which a person's behavior – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes – corresponds with agreed recommendations from a healthcare provider”⁴. While adherence to lifestyle changes plays an inescapable, fundamental role to obtain a well BP control, in the present article we will focus on adherence to medication. An

✉ **Correspondence:** Agostino Viridis • Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Italy • Università di Pisa Lungarno Pacinotti 43 • 56126 Pisa • P.I. 00286820501 • C.F. 80003670504 • Mail: agostino.viridis@unipi.it

arbitrary cut-off point of 80% of prescribed medications taken by the patient is used to distinguish adherence from non-adherence⁴. Briefly, adherence includes three components: initiation (i.e. taking the first dose of the prescribed medication), implementation (i.e. the extent to which a patient's actual dosing corresponds to the prescribed dosing regimen) and discontinuation (i.e. when the patient stops taking the medication despite prescription being re-filled). These three phases are collectively called persistence. As documented by a longitudinal database study, the persistence declines over time and by the end of one year, almost half of the patients stop taking their medication⁵. Early discontinuation of treatment and suboptimal daily execution of the prescribed regimen are the most common causes of poor adherence. Additionally, there is a conspicuous proportion of patients (5%-20%) who never initiate intake of prescribed medication.

MEAN REASONS WHY HYPERTENSIVE PATIENTS ARE NON-ADHERENT

It is recognized that the phenomenon adherence is strongly influenced by a complex interplay between socioeconomic, healthcare system-related, medical condition-related, therapy-related and patient-related factors. At the physician level, communication skills, guideline knowledge, adequacy and complexity of the prescribed regimen, therapeutic inertia and time constraints can all impact adherence. At the patient level, several factors can adversely affect adherence and can differ from patient to patient (see Table 1 for details). The asymptomatic condition of hypertension may generate by patients an underestimation of treatment necessity or benefit, especially among younger and active individuals without comorbidities, who might also fear possible or experienced adverse effects. Adverse effects experienced by patients during therapy are one of the major reasons for non-adherence, possibly even more so if combined with lack of treatment benefit. Intensification of antihypertensive treatment, while giving greater protection against CVD, on the other side it may be accompanied by an increasing rate of treatment discontinuation because of adverse effects. In addition, regimen complexity (usually in terms of number of prescribed medications) could be a barrier to adherence, especially among older patients with co-morbidities. Adherence is inversely related

Table 1. Factors associated with poor adherence to antihypertensive therapy.

Practitioner

Physician inertia
Inadequate prescription / Regimen complexity
Lack of guideline knowledge / lack of training for hypertension treatment
Communication skills
Patient-provider relationship
Time constraints

Patient

They did not need antihypertensive medication because they had no symptoms
Denied the diagnosis and viewed it as a reaction to stressful events and not necessarily a chronic disease
Gaps in understanding risk factors and consequences of hypertension
Poor confidence in results
Concomitant comorbidities (mood, dementia, neoplasia)
Complex therapeutic scheme
Forgetting to take one's medication
Side effects

to the prescribed number of daily doses or number of medications⁶. This aspect of course involves also patients identified as resistant. Indeed, it was demonstrated that half of patients in whom it was initially diagnosed a condition of resistant hypertension were in fact found to be partially or completely non-adherent⁷.

It is undoubtedly that adherence problem is amplified among older patients affected by cognitive decline, who are more prone to forgetfulness or confusion, leading to unintentional non-adherence. Changes in pill color and shape, exacerbated by the increasing use of different generics, often generate confusion in older patients, increasing odds of non-adherence. It is a precise duty by physician to identify the reasons for the patient's non-adherence, to instruct the patient or the caregiver on the drugs to be taken, in an attempt to optimize their effectiveness.

IS IT POSSIBLE TO IDENTIFY NON-ADHERENT PATIENTS?

Adherence screening is needed every time that BP control is not achieved, especially in patients taking many medications and in whom non-adherence is suspected. Detecting non-adherence requires methods that allow accurate and routine measurement. At present, there is no gold-standard method for adherence assessment and no free-of-charge valid avail-

able tools. Several self-report questionnaires can be used in hypertension, the most well-known being the Morisky Adherence Questionnaire⁸. Patient self-report measures are simple and inexpensive. However, patients might recall their adherence inaccurately or be tempted to over-report adherence in an attempt to conform to practitioner's expectations. Nevertheless, questionnaires might have value as complementary tools, as they can provide insights into barriers to adherence and patient beliefs that may influence adherence to medication. Adherence can also be put in evidence by objective methods, either indirectly, by using pharmacy refill records, pill counts or electronic monitoring devices or directly, by using directly observed therapy, digital pills or biochemical detection of medications in blood or urine⁹. Pharmacy refill records can thus provide information about medication discontinuation rates, although this method requires a closed pharmacy system whose efficacy is strongly dependent from the quality of the electronic data. Pill counting is a relatively simple method, but does not provide information on the timing of dose intake or real ingestion of medications. Finally, biochemical detection of medications in urine or serum (urine being preferred because of its noninvasive collection) by high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) provides accurate and objective measurement of adherence, albeit limited to a snapshot in time. Unfortunately, HPLC-MS/MS instrumentation is expensive and not widely available, but its use could help avoid expenses related to unnecessary treatment escalation, invasive procedures or clinical investigations for secondary causes of hypertension.

HOW TO AMELIORATE PATIENTS' ADHERENCE

The complexity and multifactorial barriers to adherence indicate the necessity to address the problem at several levels, and indeed multimodal interventions have generally been more successful than unimodal ones. This aspect has been well receipted by the 2018 European Society of Cardiology and European Society of Hypertension (ESC/ESH) guidelines¹⁰, which highlighted the concept that most useful interventions are those linking drug intake with habits, giving adherence feedback to patients, self-monitoring of BP using pill boxes and other special packaging, and motivational interviewing. What

could physicians do to improve adherence? As well described by Poulter et al.¹¹, the relationship of patient-practitioner has an important role to play in facilitating the detection of adherence problems and informing the choice of suitable solutions. The practitioner should ask patients about medication-taking behavior, raising questions phrased in a nonjudgmental way (Table 2). The importance of understanding the patients' perspective is being increasingly acknowledged. It is mandatory that the practitioner, beyond assessing the patients' understanding of the potential adverse effects, focuses his speech to the necessity of the treatment and the clinical benefits provided by the prescribed medications. Whenever possible, practitioners should tailor the pill-taking for patients. For instance, among working patients, it might be helpful to adapt the time of medication taking into account lifestyle constraints, for example, for a nightshift worker it might be impractical to take medication in the middle of the day. Different approaches might be needed for intentional and unintentional non-adherence. According to guidelines, it is important to conduct adherence assessment in a blame-free environment to identify specific barriers to adherence and suggest individualized solutions¹⁰. Good patient-practitioner communication is really crucial, as poor communication leads to higher risk of non-adherence. Nevertheless, it is important to remind that the amount of time spent by the provider with the patient was not ever associated with adherence, suggesting that quality of communication, rather than the absolute quantity of time, might be more important¹². A further step is to involve the patient in the medical decision. Shared decision-making is one of the strategies that

Table 2. Questions to ask patients with hypertension.

How long have you been taking your pills?
Are you aware of their benefit and of why you are taking them?
How do you take your tablets?
You are on 10 tablets - how do you manage?
During the last month, how many times have you not taken your tablets?
When is the most suitable time for you to take your pill?
When could you find time to take your medicine?
What could help you change or improve the way you take your medicine?

can be used for patient empowerment and adherence improvement. Indeed, a recent meta-analysis has shown that the improvement in hypertension control and patients' adherence promoted by use of home BP monitoring is largely explained by the combination of home BP monitoring with feedback to the patient, education and counseling¹³. Finally, prescription of single-pill combinations (SPCs) provides an extraordinary opportunity for physicians to simplify treatment and to reduce pill burden, thus addressing two factors with major impact on adherence: complexity of treatment regimen and polypharmacy.

An interesting meta-analysis documented a significant amelioration of adherence among patients taking SPCs compared with those on free combinations¹⁴. To further support the usefulness to adopt the SPCs regimen, it was demonstrated that hypertensive patients starting treatment on an SPC were 53% more likely to achieve BP control in the first year than those who started on monotherapy¹⁵, a regimen that led to fewer hospitalizations¹⁶ and a lower 5-year cardiovascular event rate¹⁷ as compared to those on free combinations.

Potential limits to SPC use include difficulty to identify the exact cause in case of adverse effect and a reduced prescription flexibility, although several available dosages allow individual treatment adaptation. The 2018 ESC/ESH hypertension guidelines highlighted the necessity of a simplifying treatment strategy to improve adherence and BP control, and recommend combination treatment as initial therapy for most patients with hypertension, with preferred use of SPCs¹⁰. Choice of the best therapeutic regimen and correct dosage of each component of the SPC is specific duty by physicians, in order to improve efficacy and encourage adherence to treatment.

In such scenario, the ESC/ESH Guidelines put in evidence the important role of nurses and pharmacists in the education, support, and follow-up of treated hypertensive patients. In particular, adherence improvement and better BP control can be achieved with nurses and pharmacist-led interventions, further enriched by taking advantage of telehealth technologies¹⁸⁻¹⁹.

CONCLUSION

Medication non-adherence is an underestimated, modifiable risk factor in the management of hypertension. Evaluation of medication adherence should

become an integral part of assessment of patients with hypertension. It is true that drugs do not work in patients who do not take them, but medication non-adherence is a much more complex problem than simply blaming the patient. There are patient-related factors as well as healthcare-related ones. It requires a significant effort to identify this problem in a chronic asymptomatic condition like hypertension due to its dynamic nature. While no single perfect method exists to assess medication adherence, a multi-complementary strategy can improve medication adherence by focusing on interventions to address immediate short-term barriers as well as maintaining long-term adherence, because medication adherence is a key preventive measure in the management of chronic diseases like hypertension. Winner approaches, such as simplifying treatment through SPC use, establishing a team-based care approach and eventually using e-health technologies as a supportive tool, provide opportunities to address the adherence problem.

REFERENCES

1. Beaney T, Burrell LM, Castillo RR, Charchar FJ, Cro S, Damasceno A, et al. May measurement Month 2018: a pragmatic global screening campaign to raise awareness of blood pressure by the International Society of Hypertension. *Eur Heart J* 2019; 40: 2006-17.
2. Thoenes M, Neuberger H-R, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Bohm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 336-44.
3. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34: 2840-948.
4. Sabaté E, Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization; 2003.
5. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336(7653): 1114-7. doi:10.1136/bmj.39553.670231.2523
6. Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Risk factors for non-adherence to antihypertensive treatment. *Hypertension* 2017; 69: 1113-20.
7. Hameed MA, Tebbit L, Jacques N, Thomas M, Dasgupta I. Nonadherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: results of a directly observed therapy clinic. *J Hum Hypertens* 2016; 30: 83-9.
8. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2008; 10: 348-54.
9. Gupta P, Patel P, Horne R, Buchanan H, Williams B, To-

- maszewski M. How to screen for non-adherence to antihypertensive therapy. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18: 89.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al., Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
 11. Poulter NR, Borghi C, Parati GF, et al. Medication adherence in hypertension. *J Hypertens* 2020; 38(4): 579-87.
 12. Fortuna RJ, Nagel AK, Rocco TA, Legette-Sobers S, Quigley DD. Patient experience with care and its association with adherence to hypertension medications. *Am J Hypertens* 2018; 31: 340-5.
 13. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med* 2017; 14:e1002389.
 14. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of healthcare costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 898-909.
 15. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012; 59: 1124-31.
 16. Yang W, Chang J, Kahler KH, et al. Evaluation of compliance and healthcare utilization in patients treated with single pill vs free combination antihypertensives. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2065-76.
 17. Belsey JD. Optimizing adherence in hypertension: a comparison of outcomes and costs using single tablet regimens vs individual component regimens. *J Med Econ* 2012; 15: 897-905.
 18. Victor RG, Lynch K, Li N, et al. A cluster-randomized trial of blood-pressure reduction in black barbershops. *N Engl J Med* 2018; 378: 1291-301.
 19. Omboni S, Tenti M, Coronetti C. Physician-pharmacist collaborative practice and telehealth may transform hypertension management. *J Hum Hypertens* 2019; 33: 177-87.


Epidemiological insights of hypertension incidence; findings from the ATTICA Prospective Study, 2002-2022

E. Derdelakou¹
C. Chrysohoou²
E. Vlachopoulou¹
E. Kravvariti⁴
E. Liberopoulos⁴
P.P. Sfikakis⁴

E. Damigou¹
F. Barkas³
D. Dalmyras¹
C. Pitsavos²
C. Tsioufis²
D. Panagiotakos¹

ABSTRACT

Aims: The aim of the present work was to evaluate the 20-year hypertension incidence in Greece. **Methods:** In 2002, 3,042 men and women (>18 years) without any clinical evidence of cardiovascular disease, living in greater Athens area, in Greece, were enrolled. In 2022, the 20-year follow-up was performed. Hypertension was defined according to WHO-ICD-10 criteria. To study the hypertension incidence, participants who had been identified as hypertensive at baseline examination (912 individuals) were excluded; thus, and considering those who were lost to the follow-up, data from 1,415 non-hypertensive Greek adults (44% men, age: 41±13 years) were analysed. **Results:** The 20-year hypertension incidence was 22.2% (n=314). The profile of participants who developed hypertension during the 20-year period was mainly characterised by older, men with low educational and socio-economic level. Hypertension incidence was significantly associated with obesity (p<0.001), diabetes (p<0.001), hypercholesterolemia status (p<0.001) and increased triglycerides levels (p=0.005). **Conclusion:** The 20-year incidence of hypertension was particularly high. For this reason, continuous actions to raise awareness of the population and a personalized approach that will help to prevent hypertension are necessary.

 **Key-words:** hypertension, risk, incidence, epidemiology, prevention

INTRODUCTION

Hypertension is one of the leading causes of cardiovascular disease (CVD) incidence and premature death, worldwide. Based on estimates, in 2010, 31.1% of adults (1.39 billion) worldwide had high blood pressure. Specifically, the prevalence of hy-

pertension among adults was higher in low- and middle-income countries (31.5%, 1.04 billion people) than in high-income countries (28.5%, 349 million people). In 2015, an estimated 8.5 million deaths were attributable to high systolic blood pressure, 88% of which were in Asian and African countries¹.

¹Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Sciences and Education, Harokopio University, Athens, Greece ²First Cardiology Clinic, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Hippokraton Hospital, Athens, Greece ³Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece ⁴First Department of Propaedeutic Internal Medicine, Medical School, Laiko General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

✉ **Αλληλογραφία:** Prof. Demosthenes Panagiotakos, Harokopio University of Athens, 70 El. Venizelou Ave., Kallithea • TK 17676 Athens, Greece • Τηλ.: 0030 2109549332 • E-mail: dbpanag@hua.gr

In line with these figures, the World Health Organization (WHO) reports that an estimated 1.28 billion individuals aged 30-79 years have hypertension, worldwide, and most of them (i.e., 2 out of 3) are living in low- and middle-income countries. An estimated 46% of adults with hypertension are unaware that they have the condition. Less than half of adults (i.e., 42%) who have hypertension are diagnosed and treated, whereas only 1 in 5 adults (i.e., 21%) with hypertension have it under control. One of the global targets of WHO for non communicable diseases is to reduce the prevalence of hypertension by 33% between 2010 and 2030².

One way to control or reduce the prevalence of hypertension is the pharmacological treatment. The World Health Organization recommends initiation of pharmacological treatment in adults with a confirmed diagnosis of hypertension, when systolic blood pressure is ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure is ≥ 90 mmHg. Those with existing cardiovascular disease and systolic blood pressure of 130-139 mmHg or without any cardiovascular disease but at high risk, such as diabetic patients and systolic blood pressure of 130-139 mmHg should also start a pharmacological treatment. First line treatment includes: thiazide and thiazide-like agents, angiotensin enzyme inhibitors (ACE) and long acting dihydropyridine calcium channel blockers (CCBs). The target blood pressure goal is $< 140/90$ mmHg in all patients with hypertension and < 130 mmHg in patients with hypertension and cardiovascular disease or other comorbidities³.

However, due to the widespread use of effective antihypertensive medications, it has been suggested that the mean blood pressure levels of individuals around the world have remained constant or decreased slightly over the past four decades⁴. Nevertheless, management of hypertension remains a global challenge, as even a combination of antihypertensive medications is not enough to control blood pressure levels and decrease CVD risk. Lifestyle modifications include stopping smoking, being physically active for at least 150 minutes per week, whereas dietary recommendations are mainly based on sodium and trans fatty acids restrictions; few studies have also shown that a Mediterranean type of diet can contribute to a relatively small but significant reduction of blood pressure levels^{5,6}.

Current epidemiologic data regarding the prevalence and incidence of hypertension in the Greek population are sparse in the literature. Thus, the aim

of the present study was to present epidemiological insights of the 20-year hypertension incidence, in Greece, based on a representative sample of the adult Greek population from the ATTICA study (2002-2022).

METHODS

Study design

The ATTICA study is a prospective cohort study carried out in adult women and men, living in the greater Athens area in Greece. Baseline assessment was conducted during 2001-2002, and multiple follow-ups were conducted in 2006, 2012 and 2022^{7,8,9,10}.

Sampling procedure

Based on a stratified by age and sex, random sampling procedure, 3,042 individuals (1,514 men and 1,528 women), aged 18 years-old or older, were enrolled in the study, during 2001-2002, all living in the Athens metropolitan area (baseline examination). The main exclusion criterion at baseline examination was the absence of any cardiovascular disease. For the present epidemiological analysis participants who had been identified as hypertensive (see below for definition) at baseline examination (i.e., 610 individuals) were excluded; thus, considering those who were lost to the 20-year follow-up (i.e., 144 individuals had missing, incorrect or incomplete contact information or refused to be screened again), data from 1,415 participants (44% men, age: 41 ± 13 years) were analysed in this work. No significant differences were observed between those who were lost to follow-up and the rest of the participants regarding sex ($p=0.99$) and age distribution ($p=0.78$), body mass ($p=0.88$), smoking habits ($p=0.12$), physical activity status ($p=0.44$), dietary habits (all p -values > 0.20), education level in years of school ($p=0.67$), as well as history of hypertension ($p=0.12$), diabetes ($p=0.27$) and hypercholesterolemia ($p=0.12$).

Power analysis

The sample used in this analysis was adequate and representative to evaluate relative risks equal to 1.10, achieving $> 80\%$ statistical power at the 5% level of statistical significance (two-sided hypotheses).

Measured characteristics

Participants' demographic characteristics, medical history, dietary and lifestyle habits were recorded following standard procedures, as it can be found in

detail in previous publications^{8,10}. Cardiologists, internists, nurses, and dietitians performed face-to-face interviews and clinical examinations of the participants, both at baseline and follow-up examinations. Specifically, arterial blood pressure was measured at the end of the physical examination with individuals in sitting position, at least 30 minutes at rest; blood pressure measurements were taken three times, at the right arm relaxed and well supported by a table, with an angle of 45° from the trunk (ELKA aneroid man metric sphygmometer, Von Schlieben Co, West Germany). Systolic blood pressure was determined by the first perception of sound (of tapping quality) and diastolic blood pressure was determined by phase V when the repetitive sounds disappear. Following the International Coding of Diseases (ICD)-10, participants whose average systolic/diastolic blood pressure levels were greater or equal to 140/90 mmHg or were under antihypertensive medication or had been diagnosed by a physician, were classified as hypertensive. Moreover, hypertensive patients were asked about the reception and type of medication; those who answered no to any medication were classified as untreated; those who answered yes, but their blood pressure levels were not controlled (i.e., >140/90 mmHg) were classified as treated-uncontrolled; the rest of them were classified as controlled. Body mass index (BMI) was measured as weight (in kilograms) divided by standing height (in meters squared). Obesity was defined as body mass index (BMI) >29.9 Kg/m². Central obesity was defined according to the WHO criteria as waist circumference ≥102 cm for men and ≥88 cm for women. For the other clinical characteristics, hypercholesterolemia was defined as total cholesterol levels more than 220 mg/dl or the use of hypolipidemic medication, hypertriglyceridemia as triglycerides levels more than 150 mg/dl, diabetes mellitus as a fasting blood sugar >125 mg/dl or the use of antidiabetic medication. Dietary habits were evaluated through a validated food frequency questionnaire¹¹, whereas adherence to the Mediterranean diet was assessed using the MedDietScore¹² i.e., a validated diet index that incorporates all main characteristics of the traditional Mediterranean diet and has a theoretical range of 0-55, where higher values indicate greater adherence. MedDietScore was also divided into two groups (low adherence if score was <27, suggesting being away from the traditional dietary pattern, moderate-to-high adherence if score was >=27, suggesting being close to the traditional pat-

tern). Pack-years of cigarette smoking were calculated for each participant by multiplying smoking duration (in years) with the number of packs/day (assuming 20 cigarettes in a pack). Physical activity was divided into four groups based on the type and intensity of physical exercise (minimally active, aerobic moderate, aerobic health-enhancing physical activity, aerobic and resistance).

Bioethics

The approval of the study was obtained from the Institutional Ethics Committee of Athens Medical School (#017/1.5.2001) and was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association. All participants were informed about the purpose and procedures of the study, and they agreed to participate providing their written consent.

Statistical Analyses

Continuous variables are presented as mean and standard deviation (SD), while categorical variables are presented as absolute and relative frequencies (percentages). To evaluate the relationship between categorical variables, the Pearson's chi-square test was applied. Differences in mean values of continuous variables, after tested for normality through P-P plots, were assessed using Student's t-test or the Mann-Whitney test. Crude non-fatal and fatal incidence rates of hypertension were calculated as the ratio of new cases to the number of people that participated in each of the three follow-up examinations. All reported p-values were based on two-tailed hypotheses. STATA version 17 (STATA Corp, College Station, Texas, USA) was used for the statistical analyses.

RESULTS

In total, during the 20-year follow-up period 152 men (48,4%) and 152 women (48,4%) of the 1,415 who participated in the follow-up, were newly diagnosed as hypertensive. Of them, 85% of hypertensive men and 75% of hypertensive women were on special pharmaceutical and/or dietary treatment; 34% of hypertensive men and 32% of hypertensive women were found to be uncontrolled. In **Table 1** the baseline prevalence, as well as the 5-year, 10-year and 20-year incidence of hypertension is presented, in men and women. A strong linear trend was observed across all age groups, in both men and women. The

Table 1. Baseline prevalence and 5-, 10- and 20-year incidence of hypertension in the aging cohort of the ATTICA Study.

	Baseline examination, 2002	5-year follow-up, 2002-2006	10-year follow-up, 2002-2012	20-year follow-up, 2002-2022
No. of participants	3,042	2,104	1,154	1,415
Mean age(SD)	45.2 (13.8)	50.7 (13.8)	56.0 (14.1)	60.7 (12.5)
<i>Men</i>	382/1,000*	143/1,000	292/1,000	114/1,000
<i>Women</i>	239/1,000*	134/1,000	264/1,000	107/1,000

*hypertension prevalence rates at baseline; these patients were excluded from the follow-up examinations.

Table 2. Baseline socio-demographic and lifestyle characteristics (in 2002) of the ATTICA study's participants according to the 20-year incidence of hypertension (2002-2022).

	Status at 20-year follow-up		P
	Normotensive	Developed hypertension	
No. of participants	1,101	314	
<i>Socio-demographic characteristics</i>			
Age (years), mean (SD)	38(11)	50(14)	0.001
Years of school, mean (SD)	13(3)	11(4)	0.001
Marital status, % married	61%	78%	0.001
Socio-economic status, % low	9%	22%	0.001
<i>Lifestyle factors</i>			
Pack-years of smoking, mean (SD)	366(375)	545(538)	0.001
MedDietScore (0-55), mean (SD)	28(6)	24(6)	<0.001
Physical activity, % minimally active	61%	65%	0.045

Continuous variables are presented as mean and standard deviation (SD). Categorical variables are presented as absolute and relative frequencies (percentages).

sex-adjusted risk of hypertension increased by 11% per 10-year increase in age during the first 10 years of follow-up (95%CI 9% to 12%), and by 48% per 10-year increase in age during the second follow-up period, i.e., 2012-2022 (95%CI: 21% to 97%).

The distribution of baseline demographic, clinical and lifestyle characteristics, into those who were diagnosed as hypertensive during the 20-year follow-up and the rest of the participants, is presented in **Table 2**. It was observed that hypertensive individuals were older ($p<0.001$), had higher BMI ($p<0.05$), blood glucose, total cholesterol and triglycerides levels, as well as higher prevalence of hypercholesterolemia and diabetes and lower level of education and Mediterranean diet adherence ($p<0.001$), as compared to those who were not diagnosed.

DISCUSSION

The aim of our present study was to evaluate the 20-year (2002-2022) incidence of hypertension in Greece based on current data from the ATTICA epidemiological cohort study. We observed that the 20-year incidence of hypertension was 22.2% and was strongly dominated by age of the participants. Moreover, during the second follow-up period (i.e., 2012-2022), the risk of hypertension quadrupled for every 10-year increase in age compared to the first decade (i.e., 2002-2012). In addition, many hypertensive individuals were not adequately treated or were untreated, and had several other co-morbidities, mainly obesity, hypercholesterolemia, and diabetes.

One of the first large-scale epidemiologic studies in Greece, that was conducted in late 1990s, the Greek European Prevention In Cancer (EPIC) study, a large population-based study with approximate-

Table 3. Baseline clinical, anthropometric and biochemical characteristics (in 2002) of the ATTICA study's participants according to the 20-year incidence of hypertension (2002-2022).

	Status at 20-year follow-up		P
	Normotensive	Developed hypertension	
	1,101	314	
<i>Clinical and biochemical characteristics</i>			
Obesity, %	8%	21%	0.001
Central obesity, %	39%	59%	0.001
Hypercholesterolemia %	31%	45%	0.001
Total cholesterol, mg/dl, mean(SD)	185(40)	197(44)	0.018
Triglycerides, mg/dl, mean(SD)	101(85)	125(75)	0.005
Diabetes, %	2%	9%	0.001
Glucose levels, mg/dl, mean(SD)	88(14)	95(26)	0.001
<i>Anthropometric characteristics</i>			
Body mass index, kg/m ² , mean(SD)	24(4)	27±4	0.022
Waist, cm, mean(SD)	84(14)	93(13)	0.136

Continuous variables are presented as mean and standard deviation (SD). Categorical variables are presented as absolute and relative frequencies (percentages).

ly 27,000 men and women participants from all over Greece reported that the prevalence of hypertension was 40.2% for men and 38.9% for women (age-adjusted to the adult Greek population of 2001). Moreover, awareness among hypertensives was 54.4%, use of pharmaceutical treatment among those aware was 83.9%, and effective control among hypertensives was only in 15.2%. In addition, and similarly to our findings, the prevalence of hypertension increased with age and was higher in rural areas and among individuals of lower education¹³. Epidemiology of hypertension in Greece has also been studied by the Hypertenshell Study. The study was conducted in early 2000s, with the collaboration of physicians from 98 Health Centers across Greece. A total of 11,950 individuals participated in the study. The prevalence of hypertension was 31.1% (i.e., men 33.6%, women 28.4%), whereas, among older individuals (i.e., >65 years) the prevalence was much higher (65.4%). Of the hypertensive individuals, 39.8% were unaware that had hypertension and only 12.4% were aware but not treated (men 13.1%, women 11.8%). Overall, according to the Hypertenshell Study investigators, 51.2% of hypertensive participants were treated; 67.2% were treated but not controlled and 32.8% were treated and controlled¹⁴. More recently, the National Survey of Morbidity and Risk Factors (EMENO) cross-sectional study, which was carried out during 2013-2016, presented similar results with our study; in particular, based on the 4,822 stud-

ied participants (51.5% women, median age: 47.9 years), the prevalence of hypertension was 39.2%, and it was higher in men (42.4%) than in women (36.1%)^{15,16}. Moreover, in the EMENO study, 31.8% of hypertensive participants were unaware of the condition, 2.7% were aware but untreated, 35.1% treated but uncontrolled and 30.5% treated and controlled. These figures are also in line with our findings, and highlight the emerging need for public health actions to reduce hypertension risk¹⁵.

Regarding the CVD risk factors' profile of participants in our cohort, it was revealed that those who developed hypertension during the 20-year follow-up, had a higher prevalence of obesity and specifically central obesity, diabetes, hypercholesterolemia and high triglycerides. In addition, they had a lower adherence to the Mediterranean type diet (i.e., recorded a lower MedDietScore). According to the European and International guidelines of hypertension¹⁷, hypertensive patients are recommended to consume a balanced diet that includes a variety of fruits and vegetables, whole products, unsaturated fats (mainly olive oil), fish and dairy products weekly and a limited intake of saturated lipids. Furthermore, better dietary habits should be accompanied with physical exercise and weight loss. Hypertensive patients should be advised to participate in at least 30 min of moderate intensity dynamic aerobic exercise on 5-7 days per week and performance of resistance exercises on 2-3 days per week. However, as it was observed here, 2 out of

3 (65%) with hypertension were minimally active. Regular aerobic physical activity may be particularly beneficial for both the prevention and treatment of hypertension. Moreover, the majority (59%) of our hypertensive participants had central obesity and 21% were obese. Excessive weight gain has been significantly associated with the risk of hypertension¹⁸. The goal in this case is the reduction or the stabilization of body weight in order to prevent or treat high blood pressure levels^{17,18}. In our study, smoking was considered as one of the most important lifestyle-related risk factors for hypertension. Hypertensive individuals had almost double pack-years of cigarette smoking compared to normotensive individuals. According to the guidelines of hypertension^{17,18}, recommendations include smoking cessation, supportive care and the referral to smoking cessation programs. Nevertheless, public health actions should focus on helping individuals, especially young ones, to never start smoking¹⁷.

Strengths and Limitations

The present study is the first prospective cohort study on hypertension epidemiology of this magnitude in Greece, and of the few globally, with a long follow-up period (i.e., 20 years), and multiple waves (baseline examination, 5-, 10- and 20-year follow-ups). The sample was representative in terms of age-sex distribution of the urban Greek population (which reflects about 70% of total Greek population), and different determinants were studied and presented here. However, some limitations exist and should be considered before generalizations can be made. Measurement error is a common limitation of epidemiological studies, and especially for the identification of hypertensive individuals (i.e., white-coat effect). However, the applied methodology of the current study was like other prospective studies, thus comparisons can be made. Participants lived in the greater Athens metropolitan area, a mainly urban region; therefore, this sample cannot represent the total Greek population, especially those living in non-urban, rural regions.

CONCLUSIONS

Hypertension affects a large percentage of the Greek population. Health information and awareness is deemed necessary for proper prevention and effective treatment. A life-course personalized approach that is cost-effective and long-term sustained is needed to prevent hypertension burden at population level.

Acknowledgements: The authors would like to thank the ATTICA study group of investigators: Petros Spyridonas Adamidis, Georgia Anastasiou, Evangelinos Michelis, Asimina Loukina, Giorgos Metzantonakis, Manolis Kambaxis, Kyriakos Dimitriadis, Ioannis Andrikou, Amalia Sofianidi, Natalia Sinou, Aikaterini Skandali, Christina Sousouni, for their assistance on the 20-year follow-up, as well as Ekavi N. Georgousopoulou, Natassa Katinioti, Labros Papadimitriou, Konstantina Masoura, Spiros Vellas, Yannis Lentzas, Konstantina Palliou, Vassiliki Metaxa, Agathi Ntzouvani, Dimitris Mpougatsas, Nikolaos Skourlis, Christina Papanikolaou, Georgia-Maria Kouli, Aimilia Christou, Adella Zana, Maria Ntertilmani, Aikaterini Kalogeropoulou, Evangelia Pitaraki, Alexandros Laskaris, Mihail Hatzigeorgiou and Athanasios Grekas, Efi Tsetsekou, Carmen Vassiliadou, George Dedoussis, Marina Toutouza-Giotsa, Konstantina Tselika and Sia Poulou-poulou and Maria Toutouza for their assistance in the initial and follow-up evaluations.

Funding: The ATTICA Study has been supported by the Hellenic Atherosclerosis Society and the Hellenic Cardiology Society.

Conflict of interest: None declared.

REFERENCES

1. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(4): 223-37.
2. World Health Organization, (2023), *Hypertension*, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Accessed online on 10 May 2023.
3. World Health Organization, (2021), Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults, overview <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033986>. Accessed online on 10 May 2023.
4. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, 2021; 18(11), 785-802.
5. Filippou CD, Thomopoulos CG, Kouremeti MM, et al. Mediterranean diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2021; 40(5): 3191-200.
6. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75(6): 1334-57.
7. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Stefanadis C. Prevalence and five-year incidence (2001-2006) of cardiovascular disease risk factors in a Greek sample: the ATTICA study. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50(5): 388-95.
8. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, et al. Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence

- and all-cause mortality, in urban Greek population: the ATTICA Study. *Int J Cardiol.* 2015 Feb 1; 180: 178-84.
9. Damigou E, Kouvari M, Chrysohoou C, et al. Lifestyle Trajectories Are Associated with Incidence of Cardiovascular Disease: Highlights from the ATTICA Epidemiological Cohort Study (2002-2022). *Life* 2023 May; 13(5): 1142.
 10. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Stefanadis C. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 2003; 3: 32.
 11. Katsouyanni K, Rimm EB, Gnardellis C, Trichopoulos D, Polychronopoulos E, Trichopoulou A. Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. *Int J Epidemiol* 1997; 26 Suppl 1: S118-27.
 12. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2006; 16(8): 559-68.
 13. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26 913 adults in the Greek EPIC study. *International journal of epidemiology*, 2004; 33(6): 1345-52.
 14. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *American journal of Hypertension*, 2006; 19(1): 53-60.
 15. Stergiou GS, Menti A, Kalpourtzi et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Greece: EMENO national epidemiological study. *Journal of Hypertension* 2021; 39(5): 1034-9.
 16. Touloumi G, Karakosta A, Kalpourtzi N, et al. EMENO study group. High prevalence of cardiovascular risk factors in adults living in Greece: the EMENO National Health Examination Survey. *BMC Public Health* 2020; 20(1): 1665.
 17. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020; 75(6): 1334-57.
 18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018; 39(33): 3021-104.



Αντιπηκτικά στη χρόνια νεφρική νόσο

Ε. Κάψια Ε. Ροκκά Σ. Μαρινάκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) βρίσκονται σε μια λεπτή ισορροπία μεταξύ θρομβωτικών και αιμορραγικών επιπλοκών, γεγονός που καθιστά την απόφαση για αντιπηκτική αγωγή δύσκολη. Το πρόβλημα μεγεθύνεται σε ασθενείς με πιο προχωρημένη νεφρική νόσο (στάδια 4 και 5) για τους οποίους δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Η χρήση ηπαρίνης (μη κλασματοποιημένης ή χαμηλού μοριακού βάρους) έχει αποδειχθεί ασφαλή και αποτελεσματική σε αυτούς τους ασθενείς. Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά αποτελούσαν, μέχρι πρότινος, τη μοναδική από του στόματος αντιπηκτική αγωγή για ασθενείς με στάδια 4-5 XNN και ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Δεδομένα πρόσφατων μελετών, όμως, δείχνουν ότι το αντιθρομβωτικό όφελος από τη χρήση τους σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν είναι το αναμενόμενο ενώ, ταυτόχρονα, ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι ιδιαίτερα αυξημένος. Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία σε μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες, οι οποίες συμπεριέλαβαν ασθενείς με eGFR > 30ml/min. Τελευταία, έχουν αρχίσει να συγκεντρώνονται δεδομένα σχετικά με τη χρήση τους σε ασθενείς με XNN σταδίων 4-5 και αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Φαρμακοκινητικές και κλινικές μελέτες με το arixaban και rinaxaban αναδεικνύουν ισοδυναμία ή υπεροχή τους τόσο ως προς το αντιθρομβωτικό αποτέλεσμα όσο και ως προς τον αιμορραγικό κίνδυνο, συγκριτικά με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Τα περισσότερα δεδομένα συγκεντρώνει το arixaban, το οποίο έχει ενσωματωθεί στις συστάσεις αμερικάνικων καρδιολογικών εταιρειών για χρήση σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Η θέση των DOACs σε ασθενείς με στάδιο 5 XNN μένει να διαλευκανθεί περαιτέρω αλλά το, ίσως, πιο κρίσιμο ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι το κατά πόσο είναι αναγκαία η αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με στάδιο 5 XNN και κοιλιακή μαρμαρυγή, λαμβάνοντας υπόψη ότι τα υπάρχοντα συστήματα διαβάθμισης του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου δεν είναι εφαρμόσιμα σε αυτή την ομάδα ασθενών.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: κουμαρινικά αντιπηκτικά, χρόνια νεφρική νόσος, νεότερα αντιπηκτικά, κοιλιακή μαρμαρυγή

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο (XNN), και ιδιαίτερα αυτοί σε τελικό στάδιο (XNNTΣ), βρίσκονται σε μια λεπτή ισορροπία μεταξύ θρομβωτικών και αιμορραγικών επιπλοκών. Η προχωρημένη XNN χαρακτηρίζεται από έντονη συστηματική φλεγμονή και οξειδωτικό στρες, ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, υπερπαραθυρεοειδισμό, αυξημένα επίπεδα προθρομβωτικών παραγόντων (ινωδογόνο, θρομβομοντουλίνη, vWF, PAI-1, VII), μειωμένα επίπεδα αντιθρομβωτικών παραγόντων και μειω-

μένη ινωδολυτική δραστηριότητα, καταστάσεις οι οποίες, σε συνδυασμό με τη χορήγηση παραγόντων διέγερσης των ερυθροκυττάρων (ερυθροποιητίνων), αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβώσεων. Επιπλέον, ο επιπολασμός κοιλιακής μαρμαρυγής (KM) σε ασθενείς με XNNTΣ είναι τουλάχιστον τριπλάσιος συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, ενώ ο κίνδυνος πνευμονικής εμβολής έως και 30% αυξημένος^{1,2}. Την ίδια στιγμή, όμως, ο αιμορραγικός κίνδυνος στην προχωρημένη XNN είναι αυξημένος κυρίως λόγω λειτουργικών διαταραχών των αιμοπεταλίων, δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και διαταραχών του

Κλινική Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ.Ν. Αθηνών «Λαϊκό»

✉ **Αλληλογραφία:** Ελένη Κάψια, Κλινική Νεφρολογίας και Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Γ.Ν. Αθηνών «Λαϊκό» • Αγ. Θωμά 17, ΤΚ. 11527, Αθήνα • Τηλ. 6946080064 • E-mail: elenikapsia@hotmail.com

επιθηλιακού φραγμού του γαστρεντερικού^{1,2,3}. Και ενώ για ασθενείς με eGFR ≥ 30 ml/min (στάδια 0-3b XNN) υπάρχουν, πλέον, επαρκή δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών φαρμάκων, δεν ισχύει το ίδιο για ασθενείς με eGFR < 30 ml/min (στάδια 4-5 XNN). Στο παρόν άρθρο θα ανασκοπήσουμε τις διαφορετικές κατηγορίες αντιπηκτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με XNN σταδίων 4-5 (σχήμα 1) και θα εξετάσουμε τη θέση των νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων (DOACs) στους ασθενείς αυτούς.

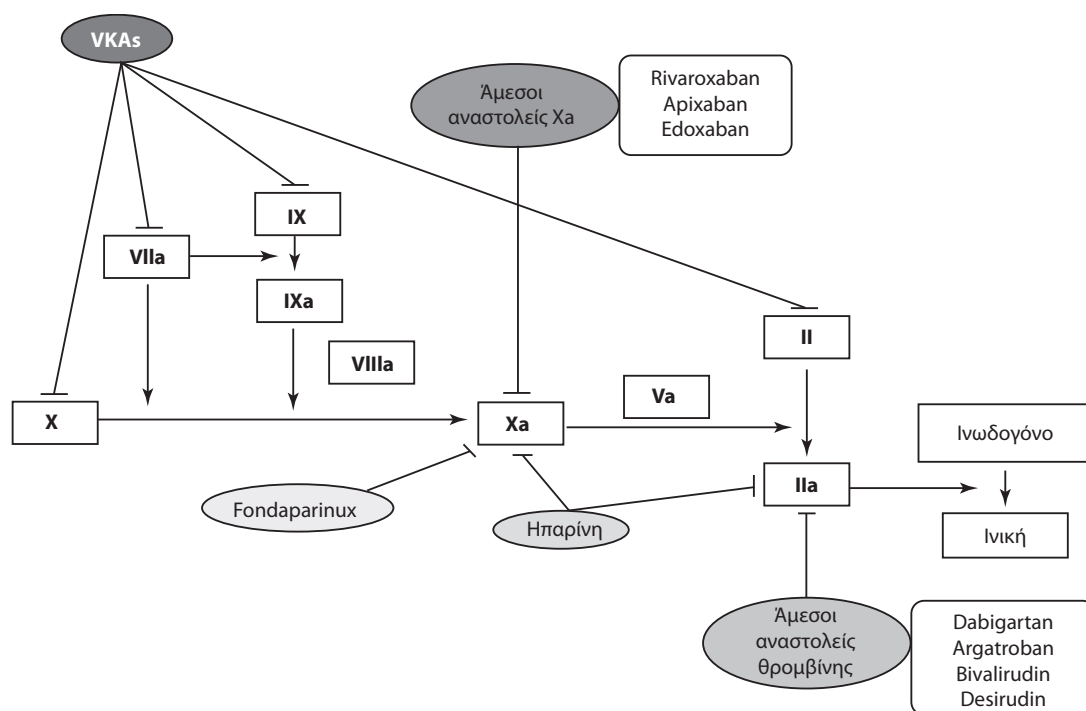
Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (unfractionated heparin, UFH)

Οι ηπαρίνες προάγουν την ενζυματική δράση της αντιθρομβίνης. Οι μη κλασματοποιημένες ηπαρίνες αναστέλλουν τόσο τη θρομβίνη (IIa) όσο και τον παράγοντα Xa (Σχήμα 1). Έχουν ταχεία έναρξη δράσης (3-5 λεπτά) και βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής (1 ώρα). Καθαίρονται από το ήπαρ και από ηπαρινάσες στο ενδοθήλιο των αγγείων. Συνδέονται με πρωτεΐνες του πλάσματος, υφίστανται νεφρική κάθαρση σε ποσοστό μόλις 10% και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης τους ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Αντίδοτο στη δράση τους αποτελεί η πρωταμίνη⁴. Η βασική χρησιμότητα των UFH σε

ασθενείς με XNNTΣ συνίσταται στην εξασφάλιση της βατότητας του κυκλώματος της αιμοκάθαρσης. Συνήθως χορηγείται μια αρχική bolus δόση (loading dose) 50 IU/kg ή 1.500-2.000 IU, η οποία ακολουθείται από ωριαίες bolus δόσεις συντήρησης (maintenance dose) 1.000-1.500 IU/h. Αρκετά συχνά εφαρμόζονται πρωτόκολλα χαμηλών δόσεων (αρχική δόση 15-20 IU/kg, δόση συντήρησης 500 IU/h), τα οποία έχουν αποδείξει τόσο την ασφάλεια όσο και την αποτελεσματικότητά τους³. Παρ' όλα αυτά, η τροποποίηση των δόσεων της UFH κατά την αιμοκάθαρση παραμένει εμπειρική.

Φαίνεται ότι η χρήση UFH στην αντιμετώπιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων σε ασθενείς με προχωρημένη XNN, ακόμα και σε αυτούς με XNNTΣ, είναι ασφαλής^{4,5}. UFH μπορεί να χρησιμοποιηθεί (εναλλακτικά της LMWH) και για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με XNN σταδίου 4-5 αν και τα δεδομένα από σχετικές μελέτες είναι λίγα.

Κατά τη χορήγηση των UFH θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μη σταθερή φαρμακοκινητική τους και το στενό θεραπευτικό τους εύρος. Σε ασθενείς με XNNTΣ τα επίπεδα αντιθρομβίνης είναι μειωμένα και ενδέχεται η αποτελεσματικότητα των UFH να είναι μικρότερη από την αναμενόμενη. Τέλος, η χρήση UFH μπορεί να επιπλακεί με την εμφάνιση



Σχήμα 1. Κατηγορίες αντιπηκτικών φαρμάκων. VKAs: vitamin K, antagonists.

συνδρόμου HIT (heparin-induced-thrombocytopenia), υπερτριγλυκεριδαϊμίας και οστεοπόρωσης^{3,6}.

Ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (low molecular weight heparin, LMWH)

Οι LMWH έχουν κυρίως νεφρική κάθαρση και, επομένως, απαιτείται προσαρμογή της δόσης ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Συγκριτικά με τις UFH, οι LMWH επιδρούν ελάχιστα επί της θρομβίνης, έχουν μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα, μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής, παρόμοιο ή μικρότερο κίνδυνο αιμορραγιών, μικρότερο κίνδυνο για σύνδρομο HIT και παρόμοια επίδραση σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα της αιμοκάθαρσης. Η χορήγηση των LMWH είναι πιο εύκολη συγκριτικά με τις UFH αλλά το κόστος μεγαλύτερο, ενώ η πρωταμίνη φαίνεται να αναστρέφει μερικώς μόνο τη δράση των LMWH^{3,7}.

Οι LMWH μπορούν να εξετάζονται ως αντιπηκτική αγωγή «γέφυρα» (bridging anticoagulation) σε ασθενείς με προχωρημένη XNN. Η μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει με την ενοξαπαρίνη, η οποία θεωρείται ασφαλής εφόσον τροποποιηθεί η δόση της⁸. Το θεωρητικό πλεονέκτημα ασφάλειας μορίων, όπως η δαλτεπαρίνη και η τινζαπαρίνη, συνίσταται στο μεγαλύτερο μοριακό τους βάρος και τον μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής τους και έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες με ασθενείς με XNN σταδίων 4-5^{9,10,11}. Για την αντιμετώπιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, η ενοξαπαρίνη (σε μειωμένη δόση) μπορεί να αποτελέσει ασφαλή επιλογή αλλά μόνο σε ασθενείς με XNN έως και στάδιο 4. Για ασθενείς με XNN σταδίου 5, συστήνεται η χορήγηση UFH^{4,5}. Για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε προχωρημένη νεφρική νόσο, τόσο η δαλτεπαρίνη όσο και η ενοξαπαρίνη έχουν δοκιμαστεί με παρόμοια ασφάλεια συγκριτικά με την UFH^{12,13}.

Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης

Εξετάζονται ως εναλλακτικές επιλογές σε περιπτώσεις θρομβοπενίας, συνδρόμου HIT ή ανεπάρκειας αντιθρομβίνης. Η bivalirudin έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου για την αντιμετώπιση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου αλλά όχι σε ασθενείς με eGFR < 30 ml/min λόγω της σημαντικής νεφρικής κάθαρσης της ουσίας¹⁴. Λόγω του βραχέος χρόνου ημίσειας ζωής τους, απαιτούν συνεχή ενδοφλέβια έγχυση.

Fondaparinux

Δρα αναστέλλοντας εκλεκτικά τον παράγοντα Χα και αντικαθιστά την ηπαρίνη σε περιπτώσεις θρομβοπενίας ή συνδρόμου HIT. Καθαίρεται σε μεγάλο ποσοστό από τους νεφρούς και η δόση πρέπει να τροποποιείται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του στη ΧΝΝΤΣ δεν είναι επαρκή².

Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ (κουμαρινικά αντιπηκτικά) (VKAs)

Αναστέλλουν τους παράγοντες II (προθρομβίνη), VII, IX και X. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 7 ημέρες και ο μεταβολισμός τους είναι κατεξοχήν ηπατικός. Συνδέονται σχεδόν πλήρως με πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν απομακρύνονται κατά την αιμοκάθαρση.

Μέχρι πρόσφατα, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά αποτελούσαν τη μόνη θεραπευτική επιλογή για προφύλαξη από θρομβοεμβολικά φαινόμενα σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση με κολπική μαρμαρυγή. Η θεραπευτική αυτή επιλογή, όμως, πάντα συνοδευόταν από την ανησυχία για τον αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. Είναι γνωστό ότι ασθενείς σε αιμοκάθαρση υπό VKAs διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας συγκριτικά με ασθενείς σε προτελικά στάδια XNN που επίσης λαμβάνουν VKAs, γεγονός που υποδηλώνει ότι το τελικό στάδιο XNN από μόνο του αποτελεί παράγοντα αιμορραγικού κινδύνου¹⁵. Οι περισσότερες μελέτες παρατήρησης αναδεικνύουν υψηλότερα ποσοστά αιμορραγικών επεισοδίων σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που λαμβάνουν VKAs συγκριτικά με αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που δεν τα λαμβάνουν^{16,17,18,19}. Επιπλέον, έχει φανεί ότι η ρύθμιση του INR σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι εξαιρετικά δυσχερής και ο χρόνος κατά τον οποίο το INR βρίσκεται εντός θεραπευτικού εύρους (time in therapeutic range, TTR) είναι μικρότερος του 50%^{15,20,21}.

Εκτός από τον αιμορραγικό κίνδυνο, τα VKAs συσχετίζονται και με προαγωγή των αβεστώσεων των αγγείων και των καρδιακών βαλβίδων καθώς και με εμφάνιση καλσιφύλαξης ενώ αλληλεπιδρούν με πληθώρα φαρμάκων²².

Σε ό,τι αφορά την προστασία που παρέχουν τα κουμαρινικά αντιπηκτικά από θρομβοεμβολικά επεισόδια, δεν υπάρχουν δεδομένα από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες στον πληθυσμό των αιμο-

καθαιρόμενων ασθενών. Κάποιες μελέτες παρατήρησης ανέδειξαν όφελος^{15,17,23,24} ενώ άλλες ουδετερότητα^{16,18,25} ως προς την πρόληψη ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Υπήρξαν και μελέτες οι οποίες συσχέτισαν τη χρήση VKAs σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων^{19,26}. Τα αποτελέσματα τεσσάρων μετα-ανάλυσεων επιβεβαίωσαν ότι η χρήση κουμαρινικών αντιπηκτικών σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ δεν σχετίζεται με μείωση των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων ή με μείωση της θνησιμότητας, ενώ παράλληλα σχετίζεται με σημαντική αύξηση του αιμορραγικού κινδύνου²⁷⁻³⁰. Θα πρέπει, βέβαια, να σημειωθεί η μεγάλη ετερογένεια και χαμηλή ποιότητα των μελετών που συμπεριελήφθησαν και να τονιστεί η ανάγκη για τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.

Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs)

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τον άμεσο αναστολέα της θρομβίνης (dabigatran) καθώς και τους ανταγωνιστές του παράγοντα Χα (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban). Λόγω νεφρικής απέκκρισης (80% για το dabigatran, 30% για το rivaroxaban, 25% για το apixaban), χρειάζεται προσοχή στη δοσολογία σε ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, το dabigatran συνδέεται σε πολύ μικρό ποσοστό (35%) με πρωτεΐνες του πλάσματος και τείνει να απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση σε αντίθεση με τα apixaban, rivaroxaban και edoxaban. Το idarucizumab χρησιμοποιείται ως αντίδοτο για το dabigatran ενώ το andexanet alfa για τους υπόλοιπους παράγοντες της κατηγορίας².

Οι μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που οδήγησαν στην έγκριση αυτών των παραγόντων για κλινική χρήση συμπεριέλαβαν ασθενείς με eGFR >

30 ml/min (> 25 ml/min για το apixaban)³¹⁻³⁴. Επιμέρους αναλύσεις των ασθενών με ΧΝΝ οι οποίοι συμπεριελήφθησαν σε αυτές τις μελέτες επιβεβαίωσαν την ανωτερότητα ή τουλάχιστον ισοδυναμία των DOACs έναντι των κουμαρινικών αντιπηκτικών, τόσο ως προς την πρόληψη εμβολικών επεισοδίων όσο και ως προς τον αιμορραγικό κίνδυνο³⁵⁻³⁶. Τα δεδομένα για ασθενείς με πιο προχωρημένη ΧΝΝ (eGFR < 30) είναι περιορισμένα. Μελέτες που συνέκριναν τη χρήση rivaroxaban με τη χρήση βαρφαρίνης σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 4-5, έδειξαν ότι ο εμβολικός κίνδυνος δεν διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι ίδιος ή μικρότερος για τους ασθενείς που λαμβάνουν rivaroxaban³⁷⁻³⁸. Άλλες μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ, στις οποίες συμπεριελήφθησαν ασθενείς με eGFR < 30, ανέδειξαν υπεροχή των DOACs σε ό,τι αφορά τη μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, της θνησιμότητας και των αιμορραγικών επεισοδίων, συγκριτικά με τη χρήση βαρφαρίνης³⁹ ενώ σε άλλη μελέτη δεν φάνηκε διαφορά στον εμβολικό και αιμορραγικό κίνδυνο μεταξύ apixaban ή rivaroxaban και βαρφαρίνης σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ⁴⁰.

Τα τελευταία χρόνια συγκεντρώνονται όλο και περισσότερα δεδομένα σχετικά με τη χρήση των DOACs σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Σε μια μελέτη στην οποία συνεκρίθη η χορήγηση dabigatran ή rivaroxaban έναντι της βαρφαρίνης σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς με ΚΜ, ο κίνδυνος εμβολικών επεισοδίων ήταν παρόμοιος μεταξύ των DOACs και της βαρφαρίνης ενώ ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς που έλαβαν DOACs και, ενδεχομένως, να οφειλόταν στις υψηλές δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν⁴¹. Πιο πρόσφατη μελέτη με τη χρήση χαμηλής δόσης rivaroxaban (10 mg) σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς ανέδειξε μικρότερο θρομβωτικό αλλά και αι-

Πίνακας 1. Συνιστώμενες δόσεις DOACs σε ασθενείς με ΧΝΝ.

	> 50	30-50	15-30	< 15	Αιμοκάθαρση
Dabigatran	150 mg bid	110-150 mg bid	75 mg bid	Δεν συστήνεται	Δεν συστήνεται
Rivaroxaban	20 mg od	15 mg od	15 mg od	Δεν συστήνεται	Δεν συστήνεται
Apixaban	2,5-5 mg bid	2,5-5 mg bid	2,5 mg bid	Δεν συστήνεται*	Δεν συστήνεται*
Edoxaban	60 mg od	30-60 mg od	30 mg od	Δεν συστήνεται	Δεν συστήνεται

*Apixaban 2,5-5 mg od, σύμφωνα με FDA (Food and Drug Administration), American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Heart Rhythm Society (HRS).

μορραγικό κίνδυνο στην ομάδα του rivaroxaban συγκριτικά με την ομάδα της βαρφαρίνης⁴². Τα περισσότερα δεδομένα αναφορικά με τη χρήση DOACs σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση υπάρχουν για το apixaban, το οποίο έχει φανεί ότι υπερέχει της βαρφαρίνης σε ό,τι αφορά τον αιμορραγικό κίνδυνο, ενώ είναι τουλάχιστον ισοδύναμο, αν όχι ανώτερο, σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων⁴³⁻⁴⁵.

Τα μέχρι τώρα δεδομένα φαρμακοκινητικών και κλινικών μελετών ενσωματώθηκαν στις κατευθυντήριες οδηγίες διεθνών ιατρικών εταιρειών με τις περισσότερες να συστήνουν τη χορήγηση DOACs, εναλλακτικά των κουμαρινικών αντιπηκτικών, σε ασθενείς με eGFR > 15 ml/min. Οι συνιστώμενες δόσεις των DOACs ανάλογα με το επίπεδο νεφρικής κάθαρσης περιγράφονται στον πίνακα 1. Σε ό,τι αφορά τους ασθενείς με eGFR < 15 ml/min και όσους βρίσκονται σε αιμοκάθαρση, ο Αμερικανικός Οργανισμός Φαρμάκων (FDA) έχει δώσει έγκριση για τη χρήση apixaban 2,5-5 mg od, ενώ ο αντίστοιχος Ευρωπαϊκός Οργανισμός (EMA) όχι. Οι αμερικανικές καρδιολογικές εταιρείες έχουν, επίσης, υιοθετήσει τη σύσταση για 2,5-5 mg od apixaban σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ με ή χωρίς αιμοκάθαρση.⁴⁶⁻⁴⁹

Λαμβάνοντας την απόφαση για χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μελέτες σύγκρισης της χορήγησης κουμαρινικών αντιπηκτικών έναντι της μη χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ και κολπική μαρμαρυγή. Κάποιες εξ αυτών προσδίδουν όφελος στα κουμαρινικά αντιπηκτικά ως προς τη μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων και της θνησιμότητας χωρίς σημαντική διαφορά ως προς τον αιμορραγικό κίνδυνο^{17,24,50,51}. Σε άλλες μελέτες, όμως, τα κουμαρινικά αντιπηκτικά δεν φάνηκαν να υπερεπέρουν ως προς τη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου και της θνησιμότητας ενώ, ταυτόχρονα, αύξαναν σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο συγκριτικά με ασθενείς που δεν βρίσκονταν υπό αντιπηκτική αγωγή.^{16,19,52-54} Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και σε μια μελέτη κατά την οποία συνεκρίθη η χορήγηση apixaban με τη μη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς με ΚΜ. Το apixaban δεν συσχετίστηκε με μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων ενώ, αντίθετα, αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών⁵⁵.

Οι παρατηρήσεις αυτές ανοίγουν τη συζήτηση σχετικά με την αναγκαιότητα αντιπηκτικής αγωγής στους αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς. Δεν είναι απολύτως σαφές εάν η ΚΜ σε αυτούς τους ασθενείς συνιστά ένα πραγματικό αίτιο εμφάνισης εμβολικού επεισοδίου ή εάν απλά αποτελεί έναν δείκτη υποκείμενης καρδιαγγειακής νόσου⁵⁶. Επιπλέον, η αντιπηκτική αγωγή που χορηγείται στους ασθενείς στα πλαίσια των συνεδριών αιμοκάθαρσης, ενδεχομένως, να καθιστά λιγότερο επιτακτική την προσθήκη άλλου αντιπηκτικού παράγοντα. Τα υπάρχοντα συστήματα διαστρωμάτωσης του θρομβωτικού (CHA₂DS₂-VAS score) και του αιμορραγικού κινδύνου (HASBLED score), τα οποία καθορίζουν την απόφαση έναρξης αντιπηκτικής αγωγής, δεν είναι αξιόπιστα στον πληθυσμό των αιμοκαθαιρούμενων ασθενών. Το CHA₂DS₂-VAS score φαίνεται να υπερεκτιμά τον θρομβωτικό κίνδυνο ενώ το HASBLED score να υποτιμά τον αντίστοιχο αιμορραγικό. Αυτός είναι και ο λόγος που προτείνεται από πολλούς η εφαρμογή ειδικών, για τους αιμοκαθαιρούμενους ασθενείς, συστημάτων διαστρωμάτωσης κινδύνου, όπως το Dialysis Risk Score που προτάθηκε από τους DeVriese et al.²², το οποίο λαμβάνει υπόψη παράγοντες, όπως προηγούμενο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, παρουσία διαβήτη, ηλικία > 75 ετών και ιστορικό αιμορραγίας γαστρεντερικού το προηγούμενο έτος. Μόλις το 44% των αιμοκαθαιρούμενων ασθενών, οι οποίοι πληρούσαν το κριτήριο έναρξης αντιπηκτικής αγωγής βάσει του CHA₂DS₂-VAS score, είχαν ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής όταν εφαρμόστηκε το Dialysis Risk Score.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η απόφαση για αντιπηκτική αγωγή σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο πρέπει να ισορροπεί μεταξύ του αυξημένου θρομβωτικού αλλά και αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου αυτών των ασθενών. Το πρόβλημα μεγεθύνεται σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο και σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση, στους οποίους τα κουμαρινικά αντιπηκτικά δεν φαίνεται να παρέχουν το αναμενόμενο αντιθρομβωτικό όφελος ενώ, ταυτόχρονα, αυξάνουν σημαντικά τον αιμορραγικό κίνδυνο. Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά έχουν αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίων 1-3 ενώ, πλέον, διαθέτουμε κάποια δεδομένα σχετικά με τη θέση τους σε ασθε-

νείς σταδίων 4-5. Ερωτήματα, τα οποία καλούνται να απαντήσουν τρέχουσες και μελλοντικές έρευνες, αφορούν στη στάθμιση του οφέλους από τη χορήγηση αντιπηκτικών σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίων 4-5, στην κατάλληλη δοσολογία των DOACs στα στάδια 4-5 της ΧΝΝ και στη συγχορήγηση από του στόματος αντιπηκτικών με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ή ηπαρίνη.

SUMMARY

E. Kapsia, E. Rokka, S. Marinaki

Anticoagulant treatment in CKD

Arterial Hypertension 2023; 32: 109-116.

Recognizing the high thrombotic and hemorrhagic risk of patients with chronic kidney disease (CKD) makes the decision about anticoagulant therapy particularly difficult. Furthermore, for patients with advanced stages of kidney disease (stages 4-5), there is lack of data regarding safety and effectiveness. Heparins (unfractionated, low molecular weight) have proven to be safe and protective in this group of patients. Vitamin K antagonists (VKAs) have been the only oral anticoagulant used in patients with stage 4-5 CKD and in patients under hemodialysis. However, data from recent studies have shown that their use is complicated by a higher hemorrhagic risk while, at the same time, their antithrombotic effect is lower than expected. Direct oral anticoagulants (DOACs) have been successfully tested in large randomized studies, which included patients with eGFR > 30ml/min. Recently, data has emerged regarding the use of DOACs in patients with CKD stage 4-5 and patients on hemodialysis. Apixaban and rivaroxaban have been associated with equal or higher efficacy and safety compared to VKAs in hemodialysis patients with atrial fibrillation. Therefore, apixaban has been included in several international recommendations for use in patients with CKD stage 5. While the use of DOACs in advanced CKD remains to be further elucidated, the crucial question of whether and when anticoagulant treatment is necessary in patients on hemodialysis with atrial fibrillation needs to be answered taking into consideration that the existing scores assessing thrombotic and hemorrhagic risk are not applicable in this group of patients.

Key-words: vitamin K antagonists, chronic kidney disease, direct oral anticoagulants, atrial fibrillation

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol* 2019; 42(8): 774-82.
2. Dager WE, Tsu LV, Pon TK. Considerations for Systemic Anticoagulation in ESRD. *Semin Dial* 2015; 28(4): 354-62.
3. Claudel SE, Milles LW, Murea M. Anticoagulation in hemodialysis: A narrative review. *Semin Dial* 2021; 34(2): 103-15.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2): 119-77.
5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016; 37(3): 267-315.
6. Verstrate M. Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. *Drugs* 1990; 40(4): 498-530.
7. Leung KCW, Tai DJ, Ravani P, Quinn RR, Scott-Douglas N, MacRae JM. Citrate vs. acetate dialysate on intradialytic heparin dose: A double blind randomized crossover study. *Hemodial Int* 2016; 20(4): 537-47.
8. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144(9): 673-84.
9. Pautas E, Gouin I, Bellot O, Andreux JP, Siguret V. Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug Saf* 2002; 25(10): 725-33.
10. Siguret V, Pautas E, Février M, et al. Elderly patients treated with tinzaparin (Innohep) administered once daily (175 anti-Xa IU/kg): anti-Xa and anti-IIa activities over 10 days. *Thromb Haemost* 2000; 84(5): 800-4.
11. Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM, et al. Peak antifactor xa activity produced by dalteparin treatment in patients with renal impairment compared with controls. *Pharmacotherapy* 2005; 25(6): 817-22.
12. Pai M, Adhikari NKJ, Ostermann M, et al. Low-molecular-weight heparin venous thromboprophylaxis in critically ill patients with renal dysfunction: a subgroup analysis of the PROTECT trial. *PLoS One* 2018; 13(6): e0198285.
13. Green MS, Tellor KB, Buckallew AR. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in hemodialysis patients. *Hosp Pharm* 2017; 52(9): 623-27.
14. Zeng X, Lincoff AM, Schulz-Schüpke S, et al. Efficacy and safety of bivalirudin in coronary artery disease patients with mild to moderate chronic kidney disease: meta-analysis. *J Cardiol* 2018; 71(5): 494-504.
15. Phelan PJ, O'Kelly P, Holian J, et al. Warfarin use in hemodialysis patients: what is the risk? *Clin Nephrol* 2011; 75(3): 204-11.
16. Shah M, Tsadok AM, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014; 129(11): 1196-203.
17. Shen JI, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Turakhia MP, Chang TI, Winkelmayer WC. Outcomes after warfarin

- initiation in a cohort of hemodialysis patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(4): 677-88.
18. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(11): 2662-8.
 19. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(10): 2223-33.
 20. Yang F, Hellyer JA, Than C, et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart* 2017; 103(11): 818-26.
 21. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(4): 912-21.
 22. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(11): 2072-9.
 23. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(23): 2471-82.
 24. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367(7): 625-35.
 25. Chen JJ, Lin LY, Yang YH, Hwang JJ, Chen PC, Lin JL. Anti-platelet or anti-coagulant agent for the prevention of ischemic stroke in patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation – a nation-wide database analyses. *Int J Cardiol* 2014; 177(3): 1008-11.
 26. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010; 77(12): 1098-106.
 27. Tan J, Liu S, Segal JB, Alexander GC, McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016; 17(1): 157.
 28. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and metaanalysis. *Am Heart J* 2017; 184: 37-46.
 29. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, et al. Warfarin and the risk of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation receiving dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2017; 33(6): 737-46.
 30. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: A meta-Analysis of observational studies. *Chest* 2016; 149(4): 951-9.
 31. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; 129(9): 961-70.
 32. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883-91.
 33. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33(22): 2821-30.
 34. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016; 134(1): 24-36.
 35. Malhotra K, Ishfaq MF, Goyal N, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2019; 92(21): e2421-e31.
 36. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, et al. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019; 171(3): 181-9.
 37. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and severe kidney disease or undergoing hemodialysis. *Am J Med* 2019; 132(9): 1078-83.
 38. Weir MR, Ashton V, Moore KT, Shrivastava S, Peterson ED, Ammann EM. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *Am Heart J* 2020; 223: 3-11.
 39. Ashley JM, McArthur E, Bota S, et al. Risk of cardiovascular events and mortality among elderly patients with reduced GFR receiving direct oral anticoagulants. *Am J Kidney Dis* 2020; 76(3): 311-20.
 40. Yao X, Inselman JW, Ross JS, et al. Comparative effectiveness and safety of oral anticoagulants across kidney function in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020; 13(10): e006515.
 41. Chan KE, Edelman ER, Wegner JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015; 131(11): 972-9.
 42. De Vriese AS, Caluwe R, Van Der Meersch, De Boech K, De Bacquer D. Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A multicenter randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(6): 1474-83.
 43. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018; 138(15): 1519-29.
 44. Reed D, Palkimas S, Hockman R, Abraham S, Le T, Maitland H. Safety and effectiveness of apixaban compared to warfarin in dialysis patients. *Res Pract Throm Haemost* 2018; 2(2): 291-8.
 45. Murtaza G, Turagam MK, Garg J, et al. Safety and efficacy of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism and end-stage renal disease on hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2021; 21(4): 221-6.
 46. <https://www.accessdata.fda.gov>
 47. Stefel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on

- the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39(16): 1330-93.
48. Writing Group Members, January CT, Wann LS, Calkins H et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2019; 16(8): e66-e93.
49. Wanner C, Herzog CA, Turakhia MP. Chronic kidney disease and arrhythmias: highlights from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2018; 94(2): 231-4.
50. Kai B, Bogorad Y, Nguyen LAN, et al. Warfarin use and the risk of mortality, stroke, and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14(5): 645-51.
51. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2014; 311(9): 919-28.
52. Voscamp PWM, Rookmaaker MB, Verhaar MC, Dekker FW, Ocaik G. Vitamin K antagonist use and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(1): 170-6.
53. Yoon CY, Noh J, Jhee JH, et al. Warfarin use in patients with atrial fibrillation undergoing hemodialysis. *Stroke* 2017; 48(9): 2472-9.
54. Genovesi S, Rebora P, Gallieni M, et al. Effect of oral anticoagulant therapy on mortality in end-stage renal disease patients with atrial fibrillation: a prospective study. *J Nephrol* 2017; 30(4): 573-81.
55. Mavrakanas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus no anticoagulation in patients undergoing long-term dialysis with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(8): 1146-54.
56. Konigsbrugge O, Ay C. Atrial fibrillation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: Magnitude of the problem and new approach to oral anticoagulation. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3(4): 578-88.

*Υπερκαλιαιμία στη χρόνια νεφρική νόσο: Σύγχρονη θεραπευτική διαχείριση

**Μ. Θεοδωρακοπούλου
Α. Καραγιαννίδης
Π. Σαραφίδης**

**Α. Μπίνας
Ε. Σαμπάνη**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπερκαλιαιμία είναι μια από τις συχνότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και συσχετίζεται με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα. Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας είναι υψηλότερος σε ασθενείς με ΧΝΝ που εμφανίζουν επιπρόσθετους προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως σακχαρώδη διαβήτη ή καρδιακή ανεπάρκεια. Οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής προσφέροντας αποδεδειγμένη καρδιο- και νεφροπροστασία, αλλά η χρήση τους στην καθημερινή κλινική πράξη είναι συχνά περιορισμένη λόγω της αύξησης των επιπέδων καλίου (K^+), με αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά διακοπής. Μέχρι πρόσφατα, η μοναδική θεραπευτική επιλογή για την υπερκαλιαιμία ήταν η ιοντοανταλλακτική ρητίνη σουλφονικό νατρίουχο πολυστυρενίου, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια αυτού του φαρμάκου. Κατά την τελευταία δεκαετία, δύο νέες από του στόματος χορηγούμενες ιοντοανταλλακτικές ρητίνες (πατιρομέρη και κυκλοπυριτικό ζιρκόνιο-νάτριο) έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία ενηλίκων με υπερκαλιαιμία, καθώς αμφότερες μειώνουν αποτελεσματικά τα αυξημένα επίπεδα K^+ στον ορό και διατηρούν μακροπρόθεσμα την ισορροπία του K^+ εντός φυσιολογικών ορίων. Το παρόν άρθρο παρέχει μια ανασκόπηση των παραγόντων που παρεμβαίνουν στην ομοιόσταση του K^+ και εξετάζει πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τους νεότερους θεραπευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας.

Λέξεις-κλειδιά: χρόνια νεφρική νόσος, υπερκαλιαιμία, κάλιο, πατιρομέρη, κυκλοπυριτικό ζιρκόνιο-νάτριο

ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Η υπερκαλιαιμία είναι ιδιαίτερα συχνή στη ΧΝΝ και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα.
- Ένα από τα πιο περίπλοκα ζητήματα στη διαχείριση των ασθενών με ΧΝΝ ήταν η εξισορρόπηση μεταξύ των αποδεδειγμένων οφελών των αποκλειστών του ΣΡΑΑ στην καρδιο- και νεφροπροστασία και του σχετιζόμενου με αυτούς αυξημένου κίνδυνου για υπερκαλιαιμία.
- Για πολλά χρόνια, οι διαθέσιμες θεραπευτικές

- επιλογές για έλεγχο της υπερκαλιαιμίας περιορίστηκαν στη μειωμένη διαιτητική πρόσληψη K^+ , τη διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης με χρήση διττανθρακικών διαλυμάτων, την ταυτόχρονη χρήση διουρητικών για ενίσχυση της νεφρικής απέκκρισης K^+ ή τη χορήγηση σουλφονικού νατρίουχο πολυστυρενίου για δέσμευση του K^+ εντός του εντερικού αυλού. Ωστόσο, αυτές οι προσεγγίσεις ήταν συχνά προβληματικές και ανεπιτυχείς.
- Έχει αποδειχθεί ότι δύο νέες ρητίνες ανταλλαγής K^+ , η πατιρομέρη και το κυκλοπυριτικό ζιρκόνιο-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

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

✉ **Αλληλογραφία:** Παντελής Σαραφίδης, MD, MSc, PhD, Α' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, • Κωνσταντινουπόλεως 49, ΤΚ. 54642, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • Τηλ./Fax: +30 2313 312930 • E-mail: psarafidis11@yahoo.gr

νάτριο, μειώνουν αποτελεσματικά τα αυξημένα επίπεδα K^+ στον ορό με εξαιρετική ασφάλεια και ανεκτικότητα σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία που λαμβάνουν αποκλειστές του ΣΡΑΑ.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

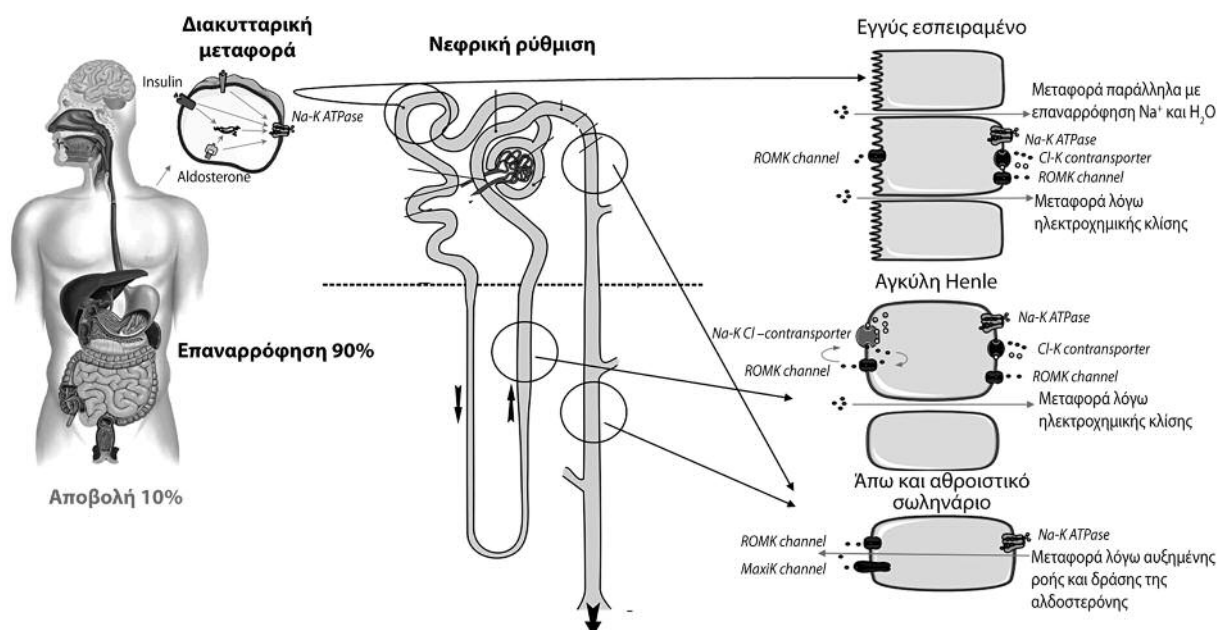
Το κάλιο (K^+) είναι το κυριότερο ενδοκυττάριο ιόν και η διατήρηση της σωστής κατανομής του μεταξύ ενδο- και εξωκυτταρίου χώρου είναι ζωτικής σημασίας για τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων. Φυσιολογικά, τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος περιέχουν περίπου 3.500 mmol K^+ (98% της συνολικής ποσότητας K^+). Τα φυσιολογικά επίπεδα K^+ στο αίμα είναι περίπου 4,0-5,0 mmol/L¹. Η υποκαλιαιμία (οριζόμενη ως K^+ ορού < 3,5 mmol/L) και η υπερκαλιαιμία σχετίζονται με σοβαρές αρρυθμίες, ενώ η υπερκαλιαιμία αποτελεί την πιο συχνή ηλεκτρολυτική διαταραχή στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN)²⁻⁴. Το ανώτερο ασφαλές επίπεδο K^+ στον ορό έχει οριστεί στα 5,0 έως 5,5 mmol/L^{2,3}. Γενικώς, οι περισσότεροι κλινικοί γνωρίζουν την υποκαλιαιμία και τις σοβαρές επιπλοκές της στην πρόκληση αρρυθμιών και στην αρτηριακή πίεση, ακόμη και τον αυξημένο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο⁵. Ωστόσο, η υπερκαλιαιμία είναι επίσης δυνητικά θανατηφόρα, ειδικά σε ασθενείς με XNN, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιακή ανεπάρκεια και αθηροσκληρωτική καρδιοπάθεια^{6,7}. Η έκβαση ποικίλλει ανάλογα με τον ρυθμό αύξησης του K^+ και

η σοβαρή υπερκαλιαιμία που εμφανίζεται ταχέως μπορεί να προκαλέσει απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες⁵.

Ο νεφρός είναι το κύριο όργανο που ελέγχει την ομοιοστάση του K^+ . Τα φάρμακα που συχνά συνταγογραφούνται για την καθυστέρηση της εξέλιξης της XNN, παρεμβαίνουν στη νεφρική ρύθμιση του K^+ . Στην παρούσα ανασκόπηση, περιγράφεται η φυσιολογική ρύθμιση του K^+ από τους νεφρούς και παρουσιάζονται τα πιο πρόσφατα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση και την προγνωστική αξία της υπερκαλιαιμίας στη XNN. Επιπλέον, συνοψίζονται πρόσφατα στοιχεία σχετικά με τους νεότερους θεραπευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας καθώς και δεδομένα από μεγάλες κλινικές δοκιμές.

2. ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ K^+

Η ημερήσια διατροφική πρόσληψη K^+ σε υγιείς ενήλικες είναι 4.700 mg/ημέρα (120 mmol/ημέρα)¹. Η ομοιοστάση του K^+ ρυθμίζεται κυρίως από τους νεφρούς (90%), ενώ το παχύ έντερο ελέγχει το υπόλοιπο 10%^{8,9} (Εικόνα 1). Στον γαστρεντερικό σωλήνα, το μεγαλύτερο μέρος του προσλαμβανόμενου K^+ απορροφάται παρακυτταρικά στο λεπτό έντερο (80%) ή ενεργητικά μέσω του αντιμεταφορέα K^+-H^+ στο παχύ έντερο (13%)^{8,9}. Ο νεφρός μπορεί να διατηρήσει την ομοιοστάση του K^+ παρά την υψηλή διατροφική πρόσληψη, ρυθμίζοντας αντίστοι-



Εικόνα 1. Φυσιολογία της ομοιοστάσης καλίου.

χα την απέκκριση του K^+ στα ούρα. Περίπου το 90% της περίσσειας του προσλαμβανόμενου K^+ απεκκρίνεται στα ούρα και αυτή η ικανότητα των νεφρών να διατηρούν την ισορροπία K^+ εντός του φυσιολογικού εύρους παραμένει έως ότου οι ασθενείς χάσουν περισσότερο από το 50% της νεφρικής τους λειτουργίας⁸⁻¹⁰. Αυτή η διατήρηση επιτυγχάνεται μέσω της αυξημένης άπω σωληναριακής απέκκρισης K^+ στους εναπομείναντες λειτουργικούς νεφρώνες, η οποία δρα ως αντισταθμιστικός μηχανισμός και ελέγχεται από τη δραστηριότητα της αλδοστερόνης στα κύρια κύτταρα των φλοιικών αθροιστικών σωληναρίων¹¹. Παράλληλα, τα εξωκυττάρια επίπεδα K^+ ρυθμίζονται επίσης από την είσοδο του K^+ στα κύτταρα, κυρίως στους σκελετικούς μυς, το ήπαρ και τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Βραχυπρόθεσμη ρύθμιση των εξωκυττάρων επιπέδων K^+ επιτυγχάνεται με ενδοκυττάρια πρόσληψη, καθώς το αυξημένο K^+ στο αίμα προσλαμβάνεται από τα κύτταρα με ενεργό μεταφορά μέσω της $Na^+-K^+-ATPάσης$ ¹. Από την άλλη πλευρά, η μακροχρόνια ρύθμιση εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Στη ΧΝΝ, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μεταβάλλει την ομοιόσταση του K^+ . Επιπλέον, στη χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΧΝΝ-ΤΣ), έχει περιγραφεί τροποποιημένη ρύθμιση του K^+ από το παχύ έντερο και το εντερικό μικροβίωμα, το οποίο φαίνεται να επηρεάζει επιπρόσθετα την ομοιοστατική απόκριση στο διαιτητικό φορτίο K^+ ¹².

2.1 Διακυτταρική μεταφορά K^+

Το K^+ είναι το κύριο ενδοκυττάριο ιόν και παίζει μείζονα ρόλο στη διατήρηση της ωσμωτικότητας των κυττάρων. Η συνολική ποσότητα K^+ στο ανθρώπινο σώμα είναι περίπου 50-55 mEq/kg, 98% του οποίου βρίσκεται στον ενδοκυττάριο και 1%-2% στον εξωκυττάριο χώρο¹. Το μεγαλύτερο ποσοστό του ολοσωματικού K^+ του σώματος κατανέμεται στους σκελετικούς μυς (80%). Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση K^+ είναι περίπου 140-150 mmol/L και η διαφορά κλίσης K^+ μεταξύ ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου χώρου αποτελεί τον κύριο καθοριστή του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης σε όλα τα κύτταρα¹. Ταχείες μεταβολές στη συγκέντρωση του ενδοκυττάρου K^+ μπορεί να οδηγήσουν σε υπερπόλωση ή αποπόλωση της μεμβράνης, επηρεάζοντας όλους τους τύπους κυττάρων και ιδιαίτερος τους νευρώνες και τα καρδιακά κύτταρα¹.

Η εξωκυττάρια συγκέντρωση K^+ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την κατανομή του K^+ μεταξύ του ενδοκυττάρου και του εξωκυττάρου χώρου, καθώς

και από τη συνολική ποσότητα K^+ στο σώμα. Η ανταλλαγή K^+ μεταξύ του εξωκυττάρου χώρου και των σκελετικών μυών μεσολαβείται από συγκεκριμένους μεμβρανικούς μεταφορείς. Πιο συγκεκριμένα, η $Na^+-K^+-ATPάση$ αντλεί Na^+ έξω από το κύτταρο, με αντάλλαγμα την είσοδο K^+ μέσα στο κύτταρο. Η κατανομή του K^+ ρυθμίζεται, επιπλέον, από διάφορες ορμόνες, τα ιόντα, τη φυσική δραστηριότητα των μυών καθώς και από τη διαιτητική πρόσληψη K^+ .⁹ Φαρμακευτικοί παράγοντες, ασθένειες και δηλητηριάσεις μπορούν να επηρεάσουν την ανταλλαγή K^+ και να μεταβάλουν την εξωκυττάρια συγκέντρωση K^+ . Η ινσουλίνη, οι κατεχολαμίνες και η αλδοστερόνη ευθύνονται σε σημαντικό βαθμό για τη διατήρηση της φυσιολογικής ενδογενούς κατανομής του K^+ . Έτσι, η ινσουλίνη ενεργοποιεί τον ανταλλάκτη-1 νατρίου-υδρογόνου (sodium-hydrogen exchanger-1, NHE-1)¹³, μετατοπίζει περισσότερες αντλίες $Na^+-K^+-ATPάσης$ στην κυτταρική μεμβράνη και αυξάνει τη συγγένεια της αντλίας για το Na^+ ¹⁴, με συνέπεια να αυξάνει την ηλεκτροουδέτερη έξοδο του Na^+ από τα κύτταρα. Με αυτόν τον τρόπο, το ενδοκυττάριο φορτίο γίνεται πιο αρνητικό και οδηγεί στην κατακράτηση K^+ εντός των κυττάρων. Ομοίως, η δέσμευση της αδρεναλίνης στους β_2 υποδοχείς ρυθμίζει προς τα πάνω (upregulation) τη δραστηριότητα της $Na^+-K^+-ATPάσης$. Η δέσμευση της αλδοστερόνης στον αλατοκορτικοειδικό υποδοχέα επάγει, επίσης, μια βραχυπρόθεσμη αύξηση της δραστηριότητας και των επιπέδων της $Na^+-K^+ ATPάσης$, ακολουθούμενη από μια μακροπρόθεσμη αύξηση στη νεοσυντιθέμενη $Na^+-K^+ ATPάση$. Επιπρόσθετα, αλλαγές στο εξωκυττάριο pH προκαλούν μεταβολές στην κυτταρική ανταλλαγή K^+ . Θεωρητικά, η αύξηση των μονοκαρβοξυλικών οργανικών οξέων (π.χ. γαλακτικού οξέος) που μπορούν να εισέλθουν στα κύτταρα μέσω του συμμεταφορέα μονοκαρβοξυλικών οξέων θα μπορούσε να αυξήσει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση H^+ και, ως εκ τούτου, να ενεργοποιήσει τον NHE-1, προάγοντας την κατακράτηση K^+ μέσα στα κύτταρα¹⁵. Ωστόσο, σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής, η γαλακτική οξέωση συνοδεύεται από ιστική υποξία και απελευθέρωση K^+ λόγω κυτταρικής λύσης, ενώ η διαβητική κετοξέωση χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια ινσουλίνης που ευνοεί την υπερκαλιαιμία. Αντίθετα, κατά τη μεταβολική οξέωση από οξέα που δεν μπορούν να εισέλθουν στα κύτταρα (π.χ. κιτρικό οξύ και ανόργανα οξέα όπως το HCl), η έξοδος HCO_3^- από το κύτταρο συνδέεται μέσω του ανταλλάκτη ανιόντων

(anion exchanger, AE) με την είσοδο Cl^- στο κύτταρο. Η επακόλουθη αύξηση του ενδοκυττάρου Cl^- , ωθεί το Cl^- έξω από το κύτταρο. Αυτή η έξοδος Cl^- καθιστά το ενδοκυττάριο φορτίο λιγότερο αρνητικό με αποτέλεσμα έξοδο K^+ από το κύτταρο¹⁶. Από την άλλη πλευρά, η υπερκαλιαιμία μειώνει την παραγωγή αμμωνίας στο εγγύς σωληνάριο, οδηγώντας σε μειωμένη απέκκριση αμμωνίας και, συνεπώς, σε μεταβολική οξέωση¹⁷. Επομένως, η μεταβολική οξέωση συνήθως συνοδεύεται από υπερκαλιαιμία, ενώ η μεταβολική αλκάλωση από υποκαλιαιμία.

2.2 Νεφρική ρύθμιση K^+

Από το συνολικό K^+ που διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα, περίπου 80% επαναρροφάται στο εγγύς σωληνάριο και 20% στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, με το υπόλοιπο 10% να εκκρίνεται ή να επαναρροφάται στα αθροιστικά σωληνάρια⁹. Η επαναρρόφηση K^+ στα αρχικά τμήματα του εγγύς σωληναρίου επιτυγχάνεται, κυρίως, λόγω του φαινομένου της «έλξης του διαλύτη» (solvent drag) μέσω της παρακυτταρικής οδού, μαζί με Na^+ και νερό⁹. Στα τελικά τμήματα του εγγύς σωληναρίου, η αλλαγή του δυναμικού εντός του σωληναριακού αυλού από αρνητικό σε θετικό δρα ως επιπρόσθετη κινητήριος δύναμη ευνοώντας την επαναρρόφηση K^+ μέσω της ίδιας οδού. Στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, το μεγαλύτερο μέρος του εναπομείναντος K^+ επαναρροφάται τόσο μέσω της παρακυτταρικής όσο και της διακυτταρικής οδού. Η διακυτταρική οδός διαμεσολαβείται από τον αυλικό συμμεταφορέα $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$. Αυτός ο μεταφορέας λειτουργεί εξαιτίας της χαμηλής ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Na^+ που επιτυγχάνεται από τη λειτουργία της βασικοπλευρικής αντλίας $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάσης}$. Το επαναρροφούμενο K^+ μπορεί στη συνέχεια να διασχίσει τη βασικοπλευρική μεμβράνη κατόπιν συμμεταφοράς του με Cl^- , αν και ένα τμήμα ανακυκλώνεται πίσω στον σωληναριακό αυλό μέσω των καναλιών ROMK (renal outer medullary K^+) προκειμένου να διατηρηθεί η δραστηριότητα του αυλικού συμμεταφορέα $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ ⁹. Στον φλοιικό αθροιστικό πόρο, εκφράζονται πολυάριθμα κανάλια K^+ , όπως το ROMK, κατά μήκος του αυλού, καθώς και κατά μήκος και των δύο πλευρών των αιμοφόρων αγγείων. Η απέκκριση K^+ ρυθμίζεται από τις μεταβολές στην ποσότητα K^+ που φτάνει τελικά στον αυλό του φλοιικού αθροιστικού πόρου ως απόκριση στις αλλαγές της συγκέντρωσης K^+ στο αίμα, καθώς και από την ταχύτητα ροής των ούρων και το αρνητικό δυναμικό εντός

του αυλού⁹. Πιο συγκεκριμένα, στον άπω νεφρώνα, ο κύριος απεκκριτικός μηχανισμός K^+ είναι η ηλεκτρογενής επαναρρόφηση Na^+ που συνδέεται με απέκκριση K^+ μέσω των καναλιών ROMK. Ένας δεύτερος μηχανισμός απέκκρισης K^+ είναι η διέγερση των maxi-K (ή BK) καναλιών που θεωρείται ότι κατέχουν σημαντικό ρόλο στη ροο-εξαρτώμενη απέκκριση K^+ ¹⁸. Τα τελικά τμήματα του άπω και αθροιστικού σωληναρίου είναι ευαίσθητα στη δράση της αλδοστερόνης. Η αλδοστερόνη αυξάνει την έκφραση τόσο των επιθηλιακών καναλιών νατρίου (ENaC) στην αυλική μεμβράνη των κύριων κυττάρων όσο και της βασικοπλευρικής $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάσης}$, αυξάνοντας την ηλεκτρογενή επαναρρόφηση Na^+ και, άρα, την αυλική αρνητική διεπιθηλιακή τάση, ευνοώντας έτσι την απέκκριση K^+ μέσω των καναλιών ROMK. Εκτός από την ηλεκτρογενή επαναρρόφηση Na^+ στα αθροιστικά σωληνάρια, υπάρχει, επίσης, μια ηλεκτροουδέτερη και ευαίσθητη στα θειαζιδικά διουρητικά μεταφορά NaCl στα εμβόλια κύτταρα. Η τελευταία διαμεσολαβείται από την παράλληλη δραστηριότητα του αυλικού ανταλλάκτη $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (πενδρίνη) και του Na^+ -εξαρτώμενου ανταλλάκτη $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (sodium-driven chloride / bicarbonate exchanger, NDCBE) που έχει ως αποτέλεσμα την ηλεκτροουδέτερη μεταφορά ενός Na^+ και ενός Cl^- διαμέσου της αυλικής μεμβράνης¹⁹. Όταν το pH των ούρων αυξάνεται, τα HCO_3^- εντός του αυλού μπορεί να αναστείλουν τη δραστηριότητα της πενδρίνης και άρα και του NDCBE, ευνοώντας την ηλεκτρογενή έναντι της ηλεκτροουδέτερης επαναρρόφησης Na^+ και αυξάνοντας, έτσι, την απέκκριση K^+ ²⁰. Η μεταβολική οξέωση και τα υψηλά επίπεδα αγγειοτενσίνης II προάγουν την επαναρρόφηση HCO_3^- από το εγγύς σωληνάριο μειώνοντας την προσφορά του στον φλοιικό αθροιστικό πόρο, ενώ η αλκαλοποίηση στο εγγύς σωληνάριο οδηγεί σε αύξηση της άπω προσφοράς HCO_3^- , επηρεάζοντας την απέκκριση K^+ . Καθώς η αγγειοτενσίνη II ενεργοποιεί τον ευαίσθητο στα θειαζιδικά διουρητικά συμμεταφορέα NaCl στο άπω σωληνάριο, τόσο ο μειωμένος ρυθμός ροής ούρων όσο και η μείωση HCO_3^- στον αυλό των αθροιστικών σωληναρίων περιορίζει την έκκριση K^+ σε καταστάσεις κατακράτησης NaCl , ανεξάρτητα από τη δράση της αλδοστερόνης. Παράλληλα, η αγγειοτενσίνη II διεγείρει τη μεταφορά της ουρίας στην έσω μυελώδη μοίρα των νεφρών, κάτι που αποτελεί το πρώτο βήμα της ενδονεφρικής ανακύκλωσης της ουρίας. Με αυτόν τον τρόπο, η ουρία συνεισφέρει ένα μεγάλο ποσοστό ωσμωλίων που προσφέρονται στο αθροιστικό

σωληνάριο και, ως εκ τούτου, αυξάνει τον ρυθμό ροής των ούρων. Επομένως, η χρήση αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II μαζί με μια δίαιτα περιορισμένης λήψης λευκωμάτων μπορεί να προάγει την υπερκαλιαιμία σε ασθενείς με ΧΝΝ μέσω μείωσης της απέκκρισης K^+ στα ούρα²¹.

3. ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑ ΣΤΗ ΧΝΝ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

Σε αντίθεση με τον γενικό πληθυσμό όπου η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας είναι σπάνια, σε ασθενείς με ΧΝΝ ο επιπολασμός αυτής της ηλεκτρολυτικής διαταραχής είναι υψηλός και συνδέεται στενά με τον βαθμό της νεφρικής λειτουργίας. Συχνοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την υπερκαλιαιμία είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η χρήση αναστολέων του ΣΡΑΑ. Σε μια αναδρομική μελέτη από ιατρικά αρχεία που ελήφθησαν από μια μεγάλη εμπορική βάση δεδομένων σε 2.270.635 ασθενείς²², ο ετήσιος επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας στον συνολικό πληθυσμό ήταν 1,57%, με υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται σε ασθενείς με ΧΝΝ, καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση. Μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ ή/και καρδιακή ανεπάρκεια, ο ετήσιος επιπολασμός το 2014 ήταν 6,35%. Μεταξύ των ασθενών με υπερκαλιαιμία, το 48,43% είχε ΧΝΝ και/ή καρδιακή ανεπάρκεια. Ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με πιο σοβαρή ΧΝΝ, σε ηλικιωμένους καθώς και στους άνδρες. Σε μια άλλη μεγάλη μελέτη που διεξήχθη στο πλαίσιο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας στο Ηνωμένο Βασίλειο, η χρήση των αναστολέων του ΣΡΑΑ σχετίστηκε ισχυρά με την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας με λόγο πιθανοτήτων (odds ratio, OR) 13,6-15,9²³. Επιπλέον, σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σχετικά με τον επιπολασμό και την επίπτωση της υπερκαλιαιμίας στον γενικό πληθυσμό, ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας βρέθηκε 6,3% σε όλες τις μελέτες [95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval, CI): 5,8%-6,8%], με επίπτωση 2,8 (2,3-3,3) περιπτώσεις ανά 100 ανθρωποέτη²⁴. Η υπερκαλιαιμία ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ΧΝΝ-ΤΣ (21,5%, 95% CI: 18,3-25,3), λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (21,8%, 95% CI: 16,1-29,5) και ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη (24,3%, 95% CI: 19,3-30,7)²⁴.

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ ποικίλλει μεταξύ των διάφορων μελετών, ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιείται κάθε φορά για την υπερκαλιαιμία, την

παρουσία συννοσηροτήτων, τις διαφορετικές υγειονομικές πρακτικές και τη χρήση νεφροπροστατευτικών θεραπειών. Δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτός ορισμός για την υπερκαλιαιμία, αλλά οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούν τον ορισμό του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης (European Resuscitation Council, ERC), σύμφωνα με τον οποίο ως υπερκαλιαιμία ορίζονται τα επίπεδα K^+ ορού πάνω από 5,5 mmol/L²⁵. Η υπερκαλιαιμία ταξινομείται περαιτέρω ως ήπια (5,5-5,9 mmol/L), μέτρια (6,0-6,4 mmol/L) και σοβαρή ($\geq 6,5$ mmol/L). Σε μια αναδρομική μελέτη 13.874 ηλικιωμένων βετεράνων (ηλικίας > 65 ετών) με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 60 mL/min/1,73 m², ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας ήταν 2,5%²⁶. Σε αυτή τη μελέτη, υπήρχε 26% υψηλότερος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας για κάθε 5 mL/min μείωση του eGFR κάτω από τα 60 mL/min/1,73 m².²⁶ Επιπλέον, η μελέτη κοόρτης NephroTest που περιέλαβε 1.038 ενήλικες ασθενείς με προτελικού σταδίου ΧΝΝ (στάδια 2-5), ανέφερε ότι ο συνολικός επιπολασμός υπερκαλιαιμίας ήταν 17% (οριζόμενης ως K^+ ορού > 5 mmol/L ή θεραπεία με καλιοδεσμευτική ρητίνη). Παράλληλα με τη μείωση του eGFR από το 2^ο (60-90 mL/min/1,73 m²) στο 5^ο στάδιο ΧΝΝ (< 15 mL/min/1,73 m²), ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας αυξήθηκε από 2% σε 42%. Σε πολυπαράγοντική ανάλυση, το άρρεν φύλο και η χρήση αναστολέων του ΣΡΑΑ συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας²⁷. Σε μια συγχρονική μελέτη 238 ασθενών με προτελικού σταδίου ΧΝΝ (eGFR < 20 mL/min) ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας που ορίστηκε ως K^+ ορού 5,0, 5,5 και 6,0 mEq/L, ήταν 54,2%, 31,5% και 8,4%, αντίστοιχα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ο χαμηλός eGFR αποτελούσε τον πιο σημαντικό παράγοντα που σχετίστηκε με υπερκαλιαιμία, ενώ η χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) ή αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) δεν συσχετίστηκε με υπερκαλιαιμία. Σε πολυπαράγοντικές αναλύσεις, τα επίπεδα eGFR < 15 mL/min/1,73 m² και η χρήση διπτανθρακικού νατρίου συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας⁴. Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που συνέκρινε τον επιπολασμό της υπερκαλιαιμίας σε 180 διαβητικούς τύπου 2 και 180 μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 2 (8,7% έναντι 17,4%, $p=0,665$) και σταδίου 4 (35,5% έναντι 32,3%, $p=0,788$), αλλά ο επιπολασμός υπερκαλιαι-

μίας ήταν υψηλότερος στους διαβητικούς ασθενείς με XNN σταδίου 3 (28,6% έναντι 17,5%, $p = 0,036$). Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη παρατήρησης 2.629 ασθενών με XNN (τόσο προ-τελικού σταδίου, όσο και ασθενείς υπό αιμοκάθαρση και ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση), ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας ήταν 9,6%, 16,4% και 10,6% αντίστοιχα. Παράγοντες κινδύνου που σχετίστηκαν με την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας ήταν ο GFR, η κρεατινίνη ορού, το νάτριο, η αιμοσφαιρίνη, η χρήση AMEA ή/και ΑΥΑ, η λήψη μεφορομίνης και ο σακχαρώδης διαβήτης. Αξίζει να αναφερθεί ότι η θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας παράλληλα με τη μείωση του GFR, κάτι που παρατηρήθηκε και με την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη ή καρδιακής ανεπάρκειας²⁸.

Όσον αφορά τους ασθενείς με XNN-ΤΣ, στην έκθεση Renal Registry Report από το Ηνωμένο Βασίλειο κατά το 2018, το 10,5% των ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση σε κάποια μονάδα είχε προ-αιμοκάθαρσης επίπεδα $K^+ > 6,0 \text{ mmol/L}$ ²⁹, τη στιγμή που σε μια γαλλική πολυκεντρική μελέτη, το 4,9% ενός συνόλου 527 ασθενών υπό αιμοκάθαρση είχε προ-αιμοκάθαρσης $K^+ > 6,0 \text{ mmol/L}$, γεγονός που ενδέχεται να υποδηλώνει ότι στο 61% αυτών των ασθενών συνταγογραφήθηκε καλιοδεσμευτική ρητίνη (βλ. σουλφονικό νατρίουχο πολυστυρένιο)³⁰. Παρόμοια, σε μια κοόρτη 81.013 ασθενών υπό αιμοκάθαρση από διάφορες μονάδες χρόνιας αιμοκάθαρσης των ΗΠΑ, το 4,5% εμφάνιζε προ-αιμοκάθαρσης $K^+ > 6,0 \text{ mmol/L}$, με βάση τον μέσο όρο δειγματοληψιών 3 μηνών³¹, ενώ στη μελέτη DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) το 8% ενός συνόλου 55.183 ασθενών από 20 χώρες είχε προ-αιμοκάθαρσης $K^+ > 6,0 \text{ mmol/L}$ ³². Τέλος, σε μια πρόσφατη μελέτη που περιέλαβε 582 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, ο επιπολασμός της υπερκαλιαιμίας οριζόμενης ως $K^+ > 5,0 \text{ mEq/L}$, $K^+ > 5,0 \text{ mEq/L}$ και χρήση ιοντοανταλλακτικής ρητίνης, $K^+ \geq 5,2 \text{ mEq/L}$ ή $K^+ \geq 5,5 \text{ mEq/L}$ ήταν 22,7%, 22,7%, 14,4% και 4,1% αντίστοιχα. Μεταξύ ενός συνόλου διαφόρων παραγόντων, μόνο το άρρεν φύλο και η αναστολή του ΣΡΑΑ συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση υπερκαλιαιμίας, ενώ τα υψηλότερα επίπεδα eGFR και η χρήση διουρητικών συσχετίστηκαν με μειωμένες πιθανότητες για εμφάνιση υπερκαλιαιμίας³³.

Η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας στο πλαίσιο XNN διερευνήθηκε σε μια εκ των υστέρων ανάλυση της μελέτης AASK (African American Study on Kidney Disease)³⁴ στην οποία 1.094 μη διαβητικοί

ενήλικες με XNN υπερτασικής αιτιολογίας (GFR=20-65 mL/min/1,73 m²) παρακολούθηθηκαν προοπτικά για 3,0-6,4 χρόνια. Ταυτοποιήθηκαν 80 περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας (οριζόμενης ως K^+ ορού $> 5,5 \text{ mEq/L}$) σε 51 άτομα. Οι ασθενείς με GFR $\geq 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ είχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας σε σύγκριση με εκείνους με GFR=31-40 mL/min/1,73 m² [αναλογία κινδύνων (hazard ratio, HR) 3,61, 95% CI: 1,42-9,18] ή GFR $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (HR=6,81, 95% CI: 2,67-17,35)³⁰. Η μεγαλύτερη, μέχρι στιγμής, επιδημιολογική μελέτη εκτίμησης της επίπτωσης της υπερκαλιαιμίας ήταν μια αναδρομική ανάλυση ιατρικών αρχείων που ελήφθησαν από 70.873 άτομα με XNN σταδίων 3-5 τα οποία είχαν νοσηλευτεί σε ιδρύματα περίθαλψης βετεράνων (Veterans Health Administration Hospitals) των ΗΠΑ. Σε αυτή την κοόρτη, καταγράφηκαν 66.259 περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας (3,2% επί του συνόλου των εργαστηριακών αποτελεσμάτων). Όσοι είχαν eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ανεξάρτητα από τη θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ, είχαν υψηλότερο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (ρυθμός επίπτωσης: 7,67 έναντι 2,30 ανά 100 ασθενείς-μήνες, $p < 0,0001$). Επιπλέον, όσοι ασθενείς ελάμβαναν θεραπεία με αναστολείς του ΣΡΑΑ είχαν υψηλότερο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας σε σύγκριση με εκείνους που δεν ελάμβαναν αντίστοιχη θεραπεία (8,22 έναντι 1,77 ανά 100 ασθενείς-μήνες, $p < 0,0001$)³⁵. Τέλος, σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη πληθυσμιακή αναδρομική μελέτη κοόρτης σε 20.184 ενήλικες ασθενείς με XNN (eGFR $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) που είχε ως στόχο την αξιολόγηση της επίπτωσης της υπερκαλιαιμίας μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν αναστολέα του ΣΡΑΑ και του ποσοστού των ασθενών που τροποποιούν τη φαρμακευτική τους αγωγή έναντι του ΣΡΑΑ μετά από περιστατικό υπερκαλιαιμίας, ο συνολικός ρυθμός επίπτωσης της υπερκαλιαιμίας ήταν 3,1 (95% CI: 2,9-3,2) ανά 100 ανθρωπο-έτη. Ο ρυθμός αυξήθηκε προοδευτικά με την επιδείνωση του eGFR με αύξηση κατά 3,5 φορές σε ασθενείς με eGFR $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν υπερκαλιαιμία, στο 46,6% έγιναν τροποποιήσεις στη δόση του θεραπευτικού σχήματος με αναστολείς του ΣΡΑΑ (διακοπή 36,6% και μείωση της δόσης 10,0%)³⁶.

Η υπερκαλιαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με XNN (Πίνακας 1). Μια αναδρομική μελέτη σε Ιάπωνες ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ήταν

Πίνακας 1. Κύριες επιδημιολογικές μελέτες που εξετάζουν την σχέση της υπερκαλιαιμίας με ανεπιθύμητα συμβάντα στη ΧΝΝ.

Μελέτη	Πληθυσμός	Ορισμός υπερκαλιαιμίας (mmol/L)	Εκβάσεις	Αποτελέσματα
Iseki [37]	1.406 ασθενείς με ΧΝΝ	≥5,5	Θνησιμότητα	RR 2,15 (1,17-3,96)
Kovesdy [31]	G5 (όχι υπό εξωνεφρική κάθαρση) 74.219 ασθενείς υπό ΑΚ	5,6-6,0	ΚΑ θνησιμότητα	13% σε 3 χρόνια
Yusuf [70]	28.774-36.388 ασθενείς υπό ΑΚ	≥5,5 ≥5,8 ≥5,9 ≥6,0 ≥5,7 ≥5,8 ≥5,9 ≥6,0	Θνησιμότητα από κάθε αιτία Θνησιμότητα από κάθε αιτία ΚΑ θνησιμότητα	32% σε 3 χρόνια HR 1,13 (1,01-1,28) HR 1,18 (1,03-1,35) HR 1,29 (1,12-1,5) HR 1,37 (1,16-1,62) HR 1,09 (0,91-1,31) HR 1,13 (0,93-1,39) HR 1,20 (0,95-1,5) HR 1,28 (0,99-1,64)
Torlen [71]	10.468 ασθενείς υπό ΠΚ 111.651 ασθενείς υπό ΑΚ	>5,5	Θνησιμότητα από κάθε αιτία ΚΑ θνησιμότητα Θνησιμότητα από κάθε αιτία ΚΑ θνησιμότητα	OR 1,52 (1,32-1,75) OR 1,51 (1,23-1,87) OR 1,26 (1,21-1,30) OR 1,39 (1,32-2,01)
Eriguchi [72]	17.664 ασθενείς υπό ΠΚ	>5,0 >6,0	Θνησιμότητα από κάθε αιτία Θάνατος λόγω αρρυθμίας Θνησιμότητα από κάθε αιτία Θάνατος λόγω αρρυθμίας	HR 1,15 (1,06-1,25) HR 1,65 (1,41-1,93) HR 1,23 (1,03-1,46) HR 1,64 (1,18-2,27)
Genovesi [38]	476 ασθενείς υπό ΑΚ	≥6,0	Αιφνίδιος θάνατος	HR 2,7 (1,3-5,9)
Brunelli [73]	52.734 ασθενείς υπό ΠΚ	5,5-6,0 6,0-6,5 6,5-7,0 ≥7,0 ≥7,0	Νοσηλείες (Παρασκευή/Τετάρτη/Δευτέρα) Θάνατος	OR 1,68 / 1,04 / 1,12 OR 1,63 / 1,37 / 1,22 OR 2,19 / 1,91 / 1,7 OR 351 / 2,09 / 2,78 OR 3,37 (1,67-7,0)
Einhorn [35]	70.873 ασθενείς με ΧΝΝ G3-5	≥5,5-6,0	Επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων Θάνατος (ημέρα-1) (ΧΝΝ σταδίων 3/4/5)	OR 2,62 (2,22-3,09) OR 5,35 / 5,73 / 2,31
Nakhoul [74]	36.359 ασθενείς με ΧΝΝ G3-4	≥6,0 5,0-5,4	Θνησιμότητα	OR 19,52 / 11,56 / 8,02 HR 1,12 (1,03-1,21)
Luo [40]	55.000 ασθενείς με ΧΝΝ G3-5	≥5,5 5,0-5,4 5,5-5,9	Θνησιμότητα	HR 1,65 (1,48-1,84) IRR 1,14 (1,04-1,26) IRR 1,6 (1,37-1,88)
Furuland [75]	192.000 ασθενείς με ΧΝΝ G3-5	≥6,0 5,5-6,0 >6,0	Θνησιμότητα Μείζονα ανεπιθύμητα ΚΑ συμβάντα Θνησιμότητα Μείζονα ανεπιθύμητα ΚΑ συμβάντα	IRR 3,31 (2,57-4,34) HR 1,6 (1,52-1,68) HR 2,88 (2,61-3,18) HR 1,07 (1,00-2,15) HR 1,15 (0,98-1,36)
Valdivielso [76]	1.757 ΧΝΝ	>5,2	ΚΑ συμβάντα	HR 1,54 (1,06-2,25)
Thomsen [41]	157.766 ΧΝΝ	>5,0	Οξεία νοσηλεία Αρρυθμία Καρδιακή ανακοπή Θάνατος	HR 3,78 (3,69-3,87) HR 3,43 (2,96-3,97) HR 5,41 (4,08-7,16) HR 4,85 (4,65-5,05)
Korgaonkar [77]	820 ΧΝΝ G3-5	≥5,5	ΚΑ συμβάντα ή θνησιμότητα	HR 1,69 (1,62-2,6)
Wagner [78]	2.078 ΧΝΝ G1-5	>5	Θνησιμότητα από κάθε αιτία ΚΑ θνησιμότητα	HR 0,79 (0,48-1,32) HR 1,47 (0,67-3,24)
Gasparini [79]	70.403 ΧΝΝ G3 8.594 ΧΝΝ G4-5	Εκτός εύρους (95% κατανομή)	Θνησιμότητα (90 ημέρες)	HR 2,53 (2,39-2,68)

* ΑΚ: αιμοκάθαρση, ΚΑ: καρδιαγγειακός, ΠΚ: περιτοναϊκή κάθαρση, ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, HR: αναλογία κινδύνων (hazard ratio), προσαρμοσμένη για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, OR: λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) προσαρμοσμένος για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, IRR: λόγος ρυθμού επίπτωσης (incident rate ratio) προσαρμοσμένος για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες.

η πρώτη που κατέδειξε ότι K^+ ορού $\geq 5,5$ mmol/L οδήγησε σε διπλάσιο κίνδυνο για θνησιμότητα³⁷. Σε μια μεγάλη κοόρτη 81.013 ασθενών υπό αιμοκάθαρση στις ΗΠΑ, η ολική και καρδιαγγειακή

θνησιμότητα ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία ($\geq 5,6$ mEq/L). Το εύρημα ήταν σταθερό σε όλες τις αναλύσεις υποομάδων, ενώ η μη προσαρμοσμένη σχέση έλαβε τη μορφή καμπύλης σχή-

ματος U, με τη μεγαλύτερη επιβίωση να εμφανίζεται στα επίπεδα K^+ ορού 4,6 έως 5,6 mmol/L³¹. Το 3-ημερο μεσοδιαλυτικό διάστημα ανάμεσα στις συνεδρίες αιμοκάθαρσης έχει συσχετιστεί με αιφνίδιο θάνατο, κάτι που μπορεί να συνδέεται με τη σταδιακά υψηλότερη συσσώρευση K^+ κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Σε μια μελέτη παρατήρησης³⁸, η προ-αιμοκάθαρσης υπερκαλιαιμία ($K^+ \geq 6,0$ mmol/L) σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου, ο οποίος ήταν πιο συχνός κατά τις πρώτες 24 ώρες του πρώτου μικρού μεσοδιαλυτικού διαστήματος και κατά τις τελευταίες 24 ώρες του μεγάλου μεσοδιαλυτικού διαστήματος. Σε μια μεγαλύτερη μελέτη³⁹, τα επίπεδα K^+ ορού $\geq 7,0$ mmol/L συσχετίστηκαν ανεξάρτητα και σε βραχυπρόθεσμο ορίζοντα με 3 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου και 2 φορές περισσότερες επισκέψεις στο Τμήμα Επειγόντων σε σχέση με την κατηγορία αναφοράς. Η συσχέτιση της υπερκαλιαιμίας ($K^+ = 5,5-6,0$ mmol/L) με την ανάγκη για νοσηλεία ήταν μεγαλύτερη όταν οι ασθενείς αξιολογήθηκαν τις Παρασκευές σε σύγκριση με τις Δευτέρες ή Τετάρτες (OR 1,68 έναντι 1,12 και 1,04, αντίστοιχα).

Η συσχέτιση της υπερκαλιαιμίας με τη θνησιμότητα επεκτείνεται και σε ασθενείς με προτελικού σταδίου ΧΝΝ. Σε μια κοόρτη που περιέλαβε νοσηλευόμενους και ασθενείς εξωτερικών ιατρείων με ΧΝΝ, βρέθηκε ότι οι πιθανότητες θανάτου κατά την αξιολόγηση ή την επόμενη ημέρα (ημέρα 1) ήταν υψηλότερες μετά από ένα περιστατικό υπερκαλιαιμίας ($K^+ \geq 5,5$ mmol/L). Ομοίως, οι Luo και συνεργάτες⁴⁰ έδειξαν ότι σε 55.000 ασθενείς με ΧΝΝ υπάρχει μια στατιστικά σημαντική σχέση σχήματος U μεταξύ του K^+ ορού και ανεπιθύμητων συμβάντων. Οι λόγοι των ρυθμών επίπτωσης (incident rate ratio, IRR) για τη θνησιμότητα κατόπιν προσαρμογής για διάφορες συννοσηρότητες και φαρμακευτικούς παράγοντες αυξήθηκαν για $K^+ \geq 5,0$ mmol/L, με το υψηλότερο IRR να είναι 3,31 (95% CI: 2,52-4,34) για $K^+ \geq 6,0$ mmol/L. Αναφορικά με τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα και τις νοσηλείες, τα IRRs αυξήθηκαν σημαντικά για τα ίδια επίπεδα K^+ . Μια μελέτη από τη Δανία⁴¹ σε ασθενείς με ΧΝΝ που εμφάνισαν υπερκαλιαιμία ($K^+ > 5,0$ mmol/L) βρήκε ότι, σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς υπερκαλιαιμία, μετά από 6 μήνες οι αναλογίες κινδύνου για οποιαδήποτε οξεία νοσηλεία ή θάνατο ήταν 2,11 φορές ή 4,85 φορές υψηλότερες αντίστοιχα.

4. ΟΞΕΙΑ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

4.1 Παραδοσιακές θεραπευτικές προσεγγίσεις

Η θεραπευτική προσέγγιση της υπερκαλιαιμίας διακρίνεται σε οξεία και χρόνια αντιμετώπιση. Η οξεία αντιμετώπιση περιλαμβάνει τρία βασικά βήματα που στοχεύουν κυρίως στην πρόληψη των απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών. Αυτά τα βήματα περιλαμβάνουν: α) σταθεροποίηση της μεμβράνης του μυοκαρδίου μέσω της ενδοφλέβιας χορήγησης ασβεστίου, β) μετατόπιση του K^+ από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο με τη χρήση ινσουλίνης, β-αδρενεργικών αγωνιστών και διττανθρακικού νατρίου όταν υπάρχει οξέωση (pH < 7,2) και γ) απέκκριση του K^+ με χρήση διουρητικών, καλιοδεσμευτικών ή αιμοκάθαρσης.

Όσον αφορά τη χρόνια αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας, υπάρχουν αρκετοί παράγοντες κινδύνου, όπως ήδη αναφέρθηκε, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται ο χαμηλός GFR, η μεταβολική οξέωση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αναστολή του ΣΡΑΑ και η χρήση άλλων φαρμακευτικών παραγόντων, π.χ. ανταγωνιστών αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων (Mineralocorticoid receptor antagonists, MRA). Σε αυτό το πλαίσιο, μια δίαιτα υψηλής πρόσληψης K^+ μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση χρόνιας υπερκαλιαιμίας, ειδικά σε περιπτώσεις χαμηλού GFR όπου υπάρχει μειωμένη ικανότητα απέκκρισης K^+ . Επομένως, μια δίαιτα περιορισμένης πρόσληψης K^+ είναι απαραίτητη στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ προκειμένου να αποφευχθεί η υπερκαλιαιμία¹⁰.

Η υπερκαλιαιμία ή τα οριακά υψηλά επίπεδα K^+ είναι οι κύριοι λόγοι που οδηγούν στη διακοπή, τη μείωση δόσης ή ακόμα και την αποφυγή έναρξης των αναστολέων του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με νεφρικές και καρδιαγγειακές παθήσεις, κάτι που ακυρώνει τα οφέλη επιβίωσης που παρέχουν τα συγκεκριμένα φάρμακα. Μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ, οι αναστολείς του ΣΡΑΑ συνταγογραφήθηκαν στη συνιστώμενη δόση-στόχο στο 19% έως 26% των ασθενών, στην υπομέγιστη δόση στο 58% έως 65% των ασθενών και διακόπηκαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης στο 14% έως 16% των ασθενών. Καρδιονεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή θνησιμότητα και ολική θνησιμότητα εμφανίστηκαν στο 34,3% και στο 11,0% των ασθενών που διέκοψαν τους αναστολείς του ΣΡΑΑ, στο 24,9% και στο 8,2% των ασθενών με υπομέγιστες δόσεις και στο 24,9%

και στο 4,1% των ασθενών με τις μέγιστες δόσεις, αντίστοιχα⁴². Είναι σημαντικό ότι οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως η χορήγηση χαμηλότερης δόσης σπιρονολακτόνης, επλεονόνης και ραμιπρίλης σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο αύξησης του K^+ διατηρώντας παράλληλα τις καρδιο- και νεφροπροστατευτικές δράσεις της αναστολής του ΣΡΑΑ^{43,44}. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι σε ασθενείς με ΧΝΝ, αυξήσεις στα επίπεδα K^+ του ορού είναι λιγότερο πιθανό να συμβούν με χρήση ΑΥΑ από ό,τι ΑΜΕΑ. Αυτό υποστηρίζεται από τη μελέτη Valsartan/Potassium study⁴⁵, στην οποία η θεραπεία με βαλσαρτάνη προκάλεσε μικρότερη αύξηση των επιπέδων K^+ στον ορό από ό,τι η λισινοπρίλη (0,12 έναντι 0,28 mEq/L) σε ασθενείς με ΧΝΝ και K^+ ορού πάνω από 4,6 mEq/L. Παρ' όλο που αυτά τα αποτελέσματα δεν επιβεβαιώθηκαν από μεγάλες κλινικές δοκιμές με head-to-head σύγκριση των δύο κατηγοριών φαρμάκων, το ενδεχόμενο δοκιμής ενός ΑΥΑ αντί ενός ΑΜΕΑ θα μπορούσε να εξεταστεί. Η ταυτόχρονη χορήγηση διουρητικών της αγκύλης ή θειαζιδικών διουρητικών σε ασθενείς με αναστολή του ΣΡΑΑ είναι μια εναλλακτική επιλογή, καθώς σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας⁴⁶.

Αξίζει, επίσης, να αναφερθεί κι ο πιθανός ευεργετικός ρόλος των αναστολέων του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (sodium-glucose transport protein 2, SGLT-2) στη διατήρηση της ομοιόστασης K^+ . Εκτός από την εντυπωσιακή καρδιο- και νεφροπροστασία, η χρήση των αναστολέων SGLT-2 σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα K^+ ορού σε ασθενείς με ΧΝΝ. Στη μελέτη CREDENCE, η προσθήκη καναγλιφοζίνης στον αποκλεισμό του ΣΡΑΑ συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας (HR=0,80, 95% CI: 0,65-1,00)⁴⁷, ενώ στη μελέτη DAPA-CKD η δαπαγλιφοζίνη επιπρόσθετα της αναστολής του ΣΡΑΑ μείωσε τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας κατά 50%⁴⁸. Τέλος, καθώς η μεταβολική οξέωση ευνοεί την έξοδο K^+ από τον ενδοκυττάριο χώρο, η διόρθωση της μεταβολικής οξέωσης (με διτανθρακικό νάτριο ή νεότερους παράγοντες όπως η βεβεριμέρη) θα πρέπει, επίσης, να προσφέρεται σε όλους τους ασθενείς, αν και δεν υπάρχουν ακόμη ισχυρά δεδομένα από μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να επιβεβαιώνουν τις ευεργετικές επιδράσεις στα επίπεδα K^+ ¹.

4.2 Ρητίνες δέσμησης K^+

Για αρκετά χρόνια, οι ιοντοανταλλακτικές ρητίνες σουλφονικό ασβεστούχο ή νατριούχο πολυστυρένιο (με ή χωρίς σορβιτόλη) χρησιμοποιούνταν ευρέως

για την θεραπεία της υπερκαλιαιμίας⁴⁹. Το σουλφονικό νατριούχο πολυστυρένιο (sodium polystyrene sulfonate, SPS) εγκρίθηκε για πρώτη φορά από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) για τη θεραπεία της οξείας υπερκαλιαιμίας στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1958, με βάση ανίσχυρα πειραματικά δεδομένα. Η αποτελεσματικότητα των συνθετικών ιοντοανταλλακτικών ρητινών συζητήθηκε για πρώτη φορά από προκαταρκτικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του '60. Μία από τις πρώτες μελέτες σε 32 ασθενείς, εκ των οποίων οι 30 ήταν ολιγουρικοί, μελέτησε την επίδραση χορήγησης SPS από το στόμα (σε 22 συμμετέχοντες) και από το ορθό (στους υπόλοιπους 8) ως οξεία παρέμβαση για την αποκατάσταση των τιμών K^+ . Οι υπόλοιποι 2 ασθενείς έλαβαν δόσεις από του στόματος σε χρόνια βάση⁵⁰. Η μέση μείωση του K^+ ορού ήταν 1 mmol/L⁵⁰. Η δεύτερη μελέτη συμπεριέλαβε 10 ολιγουρικούς ασθενείς που έλαβαν 10-20 mL σιροπιού σορβιτόλης από το στόμα, 5-15 g SPS επιπλέον της στοματικής σορβιτόλης ή κλύσμα με σορβιτόλη και 40 g SPS και τα επίπεδα K^+ στον ορό τους κυμαίνονταν μεταξύ 6 και 7,3 mmol/L⁵¹. Συνολικά, η από του στόματος θεραπεία με SPS μείωσε το K^+ ορού κατά 0,14 mmol/L, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς τη μέση μεταβολή στα επίπεδα K^+ ορού μεταξύ ασθενών που έλαβαν 15 και 30 g SPS ($p = 0,13$)⁵¹.

Ένα από τα κύρια μειονεκτήματα του SPS είναι ότι στερείται δεδομένων αποτελεσματικότητας από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και έχει σχετιστεί με γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερος διάρροια, καθώς και πιο σοβαρές επιπλοκές, όπως ισχαιμία του εντέρου και νέκρωση. Σε μια προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση, 58 περιπτώσεις νέκρωσης του παχέος εντέρου σχετίστηκαν με SPS, με τη θνησιμότητα λόγω γαστρεντερικής βλάβης να ανέρχεται στο 33% αυτών των περιπτώσεων⁵². Μια άλλη αναδρομική ανάλυση 123.391 ενηλίκων ασθενών νοσηλευόμενων σε τριτοβάθμιο ιατρικό κέντρο έδειξε μια μη σημαντική τάση προς υψηλότερη επίπτωση νέκρωσης του παχέος εντέρου σε ασθενείς στους οποίους συνταγογραφήθηκε SPS σε σχέση με αυτούς που δεν τους είχε συνταγογραφηθεί το ίδιο σκεύασμα [σχετικός κίνδυνος (RR): 2,10, 95% CI: 0,68-6,48]⁵³. Επιπλέον, η αθροιστική υπερφόρτωση νατρίου μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση όγκου και, επομένως, θεωρείται κακή επιλογή για ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ΧΝΝ¹.

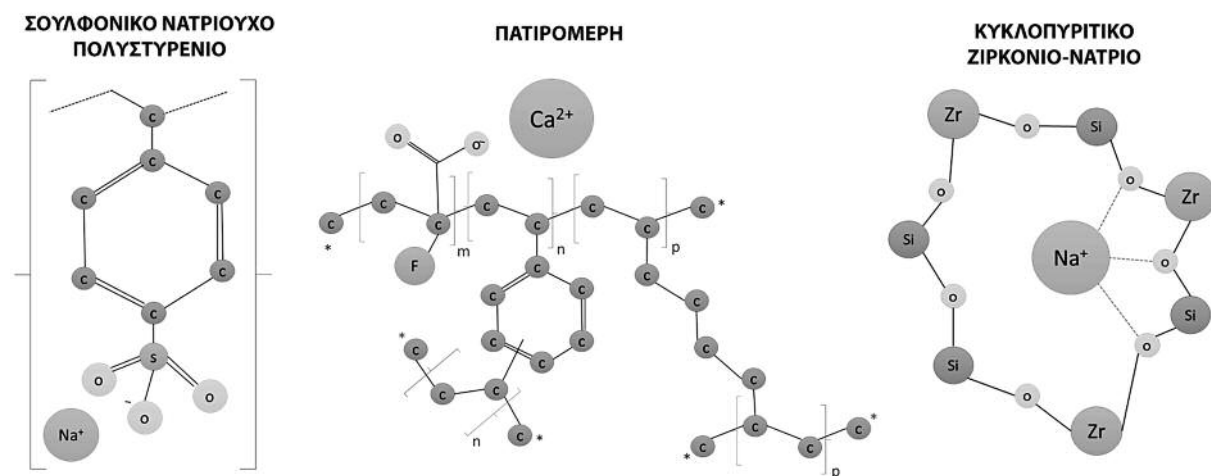
Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, νέοι και

πολλά υποσχόμενοι παράγοντες μείωσης του K^+ σε μορφή πόσιμου εναιωρήματος, συγκεκριμένα η πατιρομέρη και το κυκλοπυριτικό ζιρκόνιο-νάτριο (SZC) (Εικόνα 2), έχουν χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικά εργαλεία για την υπερκαλιαιμία^{54,55}. Η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η συμμόρφωση στη θεραπεία μελετήθηκαν έως και 12 μήνες σε μη τυφλές μελέτες⁵⁶⁻⁵⁸. Η πατιρομέρη και το SZC φαίνεται να προσφέρουν πλεονεκτήματα ανεκτικότητας έναντι του SPS, αν και δεν έχουν ακόμη διεξαχθεί άμεσες συγκριτικές κλινικές μελέτες. Τόσο το SZC όσο και η πατιρομέρη είναι σκόνες ελεύθερης ροής που δεν διογκώνονται αισθητά εντός του γαστρεντερικού σωλήνα.

Η πατιρομέρη εγκρίθηκε για πρώτη φορά από τον FDA για τη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας το 2015. Λειτουργεί δεσμεύοντας ελεύθερα ιόντα K^+ στον γαστρεντερικό σωλήνα, κυρίως στο άπω τμήμα του παχέος εντέρου, και απελευθερώνοντας ιόντα ασβεστίου για ανταλλαγή, μειώνοντας την ποσότητα του K^+ που είναι διαθέσιμο για απορρόφηση και αυξάνοντας την ποσότητα που απεκκρίνεται τελικά στα κόπρανα⁵⁹. Η πατιρομέρη έχει βραδύτερη έναρξη δράσης 7 ωρών και θεωρητικό κίνδυνο δέσμευσης φαρμάκων, με αποτέλεσμα να προτείνεται να λαμβάνεται με χρονική απόσταση 3 ωρών από άλλα φάρμακα. Με βάση in vitro μελέτες, η δεσμευτική του ικανότητα είναι περίπου διπλάσια από αυτή του SPS. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της πατιρομέρης περιλαμβάνουν την υπομαγνησιαμία και γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως διάρροια, δυσκοιλιότητα και ναυτία.

Το SZC είναι μια από του στόματος χορηγούμενη, αδιάλυτη, μη απορροφούμενη, ανόργανη κρυ-

σταλλική ένωση που λειτουργεί ως εκλεκτικός ανταλλάκτης κατιόντων στο έντερο, απελευθερώνοντας κυρίως υδρογόνο και νάτριο και δεσμεύοντας το K^+ , αυξάνοντας έτσι την απέκκρισή του στα κόπρανα⁵⁹. Κύριο πλεονέκτημα του SZC είναι η υψηλή του εκλεκτικότητα για το K^+ και το γεγονός πως μπορεί να δεσμευτεί ήδη από την ανώτερη γαστρεντερική οδό, όπου υπάρχουν υψηλές ποσότητες K^+ . Αυτό πιθανώς εξηγεί την ταχεία επίδραση του SZC στη μείωση του K^+ του ορού εντός 1 ώρας, η οποία έχει σταθερά περιγραφεί στις κλινικές δοκιμές. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του SZC περιλαμβάνουν οίδημα, δυσκοιλιότητα και κεφαλαλγία⁵⁹. Το SZC περιέχει περίπου 400 mg νατρίου ανά 5 g δόσης, κάτι που ισοδυναμεί με το 20% της μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου που συνιστάται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και, συνεπώς, θεωρείται σκεύασμα υψηλό σε νάτριο όπως αναφέρεται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medical Agency, EMA)⁶⁰. Στις κλινικές δοκιμές του SZC, το οίδημα ήταν γενικώς ήπιο έως μέτριο σε βαρύτητα και παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 15 g μία φορά ημερησίως. Επομένως, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών για σημεία οιδήματος, ιδιαίτερα εκείνων με αυξημένη πρόσληψη νατρίου και αυτών που είναι επιρρεπείς σε υπερφόρτωση υγρών (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια ή νεφρική νόσο). Θα πρέπει να δίνονται διατροφικές συμβουλές για τη μείωση της ημερήσιας πρόσληψης νατρίου και η δόση των διουρητικών θα πρέπει να αυξάνεται όταν κρίνεται απαραίτητο. Σε μια μακροχρόνια μη τυφλή μελέτη, πε-



Εικόνα 2. Δομή των κυριότερων καλιοδεσμευτικών ρητινών.

ριφερικό οίδημα εμφανίστηκε στο 13% των ασθενών με XNN με eGFR < 30 mL/min/1,73 m² και στο 8% των ασθενών με XNN με eGFR > 30 mL/min/1,73 m², εντούτοις μόλις στο 2% και για τις δύο ομάδες σχετίστηκε με τη θεραπεία⁶¹. Είναι ενδιαφέρον ότι το SZC αύξησε, επίσης, τη συγκέντρωση των διττανθρακικών στον ορό και μείωσε το ποσοστό των ασθενών με μεταβολική οξέωση, πιθανώς λόγω της δέσμευσης γαστρεντερικού αμμωνίου από το SZC. Κάτι τέτοιο αποτελεί κι έναν επιπρόσθετο μηχανισμό ελάττωσης του K⁺ στον ορό⁶².

Η επίδραση της πατιρομέρης στην πρόληψη της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με αναστολή του ΣΡΑΑ έχει αποδειχθεί από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Η μελέτη PEARL-HF ήταν μια διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, στην οποία 105 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ιστορικό υπερκαλιαιμίας, που είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή ενός αναστολέα του ΣΡΑΑ ή/και β-αναστολέα, ή XNN τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν πατιρομέρη 30 g/ημέρα ή εικονικό φάρμακο για 4 εβδομάδες⁶³. Στην αγωγή προστέθηκε σπιρονολακτόνη 25 mg και η δόση αυξήθηκε στα 50 mg εφόσον τα επίπεδα K⁺ παρέμεναν εντός ασφαλών ορίων. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή των επιπέδων K⁺ από την αρχική τιμή (baseline), ενώ το ποσοστό των ασθενών με K⁺ > 5,5 mEq/L και το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν σπιρονολακτόνη 50 mg/ημέρα ήταν τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, καθώς έδειξαν σημαντική μείωση των επιπέδων K⁺ στον ορό με τη χρήση πατιρομέρης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με τη διαφορά μεταξύ των ομάδων να είναι -0,45 mEq/L (P < 0,001), χαμηλότερη επίπτωση υπερκαλιαιμίας (7,3% στην ομάδα της πατιρομέρης έναντι 24,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, P=0,015) και υψηλότερο ποσοστό ασθενών που λάμβαναν σπιρονολακτόνη 50 mg/ημέρα (91% στην ομάδα της πατιρομέρης έναντι 74% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, P=0,019). Σε ασθενείς με XNN, η διαφορά στα επίπεδα K⁺ μεταξύ των ομάδων ήταν -0,52 mEq/L (P=0,031) και η επίπτωση υπερκαλιαιμίας ήταν 6,7% για την ομάδα της πατιρομέρης έναντι 38,5% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (P= 0,041). Αυτή ήταν η πρώτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη που κατέδειξε ότι η πατιρομέρη θα μπορούσε να αποτρέψει την υπερκαλιαιμία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και XNN.

Μια άλλη δοκιμή που αξιολόγησε την ασφάλεια

και την αποτελεσματικότητα της πατιρομέρης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λάμβαναν αναστολείς του ΣΡΑΑ ήταν η μελέτη AMETHYST-DN⁵⁸. Πρόκειται για μια μη τυφλή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 2, με εύρος χορηγούμενων δόσεων, που περιέλαβε 306 ασθενείς με eGFR=15-60 mL/min/1,73 m² και επίπεδα K⁺ ορού > 5,0 mEq/L. Όλοι οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν τυχαία για να λάβουν μία από τις τρεις αρχικές δόσεις πατιρομέρης δύο φορές ημερησίως στα 4,2 g, 8,4 g ή 12,6 g για ήπια υπερκαλιαιμία ή 8,4 g, 12,6 g ή 16,8 g για μέτρια υπερκαλιαιμία. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή στα επίπεδα K⁺ στον ορό από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 4 ή πριν από την έναρξη τιτλοποίησης της δόσης. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφάλειας ήταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες έως τις 52 εβδομάδες. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν τη μέση μεταβολή στα επίπεδα K⁺ ορού έως τις 52 εβδομάδες. Σε ασθενείς με ήπια υπερκαλιαιμία, η μέση μείωση των επιπέδων K⁺ με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 4 ή την πρώτη τιτλοποίηση της δόσης ήταν 0,35, 0,51 και 0,55 mEq/L στις ομάδες των 4,2 g, 8,4 g και 12,6 g δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα. Οι μεταβολές ήταν μεγαλύτερες στη μέτρια υπερκαλιαιμία παρουσιάζοντας μειώσεις της τάξης των 0,87, 0,97 και 0,92 mEq/L στις ομάδες των 8,4 g, 12,6 g και 16,9 g δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα. Αύξηση των επιπέδων K⁺ παρατηρήθηκε όταν η πατιρομέρη διακόπηκε στο τέλος του πρώτου έτους. Η υπομαγνησιαμία (7,2%) ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια, ενώ υποκαλιαιμία αναφέρθηκε στο 5,6%, αλλά κανένας από τους ασθενείς δεν είχε επίπεδα K⁺ < 3,0 mEq/L.

Με βάση τις δοσολογικές συστάσεις που παρέχονται από τη μελέτη AMETHYST-DN, σχεδιάστηκε η μελέτη OPAL-HK, μια μονή-τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 3 που αποτελούνταν από δύο διαφορετικές φάσεις πρωτοκόλλου. Η μελέτη αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της πατιρομέρης σε ασθενείς που λάμβαναν τουλάχιστον έναν αναστολέα του ΣΡΑΑ⁵⁵. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 237 ασθενείς με eGFR= 15-60 mL/min/1,73 m² και επίπεδα K⁺ 5,1-6,5 mEq/L που ελάμβαναν ήδη αναστολείς του ΣΡΑΑ. Η μελέτη χωρίστηκε σε 2 φάσεις: τη φάση 1 [μονής ομάδας, μονά τυφλή μελέτη διάρκειας 4 εβδομάδων με θεραπεία με πατιρομέρη σε δόση

Πίνακας 2. Κύριες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία.

Μελέτη (Έτος)	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Σχεδιασμός	Εκβάσεις	Αποτελέσματα
AMBER (2019) ⁶⁴	295 ασθενείς με XNN (eGFR 25-45/ml ² /1,73 m ²) με αφοσιωμένη υπέρταση	πατιρομεθίλη (8,4 g μία φορά ημερησίως)	Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης 2	Προπογενές καταληκτικό σημείο: διαφορά μεταξόντων ομάδων στο ποσοστό των ασθενών υπό σπιρονολακτόνη στις 12 εβδομάδες	Στην εβδομάδα 12, 66% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 86% στην ομάδα της πατιρομεθίλης παρέμειναν υπό σπιρονολακτόνη (διαφορά μεταξύ των ομάδων 19,5%, 95% CI: 10,0-29,0, p<0,0001)
DIALIZE (2019) ⁶⁹	196 ασθενείς υπό AK με προ-AK υπερκαλιαιμία	SZC 5 g-15 g κατά την ημέρα εκτός AK	Πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης 3β	Προπογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας: ποσοστό των ασθενών κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης 4 εβδομάδων με σταθερή δόση που διατήρησαν προ-AK K ⁺ ορού 4,0-5,0 mmol/L κατά τη διάρκεια ≥3 από 4 συνεδρίες μετά από το μεγάλο μεσοδιαλυτικό διάστημα και δεν χρειάστηκαν επείγουσα θεραπεία διάλυσης	41,2% στην ομάδα του SZC έναντι 1,0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισε το προπογενές καταληκτικό σημείο (p<0,001). Θεραπεία διάλυσης απαιτήθηκε στο 2,1% στην ομάδα του SZC έναντι 5,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.
Ash (2015) ⁶⁷	30 ασθενείς με XNN και υπερκαλιαιμία (5,0-6,0 mEq/l)	SZC 0,3 g-10 g για 48 ώρες	Φάσης 2, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή κλινικής δόσης	Προπογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας: Ρυθμός ελάττωσης των επιπέδων K ⁺ στον ορό τις πρώτες 48 ώρες	Το προπογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας επετεύχθη με στατιστική σημαντικότητα στις ομάδες των 3 και 10 g. Από την αρχική τιμή, τα μέσα επίπεδα K ⁺ στον ορό μειώθηκαν σημαντικά κατά 0,92±0,52 mEq/L στις 38 ώρες.
HARMONIZE (2014) ⁵⁴	258 ασθενείς με K ⁺ ορού > 5,1 mEq/L	Μη τυφλή φάση: SZC 10 g τρεις φορές ημερησίως για 7 ημέρες. Τυχαιοποιημένη φάση: SZC 5-15 g μία φορά ημερησίως για 28 ημέρες	Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης 3	Προπογενές καταληκτικό σημείο: Μέσα επίπεδα K ⁺ ορού σε κάθε ομάδα του SZC έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά τις ημέρες 8-29 της τυχαιοποιημένης φάσης	Μη τυφλή φάση: Επίπεδα K ⁺ ορού από 5,6 mEq/L στην αρχή έως 4,5 mEq/L στις 48 ώρες. Τυχαιοποιημένη φάση: Τα επίπεδα K ⁺ ορού ήταν σημαντικά χαμηλότερα κατά τις ημέρες 8-29 και με τις 3 δόσεις SZC έναντι του εικονικού φαρμάκου [4,8 mEq/L (95% CI: 4,6-4,9), 4,5 mEq/L (95% CI: 4,4-4,6) και 4,4 mEq/L (95% CI: 4,3-4,5)] για 5 g, 10 g και 15 g SZC έναντι 5,1 mEq/L (95% CI: 5,0-5,2) για εικονικό φάρμακο, P < 0,0001]
Spinowitz (2019) ⁵⁷	751 ασθενείς με K ⁺ ορού ≥5,1 mmol/L	SZC 10 g τρεις φορές ημερησίως για 24-72 ώρες (φάση διόρθωσης) και κατόπιν 5 g μία φορά ημερησίως για ≤12-μηνη φάση συντήρησης	Πολυκεντρική, μη τυφλή, μονής ομάδας κλινική δοκιμή φάσης 3	Προπογενή καταληκτικά σημεία: Αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων K ⁺ ορού (3,5-5,0 mmol/L) κατά τη φάση διόρθωσης και διατήρηση επιπέδων K ⁺ ορού ≤5,1 mmol/L κατά τη φάση συντήρησης	Το 99% των ασθενών πέτυχε νορμοκαλιαιμία κατά τη φάση διόρθωσης (μέση τιμή K ⁺ ορού 4,8 mmol/L). Κατά τους μήνες 3-12, η μέση τιμή K ⁺ ορού ήταν 4,7 mmol/L. Οι μέσες τιμές K ⁺ ορού ≤5,1 και ≤5,5 mmol/L επιτεύχθηκαν από το 88% και 99% των ασθενών.

(ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΠΙΝΑΚΑ 2)

Μελέτη (Έτος)	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Σχεδιασμός	Εξβάσεις	Αποτελέσματα
OPAL-HIK (2015) ⁵⁵	237 XNN G3-4 με αναστολή του ΣΡΑΑ και επίπεδα K ⁺ 5,1-6,5 mmol/L	Πατιρομέθη 4,2-8,4 g δύο φορές ημερησίως για 4 εβδομάδες (φάση αρχικής θεραπείας), ακολουθούμενη από τυχαιοποιημένη φάση απόσυρσης 8 εβδομάδων	2 φάσεις: 1 ^η φάση: Μονής ομάδας, μονά τυφλή αρχική φάση θεραπείας διάρκειας 4 εβδομάδων. 2 ^η φάση: Μονά τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο φάση απόσυρσης διάρκειας 8 εβδομάδων	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Μεταβολή στην αρτηριακή πίεση από το 2 ^ο ορόσημο στην ελεγχόμενη ομάδα στα επίπεδα K ⁺ του ορού της εβδομάδας 4	Η μέση μεταβολή στα επίπεδα K ⁺ ορού ήταν -1,01 ± 0,03 mmol/L (P<0,001). Την εβδομάδα 4, το 76% πέτυχε τον στόχο για τα επίπεδα K ⁺ . Κατά τη 2 ^η φάση, η διάμεση αύξηση στα επίπεδα K ⁺ ήταν μεγαλύτερη με το εικονικό φάρμακο παρά με την πατιρομέθη (P<0,001). Υποτροπή της υπερκαλιαιμίας εμφανίστηκε στο 60% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με το 15% αυτών που έλαβαν πατιρομέθη (P<0,001).
Packham (2015) ⁶⁸	753 ασθενείς με υπερκαλιαιμία (5,0-6,5 mmol/L)	SZC σε δόση 1,25 g, 2,5 g, 5 g ή 10 g τρεις φορές ημερησίως για 48 ώρες και στη συνέχεια μία φορά ημερησίως στη φάση συντήρησης (ημέρες 3-14)	Πολυκεντρική, δύο σταδίων, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ζώνη δοσική φάσης 3	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Εκθετικός ρυθμός μεταβολής στα μέσα επίπεδα K ⁺ του ορού στις 48 ώρες	Στις 48 ώρες, τα επίπεδα K ⁺ στις ομάδες SZC 2,5 g, 5 g και 10 g ήταν σημαντικά χαμηλότερα (-0,5, -0,5, -0,7) mmol/L. Στις ομάδες SZC με 5 g και 10 g τα επίπεδα K ⁺ διατηρήθηκαν στα 4,7 mmol/L και 4,5 mmol/L αντίστοιχα, σε σύγκριση με 5,0 mmol/L στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (P<0,01).
PEARL HF (2011) ⁶³	105 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ιστορικό υπερκαλιαιμίας που οδήγησε σε διακοπή του αναστολέα του ΣΡΑΑ ή/και του β-αναστολέα, ή XNN (eGFR <60 mL/min)	Πατιρομέθη 30 g/ημέρα για 4 εβδομάδες	Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ζώνη δοσική	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Μεταβολή επιπέδων K ⁺ ορού από τα αρχικά επίπεδα στο τέλος της θεραπείας. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία: Ποσοστό ασθενών με υπερκαλιαιμία (K ⁺ >5,5 mEq/L), ποσοστό των ασθενών με τυλοποίηση της στυρονολακτόνης σε 50 mg/ημέρα.	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Η διαφορά μεταξύ των ομάδων ήταν -0,45 mEq/L (P<0,001). Χαμηλότερη επίπτωση υπερκαλιαιμίας στην ομάδα πατιρομέθης (7,3% έναντι 24,5%, P=0,015). Υψηλότερο ποσοστό ασθενών υπό στυρονολακτόνη 50 mg/ημέρα στην ομάδα πατιρομέθης (91% έναντι 74%, P=0,019). Σε XNN (n=66), η διαφορά μεταξύ των ομάδων στα επίπεδα K ⁺ ήταν -0,52 mEq/L (P=0,031). Η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας ήταν 6,7% για πατιρομέθη έναντι 38,5% για εικονικό φάρμακο (P=0,041).
TOURMALIN E (2017) ⁶⁵	114 ασθενείς με υπερκαλιαιμία που λάμβαναν αναστολέα του ΣΡΑΑ (K ⁺ ≥5,0 mEq/L)	Πατιρομέθη (8,4-25,2 g/ημέρα) με ή χωρίς λίγη ποσότητας για 4 εβδομάδες	Μη τυφλή, τυχαιοποιημένη ζώνη δοσική	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο: Ποσοστό των ασθενών με K ⁺ ορού εντός του εύρους-στόχου είτε την εβδομάδα 3 είτε την εβδομάδα 4	Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο επιτεύχθηκε από το 87,3% και το 82,5% των ασθενών στις ομάδες με και χωρίς ποσότητα, αντίστοιχα. Οι μέσες διαφορές με τη μέθοδο των ελάχιστων τετραγώνων για τα επίπεδα K ⁺ ορού από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 4 ήταν -0,65 και -0,62 mEq/L, αντίστοιχα (p < 0,0001).

(συνέχεια πίνακα 2)					
Μελέτη (Έτος)	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Σχεδιασμός	Εκβάσεις	Αποτελέσματα
AMETHYST-DN (2015) ⁵⁸	306 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λάμβαναν αναστολέα του ΣΡΑΑ (eGFR=15-60 mL/min/1,73 m ² και επίπεδα K ⁺ ορού > 5,0 mEq/L)	Πατιρομέρη 4,6-16,8 g δύο φορές ημερησίως	Πολυκεντρική, μη τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσης 2 με εύρος χορηγούμενων δόσεων	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας: Μέση μεταβολή στα επίπεδα K ⁺ ορού από την αρχική τιμή στην εβδομάδα 4 ή πριν από την έναρξη της τιτλοποίησης δόσης. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ασφαλείας ήταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια των 52 εβδομάδων.	Η μέση μείωση για τα επίπεδα K ⁺ ορού με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 4 ή τη στιγμή της πρώτης τιτλοποίησης της δόσης στους ασθενείς με ήπια υπερχολαιμία ήταν 0,35 mEq/L (95% CI: 0,22-0,48) για 4,2 g, 0,51 mEq/L (95% CI: 0,38-0,64) για 8,4 g και 0,55 mEq/L (95% CI: 0,42-0,68) για 12,6 g πατιρομέρης δύο φορές ημερησίως. Παρόμοιες παρατηρήσεις έγιναν και για ασθενείς με μέτρια υπερχολαιμία. Από την εβδομάδα 4 έως την εβδομάδα 52, παρατηρήθηκαν σημαντικές μείωσεις στα επίπεδα K ⁺ ορού σε κάθε μηνιαίο χρονικό σημείο.

* AK: αιμοκάθαρση, XNN: χρόνια νεφρική νόσος, ΣΡΑΑ: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενινογόνου-αλδοστερόνης, SZC: κυκλοποιητικό ΰζοκόνιο-νάρσιο (sodium zirconium cyclosilicate)

4,2 g (ήπια υπερχολαιμία) ή 8,4 g (μέτρια υπερχολαιμία) δύο φορές ημερησίως] και τη φάση 2 (τυχαιοποιημένη, μονά τυφλή μελέτη διάρκειας 8 εβδομάδων). Συνολικά, στο τέλος της φάσης 1, το 76% των ασθενών πέτυχε τον στόχο K⁺ < 5,1 mEq/L. Οι 107 ασθενείς που πέτυχαν τον στόχο K⁺ στην αρχική φάση τυχαιοποιήθηκαν στη μακροπρόθεσμη φάση 2 για να λάβουν πατιρομέρη ή εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες. Υποτροπή της υπερχολαιμίας εμφανίστηκε στο 60% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με μόλις 15% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε πατιρομέρη (p < 0,001). Επιπλέον, η διακοπή των αναστολέων του ΣΡΑΑ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν >50% έναντι μόλις 6% στην ομάδα της πατιρομέρης. Τα συνολικά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων, με τις γαστρεντερικές παρενέργειες να παρατηρούνται συχνότερα στην ομάδα της πατιρομέρης.

Μια άλλη κλινική δοκιμή φάσης 2 που εξέτασε την προσθήκη και την ανεκτικότητα της σπιρονολακτόνης σε ασθενείς με XNN με eGFR < 45 mL/min/1,73 m² και αρρύθμιστη ανθεκτική υπέρταση υπό 3 ή περισσότερους αντιυπερτασικούς παράγοντες, ήταν η μελέτη AMBER από τους Agarwal και συνεργάτες⁶⁴. Πρόκειται για μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε 295 συμμετέχοντες με K⁺ ορού < 5,1 mEq/L, σακχαρώδη διαβήτη, XNN και υπέρταση που τυχαιοποιήθηκαν σε πατιρομέρη 8,4 g ημερησίως ή εικονικό φάρμακο, οι οποίοι συνέχισαν την πρότερη αντιυπερτασική τους αγωγή και έλαβαν επιπλέον σπιρονολακτόνη 25 mg ημερησίως. Οι τιτλοποιήσεις της δόσης της σπιρονολακτόνης έγιναν την εβδομάδα 1 για την πατιρομέρη και την εβδομάδα 3. Αναφορικά με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, την εβδομάδα 12, 126 (86%) από τους 147 ασθενείς στην ομάδα της πατιρομέρης και 98 (66%) από τους 148 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρέμειναν σε σπιρονολακτόνη (p < 0,001). Η μελέτη απέδειξε ότι οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση μπορούν να ανεχθούν τη σπιρονολακτόνη, ενώ εμφανίζουν λιγότερο συχνά υπερχολαιμία λαμβάνοντας θεραπεία με πατιρομέρη.

Η αρχική οδηγία του FDA που απαιτούσε τη λήψη της πατιρομέρης με τροφή οδήγησε στη μελέτη φάσης 4 TOURMALINE, η οποία ήταν μια προοπτική, μη τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που περιέλαβε 112 ασθενείς⁶⁵. Ήταν μια μελέτη διάρ-

κείας 4 εβδομάδων και οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε πατιρομέρη 8,4 g/ημέρα με και χωρίς σύγχρονη λήψη τροφής με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο να αφορά το ποσοστό των ασθενών με νορμοκαλιαιμία στο τέλος των 4 εβδομάδων. Τα αρχικά επίπεδα K^+ ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων (5,44 mEq/L έναντι 5,34 mEq/L σε ασθενείς χωρίς λήψη έναντι με λήψη τροφής). Το πρωτεύον τελικό σημείο επιτεύχθηκε στο 82,5% έναντι του 87,3% των ασθενών χωρίς λήψη τροφής έναντι ασθενών με λήψη τροφής. Οι μέσες μεταβολές των επιπέδων K^+ με την μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων ήταν $-0,62$ mEq/L και $-0,65$ mEq/L, αντίστοιχα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η διάρροια και η δυσκοιλιότητα. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ των δύο ομάδων. Επιπρόσθετα, η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή DIAMOND διερεύνησε τη δυνατότητα υποβοήθησης στη χορήγηση υψηλών δόσεων αναστολέων του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και τρέχουσα ή παρελθούσα υπερκαλιαιμία σχετιζόμενη με τους αναστολείς του ΣΡΑΑ⁶⁶. Από τους 1195 ασθενείς που στρατολογήθηκαν στη μελέτη, 1038 ολοκλήρωσαν με επιτυχία την προκαταρκτική φάση (run-in) κατά την οποία έλαβαν πατιρομέρη και βελτιστοποίησαν τη θεραπεία τους με αναστολείς του ΣΡΑΑ [$\geq 50\%$ της συνιστώμενης δόσης AMEA / AYA / AYA-αναστολέα νεπριλουσίνης και 50 mg MRA (σπιρονολακτόνης ή επλερενόνης)]. Οι καθορισμένες δόσεις-στόχος της θεραπείας αναστολής του ΣΡΑΑ επιτεύχθηκαν σε 878 (84,6%) ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην συνέχεια να λάβουν πατιρομέρη (439 συμμετέχοντες) ή εικονικό φάρμακο (439 συμμετέχοντες). Στο τέλος της θεραπείας, η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή των επιπέδων K^+ ήταν $+0,03$ mmol/L στην ομάδα της πατιρομέρης και $+0,13$ mmol/L στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου [διαφορά μεταξύ των ομάδων $-0,10$ mmol/l (95% CI: 0,13-0,07, $P < 0,001$)]. Ο κίνδυνος για υπερκαλιαιμία ($K^+ > 5,5$ mmol/L) (HR=0,63, 95% CI: 0,45- 0,87, $P = 0,006$), η μείωση της δόσης του MRA (HR=0,62, 95% CI: 0,45-0,87, $P = 0,006$) και τα ολικά προσαρμοσμένα περιστατικά υπερκαλιαιμίας / 100-ανθρωποέτη (77,7 έναντι 118,2, HR=0,66, 95% CI: 0,53-0,81, $P < 0,001$) ήταν χαμηλότερα στην ομάδα της πατιρομέρης.

Ομοίως, οι ευεργετικές επιδράσεις του SZC στα επίπεδα K^+ σε ασθενείς με αναστολή του ΣΡΑΑ έχουν αποδειχθεί από αρκετές τυχαιοποιημένες κλι-

νικές δοκιμές. Η μελέτη HARMONIZE αποτελούνταν από μια μη τυφλή φάση οξείας θεραπείας (10 g SZC τρεις φορές ημερησίως για 48 ώρες) σε 258 ασθενείς με K^+ ορού 5,1 mmol/L και μια δεύτερη φάση σε εκείνους που πέτυχαν φυσιολογικά επίπεδα K^+ κατά την πρώτη φάση (92%), οι οποίοι κατόπιν τυχαιοποιήθηκαν σε χρόνια θεραπεία (εικονικό φάρμακο έναντι 5 g, 10 g ή 15 g SZC ημερησίως)⁵⁴. Το SZC μείωσε τα επίπεδα K^+ σχετικά γρήγορα, με διάμεσο χρόνο μέχρι την κανονικοποίηση των επιπέδων K^+ τις 2,2 ώρες, και εμφάνισε σχέση δόσης-απόκρισης στη φάση της χρόνιας θεραπείας. Τα συνολικά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στις διάφορες ομάδες, με εξαίρεση το οίδημα, την υποκαλιαιμία και μια υπόνοια αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος.

Μια άλλη μελέτη φάσης 2 με στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του SZC στη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας σε ασθενείς με XNN, περιέλαβε 90 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν SZC (0,3 g, 3 g και 10 g) ή εικονικό φάρμακο⁶⁷. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (ρυθμός μείωσης των επιπέδων K^+ ορού τις πρώτες 48 h) επιτεύχθηκε με στατιστική σημαντικότητα στις ομάδες των 3 και 10 g. Από την αρχική τιμή, τα μέσα επίπεδα K^+ ορού μειώθηκαν σημαντικά κατά $0,92 \pm 0,52$ mEq/L στις 38 ώρες. Δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, με εξαίρεση την ήπια δυσκοιλιότητα στην ομάδα των 3 g SZC, κάτι που πιθανώς οφειλόταν στη θεραπεία. Έτσι, το SZC είναι καλώς ανεκτό σε ασθενείς με σταθερή XNN και υπερκαλιαιμία, καθώς οδήγησε σε ταχεία και παρατεταμένη μείωση των επιπέδων K^+ ορού.

Σε μια άλλη πολυκεντρική, δύο σταδίων, διπλά τυφλή, κλινική δοκιμή φάσης 3 που δημοσιεύθηκε το 2015 από τους Packham και συνεργάτες, 753 ασθενείς με υπερκαλιαιμία τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε SZC (σε δόσεις 1,25 g, 2,5 g, 5 g ή 10 g) ή εικονικό φάρμακο τρεις φορές ημερησίως για 48 ώρες (φάση επαγωγής)⁶⁸. Οι ασθενείς με νορμοκαλιαιμία στις 48 ώρες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε SZC είτε εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως κατά τις ημέρες 3 έως 14 (φάση συντήρησης). Οι ασθενείς που έλαβαν SZC και στις τρεις ομάδες (2,5 g, 5 g, 10 g), σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, είχαν σημαντική μείωση στα επίπεδα K^+ στις 48 ώρες ($P < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις), με τη νορμοκαλιαιμία να διατηρείται κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης σε όλες τις

ομάδες θεραπείας. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια τόσο στην ομάδα θεραπείας όσο και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (12,9% έναντι 10,8%, αντίστοιχα, στην αρχική φάση και 25,1% έναντι 24,5%, αντίστοιχα, στη φάση συντήρησης) με τη διάρροια να αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του SZC για τη θεραπεία της υπερκαλιαιμίας έχουν αποδειχθεί σε κλινικές δοκιμές φάσης 2 και 3 σε πληθυσμούς με XNN προτελικών σταδίων, καθώς επίσης και σε ασθενείς με XNN-ΤΣ υπό αιμοκάθαρση. Στη μελέτη DIALIZE, μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, φάσης 3β πολυκεντρική μελέτη, οι ασθενείς με XNN-ΤΣ που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση τρεις φορές σε εβδομαδιαία βάση και είχαν προ-αιμοκάθαρσης υπερκαλιαιμία τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο ή SZC 5 g μία φορά ημερησίως κατά τις ημέρες χωρίς αιμοκάθαρση, και η δόση τους τιτλοποιήθηκε για τη διατήρηση της νορμοκαλιαιμίας κατά τη διάρκεια των 4 εβδομάδων, με τις αυξήσεις να αφορούν από 5 g έως το μέγιστο 15 g⁶⁹. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών κατά τη διάρκεια της περιόδου των 4 εβδομάδων με σταθερή δόση που διατήρησαν προ-αιμοκάθαρσης K⁺ ορού 4,0-5,0 mmol/L κατά τη διάρκεια τουλάχιστον τριών από τις τέσσερις συνεδρίες αιμοκάθαρσης μετά από το μεγάλο μεσοδιαλυτικό διάστημα και οι οποίοι δεν χρειάστηκαν επείγουσα θεραπεία διάσωσης για την ελάττωση των επιπέδων K⁺ ορού. Από τους 97 ασθενείς που έλαβαν SZC, το 41,2% εμφάνισε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με το 1,0% από τους 99 ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (p < 0,001). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και η μεσοδιαλυτική αύξηση του σωματικού βάρους ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υπερκαλιαιμία είναι ιδιαίτερα συχνή διαταραχή σε ασθενείς με XNN καθώς και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζεται με δυσμενείς εκβάσεις. Οι επί του παρόντος διαθέσιμες θεραπείες για τη μακροχρόνια αντιμετώπιση της υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν τον διαιτητικό περιορισμό K⁺, τη χρήση διουρητικών, τη διόρθωση της οξέωσης, τη διακοπή ή μείωση της δόσης όσων παραγόντων παρεμβαίνουν στην ομοιόσταση του K⁺ και τη χορήγηση δεσμευτικών ρητινών του K⁺. Τα τελευταία χρόνια,

δύο νέες από του στόματος χορηγούμενες ρητίνες ανταλλαγής K⁺, η πατιρομέρη και το SZC, αποδείχθηκε ότι ομαλοποιούν αποτελεσματικά τα αυξημένα επίπεδα K⁺ του ορού με εξαιρετική ανεκτικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με XNN. Στο μέλλον, απαιτείται να σχεδιαστούν μελέτες για την διερεύνηση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων αυτών των παραγόντων στην ομοιόσταση του K⁺, κάτι που θα επέτρεπε τη χορήγηση και διατήρηση σε επαρκείς δόσεις των καρδιο- και νεφροπροστατευτικών φαρμάκων που αναστέλλουν το ΣΡΑΑ σε ασθενείς με XNN.

SUMMARY

M. Theodorakopoulou, A. Binas, E. Sampani, A. Karagiannidis, P. Sarafidis

Hyperkalemia in chronic kidney disease: Newer insights into pharmacotherapy

Arterial Hypertension 2023; 32: 117-135.

Hyperkalemia is one of the most common electrolyte disorders in chronic kidney disease (CKD) and is associated with serious adverse outcomes. Hyperkalemia risk is even greater when CKD patients also have additional predisposing conditions such as diabetes or heart failure. Renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS) blockers are first-line treatments for cardio- and nephroprotection but their use in everyday practice is often limited due to potassium levels elevation. Until recently, the only treatment option for hyperkalemia was the cation-exchanging resin sodium-polystyrene-sulfonate, but the efficacy and safety data of this drug in the long-term management of hyperkalemia are scarce. During the last decade, two novel orally administered K⁺-exchanging compounds (patiromer and sodium-zirconium-cyclosilicate) have been approved for the treatment of adults with hyperkalemia, as they both effectively reduce elevated serum potassium levels and maintain potassium balance within the normal range with an excellent tolerability and no serious adverse events. This review article discusses recent data on factors interfering with potassium homeostasis, as well as on newer therapeutic agents used for the treatment of hyperkalemia.

Key-words: chronic kidney disease, hyperkalemia, potassium, patiromer, sodium zirconium cyclosilicate

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Valdivielso JM, Balafa O, Ekart R, et al. Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease in the New Era of Kidney Protection Therapies. *Drugs* 2021 Sep; 81(13): 1467-89.
2. Viera AJ, Wouk N. Potassium Disorders: Hypokalemia and Hyperkalemia. *Am Fam Physician* 2015 Sep; 92(6): 487-95.

3. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000 Sep; 160(16): 2429-36.
4. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Aug; 7(8): 1234-41.
5. Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, et al. Abnormalities of Potassium in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020 Jun; 75(22): 2836-50.
6. Sarafidis PA, Sharpe CC, Wood E, et al. Prevalence, patterns of treatment, and control of hypertension in predialysis patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2012; 120(3): c147-155.
7. Nilsson E, Gasparini A, Ärnlöv J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol* 2017 Oct; 245: 277-84.
8. Hayslett JP, Binder HJ. Mechanism of potassium adaptation. *Am J Physiol* 1982 Aug; 243(2): F103-12.
9. Giebisch G. Renal potassium transport: mechanisms and regulation. *Am J Physiol* 1998 Dec; 274(5): F817-33.
10. Sarafidis PA, Georgianos PI, Bakris GL. Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(14): 2205-15.
11. Welling PA. Regulation of potassium channel trafficking in the distal nephron. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013 Sep; 22(5): 559-65.
12. Bastl C, Hayslett JP, Binder HJ. Increased large intestinal secretion of potassium in renal insufficiency. *Kidney Int* 1977 Jul; 12(1): 9-16.
13. Moore RD. Stimulation of Na:H exchange by insulin. *Biophys J* 1981 Feb; 33(2): 203-10.
14. Al-Khalili L, Yu M, Chibalin AV. Na⁺, K⁺-ATPase trafficking in skeletal muscle: insulin stimulates translocation of both alpha 1- and alpha 2-subunit isoforms. *FEBS Lett* 2003 Feb; 536(1-3): 198-202.
15. Juel C, Halestrap AP. Lactate transport in skeletal muscle – role and regulation of the monocarboxylate transporter. *J Physiol* 1999 Jun; 517 (Pt 3)(Pt 3): 633-42.
16. DeMars CS, Hollister K, Tomassoni A, Himmelfarb J, Halperin ML. Citric acid ingestion: a life-threatening cause of metabolic acidosis. *Ann Emerg Med* 2001 Nov; 38(5): 588-91.
17. Harris AN, Grimm PR, Lee H-W, et al. Mechanism of Hyperkalemia-Induced Metabolic Acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2018 Dec; 29(5): 1411-25.
18. Woda CB, Bragin A, Kleyman TR, Satlin LM. Flow-dependent K⁺ secretion in the cortical collecting duct is mediated by a maxi-K channel. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001 Dec; 280(5): F786-93.
19. Eladari D, Chambrey R, Peti-Peterdi J. A new look at electrolyte transport in the distal tubule. *Annu Rev Physiol* 2012; 74: 325-49.
20. Pech V, Pham TD, Hong S, et al. Pendrin modulates ENaC function by changing luminal HCO₃⁻. *J Am Soc Nephrol* 2010 Nov; 21(11): 1928-41.
21. Kamel KS, Halperin ML. Intrarenal urea recycling leads to a higher rate of renal excretion of potassium: an hypothesis with clinical implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011 Sep; 20(5): 547-54.
22. Betts KA, Woolley JM, Mu F, McDonald E, Tang W, Wu EQ. The prevalence of hyperkalemia in the United States. *Curr Med Res Opin* 2018 Jun; 34(6): 971-8.
23. Horne L, Ashfaq A, MacLachlan S, et al. Epidemiology and health outcomes associated with hyperkalemia in a primary care setting in England. *BMC Nephrol* 2019 Mar; 20(1): 85.
24. Humphrey T, Davids MR, Chothia MY, Pecoits-Filho R, Pollock C, James G. How common is hyperkalaemia? A systematic review and meta-analysis of the prevalence and incidence of hyperkalaemia reported in observational studies. *Clin Kidney J* 2022 Apr; 15(4): 727-37.
25. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015 Oct; 95: 148-201.
26. Drawz PE, Babineau DC, Rahman M. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2012 Feb; 60(2): 310-5.
27. Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009 Jan; 20(1): 164-71.
28. Belmar Vega L, Galabia ER, Bada da Silva J, et al. Epidemiology of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Nefrologia (Engl Ed)* 2019; 39(3): 277-86.
29. Annual report | The UK Kidney Association [Internet]. [cited 2023 May 5]. Available from: <https://ukkidney.org/audit-research/annual-report>
30. Rossignol P, Lamiral Z, Frimat L, et al. Hyperkalaemia prevalence, recurrence and management in chronic haemodialysis: a prospective multicentre French regional registry 2-year survey. *Nephrol Dial Transplant* 2017 Dec; 32(12): 2112-8.
31. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 Sep; 2(5): 999-1007.
32. Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM, et al. Dialysate Potassium, Serum Potassium, Mortality, and Arrhythmia Events in Hemodialysis: Results From the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2017 Feb; 69(2): 266-77.
33. Smyrli M, Sarafidis PA, Loutradis C, Korogiannou M, Boletis IN, Marinaki S. Prevalence and factors associated with hyperkalaemia in stable kidney transplant recipients. *Clin Kidney J* 2022 Jan; 15(1): 43-50.
34. Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G, et al. Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Arch Intern Med* 2009 Sep; 169(17): 1587-94.
35. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009 Jun; 169(12): 1156-62.
36. Jun M, Jardine MJ, Perkovic V, et al. Hyperkalemia and renin-angiotensin aldosterone system inhibitor therapy in chronic kidney disease: A general practice-based, observational study. *PLoS One* 2019; 14(3): e0213192.
37. Iseki K, Uehara H, Nishime K, et al. Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996 Oct; 28(4): 541-8.
38. Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic

- haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Aug; 24(8): 2529-36.
39. Brunelli SM, Sibbel S, Do TP, Cooper K, Bradbury BD. Facility Dialysate Calcium Practices and Clinical Outcomes Among Patients Receiving Hemodialysis: A Retrospective Observational Study. *Am J Kidney Dis* 2015 Oct; 66(4): 655-65.
 40. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 Jan; 11(1): 90-100.
 41. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical outcomes – a Danish population-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Sep; 33(9): 1610-20.
 42. Molnar MZ, Kalantar-Zadeh K, Lott EH, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2014 Feb; 63(7): 650-8.
 43. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999 Sep; 341(10): 709-17.
 44. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011 Jan; 364(1): 11-21.
 45. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int* 2000 Nov; 58(5): 2084-92.
 46. Reardon LC, Macpherson DS. Hyperkalemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? *Arch Intern Med* 1998 Jan; 158(1): 26-32.
 47. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019 13; 380(24): 2295-306.
 48. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020 08; 383(15): 1436-46.
 49. Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014 Nov; 10(11): 653-62.
 50. Scherr L, Ogden DA, Mead AW, Spritz N, Rubin AL. Management of hyperkalemia with a cation-exchange resin. *N Engl J Med* 1961 Jan; 264: 115-9.
 51. Flinn RB, Merrill JP, Welzant WR. Treatment of the oliguric patient with a new sodium-exchange resin and sorbitol; a preliminary report. *N Engl J Med* 1961 Jan; 264: 111-5.
 52. Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med* 2013 Mar; 126(3): 264.e9-24.
 53. Watson MA, Baker TP, Nguyen A, et al. Association of prescription of oral sodium polystyrene sulfonate with sorbitol in an inpatient setting with colonic necrosis: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012 Sep; 60(3): 409-16.
 54. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Dec; 312(21): 2223-33.
 55. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015 Jan; 372(3): 211-21.
 56. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, et al. Efficacy and Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: An 11-Month Open-Label Extension of HARMONIZE. *Am J Nephrol* 2019; 50(6): 473-80.
 57. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019 Jun; 14(6): 798-809.
 58. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015 Jul; 314(2): 151-61.
 59. Pitt B, Bakris GL. New Potassium Binders for the Treatment of Hyperkalemia. *Hypertension* 2015 Oct; 66(4): 731-8.
 60. EMA. Lokelma [Internet]. European Medicines Agency. 2018 Sep [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lokelma>
 61. Roger SD, Lavin PT, Lerma EV, et al. Long-term safety and efficacy of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia in patients with mild/moderate versus severe/end-stage chronic kidney disease: comparative results from an open-label, Phase 3 study. *Nephrol Dial Transplant* 2021 Jan; 36(1): 137-50.
 62. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, et al. Sodium zirconium cyclosilicate increases serum bicarbonate concentrations among patients with hyperkalaemia: exploratory analyses from three randomized, multi-dose, placebo-controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2021 Apr; 36(5): 871-83.
 63. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011 Apr; 32(7): 820-8.
 64. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 Oct; 394(10208): 1540-50.
 65. Pergola PE, Spiegel DM, Warren S, Yuan J, Weir MR. Patiromer Lowers Serum Potassium When Taken without Food: Comparison to Dosing with Food from an Open-Label, Randomized, Parallel Group Hyperkalemia Study. *Am J Nephrol* 2017; 46(4): 323-32.
 66. Butler J, Anker SD, Lund LH, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J* 2022 Nov; 43(41): 4362-73.
 67. Ash SR, Singh B, Lavin PT, Stavros F, Rasmussen HS. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the

- selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int* 2015 Aug; 88(2): 404-11.
68. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015 Jan; 372(3): 222-31.
69. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, et al. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol* 2019 Sep; 30(9): 1723-33.
70. Yusuf AA, Hu Y, Singh B, Menoyo JA, Wetmore JB. Serum Potassium Levels and Mortality in Hemodialysis Patients: A Retrospective Cohort Study. *Am J Nephrol* 2016; 44(3): 179-86.
71. Torlén K, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Vashistha T, Mehrotra R. Serum potassium and cause-specific mortality in a large peritoneal dialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Aug; 7(8): 1272-84.
72. Eriguchi R, Obi Y, Soohoo M, et al. Racial and Ethnic Differences in Mortality Associated with Serum Potassium in Incident Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Nephrol* 2019; 50(5): 361-9.
73. Brunelli SM, Du Mond C, Oestreicher N, Rakov V, Spiegel DM. Serum Potassium and Short-term Clinical Outcomes Among Hemodialysis Patients: Impact of the Long Interdialytic Interval. *Am J Kidney Dis* 2017 Jul; 70(1): 21-9.
74. Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S, et al. Serum Potassium, End-Stage Renal Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2015; 41(6): 456-63.
75. Furuland H, McEwan P, Evans M, et al. Serum potassium as a predictor of adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: new risk equations using the UK clinical practice research datalink. *BMC Nephrol* 2018 Aug; 19(1): 211.
76. Valdivielso JM, Betriu A, Martinez-Alonso M, et al. Factors predicting cardiovascular events in chronic kidney disease patients. Role of subclinical atheromatosis extent assessed by vascular ultrasound. *PLoS One* 2017; 12(10): e0186665.
77. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Dec; 5(5): 762-9.
78. Wagner S, Metzger M, Flamant M, et al. Association of plasma potassium with mortality and end-stage kidney disease in patients with chronic kidney disease under nephrologist care – The NephroTest study. *BMC Nephrol* 2017 Sep; 18(1): 295.
79. Gasparini A, Evans M, Barany P, et al. Plasma potassium ranges associated with mortality across stages of chronic kidney disease: the Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) project. *Nephrol Dial Transplant* 2019 Sep; 34(9): 1534-41.



Η αρτηριακή υπέρταση στη μεταμόσχευση νεφρού

Μ. Κορογιάννου Μ. Κύλλα Σ. Μαρινάκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ό,τι αφορά την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών και αυξάνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης συγκριτικά με τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Παρ' όλα αυτά οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συνεχίζουν να έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, κυρίως εξαιτίας του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, καθώς παρουσιάζει υψηλό επιπολασμό (70%-95%) και διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων. Ωστόσο, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι συχνά δεν επιτυγχάνεται επαρκής ρύθμιση της ΑΠ στους ασθενείς αυτούς, ενώ παθολογικοί φαινότυποι όπως η υπέρταση λευκής μηλούζας και η συγκεκαλυμμένη υπέρταση απαντούν συχνά. Η αιτιοπαθογένεια της ΑΥ στη μεταμόσχευση νεφρού είναι σύνθετη και περιλαμβάνει εκτός από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου και παράγοντες που αφορούν τον δότη και τον λήπτη, καθώς και τη διαδικασία της μεταμόσχευσης και την ανοσοκατασταλτική αγωγή. Η πλειοψηφία των κατευθυντήριων οδηγιών για την υπέρταση αναφέρεται στον γενικό πληθυσμό, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που να αξιολογούν τη συσχέτιση διαφόρων επιπέδων στόχων της ΑΠ με τη νεφρική επιβίωση, την καρδιαγγειακή και την ολική θνητότητα. Πρόσφατα, οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO 2021 για την υπέρταση προτείνουν ως στόχο ΑΠ < 130/80 mmHg στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και συνιστούν ευρύτερη χρήση της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ. Σε ό,τι αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση, οι υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις κατέχουν εξέχοντα ρόλο στην αντιμετώπιση της ΑΥ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων έχουν χρησιμοποιηθεί και ιδιαίτερα οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου λόγω του πλεονεκτήματός που εμφανίζουν σε ό,τι αφορά την εξουδετέρωση της αγγειοσυσπαστικής δράσης των αναστολέων καλσινευρίνης. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με την επιδημιολογία, την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση και τη θεραπεία της ΑΥ στη μεταμόσχευση νεφρού.

Λέξεις-κλειδιά: υπέρταση, μεταμόσχευση νεφρού, επιδημιολογία, διάγνωση, αιτιοπαθογένεια, θεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ό,τι αφορά την υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών και αυξάνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης συγκριτικά με τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση¹, σε μεγάλο βαθμό λόγω της επιβράδυνσης της εξέλιξης της καρδιαγγειακής νόσου μέσω της βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας². Παρ'

όλα αυτά οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος συνεχίζουν να έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, κατά κύριο λόγο εξαιτίας του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, ο οποίος παραμένει αυξημένος κατά 3-5 φορές. Η ΑΥ αποτελεί τον κυριότερο τροποποιησιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, καθώς παρουσιάζει υψηλό επιπολασμό (70%-95%) στους ασθενείς αυτούς^{3,4} και διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην επιβίωσή τους.

Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού, ΠΓΝ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Μ. Κορογιάννου, Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού, ΠΓΝ Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, Αθήνα • Αγ. Υωμά 17, ΤΚ. 11527, Αθήνα • Τηλ.: 6932453440 • E-mail: mariok_25@yahoo.gr

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ανάλογα με τον ορισμό και τις μεθόδους μέτρησης της ΑΠ, ο επιπολασμός της ΑΥ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχει ευρεία διακύμανση, ενώ φαίνεται να παρουσιάζει αύξηση με την πάροδο των ετών, πιθανά σχετιζόμενη με την εισαγωγή των αναστολέων καλσινευρίνης στα ανοσοκατασταλτικά σχήματα⁵.

Σε προηγούμενες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως όριο ΑΠ ιατρείου τα 140/90 mmHg, ο επιπολασμός της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφόρων μελετών, με επίπεδα κυμαινόμενα μεταξύ 17% και 72%^{6,7}. Στις λίγες μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ως όριο ΑΠ ιατρείου τα 130/80 mmHg, ο επιπολασμός της ΑΥ στους μεταμοσχευμένους ασθενείς ήταν συνήθως υψηλότερος, μεταξύ 22% και 95%^{8,9}.

Τα τελευταία χρόνια, σε μελέτες που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, ο επιπολασμός της υπέρτασης κυμαίνεται μεταξύ 24%⁶ και 95%⁹ για όρια περιπατητικής ΑΠ 130/80 mmHg.

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Παράγοντες που επηρεάζουν την καρδιακή παροχή ή/και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης στα διάφορα στάδια μετά τη μεταμόσχευση νεφρού^{4,10}. Οι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος περιλαμβάνουν τόσο τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η παχυσαρκία, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία^{3,11}, όσο και παραμέτρους που αφορούν τον δότη και τον λήπτη, καθώς και αυτή καθαυτή τη διαδικασία της μεταμόσχευσης και την ανοσοκατασταλτική αγωγή¹².

Παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου

Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό, είναι παρόντες και στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Αυτοί περιλαμβάνουν την ηλικία, το άρρεν φύλο, τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI), το κάπνισμα, την αποφρακτική υπνική άπνοια και την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και το ιστορικό υπέρτασης πριν τη μεταμόσχευση^{4,13-19}. Μάλιστα, κάποιοι από αυτούς τους παράγοντες επιδει-

νώνονται μετά από επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού και στην πορεία του χρόνου, όπως η παχυσαρκία²⁰, η αντίσταση στην ινσουλίνη^{16,21} και η αποφρακτική υπνική άπνοια¹⁹, συνεισφέροντας περαιτέρω στον υψηλό επιπολασμό της υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση.

Παράγοντες που σχετίζονται με τον λήπτη

Η πλειοψηφία των μεταμοσχευμένων ασθενών έχει ιστορικό ΑΥ πριν τη μεταμόσχευση. Η μακροχρόνια προϋπάρχουσα υπέρταση, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με τη σημαντική υπερφόρτωση όγκου που παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ, έχει ως αποτέλεσμα αγγειακές μεταβολές όπως απώλεια της ευενδοτότητας των αρτηριών ελαστικού τύπου, κυρίως της αορτής, και αυξημένη αρτηριακή σκληρία, η οποία έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα^{17,22}. Η αρτηριακή σκληρία συνδέεται με μεταβολές στην ΑΠ, όπως αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) και της πίεσης παλμού (ΠΠ), και θεωρείται ο κύριος μηχανισμός για τη δημιουργία μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης, υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και μειωμένης υπενδοκαρδιακής παροχής²³⁻²⁵.

Επιπλέον, οι ασθενείς με ΧΝΝΤΣ παρουσιάζουν αγγειακές ελασβεστώσεις που σε συνδυασμό με τον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό που συνεχίζει να υφίσταται μετά τη μεταμόσχευση, συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΑΥ^{26,27}.

Ένας άλλος παράγοντας που φαίνεται να σχετίζεται με την υπέρταση στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι η επίδραση των φυσικών νεφρών μέσω μηχανισμών οι οποίοι συνδέονται με την παραγωγή ρενίνης και την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος²⁷.

Παράγοντες που σχετίζονται με τον δότη

Εκτός από τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον λήπτη, πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με τον δότη όπως η ηλικία του δότη, το θήλυ φύλο, το ιστορικό ΑΥ του δότη και η παχυσαρκία έχει φανεί ότι συμβάλλουν στην υπέρταση στους μεταμοσχευμένους ασθενείς²⁸. Επιπρόσθετα, σε μελέτη των Blanca και συνεργατών φάνηκε ότι οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος από δότες διευρυμένων κριτηρίων (ηλικία δότη > 60 έτη ή ηλικία δότη 50-59 έτη με τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω κριτήρια: ιστορικό υπέρτασης, κρεατινίνη ορού > 1,5

mg/dl ή θάνατος από καρδιαγγειακά συμβάματα) είχαν υψηλότερη επίπτωση τόσο υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση όσο και καρδιαγγειακής νόσου²⁹.

Πρόσφατα, πολυμορφισμοί στα γονίδια APOE1, ABCC2, ABC1, CYP3A5 έχουν συσχετιστεί με πρόωμη δυσλειτουργία του μοσχεύματος και επακόλουθη εμφάνιση υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση³⁰⁻³³.

Επιπλέον, σε αρκετές μελέτες έχει φανεί ότι η σημαντική διαφορά στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά μεταξύ λήπτη και δότη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα εμφάνιση υπερδιήθησης, υπερτροφίας των σπειραμάτων και αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ΑΥ μετά τη μεταμόσχευση^{34,35}.

Μετα-μεταμοσχευτικοί παράγοντες

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΑΥ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος περιλαμβάνουν την καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, την υποτροπή της πρωτοπαθούς νεφρικής νόσου στο μόσχευμα, καθώς και την ανοσιακή απάντηση του λήπτη στο νεφρικό μόσχευμα^{17,27,36}. Η οξεία απόρριψη και ιδιαίτερα η απόρριψη μέσω αντισωμάτων, καθώς και η χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος φαίνεται να σχετίζονται με ανεπαρκή έλεγχο της ΑΥ καθώς και με κακοήγη υπέρταση³⁷.

Επιπρόσθετα, η στένωση της νεφρικής αρτηρίας του μοσχεύματος, η οποία παρατηρείται σε 1%-23% των μεταμοσχευμένων ασθενών, μπορεί να προκαλέσει σοβαρού βαθμού υπέρταση και δυσλειτουργία του μοσχεύματος, μέσω ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης⁴.

Ο ρόλος των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και κυρίως τα κορτικοστεροειδή και οι αναστολείς καλσινευρίνης έχουν συχνά συσχετιστεί με την υπέρταση στους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή προκαλούν κατακράτηση νατρίου, αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου, αύξηση της ευαισθησίας σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες και ως εκ τούτου αύξηση της ΑΠ³⁸. Η συσχέτιση της χορήγησης κορτικοστεροειδών και της υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση φαίνεται ότι είναι δοσο-εξαρτώμενη. Αρχικά, σε μικρές κλινικές δοκιμές φάνηκε ότι η πρόωμη διακοπή των κορτικοστεροειδών ή η

χορήγησή της σε παρήμερο σχήμα θα μπορούσε να έχει ευεργετική επίδραση στον έλεγχο της υπέρτασης^{39,40}. Ακολούθως, σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Knight και συνεργατών διαπιστώθηκε ότι η αποφυγή ή διακοπή των κορτικοστεροειδών μείωνε σημαντικά την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, όμως αύξανε τον κίνδυνο για επεισόδιο οξείας απόρριψης⁴¹, το οποίο με τη σειρά του θα μπορούσε να έχει δυσμενή επίδραση στην ΑΠ. Με βάση τα παραπάνω, η τακτική της αποφυγής ή πρόωμης διακοπής των κορτικοστεροειδών θα πρέπει να περιορίζεται επιλεκτικά, σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές επιπλοκές και χαμηλό ανοσολογικό κίνδυνο.

Αναστολείς καλσινευρίνης

Όπως προαναφέρθηκε, ο επιπολασμός της ΑΥ στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι υψηλός (70%-95%) και έχει αυξηθεί σημαντικά μετά την προσθήκη των αναστολέων καλσινευρίνης και ιδιαίτερα της κυκλοσπορίνης στο ανοσοκατασταλτικό σχήμα των μεταμοσχευμένων ασθενών⁵. Οι αναστολείς καλσινευρίνης εμπλέκονται στην εμφάνιση ΑΥ μέσω δύο κύριων μηχανισμών: α) της μεταβολής του τόνου των αγγείων και β) της επίδρασής τους στη διαχείριση του νατρίου από τον νεφρό.

Σε ό,τι αφορά τη μεταβολή του τόνου των αγγείων, οι αναστολείς καλσινευρίνης προκαλούν αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου του σπειράματος με αποτέλεσμα την κατακράτηση νατρίου καθώς και διαταραχές στην αγγειοδιαστολή των νεφρικών αγγείων μέσω μείωσης του μονοξειδίου του αζώτου^{42,43}.

Επιπλέον οι αναστολείς καλσινευρίνης προκαλούν νατριο-ευαίσθητη υπέρταση μέσω ενεργοποίησης του With-No-K(Lys)-STE20/SPS1-related proline/alaine-rich kinase-Sodium Chloride Cotransporter (WNK-SPAK-NCC) μονοπατιού, με αποτέλεσμα την αύξηση της επαναρρόφησης νατρίου και νερού στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και την εμφάνιση νατριο-ευαίσθητης υπέρτασης⁴⁴. Παρατηρήσεις από κλινικές μελέτες προτείνουν ότι η υπέρταση μετά τη μεταμόσχευση είναι συχνότερη σε ανοσοκατασταλτικά σχήματα με βάση την κυκλοσπορίνη έναντι του Tacrolimus, ενώ έχει αναφερθεί όφελος σε ό,τι αφορά τον έλεγχο της υπέρτασης με την αντικατάσταση της κυκλοσπορίνης από Tacrolimus στο ανοσοκατασταλτικό σχήμα^{45,46}.

Υπέρταση και βλάβες σε όργανα-στόχους

Η αλβουμινουρία και η πρωτεϊνουρία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος, καθώς επίσης σχετίζονται με τον έλεγχο της ΑΠ⁴⁷. Οι ασθενείς με μικροαλβουμινουρία εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ συγκριτικά με τους ασθενείς με νορμοαλβουμινουρία⁴⁸. Συσχετίσεις μεταξύ της αυξημένης ΑΠ και της αλβουμινουρίας/πρωτεϊνουρίας έχουν περιγραφεί σε διάφορες μελέτες^{49,50}. Επιπλέον, σε μελέτες παρατήρησης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος έχει προταθεί η συσχέτιση των υψηλών επιπέδων ΑΠ με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV), η οποία αποτελεί δείκτη αρτηριακής σκληρίας⁵¹.

Σε ό,τι αφορά την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, μελέτη σε μεταμοσχευμένους ασθενείς έδειξε ότι η υπέρταση σχετιζόταν με την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας και πως η ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας σε αυτό τον πληθυσμό⁵².

Τέλος, πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 22 μελετών σε σύνολο 2.078 ληπτών νεφρικού μοσχεύματος, κατέδειξε ότι η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ παρουσίαζε ισχυρότερη συσχέτιση με τη μάζα της αριστεράς κοιλίας, το πάχος του μέσου-έσω χιτώνα (intima-media thickness, IMT) και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ήταν ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας συγκριτικά με την ΑΠ ιατρείου⁵³.

Κατευθυντήριες οδηγίες και θεραπευτικοί στόχοι για την υπέρταση σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

Ενώ οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν συστάσεις για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στη ΧΝΝ, ωστόσο περιορισμένα δεδομένα και συστάσεις υπάρχουν για τη διαχείριση των υπερτασικών ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Η πλειοψηφία των κατευθυντήριων οδηγιών για την υπέρταση αναφέρεται στον γενικό πληθυσμό, σε ασθενείς με ΧΝΝ και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που να αξιολογούν τη συσχέτιση διαφόρων επιπέδων-στόχων της ΑΠ με

την έκβαση σε ό,τι αφορά τη νεφρική επιβίωση, την καρδιαγγειακή και την ολική θνητότητα. Τα μόνα διαθέσιμα στοιχεία με το υψηλότερο επίπεδο απόδειξης που υπάρχουν στη βιβλιογραφία προέρχονται από post hoc ανάλυση μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης της χορήγησης φυλικού οξέος σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (Folic Acid for Vascular Outcome Reduction In Transplantation, FAVORIT trial), που ανέδειξε συσχέτιση των υψηλότερων επιπέδων ΣΑΠ και χαμηλότερων επιπέδων διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) (< 70 mmHg) με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και θάνατο από κάθε αίτιο⁵⁴.

Κάνοντας λοιπόν μια ιστορική αναδρομή, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO 2012, η σύσταση για τα επίπεδα-στόχο ΑΠ στους μεταμοσχευμένους ασθενείς είναι < 130/80 mmHg^{55,56}. Το 2014, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Joint National Committee (JNC) 8 ο στόχος της ΑΠ ορίστηκε σε επίπεδα < 140/90 mmHg τόσο στον γενικό πληθυσμό, όσο και σε ασθενείς με ΧΝΝ ή σακχαρώδη διαβήτη⁵⁷. Με βάση τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των American College of Cardiology (ACC) – American Heart Association (AHA), ο στόχος της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, ορίστηκε σε επίπεδα < 130/80 mmHg⁵⁸, ενώ οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες λίγο αργότερα από τη European Society of Cardiology (ESC) – European Society of Hypertension (ESH) έθεταν στόχο επιπέδων ΣΑΠ σε επίπεδα 130-139 mmHg⁵⁹. Πρόσφατα, τέλος, οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO 2021 για την υπέρταση προτείνουν ως στόχο ΑΠ < 130/80 mmHg στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος και συνιστούν ευρύτερη χρήση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς⁶⁰.

Πράγματι, πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει την εξέχουσα θέση της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης στη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Για παράδειγμα, επιτρέπει την ακριβή διάγνωση και σωστή ρύθμιση των ασθενών αποκαλύπτοντας τα φαινόμενα της υπέρτασης λευκής μπλούζας (white-coat hypertension) και της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης (masked hypertension), με την τελευταία να παρουσιάζει ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό στον πληθυσμό αυτό^{61,62}. Ένα ακόμα πλεονέκτημα της

24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ είναι η καταγραφή του κωκιάδιου ρυθμού της ΑΠ και του προφίλ εμβύθισης. Μελέτες σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος ανέδειξαν ότι η ανεπαρκής πτώση της πίεσης κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου (non-dipping status) φαίνεται να σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και πτωχή επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος^{63,64}. Τέλος, η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ εμφανίζει ισχυρότερη συσχέτιση με βλάβες σε όργανα-στόχους της υπέρτασης σε σύγκριση με τις μετρήσεις ιατρείου, όπως αναφέρθηκε παραπάνω⁵³.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

Οι υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις, όπως η άσκηση, η απώλεια σωματικού βάρους, η διακοπή του καπνίσματος, ο περιορισμός του άλατος κατέχουν εξέχοντα ρόλο στην αντιμετώπιση της ΑΥ τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Λίγα δεδομένα από μελέτες σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση του περιορισμού κατανάλωσης άλατος στη ρύθμιση της ΑΠ. Στη μελέτη των Curtis και συνεργατών, ο περιορισμός του άλατος μείωσε σημαντικά την ΑΠ σε ομάδα μεταμοσχευμένων ασθενών που λάμβαναν ανοσοκατασταλτική αγωγή με κυκλοσπορίνη, επίδραση που δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς που λάμβαναν ανοσοκατασταλτική αγωγή με αζαθειοπρίνη⁶⁵. Σε πιο πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση στα επίπεδα της ΑΠ και στον αριθμό των λαμβανόμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος μετά από διαιτολογικές οδηγίες για μείωση της ημερήσιας πρόσληψης νατρίου στα 100 mEq (ποσότητα που αντιστοιχεί σε 5,84 gr άλατος)⁶⁶.

Σε ό,τι αφορά το σωματικό βάρος, σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε πως σχεδόν για όλα τα εξεταζόμενα καταληκτικά σημεία, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με BMI < 30 kg/m² εμφάνιζαν ευνοϊκότερο προφίλ¹⁵. Ενδιαφέροντα ευρήματα προκύπτουν επίσης από μια μικρή μελέτη, στην οποία το επικαρδιακό λίπος, η αύξηση του BMI και η υπερτροφία αριστεράς κοιλίας παρουσίαζαν συσχέτιση σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος⁶⁷. Σε περίπτωση αποτυχίας της συντηρητικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο βαριατρι-

κού χειρουργείου σε εξατομικευμένες περιπτώσεις ασθενών⁶⁸.

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να βασίζεται στην ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, την απουσία γνωστών αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα και ιδιαίτερα τα ανοσοκατασταλτικά, καθώς και τις συννοσηρότητες του ασθενούς. Όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της υπέρτασης στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό. Ιδιαίτερα οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως λόγω του πλεονεκτήματος που εμφανίζουν σε ό,τι αφορά την εξουδετέρωση της αγγειοσυσπαστικής δράσης των αναστολέων καλσινευρίνης⁶⁹.

Αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Το κλινικό όφελος της χορήγησης αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEi, angiotensin receptor blockers, ARB) είναι αδιαμφισβήτητο και έχει καταδειχθεί σε μελέτες τόσο σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁷⁰⁻⁷² όσο και σε πρωτεϊνουρικούς ασθενείς με ΧΝΝ⁷³⁻⁷⁵. Αντιθέτως τα αποτελέσματα μελετών της μακροπρόθεσμης επίδρασης αυτής της κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων στη νεφρική επιβίωση και την καρδιαγγειακή θνητότητα σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος είναι λιγότερο σαφή.

Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 21 κλινικών μελετών, οι οποίες περιελάμβαναν 1.549 ασθενείς, δεν διαπιστώθηκε διαφορά στη μεταβολή της μέσης ΑΠ μεταξύ της ομάδας που λάμβανε ACEi ή ARB και της ομάδας ελέγχου. Δεν προέκυψαν επίσης επαρκή δεδομένα σχετικά με τα οφέλη της θεραπείας με τους αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην νεφρική και ολική επιβίωση⁷⁶. Σε μια άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 60 κλινικών δοκιμών που περιελάμβαναν 3.802 ασθενείς, ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, e GFR) δεν διέφερε μεταξύ της ομάδας που λάμβανε ACEi και της ομάδας που λάμβανε placebo, ωστόσο ήταν χαμηλότερος

στους πρώτους συγκριτικά με την ομάδα που λάμβανε αναστολείς διαύλων ασβεστίου⁷⁷. Επιπλέον, πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση κατέδειξε όφελος σε ό,τι αφορά την επιβίωση από τη χορήγηση ACEi ή ARB στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι μελέτες όμως αφορούσαν σε μελέτες κοόρτης και όχι σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες⁷⁸.

Αξιίζει να σημειωθεί ότι οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης δεν αποτελούν φάρμακα εκλογής για τη θεραπεία της υπέρτασης στην άμεση μεταμοσχευτική περίοδο, καθώς προκαλούν ελάττωση του GFR, ανεπιθύμητη ενέργεια που ενώ είναι αναστρέψιμη, θα μπορούσε να προκαλέσει σύγχυση στη διαφορική διάγνωση με άλλα αίτια δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος. Παρά το γεγονός ότι οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης προκαλούν υπερχαλιαιμία, αναιμία και ελάττωση του GFR, ωστόσο φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικοί στην ελάττωση της ΑΠ και τη μείωση της πρωτεϊνουρίας και θα μπορούσαν να χορηγηθούν σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με καρδιαγγειακές ενδείξεις, ιδιαίτερα επί συνυπάρχουσας υπερχοληστερόλαιας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και πρωτεϊνουρίας.

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου

Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου είναι συνήθως καλά ανεκτά φάρμακα και όπως προαναφέρθηκε εξουδετερώνουν την αγγειοσυσπαστική δράση των αναστολέων καλσινευρίνης.

Στην συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που αναφέρθηκε παραπάνω⁷⁷, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου σχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο για απώλεια του μοσχεύματος συγκριτικά με placebo ή μη λήψη θεραπευτικής αγωγής, καθώς και με υψηλότερο GFR. Επιπλέον, οι ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς διαύλων ασβεστίου παρουσίαζαν υψηλότερο GFR συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν ACEi. Ωστόσο, δεν προέκυψαν σαφή συμπεράσματα σχετικά με την ύπαρξη διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο για απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος.

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από τους Pisano και συνεργάτες που δημοσιεύθηκε το 2020 παρουσίαζε παρόμοια ευρήματα⁷⁹. Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου φάνηκε να ελαττώνουν τον κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος και να αυξάνουν το GFR συγκριτικά με τη

χορήγηση placebo ή τη μη χορήγηση θεραπείας ή τη χορήγηση ACEi/ARB. Ωστόσο, σε αυτή τη μετα-ανάλυση, η θεραπεία με ACEi φάνηκε επίσης να μειώνει τον κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος αλλά συσχετίστηκε με ήπια ελαττωμένο GFR και αύξηση του κινδύνου υπερχαλιαιμίας. Αντίθετα, οι ARB δεν μείωσαν τον κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος, ενώ αύξησαν επίσης τον κίνδυνο υπερχαλιαιμίας⁷⁹.

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση των μη διυδροπυριδινικών αναστολέων διαύλων ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη) ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται καθώς λόγω αλληλεπίδρασης με το CYP3A4 αυξάνουν τα επίπεδα των αναστολέων καλσινευρίνης⁸⁰.

Β-αποκλειστές

Οι β-αποκλειστές χρησιμοποιούνται ευρέως τόσο στον γενικό πληθυσμό⁸¹ όσο και στους ασθενείς με ΧΝΝΤΣ⁸² λόγω της καρδιοπροστατευτικής τους δράσης και του οφέλους που παρουσιάζουν σε ό,τι αφορά την επιβίωση. Παρομοίως, αυτή η κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων έχει ευρεία χρήση και στη μεταμόσχευση νεφρού για τον έλεγχο της ΑΠ και την ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη στην οποία αναλύθηκε η διαχείριση της υπέρτασης σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος μεταξύ των ετών 2001 και 2014, διαπιστώθηκε ότι οι β-αποκλειστές ήταν οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι αντιυπερτασικοί παράγοντες⁸³. Επιπλέον, οι Aftab και συνεργάτες σε αναδρομική μελέτη ενός κέντρου σε 321 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, με χρόνο παρακολούθησης 10±4 έτη, ανέδειξαν όφελος στην επιβίωση των ασθενών που λάμβαναν β-αποκλειστές⁸⁴. Επιπλέον, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι β-αποκλειστές εμφάνιζαν αθροιστική επίδραση στους ACEi ή ARB σε ό,τι αφορά το όφελος στην επιβίωση των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος που λάμβαναν τον συνδυασμό, συγκριτικά με εκείνους που λάμβαναν τη μία ή την άλλη κατηγορία, ή κανένα αντιυπερτασικό φάρμακο.

Διουρητικά

Τα διουρητικά της αγκύλης, όπως η φουροσεμίδη, μπορεί να χορηγηθούν κατά την άμεση μετα-μεταμοσχευτική περίοδο σε περιπτώσεις που η υπέρταση σχετίζεται με υπερχορτώση όγκου. Αργότερα, τόσο τα διουρητικά της αγκύλης όσο και τα θειαζιδικά διουρητικά χρησιμοποιούνται σε υπερτασικούς λή-

πτες νεφρικού μοσχεύματος στους οποίους η ΑΠ δεν ρυθμίζεται με τις άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Αρκετές μελέτες καταδεικνύουν την αποτελεσματική αντιυπερτασική δράση των θειαζιδικών διουρητικών στους μεταμοσχευμένους ασθενείς^{4,85}.

Αναστολείς υποδοχέων αλατοκορτικοειδών

Μετά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα της μελέτης Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based therapy-(PATHWAY-2)⁸⁶, οι ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων (mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs) θεωρούνται θεραπεία εκλογής για την ανθεκτική υπέρταση στον γενικό πληθυσμό⁵⁹. Σημαντική νεφροπροστατευτική δράση αυτής της κατηγορίας φάρμακα και σε πρωτεϊνουρικούς ασθενείς με ΧΝΝ⁸⁷, ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, στους οποίους η χρήση των MRAs, όπως η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη, θα μπορούσε να αποτελεί θεραπευτική επιλογή, ιδιαίτερα επί συνυπάρχουσας πρωτεϊνουρίας⁸⁸.

Σε ό,τι αφορά τη φινερενόνη, το νεότερο, μη στεροειδικό ανταγωνιστή των αλατοκορτικοειδικών υποδοχέων, χρειάζονται μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί το κόστος/όφελος στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος⁸⁹.

Ανταγωνιστές των α1-αδρενεργικών υποδοχέων

Οι ανταγωνιστές των α1-αδρενεργικών υποδοχέων σπάνια χρησιμοποιούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής ή ως μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση της υπέρτασης στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Παρά το γεγονός ότι προκαλούν ελάττωση της ΑΠ μέσω μείωσης της περιφερικής αγγειοσύσπασης και σε θεωρητικό επίπεδο θα μπορούσαν να εξουδετερώσουν την αγγειοσυσπαστική δράση των αναστολέων καλσινευρίνης, ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την υπεροχή τους σε ό,τι αφορά την αντιυπερτασική τους δράση ή την επιβράδυνση της εξέλιξης της δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος σε σύγκριση με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Οι ανταγωνιστές των α1-αδρενεργικών υποδοχέων θα μπορούσαν να έχουν θέση στην αντιυπερτασική θεραπεία των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων και όχι ως θεραπεία πρώτης γραμμής⁹⁰.

α2-αδρενεργικοί αγωνιστές

Οι κεντρικώς δρώντες α2-αδρενεργικοί αγωνιστές δρουν στους προσυναπτικούς α2-αδρενεργικούς υποδοχείς του κεντρικού νευρικού συστήματος και καταστέλλουν τη δράση του συμπαθητικού⁹¹.

Δυο από τους παλαιότερους α2-αγωνιστές, η κλονιδίνη και η μεθυλντόπα, έχουν χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της υπέρτασης⁹². Η κλονιδίνη έχει αποτελεσματική αντιυπερτασική δράση και όπως και οι άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων επηρεάζει το αιμοδυναμικό προφίλ του νεφρού και προκαλεί ελάττωση των νεφρικών αγγειακών αντιστάσεων. Σε μελέτη για την επίδραση της κλονιδίνης στο αιμοδυναμικό προφίλ του νεφρού σε 6 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι οποίοι τέθηκαν σε αγωγή με φουροσεμίδη για 2 εβδομάδες πριν την προσθήκη της κλονιδίνης στην αντιυπερτασική αγωγή, φάνηκε ότι ο GFR και η δραστική νεφρική ροή πλάσματος όπως υπολογίστηκαν από την κάθαρση ινουλίνης και παρα-αμινο-ιππουρικού δεν παρουσίασαν μεταβολή⁹³.

Η κλονιδίνη έχει αποτελεσματική αντιυπερτασική δράση και συχνά χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό εξωνεφρική κάθαρση που παρουσιάζουν ανθεκτική υπέρταση. Κατά την άμεση μετα-μεταμοσχευτική περίοδο σε αυτούς τους ασθενείς, γίνεται συχνά επανέναρξη του φαρμάκου και ακολούθως σταδιακή μείωση της δόσολογίας του έως της διακοπής του, προκειμένου να αποφευχθεί το φαινόμενο rebound της ΑΠ που παρατηρείται μετά από την απότομη απόσυρση. Στην κλινική πράξη, η κλονιδίνη σπανιότατα χορηγείται ως μονοθεραπεία στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Επεμβατικές μέθοδοι

Η αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή των φυσικών νεφρών έχει εφαρμοστεί για την ελάττωση της ΑΠ τόσο σε ασθενείς υπό ΑΚ⁹⁴ όσο και σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος⁹⁵. Ωστόσο, η μέθοδος σπανιότατα έχει θέση στην κλινική πράξη, καθώς ο έλεγχος της υπέρτασης επιτυγχάνεται ως επί το πλείστον με τα διαθέσιμα αντιυπερτασικά φάρμακα⁹⁶. Άλλες παρεμβατικές προσεγγίσεις στην ανθεκτική υπέρταση, όπως η νεφρική συμπαθητική απονεύρωση και η διέγερση των τασεοϋποδοχέων, αποτελούν αντικείμενα έρευνας, ενώ εξαιρετικά περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία για την εφαρμογή τους στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος⁹⁷.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον κυριότερο τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Τόσο η ακριβής διάγνωση της ΑΥ όσο και η επίτευξη επαρκούς ελέγχου της ΑΠ στον πληθυσμό αυτό αποτελούν πεδία «διαμάχης» μεταξύ των διαφορετικών κατευθυντήριων οδηγιών. Απαραίτητη είναι η διενέργεια κλινικών μελετών σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος προκειμένου να διευκρινιστούν τα βέλτιστα επίπεδα-στόχος ΑΠ τα οποία να σχετίζονται με καλύτερη καρδιαγγειακή, νεφρική και ολική επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών, οι οποίοι συνεχίζουν να παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και μετά την ανάκτηση της νεφρικής τους λειτουργίας, κατά κύριο λόγο εξαιτίας του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.

SUMMARY

M. Korogiannou, M. Kylla, S. Marinaki

Hypertension in kidney transplantation

Arterial Hypertension 2023; 32: 136-146.

Renal transplantation is the treatment of choice for patients with ESRD, associated with improved survival and better quality of life in relation to hemodialysis or peritoneal dialysis. However, cardiovascular mortality in kidney transplant recipients (KTRs) remains much higher than that in general population. Hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients, as it has a high prevalence (70%-95%) and is associated with both poor graft survival and reduced life expectancy. However, several studies have demonstrated that adequate control of blood pressure is often not achieved in transplanted patients, while abnormal BP profiles (e.g. white-coat or masked hypertension) are common in these patients. The pathophysiology of hypertension in kidney transplantation is common and includes both traditional risk factors and factors associated with the donor and the recipient, the transplantation procedure and immunosuppression. Existing guidelines on hypertension refer to the general population, CKD patients and patients with diabetes mellitus, as scarce data exist in KTRs regarding different BP targets and their association with renal, cardiovascular and overall survival. Recently, the 2021 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines also suggest a target of <130/80 mmHg in KTRs and recommend a wider use of ABPM in CKD and in transplant patients. Regarding therapeutic management, lifestyle modifications should be applied as the first step. All antihypertensive classes have been utilized in pharmacologic management of hyperten-

sion in KTRs. Dihydropyridine calcium channel blockers are commonly used as first line agents as they counteract the vasoconstrictive effect of calcineurin inhibitors. This review summarizes the existing data on epidemiology, pathophysiology, diagnosis and therapeutic management of hypertension in KTRs.

Key-words: hypertension, kidney transplantation, epidemiology, diagnosis, pathophysiology, therapy

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Neipp M, Karavul B, Jackobs S, et al. Quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after kidney transplantation. *Transplantation* 2006 Jun 27; 81(12): 640-4.
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004 Oct; 4(10): 1662-8.
3. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2021 Mar 14]; 43(6): 1071-81. Available from: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(04\)00378-6/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(04)00378-6/abstract)
4. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int* 2011 Jun; 24(6): 523-33.
5. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutiérrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jun; 19 Suppl 3: iii62-66.
6. Mallamaci F, Tripepi R, Leonardi D, et al. Nocturnal Hypertension and Altered Night-Day BP Profile and Atherosclerosis in Renal Transplant Patients. *Transplantation* 2016 Oct; 100(10): 2211-8.
7. Firat A, Kaya B, Balal M, Paydas S, Akilli R. Relationship Between Peripheral-Central Blood Pressure and Cardiac-Renal Damage in Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant* 2019 Jan; 17(Suppl 1): 188-94.
8. 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.
9. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M, Massarino F, Cannella G. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: the predictive role of ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation* 2009 Jun 27; 87(12): 1864-9.
10. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003 Nov 4; 139(9): 761-76.
11. Ibekwe R. Modifiable Risk factors of Hypertension and Socio-demographic Profile in Oghara, Delta State; Prevalence and Correlates. *Ann Med Health Sci Res* 2015 Feb; 5(1): 71-7.
12. Fernández-Fresnedo G, Palomar R, Escallada R, et al. Hypertension and long-term renal allograft survival: effect of early glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 Suppl 1: 105-9.
13. Mallamaci F, Leonardi D, Tripepi R, et al. Sleep disordered breathing in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2009 Jun; 9(6): 1373-81.

14. Molnar MZ, Lazar AS, Lindner A, et al. Sleep apnea is associated with cardiovascular risk factors among kidney transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Jan; 5(1): 125-32.
15. Lafranca JA, IJermans JNM, Betjes MGH, Dor FJMF. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2015 Dec 12; 13: 111.
16. Mourad G, Glyda M, Albano L, et al. Incidence of Post-transplantation Diabetes Mellitus in De Novo Kidney Transplant Recipients Receiving Prolonged-Release Tacrolimus-Based Immunosuppression With 2 Different Corticosteroid Minimization Strategies: ADVANCE, A Randomized Controlled Trial. *Transplantation* 2017 Aug; 101(8): 1924-34.
17. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2015 Jun; 26(6): 1248-60.
18. Aziz F, Clark D, Garg N, Mandelbrot D, Djamali A. Hypertension guidelines: How do they apply to kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018 Oct; 32(4): 225-33.
19. 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.
20. Workeneh B, Moore LW, Nolte Fong JV, Shypailo R, Gaber AO, Mitch WE. Successful Kidney Transplantation Is Associated With Weight Gain From Truncal Obesity and Insulin Resistance. *J Ren Nutr* 2019 Nov; 29(6): 548-55.
21. Hornum M, Lindahl JP, von Zur-Mühlen B, Jenssen T, Feldt-Rasmussen B. Diagnosis, management and treatment of glucometabolic disorders emerging after kidney transplantation: a position statement from the Nordic Transplantation Societies. *Transpl Int* 2013 Nov; 26(11): 1049-60.
22. Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D, et al. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Feb; 29(2): 232-9.
23. Guerin AP, Pannier B, Metivier F, Marchais SJ, London GM. Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008 Nov; 17(6): 635-41.
24. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002 Oct; 17(10): 1713-24.
25. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Dec; 25(12): 3815-23.
26. Ketteler M, Rothe H, Krüger T, Biggar PH, Schlieper G. Mechanisms and treatment of extraosseous calcification in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011 Jul 19; 7(9): 509-16.
27. Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplant Rev (Orlando)*. 2010 Jul; 24(3): 105-20.
28. Yu H, Kim HS, Baek CH, et al. Risk Factors for Hypertension After Living Donor Kidney Transplantation in Korea: A Multivariate Analysis. *Transplant Proc* 2016 Feb; 48(1): 88-91.
29. Blanca L, Jiménez T, Cabello M, et al. Cardiovascular risk in recipients with kidney transplants from expanded criteria donors. *Transplant Proc* 2012 Nov; 44(9): 2579-81.
30. Reeves-Daniel AM, DePalma JA, Bleyer AJ, et al. The APOL1 gene and allograft survival after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2011 Dec; 11(5): 1025-30.
31. Hauser IA, Schaeffeler E, Gauer S, et al. ABCB1 genotype of the donor but not of the recipient is a major risk factor for cyclosporine-related nephrotoxicity after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005 Dec; 16(5): 1501-11.
32. Joy MS, Hogan SL, Thompson BD, Finn WF, Nickleit V. Cytochrome P450 3A5 expression in the kidneys of patients with calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Jul; 22(7): 1963-8.
33. Grisk O, Steinbach AC, Ciecholewski S, et al. Multidrug resistance-related protein 2 genotype of the donor affects kidney graft function. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Apr; 19(4): 276-88.
34. Brenner BM, Milford EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993 Dec; 21(5 Suppl 2): 66-72.
35. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002 Mar 21; 346(12): 913-23.
36. Lakkis JI, Weir MR. Treatment-resistant hypertension in the transplant recipient. *Semin Nephrol* 2014; 34(5): 560-70.
37. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005 Feb 10; 352(6): 558-69.
38. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, et al. Role of steroid dose in hypertension early after liver transplantation with tacrolimus (FK506) and cyclosporine. *Transplantation* 1996 Dec 15; 62(11): 1588-92.
39. Curtis JJ, Galla JH, Kotchen TA, Lucas B, McRoberts JW, Luke RG. Prevalence of hypertension in a renal transplant population on alternate-day steroid therapy. *Clin Nephrol* 1976 Mar; 5(3): 123-7.
40. McDonald FD, Horensten ML, Mayor GB, Turcotte JG, Selezinka W, Schork MA. Effect of alternate-day steroids on renal transplant function. A controlled study. *Nephron* 1976; 17(6): 415-29.
41. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* 2010 Jan 15; 89(1): 1-14.
42. Rouillet JB, Xue H, McCarron DA, Holcomb S, Bennett WM. Vascular mechanisms of cyclosporin-induced hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1994 Dec; 93(5): 2244-50.
43. Marumo T, Nakaki T, Hishikawa K, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Cyclosporin A inhibits nitric oxide synthase induction in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995 Apr; 25(4 Pt 2): 764-8.
44. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium

- chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med* 2011 Oct 2; 17(10): 1304-9.
45. Krämer BK, Montagnino G, Del Castillo D, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Dec; 20(5): 968-73.
 46. Morales JM, Domínguez-Gil B. Impact of tacrolimus and mycophenolate mofetil combination on cardiovascular risk profile after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006 Dec; 17(12 Suppl 3): S296-303.
 47. Ducloux D, Motte G, Kribs M, et al. Hypertension in renal transplantation: donor and recipient risk factors. *Clin Nephrol* 2002 Jun; 57(6): 409-13.
 48. Halimi JM. Albuminuria, proteinuria, and graft survival in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2011 Dec; 58(6): 1037; author reply 1037-1038.
 49. Halimi JM, Laouad I, Buchler M, et al. Early low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005 Sep; 5(9): 2281-8.
 50. Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, et al. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jun; 19 Suppl 3: iii47-51.
 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.
 52. du Cailar G, Oudot C, Fesler P, et al. Left ventricular mass changes after renal transplantation: influence of dietary sodium and change in serum uric acid. *Transplantation* 2014 Jul 27; 98(2): 202-7.
 53. 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.
 54. Carpenter MA, John A, Weir MR, et al. BP, cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *J Am Soc Nephrol* 2014 Jul; 25(7): 1554-62.
 55. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2013 Mar; 83(3): 377-83.
 56. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009 Nov; 9 Suppl 3: S1-155.
 57. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014 Feb 5; 311(5): 507-20.
 58. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* [Internet] 2018 Jun 1 [cited 2021 Mar 22]; 71(6): e13-115. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>
 59. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: *J Hypertens* 2018; 36(10): 1953-2041.
 60. 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.
 61. Kayrak M, Gul EE, Kaya C, et al. Masked hypertension in renal transplant recipients. *Blood Press* 2014 Feb; 23(1): 47-53.
 62. 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.
 63. Wadei HM, Amer H, Griffin MD, Taler SJ, Stegall MD, Textor SC. Abnormal circadian blood pressure pattern 1-year after kidney transplantation is associated with subsequent lower glomerular filtration rate in recipients without rejection. *J Am Soc Hypertens* 2011 Feb; 5(1): 39-47.
 64. Ibernón 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 Dec; 27(5): 2089-95.
 65. Curtis JJ, Luke RG, Jones P, Diethelm AG. Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium dependent. *Am J Med* 1988 Aug; 85(2): 134-8.
 66. Asai K, Kobayashi T, Miyata H, et al. The Short-Term Impact of Dietary Counseling on Sodium Intake and Blood Pressure in Renal Allograft Recipients. *Prog Transplant* 2016 Dec; 26(4): 365-71.
 67. Yazbek DC, Carvalho AB, Barros CS, et al. Is there relationship between epicardial fat and cardiovascular parameters in incident kidney transplant patients? A post-hoc analysis. *PLoS One* 2018; 13(2): e0191009.
 68. Chan G, Garneau P, Hajjar R. The impact and treatment of obesity in kidney transplant candidates and recipients. *Can J Kidney Health Dis* 2015; 2: 26.
 69. Grzešek G, Wiciński M, Malinowski B, et al. Calcium blockers inhibit cyclosporine A-induced hyperreactivity of vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep* 2012 Jun; 5(6): 1469-74.
 70. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 Mar 23; 359(9311): 995-1003.
 71. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003 Sep 6; 362(9386): 782-8.
 72. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an an-

- giotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000 Jan 20; 342(3): 145-53.
73. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997 Jun 28; 349(9069): 1857-63.
74. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 Jun 6; 285(21): 2719-28.
75. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 Sep 20; 345(12): 851-60.
76. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant* 2007 Oct; 7(10): 2350-60.
77. Cross NB, Webster AC, Masson P, O'connell PJ, Craig JC. Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplantation* 2009 Jul 15; 88(1): 7-18.
78. Jiang YM, Song TR, Qiu Y, et al. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on survival in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci* 2018 Jan; 34(1): 1-13.
79. 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.
80. Guan D, Wang R, Lu J, Wang M, Xu C. Effects of ncaridipine on blood cyclosporine levels in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1996 Jun; 28(3): 1311-2.
81. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003 Nov; 146(5): 848-53.
82. Abbott KC, Trespalacios FC, Agodoa LY, Taylor AJ, Bakris GL. beta-Blocker use in long-term dialysis patients: association with hospitalized heart failure and mortality. *Arch Intern Med* 2004 Dec 13; 164(22): 2465-71.
83. Kuźmiuk-Glembin I, Adrych D, Tylicki L, et al. Treatment of Hypertension in Renal Transplant Recipients in Four Independent Cross-Sectional Analyses. *Kidney Blood Press Res* 2018; 43(1): 45-54.
84. Aftab W, Varadarajan P, Rasool S, Kore A, Pai RG. Beta and angiotensin blockades are associated with improved 10-year survival in renal transplant recipients. *J Am Heart Assoc* 2013 Feb 19; 2(1): e000091.
85. Taber DJ, Srinivas TM, Pilch NA, et al. Are thiazide diuretics safe and effective antihypertensive therapy in kidney transplant recipients? *Am J Nephrol* 2013; 38(4): 285-91.
86. 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 Nov 21; 386(10008): 2059-68.
87. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; 4: Cd007004.
88. Al Dhaybi O, Bakris GL. Non-steroidal mineralocorticoid antagonists: Prospects for renoprotection in diabetic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2020 Apr; 22 Suppl 1: 69-76.
89. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol* 2019; 50(5): 345-56.
90. Martínez-Castelao A, Hueso M, Sanz V, Rejas J, Alsina J, Grinyó JM. Treatment of hypertension after renal transplantation: long-term efficacy of verapamil, enalapril, and doxazosin. *Kidney Int Suppl* 1998 Dec; 68: S130-4.
91. Gavras I, Manolis AJ, Gavras H. The alpha2-adrenergic receptors in hypertension and heart failure: experimental and clinical studies. *J Hypertens* 2001 Dec; 19(12): 2115-24.
92. Goldberg M, Gehr M. Effects of alpha-2 agonists on renal function in hypertensive humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7 Suppl 8: S34-7.
93. Green S, Zawada ET, Muakkassa W, et al. Effect of clonidine therapy on renal hemodynamics in renal transplant hypertension. *Arch Intern Med* 1984 Jun; 144(6): 1205-8.
94. Onesti G, Swartz C, Ramirez O, Brest AN. Bilateral nephrectomy for control of hypertension in uremia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1968; 14: 361-6.
95. Cohen SL. Hypertension in renal transplant recipients: role of bilateral nephrectomy. *Br Med J* 1973 Jul 14; 3(5871): 78-81.
96. Lerman MJ, Hinton S, Aronoff R. Bilateral native nephrectomy for refractory hypertension in kidney transplant and kidney pancreas transplant patients. *Int J Surg Case Rep* 2015; 15: 127-9.
97. Dobrowolski LC, Bemelman FJ, Ten Berge IJM, van den Born BJH, Reekers JA, Krediet CTP. Renal denervation of the native kidneys for drug-resistant hypertension after kidney transplantation. *Clin Kidney J* 2015 Feb; 8(1): 79-81.

*Προεκλαμψία: Υπερτασική ή αιμοδυναμική διαταραχή;

Κ. Θωμόπουλος **Ο. Παπαζάχου**
Ν. Παναγοπούλου **Ι. Δήμα**
Μ. Καριώρη **Η. Ανδριανοπούλου**
Θ. Μακρής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προεκλαμψία ορίζεται ως υπέρταση κατά τη διάρκεια της κύησης και βλάβες σε όργανα-στόχους στη γυναίκα ή εκδήλωση κακής υγείας του κυήματος. Η πρώιμη προεκλαμψία είναι αποτέλεσμα μείωσης της αιμάτωσης του κυήματος που απορρέει από προβληματική ανάπτυξη του πλακούντα που συνεπικουρείται ή καθοδηγεί διαταραχή της αιμοδυναμικής στην κύηση. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι κυήσεις υψηλού κινδύνου υπερτασικών διαταραχών συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας παρουσιάζουν μη ικανοποιητική αύξηση της καρδιακής παροχής στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και ανεπαρκή μείωση των περιφερικών αντιστάσεων στην ίδια χρονική περίοδο, φαινόμενα που συνεχίζουν να καταγράφονται με την πρόοδο της κύησης. Η μελέτη των αιμοδυναμικών παραμέτρων της κύησης φαίνεται να αποτελεί μια νέα κλινική προσέγγιση για την καλύτερη πρόβλεψη της προεκλαμψίας, ενώ ίσως να συμπληρώσει τη σωστή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης για την πιο ολοκληρωμένη θεραπευτική προσέγγιση γυναικών υψηλού κινδύνου εκδήλωσης υπερτασικών διαταραχών.

Λέξεις-κλειδιά: κύηση, προεκλαμψία, αιμοδυναμική, υπέρταση κύησης, έκβαση

Οριοθετώντας το πρόβλημα

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης αφορούν σε γυναίκες με προϋπάρχουσα υπέρταση ή γυναίκες που ήταν νορμοτασικές πριν την κύηση. Όταν η υπέρταση στην κύηση συνοδεύεται από βλάβες σε όργανα-στόχους της γυναίκας συμπεριλαμβανομένης της πρωτεϊνουρίας ή με διαταραχές ανάπτυξης του εμβρύου τότε εδραιώνεται ο ορισμός της προεκλαμψίας.¹ Κατά κύριο λόγο, οι βιβλιογραφικές αναφορές για την προεκλαμψία επικεντρώνονται στην πρώιμη προεκλαμψία (35% του συνόλου των περιστατικών προεκλαμψίας), δηλαδή αυτή που αναπτύσσεται πριν την 37^η εβδομάδα της κύησης. Αντιθέτως, η προεκλαμψία μετά την 37^η εβδομάδα (όψιμη, 65% των περιπτώσεων) έχει μελετηθεί λιγότερο.²

Η προεκλαμψία αποτελεί συχνή διαταραχή που συνοδεύει το 2%-4% των κυήσεων, χαρακτηρίζεται

απρόβλεπτη και είναι κλινικά σημαντική. Η σοβαρότητά της γίνεται αντιληπτή με δεδομένο ότι κάθε χρόνο 50.000 γυναίκες πεθαίνουν με προεκλαμψία, ενώ η θνησιμότητα των εμβryών ή των νεογνών των γυναικών με προεκλαμψία φτάνει το νούμερο 500.000 ετησίως.^{3,4} Σαφέστατα, η επίπτωση της προεκλαμψίας είναι πολύ μεγαλύτερη σε χώρες χαμηλού-ενδιάμεσου εισοδήματος ή αφορά περισσότερο σε γυναίκες χαμηλότερου κοινωνικού ή μορφωτικού επιπέδου.²

Για την πρόβλεψη της όψιμης προεκλαμψίας, έχει μελετηθεί ένας βιοχημικός δείκτης (fms-like tyrosine kinase 1) που έχει σημαντική προβλεπτική αξία όταν μετρηθεί από την 35^η μέχρι την 37^η εβδομάδα της κύησης.⁵ Σε γυναίκες με μεγάλη πιθανότητα ανάπτυξης προεκλαμψίας η χρήση του δείκτη αυτού είναι περιορισμένη γιατί στην περίοδο αυτή της κύησης, η κλινική απόφαση για επίσπευση του

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

✉ **Αλληλογραφία:** Κώστας Θωμόπουλος, Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΜΑ «Ελένα Βενιζέλου» • Πλατεία Έλενας Βενιζέλου 2, ΤΚ. 11521, Αθήνα • Τηλ.: 2106402262 • E-mail: thokos@otenet.gr

Πίνακας 1. Παραδοσιακό μοντέλο πρόβλεψης πρώιμης προεκλαμψίας¹.

Μείζονα κριτήρια (τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω)	Κριτήρια ενδιάμεσου κινδύνου (τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω)
Υπερτασικές διαταραχές σε προηγούμενη κύηση	Πρώτη κύηση
Χρόνια νεφρική νόσος	Ηλικία 40+
Αυτοάνοσα νοσήματα	Προηγούμενη κύηση προ 10 ή περισσότερα έτη
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή 2	Δείκτης μάζας σώματος 35+
Χρόνια (προϋπάρχουσα) υπέρταση	Οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας
Σύλληψη μέσω μεθόδου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής	Δίδυμη ή πολύδυμη κύηση

τοκετού υπερέρχει κάθε προβλεπτικού μοντέλου. Επίσης, ο δείκτης αυτός προβλέπει την ανάπτυξη προεκλαμψίας την εβδομάδα που έπεται της μέτρησης και όχι σε μεγαλύτερο χρονικό ορίζοντα.¹ Αντιθέτως, η πρόβλεψη της πρώιμης προεκλαμψίας από το τέλος του πρώτου ή δεύτερου τριμήνου της κύησης είναι κλινικά σημαντική και ερευνητικά θελκτική.²

Τα μοντέλα πρόβλεψης της πρώιμης προεκλαμψίας από το τέλος του πρώτου ή του δεύτερου τριμήνου της κύησης χρησιμοποιούν δείκτες που σχετίζονται με παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης υπερτασικών διαταραχών της μητέρας, βιοχημικούς δείκτες και τέλος υπερηχογραφικούς δείκτες που εκτιμούν την ανάπτυξη του κυήματος. Όταν χρησιμοποιηθούν μόνο οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου της μητέρας (παραδοσιακό μοντέλο πρόβλεψης, **Πίνακας 1**) τότε η ευαισθησία για την πρόβλεψη της πρώιμης προεκλαμψίας είναι περίπου 40%.⁶ Αντιθέτως, όταν χρησιμοποιηθεί το σύνθετο μοντέλο πρόβλεψης (FMF, Fetal Medicine Foundation) τότε η ευαισθησία πρόβλεψης της πολύ πρώιμης προεκλαμψίας (< 34 εβδομάδες) είναι 90%, ενώ για την πρώιμη προεκλαμψία (< 37 εβδομάδες) αγγίζει το 75% (**Πίνακας 2**).⁷

Στην παθογένεση της πρώιμης προεκλαμψίας, έχει καταδειχθεί μειωμένη τροφοδοσία αίματος (αιμάτωση) του κυήματος λόγω κακής ανάπτυξης του πλακούντα.² Το πρόβλημα δηλαδή είναι ότι οι αγγειακές αντιστάσεις σε επίπεδο κυήματος παραμένουν αυξημένες με αποτέλεσμα να υπάρχει δυσχερής ανάπτυξη του εμβρύου και τροποποίηση της αιμοδυναμικής της κύησης. Από την άλλη πλευρά η δυσμενής αιμοδυναμική της κύησης μπορεί να οφείλεται σε πρώιμη γήρανση των αγγείων της μητέρας λόγω πολ-

Πίνακας 2. Μοντέλο πρόβλεψης πρώιμης προεκλαμψίας σύμφωνα με το μοντέλο της Fetal Medicine Foundation (FMF)⁷.

ΜΗΤΕΡΑ – ΚΛΙΝΙΚΑ Γενικά χαρακτηριστικά	ΜΗΤΕΡΑ – ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ Μέτρηση αρτηριακής πίεσης	ΕΜΒΡΥΟ
1. Ηλικία		
2. Ύψος – Βάρος		
3. Φυλή	Μέση αρτηριακή πίεση	Ένα ή περισσότερα έμβρυα
4. Κάπνισμα κατά την κύηση		
5. Οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας		
6. Τρόπος σύλληψης		
ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	Μέτρηση αντιστάσεων μητριάων (doppler)	Μέτρηση μήκους εμβρύου (echo)
1. χρόνια υπέρταση		
2. Διαβήτης τύπου 1		
3. Διαβήτης τύπου 2	Μέσος όρος σφυγμικού δείκτη μητριάων αρτηριών	Μήκος σώματος (Crown-rump length)
4. ΣΕΛ		
5. Αντι-φωσφολιπ. σύνδρομο		
Μαιευτικό ιστορικό	Εργαστηριακός έλεγχος	
όχι προηγούμενη κύηση 24 εβδομάδων ή μεγαλύτερη	1. PLGF ορού 2. PAPP-A ορού	

Όλες οι μετρήσεις προσαρμόζονται στη χρονική περίοδο της κύησης που γίνεται η εξέταση. Σε υψηλού κινδύνου κύηση η πρόβλεψη του μοντέλου μπορεί να ανανεώνεται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές της κύησης. PIGF, placental growth factor. PAPP-A, pregnancy associated plasma protein A

λαπλών παραγόντων κινδύνου όπως η προϋπάρχουσα υπέρταση, ο προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης, η μεγαλύτερη ηλικία της γυναίκας ή η ύπαρξη υπο-κλινικής καρδιακής δυσλειτουργίας.

Η δυσμενής αιμοδυναμική της μητέρας ως αίτιο προεκλαμψίας

Η μελέτη ASPRE (Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention)⁸ τυχαιοποίησε γυναίκες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη υπερτασικών διαταραχών στην κύηση σε ασπιρίνη 150 mg (1 φορά κάθε βράδυ) λαμβανόμενη από τη 12^η-13^η μέχρι την 35^η εβδομάδα έναντι εικονικού φαρμάκου, με σκοπό να διερευνηθεί το εάν η ασπιρίνη μπορεί να αποτρέψει την εκδήλωση πρώιμης προεκλαμψίας. Πράγματι οι γυναίκες που έλαβαν ασπιρίνη (n=798) είχαν μείωση κατά 62% (26%-80%) της εκδήλωσης πρώιμης προεκλαμψίας σε σχέση με τις γυναίκες που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (n=822).⁸ Κατά την περίοδο στρατολόγησης των γυναικών της μελέτης ASPRE οι γυναίκες χαμηλού κινδύνου εκδήλωσης υπερτασικών διαταραχών αποκλείστηκαν από την τυχαιοποίηση. Σε υπομελέτη της ASPRE⁹ έγινε εκτίμηση των αιμοδυναμικών προσαρμογών της κύησης στις γυναίκες που τυχαιοποιήθηκαν σε 6 κέντρα του Ηνωμένου Βασιλείου και χρησιμοποιήθηκε ειδικό σύστημα βιοαντίδρασης (bioreactance) που μετρά αιμοδυναμικές παραμέτρους (καρδιακή παροχή, όγκος παλμού, περιφερικές αντιστάσεις). Στην υπομελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν 220 γυναίκες υψηλού κινδύνου που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο, 208 γυναίκες υψηλού κινδύνου που τυχαιοποιήθηκαν στην ασπιρίνη και 1362 γυναίκες οι οποίες δεν τυχαιοποιήθηκαν γιατί ήταν χαμηλού κινδύνου. Όλες οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε αιμοδυναμική εκτίμηση σε 4 διαφορετικές επισκέψεις κατά την κύηση. Το πρώτο εύρημα ήταν ότι οι γυναίκες υψηλού κινδύνου ανάπτυξης υπερτασικών διαταραχών στην κύηση που τυχαιοποιήθηκαν είτε σε ασπιρίνη ή σε εικονικό φάρμακο σε σχέση με τις γυναίκες χαμηλού κινδύνου είχαν αυξημένη καρδιακή παροχή και όγκο παλμού και συγχρόνως χαμηλότερες περιφερικές αντιστάσεις και μέση αρτηριακή πίεση. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες υψηλού κινδύνου που έλαβαν ασπιρίνη ή εικονικό φάρμακο είχαν παρόμοιες δυσμενείς αιμοδυναμικές προσαρμογές που δείχνει ότι ο προστατευτικός ρόλος της ασπιρίνης είναι ανεξάρτητος από την αιμοδυναμική της κύησης και μάλλον οφείλεται σε βελτίωση φλεγμονωδών διεργασιών. Αυτή η πολύ σημαντική υπομελέτη της ASPRE⁹ καταδεικνύει ότι η αιμοδυνα-

μική στην κύηση έχει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη προεκλαμψίας. Άρα εγείρεται η υπόθεση ότι μελετώντας τις αιμοδυναμικές παραμέτρους των κυήσεων μπορούμε να προβλέψουμε ποιες γυναίκες θα εκδηλώσουν πρώιμη προεκλαμψία και ποιες όχι.

Σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη¹⁰ έλαβαν μέρος γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας σε προηγούμενη κύηση. Αυτές οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε διαδοχική μέτρηση των αιμοδυναμικών τους παραμέτρων από την 12^η μέχρι την 30^η εβδομάδα της κύησης (4 μετρήσεις με διαφορά 4 εβδομάδων μεταξύ τους). Μεταξύ των μελετώμενων αιμοδυναμικών παραμέτρων ήταν η καρδιακή παροχή, οι περιφερικές αντιστάσεις, η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή πίεση, ο σφυγμικός δείκτης (pulsatility index) της μητριαίας αρτηρίας, ενώ στο μοντέλο χρησιμοποιήθηκαν επίσης η αιμοσφαιρίνη και η ιωδονεκτίνη. Οι γυναίκες χωρίστηκαν σε δυο ομάδες. Η πρώτη ομάδα έλαβε φαρμακευτική αγωγή με βάση τις τιμές της αρτηριακής πίεσης και η επιλογή του φαρμάκου ήταν κλινικά καθοδηγούμενη. Η δεύτερη ομάδα ελάμβανε αγωγή με βάση τις αιμοδυναμικές-αιματολογικές παραμέτρους. Πιο συγκεκριμένα, όταν 2 ή περισσότερες από τις μεταβλητές αυτές ήταν εκτός ορίων για την περίοδο της κύησης που καταγράφησαν, τότε γινόταν χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων. Η επιλογή του φαρμάκου στην «αιμοδυναμική ομάδα» των γυναικών δεν ήταν τυχαία, αλλά καθοριζόταν από τα επίπεδα της καρδιακής συχνότητας και των συνολικών περιφερικών αντιστάσεων. Σε συνθήκες αυξημένης καρδιακής συχνότητας και χαμηλών αγγειακών αντιστάσεων επιλεγόταν λαμπεταλόλη. Αντιθέτως, σε συνθήκες υψηλών περιφερικών αντιστάσεων και χαμηλής καρδιακής συχνότητας επιλεγόταν νεφεδιπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης, ενώ στις ενδιάμεσες καταστάσεις επιλεγόταν η μεθύλ-ντόπα. Οι γυναίκες που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με βάση τα αιμοδυναμικά κριτήρια είχαν 53% (12%-75%) λιγότερα περιστατικά προεκλαμψίας σε σχέση με τις γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν με γνώμονα μόνο τα κλινικά κριτήρια. Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή¹⁰ επεκτείνει τον ορίζοντα του κλινικού προβληματισμού για το πώς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται οι υπερτασικές διαταραχές στην κύηση και παρέχει τη διάσταση ότι η απλή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης αποτελεί ένα μόνο χαρακτηριστικό που από μόνο του δεν αρκεί για να αποτυπώσει επιπρόσθετες μεταβλητές με παθολογικό πρόσημο όπως, για παράδειγμα, η καρδιακή παροχή και οι περιφερικές αντιστάσεις στην κύηση.

Μελλοντικές προεκτάσεις

Οι γιατροί που αντιμετωπίζουν γυναίκες στην κύηση θα πρέπει να μετρούν σωστά την αρτηριακή πίεση με έγκυρα πιεσόμετρα για την κύηση. Επίσης, θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε περίπτωση προεκλαμψίας τα έγκυρα πιεσόμετρα είναι ακόμη λιγότερα από αυτά που έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία στην ανεπίπλεκτη κύηση. Όταν δεν διαθέτουν έγκυρο πιεσόμετρο και βρίσκονται μπροστά σε μια γυναίκα με προεκλαμψία, συνήθως η μετρούμενη πίεση υποεκτιμά τα πραγματικά επίπεδα. Σε κέντρα παρακολούθησης μεγάλου όγκου γυναικών στην κύηση, τουλάχιστον πιλοτικά ή σε επίπεδο κλινικής μελέτης θα πρέπει να μετρούνται οι αιμοδυναμικές παράμετροι και οι μεταβολές τους κατά την πρόοδο της κύησης. Γυναίκες σε κίνδυνο για ανάπτυξη πρώιμης προεκλαμψίας είναι αυτές με μικρή αύξηση της καρδιακής παροχής στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και αυτές με απουσία μείωσης των περιφερικών αντιστάσεων στο τέλος του πρώτου και κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης. Πώς μπορεί να γίνει η αναίμακτη μέτρηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων στην κύηση; Δυο τρόποι υπάρχουν: 1) μέθοδος βιοαντίδρασης που είναι αυτοματοποιημένη με κατάλληλες συσκευές μέτρησης και καταγραφής των αιμοδυναμικών παραμέτρων στην κύηση,^{9,11} 2) υπερηχογραφικές μετρήσεις για την εκτίμηση της καρδιακής παροχής [(διάμετρος χώρου εξόδου αριστερής κοιλίας/2)² × VTI × καρδιακή συχνότητα], ενώ οι περιφερικές αντιστάσεις υπολογίζονται από τον τύπο: (μέση αρτηριακή πίεση × 80) / καρδιακή παροχή.^{10,11}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τίθεται η υπόθεση ότι οι ανεπαρκείς καρδιαγγειακές προσαρμογές στην κύηση ενδεχόμενα έχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη προεκλαμψίας. Επιπρόσθετα, δεν θα πρέπει να αγνοείται το γεγονός ότι η προβληματική λειτουργία του πλακούντα επίσης συμβάλλει στην ανάπτυξη προεκλαμψίας και ίσως στην ανεπαρκή αιμοδυναμική της κύησης με μηχανισμούς που στο παρόν παραμένουν τουλάχιστον εν μέρει άγνωστοι. Πράγματι, στις φυσιολογικές κύσεις η διείσδυση των σπειροειδών μητριαίων αρτηριών στην τροφοβλάστη τις μετατρέπει σε ευρέα μη συσταλτά αγγεία υψηλής παροχής που συμβάλλουν στην αύξηση αιματικής ροής στον πλακούντα δρώντας κατά αυτόν τον τρόπο ως μια σημαντική αρτηριο-φλεβική παράκαμψη. Υπάρχουν βέβαια και ορμονικοί παράγοντες, όπως η περίσσεια προγεστερόνης, που συνεπικουρούν στη γενικότερη αγγειοδιαστολή και τη μείωση των περιφε-

ρικών αντιστάσεων, της μέσης αρτηριακής πίεσης και στην αύξηση της καρδιακής παροχής. Προφανώς όταν οι τοπικές προσαρμογές, σε επίπεδο κύησης, είναι ανεπαρκείς τότε οι αιμοδυναμικές προσαρμογές καθίστανται επίσης ελαττωματικές. Περισσότερη έρευνα, μελετώντας τις αιμοδυναμικές προσαρμογές στην κύηση σε συνάρτηση με τις υπερτασικές εκβάσεις, είναι απαραίτητη.

SUMMARY

C. Thomopoulos, O. Papazachou, N. Panagopoulou, I. Dima, M. Kariori, I. Andrianopoulou, T. Makris
Preeclampsia: a hypertensive or hemodynamic disorder?

Arterial Hypertension 2023; 32: 147-151.

Hypertension during pregnancy accompanied by maternal organ damage or poor fetal health defines preeclampsia. Pre-term preeclampsia stems from inadequate blood supply to a placenta with inadequate spiral artery modification and poor villous development. Placental maladaptation may contribute to hemodynamic disorders in pregnant women. Recent studies demonstrated that women at risk of hypertensive disorders during pregnancy are characterized by low cardiac output elevation and absent drop in peripheral vascular resistance during the first trimester of pregnancy, while these phenomena perpetuate in the remaining course of the pregnancy. The study of hemodynamic parameters may refine the prediction of pre-term preeclampsia. In addition, it may assist the adequate blood pressure measurements for the optimal therapeutic approach of women at higher risk.

Key-words: pregnancy, preeclampsia, hemodynamic adaptations, hypertension, outcome

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 291-310.
2. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med* 2022; 386(19): 1817-32.
3. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1775-812.
4. GBD 2015 Child Mortality Collaborators. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1725-74.
5. Döbert M, Wright A, Varouxaki AN, et al. STATIN trial:

- predictive performance of competing-risks model in screening for pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022 Jan; 59(1): 69-75.
6. Scott G et al. *Am J Obstetr Gynecol* 2022; 226(2): Suppl: S122-36.
 7. <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>.
 8. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613-22.
 9. Ling HZ, Jara PG, Bisquera A, Poon LC, Nicolaides KH, Kametas NA. Maternal cardiac function in women at high risk for pre-eclampsia treated with 150 mg aspirin or placebo: an observational study. *BJOG* 2020; 127(8): 1018-25.
 10. Mulder EG, Ghossein-Doha C, Cauffman E, et al. Preventing Recurrent Preeclampsia by Tailored Treatment of Nonphysiologic Hemodynamic Adjustments to Pregnancy. *Hypertension* 2021; 77(6): 2045-53.
 11. Doherty A, El-Khuffash A, Monteith C, et al. Comparison of bioreactance and echocardiographic non-invasive cardiac output monitoring and myocardial function assessment in primigravida women. *Br J Anaesth* 2017; 118(4): 527-32.



*Φαινότυποι 24ωρης συστολικής υπέρτασης με την ταυτόχρονη χρήση βραχιόνιας και αορτικής φορητής περιπατητικής καταγραφής: δεδομένα από τη μελέτη SAFAR

Ε. Αθανασοπούλου¹
Λ. Γιόφογλου¹
Θ.Γ. Παπαϊωάννου³
Π.Π. Σφηκάκης⁴

Α. Αργύρης²
Φ. Καραχάλιας¹
Ε. Μανιός²
Α.Δ. Πρωτογέρου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αορτική πίεση διαφέρει σημαντικά από τη βραχιόνια και έχει συσχετιστεί πιο ισχυρά με τη βλάβη οργάνων-στόχων και την καρδιαγγειακή θνητότητα. Πρόσφατα περιγράψαμε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία φαινότυπους συστολικής υπέρτασης με βάση την ταυτόχρονη εκτίμηση στατικής βραχιόνιας και αορτικής πίεσης. Ο φαινότυπος με φυσιολογική βραχιόνια αλλά υψηλή αορτική πίεση σχετίζεται ισχυρότερα με βλάβες στα όργανα-στόχους, με καρδιαγγειακά συμβάματα και θνησιμότητα. Σε αυτή τη μελέτη με 475 άτομα (μέση ηλικία 54 έτη, 78,1% υπέρτατικοί) περιγράψαμε τον επιπολασμό των τεσσάρων αυτών φαινοτύπων τόσο με στατική μέτρηση ιατρείου, όσο και για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία με 24ωρη περιπατητική καταγραφή: Φαινότυπος I – φυσιολογική βραχιόνια και αορτική πίεση, Φαινότυπος II – υψηλή βραχιόνια και φυσιολογική αορτική, Φαινότυπος III – φυσιολογική βραχιόνια και υψηλή αορτική, Φαινότυπος IV – υψηλή βραχιόνια και αορτική πίεση. Για τα φυσιολογικά όρια της στατικής και 24ωρης αορτικής πίεσης χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλές διαφορετικές τιμές, προτεινόμενες από τη βιβλιογραφία. Στον πληθυσμό που μελετήθηκε, οι ενδιάμεσοι φαινότυποι (Φαινότυπος II και III) εμφάνισαν ποσοστά 2,8%-13,4% για τη στατική μέτρηση και 0,2%-22,9% για την 24ωρη καταγραφή, ανάλογα με το εκάστοτε όριο για την αορτική πίεση. Συμπερασματικά, έως και το 1/5 των συμμετεχόντων στη μελέτη κατατάχθηκε στους ενδιάμεσους Φαινότυπους II-III. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων, τον καθορισμό των κλινικά σημαντικών ορίων της αορτικής πίεσης, αλλά και την κλινική αξία των φαινοτύπων της υπέρτασης.

Λέξεις-κλειδιά: Φαινότυποι 24ωρης αορτικής και βραχιόνιας συστολικής υπέρτασης, περιπατητική καταγραφή αορτικής πίεσης

* Η παρούσα μελέτη έλαβε οικονομική επιχορήγηση στο πλαίσιο υποστήριξης ερευνητικών πρωτοκόλλων 2020-2021 από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Κλινική & Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, ΓΝΑ «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών ²Θεραπευτική Κλινική, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών ³Μονάδα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Α' Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών ⁴Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Αθανάσιος Δ. Πρωτογέρου, Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Κλινική/Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών • Αγ. Θωμά 17, ΤΚ. 11527, Αθήνα • Τηλ./Fax: 2107462566 • E-mail: aprotog@med.uoa.gr

Εισαγωγή

Η μέτρηση της βραχιόνιας πίεσης τόσο στο ιατρείο όσο και εκτός ιατρείου (στο σπίτι ή με 24ωρη περιπατητική καταγραφή) έχει εδραιωμένη αξία εδώ και δεκαετίες ως προς τη διάγνωση και ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης, καθώς και τη συνυφασμένη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου^{1,2,3}. Ωστόσο, είναι γνωστό και τεκμηριωμένο με επεμβατικές και μη επεμβατικές μεθόδους πως η συστολική αορτική πίεση, όπως καταγράφεται στατικά, διαφέρει σημαντικά^{4,5} και έχει διαφορετικές φυσιολογικές τιμές από τη βραχιόνια συστολική πίεση⁶. Επίσης, παρουσιάζει διαφορετική μεταβλητότητα⁷, ανταποκρίνεται διαφορετικά στη φαρμακευτική αγωγή^{8,9,10} και έχει συσχετιστεί πιο ισχυρά, από ό,τι η βραχιόνια, με τη βλάβη των οργάνων-στόχων της υπέρτασης και την καρδιαγγειακή θνητότητα¹¹⁻¹³. Εντούτοις, η κλινική υπεροχή της συστολικής αορτικής πίεσης δεν είναι καλά τεκμηριωμένη¹⁴, καθώς εξαρτάται από τη μεθοδολογία εκτίμησης της πίεσης (αορτικής και βραχιόνιας) και θεωρείται σήμερα μη σημαντική. Προτείνεται από τις διεθνείς οδηγίες μόνο σε ειδικές περιπτώσεις².

Πριν 6 χρόνια η ομάδα μας όρισε και μελέτησε –για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία– τους φαινότυπους που προκύπτουν από τη συναξιολόγηση της βραχιόνιας και αορτικής συστολικής αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο, στον ίδιο χρόνο, καθώς επίσης και τους συσχετίσει με την παρουσία υπερτροφίας στην κοινή καρωτίδα¹⁵. Μεταξύ άλλων φάνηκε ότι τα άτομα που είχαν φυσιολογική τιμή βραχιόνιας πίεσης, αλλά υψηλή τιμή αορτικής πίεσης, δηλαδή μεμονωμένη αορτική συστολική υπέρταση, εμφάνιζαν από τρεις έως οκτώ φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν υπερτροφία καρωτίδας, ανάλογα με τις τιμές αορτικής πίεσης που ορίστηκαν ως φυσιολογικές¹⁵. Το 2018 παρόμοια μελέτη από την Κίνα με τη χρήση στατικών μετρήσεων πίεσης, έδειξε ότι ηλικιωμένοι ασθενείς με ταυτόχρονα υψηλή βραχιόνια και αορτική πίεση, είχαν πιο συχνά βλάβη οργάνων-στόχων (υπερτροφία και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος και λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων) σε σχέση με τους υπόλοιπους φαινότυπους βραχιόνιας και αορτικής πίεσης¹⁶. Πολύ πρόσφατα, μεγάλη πολυκεντρική μελέτη συσχέτισε τους φαινότυπους που προκύπτουν από τη συνεκτίμηση της βραχιόνιας και αορτικής πίεσης με τα καρδιαγγειακά συμβάματα, συμπερι-

λαμβανομένου του καρδιαγγειακού θανάτου. Συγκεκριμένα, έδειξε ότι άτομα με μεμονωμένη αορτική συστολική υπέρταση (δηλαδή με φυσιολογική συστολική βραχιόνια πίεση αλλά παθολογική αορτική πίεση), εμφάνιζαν πολύ αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτων σε σχέση με αυτούς που είχαν μεμονωμένη βραχιόνια συστολική υπέρταση (με φυσιολογική αορτική πίεση) και ίδιο κίνδυνο με όσους είχαν ταυτόχρονα αυξημένη βραχιόνια και συστολική πίεση¹³.

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται αξιόπιστες μη επεμβατικές μέθοδοι για την εκτίμηση της αορτικής συστολικής πίεσης, όχι μόνο σε στατικές μετρήσεις αλλά και με 24ωρη φορητή περιπατητική συσκευή¹⁷. Μελέτες έχουν αναδείξει την πιο ισχυρή συσχέτιση της 24ωρης συστολικής αορτικής πίεσης με τη βλάβη σε όργανα-στόχους, όπως οι καρωτίδες και η αριστερή κοιλία της καρδιάς¹⁸⁻²¹, ενώ πολύ πρόσφατα προτάθηκαν οι φυσιολογικές τιμές της συστολικής αορτικής πίεσης 24ωρου²².

Στην παρούσα μελέτη θελήσαμε να περιγράψουμε –για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία– τον επιπολασμό των διαφορετικών φαινοτύπων αρτηριακής υπέρτασης που προκύπτουν από τις μετρήσεις της βραχιόνιας και αορτικής πίεσης με τη χρήση 24ωρης περιπατητικής καταγραφής και να εντοπίσουμε διαφορές από αυτούς που προκύπτουν από τις αντίστοιχες στατικές μετρήσεις στο ιατρείο. Για αυτόν τον λόγο χρησιμοποιήσαμε δεδομένα από την 1η επίσκεψη των ατόμων που συμμετέχουν στην προοπτική μελέτη παρατήρησης Non-invasive Aortic ambulatory blood pressure monitoring For the detection of target organ damage (SAFAR)¹⁸⁻²¹.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός:

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν διαδοχικά άτομα από την 1η επίσκεψη της μελέτης SAFAR, με ή χωρίς υπέρταση, με ή χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, στους οποίους πραγματοποιήθηκε στατική μέτρηση βραχιόνιας και αορτικής πίεσης στο ιατρείο με μη επεμβατική μέθοδο, όπως περιγράφεται στη συνέχεια. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν υπό σταθερή φαρμακευτική αγωγή (για όσους ελάμβαναν) και υποβλήθηκαν σε στατικές μετρήσεις της βραχιόνιας και αορτικής πίεσης, καθώς και 24ωρη περιπατητική καταγραφή με διαφορά περίπου 10 ημερών.

Μέτρηση πίεσης:

A) Στατική πίεση

Η βραχιόνια πίεση μετρήθηκε σε ύπτια θέση, μετά από 10 λεπτά ανάπαυσης, με ηλεκτρονικό, πιστοποιημένο, ταλαντωσιμετρικό πιεσόμετρο βραχιόνια (Microlife, WatchBP Office, Microlife AG, Widnau, Switzerland). Η τελική τιμή εκτιμήθηκε ως ο μέσος όρος τριών διαδοχικών μετρήσεων με διαφορά ενός λεπτού. Ως φυσιολογικές τιμές χρησιμοποιήθηκαν τα ευρέως διαδεδомένα όρια της συστολικής πίεσης <140 mm Hg².

Η αορτική πίεση αξιολογήθηκε με μία ευρέως διαθέσιμη τονομετρική μέθοδο, με χρήση της συσκευής SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australia), όπως έχει περιγραφεί αλλού²³. Για τη βαθμονόμηση της κερκιδικής κυματομορφής χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος της συστολικής και διαστολικής πίεσης από τριπλέτα μετρήσεων με το προαναφερθέν πιεσόμετρο (Microlife), αμέσως πριν την κερκιδική τονομετρία. Ως όρια της φυσιολογικής στατικής συστολικής αορτικής πίεσης χρησιμοποιήθηκαν, τα ήδη δημοσιευμένα από πολυκεντρική μελέτη περίπου 18.000 ατόμων, τα οποία αντιστοιχούν στο εννηκοστό εκατοστημόριο της κανονικής κατανομής πληθυσμού αυτού, με βάση το φύλο και την ηλικία⁶. Σε άλλη υποανάλυση ορίστηκαν οι ίδιοι φαινότυποι, χρησιμοποιώντας ως φυσιολογικά όρια της στατικής συστολικής αορτικής πίεσης τιμές στρογγυλοποιημένες (<129 mm Hg) και μη στρογγυλοποιημένες (<132,3 mm Hg), που προέκυψαν από μελέτη καρδιαγγειακής θνησιμότητας²⁴. Στις αναφερθείσες μελέτες, όλα τα παραπάνω όρια έχουν προκύψει από βαθμονόμηση της κερκιδικής κυματομορφής με τη συστολική/διαστολική βραχιόνια πίεσης (βαθμονόμηση τύπου 1-C₁).

B) 24ωρη πίεση

Για την 24ωρη εκτίμηση της βραχιόνιας και αορτικής πίεσης χρησιμοποιήθηκε η συσκευή Mobil-O-Graph PWA (IEM, Stolberg, Germany), με το ίδιο πρωτόκολλο μετρήσεων για όλους τους συμμετέχοντες: 4 μετρήσεις ανά ώρα την ημέρα (8:00-00:00) και 2 μετρήσεις ανά ώρα τη νύχτα (00:00-8:00). Η αξιοπιστία των μετρήσεων, καθώς και του πρωτοκόλλου των μετρήσεων της συσκευής, έχει περιγραφεί στο παρελθόν¹⁹.

Ως φυσιολογικές τιμές για τη βραχιόνια πίεση 24ωρου ορίστηκαν τιμές συστολικής πίεσης <130 mm Hg ή/ και διαστολικής <80 mm Hg, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες². Ο υπολογισμός της συστολικής αορτικής πίεσης από τη συ-

σκευή έγινε αυτόματα με δύο τρόπους: (α) με βαθμονόμηση βάσει της βραχιόνιας συστολικής/διαστολικής πίεσης (εφεξής αορτική πίεση C₁) και (β) με βαθμονόμηση βάσει της βραχιόνιας μέσης/διαστολικής πίεσης (εφεξής αορτική πίεση C₂). Ως φυσιολογικά όρια για την 24ωρη συστολική αορτική πίεση 24ωρου χρησιμοποιήθηκαν οι προτεινόμενες τιμές από προηγούμενη μελέτη 2.423 ατόμων και για τους δύο τρόπους υπολογισμού (<125 mm Hg για την αορτική C₁, <135 mm Hg για την αορτική C₂), καθώς και το όριο του εννηκοστού εκατοστημορίου της κανονικής κατανομής του πληθυσμού αυτού ξεχωριστά (<114 mm Hg για την αορτική C₁, <124 mm Hg για την αορτική C₂)²⁴.

Φαινότυποι:

Αξιολογήθηκαν οι τιμές της συστολικής βραχιόνιας και αορτικής πίεσης, ανεξαρτήτως του προηγούμενου ιστορικού υπέρτασης και της λήψης αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής των συμμετεχόντων. Ασθενείς με υπέρταση υπό αγωγή που εμφάνιζαν φυσιολογικές τιμές της εκάστοτε πίεσης, άρα είχαν ρυθμισμένη πίεση, συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα της φυσιολογικής ή ρυθμισμένης υπό φαρμακευτική αγωγή τιμής πίεσης.

Με βάση τα ανωτέρω, ορίστηκαν οι φαινότυποι για τη στατική και την 24ωρη μέτρηση της συστολικής βραχιόνιας και συστολικής αορτικής πίεσης ξεχωριστά:

A) Οι φαινότυποι στατικής συστολικής πίεσης ορίστηκαν ως εξής:

Φαινότυπος I – στατική φυσιολογική (ή ρυθμισμένη) συστολική πίεση: φυσιολογική τιμή βραχιόνιας και φυσιολογική τιμή αορτικής πίεσης

Φαινότυπος II – στατική μεμονωμένη συστολική βραχιόνια υπέρταση: παθολογική τιμή βραχιόνιας και φυσιολογική τιμή αορτικής πίεσης

Φαινότυπος III – στατική μεμονωμένη αορτική υπέρταση: φυσιολογική τιμή βραχιόνιας και παθολογική τιμή αορτικής πίεσης

Φαινότυπος IV – στατική σταθερή υπέρταση: παθολογική τιμή βραχιόνιας και παθολογική τιμή αορτικής πίεσης

Οι φαινότυποι αυτοί υπολογίστηκαν με βάση (α) το εννηκοστό εκατοστημόριο της κανονικής κατανομής⁶, (β) τα στρογγυλοποιημένα και μη όρια κινδύνου²⁴ της συστολικής αορτικής πίεσης, που προκύπτουν από τη βαθμονόμηση τύπου 1, όπως προαναφέρθηκαν πιο πάνω.

B) Οι φαινότυποι 24ωρης συστολικής πίεσης ορίστηκαν ως εξής:

Φαινότυπος I – 24ωρη φυσιολογική (ή ρυθμισμένη) συστολική πίεση: φυσιολογική τιμή βραχιόνιας και φυσιολογική τιμή αορτικής πίεσης

Φαινότυπος II – 24ωρη μεμονωμένη συστολική βραχιόνια υπέρταση: παθολογική τιμή βραχιόνιας και φυσιολογική τιμή αορτικής πίεσης

Φαινότυπος III – 24ωρη μεμονωμένη αορτική υπέρταση: φυσιολογική τιμή βραχιόνιας και παθολογική τιμή αορτικής πίεσης

Φαινότυπος IV- 24ωρη σταθερή υπέρταση: παθολογική τιμή βραχιόνιας και παθολογική τιμή αορτικής πίεσης

Οι φαινότυποι αυτοί υπολογίστηκαν με βάση τόσο (α) τα προτεινόμενα φυσιολογικά όρια από προηγούμενη μελέτη²² όσο και (β) το εννηκοστό εκατοστημόριο της κανονικής κατανομής της 24ωρης συστολικής αορτικής πίεσης του πληθυσμού της ίδιας μελέτης, όπως προκύπτουν τόσο από τη βαθμονόμηση τύπου 1 όσο και 2.

Στατιστική ανάλυση:

Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS έκδοση 26 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε με χρήση της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov. Οι συνεχείς μεταβλητές παρατίθενται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή ως διάμεσος και διατεταρτημοριακό εύρος. Οι κατηγορικές μεταβλητές αποδόθηκαν ως συχνότητα και ποσοστό.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην ανάλυση συμμετείχαν 475 άτομα, τα χαρακτηριστικά των οποίων καθώς και οι αιμοδυναμικές παράμετροι που μετρήθηκαν φαίνονται στον **πίνακα 1**.

Στον **πίνακα 2** παρουσιάζονται τα ποσοστά των παθολογικών μετρήσεων για τη στατική βραχιόνια και αορτική πίεση, σύμφωνα με όλους τους προαναφερθέντες τρόπους υπολογισμού των φυσιολογικών ορίων (εξατομικευμένα με βάση το φύλο και την ηλικία, καθώς και τιμές υψηλού κινδύνου, στρωγγυλοποιημένες και μη). Αντίστοιχα, οι τιμές των μετρήσεων της βραχιόνιας και αορτικής πίεσης στην 24ωρη περιπατητική καταγραφή περιγράφονται στον **πίνακα 2** με ποσοστά για το εκάστοτε φυσιολογικό όριο της αορτικής πίεσης και με τους δύο τρόπους βαθμονόμησης.

Όσον αφορά τους στατικούς φαινότυπους της συ-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού (μέσες τιμές δείγματος ± τυπική απόκλιση).

	n = 475
Ηλικία (έτη)	54±13
Άντρες (%)	55,6
Κάπνισμα	
Ναι (%)	162±34,1
Πρώην (%)	128±26,9
Υπέρταση (%)	371±78,1
Δυσλιπιδαιμία (%)	196±41,3
ΣΔ	
Τύπου 1 (%)	5±1,1
Τύπου 2 (%)	31±6,5
Χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων (%)	225±47,4
Χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (%)	113±23,8
Χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων (%)	34±7,2
Καρδιαγγειακή νόσος (%)	32±6,7
Στεφανιαία νόσος (%)	10±2,1
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (%)	13±2,7
Αιμοδυναμικές παράμετροι (mm Hg)	
Στατική βραχιόνια συστολική πίεση*	135±17
Στατική αορτική συστολική πίεση**	124±17
Στατική βραχιόνια διαστολική πίεση*	82±10
24ωρη βραχιόνια συστολική πίεση	128±12
24ωρη αορτική C ₁ συστολική πίεση	118±12
24ωρη αορτική C ₂ συστολική πίεση	131±14
24ωρη βραχιόνια διαστολική πίεση	81±10

*_v=470, **_v= 465

στολικής πίεσης και ανάλογα με τα εκάστοτε όρια της αορτικής, το 54,7%-65,1% εμφάνιζαν ταυτόχρονα φυσιολογική τιμή βραχιόνιας και αορτικής πίεσης (Φαινότυπος I), το 3,4%-9,7% μεμονωμένη υψηλή βραχιόνια πίεση (Φαινότυπος II), το 2,8%-13,4% μεμονωμένη υψηλή αορτική πίεση (Φαινότυπος III) και το 22,4%-28,4% ταυτόχρονα υψηλή βραχιόνια και αορτική τιμή πίεσης (Φαινότυπος IV) (**πίνακας 3**).

Τέλος, στον **πίνακα 4** παρουσιάζονται οι φαινότυποι της συστολικής υπέρτασης, όπως αυτοί προέκυψαν από την 24ωρη βραχιόνια και αορτική καταγραφή. Με βάση τις προτεινόμενες από τη βιβλιογραφία τιμές για την αορτική πίεση C₁, στον Φαινότυπο I-C₁ ανήκε το 37,9%-56%, στον Φαινότυπο II-C₁ το 0,2%-4,4%, στον Φαινότυπο III-C₁ το 4,8%-22,9%, ενώ το 34,7%-38,9% κατατάχθηκε στον Φαινότυπο IV-C₁ (**πίνακας 5**). Παρομοίως, για την αορτική πίεση C₂, στον Φαινότυπο I-C₂ κατατάχθηκε το 53,5%-57,3%, στον Φαινότυπο II-C₂ το 4,6%-10,3%, στον Φαινότυπο III-C₂ μόλις το 3,6%-7,4% και στον Φαινότυπο IV-C₂ το 28,8%-34,5% των συμμετεχόντων (**πίνακας 4**).

Πίνακας 2. Ποσοστά στατικών μετρήσεων και μετρήσεων 24ωρης καταγραφής της συστολικής βραχιόνιας και αορτικής πίεσης άνω του φυσιολογικού ορίου (εντός παρένθεσης ο απόλυτος αριθμός).

Στατική βραχιόνια πίεση (n=470)	
Αυξημένη βραχιόνια συστολική πίεση	32,6 (153)
Στατική αορτική πίεση (n=465)	
Αυξημένη αορτική συστολική πίεση με βάση το 90% των φυσιολογικών τιμών (εξατομικευμένα όρια)	41,9 (195)
Υψηλού κινδύνου αορτική πίεση με στρογγυλοποιημένο όριο (≥ 129 mm Hg)	47,5 (221)
Υψηλού κινδύνου αορτική πίεση με μη στρογγυλοποιημένο όριο ($\geq 132,3$ mm Hg)	48 (223)
24ωρη βραχιόνια πίεση (n=475)	
Αυξημένη βραχιόνια συστολική πίεση (≥ 130 mm Hg)	39,2 (186)
24ωρη αορτική πίεση (n=475)	
Αυξημένη αορτική C ₁ συστολική πίεση (≥ 120 mm Hg)	39,6 (188)
Αυξημένη αορτική C ₁ συστολική πίεση με βάση το 90% των φυσιολογικών τιμών (≥ 114 mm Hg)	61,9 (294)
Αυξημένη αορτική C ₂ συστολική πίεση (≥ 135 mm Hg)	32,4 (154)
Αυξημένη αορτική C ₂ συστολική πίεση με βάση το 90% των φυσιολογικών τιμών (≥ 124 mm Hg)	41,9 (199)

Πίνακας 3. Κατανομή [% (n)] στατικών φαινοτύπων συστολικής υπέρτασης στον πληθυσμό (n=464).

Με βάση το 90% των φυσιολογικών τιμών για την αορτική πίεση	
Φαινότυπος I	54,7 (254)
Φαινότυπος II	3,4 (16)
Φαινότυπος III	13,4 (62)
Φαινότυπος IV	28,4 (132)
Με βάση τις στρογγυλοποιημένες τιμές υψηλού κινδύνου για την αορτική πίεση	
Φαινότυπος I	61,9 (287)
Φαινότυπος II	5,6 (26)
Φαινότυπος III	6,3 (29)
Φαινότυπος IV	26,3 (122)
Με βάση τις μη στρογγυλοποιημένες τιμές υψηλού κινδύνου για την αορτική πίεση	
Φαινότυπος I	65,1 (302)
Φαινότυπος II	9,7 (45)
Φαινότυπος III	2,8 (13)
Φαινότυπος IV	22,4 (104)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη περιγράψαμε –για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία– τον επιπολασμό των διαφορετικών φαινοτύπων της 24ωρης συστολικής αρτηριακής πίεσης, με βάση τη βραχιόνια και αορτική συστολική πίεση, σε έναν πληθυσμό 475 ατόμων (κατά πλειοψηφία 70% υπερασικών, 47% υπό φαρμακευτική αγωγή), χρησιμοποιώντας όλα τα διαθέσιμα φυσιολογικά όρια που έχουν προταθεί. Το σημαντικότερο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι, ανεξάρτητα από τα όρια που χρησιμοποιήθηκαν, έως και το 22,9% του πληθυσμού ανήκε σε

Πίνακας 4. Κατανομή [% (n)] φαινοτύπων 24ωρης συστολικής υπέρτασης στον πληθυσμό (n=475).

Με βάση τις φυσιολογικές τιμές για την 24ωρη αορτική C₁	
Φαινότυπος I-C ₁	56 (266)
Φαινότυπος II-C ₁	4,4 (21)
Φαινότυπος III-C ₁	4,8 (23)
Φαινότυπος IV-C ₁	34,7 (165)
Με βάση το 90% των φυσιολογικών τιμών για την 24ωρη αορτική C₁	
Φαινότυπος I-C ₁	37,9 (180)
Φαινότυπος II-C ₁	0,2 (1)
Φαινότυπος III-C ₁	22,9 (109)
Φαινότυπος IV-C ₁	38,9 (185)
Με βάση τις φυσιολογικές τιμές για την 24ωρη αορτική C₂	
Φαινότυπος I-C ₂	57,3 (272)
Φαινότυπος II-C ₂	10,3 (49)
Φαινότυπος III-C ₂	3,6 (17)
Φαινότυπος IV-C ₂	28,8 (137)
Με βάση το 90% των φυσιολογικών τιμών για την 24ωρη αορτική C₂	
Φαινότυπος I-C ₂	53,5 (254)
Φαινότυπος II-C ₂	4,6 (22)
Φαινότυπος III-C ₂	7,4 (35)
Φαινότυπος IV-C ₂	34,5 (164)

ενδιάμεσους φαινότυπους 24ωρης συστολικής πίεσης, είτε μεμονωμένη 24ωρη αορτική υπέρταση είτε μεμονωμένη 24ωρη βραχιόνια υπέρταση.

Τα αριθμητικά ποσοστά εμφάνισης τόσο των στατικών όσο και των 24ωρων φαινοτύπων υπέρτασης στη μελέτη μας εμφανίζουν ετερογένεια, λόγω των διαφορετικών ορίων της αορτικής πίεσης, που ορίστηκαν ως φυσιολογικά στον κάθε υπολογισμό. Ωστόσο, ακολουθούν την ίδια τάση κατανομής, τόσο

στους στατικούς φαινοτύπους του ιατροείου, όσο και στους φαινοτύπους της 24ωρης καταγραφής, ενώ παρόμοια τάση κατανομής έχει περιγραφεί και στην προηγούμενη μελέτη της ομάδας μας, που αφορούσε μόνο στατικούς φαινοτύπους υπέρτασης με μετρήσεις ιατροείου σε μεγαλύτερο πληθυσμό¹⁵.

Οι πρώτες μελέτες ως προς την κλινική αξία των στατικών φαινοτύπων της βραχιόνιας-αορτικής συστολικής υπέρτασης έχουν αναδείξει ότι οι δύο ενδιάμεσοι φαινότυποι έχουν πιθανότατα σημαντικά διαφορετική κλινική αξία, καθώς συσχετίζονται διαφορετικά τόσο με τη βλάβη οργάνων-στόχων^{15,16} όσο και με την καρδιαγγειακή έκβαση¹³. Ενδεχομένως μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά στην καλύτερη και εξατομικευμένη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου που σχετίζεται με την αρτηριακή υπέρταση.

Περαιτέρω μελέτες επιβεβαίωσης των αποτελεσμάτων είναι απαραίτητες για την τεκμηρίωση της συχνότητας εμφάνισης των συγκεκριμένων φαινοτύπων 24ωρης βραχιόνιας-αορτικής συστολικής υπέρτασης, καθώς και των αντίστοιχων στατικών. Η πιθανή κλινική αξία των αντίστοιχων 24ωρων φαινοτύπων που περιγράφηκαν στην παρούσα μελέτη, αποτελεί σημαντικό στόχο μελλοντικών μελετών με καταληκτικά σημεία τόσο τις βλάβες οργάνων-στόχων, αλλά κυρίως τα καρδιαγγειακά συμβλήματα και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Επιπλέον, μείζον αντικείμενο μελλοντικών μελετών πρέπει να αποτελέσει η ανεύρεση του καταλληλότερου εκ των προτεινόμενων ορίων για τη διάκριση των φαινοτύπων υπέρτασης με τη μεγαλύτερη κλινική αξία.

Οι περιορισμοί της συγκεκριμένης μελέτης σχετίζονται με τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, όπου ένα μεγάλο ποσοστό συμμετεχόντων (78,1%) είχαν διαγνωσμένη υπέρταση και δεν μπορεί να γενικευθεί στον υπόλοιπο πληθυσμό. Επίσης, ενώ για τη στατική αορτική πίεση τα φυσιολογικά όρια εξατομικεύτηκαν με βάση το φύλο και την ηλικία, παρόμοια στάθμιση δεν είναι διαθέσιμη μέχρι στιγμής για την 24ωρη αορτική πίεση, με αποτέλεσμα τα όρια αυτής να είναι πιο γενικευμένα.

Συμπερασματικά, έως και 1 στα 5 άτομα του πληθυσμού που μελετήθηκε παρουσιάζει ενδιάμεσους φαινότυπους 24ωρης συστολικής υπέρτασης (μεμονωμένη αορτική ή μεμονωμένη βραχιόνια υπέρταση). Μελλοντικές μελέτες είναι απαραίτητες για την τεκμηρίωση του επιπολασμού, της συσχέτισής τους με βλάβες οργάνων-στόχων και της πιθανής κλινικής αξίας αυτών των φαινοτύπων.

SUMMARY

E. Athanasopoulou, A. Argyris, L. Yofoglu, F. Karachalias, T.G. Papaioannou, E. Manios, P.P. Sfikakis, A.D. Protogerou

24-hour systolic hypertension phenotypes using simultaneous ambulatory brachial and aortic blood pressure monitoring: data from the SAFAR study

Arterial Hypertension 2023; 32: 152-158.

Aortic blood pressure differs significantly from the corresponding brachial and is more strongly associated with hypertension mediated organ damage and cardiovascular mortality. Recently we described for the first time the phenotypes of office systolic blood pressure, according to simultaneous brachial and aortic measurements. The hypertension phenotype with normal brachial but elevated aortic pressure associates significantly with organ damage, cardiovascular events and death. In the present study we included 475 individuals (mean age: 54 years, 78.1% hypertensives) and described 4 phenotypes using static office measurements and 24-hour ambulatory recordings: Phenotype I-normal brachial and aortic pressure, Phenotype II-elevated brachial with normal aortic pressure, Phenotype III-normal brachial with elevated aortic pressure, Phenotype IV-elevated brachial and aortic pressure. For aortic pressures we used several cut-off values, suggested by previous studies. In this population, Phenotypes II and III had a prevalence of 2.8%-13.4% for static and 0.2%-22.9% for 24-hour ambulatory measurement, depending on the cut-off used for aortic pressure in each group. As a conclusion, up to 1/5 of the participants were classified in the intermediate Phenotypes II-III. Further studies are needed, to ensure the repeatability of the results, to determine the clinically significant cut-off values for the aortic pressure and to investigate the clinical significance of hypertension phenotypes.

Key-words: 24-hour phenotypes of aortic and brachial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-67.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 2018(39): 3021-104.
3. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension* 2009 Aug; 54(2): 375-83.
4. Pauca AL, Wallenhaupt SL, Kon ND, Tucker WY. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? *Chest* 1992; 102: 1193-8.

5. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J* 2014; 35: 1719-25.
6. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P. Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 2014; 35: 3122-33.
7. Protogerou AD, G. Papaioannou TG, Sfikakis PP, et al. Differences in pulse pressure day variability between the brachial artery and the aorta in healthy subjects. *Artery Research* 2012, (6): 34-40.
8. Protogerou AD, Stergiou GS, Vlachopoulos C, Blacher J, Achimastos A. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 272-89.
9. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME, REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 92-9.
10. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
11. Kollias A, Lagou S, Zeniodi ME, Boubouchairopoulou N, Stergiou GS. Association of central versus brachial blood pressure with target-organ damage: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2016; 67: 183-90.
12. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010 Aug; 31(15): 1865-71.
13. Cheng YB, Thijs L, Aparicio LS, et al. International Database of Central Arterial Properties for Risk Stratification (IDCARS) Investigators. Risk Stratification by Cross-Classification of Central and Brachial Systolic Blood Pressure. *Hypertension* 2022 May; 79(5): 1101-11.
14. Lamarche F, Agharazii M, Madore F, Goupil R. Prediction of Cardiovascular Events by Type I Central Systolic Blood Pressure: A Prospective Study. *Hypertension* 2021 Feb; 77(2): 319-27.
15. Protogerou AD, Aissopou EK, Argyris A, et al. Phenotypes of office systolic blood pressure according to both brachial and aortic measurements: frequencies and associations with carotid hypertrophy in 1861 adults. *J Hypertens* 2016 Jul; 34(7): 1325-30.
16. Yu S, Xiong J, Lu Y, et al. The prevalence of central hypertension defined by a central blood pressure type I device and its association with target organ damage in the community-dwelling elderly Chinese: The Northern Shanghai Study. *J Am Soc Hypertens* 2018; 12: 211-9.
17. Protogerou AD, Argyris A, Nasothimiou E, et al. Feasibility and reproducibility of noninvasive 24-h ambulatory aortic blood pressure monitoring with a brachial cuff-based oscillometric device. *Am J Hypertens* 2012 Aug; 25(8): 876-82.
18. Argyris AA, Mouziouras D, Samara S, et al. Superiority of 24-Hour Aortic Over 24-Hour Brachial Pressure to Associate With Carotid Arterial Damage on the Basis of Pressure Amplification Variability: the SAFAR Study. *Hypertension* 2022 Mar; 79(3): 648-58.
19. Yu S, Chi C, Protogerou AD, et al. 24-hour aortic blood pressure variability showed a stronger association with carotid damage than 24-hour brachial blood pressure variability: The SAFAR study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Mar; 20(3): 499-507.
20. Chi C, Yu SK, Auckle R, et al. Association of left ventricular structural and functional abnormalities with aortic and brachial blood pressure variability in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hum Hypertens* 2017 Oct; 31(10): 633-9.
21. Protogerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, et al. Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hypertens* 2014 Sep; 32(9): 1805-14.
22. Weber T, Protogerou AD, Agharazii M, et al. International Academic 24-Hour Ambulatory Aortic Blood Pressure Consortium (i24abc.org). Twenty-Four-Hour Central (Aortic) Systolic Blood Pressure: Reference Values and Dipping Patterns in Untreated Individuals. *Hypertension* 2022 Jan; 79(1): 251-60.
23. Adji A, O'Rourke MF. Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. *Blood Press Monit* 2004 Jun; 9(3): 115-21.
24. Cheng HM, Chuang SY, Sung SH, et al. Derivation and validation of diagnostic thresholds for central blood pressure measurements based on long-term cardiovascular risks. *J Am Coll Cardiol* 2013 Nov 5; 62(19): 1780-7.



* Υποδοχείς ινσουλίνης και λεπτίνης σε υγιείς γυναίκες – Ο ρόλος της εμμηνόπαυσης

Ο. Παπαζάχου¹
Ν. Παναγοπούλου¹
Η. Ανδριανοπούλου¹
Θ. Μακρής¹

Γ. Σκαλής²
Ι. Δήμα¹
Κ. Θωμόπουλος¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμμηνόπαυση σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές που αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και την αυξημένη επίπτωση αρτηριακής υπέρτασης. Μελέτες σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξαν ότι η κλιμακτήριος συνοδεύεται από αύξηση του σωματικού βάρους, αύξηση του συνολικού λίπους αλλά και της κεντρικής κατανομής του (κεντρικού τύπου παχυσαρκία), αλλαγή του λιπιδαιμικού προφίλ, εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, αύξηση της εμφάνισης διαταραχών μεταβολισμού της γλυκόζης και αντίστασης στην ινσουλίνη.

Αυξημένα επίπεδα λεπτίνης έχουν σχετισθεί με καρδιαγγειακή νόσο, παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνοδεύεται από υπερινσουλιναίμια και μείωση των υποδοχέων της ινσουλίνης.

Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση των επιπέδων ινσουλίνης και λεπτίνης καθώς και του αριθμού των υποδοχέων ινσουλίνης (human insulin receptor – hINR) και λεπτίνης (human leptin receptor – hLR) σε φαινομενικά υγιείς, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και η σύγκριση των αποτελεσμάτων με τα αντίστοιχα του ίδιου πληθυσμού, έναν χρόνο μετά την εμφάνιση της εμμηνόπαυσης.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη πήραν μέρος 55 φαινομενικά υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μέση ηλικία 49 ± 4 έτη και BMI 25 ± 3 Kg/m². Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν κάπνισμα, παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη. Στον πληθυσμό της μελέτης προσδιορίστηκαν τα επίπεδα ινσουλίνης και ανοσοαντιδρώσας λεπτίνης πλάσματος καθώς και ο αριθμός των hLR και hINR στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων, με ενζυμική ανοσοανάλυση (ELISA) και ραδιοανοσοπροσδιορισμό (radioimmunoassay-RIA) αντίστοιχα, πριν την εμμηνόπαυση (baseline) και έναν χρόνο μετά την εμμηνόπαυση. Η μέτρηση των hINR στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων χρησιμοποιείται στη διερεύνηση του μηχανισμού της αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα ερυθροκύτταρα διαθέτουν ειδικούς υποδοχείς ινσουλίνης παρόμοιους με εκείνους άλλων ιστών όπως ηπατοκύτταρα, μυϊκά κύτταρα και λιποκύτταρα¹.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι τιμές των παραμέτρων που προσδιορίστηκαν πριν και μετά την εμμηνόπαυση, οι συγκρίσεις και το εύρος της στατιστικής σημαντικότητας φαίνονται στον πίνακα 1.

Τα επίπεδα ινσουλίνης και ανοσοαντιδρώσας λεπτίνης πλάσματος αυξήθηκαν και ταυτόχρονα ο αριθμός των hLR και hINR στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων μειώθηκε στατιστικά σημαντικά.

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

¹ Καρδιολογικό Τμήμα ΓΝΜ «Ελένα Βενιζέλου», Αθήνα ² Καρδιολογική Κλινική Τζάνειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Ουρανία Παπαζάχου, Καρδιολόγος • Πλατεία Έλενας Βενιζέλου 2 • ΤΚ 11527, Αθήνα, Ελλάδα • Τηλ.: 6944640290
• E-mail: ranpapaza@yahoo.gr

Πίνακας 1.

Παράμετροι	Baseline	Έναν χρόνο μετά	p
hINR (Υποδοχείς × 10 ³ /RBC)	7±1,4	5,7±1,3	<0,01
hLR (u/ml)	26±8	17±6	<0,01
Ινσουλίνη (IU/ml)	17±8	23±6	<0,01
Λεπτίνη (ng/ml)	7±3	11±5	<0,01

Η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, η γλυκόζη ορού νηστείας, και τα τριγλυκερίδια, όπως και το BMI, παρουσίασαν μια μη στατιστικά σημαντική αύξηση ενώ η HDL μια μη στατιστικά σημαντική μείωση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η μείωση των οιστρογόνων αυξάνει απότομα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο με αποτέλεσμα την εξίσωση του κινδύνου με εκείνου των ανδρών αλλά σε μεγαλύτερη ηλικία κατά περίπου 10 έτη.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερινσουλιναιμία και η μείωση των υποδοχέων της ινσουλίνης συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου με την υπερινσουλιναιμία να είναι βασική παθογενετική παράμετρος του συνδρόμου. Επίσης συνδέονται με αρτηριακή υπέρταση, διαταραχή λιπιδίων και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο².

Η υπερινσουλιναιμία, που παρατηρείται και σε μη παχύσαρκους υπέρτασιους ασθενείς, αυξάνει την επαναπρόσληψη νατρίου στους νεφρούς και τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος².

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που συντίθεται και εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και η συγκέντρωσή της στον ορό είναι ανάλογη του όγκου του λιπώδους ιστού. Οι υποδοχείς της λεπτίνης δρουν ως ρυθμιστές της δράσης της. Η υπερλεπτιναιμία με την ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων των υποδοχέων της είναι παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση και καρ-

διαγγειακή νόσο και έχει σχετισθεί με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αρτηριακή υπέρταση, υψηλή φυσιολογική ΑΠ³ και συγκεκαλυμμένη υπέρταση⁴.

Αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και ινσουλίνης έχουν καταγραφεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εξάψεις⁵.

Οι συμμετέχουσες στη μελέτη αν και δεν παρουσίασαν σαφή ευρήματα μεταβολικού συνδρόμου, παρουσίασαν μια μη στατιστικά σημαντική τάση προς αυτή την κατεύθυνση. Να σημειωθεί εδώ η σχετικά μικρή χρονική μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος ενός μόνο έτους.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, φαίνεται ότι η εγκατάσταση της εμμηνοπαύσης συνοδεύεται από σημαντική μείωση του αριθμού των υποδοχέων λεπτίνης και ινσουλίνης καθώς και σημαντική αύξηση των επιπέδων λεπτίνης και ινσουλίνης του πλάσματος. Οι ανωτέρω μεταβολικές διαταραχές μπορεί να θεωρηθούν ως πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου οδηγούμαστε στις παθολογικές διαταραχές που καταλήγουν σε αύξηση της συχνότητας των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στη συγκεκριμένη κατηγορία γυναικών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Corry DB, Joolhar FS, Hori MT, et al. Decreased erythrocyte insulin binding in hypertensive subjects with hyperinsulinemia. *Am J Hypertens* 15; 4: 296-301.
2. da Silva AA, do Carmo JM, Li X, et al. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol* 2020; 36(5): 671-82.
3. Papadopoulos DP, Makris TK, Krespi PG, et al. Human soluble leptin receptor number in healthy normotensives with high normal blood pressure. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1001-4.
4. Thomopoulos C, Papadopoulos DP, Papazachou O, et al. Free leptin is associated with masked hypertension in nonobese subjects: a cross-sectional study. *Hypertension* 2009; 53(6): 965-72.
5. Huang WY, Chang CC, Chen DR, et al. Circulating leptin and adiponectin are associated with insulin resistance in healthy postmenopausal women with hot flashes. *PLoS ONE* 2017; 12(4): e0176430.



*Καθοριστικοί παράγοντες μεταβλητότητας και αστάθειας της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες

Α. Θεοδοσιάδης¹
Α. Κόλλης¹
Α. Μέντης¹
Π. Σταθοπούλου¹
Ε. Σταμπολλίου¹
Γ. Στεργίου¹

Α. Ντινέρη¹
Κ. Κυριακούλης¹
Β. Ντουσόπουλος¹
Μ.Ε. Ζενιώδης¹
Α. Βαζαίου²

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) στην παιδική και εφηβική ηλικία αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση ιδιοπαθούς υπέρτασης στην ενήλικη ζωή¹. Όπως στους ενήλικες, οι μετρήσεις ΑΠ στα παιδιά στο ιατρείο αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο για τη διάγνωση της υπέρτασης. Ωστόσο, η ακριβής αξιολόγηση της ΑΠ μπορεί σε ενήλικες να επηρεαστεί από τη μεταβλητότητα της ΑΠ εντός στις μετρήσεις σε μια επίσκεψη³. Προηγούμενες μελέτες σε ενήλικα άτομα ανέδειξαν διάφορους παράγοντες που επηρεάζουν την μεταβλητότητα της ΑΠ, όπως η ηλικία, το φύλο, το επίπεδο ΑΠ, ο δείκτης μάζας σώματος (ΒΜΙ), η καρδιακή συχνότητα, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος, η καθιστική ζωή και η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής⁴⁻⁵. Τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα, για το μέγεθος της μεταβλητότητας της ΑΠ σε μια επίσκεψη σε εφήβους και νέους ενήλικες καθώς και οι καθοριστικοί της παράγοντες είναι περιορισμένα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθούν οι παράγοντες που σχετίζονται με τη μετα-

βλητότητα και αστάθεια της ΑΠ σε νεαρά άτομα στην πρώτη επίσκεψη στο ιατρείο.

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ – ΜΕΘΟΔΟΣ

Περιλήφθηκαν αναδρομικά δεδομένα από προηγούμενες συγχρονικές μελέτες σε υγιή παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες (ηλικία 6-25 έτη) που είχαν παραπεμφθεί για αυξημένη ΑΠ ή συμμετείχαν ως υγιείς εθελοντές. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο (1 επίσκεψη, τριπλές μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 λεπτού, μετά από 5 λεπτά ανάπαυσης σε καθιστή θέση, κλασικό υδραργυρικό πιεσόμετρο με περιχειρίδες κατάλληλων διαστάσεων) και σε 24ωρη καταγραφή ΑΠ (συνηθισμένη καθημερινή μέρα, ανά 20 λεπτά επί 24 ώρες, ταλαντωσιμετρικές συσκευές Spacelabs 90207 ή 90217, ή Mobil-O-Graph PWA Monitor, ή Microlife WatchBPO3 με κατάλληλες περιχειρίδες).

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η κακοήθης, επιταχυνόμενη, ή δευτεροπαθής υπέρταση, η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής, η καρδιακή ή νεφρική νόσος, οποιοδήποτε οξύ ή σοβαρό νόσημα και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή 2.

Το επίπεδο της ΑΠ ιατρείου στην πρώτη επίσκε-

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

¹ Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική Νοσοκομείο «Η Σωτηρία» ² Α' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Λ. Μεσογείων 152 • ΤΚ 11527, Αθήνα, Ελλάδα • Τηλ: 2107763117, Fax: 2107719981
• E-mail: gstergi@med.uoa.gr, katerinatheodosiadi@gmail.com

ψη προέκυψε από τον μέσο όρο των τριών μετρήσεων. Το επίπεδο της 24ωρης ΑΠ προσδιορίστηκε από τον μέσο όρο όλων των μετρήσεων (συμπεριλήφθηκαν καταγραφές με τουλάχιστον 20 αξιολογήσιμες μετρήσεις την ημέρα και 7 τη νύχτα).

Ως αντίδραση λευκής μπλούζας ορίστηκε η διαφορά μεταξύ ΑΠ ιατρείου και της 24ωρης καταγραφής (τιμή ημέρας).

Ως δείκτες μεταβλητότητας και αστάθειας της ΑΠ ιατρείου στην πρώτη επίσκεψη εξετάστηκαν:

- i. η τυπική απόκλιση (SD) υπολογιζόμενη ως η τετραγωνική ρίζα της διακύμανσης των μετρήσεων,
- ii. ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV) που υπολογίστηκε ως η SD διαιρεμένη με την μέση τιμή της ΑΠ ιατρείου,
- iii. η μέση πραγματική μεταβλητότητα (ARV) που υπολογίστηκε ως ο μέσος όρος των απόλυτων διαφορών διαδοχικών μετρήσεων και συνεπώς λαμβάνεται υπόψη και η ακολουθία των μετρήσεων,
- iv. η μέγιστη τιμή (Max),
- v. η διαφορά μέγιστης-ελάχιστης τιμής (MMD),
- vi. η διαφορά 1ης-3ης μέτρησης προς τον μέσο όρο ΑΠ ιατρείου (σχετική μεταβολή).

Ως διαγνωστικά όρια για τον ορισμό της υπέρτασης με κάθε τεχνική χρησιμοποιήθηκαν αυτά που προτείνονται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης¹⁻². Η υπέρταση στο ιατρείο ορίστηκε στους συμμετέχοντες κάτω των 16 ετών με βάση την αντίστοιχη 95η εκατοστιαία θέση για το φύλο, την ηλικία και το ύψος τους, ενώ για τους μεγαλύτερους σε ηλικία συμμετέχοντες ως διαγνωστικό όριο χρησιμοποιήθηκε το όριο των ενηλίκων 140/90 mmHg¹⁻². Η υπέρταση στην 24ωρη καταγραφή ορίστηκε στους συμμετέχοντες κάτω των 16 ετών με βάση την αντίστοιχη 95η εκατοστιαία θέση για το φύλο και το ύψος τους, εφόσον εκείνες ήταν κατώτερες των ορίων των ενηλίκων, ενώ στους μεγαλύτερους συμμετέχοντες χρησιμοποιήθηκαν τα αντίστοιχα όρια που προτείνονται για τους ενήλικες (24ωρη συστολική ΑΠ ≥ 130 mmHg ή/και διαστολική ≥ 80 mmHg)¹⁻².

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αναλύθηκαν δεδομένα από 320 άτομα (μέση ηλικία $13,6 \pm 3,6$ έτη, 68% άρρενα, BMI z-score $1,12 \pm 0,96$). Η μέση τιμή ΑΠ στο ιατρείο (συστολική/διαστολική, mmHg) ήταν $122,5 \pm 16,6/72,6 \pm 10,7$ και $119,3 \pm 11,5/67,8 \pm 6,8$ στην 24ωρη καταγραφή [$124,9 \pm 11,8/73,2 \pm 7,4$ (ημέρας) και $109,5 \pm 10,9/58,7$

$\pm 6,8$ (νύχτας)]. Υπέρταση στο ιατρείο εμφάνιζε το 37,8% των συμμετεχόντων και στην 24ωρη καταγραφή το 24,7%. Το 21,3% των ατόμων παρουσίαζε υπέρταση λευκής μπλούζας, το 8,1% συγκαλυμμένη και το 16,6% εμμένουσα υπέρταση.

Η ηλικία συσχετίστηκε με τους δείκτες SD, CV, Max, ARV και MMD της συστολικής ΑΠ (εύρος συντελεστών συσχέτισης $r=0,11-0,54$, $p<0,05$). Η μέση τιμή ΑΠ ιατρείου και η αντίδραση λευκής μπλούζας συσχετίστηκε με τους δείκτες SD ($r=0,33/0,26$, $p<0,001$), CV ($r=0,12/0,13/0,001$), Max ($r=0,99/0,15$, $p<0,001$), ARV ($r=0,29/0,25$, $p<0,001$), MMD ($r=0,31/0,26$, $p<0,001$) και τη σχετική μεταβολή ($r=0,18/0,14$, $p<0,05$) της συστολικής ΑΠ.

Σε μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης [ανεξάρτητες μεταβλητές: ηλικία, φύλο, BMI z-score, καρδιακή συχνότητα, μέση τιμή ΑΠ ιατρείου, έντονη αντίδραση λευκής μπλούζας ($\geq 5/6$ mmHg συστολική/διαστολική, τιμές που αφορούν στην 75^η εκατοστιαία θέση στο πληθυσμό της μελέτης)] η μέση τιμή ΑΠ ιατρείου ήταν ανεξάρτητος καθοριστικός παράγοντας των δεικτών μεταβλητότητας/αστάθειας της συστολικής ΑΠ [SD ($\beta=0,06$, $p<0,001$), ARV ($\beta=0,06$, $p<0,001$), Max ($\beta=1,05$, $p<0,001$), MMD ($\beta=0,09$, $p<0,001$), σχετικής μεταβολής ($\beta=0,001$, $p<0,05$)] και των CV ($\beta=-0,06$, $p<0,001$), Max ($\beta=0,99$, $p<0,001$) της διαστολικής, ενώ η αντίδραση λευκής μπλούζας των δεικτών μεταβλητότητας της συστολικής ΑΠ [CV ($\beta=0,75$, $p<0,05$), Max ($\beta=1,08$, $p<0,05$), MMD ($\beta=1,6$, $p<0,05$)] και της σχετικής μεταβολής ($\beta=0,03$, $p<0,05$) της διαστολικής ΑΠ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη αυτή σε 320 υγιή παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες που υποβλήθηκαν σε μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο (πρώτη επίσκεψη) και 24ωρη καταγραφή έδειξε ότι οι δείκτες μεταβλητότητας και αστάθειας της ΑΠ ιατρείου επηρεάζονται από τη μέση τιμή ΑΠ ιατρείου και την έντονη αντίδραση λευκής μπλούζας. Τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν την κλινική αξία της μεταβλητότητας της ΑΠ στην ακρίβεια της μέτρησης της ΑΠ και κατ' επέκταση στην ορθή διάγνωση της υπέρτασης στα νεαρά άτομα. Τα ευρήματα αυτά καλύπτουν ένα ερευνητικό κενό στη διαθέσιμη βιβλιογραφία, ωστόσο χρειάζεται περισσότερη μελέτη και επιβεβαίωση σε μεγαλύτερες σειρές νεαρών ατόμων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34: 1887-920.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-104.
3. Veloudi P, Blizzard CL, Srikanth VK, Schultz MG, Sharman JE. Influence of blood pressure level and age on within-visit blood pressure variability in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 205-10.
4. Boubouchairopoulou N, Ntineri A, Kollias A, Destounis A, Stergiou GS. Blood pressure variability assessed by office, home, and ambulatory measurements: comparison, agreement, and determinants. *Hypertens Res* 2021; 44: 1617-24.
5. Stergiou GS, Ntineri A, Kollias A, Ohkubo T, Imai Y, Parati G. Blood pressure variability assessed by home measurements: a systematic review. *Hypertens Res* 2014; 37: 565-72.



Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2023

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

23ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 5-7 Οκτωβρίου 2023
Ξενοδοχείο «Μακεδονία Παλλιάς», Θεσσαλονίκη

✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

33η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης
25/02/2023, 18/03/2023, 06/05/2023, 30/09/2023, 11/11/2023, 09/12/2023

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

16ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 22-24 Σεπτεμβρίου 2023, Ξενοδοχείο "Spetses", Σπέτσες

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΟΛΟΚΛΗΡΩΘΗΚΑΝ

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

15ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 24-26 Μαρτίου 2023, Ξενοδοχείο "Grand Sarai", Ιωάννινα

✓ ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

7ο Σχολείο Υπέρτασης, 5-8 Απριλίου 2023, Γραφεία ΕΕΥ – Β. Σοφίας 111, Αθήνα

Πληροφορίες:

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