

# Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



## Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

JANUARY-APRIL 2025

Volume 34 | Number 1

Διακεκριμένοι  
επιστήμονες

10 Konstantinos Tsioufis

Επίκαιρο άρθρο

11 Innovative approaches for managing resistant hypertension in 2025  
Konstantinos Tsioufis

Ανασκοπήσεις

17 Η χλωροθαλιδόνη ως μια εναλλακτική επιλογή για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης σε ασθενείς με προχωρημένα χρόνια νεφρική νόσο  
Π.Ι. Γεωργιανός, Ι. Κοντογιώργος, Α. Καρλιγκιώτης, Ε.Ι. Γεωργιανού, Μ. Ποικιλίδου, Μ. Διβάνη, Β. Λιακόπουλος22 Διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με αμυλοείδωση  
Ν. Τσούτσουρα, Φ. Θεοδωρακάκου, Δ. Δραγώνας, Σ. Σπηλιοπούλου, Κ. Ριζογιάννης, Ί. Παπασωτηρίου, Ε. Καστρίτης, Ε. Μανιός30 Κύρια σημεία των κατευθυντήριων οδηγιών 2023 και 2024 για την αρτηριακή υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη  
Μ. Ποικιλίδου49 Συσχέτιση της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και της επίπτωσης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων: Συστηματική ανασκόπηση  
Ε. Στάμου, Κ. Παπαδομαρκάκη, Π. Ηλιάκης, Κ. Κυριακούλης, Γ. Γόμπος, Φ. Τατάκης, Σ. Δρογκάρης, Κ. Γρηγορίου, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης62 Οι μεταβολές των συνθηκών του περιβάλλοντος και η επίδρασή τους στην αρτηριακή πίεση  
Π. Ντινοπούλου, Η. Σανίδας, Μ. Βέλλιου, Α. Ζωγράφου, Δ. Παπαδόπουλος, Κ. Θωμόπουλος, Χ. ΓράσσοΠρωτότυπες  
εργασίες71 Συσχέτιση της βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης με τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο  
Σ. Σπηλιοπούλου, Κ. Μανουσόπουλος, Ν. Τσούτσουρα, Κ. Ριζογιάννης, Β. Μικρός, Α. Λιώνης, Ε. Μανιός80 Η σχετιζόμενη με την αρτηριακή υπέρταση νέτωση εξαρτάται ισχυρά από τη νυχτερινή αρτηριακή πίεση σε μια κοόρτη νεοδιαγνωσθέντων μη θεραπευόμενων υπέρτασικών ασθενών  
Α. Μαθλιώρα, Α. Λαζαρίδης, Α.Μ. Νάτση, Β. Παπαδόπουλος, Χ. Αντωνιάδου, Ε. Γαβριηλίδης, Κ. Μαστρογιάννης, Π. Σκένδρος, Β. Κώτσης, Ε. Γκαλιαγκούση

Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

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

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

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

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

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

τ. Πρόεδρος : Μ. Δούμας

**Γραφεία Περιοδικού**

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

**Ιδιοκτήτης – Εκδότης**

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

**Επιτροπή Σύνταξης**

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

**Σύμβουλος Σύνταξης**

Π. Ζεμπεκάκης

**Επίτιμοι Πρόεδροι**

Αχ. Τουρκαντώνης, Α. Λαζαρίδης

**Επιμελήτρια Σύνταξης (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 Αριστείας Υπέρτασης  
Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο  
Νίκαιας Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»  
Τηλ.: 6972 660275  
e-mail: rigaska@gmail.com

**Συνδρομή**

Δωρεάν τακτοποιημένα οικονομικώς μέλη ΕΕΥ

# ΟΔΗΓΙΕΣ προς τους συγγραφείς για το περιοδικό Αρτηριακή Υπέρταση



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

## ΤΥΠΟΙ ΑΡΘΡΩΝ

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

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

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

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

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

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

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

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

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

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

## ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

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

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

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

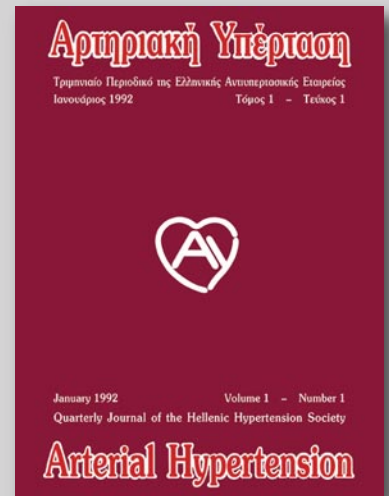
- ▶ Παρουσίαση ενός επιστήμονα του εξωτερικού με διεθνή αναγνώριση για τη συμβολή του στην έρευνα και την εκπαίδευση στην υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο από τον παραπάνω ειδικό σε σημαντικό θέμα που απασχολεί τον επιστημονικό κόσμο της υπέρτασης.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο ανασκόπησης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

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

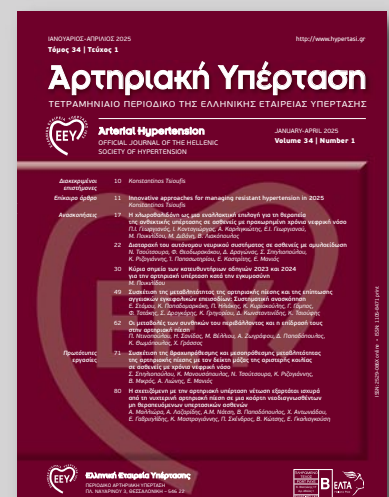
Ελπίζουμε το ανανεωμένο περιοδικό της εταιρείας μας να είναι ενδιαφέρον και χρήσιμο για τους Έλληνες γιατρούς και να συμβάλει στην καλύτερη ενημέρωσή τους και στην άμεση μεταφορά νεότερων δεδομένων για την υπέρταση και τις σχετιζόμενες με αυτή παθολογικές καταστάσεις στην καθημερινή κλινική πράξη.

Το Διοικητικό Συμβούλιο  
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

1992



2025





# Αρτηριακή Υπέρταση

Τόμος 34 • Τεύχος 1

## Περιεχόμενα

Διακεκριμένοι  
επιστήμονες

10 Konstantinos Tsioufis

Επίκαιρο άρθρο

11 Innovative approaches for managing resistant hypertension in 2025  
Konstantinos Tsioufis

Ανασκοπήσεις

17 Η χλωροθαλιδόνη ως μια εναλλακτική επιλογή για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης σε ασθενείς με προχωρημένα χρόνια νεφρική νόσο  
Π.Ι. Γεωργιανός, Ι. Κοντογιώργος, Α. Καρλιγκιώτης, Ε.Ι. Γεωργιανού, Μ. Ποικιλίδου, Μ. Διβάνη, Β. Λιακόπουλος

22 Διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με αμυλοείδωση  
Ν. Τσούτσουρα, Φ. Θεοδωρακάκου, Δ. Δραγώνας, Σ. Σπηλιοπούλου, Κ. Ριζογιάννης, Ί. Παπασωτηρίου, Ε. Καστρίτης, Ε. Μανιός

30 Κύρια σημεία των κατευθυντήριων οδηγιών 2023 και 2024 για την αρτηριακή υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη  
Μ. Ποικιλίδου

49 Συσχέτιση της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και της επίπτωσης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων: συστηματική ανασκόπηση  
Ε. Στάμου, Κ. Παπαδομαρκάκη, Π. Ηλιάκης, Κ. Κυριακούλης, Γ. Γόμπος, Φ. Τατάκης, Σ. Δρογκάρης, Κ. Γρηγορίου, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης

62 Οι μεταβολές των συνθηκών του περιβάλλοντος και η επίδρασή τους στην αρτηριακή πίεση  
Π. Ντινοπούλου, Η. Σανίδας, Μ. Βέλλη, Α. Ζωγράφου, Δ. Παπαδόπουλος, Κ. Θωμόπουλος, Χ. Γράσσο

Πρωτότυπες  
εργασίες

71 Συσχέτιση της βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης με τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο  
Σ. Σπηλιοπούλου, Κ. Μανουσόπουλος, Ν. Τσούτσουρα, Κ. Ριζογιάννης, Β. Μικρός, Α. Λιώνης, Ε. Μανιός

80 Η σχετιζόμενη με την αρτηριακή υπέρταση νέτωση εξαρτάται ισχυρά από τη νυχτερινή αρτηριακή πίεση σε μια κοόρτη νεοδιαγνωσθέντων μη θεραπευόμενων υπέρτασικών ασθενών  
Α. Μαλλιώρα, Α. Λαζαρίδης, Α.Μ. Νάτση, Β. Παπαδόπουλος, Χ. Αντωνιάδου, Ε. Γαβριηλίδης, Κ. Μαστρογιάννης, Π. Σκένδρος, Β. Κώτσης, Ε. Γκαλιαγκούση



# Arterial Hypertension

Volume 34 • Number 1

## Contents

- Distinguished scientists* 10 *Konstantinos Tsioufis*
- Hot topics* 11 **Innovative approaches for managing resistant hypertension in 2025**  
*Konstantinos Tsioufis*
- Practice reviews* 17 **Chlorthalidone as an alternative option for the treatment of resistant hypertension in patients with advanced chronic kidney disease**  
*Π.Ι. Georgianos, Ι. Kontogiorgos, Α. Karligkiotis, Ε.Ι. Georgiou, Μ. Pikilidou, Μ. Divani, V. Liakopoulos*
- 22 **Autonomic dysfunction in amyloidosis**  
*N. Tsoutsoura, F. Theodorakakou, D. Dragonas, S. Spiliopoulou, K. Rizogiannis, Ι. Papatotiriou, Ε. Kastritis, Ε. Manios*
- 30 **Highlights of the 2023 and 2024 guidelines for arterial hypertension in pregnancy**  
*Μ. Pikilidou*
- 49 **Association of blood pressure variability with the incidence of stroke: A systematic review**  
*Ε. Stamou, Κ. Papadomarkaki, Ρ. Hliakis, Κ. Kyriakoulis, G. Gompos, F. Tatakis, S. Drogaris, Κ. Grigoriou, D. Konstantinidis, Κ. Tsioufis*
- 62 **Environmental degradation, a modern risk factor of hypertension**  
*Ρ. Ntinopoulou, Ε. Sanidas, Μ. Velliou, Α. Zografou, D. Papadopoulos, C. Thomopoulos, C. Grassos*
- Original articles* 71 **Association of home and ambulatory blood pressure variability with left ventricular mass index in chronic kidney disease patients**  
*S. Spiliopoulou, Κ. Manousopoulos, Ν. Tsoutsoura, Κ. Rizogiannis, V. Mikros, Α. Lionis, Ε. Manios*
- 80 **Hypertension related netosis is strongly dependent on nighttime blood pressure in a cohort of newly diagnosed, treatment naïve hypertensive patients**  
*Α. Malliora, Α. Lazaridis, Α.Μ. Natsi, V. Papadopoulos, C. Antoniadou, Ε. Gavriilidis, Κ. Mastrogiannis, Ρ. Skendros, V. Kotsis, Ε. Gkaliagkousi*



## **Konstantinos Tsioufis**

MD, PhD, FESC, FACC

Professor of Cardiology, National and Kapodistrian University, Athens, Greece

Konstantinos Tsioufis is Professor of Cardiology and Director of the First Department of Cardiology, National and Kapodistrian University of Athens, Hippokratation Hospital, Athens, Greece. Professor Tsioufis works as an interventional cardiologist and hypertension specialist with >1.000 publications in peer-reviewed journals, H-index >86, and >80.000 citations. Professor Tsioufis was a post-doctoral fellow at the Veterans Affairs Medical Centre, Georgetown University Washington DC, US. His research focuses on the hypertensive, cardiorenal, and atherosclerotic cardiovascular disease and interventional cardiology. He has been involved as primary investigator in major clinical trials regarding novel inter-


ventional therapies for hypertension and particularly renal denervation. He is a fellow of the European Society of Cardiology (FESC), a fellow of the American College of Cardiology (FACC) and has been a member of the Task Force for the 2018 ESC/ESH hypertension guidelines, 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention and 2023 ESH hypertension guidelines. He has served as President of the European Society of Hypertension (2017-19) and President of the Hellenic Society of Cardiology (2016-18). Currently, he is Vice Dean of the Athens School of Medicine and President of the Hellenic Society of Hypertension.

# Innovative approaches for managing resistant hypertension in 2025

Konstantinos Tsioufis<sup>1</sup>

## ABSTRACT

The prevalence of true resistant hypertension (RHTN) is about 5% of the total hypertensive population and a careful diagnostic approach emphasizing detailed history and clinical assessment represents the cornerstone for the proper evaluation of individuals with RHTN. For the treatment measures, the three pillars for the management of hypertension should be considered: (i) the endorsement of appropriate lifestyle measures, (ii) the rationalization, simplification and/or up-titration of prescribed pharmacological therapy, and (iii) the consideration of interventional neuromodulation therapeutic choices; namely the implementation of sympathetic renal denervation that has established beneficial impact, proven safety profile, and has been officially introduced and upgraded in recent European Hypertension Guidelines. In the era of new emerging and promising pharmacological choices and implementation of neuromodulation interventional therapies, the fight against RHTN and towards adequate BP control will be significantly reinforced.

 Key-words: difficult-to-control hypertension, novel pharmacological therapies, renal denervation, resistant hypertension, sympathetic neuromodulation

## INTRODUCTION

According to the most recent 2023 European Society of Hypertension (ESH) guidelines for the management of arterial hypertension, the definition criteria for true resistant hypertension (RHTN) are summarized below [1]:

- Office systolic blood pressure (BP)  $\geq 140$  mmHg or office diastolic BP  $\geq 90$  mmHg
- Maximum recommended and tolerated dosages of a three-drug combination including a RAAS blocker, a CCB, and a diuretic
- Uncontrolled out-of-office BP
- Exclusion of secondary and pseudo-resistant hypertension cases (e.g., due to poor medication adherence)

Interestingly, since RHTN regards treated hypertensives, it has been argued that the target BP values for the definition of RHTN should correspond to treatment targets (i.e., office BP  $< 130/80$  mmHg) and not to hypertension diagnosis thresholds (i.e., office BP  $< 140/90$  mmHg)<sup>1</sup>.

## PATHOPHYSIOLOGY

The pathophysiology of true RHTN involves multiple neurohumoral mechanisms and a complex interplay between them including increased levels of vasoregulatory hormones such as aldosterone, endothelin-1 and vasopressin and increased sympathetic activity<sup>1</sup>. These factors contribute to sodium and fluid retention, further activation of the sympathetic nervous and renin-angiotensin-aldosterone systems, increase in peripheral vascular resistance and arterial stiffness leading to impaired vascular function<sup>1</sup>. These mechanisms lead to hypertension mediated target organ and cardiorenal damage<sup>1,2</sup>. In this respect, individuals with RHTN are at higher CVD risk and present higher rates of adverse cardiovascular outcomes<sup>2</sup> (Figure 1).

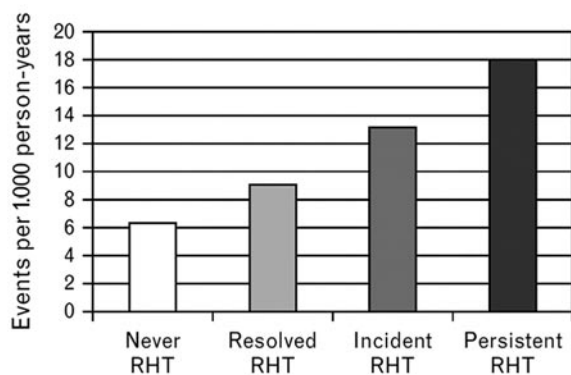
## EPIDEMIOLOGY

The prevalence of apparent and true RHTN is difficult to be precisely determined since it is influenced

<sup>1</sup>First Department of Cardiology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Hippokraton General Hospital, Athens, Greece

✉ **Correspondence:** Konstantinos Tsioufis, Professor of Cardiology, MD, PhD, FESC, FACC • 114, Vas. Sofias Ave • 11527 Athens, Greece • Tel: +30 2132088099 • E-mail: ktsioufis@gmail.com



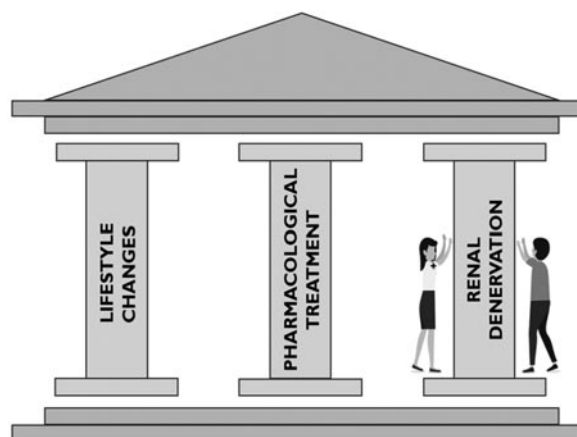


**Figure 1.** Incidence rates of cardiovascular events among individuals with RHTN. Reproduced from reference [2].

by a number of factors<sup>1</sup>. Firstly, the clinical setting, with RHTN prevalence being significantly different in general population, in high CVD risk populations [e.g., chronic kidney disease (CKD)], in populations assessed in specialized and dedicated hypertension centers, or in populations participating in clinical trials<sup>1</sup>. Additionally, pseudo-resistant causes are not homogeneously considered in various studies and registries. Lastly, the use of treatment targets vs hypertension diagnosis thresholds for the definition of RHTN in some studies represents another source of heterogeneity<sup>1</sup>. The prevalence of RHTN becomes obviously higher when treatment targets (office BP <130/80 instead of 140/90 mmHg) are used, and lower when individuals with normal out-of-office BP are excluded<sup>1</sup>. Taking the above into consideration, a reasonable estimate of apparent and true RHTN is up to 10%-20% and 5% of the overall hypertensive population, respectively<sup>1</sup>. Risk factors for RHTN are demographic characteristics and clinical factors such as obesity, excessive alcohol consumption, increased sodium intake, older age, male sex, Black-African origin, low income, mental health conditions (e.g., depression), high BP values at diagnosis, high CVD risk or established CVD<sup>1</sup>.

## MANAGEMENT

The three pillars for the management of hypertension are shown in Figure 2. The initial step is the endorsement of appropriate lifestyle measures including dietary interventions, weight loss, salt restriction, smoking cessation, reduction of alcohol intake, and implementation of regular physical activity<sup>1,3</sup>. Accordingly, pharmacological measures include rationalization and simplification of current treatment and/or addition of antihypertensive regimens. Finally, device-based neuromodulation treat-



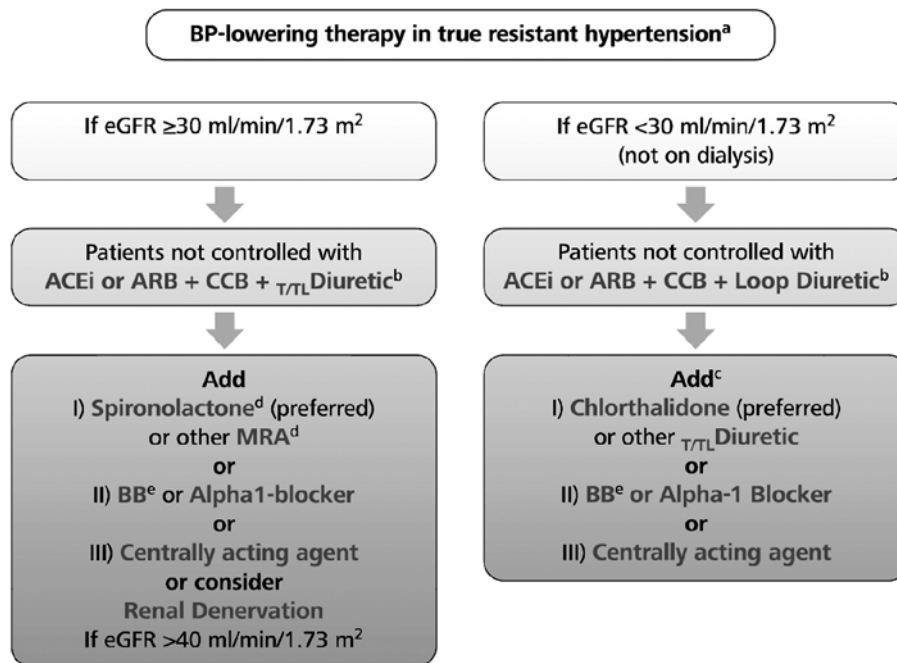
**Figure 2.** The three pillars for the management of hypertension. The important role of a shared decision-making process between the patient and the treating physician is highlighted for renal denervation.

ment with sympathetic renal denervation (RDN) has been officially introduced and upgraded in recent guidelines and is another arrow to our quiver for the management of hypertension<sup>1,4</sup>.

## Pharmacological treatment

Before considering the fourth antihypertensive drug, re-evaluation of the prescribed therapy should be performed<sup>1</sup>. Replacing current drugs with a simpler treatment plan to improve adherence is feasible using tailored drug options preferably in the form of single pill combinations where possible<sup>1</sup>. If the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is  $\geq 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, then intensification of thiazide diuretic therapy may be effective, e.g., switch to a more potent agent such as chlorthalidone<sup>1</sup>. If eGFR is <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, switch to a more proper diuretic may be necessary, e.g., to a loop instead of a thiazide diuretic<sup>1</sup>.

According to the most recent ESH guidelines, if BP remains uncontrolled despite the intake of appropriate dosages of three antihypertensive regimens, then addition of a fourth drug or interventional neuromodulation through RDN should be considered after thorough discussion with the patient in the context of a shared decision-making process (Figure 3). In case that additional pharmacotherapy is selected, the fourth drug can be any regimen. Evidence from the PATHWAY-2 study indicated that spironolactone, a mineralocorticoid receptor antagonist (MRA), may be the most appropriate next step<sup>5</sup>, considering the eGFR and potassium levels<sup>1</sup>. A point of novelty compared to



**Figure 3.** Approach to treatment after confirmation of true resistant hypertension. Therapeutic choices include addition of a pharmacological regimen or interventional neuromodulation through renal denervation after discussion with the patient on an individualized basis. Reproduced from reference [1].

previous guidelines is the recommendation for addition of chlorthalidone on top of loop diuretics in patients with  $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  based on the findings of the CLICK study including patients with CKD and uncontrolled hypertension<sup>6</sup>. Spironolactone may not be well tolerated by all patients due to its antiandrogenic adverse effects and eplerenone, another MRA with less interference with progesterone or androgen receptors, although less potent, can be alternatively used. When MRAs are contraindicated or not tolerated, other drug choices are alpha-1 blockers (e.g., doxazosin), beta-blockers (e.g., bisoprolol) and centrally acting agents (e.g., clonidine)<sup>1,5,7</sup>. Other drug classes such as non-steroidal MRAs (e.g., finerenone), sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors, and sacubitril/valsartan are not specifically indicated for hypertension; however, may exhibit mild BP lowering effects and may be useful in patients with specific indications<sup>1</sup>.

After years of experience with traditional antihypertensive medications, we are glad to live in the era of emerging new pharmacological options. These novel drugs may completely change and update the management plan of hypertension and will probably play a significant role especially in the RHTN management approach.

The dual endothelin receptor antagonist apocritentan has been shown to offer BP lowering effects in individuals with RHTN and its wide use is awaited in the future<sup>1,8</sup>. This agent targets the endothelin pathway, a pathway known to be implicated in the pathogenesis of hypertension, which has not been therapeutically targeted until now<sup>9,10</sup>. This pathway is activated especially in individuals with RHTN and consists of a vasoconstriction peptide, endothelin-1 (ET-1), and two endothelin receptors (ETAR and ETBR). Non-selective blockade of these receptors has been found to offer significant antihypertensive benefits mainly through vascular smooth cell relaxation and subsequent vasodilation<sup>9,10</sup>. Apocritentan has been studied in the PRECISION phase 3 trial including 730 individuals with RHTN and has demonstrated a significant and sustained antihypertensive effect (follow-up up to 48 weeks) of about 5 mmHg (placebo corrected) assessed with both office and ambulatory BP measurements<sup>8</sup>. Apocritentan was overall well tolerated, presenting an expected dose-dependent mild-to-moderate oedema and fluid retention, highlighting the need for careful use in high-risk patients including those with diabetes, CKD, and heart failure.

The selective aldosterone synthase inhibitor baxdrostat has also been shown to effectively lower BP

in individuals with RHTN and further phase 3 data are soon awaited<sup>1,11</sup>. Therapies targeting the RAAS have played a crucial role for the management of hypertension and as discussed above, the most efficient fourth drug for individuals with RHTN is a MRA directly targeting and inhibiting the effects of aldosterone<sup>1</sup>. In this line, an alternative approach targeting a higher level of the cascade and aiming a more intense aldosterone inhibition would be reasonable<sup>11</sup>. Baxdrostat is a highly potent and selective aldosterone synthase inhibitor; thus, reduces the production of aldosterone resulting in decrease of plasma aldosterone and inhibition of sodium and water reabsorption<sup>11</sup>. Baxdrostat has been studied mainly in the context of phase 1 and 2 trials including RHTN patients<sup>11</sup>. Phase 1 trials confirmed the selectivity of baxdrostat that did not affect cortisol levels; while the first phase 2 trial conducted to assess its dose-dependent antihypertensive effects was early terminated due to significant BP lowering in the active drug arm (placebo corrected decrease of about 10 mmHg)<sup>11</sup>.

Zilbesiran represents another approach to RAAS inhibition and introduces a novel group of subcutaneously administered pharmacological regimens in the field of hypertension<sup>12,13</sup>. Zilbesiran is a small interfering RNA (siRNA) therapeutic agent that binds with high affinity to receptors found in hepatic cells causing significant reduction in hepatic angiotensinogen mRNA, and further inhibition in the production of angiotensinogen<sup>12,13</sup>. Angiotensinogen is the predominant precursor for angiotensin peptides and in this context plays a key role in the regulation of BP levels<sup>12,13</sup>. Zilbesiran has been evaluated in one phase 1<sup>12</sup> and one phase 2 trial<sup>13</sup>, both conducted in hypertensive individuals in general and not exclusively in patients with RHTN. In the first trial, 107 patients were included and a dose-dependent reduction in serum angiotensinogen and ambulatory BP was observed with a single zilbesiran injection during a follow-up period of up to 24 weeks<sup>12</sup>. In the phase 2 trial, data from 377 patients were analyzed and indicated a significant BP lowering effect (placebo corrected decrease of about 15 mmHg) with different doses at various injection intervals<sup>13</sup>.

Other novel drug agents, treatment targets and approaches including gut microbiota interventions, or even vaccines are under intense research<sup>9,10</sup>. Fascinating advancements regarding the pharmacological treatment of hypertension in general and especially RHTN are awaited in the future.

## Renal denervation

Device-based hypertension therapy targeting the autonomic nervous system has been an interesting field of research<sup>14</sup>. In both animal preclinical models and human studies overactivation of the sympathetic nervous system (SNS), including the renal sympathetic nerves (both the afferent and the efferent component), has been shown to play a key role in BP modulation, hypertension, and hypertension-mediated organ damage<sup>15</sup>. Accumulating evidence regarding the efficacy and safety of RDN has been translated to formal recommendations in recent guidelines supporting the use of RDN in selected cases; thus, rendering RDN the third pillar for the management of hypertension<sup>1,4</sup> (Figure 2). Various technologies have been investigated and developed for the denervation of renal arteries, with the most significant being the: (i) radiofrequency (RF), (ii) ultrasound (US), and (iii) chemical alcohol-mediated approaches (Figure 4).

The “Second-generation randomized sham-controlled trials” used updated catheter technologies and recruited either treatment naïve or treated participants (including RHTN), demonstrating significant BP reductions with RDN<sup>16</sup>. Outcome trials for RDN are not expected in the near future; however, using BP reduction as a surrogate marker for CVD events reduction is not an unusual or unrealistic approach<sup>17</sup>. Furthermore, RDN has been shown to be associated with regression of left ventricular mass index providing additional information regarding its clinical efficacy<sup>18</sup>. Notably, RDN is a method with proven safety in terms of renal function deterioration and development of new renal artery stenosis<sup>1,16</sup>.

Efficacy and safety of RDN especially in individuals with RHTN have been shown for extended follow-up periods of up to 10 years<sup>19</sup>, with the respective long-term Greek results being currently under preparation. Except for the established efficacy and safety, RDN is accompanied by significant advantages including the “always-on” phenomenon, the relatively simple interventional procedure, and the potential beneficial pleiotropic effects in different clinical entities and comorbidities (e.g., atrial fibrillation and obstructive sleep apnea)<sup>16</sup>.

The implementation of RDN has been upgraded in the 2023 ESH hypertension guidelines and is recommended as a treatment option in individuals with uncontrolled BP despite pharmacological treatment, especially in patients with true RHTN, and

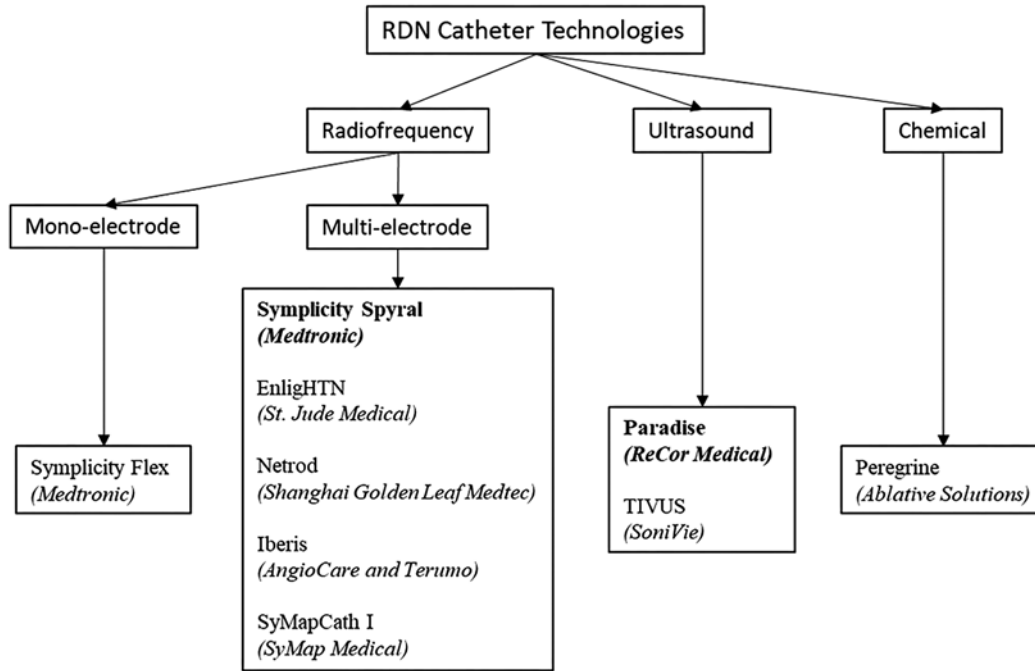


Figure 4. Renal denervation catheter systems. In bold the FDA approved systems.

2023 European Society of Hypertension Guidelines

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

2024 European Society of Cardiology Guidelines

| Recommendations  | Class <sup>a</sup> | Level <sup>b</sup> |
|--|--------------------|--------------------|
| To reduce BP, and if performed at a medium-to-high volume centre, catheter-based renal denervation may be considered for resistant hypertension patients who have BP that is uncontrolled despite a three BP-lowering drug combination (including a thiazide or thiazide-like diuretic), and who express a preference to undergo renal denervation after a shared risk-benefit discussion and multidisciplinary assessment. <sup>564,566-568,586-590</sup> | IIb                | B                  |
| To reduce BP, and if performed at a medium-to-high volume centre, catheter-based renal denervation may be considered for patients with both increased CVD risk and uncontrolled hypertension on fewer than three drugs, if they express a preference to undergo renal denervation after a shared risk-benefit discussion and multidisciplinary assessment. <sup>564,566-568,586-590</sup>  | IIb                | A                  |

Figure 5. Recommendations of recent guidelines regarding the implementation of renal denervation for the management of hypertension. Reproduced from references [1,4].

eGFR >40 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (Figure 5)<sup>1</sup>. Lower eGFR values represented an exclusion criterion from major RDN trials; however, initial observational data are in favor of potentially significant benefit in CKD patients, which remains to be investigated and validated by future research. Similarly, the recent 2024 European Society of Cardiology (ESC) guidelines have also introduced RDN for patients with RHTN but also for those at high CVD risk and uncontrolled hypertension on fewer than three drugs (Figure 5).

All guidelines highlight the need for RDN to be performed in experienced specialized centers and in the context of a shared decision-making process after objective and complete patient's information<sup>1,4,16</sup>.

**CONCLUSION**

True RHTN is a condition encountered in up to 5% of the total hypertensive population and represents hypertension cases with complex background pathophysiological mechanisms, demanding meticulous

assessment by hypertension experts. In the light of new promising pharmacological options and interventional neuromodulation therapies with established clinical value, we hope and expect that in the future the term RHTN will be abandoned and for the remaining very few cases the term “difficult-to-control hypertension” will be more appropriate.

## REFERENCES

- Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41: 1874-2071.
- Tsioufis C, Kasiakogias A, Kordalis A, et al. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *J Hypertens* 2014; 32: 415-22.
- Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur J Intern Med* 2024; 126: 1-15.
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal* 2024; 45: 3912-4018.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059-68.
- Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 385: 2507-19.
- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension* 2018; 71: 681-90.
- Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist aprocintan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 400: 1927-37.
- Azzam O, Nejad SH, Carnagarin R, et al. Taming resistant hypertension: The promise of novel pharmacologic approaches and renal denervation. *Br J Pharmacol* 2024; 181: 319-39.
- Popa IP, Clim A, Pinzariu AC, et al. Arterial Hypertension: Novel Pharmacological Targets and Future Perspectives. *J Clin Med* 2024; 13.
- Dogra S, Shah S, Gitzel L, et al. Baxdrostat: A Novel Aldosterone Synthase Inhibitor for Treatment Resistant Hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48: 101918.
- Desai AS, Webb DJ, Taubel J, et al. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. *N Engl J Med* 2023; 389: 228-38.
- Bakris GL, Saxena M, Gupta A, et al. RNA Interference With Zilebesiran for Mild to Moderate Hypertension: The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024; 331: 740-9.
- Mahfoud F, Schlaich MP, Lobo MD. Device Therapy of Hypertension. *Circ Res* 2021; 128: 1080-99.
- Papademetriou V, Dumas M, Tsioufis C, Raman VK. Renal Denervation: A Historical Perspective. In: Tsioufis C, Schmieder RE, Mancia G, eds. *Interventional Therapies for Secondary and Essential Hypertension*. Cham: Springer International Publishing; 2016. pp. 201-13.
- Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2023; 44: 1313-30.
- Lauder L, Kandzari DE, Luscher TF, Mahfoud F. Renal denervation in the management of hypertension. *Euro-Intervention* 2024; 20: e467-e478.
- Kordalis A, Tsiachris D, Pietri P, Tsioufis C, Stefanadis C. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2018; 36: 1614-21.
- Sesa-Ashton G, Nolde JM, Munte I, et al. Catheter-Based Renal Denervation: 9-Year Follow-Up Data on Safety and Blood Pressure Reduction in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension* 2023; 80: 811-9.

# Η χλωροθαλιδόνη ως μια εναλλακτική επιλογή για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης σε ασθενείς με προ- χωρημένη χρόνια νεφρική νόσο

**Π.Ι. Γεωργιανός<sup>1</sup>  
Ι. Κοντογιώργος<sup>1</sup>  
Α. Καρθλιγκιώτης<sup>1</sup>  
Ε.Ι. Γεωργιανού<sup>1</sup>**

**Μ. Ποικιλίδου<sup>1</sup>  
Μ. Διβάνη<sup>2</sup>  
Β. Λιακόπουλος<sup>1</sup>**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανθεκτική υπέρταση έχει έναν επιπολασμό 2 με 3 φορές υψηλότερο στην προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για τη βελτίωση του ελέγχου της υπέρτασης στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ είναι λίγες. Μια σημαντική προσθήκη στη θεραπευτική μας φαρμάκωτα είναι η χρήση του thiazide-like διουρητικού χλωροθαλιδόνη, η οποία προτείνεται πλέον από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης του 2023 ως η προτιμυτέα επιλογή για την ανθεκτική υπέρταση σε ασθενείς με επίπεδα eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Η αποτελεσματικότητα αυτού του παράγοντα υποστηρίζεται από τη μελέτη CLICK, στην οποία 160 ασθενείς με σταδίου 4 ΧΝΝ και μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με χλωροθαλιδόνη ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η χλωροθαλιδόνη προκάλεσε μείωση της 24ωρης περιπατητικής συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 10,5 mmHg. Αυτό το αντιυπερτασικό όφελος συνοδεύθηκε και από σημαντική βελτίωση της αλβουμινουρίας. Ωστόσο, η χρήση της χλωροθαλιδόνης απαιτεί στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, των ηλεκτρολυτών και της νεφρικής λειτουργίας, διότι μια σειρά από ανεπιθύμητες παρενέργειες παρατηρήθηκε συχνότερα στην ομάδα της χλωροθαλιδόνης έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Σε αυτό το άρθρο, αξιολογούμε τη θέση της χλωροθαλιδόνης ως μιας εναλλακτικής επιλογής για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ.

**Λέξεις-κλειδιά:** ανθεκτική υπέρταση, αρτηριακή πίεση, χλωροθαλιδόνη, χρόνια νεφρική νόσος

## ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

Η ανθεκτική υπέρταση ορίζεται ως η αποτυχία ικανοποιητικής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), παρά τη βέλτιστη θεραπεία με μέγιστες ή μέγιστες ανεκτές δόσεις 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων από διαφορετικές κατηγορίες, συμπεριλαμβανομένου

ενός διουρητικού<sup>1</sup>. Οι ασθενείς με ελεγχόμενη ΑΠ υπό θεραπεία με ≥4 αντιυπερτασικά φάρμακα επίσης πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της ανθεκτικής υπέρτασης<sup>1</sup>.

Αυτή η κλινική κατάσταση δεν είναι σπάνια στον γενικό πληθυσμό των υπερτασικών ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία<sup>2</sup>. Σε μία μεταανάλυση 91

<sup>1</sup> Β' Νεφρολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γ.Ν. Λάρισας, Λάρισα

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

μελετών με δεδομένα από ένα σύνολο 3,2 εκατομμυρίων ασθενών, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης εκτιμήθηκε ότι φθάνει στον γενικό πληθυσμό το 14,7% [95% confidence interval (CI): 13,1%-16,3%]<sup>3</sup>. Σε αντίθεση, στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN), η συχνότητα της ανθεκτικής υπέρτασης είναι 2 με 3 φορές υψηλότερη. Για παράδειγμα, δεδομένα από τη μελέτη CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) για 3.367 ασθενείς με XNN σταδίου 2-4 υπό αντιυπερτασική θεραπεία έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης ήταν 40,4%<sup>4</sup>. Προοπτικές μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι σε σύγκριση με αυτούς που δεν έχουν ανθεκτική υπέρταση, οι ασθενείς με XNN και ανθεκτική υπέρταση έχουν 38% υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα, 28% υψηλότερο κίνδυνο για πιο γρήγορη εξέλιξη της νεφρικής βλάβης και 24% αυξημένο κίνδυνο για θνητότητα από κάθε αιτία<sup>4</sup>. Παρότι η ανθεκτική υπέρταση είναι πολύ συχνή και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για δυσμενείς κλινικές εκβάσεις, λίγες θεραπευτικές επιλογές είναι σήμερα διαθέσιμες στη φαρμάκω μας για να επιτύχουμε πιο ικανοποιητικό έλεγχο της ΑΠ, ιδίως στους ασθενείς με πιο προχωρημένη XNN<sup>1,2</sup>.

Σε αυτό το άρθρο, αξιολογούμε τον ρόλο της χλωροθαλιδόνης, ενός thiazide-like διουρητικού, ως μιας εναλλακτικής θεραπευτικής επιλογής για την ανθεκτική υπέρταση σε ασθενείς με προχωρημένη (σταδίου 4) XNN.

### Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΣΠΕΙΡΟΝΟΛΑΚΤΟΝΗΣ ΚΑΙ ΤΟ ΕΜΠΟΔΙΟ ΤΗΣ ΥΠΕΡΚΑΛΙΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΧΝΝ

Ο στεροειδικός αποκλειστής του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών (MRA) σπείρονολακτόνη συστήνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες ως η προτιμητέα θεραπεία τέταρτης γραμμής στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση<sup>5</sup>. Παλαιότερες παρεμβατικές μελέτες πρότειναν ότι η προσθήκη σπείρονολακτόνης στην υποκείμενη αντιυπερτασική θεραπεία συνοδεύεται από μια κλινικά σημαντική μείωση των επιπέδων της ΑΠ στο ιατρείο σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση<sup>6</sup>. Αυτή η ισχυρή αντιυπερτασική επίδραση της σπείρονολακτόνης τεκμηριώθηκε στη μελέτη PATHWAY-2 (Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension)<sup>7</sup>. Σε αυτήν τη μελέτη, η μέση μείωση της συστολικής ΑΠ στο σπίτι που προκλήθηκε από

τη σπείρονολακτόνη σε 12 εβδομάδες θεραπείας υπερέιχε έναντι του εικονικού φαρμάκου και υπερέιχε επίσης έναντι της ενεργού θεραπείας είτε με βισοπρολόλη είτε με δοξαζοσίνη<sup>7</sup>. Καθώς η μελέτη PATHWAY-2 περιέλαβε κατά βάση υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική ή καλά διατηρημένη νεφρική λειτουργία, οι αυξήσεις στα επίπεδα του καλίου στον ορό με τη χορήγηση σπείρονολακτόνης δεν ήταν μια συχνή ανεπιθύμητη παρενέργεια κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης<sup>7</sup>. Ωστόσο, ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας προοδευτικά αυξάνεται, όσο τα επίπεδα του eGFR (estimated glomerular filtration rate) μειώνονται<sup>8,9</sup>. Λαμβάνοντας υπόψη τον σχετιζόμενο κίνδυνο υπερκαλιαιμίας<sup>8,9</sup>, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH (European Society of Hypertension) του 2018<sup>5</sup>, αλλά και οι αναθεωρημένες οδηγίες του 2023<sup>10</sup>, απαγορεύουν τη χρήση σπείρονολακτόνης για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης όταν τα επίπεδα του eGFR είναι <45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> και εάν τα επίπεδα καλίου στον ορό είναι >4,5 mEq/L.

Στη μελέτη AMBER (Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease)<sup>11</sup>, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η πατιρομέρη, ένα πολυμερές που δεσμεύει το κάλιο στο έντερο, μείωσε τον κίνδυνο της υπερκαλιαιμίας και επέτρεψε σε ένα 20% επιπλέον ασθενών με προχωρημένη XNN (eGFR 25-45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) και μη ελεγχόμενη ανθεκτική υπέρταση να παραμείνει σε θεραπεία με σπείρονολακτόνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρά την ταυτόχρονη χορήγηση πατιρομέρης, περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που έλαβε θεραπεία με σπείρονολακτόνη ανέπτυξαν υπερκαλιαιμία (επίπεδα καλίου στον ορό  $\geq 5,5$  mEq/L) μέσα σε 12 εβδομάδες παρακολούθησης<sup>11</sup>. Στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, υπερκαλιαιμία ανέπτυξαν τρεις στους πέντε ασθενείς μετά την προσθήκη της σπείρονολακτόνης<sup>11</sup>. Νεότερα φάρμακα, όπως ο μη-στεροειδικός MRA ocedurenone, βρίσκονται αυτή τη στιγμή σε φάση ανάπτυξης για την πιο αποτελεσματική θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με προχωρημένη XNN, προσφέροντας πιθανώς και ένα πιο ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων παρενεργειών για ασφαλή θεραπεία<sup>12</sup>. Ωστόσο, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του μη στεροειδικού MRA ocedurenone πρέπει να τεκμηριωθεί σε μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες αναμένεται να ολοκληρωθούν στο προσεχές χρονικό διάστημα.

## ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΧΛΩΡΟΘΑΛΙΔΟΝΗΣ – Η ΜΕΛΕΤΗ CLICK

Η πλειονότητα των κατευθυντήριων οδηγιών που έχουν δημοσιευθεί τις τελευταίες 2 δεκαετίες παρέχει τη σύσταση ότι, όταν τα επίπεδα του eGFR πέφτουν κάτω από το όριο των 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, η διουρητική θεραπεία θα πρέπει κατάλληλα να προσαρμόζεται<sup>5,13,14</sup>. Υπήρχε για πολλά χρόνια μια εγκατεστημένη πεποίθηση ότι η υδροχλωροθειαζιδή παύει να είναι ισχυρή εάν τα επίπεδα του eGFR είναι <45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ενώ η χλωροθαλιδόνη διατηρεί τη δράση της έως το όριο των 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Σε αυτή τη βάση, υπήρχε η σύσταση ότι τα θειαζιδικά διουρητικά θα πρέπει να αντικαθίστανται από ένα πιο ισχυρό διουρητικό της αγκύλης στους ασθενείς με σταδίου 4 XNN<sup>5,13,14</sup>. Αυτό το “status quo” αναθεωρήθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESH του 2023<sup>10</sup>, στις οποίες η χλωροθαλιδόνη πλέον συστήνεται ως η προτιμητέα θεραπεία τέταρτης γραμμής για ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και επίπεδα eGFR που κυμαίνονται από 30 έως 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Αυτή η σύσταση έχει βασιστεί σε ισχυρά δεδομένα που προέρχονται από μια πρόσφατα δημοσιευμένη κλινική δοκιμή, τη μελέτη CLICK (Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease)<sup>15,16</sup>.

Η μελέτη CLICK τυχαιοποίησε 160 ασθενείς με σταδίου 4 XNN (eGFR <30 αλλά και >15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) και μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε με τη reference-standard μέθοδο της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, ώστε να λάβουν διπλή-τυφλή θεραπεία με χλωροθαλιδόνη ή εικονικό φάρμακο (Πίνακας 1)<sup>16</sup>. Η χλωροθαλιδόνη χορηγήθηκε σε

αρχική δόση 12,5 mg μία φορά ημερησίως, με μια προοδευτική εντατικοποίηση της θεραπείας σε διάστημα 4 εβδομάδων έως τη μέγιστη δόση των 50 mg μία φορά ημερησίως. Σε 12 εβδομάδες παρακολούθησης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η χλωροθαλιδόνη προκάλεσε μείωση κατά -10,5 mmHg στην 24ωρη περιπατητική συστολική ΑΠ (95% CI: -14,6 έως -6,4 mmHg)<sup>16</sup>. Η αντίστοιχη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων της χλωροθαλιδόνης και του εικονικού φαρμάκου στη μεταβολή από το baseline της 24ωρης περιπατητικής διαστολικής ΑΠ ήταν -3,9 mmHg (95% CI: -6,3 έως -1,5 mmHg). Στους ασθενείς που έλαβαν χλωροθαλιδόνη, μέσα στις 4 πρώτες εβδομάδες θεραπείας, σημαντικές μειώσεις παρατηρήθηκαν στο σωματικό βάρος, στη σύσταση του σώματος σε ύδωρ και στα επίπεδα του NT-pro-BNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide). Παράλληλα, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της ρενίνης και της αλδοστερόνης πλάσματος, ευρήματα που συνολικά υποστηρίζουν την άποψη ότι η μείωση του δραστικού αρτηριακού όγκου ήταν πιθανώς ο κύριος μηχανισμός που μεσολάβησε την ισχυρή αντιυπερτασική δράση της χλωροθαλιδόνης<sup>16</sup>. Επιπλέον, η μείωση της περιπατητικής ΑΠ συνοδεύτηκε από μια παράλληλη βελτίωση της αλβουμινουρίας, προκαταρκτικά στοιχεία που υποστηρίζουν πιθανή καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική επίδραση της χλωροθαλιδόνης σε ασθενείς με υπέρταση και προχωρημένη XNN. Μεταξύ του baseline και των 12 εβδομάδων παρακολούθησης, ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων μειώθηκε κατά 50% στους ασθενείς που έλαβαν χλωροθαλιδόνη έναντι των ασθενών

**Πίνακας 1.** Ο σχεδιασμός και τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης CLICK<sup>15,16</sup>.

|  |  |
|--|--|
| Σχεδιασμός   | Διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή   |
| Χαρακτηριστικά των ασθενών                           | Στάδιο 4 XNN και μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση  |
| N  | 160  |
| Μέσα επίπεδα eGFR στην έναρξη                        | 23,2 ± 4,2 ml/min/1,73m <sup>2</sup>   |
| Αριθμός χορηγούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων        | 3,4 ± 1,4  |
| Ποσοστό ασθενών με ανθεκτική υπέρταση                | 96/160, 60%  |
| Περίοδος παρακολούθησης                              | 12 εβδομάδες   |
| Μεταβολή στην 24ωρη συστολική ΑΠ έναντι του placebo  | -10,5 mmHg (95% CI: -14,6 έως -6,4)  |
| Μεταβολή στην 24ωρη διαστολική ΑΠ έναντι του placebo | -3,9 mmHg (95% CI: -6,3 έως -1,5)  |
| Μεταβολή στην αλβουμινουρία έναντι του placebo       | -50% (95% CI: -60% έως -37%)   |
| Ανεπιθύμητες παρενέργειες                            | Υπονατρίαμια, υποκαλιαιμία, υπερωριχαμία, υπεργλυκαιμία, ζάλη, ορθοστατική υπόταση, αναστρέψιμη άνοδος των επιπέδων κρεατινίνης ορού |

ΑΠ: αρτηριακή πίεση· CI: διάστημα εμπιστοσύνης· CLICK: Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease· eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης



που έλαβαν εικονικό φάρμακο (95% CI: 37% έως 60%)<sup>16</sup>. Αναφορικά με το προφίλ ασφάλειας της χλωροθαλιδόνης, μια σειρά από ανεπιθύμητα συμβάματα, όπως η υποκαλιαιμία, η υπεργλυκαιμία, η υπερουριχαιμία, η ζάλη, η ορθοστατική υπόταση και τα επεισόδια παροδικής και αναστρέψιμης αύξησης των επιπέδων της κρεατινίνης ορού, καταγράφηκαν πιο συχνά στην ομάδα της χλωροθαλιδόνης έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου<sup>16</sup>.

Από τους 160 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, 113 ασθενείς (70,6%) είχαν 24ωρη περιπατητική ΑΠ στην έναρξη της μελέτης CLICK  $\geq 130/80$  mmHg, παρά τη λήψη 3 τουλάχιστον αντιυπερτασικών φαρμάκων από διαφορετικές κατηγορίες<sup>17</sup>. Σε αυτήν την προκαθορισμένη υποομάδα ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η χλωροθαλιδόνη μείωσε στις 12 εβδομάδες την 24ωρη περιπατητική συστολική ΑΠ κατά  $-13,9$  mmHg (95% CI:  $-19,4$  έως  $-8,8$  mmHg) και την 24ωρη περιπατητική διαστολική πίεση κατά  $-5,8$  mmHg (95% CI:  $-9,0$  έως  $-2,6$  mmHg)<sup>17</sup>. Η αντι-πρωτεϊνουρική επίδραση της χλωροθαλιδόνης ήταν ισότιμη με αυτήν που παρατηρήθηκε στο σύνολο της μελέτης. Ειδικότερα, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η χλωροθαλιδόνη μείωσε τον λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων κατά  $-54\%$  (95% CI:  $-65\%$  έως  $-40\%$ )<sup>17</sup>. Αυτά τα post-hoc δεδομένα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της χλωροθαλιδόνης για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ.

Τέλος, από τους 160 συμμετέχοντες στη μελέτη CLICK, μια υποομάδα 96 ασθενών (60%) λάμβανε υποκείμενη θεραπεία με ένα διουρητικό της αγκύλης<sup>16</sup>. Η μείωση στην περιπατητική ΑΠ που προκλήθηκε από τη χλωροθαλιδόνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν όμοια στους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν και σε αυτούς που δεν χρησιμοποιούσαν ταυτόχρονα διουρητικά της αγκύλης. Παρότι η αντιυπερτασική επίδραση ήταν ισότιμη, το προφίλ ασφάλειας της χλωροθαλιδόνης τροποποιήθηκε σημαντικά από την ταυτόχρονη θεραπεία με ένα διουρητικό της αγκύλης. Μεταξύ των ασθενών που δεν λάμβαναν θεραπεία με διουρητικά της αγκύλης κατά την τυχαιοποίηση, ο λόγος κινδύνου για μια αναστρέψιμη αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού  $>25\%$  ήταν 1,9 (95% CI: 0,4 έως 10,3)<sup>16</sup>. Σε αντίθεση, μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ταυτόχρονα υποκείμενη θεραπεία με διουρητικά της αγκύλης, ο λόγος κινδύνου για ένα επεισόδιο οξείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ήταν 9,2 (95%

CI: 3,0 έως 31,3)<sup>16</sup>. Αυτές οι αναλύσεις υποομάδων καταδεικνύουν ότι η χορήγηση της χλωροθαλιδόνης σε μια αρχική δόση ακόμη χαμηλότερη από αυτήν που επιλέχθηκε στη μελέτη CLICK μπορεί να είναι μια λογική προσέγγιση για την πρόληψη της εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών που συνοδεύουν τη χρήση της χλωροθαλιδόνης, ιδίως στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία και με ένα ισχυρό διουρητικό της αγκύλης.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά το γεγονός ότι ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης είναι 2 με 3 φορές υψηλότερος στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό<sup>24</sup>, οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες. Η σπειρονολακτόνη προτείνεται από τις κατευθυντήριες ως η standard-of-care θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης<sup>5</sup>, αλλά η χρήση αυτού του στεροειδικού MRA συχνά περιορίζεται στους ασθενείς με eGFR  $<45$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> εξαιτίας του σχετιζόμενου κινδύνου υπερκαλιαιμίας<sup>8,9</sup>. Δεδομένα από την πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη CLICK υποστηρίζουν ότι η χλωροθαλιδόνη, ένα thiazide-like διουρητικό, είναι αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων της περιπατητικής ΑΠ σε ασθενείς με σταδίου 4 ΧΝΝ και μη ικανοποιητικά ελεγχόμενη υπέρταση<sup>16</sup>. Αυτή η επίδραση στην ΑΠ συνοδεύεται και από μια παράλληλη βελτίωση της αλβουμινουρίας<sup>16</sup>, δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η χλωροθαλιδόνη μπορεί να ασκεί προστατευτικές επιδράσεις στην καρδιά και στους νεφρούς. Στη βάση αυτών των ισχυρών δεδομένων από τη μελέτη CLICK<sup>16</sup>, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH του 2023 περιλαμβάνουν τη χλωροθαλιδόνη στον θεραπευτικό αλγόριθμο της ανθεκτικής υπέρτασης για τους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ<sup>10</sup>. Ωστόσο, η χρήση αυτού του παράγοντα στην καθημερινή κλινική πράξη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και με στενή παρακολούθηση της ΑΠ, των ηλεκτρολυτών και της νεφρικής λειτουργίας για την πρόληψη των ανεπιθύμητων παρενεργειών που συχνά εμφανίζονται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με χλωροθαλιδόνη. Ο κίνδυνος για ανεπιθύμητες παρενέργειες είναι ακόμη υψηλότερος για τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με ένα διουρητικό της αγκύλης. Σε αυτούς τους ασθενείς, προτείνεται η έναρξη της χλωροθαλιδόνης σε ακόμη χαμηλότερη δόση από την αρχική δόση που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη CLICK (για παράδειγμα 6,25 mg μια φορά ημερησίως ή 12,5 mg κάθε δεύτερη ημέρα)<sup>18</sup>.

**SUMMARY**

**P. Georgianos, I. Kontogiorgos, A. Karligkiotis, E. Georgiou, M. Pikilidou, M. Divani, V. Liakopoulos**  
**Chlorthalidone as an alternative option for the treatment of resistant hypertension in patients with advanced chronic kidney disease**

*Arterial Hypertension 2025; 34: 17-21.*

The prevalence of resistant hypertension is 2-fold to 3-fold higher in patients with advanced chronic kidney disease (CKD) than in the general hypertensive population. However, the currently available therapeutic options are few. An important advancement is the addition of chlorthalidone to our therapeutic armamentarium. In the 2023 guidelines of the European Society of Hypertension, chlorthalidone is recommended as the preferred agent for the management of resistant hypertension in patients with an eGFR <30ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Evidence to support the safety and efficacy of chlorthalidone has been provided by the CLICK (Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease) trial. In this trial, 160 patients with stage 4 CKD and poorly controlled hypertension were randomized to receive therapy with chlorthalidone or with placebo for 12 weeks. As compared with placebo, chlorthalidone provoked a significant drop of 10.5 mmHg in 24-hour ambulatory systolic blood pressure. This potent blood pressure lowering effect was accompanied by a significant treatment-induced improvement in albuminuria. However, the use of chlorthalidone requires the close monitoring of blood pressure, serum electrolytes and kidney function, because a series of adverse events occurred more commonly in chlorthalidone-treated than in placebo-treated patients. In this article, we discuss the role of the thiazide-like diuretic chlorthalidone in the treatment of resistant hypertension in patients with advanced CKD.

Key-words: blood pressure, chlorthalidone, resistant hypertension, chronic kidney disease

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2018; 72: e53-e90.
- Georgianos PI, Agarwal R. Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Prevalence, Treatment Particularities, and Research Agenda. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22: 84.
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart* 2019; 105: 98-105.
- Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension* 2016; 67: 387-396.
- 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: 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.
- Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 925-930.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059-2068.
- Leon SJ, Whitlock R, Rigatto C, et al. Hyperkalemia-Related Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in CKD: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2022; 80(2): 164-173.
- Trevisan M, de Deco P, Xu H, et al. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1217-1226.
- Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41: 1874-2071.
- Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10208):1540-1550.
- Bakris G, Pergola PE, Delgado B, et al. Effect of KBP-5074 on Blood Pressure in Advanced Chronic Kidney Disease: Results of the BLOCK-CKD Study. *Hypertension* 2021; 78: 74-81.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13-e115.
- Agarwal R, Cramer AE, Balmes-Fenwick M, et al. Design and Baseline Characteristics of the Chlorthalidone in Chronic Kidney Disease (CLICK) Trial. *Am J Nephrol* 2020; 51: 542-552.
- Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 385: 2507-2519.
- Agarwal R, Sinha AD, Tu W. Chlorthalidone for Resistant Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2022; 146: 718-720.
- Agarwal R. Spironolactone and chlorthalidone –old drugs, new uses– but approach with caution. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(3): 407-408.



## \* Διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με αμυλοείδωση

**Ν. Τσούτσουρα<sup>1</sup>**  
**Φ. Θεοδωρακάκου<sup>1</sup>**  
**Δ. Δραγώνας<sup>1</sup>**  
**Σ. Σπηλιοπούλου<sup>1</sup>**

**Κ. Ριζογιάννης<sup>1</sup>**  
**Ί. Παπασωτηρίου<sup>1</sup>**  
**Ε. Καστρίτης<sup>1</sup>**  
**Ε. Μανιός<sup>1</sup>**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αμυλοείδωση αποτελεί ένα φάσμα σπάνιων παθήσεων που προκαλούνται από συσσώρευση παθολογικά αναδιπλούμενων πρωτεϊνών που σχηματίζουν αμυλοειδή συσσωματώματα, προκαλώντας προοδευτική δυσλειτουργία οργάνων. Η αμυλοείδωση μπορεί να προσβάλλει διάφορα ζωτικά όργανα με το αυτόνομο νευρικό σύστημα να προσβάλλεται συχνότερα στους δυο πιο συχνούς τύπους, την αμυλοείδωση εξ ελαφρών αλύσεων (AL) και την αμυλοείδωση εκ τρανσθυρετίνης (ATTR). Η διάγνωση απαιτεί ιστολογική τεκμηρίωση με βιοψία υποδόριου λίπους (ως η λιγότερα επεμβατική μέθοδος) ή προσβεβλημένου οργάνου και ανεύρεση αμυλοειδούς με θετική χρώση ερυθρού του congo. Η ταυτοποίηση του αμυλοειδούς είναι βασική για τη σωστή διάγνωση και πραγματοποιείται μέσω μικροσκόπησης, ανοσοϊστοχημείας και φασματομετρίας μαζών.

Η AL αμυλοείδωση είναι ο πιο κοινός τύπος συστηματικής αμυλοείδωσης και προκαλείται από μια ελαφρά αλυσίδα ή από έναν κλώνο πλάσματοκυττάρων που παράγουν ένα θραύσμα ελαφράς αλυσίδας μιας ανοσοσφαιρίνης. Ο κύριος προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση είναι ο βαθμός καρδιακής προσβολής. Η προσβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος που συχνά εμφανίζεται στο πλαίσιο αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας επηρεάζει το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό και το ουροποιογεννητικό σύστημα, με κυρίαρχο σύμπτωμα την ορθοστατική υπόταση. Η έγκαιρη διάγνωση και η άμεση θεραπεία είναι σημαντικές για τη διαχείριση της περιφερικής και της αυτόνομης νευροπάθειας, τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών και την καλύτερη πρόγνωση της νόσου.

 **Λέξεις-κλειδιά:** αυτόνομο νευρικό σύστημα, ορθοστατική υπόταση, AL αμυλοείδωση, ATTR αμυλοείδωση

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αμυλοείδωση αποτελεί ένα φάσμα σπάνιων παθήσεων που προκαλούνται από συσσώρευση παθολογικά αναδιπλούμενων πρωτεϊνών που σχηματίζουν αμυλοειδή συσσωματώματα τα οποία εναποτίθενται σε ποικίλα όργανα και ιστούς προκαλώντας προοδευτική βλάβη<sup>1</sup>. Έως σήμερα έχουν αναγνωριστεί 36 διαφορετικά είδη αμυλοειδογόνων πρωτεϊνών. Από αυτές τις πρωτεΐνες οι δεκαοχτώ προκαλούν συστηματική αμυλοείδωση ενώ οι υπόλοιπες σχηματίζουν περιορισμένες εναποθέσεις<sup>2</sup> αν και

μερικές πρωτεΐνες μπορούν να προκαλέσουν και συστηματικές και περιορισμένες μορφές. Η αμυλοείδωση μπορεί να είναι επίκτητη ή κληρονομική (όπως η κληρονομική αμυλοείδωση εκ τρανσθυρετίνης). Το είδος της αμυλοειδικής πρωτεΐνης και τα προσβεβλημένα όργανα καθορίζουν τις κλινικές εκδηλώσεις και την έκβαση της νόσου. Στη συστηματική αμυλοείδωση μπορούν να προσβληθούν διάφορα ζωτικά όργανα, όπως η καρδιά, οι νεφροί, το νευρικό σύστημα, το ήπαρ, το γαστρεντερικό σύστημα και οι μαλακοί ιστοί. Οι δύο συχνότεροι τύποι

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

<sup>1</sup> Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

✉ **Αλληλογραφία:** Ευστάθιος Μανιός • Βασιλίσσης Σοφίας 80, Αθήνα • Τ.Κ. 11528 • Τηλ.: 2103381483 • E-mail: stathismanios@yahoo.gr

συστηματικής αμυλοείδωσης είναι η αμυλοείδωση εξ ελαφρών αλύσεων (AL) και η αμυλοείδωση εκ τρανσθυρετίνης (ATTR). Το περιφερικό νευρικό σύστημα προσβάλλεται συχνά και στους δύο τύπους με καταστροφικές επιπλοκές στην ποιότητα ζωής των ασθενών και περιορισμούς στις φαρμακευτικές επιλογές. Η δυσαυτονομία αποτελεί συχνή εκδήλωση περιφερικής νευροπάθειας. Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί σπανίως να εμφανιστεί και σε άλλους τύπους αμυλοείδωσης όπως η αυτοάνοση αμυλοείδωση (AA), η αμυλοείδωση από β2-μικροσφαιρίνη, αμυλοείδωση από απολιποπρωτεΐνη A-I (ApoAI) και λοιπές αμυλοειδώσεις [gelsolin (AGel) amyloidosis, fibrinogen A chain (AFib) amyloidosis]<sup>3</sup>.

Η διάγνωση της συστηματικής αμυλοείδωσης απαιτεί ιστολογική τεκμηρίωση με βιοψία και ανεύρεση αμυλοειδούς με θετική χρώση ερυθρού του κομπο, το οποίο κατά τη μικροσκοπηση με μικροσκόπιο πολωμένου φωτός εμφανίζει πράσινη απόχρωση και διπλή διαθλαστικότητα. Η πιο εύχρηστη και λιγότερο επεμβατική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση είναι η βιοψία κοιλιακού λίπους, με υψηλή ευαισθησία 70%-90% σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, αλλά μικρότερη ευαισθησία στους υπόλοιπους τύπους αμυλοείδωσης<sup>4</sup>. Για βιοψία μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλοι ιστοί όπως οι σιελογόνοι αδένες ή το ορθό, ενώ σε περιπτώσεις ασαφούς διάγνωσης αλλά με υψηλή υποψία της νόσου μπορεί να ληφθεί βιοψία από προσβεβλημένα όργανα. Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία είναι μία επεμβατική μέθοδος αλλά παρουσιάζει ευαισθησία που ξεπερνά το 95%. Σε ασθενείς με υποψία ATTR αμυλοείδωσης και παθολογικά ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ενδεικτικά καρδιακής προσβολής, η ενδομυοκαρδιακή βιοψία μπορεί να αποφευχθεί μόνο στην περίπτωση που δεν ανευρίσκεται μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη, με σάρωση με technetium-99m-pyrophosphate (PYP) ή σάρωση με technetium-99m-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD)<sup>5</sup> επιδεικνύοντας καρδιακή πρόσληψη. Ύστερα από την ανίχνευση εναποθέσεων αμυλοειδούς για την ακριβή διάγνωση απαιτείται η ταυτοποίηση του αμυλοειδούς. Η ανοσοηλεκτρονική μικροσκοπία είναι μία ευαίσθητη και ειδική μέθοδος για ταυτοποίηση πρωτεϊνών αλλά η φασματομετρία μαζών παρουσιάζει ευαισθησία και ειδικότητα περί το 100% και επιτρέπει την ανίχνευση όλων των ειδών αμυλοειδικών πρωτεϊνών. Ωστόσο, αποτελεί μία ακριβή μέθοδο που απαιτεί ειδικό

εργαστηριακό εξοπλισμό και εξειδικευμένο προσωπικό και είναι διαθέσιμη σε ελάχιστα κέντρα. Η ανοσοϊστοχημεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πεπειραμένα εργαστήρια αλλά έχει χαμηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα.

## AL ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Η AL αμυλοείδωση είναι ο πιο συχνός τύπος συστηματικής αμυλοείδωσης με επίπτωση 9-14 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού στις ΗΠΑ<sup>6</sup>. Προκαλείται από μια ελαφρά αλυσίδα ή από έναν κλώνο πλασματοκυττάρων που παράγουν αμυλοειδογενή ανοσοσφαιρίνη ελαφρών αλύσεων. Προσβάλλει συχνότερα την καρδιά (50%-75%) και τους νεφρούς (50-60%). Η καρδιακή προσβολή εκδηλώνεται ως καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης<sup>7</sup>. Η έκταση της καρδιακής προσβολής είναι ο κυριότερος παράγοντας πρόγνωσης της νόσου και για την διαστρωμάτωση ασθενών με AL αμυλοείδωση χρησιμοποιούνται καρδιακοί βιοδείκτες. Ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή νόσο [η οποία ορίζεται ως σταδίου 3β κατά Mayo με νατριουρητικό πεπτιδίο (NTproBNP) > 8.500 ng/L και υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη T (hsTnT) > 54 ng/L] παρουσιάζουν μέση επιβίωση λιγότερη από έξι μήνες<sup>8</sup>. Η AL αμυλοείδωση εμφανίζεται τυπικά την έκτη ή έβδομη δεκαετία ζωής, συνήθως με μη ειδικά συμπτώματα, όπως κόπωση, απώλεια όρεξης και σωματικού βάρους, δύσπνοια και περιφερικά οίδημα με αποτέλεσμα να καθυστερεί η διάγνωση<sup>9</sup>. Κλινικά σημεία όπως η περιφερική πορφύρα και η μακρογλωσσία έχουν υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία αλλά εμφανίζονται περίπου στο 15% των ασθενών<sup>10</sup>.

## ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΤΗΝ AL ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Η προσβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλείται από εναποθέσεις αμυλοειδούς στα συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νεύρα και συχνά εμφανίζεται ως μέρος μιας αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας που επηρεάζει το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό και το ουροποιογεννητικό σύστημα. Εκδηλώνεται με πλειάδα συμπτωμάτων όπως διαρροϊκές κενώσεις με εναλλαγές με περιόδους δυσκοιλιότητας, καταλήγοντας σε απώλεια σωματικού βάρους και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ναυτία, σύνδρομο δυσαπορρόφησης<sup>11</sup>, ορθοστατική υπόταση, ζάλη, δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστεως και στυτική δυσλειτουργία. Προσβολή του εκκριτικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει συμ-

πτώματα ανιδρωσίας ή υπεριδρωσίας, ξηροφθalmία και ξηροστομία ενώ η οφθαλμική προσβολή εκδηλώνεται κυρίως με θάμβος όρασης. Αγγειοκινητικά συμπτώματα με παγωμένα και αποχρωματισμένα άκρα μπορούν να παρατηρηθούν. Το πιο συχνό και χαρακτηριστικό σύμπτωμα είναι η ορθοστατική υπόταση και ακολούθως συμπτώματα από το γαστρεντερικό και το εκκριτικό σύστημα. Η ορθοστατική υπόταση ορίζεται ως η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 20 mmHg ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 10 mmHg σε όρθια θέση. Η ορθοστατική υπόταση που προκαλείται από διαταραχή στη συμπαθητική νεύρωση των τασεοϋποδοχέων ονομάζεται νευρογενής ορθοστατική υπόταση, σε αντίθεση με τη δευτερογενή ορθοστατική υπόταση που προκαλείται από διουρητικά φάρμακα, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, ή υποογκαιμία και παρατηρείται σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως έχουν φυσιολογική καρδιακή συχνότητα κατά την όρθια θέση. Η δυσλειτουργία της απόκρισης της καρδιακής συχνότητας στην αλλαγή θέσης προκαλείται από απονεύρωση του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα εξαιτίας της δυσαντονομίας προκαλούνται λόγω απώλειας ανασταλτικών νευρώνων και αύξησης διεγερτικών νευρώνων που προκαλούν δυσκινησία και όχι λόγω της εναπόθεσης αμυλοειδούς στον γαστρεντερικό σωλήνα<sup>12</sup>. Η βλάβη της μεταγαγγλιακής συμπαθητικής νεύρωσης οδηγεί σε αισθητικοκινητικά συμπτώματα με διαταραχές εφίδρωσης<sup>13</sup>. Τα συμπτώματα δυσαντονομίας μπορεί να εμφανιστούν μετά την έναρξη περιφερικής νευροπάθειας<sup>14</sup>. Σημειωτέον, υπάρχουν αναφορές περιστατικών που παρουσίαζαν μεμονωμένη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος χωρίς σημεία πολυνευροπάθειας<sup>15</sup>.

Σε μια αναδρομική μελέτη που προσδιόριζε τα είδη αυτόνομης νευροπάθειας και πολυνευροπάθειας σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση, σχεδόν όλοι οι ασθενείς ακόμα και αυτοί που ήταν ασυμπτωματικοί παρουσίαζαν παθολογικά ευρήματα κατά τον έλεγχο λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ). Σε άλλη αναδρομική μελέτη 65 ασθενών με ιστολογικά τεκμηριωμένη AL αμυλοείδωση και δυσαντονομία περιγράφηκαν πέντε μοτίβα περιφερικής και αυτόνομης νευροπάθειας: γενικευμένη δυσλειτουργία του ΑΝΣ με επώδυνη πολυνευροπάθεια, γενικευμένη δυσλειτουργία του ΑΝΣ με ανώδυνη πολυνευροπάθεια, γενικευμένη δυσλει-

τουργία του ΑΝΣ με νευροπάθεια λεπτών ινών, πολυνευροπάθεια χωρίς δυσλειτουργία του αυτόνομου και μεμονωμένη γενικευμένη δυσλειτουργία του αυτόνομου (autonomic and somatic C-fiber)<sup>16</sup>. Το πιο σύνηθες μοτίβο ήταν η δυσαντονομία με επώδυνη πολυνευροπάθεια. Η παρουσία διαταραχής του ΑΝΣ και των λεπτών νευρικών ινών μπορεί να οδηγήσει σε προωμότερη διάγνωση σε σύγκριση με τους υπόλοιπους τύπους δυσαντονομίας ή μεμονωμένης πολυνευροπάθειας.

Πέρα από τον αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών ορισμένα δεδομένα υποστηρίζουν τον δυσμενή προγνωστικό ρόλο της δυσαντονομίας σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση<sup>17</sup>. Παρ' όλο που η επιβίωση των ασθενών καθορίζεται κυρίως από την έκταση της καρδιακής προσβολής, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές όπως συγκοπή και τραυματισμούς, ακινητοποίηση και θρομβώσεις με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος θανάτου<sup>18</sup>. Τα συμπτώματα δυσασπορρόφησης οδηγούν σε ανορεξία και απώλεια σωματικού βάρους ενώ η απίσχανση θεωρείται η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου μετά τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

## ATTR ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Υπάρχουν δύο είδη ATTR αμυλοείδωσης: η ATTRwt (wild type ή γεροντική αμυλοείδωση) και η hATTR (κληρονομική αμυλοείδωση). Στην ATTRwt, η τρανσθυρετίνη (TTR), μια πρωτεΐνη μεταφοράς με ομοτετραμερή, τεταρτοταγή μορφή, οδηγείται σε παθολογική αναδίπλωση και σχηματισμό ινιδίων αμυλοειδούς. Συνήθως η ATTRwt προσβάλλει την καρδιά προκαλώντας περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια και εμφανίζεται κυρίως σε άνδρες > 60 ετών. Η hATTR αμυλοείδωση είναι μία σπάνια, συστηματική νόσος με αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας. Προκαλείται από μία σημειακή μετάλλαξη στο TTR γονίδιο, καταλήγοντας στην υποκατάσταση ενός μόνο αμινοξέος. Η παθολογική πρωτεΐνη εκ τρανσθυρετίνης αποσταθεροποιείται, οδηγείται σε παθολογική αναδίπλωση και αθροίζεται για να σχηματίσει ινίδια αμυλοειδούς που εναποτίθενται σε διάφορους ιστούς και όργανα προκαλώντας άμεση βλάβη και δυσλειτουργία οργάνων. Ός σήμερα έχουν αναγνωριστεί περισσότερες από 150 μεταλλάξεις (<http://amyloidosismutations.com>).

Διαφορετικές μεταλλάξεις προκαλούν φαινότυπους που σχετίζονται είτε με προεξέχουσα μυοκαρδιοπάθεια, είτε προεξέχουσα πολυνευροπάθεια ή

έναν μικτό φαινότυπο με σημεία και συμπτώματα και των δύο. Άτομα που φέρουν την ίδια μετάλλαξη μπορεί να παρουσιάζουν ετερογένεια στις κλινικές εικόνες της νόσου. Για να επιβεβαιώσουμε τη διάγνωση μίας μετάλλαξης στην TTR πρωτεΐνη απαιτείται η πραγματοποίηση αλληλούχισης του γονιδιώματος. Το συχνότερο παγκοσμίως είδος μετάλλαξης είναι η αντικατάσταση της βαλίνης από μεθειονίνη στο αμινοξύ 30 (Val30Met), με ένα ποσοστό 70% των ασθενών να είναι φορείς. Η Val30Met hATTR εμφανίζεται με δύο φαινότυπους: έναν πρώιμης έναρξης νόσου (<50 ετών), συχνό στην Πορτογαλία<sup>19</sup>, συνήθως με θετικό οικογενειακό ιστορικό, που εκδηλώνεται με ταχέως εξελισσόμενη αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια και δυσσαστονομία, γνωστή και ως οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια [familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)] και έναν όψιμης έναρξης νόσου (>50 ετών) που εκδηλώνεται κυρίως με μυοκαρδιοπάθεια και λιγότερο συχνά με δυσσαστονομία, περιφερική νευροπάθεια και νευροπαθητικό πόνο. Παγκοσμίως υπάρχει αξιοσημείωτη ετερογένεια στον επιπολασμό της hATTR εξαιτίας της ποικίλης παγκόσμιας κατανομής γονοτύπων. Η Val30Met hATTR είναι ενδημική στην Ευρώπη, την Πορτογαλία και τη Σουηδία και σε λιγότερο βαθμό στην Κύπρο και στη Μαγιόρκα καθώς και σε συγκεκριμένες περιοχές της Ιαπωνίας. Σε ενδημικές περιοχές ο επιπολασμός κυμαίνεται από 1 στα 1.000 έως 1 στα 10.000 άτομα<sup>20</sup>, παρ' όλο που μια πρόσφατη ανάλυση από τον Schmidt et al. υποδηλώνει ότι ο επιπολασμός μπορεί να είναι κοντά στα 1/38.000 άτομα<sup>21</sup>. Η μέση επιβίωση μετά τη διάγνωση είναι 4,7 έτη και σε ασθενείς που εμφανίζουν μυοκαρδιοπάθεια η επιβίωση μειώνεται σε 3,4 έτη<sup>22</sup>. Εξαιτίας της μη ειδικής πολυσυστηματικής εμφάνισης της νόσου, ιδιαίτερα στα αρχικά της στάδια, συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα σαν καρδιολογική πάθηση, όπως καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Η έγκαιρη διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας καθώς η καθυστερημένη θεραπεία οδηγεί σε ανεπανόρθωτη απώλεια ποιότητας ζωής και πρόοδο της δυσσαστονομίας, της πολυνευροπάθειας και των καρδιολογικών επιπλοκών. Άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό ή ασυμπτωματικοί φορείς πρέπει να είναι ενήμεροι για την εξέλιξη της νόσου ώστε να αναγνωρίσουν έγκαιρα ύποπτα σημεία της όπως νευροπαθητικό πόνο, αισθητικές διαταραχές ή συμπτώματα δυσσαστονομίας<sup>23</sup>. Όσον αφορά τους προσυμπτωματικούς φορείς συστήνεται

τουλάχιστον ετήσιος ιατρικός έλεγχος με ενδεδειγμένη κλινική εξέταση<sup>24</sup>. Για τους συμπτωματικούς φορείς που λαμβάνουν θεραπεία και βρίσκονται σε ύφεση συστήνεται ιατρικός έλεγχος κάθε έξι μήνες και σε περίπτωση ταχέως εξελισσόμενης νόσου τουλάχιστον κάθε τρεις μήνες, ή συχνότερα, σε εξειδικευμένα κέντρα.

## ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ ΣΤΗΝ ΑΤΤΡ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Δυσσαστονομία παρατηρείται αρκετά νωρίς κατά την έναρξη της νόσου και μπορεί να επηρεάσει το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό, ή το ουροποιογεννητικό σύστημα. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί ακόμη και να προηγείται της διάγνωσης κατά αρκετούς μήνες έως και χρόνια. Εμφανίζεται κυρίως με ορθοστατική υπόταση, στυτική δυσλειτουργία, διάρροιες σε εναλλαγές με δυσκοιλιότητα, εμέτους, ναυτία, απώλεια σωματικού βάρους, αδυναμία σύρσης και επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις ουροποιητικού<sup>25</sup>. Η προσβολή του ΑΝΣ στο καρδιαγγειακό σύστημα εμφανίζεται με ορθοστατική υπόταση και διαταραχές αγωγιμότητας λόγω διαταραχής των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών ινών που νευρώνουν την καρδιά ή/και τα αγγεία. Ορθοστατική υπόταση παρατηρείται στο 40%-60% των ασθενών με hATTR και προκαλεί ζάλη, θάμβος όρασης, σύγχυση, λιποθυμικά επεισόδια κατά την όρθια θέση, έως και συγκοπή, ειδικά σε ασθενείς με την μετάλλαξη Ala97Ser<sup>26</sup>. Πέρα από τη νευροπάθεια του ΑΝΣ, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να είναι αποτέλεσμα υποογκαιμίας εξαιτίας εμμένουσων διαρροϊκών κενώσεων και εμέτων, ή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας στο πλαίσιο καρδιακής αμυλοειδωσής. Η νευρογενής ορθοστατική υπόταση προκαλείται από απευθείας βλάβη των μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νευρώνων λόγω εναπόθεσης ινιδίων αμυλοειδούς που οδηγεί σε διαταραχή έκκρισης νορεπινεφρίνης. Υποψία νευρογενούς ορθοστατικής υπότασης πρέπει να τίθεται όταν η καρδιακή συχνότητα δεν αυξάνεται επαρκώς κατά την όρθια θέση λόγω σοβαρής πτώσης της αρτηριακής πίεσης εξαιτίας μειωμένης συμπαθητικής νευρώσεως<sup>27</sup>. Η παρουσία της σχετίζεται με χειρότερη έκβαση και βαρύτερη νόσο. Σε μία ανάλυση του μητρώου THAOS, που περιελάμβανε 3.231 άτομα, φάνηκε ότι η ορθοστατική υπόταση μπορεί να εκδηλώνεται στα αρχικά στάδια της νόσου σε αντίθεση με άλλα συχνά συμπτώματα δυσσαστονομίας όπως οι διάρροιες ή η απώλεια βάρους. Η ορθοστατική υπόταση σχετίστηκε με μεγαλύτερο βαθμό νευροπάθειας όπως

αποτυπώθηκε από παθολογικά αυξημένα σκορ στη δοκιμασία αξιολόγησης Modified Polyneuropathy Disability Score (mPND) και με χειρότερη ποιότητα ζωής. Μεγάλες διαφορές στη διαστολική ορθοστατική ΑΠ σχετίστηκαν σημαντικά με υψηλότερο στάδιο mPND σε αντίθεση με διαφορές στη συστολική ΑΠ<sup>28</sup>. Η εμφάνιση δυσавтоνομίας στην hATTR σχετίζεται σημαντικά με την πρόοδο της νόσου και την επιβίωση ενώ στην AL αμυλοείδωση η έκβαση της νόσου σχετίζεται κυρίως με την έκταση της καρδιακής προσβολής<sup>29</sup>. Εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία του ANΣ προκύπτουν λόγω εναπόθεσης αμυλοειδούς στον μυϊκό βλεννογόνο, σε γάγγλια και γύρω από νεύρα και νευρικά πλέγματα. Κατά συνέπεια οι ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές περισταλτικότητας και γαστροπάρεση. Βλάβη στις παρασυμπαθητικές ίνες που νευρώνουν την ουροδόχο κύστη μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση ούρων, ατελή κένωση της ουροδόχου κύστης και νευρογενή κύστη.

### ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΑΥΤΟΝΟΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ATTR ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου σε ασθενείς με hATTR αμυλοείδωση και της έκβασής της έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μέθοδοι που εκτιμούν τόσο την πολυνευροπάθεια όσο και τη λειτουργία του ANΣ.

Κάποιες από αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες νευροπάθειες, αλλά λόγω της ιδιαίτερης φύσης της πολυνευροπάθειας στην hATTR και του ευρέος φάσματος των κλινικών της συμπτωμάτων η αξία τους μπορεί να είναι περιορισμένη. Ο έλεγχος της δυσавтоνομίας και μελέτες των λεπτών μυϊκών ινών μπορούν να χρησιμοποιηθούν και διάφορα διαγνωστικά σκορ έχουν αναπτυχθεί για την εκτίμηση της κλινικής βλάβης. Η δοκιμασία neuropathy impairment score (NIS) εκτιμά τη μυϊκή αδυναμία, τις διαταραχές στα αντανακλαστικά και τη δυσαισθησία. Η δοκιμασία NIS χρησιμοποιήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική μελέτη που εκτιμούσε την επίδραση του diflunisal<sup>30</sup> σε ασθενείς με hATTR και πολυνευροπάθεια. Η δοκιμασία NIS-lower limbs (NIS-LL) αποτελεί μία υποκατηγορία της δοκιμασίας NIS που εκτιμά τη νευρολογική βλάβη των μακρότερων νευρικών ινών των κάτω άκρων. Χρησιμοποιήθηκε ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη φάσης III του tafamidis<sup>31</sup> και ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη του diflunisal. Ωστό-

σο καμία από αυτές τις δύο δοκιμασίες δεν υπολογίζουν την δυσавтоνομία που συναντάται συχνά σε ασθενείς με hATTR και έχει μεγάλο αντίκτυπο στην επιβίωση και την ποιότητα της ζωής.

Για αυτούς τους λόγους αναπτύχθηκε η δοκιμασία NIS+7 που χρησιμοποιεί μερικά ίδια εργαλεία με τη δοκιμασία NIS με επτά επιπρόσθετες εκτιμήσεις μελετών νευρικής αγωγιμότητας. Χρησιμοποιήθηκε ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο στην μελέτη του diflunisal<sup>30</sup> και ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο στη μελέτη NEURO-TTR<sup>32</sup>. Ωστόσο η δοκιμασία NIS+7 υπερεκτιμά τη δυσλειτουργία των μεγάλων αισθητικών ινών σε σύγκριση με τη δυσλειτουργία των λεπτών αισθητικών νευρικών ινών ενώ η απώλεια αισθητικότητας υποεκτιμάται. Λόγω αυτού η δοκιμασία NIS+7 κρίθηκε ακατάλληλη για την ακριβή εκτίμηση της πολυνευροπάθειας στην hATTR. Έτσι αναπτύχθηκε μια τροποποιημένη εκδοχή της δοκιμασίας NIS+7 (modified NIS+7) ειδικά για την ανίχνευση της προόδου της πολυνευροπάθειας σε κλινικές μελέτες ασθενών με hATTR αμυλοείδωση και πολυνευροπάθεια. Η δοκιμασία mNIS+7 συνδυάζει τις ίδιες αξιολογήσεις για τα κινητικά νεύρα και τα αντανακλαστικά όπως η δοκιμασία NIS, τη λειτουργικότητα των λεπτών ινών, μελέτες νευρικής αγωγιμότητας και δοκιμασίες για την αξιολόγηση του ANΣ. Τόσο η μελέτη φάσης III APOLLO<sup>33</sup> για το patisiran και η μελέτη NEURO-TTR για το inotersen χρησιμοποιήσαν τη δοκιμασία mNIS+7 ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο.

### ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΑΥΤΟΝΟΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Σκοπός της θεραπείας της ορθοστατικής υπότασης σε ασθενείς με αμυλοείδωση είναι η ύφεση των συμπτωμάτων και η βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών με στόχο την εκτέλεση των καθημερινών τους δραστηριοτήτων και την μείωση της θνητότητας που σχετίζεται με τη νευρογενή ορθοστατική υπόταση. Η διαχείριση των ασθενών περιλαμβάνει τόσο φαρμακευτικές θεραπείες όσο και μη φαρμακευτικά μέσα ειδικά όσον αφορά ασυμπτωματική ή ήπια νόσο. Είναι σημαντικό να αναγνωριστούν και να τύχουν διαχείρισης συνοδές καταστάσεις που επιδεινώνουν την ορθοστατική υπόταση, όπως διαρροϊκές κενώσεις και έμετοι που προκαλούν επιδείνωση λόγω υποογκαιμίας καθώς και φάρμακα που μπορεί να λαμβάνουν οι ασθενείς όπως διουρητικά, α-αποκλειστές, αναστολείς διαύλων ασβεστίου και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά που επίσης

επιδεινώνουν την ορθοστατική υπόταση. Συνυπάρχουσα αναιμία μπορεί να επιτείνει τα συμπτώματα της ορθοστατικής υπότασης οπότε και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ερυθροποιητίνη με επιπρόσθετο όφελος τη μικρή αύξηση της ΑΠ. Μη φαρμακολογικά μέσα περιλαμβάνουν την αποφυγή καφεΐνης και αλκοόλ λόγω της διουρητικής τους επίδρασης, καθημερινή λήψη επαρκούς ποσότητας υγρών 2-2,5 λίτρα ημερησίως και αυξημένη πρόσληψη άλατος όταν δεν συνυπάρχει σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια<sup>34</sup>. Η κατανάλωση μικρότερων και τακτικότερων γευμάτων, πτωχών σε υδατάνθρακες μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή λιμνάσματος αίματος στη σπλαχνική κυκλοφορία που προκαλεί πτώση της ΑΠ για περίπου δυο ώρες μεταγευματικά. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν κάλτσες αυξημένης συμπίεσης, οι οποίες αυξάνουν την ΑΠ με το να αυξάνουν τη φλεβική επιστροφή και πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη σταδιακή έγερση από την καθιστή στην όρθια θέση ειδικά τις πρώτες πρωινές ώρες ή μετά από γεύματα<sup>35</sup>.

Πολύ σημαντική είναι η εκπαίδευση των ασθενών στις τεχνικές αποφυγής ορθοστατικής υπότασης: όπως η ανύψωση της κεφαλής του κρεβατιού κατά τον ύπνο, οι διατάσεις των κνημών πριν την ορθοστασία, η αργή έγερση από καθιστή σε όρθια θέση, η παραμονή ενός λεπτού στην άκρη του κρεβατιού πριν σηκωθούν ειδικά μετά από παρατεταμένη ύπτια θέση και η αποφυγή άσκησης ή σωματικής δραστηριότητας σε υψηλές θερμοκρασίες και έντονη υγρασία.

Η φαρμακευτική θεραπεία σε ασθενείς χωρίς προχωρημένη καρδιακή νόσο περιλαμβάνει τη φλουδροκορτιζόνη, ένα συνθετικό αλατοκορτικοειδές που αυξάνει τον όγκο του αίματος και την ΑΠ, σε δόσεις που δεν ξεπερνούν τα 0,2 mg ημερησίως. Ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν οιδημάτα κάτω άκρων, υπέρταση, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας και υποκαλιαιμία. Κλινική βελτίωση εμφανίζεται συνήθως μετά από μερικές ημέρες θεραπείας και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούν τακτικά το κάλιο ορού. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια προτιμάται η μιδοδρίνη, ένας από του στόματος α1 αδρενεργικός αγωνιστής. Η αρχική δόση είναι συνήθως 5 mg τρεις φορές ημερησίως που μπορεί να αυξηθεί σε δόση 10 mg τρεις φορές ημερησίως. Προς αποφυγή υπέρτασης σε ύπτια θέση η μιδοδρίνη δεν πρέπει να λαμβάνεται για τουλάχιστον 3-4 ώρες προ του ύπνου. Η αποτελεσματικότητά της μιδοδρίνης στη θεραπεία της σοβαρής ορθοστατικής υπότασης αξιολογήθηκε σε μία μικρή, τυχαιοποι-

ημένη, διπλή-τυφλή μελέτη που ασθενείς με συμπτωματική ορθοστατική υπόταση τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε μιδοδρίνη σε σταθερή δόση για τρεις μήνες είτε εικονικό φάρμακο<sup>36</sup>. Οι ασθενείς που έλαβαν μιδοδρίνη παρουσίασαν αύξηση του χρόνου παρ' ολίγον συγκοπής ή εμφάνισης συμπτωμάτων συγκοπής σε δοκιμασία ανακλίσεως 45 λεπτών που πραγματοποιήθηκε μία ώρα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η μιδοδρίνη είναι ένα καλώς ανεκτό φάρμακο με κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες τη ναυτία, κεφαλαλγία, flushing και την κατακράτηση υγρών. Η droxidopa είναι ένα από του στόματος συνθετικό πρόδρομο μόριο της νορεπινεφρίνης που έχει εγκριθεί από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA), το 2014, για τη θεραπεία της συμπτωματικής νευρογενούς ορθοστατικής υπότασης σε νευροπάθειες του ΑΝΣ συμπεριλαμβανομένης αυτής της hATTR. Σε κλινικές μελέτες το φάρμακο δόθηκε τρεις φορές ημερησίως και χορηγήθηκε σε διαφορετικές δόσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας από 100 έως 600 mg, με τη μέγιστη δόση να λαμβάνεται το πρωί όταν η συστολική πίεση είναι στα χαμηλότερα επίπεδα<sup>37</sup>. Ωστόσο η droxidopa δεν έχει πάρει ακόμα έγκριση για χρήση στην Ευρώπη. Όσον αφορά τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως οι διάρροιες, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα φάρμακα όπως η λοπεραμίδα, δεσμειτικά των χολικών οξέων και η οκτρεοτίδη, ενώ για τη δυσκοιλιότητα συστήνεται δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες, καθαρτικά και προκινητικά και αντιεμετικά φάρμακα για τη γαστροπάρεση. Υποστηρικτική διαχείριση της επώδυνης περιφερικής νευροπάθειας συμπεριλαμβάνει φάρμακα όπως η πρεγκαμπαλίνη, η γκαμπαπεντίνη και η ντουλοξετίνη. Σε ασθενείς με προχωρημένη πολυνευροπάθεια έμφαση πρέπει να δίνεται και στη φυσιοθεραπεία. Η ορθοστατική υπόταση και άλλα συμπτώματα δυσαντονομίας μπορούν να ελαττωθούν με θεραπείες που στοχεύουν στον έλεγχο της βασικής νόσου και καταστρέφουν τις αμυλοειδογενείς πρωτεΐνες και σταθεροποιούν τις εναποθέσεις αμυλοειδούς στο ΠΝΣ και στο ΑΝΣ.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αμυλοείδωση αποτελεί ένα σπάνιο φάσμα νοσημάτων με ποικίλες εκδηλώσεις από διαφορετικά όργανα και συστήματα. Παρά τις προόδους των τελευταίων ετών στην κατανόηση της φύσης, της παθοφυσιολογίας και της προόδου της νόσου, η μεγάλη ετερογένεια των συμπτωμάτων ακόμα αποτελεί



μεγάλη πρόκληση τόσο για τους γιατρούς όσο και για τους ασθενείς. Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για red flag συμπτώματα όπως η επιδεινούμενη πολυνευροπάθεια, ανεξήγητη ορθοστατική υπόταση, σημεία δυσαντονομίας, ηπατομεγαλία, νεφρική ανεπάρκεια, προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια κ.λπ. και πρέπει άμεσα να αποκλείεται η διάγνωση με βιοψία και ανεύρεση αμυλοειδούς με χρώση ερυθρού του congo για την AL αμυλοείδωση, ή ανάλυση γονιδιώματος αν υποπτευθεί hATTR. Καινοτόμες φαρμακευτικές θεραπείες αναπτύσσονται συνεχώς και η πρόωμη διάγνωση οδηγεί σε πρόωμη θεραπεία, καθυστέρηση της προόδου της νόσου με επακόλουθη αύξηση του προσδόκιμου ζωής και καλύτερη ποιότητα ζωής. Σε ασθενείς με καθυστερημένη διάγνωση είναι πολύ σημαντική η υποστηρικτική φροντίδα με φαρμακευτικά και μη μέσα και πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα των ιατρών τους με σκοπό τη βελτίωση

## SUMMARY

**N. Tsoutsoura, F. Theodorakakou, D. Dragonas, S. Spiliopoulou, K. Rizogiannis, I. Papatiriou, E. Kastritis, E. Manios**

### Autonomic dysfunction in amyloidosis

*Arterial Hypertension 2025; 34: 22-29.*

Amyloidosis is a group of rare diseases characterized by the accumulation of misfolded proteins that form amyloid aggregates, leading to progressive organ dysfunction. Systemic amyloidosis can affect various vital organs, with the peripheral nervous system commonly involved in the two most frequent types: immunoglobulin light chain (AL) and transthyretin (ATTR) amyloidosis. Diagnosis requires biopsy-proven amyloid detection using Congo red staining, with abdominal fat aspiration being the least invasive method. Amyloid typing is essential for accurate diagnosis, and methods include immunoelectron microscopy, mass spectrometry, and immunohistochemistry. AL amyloidosis, the most common form of systemic amyloidosis, is caused by an indolent plasma cell or B-cell clone producing amyloidogenic immunoglobulin light chains. Cardiac involvement is the leading factor determining prognosis in AL amyloidosis. Autonomic involvement, often appearing as part of sensorimotor polyneuropathy, affects the cardiovascular, gastrointestinal, and genitourinary systems, with orthostatic hypotension being the most characteristic symptom. Amyloid myopathy, although rare, can be misdiagnosed as inflammatory myopathy. Prompt diagnosis and treatment are crucial in managing amyloidosis-related peripheral and autonomic neuropathy to improve patient outcomes and quality of life.

Key-words: autonomic neuropathy, orthostatic hypotension, AL amyloidosis, ATTR amyloidosis

της ποιότητας ζωής τους.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583-96.
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2020; 27: 217-222.
- Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol* 2019; 39: 578-588.
- Vrana JA, Theis JD, Dasari S, et al. Clinical diagnosis and typing of systemic amyloidosis in subcutaneous fat aspirates by mass spectrometry-based proteomics. *Haematologica* 2014; 99: 1239-47.
- Hage FG. Technetium-99m-3,3-diphosphono-1,2-2 propanodicarboxylic acid (DPD) in AL cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2021; 28: 1126-1127.
- Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018; 2: 1046-53.
- Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, Fontana M. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 413-26.
- Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013; 121: 3420-7.
- Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med* 2021; 289: 268-92.
- Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *Jama* 2020; 324: 79-89.
- Hayman SR, Lacy MQ, Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: a cause of malabsorption syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 535-40.
- Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol* 2019; 39: 578-88.
- Lamotte G, Sandroni P. Updates on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Autonomic Neuropathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022; 22: 823-37.
- Matsuda M, Gono T, Morita H, et al. Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol* 2011; 18: 604-10.
- Sugiyama A, Asahina M, Takeda Y, et al. Isolated autonomic failure without evident somatic polyneuropathy in AL amyloidosis. *Amyloid* 2014; 21: 218-20.
- Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA. Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1226-30.
- Berg AM, Anderson JJ, Chipkin SR, et al. Autonomic neuropathy in AL (primary) amyloidosis and its effect on survival. *Amyloid*. 1994; 1: 39-46.
- Dingli D, Tan TS, Kumar SK, et al. Stem cell transplantation in patients with autonomic neuropathy due to primary (AL) amyloidosis. *Neurology* 2010; 74: 913-8.
- Adams D, Ando Y, Beirão JM, et al. Expert consensus

- recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol* 2021; 268: 2109-22.
20. Parman Y, Adams D, Obici L, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol* 2016; 29 Suppl 1: S3-s13.
  21. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018; 57: 829-37.
  22. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid* 2015; 22: 123-31.
  23. Gertz M, Adams D, Ando Y, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract* 2020; 21: 198.
  24. Obici L, Kuks JB, Buades J, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol* 2016; 29 Suppl 1: S27-35.
  25. Hsu HC, Liao MF, Hsu JL, Lo AL, Kuo HC, Lyu RK, et al. Phenotypic expressions of hereditary Transthyretin Ala97Ser related Amyloidosis (ATTR) in Taiwanese. *BMC Neurol* 2017; 17: 178.
  26. Palma JA, Gonzalez-Duarte A, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in hereditary transthyretin amyloidosis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Auton Res* 2019; 29: 33-44.
  27. Kaufmann H, Jordan J. The Clinical Autonomic Research journal 2017 and onward. *Clin Auton Res* 2017; 27: 1-2.
  28. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2020; 27: 217-22.
  29. González-Duarte A. Autonomic involvement in hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR amyloidosis). *Clin Auton Res* 2019; 29: 245-51.
  30. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Jama* 2013; 310: 2658-67.
  31. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785-92.
  32. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 22-31.
  33. Adams D, González-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 11-21.
  34. Jensen CE, Byku M, Hladik GA, et al. Supportive Care and Symptom Management for Patients With Immunoglobulin Light Chain (AL) Amyloidosis. *Front Oncol* 2022; 12: 907584.
  35. Palma JA, Kaufmann H. Management of Orthostatic Hypotension. *Continuum (Minneapolis)* 2020; 26: 154-77.
  36. Smith W, Wan H, Much D, Robinson AG, Martin P. Clinical benefit of midodrine hydrochloride in symptomatic orthostatic hypotension: a phase 4, double-blind, placebo-controlled, randomized, tilt-table study. *Clin Auton Res* 2016; 26: 269-77.
  37. González-Duarte A, Barroso F, Mundayat R, Shapiro B. Blood pressure and orthostatic hypotension as measures of autonomic dysfunction in patients from the trans-



# Κύρια σημεία των κατευθυντήριων οδηγιών 2023 και 2024 για την αρτηριακή υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη

Μαρία Ποικιλίδου<sup>1</sup>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές στην εγκυμοσύνη επηρεάζουν περίπου το 10% των κύσεων παγκοσμίως. Αυτές οι διαταραχές αυξάνουν τους κινδύνους τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο, οδηγώντας σε επιπλοκές όπως αποκόλληση πλακούντα, εγκεφαλικό επεισόδιο στη μητέρα και πρόωρο τοκετό. Η παρούσα ανασκόπηση πραγματεύεται τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες 2023-2024 σχετικά με την υπέρταση στην κύηση, τις νέες κατηγοριοποιήσεις, νεότερα δεδομένα για τα όρια και τη θεραπεία. Επίσης αναφέρονται προβληματισμοί και γκρίζες ζώνες έρευνας που περιπλέκουν την κλινική πρακτική. Τέλος προτείνονται σύγχρονα μοντέλα όπως ο αλγόριθμος του Fetal Medical Foundation και το μοντέλο Fullriers για την έγκαιρη πρόγνωση της προεκλαμψίας και την καλύτερη εκτίμηση του χρόνου που θα πρέπει να διενεργηθεί ο τοκετός.

 **Λέξεις-κλειδιά:** υπέρταση εγκυμοσύνης, κατευθυντήριες οδηγίες, προεκλαμψία, εκλαμψία, υπέρταση κύησης

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης (ΥΔΕ) αποτελούν πεδίο πρόκλησης στην κλινική πράξη καθώς η ετερογένεια των εκδηλώσεων και η ευαισθησία της κατάστασης υπαγορεύουν προσεκτικούς χειρισμούς. Η παρούσα ανασκόπηση είναι μία σύνοψη των σημαντικότερων δεδομένων από τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2023 και των θέσεων ομοφωνίας του 2024 από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης. Οι ΥΔΕ επηρεάζουν περίπου το 10% όλων των κύσεων παγκοσμίως και οδηγούν σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα μητέρας, εμβρύου και νεογνού<sup>1,2</sup>. Οι μητρικοί κίνδυνοι περιλαμβάνουν: αποκόλληση πλακούντα, εγκεφαλικό, πνευμονικό οίδημα, θρομβοεμβολικά επεισόδια, νεφρική ανεπάρκεια, πολυοργανική ανεπάρκεια, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Οι εμβρυϊκοί κίνδυνοι περιλαμβάνουν: περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR) στο 25% των περιπτώ-

σεων προεκλαμψίας, προωρότητα στο 27% των περιπτώσεων προεκλαμψίας (<37 εβδομάδες), ενδομήτριο θάνατος στο 4% των περιπτώσεων προεκλαμψίας, μακροπρόθεσμους καρδιαγγειακούς κινδύνους.

## ΟΡΙΣΜΟΙ (ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ESH ΤΟΥ 2023)<sup>1</sup>

- **Υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη:** Ορίζεται ως συστολική ΑΠ (ΣΑΠ)  $\geq 140$  mmHg και/ή διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ)  $\geq 90$  mmHg.
- Τα όρια είναι διαφορετικά από εκείνα του γενικού πληθυσμού και κατηγοριοποιούνται σε ήπια και σοβαρή υπέρταση.
  - **Ήπια υπέρταση:** ΣΑΠ 140-159 mmHg / ΔΑΠ 90-109 mmHg.
  - **Σοβαρή υπέρταση:** ΣΑΠ  $\geq 160$  mmHg / ΔΑΠ  $\geq 110$  mmHg.
- **Επείγουσα υπέρταση:** Ο προηγούμενος ορισμός

<sup>1</sup> Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση, Β' Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Μαρία Ποικιλίδου, MD, MSc, PhD • Στ. Κυριακίδη 1, Θεσσαλονίκη • Τ.Κ.: 54636 • Τηλ.: 2310254444 • E-mail: pikilidou@gmail.com

**Πίνακας 1.** Τύποι υπέρτασικών διαταραχών κατά την εγκυμοσύνη.

| Τύπος                                 | Ορισμός   | Βασικά σημεία  |
|---------------------------------------|---|--|
| <b>Προϋπάρχουσα (χρόνια) υπέρταση</b> | Υπέρταση παρούσα πριν από την εγκυμοσύνη ή εμφάνιση < 20 εβδομάδες.           | Μπορεί να επιμείνει περισσότερο από 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Μπορεί να παρουσιαστεί ως υπέρταση λευκής μπλούζας ή συγκεκαλυμμένη υπέρταση. |
| <b>Υπέρταση κύησης</b>                | Υπέρταση που αναπτύσσεται > 20 εβδομάδες κύησης και υποχωρεί μετά τον τοκετό. | Μπορεί να επικαλύπτεται με προϋπάρχουσα υπέρταση. Περίπου το 25% των περιπτώσεων αναπτύσσουν υπερεπιβαλλόμενη προεκλαμψία.                     |
| <b>Προεκλαμψία-Εκλαμψία</b>           | Υπέρταση κύησης με μητροπλακουντιακή δυσλειτουργία.                           | Μητρικές και εμβρυϊκές επιπλοκές.  |

της επείγουσας υπέρτασης, ο οποίος βασιζόταν στα ΣΑΠ  $\geq 170$  mmHg και ΔΑΠ  $\geq 110$  mmHg, έχει αναθεωρηθεί. Τώρα, **όλες οι επιβεβαιωμένες περιπτώσεις σοβαρής υπέρτασης** (ΣΑΠ  $\geq 160$  mmHg ή/και ΔΑΠ  $\geq 110$  mmHg) απαιτούν άμεση νοσηλεία για αξιολόγηση και θεραπεία.

### ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ (ΥΔΕ)

Οι ΥΔΕ μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε **δύο κύριους φαινότυπους, την προϋπάρχουσα (χρόνια) υπέρταση και την υπέρταση κύησης**, ο καθένας με μοναδικά χαρακτηριστικά. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να αλληλεπικαλύπτονται και η επαναξιολόγηση μετά τον τοκετό είναι ζωτικής σημασίας για την ακριβή ταξινόμηση (Πίνακας 1).

#### Επικαλυπτόμενοι ορισμοί:

- **Υπερεπιβαλλόμενη προεκλαμψία:** Εμφανίζεται όταν οι γυναίκες με προϋπάρχουσα υπέρταση αναπτύσσουν προεκλαμψία.

#### Ανακατάταξη μετά τον τοκετό

- **Προγεννητικά μη ταξινομήσιμη υπέρταση:** Διαγιγνώσκεται μετά από 20 εβδομάδες εγκυμοσύνης και απαιτεί επαναξιολόγηση 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό.

- Εάν υποχωρήσει, ταξινομείται ως υπέρταση κύησης.
- Εάν επιμένει, ταξινομείται ως χρόνια υπέρταση.

#### Διαγνωστικές προκλήσεις

- Η ΑΠ μειώνεται φυσιολογικά μεταξύ 16-22 εβδομάδων εγκυμοσύνης, επιστρέφοντας στα επίπεδα πριν από την εγκυμοσύνη μέχρι το τρίτο τρίμηνο. Αυτό μπορεί να καλύψει την προϋπάρχουσα υπέρταση, ειδικά χωρίς δεδομένα πρώτου τριμήνου.

### ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ (ΥΔΕ)

Η διάγνωση της υπέρτασης **κατά την εγκυμοσύνη** πρέπει να βασίζεται σε (Πίνακας 2):

1. **Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις αρτηριακής πίεσης ιατρείου (ΑΠ).**

2. **Μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου** (όταν είναι δυνατόν) για τη διάγνωση καταστάσεων όπως η **υπέρταση λευκής μπλούζας και η συγκεκαλυμμένη.**

#### Προεκλαμψία: Ορισμός

Η προεκλαμψία είναι μια **διαταραχή που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη**, επηρεάζει τόσο τη μητέρα όσο και το έμβρυο και εκδηλώνεται ως ένα πολύπλοκο σύνολο συνθηκών που μπορεί να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία. Ορίζεται ως **υπέρταση κύησης** (υψηλή ΑΠ που εμφανίζεται μετά από 20 εβδομάδες κύησης) σε συνδυασμό με μία ή περισσότερες από τις νεοεμφανιζόμενες καταστάσεις που καταγράφονται στον Πίνακα 3.

#### Σύνδρομο HELLP

Το **σύνδρομο HELLP** είναι μια σοβαρή μορφή προεκλαμψίας που χαρακτηρίζεται από: **αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)** (Πίνακας 4).

#### Παθογένεια προεκλαμψίας

Η προεκλαμψία προκαλείται κυρίως από ανεπαρκή πλακουντοποίηση, η οποία χαρακτηρίζεται από κακή αναδιαμόρφωση της σπειροειδούς αρτηρίας και κακή ανάπτυξη των λαχνών. Αυτή η κατάσταση είναι πιο έντονη στην **πρόωρη προεκλαμψία** και οδηγεί σε μειωμένη παροχή αίματος στη μήτρα, με αποτέλεσμα τον **περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR)**. Αντίθετα, η τελειόμηνη ή μετά-τοκετού προεκλαμψία σχετίζεται συχνά με αυξημένες εμβρυοπλακουντιακές απαιτήσεις, ειδικά σε περιπτώσεις

**Πίνακας 2.** Υπότυποι υπέρτασης κατά την εγκυμοσύνη.

| Υπότυπος   | Περιγραφή  | Επιπολασμός & κίνδυνος   |
|--|--|--|
| <b>Υπέρταση λευκής μπλούζας</b>                                      | Αυξημένη ΑΠ στο ιατρείο, αλλά κανονική ΑΠ εκτός ιατρείου.                | Επιηρεάζει ~ <b>30% των εγκύων</b> . Αυξημένος κίνδυνος προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με τις νορμοτασικές, αλλά καλύτερη πρόγνωση από τη χρόνια υπέρταση.   |
| <b>Παροδική υπέρταση κύησης<sup>3</sup> (transient hypertension)</b> | Ανιχνεύεται στο ιατρείο και υποχωρεί με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ΑΠ.  | 40% κίνδυνος ανάπτυξης υπέρτασης κύησης ή προεκλαμψίας αργότερα στην εγκυμοσύνη. Απαιτεί στενή παρακολούθηση.  |
| <b>Συγκεκριμένη υπέρταση</b>   | Εντός ορίων ΑΠ στο ιατρείο αλλά αυξημένη ΑΠ σε μετρήσεις εκτός ιατρείου. | Δύσκολο να εντοπιστεί. Υποψία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (π.χ. νεφρική δυσλειτουργία). Απαιτεί θεραπεία.<br><br>Ο έλεγχος ρουτίνας για συγκεκριμένη υπέρταση δεν συνιστάται λόγω της αβέβαιης προγνωστικής αξίας της στην εγκυμοσύνη. |

**Πίνακας 3.** Διαγνωστικά κριτήρια προεκλαμψίας.

|  |  |
|--|--|
| <b>Πρωτεϊνουρία</b>                        | Λόγος λευκοματίνης προς κρεατινίνη (ACR) $\geq 30$ mg/mmol ή λευκοματουρία $\geq 300$ mg/24 h.   |
| <b>Άλλη δυσλειτουργία μητρικών οργάνων</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Οξεία νεφρική βλάβη (κρεατινίνη ορού <math>\geq 1</math> mg/dl ή 90 mmol/l)</li> <li>• Ηπατική βλάβη (αυξημένες τρανσαμινάσες <math>&gt;40</math> U/l)</li> <li>• Νευρολογικά προβλήματα (επιληπτικές κρίσεις, αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση, τύφλωση ή σκοτώματα), ή</li> <li>• Αιματολογικές ανωμαλίες (αριθμός αιμοπεταλίων <math>&lt;150.000/ml</math>, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, αιμόλυση).</li> </ul> |
| <b>Δυσλειτουργία της μήτρας</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου (IUGR), μη φυσιολογικά ευρήματα Doppler ομφάλιας αρτηρίας ή θνησιγένεια.</li> </ul>   |

Οι κατευθυντήριες οδηγίες 2024 προτείνουν τη χρήση του παραπάνω ευρύτερου ορισμού της προεκλαμψίας που προτάθηκε από τη Διεθνή Εταιρεία για τη Μελέτη της Υπέρτασης στην Εγκυμοσύνη (ISSHP)<sup>4</sup> και εγκρίθηκε από τις κατευθυντήριες γραμμές ESH του 2023.

**Πίνακας 4.** Επιδημιολογία προεκλαμψίας.

| Παράγοντας                      | Επιπτώσεις στον κίνδυνο ή την έκβαση της προεκλαμψίας  |
|---------------------------------|--|
| Επιπολασμός                     | 2%-4% των κύσεων   |
| Μητρικοί θάνατοι                | 50.000 ετησίως   |
| Εμβρυϊκοί/νεογνικοί θάνατοι     | 10 φορές υψηλότεροι από τους μητρικούς θανάτους  |
| Κοινωνικοοικονομική κατάσταση   | 3-4 φορές υψηλότερος κίνδυνος σε χώρες χαμηλού/μεσαίου εισοδήματος                               |
| Εθνικές διαφορές                | 60% υψηλότερος κίνδυνος για τις μαύρες και Αφροαμερικανίδες γυναίκες                             |
| Προϋπάρχουσα υπέρταση           | 5 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος   |
| Τελειόμηνος vs. πρόωρος τοκετός | Δύο φορές πιο συχνή στον τελειόμηνο τοκετό, αλλά με χαμηλότερες μητρικές και εμβρυϊκές επιπλοκές |
| Μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι         | Αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου για τις μητέρες και τους απογόνους                       |

πολύδμων κήσεων, εμβρυϊκής μακροσωμίας ή συνωστισμού.

**Βασικοί παθογενετικοί παράγοντες<sup>5,6</sup>:**

**1. Μητροπλακουντιακή αναντιστοιχία:** Προκαλείται από μειωμένη παροχή αίματος ή αυξημένες απαιτήσεις του πλακούντα, οδηγώντας σε **στρες του πλακούντα** και ανισορροπία παραγόντων του πλακούντα όπως το **προαγγειογενετικό PLGF** και το **αντιαγγειογενετικό sFlt-1**.

**2. Μητρικοί παράγοντες:** Καταστάσεις όπως η **παχυσαρκία**, ο **διαβήτης**, η **προϋπάρχουσα υπέρταση** και ανοσολογικές διαταραχές συμβάλλουν στην **ενδοθηλιακή βλάβη**, η οποία παίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της προεκλαμψίας.

**3. Εμβρυϊκή επίδραση:** Οι ίδιοι παράγοντες που βλάπτουν τη μητρική ενδοθηλιακή λειτουργία επηρεάζουν επίσης την **υγεία του πλακούντα**.

**Αιμοδυναμικοί και νεφρικοί παράγοντες:**

• **Καρδιακή παροχή και αγγειακές αντιστάσεις:** Οι γυναίκες χαμηλού κινδύνου διατηρούν φυσιολογικές **αιμοδυναμικές προσαρμογές**, ενώ οι γυναίκες υψηλού κινδύνου παρουσιάζουν **μειωμένη καρδιακή παροχή** και **αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις**, ακόμη και όταν λαμβάνουν ασπιρίνη για πρόληψη της προεκλαμψίας.

• **Νεφρική λειτουργία:** Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η καρδιακή παροχή αυξάνει τη νεφρική ροή αίματος κατά **50%-70%**, ενισχύοντας τη σπειραματική διήθηση. Στην προεκλαμψία, η **σπειραματική ενδοθηλίωση** και η **βλάβη των ποδοκυττάρων** οδηγούν σε πρωτεϊνουρία, με σοβαρές περιπτώσεις που παρουσιάζουν απώλεια πρωτεΐνης σε **νεφρωσικά επίπεδα**.

Σε μια φυσιολογική εγκυμοσύνη, η αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης οφείλεται στην αύξηση της νεφρικής ροής και του διευρυμένου όγκου πλάσματος, με επακόλουθη **μείωση των επιπέδων κρεατινίνης ορού κατά μέσο όρο 0,4 mg/dl** σε σύγκριση με την κρεατινίνη πριν την κύηση. Μια κρεατινίνη ορού 1,0 mg / dl, που θεωρείται φυσιολογική εκτός εγκυμοσύνης, υποδεικνύει νεφρική δυσλειτουργία σε έγκυο γυναίκα.

Στην κλινική πρακτική, **δεν συνιστάται πλέον η χρήση της προηγούμενης ταξινόμησης της προεκλαμψίας** με βάση κλινικά χαρακτηριστικά όπως ήπια ή σοβαρή ή το στάδιο της εγκυμοσύνης κατά τη διάγνωση [δηλ. πρώιμη (<34 εβδομάδες), πρόωρη (34-37 εβδομάδες), όψιμη (37-39 εβδομάδες και μετά τον τοκετό >39 εβδομάδες)].

## Εκλαμψία

Η εκλαμψία είναι η πιο σοβαρή επιπλοκή της προεκλαμψίας, που χαρακτηρίζεται από επικίνδυνους σπασμούς. Παρά τις προόδους στη διαχείριση της προεκλαμψίας, η εκλαμψία παραμένει μια επικίνδυνη κατάσταση<sup>7</sup>.

**Βασικά σημεία:**

• **Παθοφυσιολογία:** Η εκλαμψία οδηγείται από αυξημένες πιέσεις εγκεφαλικής αιμάτωσης που ξεπερνούν την ικανότητα του εγκεφάλου να αυτορρυθμίζει τη ροή του αίματος, προκαλώντας μικροσκοπικές αιμορραγίες.

• **Χρονοδιάγραμμα:** Η εκλαμψία μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του τοκετού ή των πρώτων ημερών μετά τον τοκετό, συχνά χωρίς προειδοποιητικά σημάδια.

• **Προληπτικά συμπτώματα:** Ορισμένες περιπτώσεις παρουσιάζουν άμεσα σημεία πριν από σπασμούς, όπως:

- Σοβαρό πονοκέφαλο
- Οπτικές διαταραχές
- Αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση
- Στηθάγχη που μοιάζει με πόνο στο στήθος ή επιγαστρικό άλγος

Η εκλαμψία, αν και λιγότερο συχνή λόγω της βελτιωμένης διαχείρισης της προεκλαμψίας, παραμένει ένας κρίσιμος κίνδυνος κατά τη διάρκεια της όψιμης εγκυμοσύνης ή μετά τον τοκετό, με την έγκαιρη ανίχνευση των προληπτικών σημείων να είναι απαραίτητη για την πρόληψη σοβαρών εκβάσεων.

## Μετρήσεις αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η ακριβής μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματική μαιευτική διαχείριση<sup>8</sup>. Οι φυσιολογικές αλλαγές στην εγκυμοσύνη μπορεί να περιπλέξουν την αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης και πολλές συσκευές που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της ΑΠ δεν είναι πιστοποιημένες ειδικά για την εγκυμοσύνη.

**Βασικά σημεία:**

**1. Προκλήσεις στη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης:**

- Οι αιμοδυναμικές προσαρμογές κατά την κύηση καθιστούν την αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης πιο περίπλοκη.
- Πολλά πιεσόμετρα στερούνται πιστοποίησης για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

## 2. Ταλαντωσιμετρικά πιεσόμετρα

• **Ήχοι Korotkov:** Ο ήχος Korotkov V προτιμάται από τον ήχο IV.

• **Χρυσό πρότυπο:** Οι ακροαστικές μέθοδοι έχουν θεωρηθεί το χρυσό πρότυπο, αν και τα σφυγμομανόμετρα υδραργύρου δεν συνιστώνται πλέον λόγω ανησυχιών για τοξικότητα υδραργύρου.

• **Συσκευές με μανόμετρο:** είναι επιρρεπείς σε σφάλματα 3 mmHg ή περισσότερο και απαιτούν συχνή επαναβαθμολόγηση.

## 3. Ηλεκτρονικά πιεσόμετρα

• Αυτές οι συσκευές εκτιμούν τη μέση ΑΠ (ΜΑΠ) και χρησιμοποιούν αλγόριθμους για τον υπολογισμό της ΣΑΠ και της ΔΑΠ.

• Σφάλματα συστηματικής μέτρησης 3-5 mmHg μπορούν να οδηγήσουν σε εσφαλμένη ταξινόμηση της υπέρτασης, επηρεάζοντας έως και το 43% των ασθενών.

## Πιστοποίηση συσκευών αρτηριακής πίεσης κατά την εγκυμοσύνη

Λόγω των μοναδικών αιμοδυναμικών αλλαγών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι απαραίτητο να χρησιμοποιούνται πιστοποιημένες συσκευές μέτρησης της ΑΠ.

• **Πιεσόμετρα υδραργύρου:** Θεωρούνται το χρυσό πρότυπο για την επικύρωση.

• **STRIDE-ΑΠ (Science and Technology for Regional Innovation and Development in Europe – Blood Pressure)<sup>9</sup>:** Ένας διεθνής μη κερδοσκοπικός οργανισμός που απαριθμεί τις πιστοποιημένες συσκευές ΑΠ για χρήση σε έγκυες γυναίκες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ΥΔΕ. Αυτές οι πιστοποιημένες συσκευές εξασφαλίζουν ακριβέστερες μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης κατά την εγκυμοσύνη.

## Τεχνική μέτρησης της αρτηριακής πίεσης κατά την εγκυμοσύνη

Η σωστή τεχνική για τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι απαραίτητη για την εξασφάλιση ακριβών μετρήσεων και κατάλληλης κλινικής διαχείρισης. Οι βασικές κατευθυντήριες γραμμές περιλαμβάνουν<sup>2</sup>:

### 1. Προετοιμασία:

• Η ασθενής πρέπει να καθίσει ήσυχα για 5 λεπτά με τα πόδια της επίπεδα στο πάτωμα.

• Ο βραχίονας πρέπει να υποστηρίζεται στο επίπεδο της καρδιάς, με την πλάτη να υποστηρίζεται.

• Κατάλληλο μέγεθος περιχειρίδου

### 2. Θέσεις:

• Καθιστή: Συνηθέστερη για τη μέτρηση της ΑΠ.

• **Αριστερή πλάγια ξαπλωμένη θέση:** Χρήσιμη στο τρίτο τρίμηνο ή κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου για την αποφυγή κοιλιακής φλεβικής συμπίεσης από το βάρος της μήτρας.

## 3. Τεχνικές μέτρησης:

• Ακροαστική μέθοδος: Αγνοήστε την πρώτη μέτρηση, υπολογίστε τον μέσο όρο των επόμενων δύο.

• Ηλεκτρονικά πιεσόμετρα: Μέσος όρος δύο ή τριών ενδείξεων.

## Η τροχιά της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η ΑΠ παρουσιάζει σημαντικές αλλαγές καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με διαφορετικά μοτίβα που παρατηρούνται σε νορμοτασικές και υπεртаσικές εγκυμοσύνες. Η αναγνώριση αυτών των αλλαγών είναι ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση των ΥΔΕ<sup>10</sup>.

## Νορμοτασική κύηση:

• **Πρώτο τρίμηνο:** Η ΑΠ παραμένει σε παρόμοια επίπεδα με αυτά πριν από την κύηση.

• **Δεύτερο τρίμηνο:** Η ΑΠ φτάνει στο χαμηλότερο σημείο της, με μείωση περίπου 4 mmHg τόσο στη συστολική (ΣΑΠ) όσο και στη διαστολική (ΔΑΠ) πίεση.

• **Τρίτο τρίμηνο:** Η ΑΠ αυξάνεται σταδιακά, επιστρέφοντας στα επίπεδα πριν από την εγκυμοσύνη, αλλά συνήθως παραμένει κάτω από 130/80 mmHg.

## Υπερτασική εγκυμοσύνη:

• **Πρώτο τρίμηνο:** Η ΣΑΠ μπορεί να μην είναι σημαντικά αυξημένη, αλλά η συνήθης φυσιολογική μείωση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται σε νορμοτασικές κύσεις απουσιάζει.

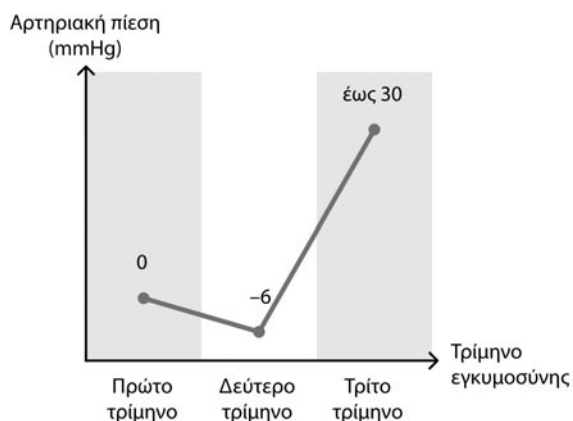
• **Δεύτερο τρίμηνο:** Η ΔΑΠ μπορεί να μειωθεί κατά περίπου 6 mmHg.

• **Τρίτο τρίμηνο:** Τόσο η ΣΑΠ όσο και η ΔΑΠ μπορεί να αυξηθούν έως και 30 mmHg σε σύγκριση με το πρώτο τρίμηνο (Εικόνα 1).

## Κλινικές επιπτώσεις:

• **Χαμηλότερα όρια αρτηριακής πίεσης** κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (κάτω από τα παραδοσιακά 140/90 mmHg) θα μπορούσαν να βοηθήσουν στον εντοπισμό περισσότερων γυναικών που διατρέχουν κίνδυνο υπέρτασης κύησης ή προεκλαμψίας.

• Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να καθοριστεί εάν η φαρμακευτική θεραπεία σε χαμηλότερα όρια θα ήταν καλά ανεκτή και αποτελεσματική.



**Εικόνα 1.** Αλλαγές αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Αυτοπαρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι (Home blood pressure monitoring – HBPM) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης απαιτεί τη χρήση πιστοποιημένης συσκευής και κατάλληλες οδηγίες για το πώς και πότε πρέπει να μετρηθεί. Ιαπωνικές μελέτες προτείνουν **προσωρινά κριτήρια** για τη διάγνωση της υπέρτασης με βάση τις τιμές HBPM που αντιστοιχούν στις τιμές ΑΠ ιατρείου. **Οι φυσιολογικές τιμές** για τις μετρήσεις στο σπίτι θεωρούνται οι **<135/85 mmHg**, που αντιστοιχούν σε μέση περιπατητική ΑΠ **126/76 mmHg** σύμφωνα με την **ιαπωνική μελέτη**.

#### Πλεονεκτήματα των μετρήσεων στο σπίτι<sup>11</sup>:

- **Καλύτερη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση:** Επιτρέπει συχνές μετρήσεις σε όλα τα στάδια της κύησης.
- **Ανίχνευση υπέρτασης λευκής μπλούζας ή συγκεκαλυμμένης υπέρτασης.**
- Βελτιώνει την ακρίβεια της διάγνωσης αποφεύγοντας την υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση της ΑΠ σε περιβάλλοντα ιατρείου.

#### Πληροφορίες κλινικών δοκιμών

- **Μελέτη BUMP-1<sup>12</sup>:** οι μετρήσεις στο σπίτι δεν οδήγησαν σε έγκαιρη ανίχνευση υπέρτασης σε εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου, αλλά πρότεινε ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά στην ΑΠ ιατρείου.
- **Μελέτη BUMP-2<sup>13</sup>:** οι μετρήσεις στο σπίτι δεν συνδέθηκαν με καλύτερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με τις μετρήσεις ιατρείου, αλλά και οι δύο μέθοδοι έδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα στη διαχείριση της ΑΠ.

Το **HBPM** βρέθηκε να είναι **εφικτή και αποδοκτική** σε διαφορετικές εθνικότητες και κοινωνικοοικονομικά υπόβαθρα.

### Περιπατητική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η **περιπατητική παρακολούθηση της ΑΠ (Ambulatory Blood Pressure Monitoring – ABPM)** είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για την πρόβλεψη της **προεκλαμψίας, του ενδομήτριου περιορισμού της ανάπτυξης (Intra Uterine Growth Retardation – IUGR)** και **των δυσμενών νεογνικών αποτελεσμάτων**, συχνά καλύτερα από τις συμβατικές μετρήσεις της ΑΠ. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανίχνευση **νυκτερινής υπέρτασης**, η οποία έχει συνδεθεί με **μελλοντική υπέρταση κύησης και προεκλαμψία<sup>14</sup>**.

#### Ενδείξεις για ABPM

1. **Επιβεβαίωση διάγνωσης υπέρτασης:** Βοηθά να προσδιοριστεί εάν απαιτείται θεραπεία.
2. **Διάγνωση υπέρτασης λευκής μπλούζας:** Απαιτεί στενή παρακολούθηση.
3. **Αποκάλυψη συγκεκαλυμμένης υπέρτασης:** Ειδικά σε περιπτώσεις βλάβης οργάνων που προκαλούνται από υπέρταση όπως η **μικρολευκωματινουρία**.

#### Η περιπατητική καταγραφή στην πρόβλεψη προεκλαμψίας

- Η **ABPM** μπορεί να βελτιώσει τον **αλγόριθμο του Ιδρύματος Εμβρυϊκής Ιατρικής (Fetal Medicine Foundation – FMF)** ενσωματώνοντας τιμές ΑΠ 24ώρου, αν και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

#### Φυσιολογικές τιμές ABPM κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

- **Οι τιμές ΑΠ 24ώρου** κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει συνήθως να παραμένουν **κάτω από 130/80 mmHg**, παρόμοιες με τις μη έγκυες γυναίκες.
- Πριν από τις **22 εβδομάδες**, το όριο είναι ελαφρώς χαμηλότερο από τις μη έγκυες γυναίκες: **126/76 mmHg<sup>15</sup>**.

### Εργαστηριακές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Στις **ΥΔΕ**, ορισμένες εργαστηριακές εξετάσεις είναι σημαντικές για την παρακολούθηση τόσο της μητρικής όσο και της εμβρυϊκής υγείας (Πίνακας 5).

#### Πρόβλεψη και πρόληψη της προεκλαμψίας

Ο κίνδυνος προεκλαμψίας μπορεί να ταξινομηθεί σε **υψηλό και μέτριο** με βάση κλινικούς παράγοντες.



**Πίνακας 5.** Εργαστηριακές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

| Εξέταση                | Σχόλια   |
|------------------------|--|
| Ανάλυση ούρων          | Η πρωτεϊνουρία δεν αποτελεί πλέον βασικό κριτήριο για τη διάγνωση της προεκλαμψίας, αλλά μπορεί να υποδεικνύει κίνδυνο εάν τα επίπεδα αυξηθούν αργότερα στην εγκυμοσύνη.   |
| Αιματοκρίτης           | Σημαντικός για την ανίχνευση αναιμίας ή αφυδάτωσης.  |
| Ηπατικά ένζυμα         | Ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να υποδεικνύει σύνδρομο HELLP.  |
| Κρεατινίνη ορού        | Μη φυσιολογικά επίπεδα μπορεί να απαιτούν περαιτέρω εξετάσεις, όπως ένα νεφρικό υπερηχογράφημα.  |
| Ουρικό οξύ ορού        | Αυξημένο στην προεκλαμψία, αλλά δεν χρησιμοποιείται ως διαγνωστικός δείκτης για την κατάσταση ή το χρονοδιάγραμμα του τοκετού.   |
| Μέτρηση πρωτεϊνουρίας  | Μέσω του λόγου λευκομαπίνης-κρεατινίνης (ACR).   |
| Υπερηχογράφημα Doppler | Συνιστάται μετά από 20 εβδομάδες για έλεγχο προβλημάτων ροής αίματος εμβρύου και πλακούντα. Χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του κινδύνου υπέρτασης κύησης, προεκλαμψίας και ενδομήτριου περιορισμού της ανάπτυξης (IUGR). |
| Λεύκωμα ούρων 24ώρου   | Χρησιμοποιείται για γυναίκες με υψηλό κίνδυνο προεκλαμψίας και υπέρτασης κύησης.   |

Ο εντοπισμός αυτών των παραγόντων κινδύνου ωριάζει στην εγκυμοσύνη (πριν από τις 16 εβδομάδες) βοηθά στην εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης προεκλαμψίας.

#### Μοντέλα πρόβλεψης

Τα μοντέλα πρόβλεψης που βασίζονται σε αυτούς τους κλινικούς παράγοντες κινδύνου μπορούν να προβλέψουν **την πρόωγη προεκλαμψία** με ευαισθησία **40%** και **την όψιμη προεκλαμψία** με ευαισθησία **35%**.

#### Παράγοντες υψηλού κινδύνου

Αυτοί οι παράγοντες σχετίζονται με **2,5 φορές αύξηση** του κινδύνου προεκλαμψίας<sup>16</sup>:

1. Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
2. Ιστορικό προεκλαμψίας
3. Χρόνια υπέρταση
4. Προϋπάρχων διαβήτης
5. Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή
6. ΔΜΣ > 30 kg/m<sup>2</sup>

#### Παράγοντες μέτριου κινδύνου:

Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν μέτρια τον κίνδυνο προεκλαμψίας:

1. Υψηλή-φυσιολογική ΑΠ πριν από την εγκυμοσύνη
2. Υπέρταση λευκής μπλουζας
3. Αντίσταση στην ινσουλίνη
4. Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός
5. Υπερβαρότητα (ΔΜΣ μεταξύ 25-30 kg/m<sup>2</sup>)
6. Διαβήτης κύησης
7. Υπερθυρεοειδισμός
8. Έμβρυο με Τρισωμία 13
9. Οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας

## 10. Δωρεά ωαρίων

### Πολυπαραγοντικά μοντέλα πρόβλεψης για την προεκλαμψία

Η προεκλαμψία συνδέεται συχνά με ανωμαλίες στον πλακούντα κατά τη διάρκεια της πρώιμης εγκυμοσύνης. Μεταβολές σε αγγειογενετικούς παράγοντες, όπως η αύξηση του αντιαγγειογενετικού παράγοντα sFlt-1 και η μείωση των προαγγειογενετικών παραγόντων όπως ο PLGF (Placental Growth Factor), συμβάλλουν στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και της αγγειακής βλάβης.

#### Βασικές πληροφορίες:

**1. Αγγειογενής ανισορροπία:** Μια αυξημένη αναλογία sFlt-1/PLGF είναι ιδιαίτερα έντονη σε γυναίκες με πρώιμη προεκλαμψία (<34 εβδομάδες). Αυτή η ανισορροπία επηρεάζει τη ρύθμιση της ΑΠ και συμβάλλει στην εκτεταμένη αγγειακή βλάβη.

**2. Χρήση βιοδεικτών:** Πολυπαραγοντικά μοντέλα πρόβλεψης, όπως το μοντέλο FMF (Fetal Medicine Foundation), χρησιμοποιούν μητρικούς παράγοντες κινδύνου και βιοδείκτες (ΑΠ, δείκτης παλμικότητας της αρτηρίας της μήτρας μέσω Doppler και επίπεδα PLGF) για την πρόβλεψη της προεκλαμψίας<sup>17</sup>.

#### Προγνωστική ακρίβεια:

- **Πρώιμη προεκλαμψία** (<34 εβδομάδες): Εντοπίστηκε στο 90% των γυναικών στις 11-13 εβδομάδες χρησιμοποιώντας το μοντέλο FMF.
- **Όψιμη προεκλαμψία** (34-37 εβδομάδες):

Ανιχνεύθηκε σε περίπου 75% των περιπτώσεων στις 11-13 εβδομάδες.

- **Προεκλαμψία προ τοκετού:** Πρόβλεψη στις **35-36 εβδομάδες** κύησης χρησιμοποιώντας sFlt-1, με ποσοστό ανίχνευσης 75%-85%.

#### Κλινική εφαρμογή:

- **Επαναλαμβανόμενος έλεγχος PLGF/sFlt-1:** Ο επαναλαμβανόμενος έλεγχος PLGF/sFlt-1 δεν συνιστάται συνήθως για όλες τις ύποπτες περιπτώσεις προεκλαμψίας, καθώς οι μελέτες δεν δείχνουν σημαντική βελτίωση στα περιγεννητικά αποτελέσματα<sup>18</sup>.

- **Ένα στιγμιότυπο PLGF/sFlt-1:** Ευεργετικό για την εκτίμηση κινδύνου πρόωρης προεκλαμψίας μεταξύ 22 και 35 εβδομάδων.

#### Πρόβλεψη επιπλοκών προεκλαμψίας

##### Βασικά σημεία:

1. **Όψιμη προεκλαμψία:** Η πρόκληση τοκετού απαιτείται για τις γυναίκες που διαγιγνώσκονται με προεκλαμψία για να μετριάσουν τον κίνδυνο στη μητέρα.

2. **Πρώιμη προεκλαμψία:** Σε περιπτώσεις πρώιμης προεκλαμψίας, ο πρόωρος τοκετός θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι εμβρυϊκών κινδύνων όπως η προωρότητα. Η απόφαση εξαρτάται από την κατάσταση της μητέρας και την υγεία του εμβρύου.

#### Μοντέλο full-PIERS (Preeclampsia Integrated Estimate of Risk)<sup>19</sup>

Ένα εργαλείο πρόβλεψης για την αξιολόγηση του μητρικού κινδύνου επιπλοκών.

- Στοιχεία του μοντέλου:
  - Ηλικία κύησης
  - Πόνος στο στήθος ή δύσπνοια
  - Αριθμός αιμοπεταλίων
  - Κρεατινίνη ορού
  - Επίπεδα SGOT, SGPT
  - Κορεσμός οξυγόνου
- Το μοντέλο χρησιμοποιείται **δύο φορές την εβδομάδα** για την παρακολούθηση των γυναικών και την καθοδήγηση κλινικών αποφάσεων.
  - Μια ηλεκτρονική αριθμομηχανή (calculator) για το μοντέλο είναι διαθέσιμη για κλινική χρήση. (<https://pre-empt.obgyn.ubc.ca/home-page/past-projects/fullpiers/>)

**Παρακολούθηση εμβρύου:** Η συνεχής αξιολόγηση του εμβρύου είναι κρίσιμη για να διασφαλιστεί ότι οποιαδήποτε αναμενόμενη διαχείριση δεν θέτει σε κίνδυνο την υγεία του εμβρύου, επιτρέποντας την ασφαλή αναβολή του τοκετού εάν είναι δυνατόν.

#### Πρόληψη της προεκλαμψίας:

##### Ο ρόλος της ασπιρίνης

Η ασπιρίνη έχει αναγνωριστεί ως αποτελεσματικό προληπτικό μέτρο για την προεκλαμψία, ειδικά σε γυναίκες υψηλού ή μέτριου κινδύνου. Οι μελέτες, ιδιαίτερα μέσω μετα-αναλύσεων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, δείχνουν ότι η έναρξη ασπιρίνης πριν από τη 16η εβδομάδα της εγκυμοσύνης μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο πρώιμης προεκλαμψίας<sup>20</sup>.

##### Βασικά ευρήματα:

1. **Πρώιμη έναρξη:** Η έναρξη της ασπιρίνης πριν από τη 16<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, κατά την περίοδο κατά την οποία οι σπειροειδείς αρτηρίες της μήτρας αναδιαμορφώνονται, είναι ζωτικής σημασίας για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητάς της.

2. **Αποτελεσματικότητα:**

- Η μελέτη ASPRE έδειξε ότι η ασπιρίνη μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας κατά **80%** πριν από τις 34 εβδομάδες κύησης και κατά **63%** πριν από τις 37 εβδομάδες<sup>20</sup>.

3. **Μηχανισμοί δράσης:** Τα προληπτικά αποτελέσματα της ασπιρίνης αποδίδονται:

- Μείωση της απόπτωσης των κυττάρων της τροφοβλάστης.
- Ενεργεί ως αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας για την πρόληψη εμφράκτων του πλακούντα.

4. **Δοσολογία:**

- Οι δοκιμές χρησιμοποίησαν συνήθως **81-150 mg ημερησίως**.

- Υψηλότερες δόσεις, μεταξύ **100-150 mg**, ήταν πιο αποτελεσματικές στη μείωση του κινδύνου προεκλαμψίας.

- Το ένα τρίτο των γυναικών μπορεί να είναι ανθεκτικές στην ασπιρίνη στη χαμηλότερη **δόση των 81 mg**, καθιστώντας προτιμότερες τις υψηλότερες δόσεις.

5. **Σύσταση:**

- **100-150 mg** ασπιρίνης μία φορά την ημέρα (κατά προτίμηση πριν από τον ύπνο) συνιστώνται για γυναίκες με υψηλό ή μέτριο κίνδυνο προεκλαμψίας. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά μεταξύ **12-16 εβδομάδων** και να συνεχίζεται μέχρι **τις 36 εβδομάδες** κύησης.

6. **Παράγοντες κινδύνου:** Η θεραπεία με ασπιρίνη συνιστάται για γυναίκες με **έναν παράγοντα υψηλού κινδύνου** ή **δύο παράγοντες μέτριου κινδύνου**.

##### Ο ρόλος των συμπληρωμάτων ασβεστίου

Το συμπληρωματικό ασβέστιο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υπέρτασης κύησης και προεκλαμψίας, ιδιαίτερα σε γυναίκες με χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου<sup>21</sup>.

**Βασικά ευρήματα:****1. Αποτελεσματικότητα:**

• Το συμπληρωματικό ασβέστιο σε υψηλή δόση ( $\geq 1$  g / ημέρα) μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υπέρτασης κήσης και προεκλαμψίας, ειδικά σε γυναίκες με χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου.

• Μια **μείωση 50%** στη συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας παρατηρήθηκε σε μια μετα-ανάλυση 30 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

**2. Δόση:**

• Τόσο τα συμπληρώματα χαμηλής δόσης (500 mg / ημέρα) όσο και υψηλής δόσης ( $\geq 1$  g / ημέρα) είναι αποτελεσματικά.

• **1-1,5 g / ημέρα** θεωρείται ασφαλές για συμπληρωματική χορήγηση.

**3. Αρχική πρόσληψη ασβεστίου:**

• Τα συμπληρώματα ασβεστίου είναι αναποτελεσματικά σε γυναίκες με επαρκή αρχική πρόσληψη ασβεστίου.

• Η **χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου** ορίζεται συνήθως ως μικρότερη από **600-900 mg / ημέρα**.

**4. Χρονοδιάγραμμα:**

• Δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία σχετικά με τον βέλτιστο χρόνο έναρξης του συμπληρωματικού ασβεστίου. Ωστόσο, η έναρξη συνιστάται από την **πρώτη επίσκεψη προγεννητικής φροντίδας** για τη βελτίωση της συμμόρφωσης.

• Η έναρξη κατά τη διάρκεια του **δεύτερου τριμήνου** επίσης προτείνεται.

**5. Συγχορήγηση:**

• Το όφελος του ασβεστίου είναι ανεξάρτητο από τη συγχορήγηση βιταμίνης D ή το χρονοδιάγραμμα έναρξης του ασβεστίου.

**Ο ρόλος της άσκησης**

Η τακτική σωματική δραστηριότητα πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης υπερτασικών διαταραχών που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη, ιδιαίτερα της υπέρτασης κήσης, αν και η επίδραση στην προεκλαμψία παραμένει λιγότερο σαφής<sup>22</sup>.

**Βασικά ευρήματα:****1. Μειωμένος κίνδυνος υπερτασικών διαταραχών:**

• Οι γυναίκες που συμμετέχουν σε αερόβια άσκηση (30-60 λεπτά, 2-7 φορές την εβδομάδα) κατά τη διάρκεια της πρώιμης εγκυμοσύνης έχουν **σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης** υπέρτασης κήσης.

• Μια **μείωση 47%** στην υπέρταση κήσης παρατηρήθηκε σε συστηματικές ανασκοπήσεις τυχα-

ιοποιημένων δοκιμών, αν και η **επίδραση στην προεκλαμψία δεν ήταν σημαντική**.

**2. Ένταση και χρόνος άσκησης:**

• Η **πιο ευνοϊκή επίδραση** παρατηρήθηκε σε γυναίκες που ξεκίνησαν **συνεδρίες ελαφριάς έως μέτριας έντασης** άσκησης διάρκειας άνω των 45 λεπτών στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο.

• Τα στοιχεία σε **υπερβαρές και παχύσαρκες έγκυες γυναίκες** παραμένουν συγκεχυμένα, αν και μερικές μελέτες δείχνουν ότι η τακτική άσκηση μειώνει τον κίνδυνο υπέρτασης κήσης.

**3. Συστάσεις άσκησης:**

• Ελλείψει **ιατρικών αντενδείξεων**, ενθαρρύνεται η μέτρια άσκηση.

• **45 λεπτά άσκησης, 3-4 φορές την εβδομάδα** είναι μια λογική σύσταση για την πρόληψη της υπερβολικής αύξησης βάρους και των διαταραχών που σχετίζονται με την υπέρταση<sup>22</sup>.

**Πρόληψη: πρόσθετα μέτρα για υπερτασικές διαταραχές κατά την εγκυμοσύνη (ΥΔΕ)****1. Σωματικό βάρος**

• Η **υψηλότερη αύξηση βάρους κήσης** έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης κήσης και προεκλαμψίας.

• **Σύσταση:** Η μείωση του βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν συνιστάται, αλλά **συνιστάται συμβουλευτική πριν από την εγκυμοσύνη** για την επίτευξη ενός ιδανικού σωματικού βάρους.

**2. Πρόσληψη νατρίου:**

• Η σχέση μεταξύ της **πρόσληψης νατρίου** και της υπέρτασης κήσης / προεκλαμψίας εξακολουθεί να διερευνάται.

• Μια **δίαιτα περιορισμένη σε νάτριο** δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στην ΑΠ ή στις επιπλοκές της υπέρτασης σε δοκιμές.

• **Δεν υπάρχουν στοιχεία** που να υποστηρίζουν μειωμένη πρόσληψη αλατιού για την πρόληψη της προεκλαμψίας, αλλά οι γυναίκες με **προϋπάρχουσα υπέρταση** θα πρέπει να συνεχίσουν μια δίαιτα χαμηλού αλατιού (<5 g ημερησίως).

**3. Προγραμματισμένος τοκετός:**

• Μια μελέτη έδειξε ότι η **πρόκληση τοκετού** στις 39 εβδομάδες σε πρωτοτόκες γυναίκες χαμηλού κινδύνου μείωσε τους κινδύνους αποτελεσμάτων που σχετίζονται με την υπέρταση και τα ποσοστά καισαρικής τομής.

• Η **πρόληψη της προεκλαμψίας** μετά την εγκυμοσύνη μπορεί να περιλαμβάνει άμεση πρόκληση τοκετού στις ή πέραν των 39 εβδομάδων σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου.

#### 4. Φάρμακα:

• Ο πιθανός ρόλος της **πραβαστατίνης** και της **μετφορμίνης** στην πρόληψη της ΥΔΕ είναι υπό διερεύνηση<sup>23</sup>.

• Μια **γερμανική μελέτη** σε γυναίκες υψηλού κινδύνου δεν βρήκε σημαντική διαφορά μεταξύ πραβαστατίνης και εικονικού φαρμάκου στη μείωση της όψιμης προεκλαμψίας, πιθανώς λόγω του σύντομου διαστήματος μεταξύ της παρέμβασης και της έκβασης.

#### Πρόληψη: Ο ρόλος μιας διεπιστημονικής ομάδας στη διαχείριση της ΥΔΕ

##### Σύνθεση Διεπιστημονικής Ομάδας<sup>2</sup>:

• Οι κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν ότι οι γυναίκες που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη προεκλαμψίας θα πρέπει να παραπέμπονται σε **εξειδικευμένες διεπιστημονικές ομάδες**.

• Αυτές οι ομάδες περιλαμβάνουν **μαιευτήρες, ειδικούς υπερτασιολόγους καρδιολόγους** και νεφρολόγους.

• Μελέτες υποδεικνύουν **μείωση των δυσμενών εκβάσεων** εγκυμοσύνης για γυναίκες με μια διεπιστημονική ομάδα που διαχειρίζεται τη φροντίδα τους.

• Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει τη διαστρωμάτωση του κινδύνου και εξατομικευμένα σχέδια θεραπείας για τον μετριασμό των δυσμενών εκβάσεων.

#### Κλινική αντιμετώπιση: Ήπια προϋπάρχουσα ιδιοπαθής υπέρταση

##### 1. Αξιολόγηση πριν από την εγκυμοσύνη:

• **Βασικές εκτιμήσεις** περιλαμβάνουν τον βαθμό υπέρτασης (χωρίς φαρμακευτική αγωγή), τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (συμπεριλαμβανομένης της βλάβης οργάνων που προκαλείται από υπέρταση) και το ιστορικό φαρμάκων.

• Ο βέλτιστος στόχος αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) είναι συνήθως **<130/80 mmHg** για ασθενείς υπό θεραπεία.

##### 2. Διαχείριση φαρμάκων:

• Οι **αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑΑ)** αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω κινδύνων όπως **η τερατογένεση και η νεφρική ανεπάρκεια του εμβρύου**. Οι γυναίκες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη εάν λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς ΣΡΑΑ πριν από την εγκυμοσύνη.

• Οι αναστολείς ΣΡΑΑ πρέπει να **διακόπτονται αμέσως** μετά την υποψία εγκυμοσύνης (π.χ. καθυστερημένη έμμηνος ρύση) και να αντικαθίστανται με ασφαλέστερους αντιυπερτασικούς παράγοντες όπως **αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, β-αναστολείς ή διουρητικά**.

##### 3. Διακοπή φαρμάκων του άξονα και παρακολούθηση εμβρύου

• Εάν η εκ παραδρομής χρήση αναστολέων ΣΡΑΑ συμβεί νωρίς στην εγκυμοσύνη, η γυναίκα θα πρέπει να αλλάξει σε ένα ασφαλέστερο φάρμακο και να **διεξαχθεί εμβρυϊκό υπερηχογράφημα** για να ελεγχθεί η καλή κατάσταση του εμβρύου.

• Μετά από 20 εβδομάδες, εάν χρησιμοποιήθηκαν αναστολείς ΣΡΑΑ, **θα πρέπει να παρακολουθείται το αμνιακό υγρό (κίνδυνος για ολιγοϋδράμνιο)** και η νεφρική λειτουργία του νεογνού, με παρακολούθηση στην παιδική ηλικία.

##### 4. Στόχοι αρτηριακής πίεσης:

• Δύο βασικές μελέτες, η μελέτη CHIPS<sup>24</sup> (Control of Hypertension in Pregnancy Study) και η μελέτη CHAP<sup>25</sup> (Chronic Hypertension and Pregnancy), υποδεικνύουν ότι ο αυστηρός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (<140/90 mmHg) μπορεί να σχετίζεται με λιγότερες περιγεννητικές και μητρικές επιπλοκές.

• Η εντατική μείωση της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να αποφεύγεται για την πρόληψη της **υποαιμάτωσης του εμβρύου**.

• Προτιμώμενα φάρμακα για τον έλεγχο της ΑΠ είναι η **λαβεταλόλη, η α-μεθυλ-ντόπα ή η νιφεδιπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης**.

##### 5. Ειδικές εκτιμήσεις για τα φάρμακα:

• Η **ατενολόλη** αποφεύγεται λόγω του κινδύνου χαμηλού βάρους γέννησης.

• Η **βισοπρολόλη** και **μετοπρολόλη** μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αλλά απαιτούν στενή παρακολούθηση για πιθανές επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου.

##### 6. Σημεία προσοχής στη θεραπεία

• **1999 Οι κατευθυντήριες γραμμές του ΠΟΥ / Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης** θεώρησαν σημαντικές αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης (**ΣΑΠ >25 mmHg ή ΔΑΠ >15 mmHg**) από τα επίπεδα πριν από τη σύλληψη ως δείκτη υπέρτασης κύησης<sup>26</sup>.

• Μια γυναίκα με προ εγκυμοσύνης ΑΠ **100/60 mmHg** που αναπτύσσει ΑΠ **135/85 mmHg** μέχρι την 22η εβδομάδα μπορεί να αντιμετωπίσει σημαντικές επιπλοκές.

• Η **ΔΑΠ δεν πρέπει να μειώνεται κάτω από 80 mmHg** για να αποφευχθεί η πλημμελής αιμάτωση του εμβρύου.

### Κλινική αντιμετώπιση: Αιμοδυναμικά καθοδηγούμενη θεραπεία

#### 1. Αιμοδυναμικά προφίλ στην προεκλαμψία:

- **Η πρόωγη προεκλαμψία** (πριν από τις 24 εβδομάδες) χαρακτηρίζεται από **υψηλή συστηματική αγγειακή αντίσταση και χαμηλή καρδιακή παροχή**.

- **Η όψιμη προεκλαμψία** (μετά από 24 εβδομάδες) περιλαμβάνει **χαμηλότερη συστηματική αγγειακή αντίσταση και υψηλότερη καρδιακή παροχή** σε σύγκριση με τις νορμοτασικές γυναίκες.

Με βάση τα τρέχοντα στοιχεία, η Ιταλική Ένωση Προεκλαμψίας (Italian Association of Preeclampsia, AΙΡΕ) πρότεινε πρόσφατα μια ταξινόμηση προεκλαμψίας σε τρία αιμοδυναμικά προφίλ<sup>27</sup>.

#### 2. Αιμοδυναμικές ταξινομήσεις ΑΙΡΕ:

- **Υποδυναμικό προφίλ:** Υψηλή περιφερική αντίσταση ( $>1.300 \text{ dynes s/cm}^5$ ) και χαμηλή καρδιακή παροχή.

- **Νορμοδυναμικό προφίλ:** Ισορροπημένο μεταξύ περιφερικής αντίστασης και καρδιακής παροχής.

- **Υπερδυναμικό προφίλ:** Χαμηλή περιφερική αντίσταση ( $<800 \text{ dynes s/cm}^5$ ) και υψηλή καρδιακή παροχή.

#### 3. Προσαρμοσμένη αντιυπερτασική θεραπεία:

Η θεραπεία που βασίζεται σε αιμοδυναμικά προφίλ μείωσε τις σοβαρές περιπτώσεις κύησης υπέρτασης από **18% σε 3,8%** και μείωσε την **υποτροπή της προεκλαμψίας**.

- **Η νιφεδιπίνη και η α-μεθυλ-ντόπα** είναι πιο αποτελεσματικές για τις γυναίκες με **υποδυναμικά προφίλ**.

- **Οι β-αναστολείς** μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικοί για τις γυναίκες με **υπερδυναμικά προφίλ**.

#### 4. Μελλοντικές επιπτώσεις:

- Απαιτούνται μελλοντικές μελέτες για να επιβεβαιωθούν οι καλύτερες στρατηγικές θεραπείας για τις ΥΔΕ.

- Επί του παρόντος, τα αιμοδυναμικά δεδομένα **δεν συνιστώνται** για τυπικές αποφάσεις θεραπείας.

### Κλινική αντιμετώπιση: Ήπια υπέρταση κύησης

Τιμές ΑΠ πριν από την εγκυμοσύνη & πρώιμη εγκυμοσύνη:

- Οι γυναίκες συχνά έχουν **τιμές ΑΠ πριν από την εγκυμοσύνη κάτω από 140/90 mmHg**, συχνά κάτω από 120/70 mmHg.

- Μια **φυσιολογική πτώση** της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου είναι συχνή, αλλά ένα **μικρό υποσύνολο** γυναικών θα

αναπτύξει υπέρταση κύησης (ΑΠ  $>140/90 \text{ mmHg}$ ) μετά την **20ή εβδομάδα της εγκυμοσύνης**.

- Προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την έναρξη θεραπείας με **ΑΠ  $>150/95 \text{ mmHg}$** , με βάση όμως τη γνώμη εμπειρογνομόνων, αυτό πλέον έχει εγκαταλειφθεί

### Κλινική αντιμετώπιση: Σοβαρή υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη

Η **σοβαρή υπέρταση**<sup>2</sup> ορίζεται ως:

- **Συστολική ΑΠ (ΣΑΠ)  $\geq 160 \text{ mmHg}$**

- **Διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ)  $\geq 110 \text{ mmHg}$**

**Έγκαιρη θεραπεία:** Η σοβαρή υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη απαιτεί άμεση θεραπεία για την πρόληψη επιπλοκών, με θεραπεία προσαρμοσμένη στην ηλικία κύησης και στους μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου. Η μακροπρόθεσμη διαχείριση περιλαμβάνει την αξιολόγηση πιθανής βλάβης οργάνων και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή.

- Η θεραπεία εντός **60 λεπτών** από την επιβεβαιωμένη διάγνωση μειώνει τον κίνδυνο σοβαρής μητρικής **νοσηρότητας κατά 72%**.

- Η επιλογή της αντιυπερτασικής θεραπείας εξαρτάται από την **ηλικία κύησης** και τον αναμενόμενο χρόνο τοκετού.

**Σοβαρή υπέρταση πριν από τις 20 εβδομάδες:**

- Σπάνια στην εγκυμοσύνη, αλλά πρέπει να αποκλείονται δευτερογενείς αιτίες, ειδικά ελλείψει κλασικών παραγόντων κινδύνου (οικογενειακό ιστορικό, παχυσαρκία, μαύρη φυλή).

- Συνιστάται παραπομπή σε **εξειδικευμένο κέντρο** για περαιτέρω αξιολόγηση.

#### • Εξετάσεις

Η αξιολόγηση της βλάβης των οργάνων λόγω υπέρτασης περιλαμβάνει:

- **Ανάλυση ούρων** (κατά πρότιμηση αναλογία λευκοματίνης προς κρεατινίνη)

- **Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)**

- **Ηχοκαρδιογραφία**

- **Βυθοσκόπηση**

#### • Θεραπεία

Για σοβαρή υπέρταση χωρίς προεκλαμψία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν από του στόματος αντιυπερτασικά φάρμακα:

- **Λαμπεταλόλη**

- **Α-μεθυλ-ντόπα**

- **Νιφεδιπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης**

**Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης** μπορεί να επιτευχθεί μέσα σε λίγες ημέρες.

Σοβαρή υπέρταση μετά από 20 εβδομάδες μπορεί να προκύψει από:

1. Υπέρταση κύησης
2. Προεκλαμψία

3. Υπερεπιβαλλόμενη υπέρταση κύησης σε γυναίκες με προϋπάρχουσα ή ανεπαρκώς ελεγχόμενη υπέρταση πριν την εγκυμοσύνη.

#### Επιλογές θεραπείας:

- **Από του στόματος φάρμακα**
  - Λαμπεταλόλη
  - Α-μεθυλ-ντόπα
  - Νιφεδιπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης
- **Ενδοφλέβια (IV) φάρμακα**
  - Λαμπεταλόλη (προτιμάται)
  - Υδραλαζίνη: Χρησιμοποιείται όταν άλλα φάρμακα είναι αναποτελεσματικά ή αντενδείκνυνται λόγω παρενεργειών όπως η μητρική υπόταση. Παρά τους κινδύνους, εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως.
  - Urapidil: Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί (δεν υπάρχει στην Ελλάδα).
  - Νιτροπροσσοικό νάτριο: Θα πρέπει να είναι η τελευταία επιλογή λόγω του κινδύνου δηλητηρίασης από κυανιούχα του εμβρύου με παρατεταμένη χρήση.
  - Νιτρογλυκερίνη: Συνιστάται εάν η προεκλαμψία σχετίζεται με πνευμονικό οίδημα. Δοσολογία: ξεκινήστε με 5 mg/min, αυξάνοντας σταδιακά κάθε 3-5 λεπτά σε μέγιστο 100-200 mg/min.
- **Νιφεδιπίνη βραχείας δράσης**
  - Μπορεί να χορηγηθεί per os όταν η ενδοφλέβια πρόσβαση δεν είναι διαθέσιμη.
  - Η υπογλώσσια νιφεδιπίνη αντενδείκνυται λόγω κινδύνων.

#### Επείγουσα υπέρταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Οι επείγουσες υπερτάσεις κατά την εγκυμοσύνη ορίζονται κυρίως από προεκλαμψία/εκλαμψία με:

- ΣΑΠ  $\geq 160$  mmHg ή/και ΔΑΠ  $\geq 110$  mmHg, ή
- ΔΑΠ  $> 120$  mmHg με προοδευτική βλάβη τελικού οργάνου (π.χ. διαχωρισμός αορτής, έμφραγμα του μυοκαρδίου, πνευμονικό οίδημα, αναπνευστική ανεπάρκεια).

#### Βασικοί παράγοντες κινδύνου

Οι βασικοί παράγοντες για εμφάνιση υπέρτασης στην κύηση αναγράφονται στον Πίνακα 6.

#### Πίνακας 6. Οι παράγοντες κινδύνου για επείγουσα υπέρταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

- Προεκλαμψία
- Καρδιακές παθήσεις
- Χρόνια νεφρική νόσος
- Ταυτόχρονη χρήση ψυχαγωγικών φαρμάκων ή άλλων φαρμάκων που αυξάνουν την ΑΠ (π.χ. ερυθροποιητίνη, αναβολικά στεροειδή και ορισμένα φυτικά φάρμακα)
- Μη συμμόρφωση με αντιυπερτασικά φάρμακα
- Χρήση μητροσταλτικών φαρμάκων (π.χ. μηλεϊνική εργονοβίνη, μηλεϊνική μεθυλοεργοβίνη) για την πρόληψη και θεραπεία της αιμορραγίας μετά τον τοκετό που προκαλείται από ατονία της μήτρας
- Μαύρη φυλή
- Χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση

#### Πίνακας 7. Πρώιμα προειδοποιητικά σημεία της μητέρας που χρειάζονται άμεση αξιολόγηση.

- ΣΑΠ  $<90$  ή  $>160$  mmHg
- ΔΑΠ  $>100$  mmHg
- Καρδιακός ρυθμός  $<50$  ή  $>130$  παλμούς ανά λεπτό
- Κορεσμός οξυγόνου στον αέρα δωματίου  $<95\%$
- Ολιγουρία ( $<35$  ml/h για 2 ώρες ή περισσότερο)
- Μητρική διέγερση, σύγχυση ή μη ανταπόκριση (αλλαγή νοητικής κατάστασης)
- Μη διαλείπουσα κεφαλαλγία σε ασθενείς με υπερτασική νόσο της εγκυμοσύνης
- Δυσκολία στην αναπνοή

#### Συμπτώματα επείγουσας υπέρτασης κύησης

- Σοβαρός πονοκέφαλος με οπτικές διαταραχές
- Πόνος στο στήθος
- Δύσπνοια
- Νευρολογικά συμπτώματα
- Ναυτία ή κοιλιακό άλγος

Κατά την εξέταση πρέπει να εκτιμηθούν τα πρώιμα προειδοποιητικά σημεία της μητέρας (Πίνακας 7).

#### Διαγνωστικός έλεγχος

Κατά την προσέλευση της ασθενούς συστήνεται η διενέργεια διαγνωστικών και ειδικών εξετάσεων. Οι διαγνωστικές εξετάσεις και οι ειδικές εξετάσεις σε ύποπτη επείγουσα υπέρταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αναγράφονται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8. Διαγνωστικές εξετάσεις και ειδικές εξετάσεις σε ύποπτη επείγουσα υπέρταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.**

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Βυθοσκόπηση</li> <li>• ΗΚΓ</li> <li>• Αιμοσφαιρίνη, αριθμός αιμοπεταλίων, ινωδογόνο</li> <li>• Κρεατινίνη ορού, eGFR, ηλεκτρολύτες, LDH, αιπτοσφαιρίνη</li> <li>• Ούρα: ACR</li> <li>• Μικροσκόπηση ούρων: ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκοκύτταρα, ίζημα</li> <li>• Ειδικές δοκιμές</li> <li>• Τροπονίνη (οξύ θωρακικό άλγος)</li> <li>• NT-proBNP (καρδιακή ανεπάρκεια)</li> <li>• Κλασματοποιημένες μετανεφρίνες ούρων ή πλάσματος (για να αποκλειστείφαιοχρωμοκύτωμα)</li> <li>• sFlt-1/PLGF (προεκλαμψία)</li> <li>• Ηχοκαρδιογραφία (ανατομία της αορτής, καρδιακή ανεπάρκεια ή ισχαιμία)</li> <li>• Αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου</li> <li>• Υπερηχογράφημα νεφρών (νεφρική παρεγχυματική νόσος) και τρίπλεξ νεφρικών αγγείων (νεφραγγειακή νόσος)</li> <li>• Έλεγχος ούρων για ναρκωτικά (υποψία χρήσης μεθαμφεταμίνης ή κοκαΐνης)</li> <li>• Αξιολόγηση της κατάστασης του εμβρύου</li> <li>• Παρακολούθηση εμβρυϊκής καρδιάς (monitoring)</li> <li>• Υπερηχογραφική εξέταση για έλεγχο της ανάπτυξης του εμβρύου</li> <li>• Αξιολόγηση αμνιακού υγρού</li> <li>• Doppler μητριαίας αρτηρίας (μέσος δείκτης παλμικότητας PI &gt;95ο εκατοστημόριο στο δεύτερο τρίμηνο και/ή αμφοτερόπλευρη εντομιά)</li> </ul> |
|--|

**Στόχοι θεραπείας**

- **Μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά 15-25%.**
- Στόχος ΣΑΠ: **140-150 mmHg** και ΔΑΠ: **90-100 mmHg.**

**Φάρμακα για θεραπεία**

- **Θειικό μαγνήσιο (IV):** Αποτρέπει την εκλαμψία και αντιμετωπίζει τις επιληπτικές κρίσεις.

**Δόση εφόδου:** 4 g ενδοφλεβίως, ακολουθούμενη από **1 g/h** συνεχή έγχυση για έως και 24 ώρες μετά τον τοκετό.

- **Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου:** Χρησιμοποιήστε προσεκτικά λόγω πιθανής συνέργειας με θειικό μαγνήσιο, προκαλώντας ενδεχομένως υπόταση.

**Κλινική αντιμετώπιση προϋπάρχουσας δευτεροπαθούς υπέρτασης**

Η προϋπάρχουσα δευτερογενής υπέρταση σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι μια σπάνια και ποικίλη ομάδα ασθενειών, με τον ακριβή επιπολασμό της ασαφή.

Υποψία δευτεροπαθούς υπέρτασης πρέπει να τίθεται σε έγκυες γυναίκες που παρουσιάζουν **σοβαρή υπέρταση**, υπερτασικές καταστάσεις έκτακτης ανάγκης ή **υποκείμενη νεφρική νόσο** με επίμονη πρωτεϊνουρία πριν από τις 20 εβδομάδες κύησης<sup>28</sup>.

**Αποκλεισμός δευτερογενούς υπέρτασης**

Σε νεαρές γυναίκες με ανεξήγητη προϋπάρχουσα υπέρταση (χωρίς οικογενειακό ιστορικό, υπερβολικό βάρος ή παράγοντες κινδύνου όπως μαύρη εθνικότητα ή μεγαλύτερη ηλικία), οι δευτερογενείς αιτίες υπέρτασης θα πρέπει να αποκλείονται **πριν από την εγκυμοσύνη**.

Αποφύγετε τις διαγνωστικές εξετάσεις **που περιλαμβάνουν ακτινοβολία** κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

**Ινομυϊκή δυσπλασία και στένωση νεφρικής αρτηρίας**

**Η ινομυϊκή δυσπλασία (FMD)** είναι μια μη αθηροσκληρωτική, μη φλεγμονώδης νόσος που επηρεάζει τα μυϊκά τοιχώματα των αρτηριών, προκαλώντας συχνά δευτερογενή υπέρταση σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία<sup>29</sup>.

Οι εγκυμοσύνες σε ασθενείς με FMD θεωρούνται αυξημένου κινδύνου, ειδικά σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας αρρυθμιστικής υπέρτασης. Επομένως, είναι απαραίτητη η εντατική παρακολούθηση σε κάθε τρίμηνο της εγκυμοσύνης και άμεσα μετά τον τοκετό, με προσαρμοσμένο σχέδιο τοκετού, ειδικά για γυναίκες με ιστορικό αποκόλλησης πλακούντα ή ανευρυσμάτων.

Σύμφωνα με δεδομένα από 534 εγκυμοσύνες γυναικών με FMD, ο κίνδυνος για υπέρταση κύησης, πρόωρο τοκετό και, σε μικρότερο βαθμό, προεκλαμψία ήταν αυξημένος σε σύγκριση με άλλες ομάδες. Στις περισσότερες περιπτώσεις (96%), η FMD διαγνώστηκε μετά την εγκυμοσύνη. Η πρόωμη επαναγγείωση της νεφρικής αρτηρίας θα μπορούσε να μειώσει τις επιπλοκές που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη.

Παρά τους κινδύνους, η εγκυμοσύνη σε ασθενείς με FMD **δεν αντενδείκνυται**.

### Φαιοχρωμοκύττωμα/παραγαγγλίωμα (PPGL) κατά την εγκυμοσύνη

Το φαιοχρωμοκύττωμα και το παραγαγγλίωμα (PPGL) είναι σπάνιοι όγκοι (0,002% στις εγκυμοσύνες) με σοβαρές πιθανές συνέπειες εάν δεν διαγνωστούν, οδηγώντας σε ποσοστά μητρικής και εμβρυϊκής θνησιμότητας γύρω στο 50%. Η παρουσίαση της PPGL κατά την εγκυμοσύνη μοιάζει με αυτή σε μη έγκυες γυναίκες, με συμπτώματα όπως υπέρταση και εφίδρωση. Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία βελτιώνουν σημαντικά τα αποτελέσματα (Πίνακας 9), ενώ η καθυστερημένη ή μη θεραπευμένη PPGL σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο<sup>30</sup>. Η συνιστάμενη διαχείριση φαιοχρωμοκυττώματος/παραγαγγλιώματος στην κύηση παρουσιάζεται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 9.** Βασικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη διάγνωση και τα αποτελέσματα.

| Διαγνωστικοί/ Παράγοντες έκβασης      | Παράγοντας-Κλειδί  |
|---------------------------------------|--|
| Διαγνωστικοί δείκτες (Προγεννητικοί)  | Υπέρταση, εφίδρωση, ατομικό ιστορικό PPGL / γονιδιακής μετάλλαξης / μάζας επινεφριδίων                                 |
| Διαγνωστικοί δείκτες (Μεταγεννητικοί) | Προεκλαμψία  |
| Δυσμενείς παράγοντες έκβασης          | Καθυστερημένη διάγνωση, επίπεδα κατεχολαμινών >10x φυσιολογικά, έλλειψη α-αποκλεισμού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης |
| Εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου    | Μετανεφρίνες πλάσματος, κλασματοποιημένες μετανεφρίνες ούρων   |
| Εντοπισμός όγκου                      | MRI (ευαισθησία >90%)  |

**Πίνακας 10.** Συνιστάμενη διαχείριση φαιοχρωμοκυττώματος/παραγαγγλιώματος στην κύηση.

| Ηλικία κύησης        | Συνιστώμενη διαχείριση   |
|----------------------|--|
| Πρώτες 24 εβδομάδες  | Λαπαροσκοπική επινεφριδεκτομή μετά από 10-14 ημέρες α-αδρενεργικού αποκλεισμού                   |
| Κοντά στο 3ο τρίμηνο | Ιατρική διαχείριση με α-blockers έως ότου το έμβρυο είναι βιώσιμο, μετά από χειρουργική επέμβαση |
| Συστάσεις τοκετού    | Κολπικός τοκετός με in-situ κατάλυση ή καισαρική τομή; Και τα δύο είναι καλά ανεκτά              |

### Χρόνια νεφρική νόσος (XNN) στην εγκυμοσύνη

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) είναι μια συχνή αιτία δευτερογενούς υπέρτασης σε νεαρές γυναίκες, ιδιαίτερα σε μη παχύσαρκα και μη διαβητικά άτομα, και συχνά δεν διαγιγνώσκεται. Περίπου το 3% των κυήσεων σε χώρες υψηλού εισοδήματος περιλαμβάνει προϋπάρχουσα XNN, η οποία ενέχει σημαντικούς κινδύνους τόσο για τη μητρική όσο και για την εμβρυϊκή έκβαση<sup>31</sup>. Ορισμένοι παράγοντες, όπως το ιστορικό προεκλαμψίας, η προχωρημένη ηλικία της μητέρας ή οι πολύδυμες κυήσεις, αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης XNN (Πίνακας 11). Οι συστάσεις των οδηγιών για την παρακολούθηση και τη διαχείριση της XNN στην κύηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

**Πίνακας 11.** Παράγοντες κινδύνου και προγνωστικοί παράγοντες κακής έκβασης στη XNN και την εγκυμοσύνη.

| Παράγοντας  | Λεπτομέρεια  |
|---|--|
| Αυξημένη πιθανότητα XNN                           | Ιστορικό προεκλαμψίας, προχωρημένη ηλικία μητέρας, μαύρη φυλή, πολύδυμες κυήσεις, χρόνια υπέρταση, ενδομήτριος περιορισμός ανάπτυξης |
| Προγνωστικοί παράγοντες δυσμενών εκβάσεων στη XNN | eGFR < 40 ml/min/1,73m <sup>2</sup> , πρωτεϊνουρία >1 g/ημέρα πριν από τη σύλληψη  |

**Πίνακας 12.** Κατευθυντήριες γραμμές παρακολούθησης και διαχείρισης XNN στην κύηση.

| Παράμετρος                               | Σύσταση  |
|--|--|
| Αγγειογενετικοί δείκτες                  | Παρακολούθηση του λόγου sFlt-1/PLGF ξεκινώντας από τις 20 εβδομάδες· βοηθά στην πρόβλεψη της ισχαιμίας του πλακούντα |
| Διαφοροποίηση των αιτιών πρωτεϊνουρίας   | Αναλογία sFlt-1/PLGF: <30 υποδηλώνει μόνο XNN, >150 υποδηλώνει προεκλαμψία   |
| Ασπιρίνη για εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου | 100-150 mg ημερησίως από τις εβδομάδες 12-16 έως την 35η εβδομάδα ΕΚ   |
| Έλεγχος αρτηριακής πίεσης                | Οι στόχοι της ΑΠ παραμένουν ασαφείς· τα διουρητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν προσεκτικά σε χαμηλότερες δόσεις       |



### Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός στην εγκυμοσύνη

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός (ΠΑ) αντιπροσωπεύει περίπου το **10% των υπερτασικών κήσεων**. Είναι δύσκολο να διαγνωστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω μεταβολών στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αν και η υποκαλιαμμία σε υπερτασικούς ασθενείς μπορεί να είναι ένα σημάδι. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα, με τις περισσότερες πληροφορίες να προέρχονται από περιπτώσιολογικές μελέτες και ανασκοπήσεις, οι οποίες δείχνουν ότι ο ΠΑ σχετίζεται με μητρικούς και εμβρυϊκούς κινδύνους<sup>32</sup> (Πίνακας 13). Οι οδηγίες προτείνουν στρατηγικές διαχείρισης αλδοστερονισμού στην κύηση (Πίνακας 14).

**Πίνακας 13.** Αποτελέσματα και διαχείριση εγκυμοσύνης στον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό.

| Αποτέλεσμα/Παράγοντας διαχείρισης | Παρατηρήσεις   |
|-----------------------------------|--|
| Αποτελέσματα εγκυμοσύνης          | Οι γυναίκες με ΠΑ γέννησαν τελειόμηνα, αλλά χρειάστηκαν μεγαλύτερη νοσηλεία και περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα |
| Συγκριτικά αποτελέσματα           | Παρόμοια μητρικά και νεογνικά αποτελέσματα με εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου χωρίς ΠΑ                                 |
| Κίνδυνοι στις εγκυμοσύνες ΠΑ      | Αυξημένος κίνδυνος προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού, αν και γενικά καλύτερα αποτελέσματα από τα αναμενόμενα        |

**Πίνακας 14.** Συνιστώμενες στρατηγικές διαχείρισης αλδοστερονισμού στην κύηση.

| Θεραπεία/Παρέμβαση                      | Λεπτομέρειες  |
|---|---|
| Προγραμματισμός πριν από την εγκυμοσύνη | Συνιστάται επινεφριδεκτομή για μονόπλευρο ΠΑ πριν από τη σύλληψη  |
| Προσαρμογές φαρμάκων                    | Διακοπή σπειρονολακτόνης πριν από τη σύλληψη; Εξετάστε τα μη τερατογόνα αντιυπερτασικά                                  |
| Εναλλακτικά φάρμακα                     | Η επλερενόνη και η αμιλορίδη έχουν περιορισμένες ενδείξεις ασφάλειας, αλλά θα πρέπει να αποφεύγονται όταν είναι δυνατόν |
| Παρέμβαση δεύτερου τριμήνου             | Η επινεφριδεκτομή κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου μπορεί να εξεταστεί για ανθεκτική υπέρταση                     |
| Χρήση διουρητικών                       | Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν εάν άλλα φάρμακα αποτυγχάνουν να ελέγξουν την υπέρταση        |

### Υπέρταση μετά τον τοκετό (Τέταρτο τρίμηνο)

- **Μειωμένη διούρηση:** Οι γυναίκες με προεκλαμψία μπορεί να έχουν μειωμένη παραγωγή ούρων τις πρώτες 12-36 ώρες μετά τον τοκετό λόγω καθυστερημένης ανακατανομής υγρών.

- **Επίμονη υπέρταση:** Το 70% των γυναικών με προεκλαμψία διατηρεί υψηλή ΑΠ παρά τη θεραπεία την πρώτη εβδομάδα μετά τον τοκετό.

### Ομαλοποίηση της ΑΠ και εξαιρέσεις

- **Υπέρταση κύησης / Προεκλαμψία:** Η ΑΠ συνήθως ομαλοποιείται εντός 6 εβδομάδων μετά τον τοκετό.

- **Προϋπάρχουσα υπέρταση / υπερκείμενη προεκλαμψία:** Η αυξημένη ΑΠ μπορεί να παραμείνει πέραν των 6 εβδομάδων μετά τον τοκετό.

- **Όψιμη επιλόχεια υπέρταση:** Μια σπάνια μορφή υπέρτασης που εμφανίζεται 6 εβδομάδες έως 6 μήνες μετά τον τοκετό και συνήθως υποχωρεί μέσα σε έναν χρόνο.

### Θεραπεία και διαχείριση

- **Αντιυπερτασικά φάρμακα:** Όλα τα αντιυπερτασικά που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορούν να συνεχιστούν μετά τον τοκετό. Ωστόσο, οι αναστολές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης αποφεύγονται σε υγιείς γυναίκες κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

- **Α-μεθυλ-ντόπα:** Θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή λόγω του κινδύνου κατάθλιψης μετά τον τοκετό.

- **Φουροσεμίδα:** Σε μια μικρή μελέτη, μείωσε τον κίνδυνο υπέρτασης μετά τον τοκετό, αλλά απαιτεί περαιτέρω μελέτες.

- **Αυτοπαρακολούθηση:** Η αυτοπαρακολούθηση σε συνδυασμό με την καθοδηγούμενη από γιατρό τιτλοποίηση φαρμάκων βελτιώνει τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και τα καρδιακά αποτελέσματα κατά τους πρώτους 9 μήνες μετά τον τοκετό.

### Ο ρόλος των ειδικών υπέρτασης

- Η εκπαίδευση των γυναικών σχετικά με τη συνεχή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, τις αλλαγές στον τρόπο ζωής και την προσαρμοσμένη φαρμακευτική αγωγή είναι ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση της υπέρτασης μετά τον τοκετό.

### Αντιυπερτασικά φάρμακα και γαλουχία

Αναλυτικά οι οδηγίες για την ασφάλεια των αντιυπερτασικών φαρμάκων κατά τη γαλουχία φαίνονται στον Πίνακα 15.

- **Παράγοντες που επηρεάζουν τη μεταφορά φαρμάκων στο μητρικό γάλα:**

**Πίνακας 15. Ασφάλεια των αντιυπερτασικών φαρμάκων κατά τη διάρκεια του θηλασμού.**

| Κατηγορία φαρμάκων                          | Φάρμακο                               | Επίδραση στο νεογνό/<br>άλλες εκτιμήσεις   | Σύσταση   |
|---|---------------------------------------|--|---|
| Διουρητικά                                  | Διάφορα                               | Μπορεί να μειώσει την παραγωγή γάλακτος.   | Δεν αντενδείκνυνται, αλλά χρησιμοποιήστε με προσοχή |
| β-αναστολείς                                | Ατενολόλη                             | Μπορεί να προκαλέσει χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στα νεογνά.                               | Αντενδείκνυνται                                     |
|   | Λαβεταλόλη, βισοπρολόλη, προπρανολόλη | Μπορεί να προκαλέσει χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στα νεογνά.                               | Θεωρούνται ασφαλείς                                 |
| Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου               | Βεραπαμίλη, νιφεδιπίνη                | Συμβατό με τον θηλασμό.  | Ασφαλείς στη χρήση                                  |
| Α-μεθυλ-ντόπα                               | α-μεθυλ-ντόπα                         | Συμβατό αλλά μπορεί να προκαλέσει κατάθλιψη στις μητέρες.                              | Ασφαλής με προσοχή                                  |
| Αναστολείς ΜΕΑ                              | Καπτοπρίλη, εναλαπρίλη                | Διατίθενται εκτενή δεδομένα ασφαλείας, ασφαλή για γυναίκες με καρδιαγγειακές παθήσεις. | Συνιστώνται για χρήση                               |
| Αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs) | Δεν προσδιορίζεται                    | Περιορισμένα αποδεικτικά στοιχεία ασφαλείας.   | Δεν συνιστώνται                                     |

**Πίνακας 16. Κίνδυνοι διαδικασίας ART για υπερτασικές διαταραχές<sup>34</sup>.**

| Διαδικασία ART                              | Κίνδυνος ΥΔΕ  |
|---|---|
| Ενδομήτρια σπερματέγχυση (IUI)              | Αυξημένος κίνδυνος, ιδιαίτερα με σπέρμα δότη.   |
| Εξωσωματική γονιμοποίηση με αυτόλογα ωάρια  | Τυπικός κίνδυνος για ART, υψηλότερος από τη φυσική σύλληψη.   |
| Εξωσωματική γονιμοποίηση με ωάρια δότριας   | Έως και 3 φορές αυξημένος κίνδυνος προεκλαμψίας σε σύγκριση με την αυτόλογη εξωσωματική γονιμοποίηση. |
| Κατεψυγμένη-αποψυγμένη εμβρυομεταφορά (FET) | Υψηλότερος κίνδυνος από τη μεταφορά φρέσκων εμβρύων, ειδικά σε προγραμματισμένους κύκλους.            |

- Φάρμακα με χαμηλό όγκο κατανομής, μικρή δέσμευση πρωτεϊνών, υψηλή λιποφιλικότητα και ουδέτερο ηλεκτρικό φορτίο είναι πιο πιθανό να επηρεάσουν τα νεογνά<sup>33</sup>.
- Η ποσότητα του μητρικού γάλακτος, η βιοδιαθεσιμότητα και η κάθαρση του φαρμάκου επηρεάζουν επίσης την επίδρασή του στο βρέφος.

#### Εκτιμήσεις

- **β-αποκλειστές:** Αν και μερικοί είναι ασφαλείς, απαιτείται προσοχή λόγω του κινδύνου νεογνικής υπογλυκαιμίας.
- **Αναστολείς ΜΕΑ:** Καλύτερη επιλογή για γυναίκες με καρδιαγγειακές παθήσεις. Επιτρέπονται μόνο η καπτοπρίλη και η εναλαπρίλη λόγω της ελάχιστης μεταφοράς τους στο μητρικό γάλα.
- **ARB:** Πρέπει να αποφεύγεται λόγω ανεπαρκών δεδομένων ασφαλείας.

#### Θεραπίες υπογονιμότητας και κίνδυνος υπερτασικών διαταραχών κατά την εγκυμοσύνη

##### Επισκόπηση

Η υπογονιμότητα επηρεάζει το 15% των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας παγκοσμίως και οι τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (assisted reproductive technology, ART) έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης (ΥΔΕ), συμπεριλαμβανομένης της προεκλαμψίας και της υπέρτασης κύησης (Πίνακας 16).

##### Βασικά ευρήματα από μετα-αναλύσεις

- **Αύξηση κινδύνου:** Οι διαδικασίες ART συνδέονται με 1,5-2 φορές υψηλότερο κίνδυνο ΥΔΕ σε σύγκριση με τη φυσική σύλληψη.
- **Ετερογένεια στον κίνδυνο:** Διαφορετικές τεχνικές ART παρουσιάζουν ποικίλους κινδύνους για ΥΔΕ.

### Υποθέσεις για αυξημένο κίνδυνο

**1. Ανεπάρκεια πλακούντα:** Η μη βέλτιστη προετοιμασία του ενδομητρίου στην εξωσωματική γονιμοποίηση μπορεί να οδηγήσει σε ακατάλληλο πλακούντα, προκαλώντας συστηματική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

**2. Απουσία ωχρού σωματίου:** Η έλλειψη ωχρού σωματίου (όπως παρατηρείται σε ορισμένους κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης) μπορεί να επηρεάσει την καρδιαγγειακή και νεφρική προσαρμογή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οδηγώντας σε ΥΔΕ.

**3. Υπόθεση του ανοσοποιητικού συστήματος:** Η έκθεση στο σπέρμα του συντρόφου μπορεί να προκαλέσει ανοσολογική ανοχή, μειώνοντας τη φλεγμονή και τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Αυτό δεν υπάρχει σε περιπτώσεις σπέρματος δότη.

### Ο ρόλος των αιτιών υπογονιμότητας

• **Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS):** Οι γυναίκες με PCOS διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για προεκλαμψία, ακόμη και μετά την προσαρμογή για άλλους παράγοντες.

### Κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες

• Οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (ESH) του 2023 συνιστούν χαμηλή δόση ασπιρίνης για όλες τις γυναίκες που υποβάλλονται σε ART για τον μετριασμό του κινδύνου προεκλαμψίας, ξεκινώντας πριν από τις 16 εβδομάδες της εγκυμοσύνης.

### Υπερτασικές διαταραχές εγκυμοσύνης και μελλοντικές καρδιαγγειακές εκβάσεις

Η προεκλαμψία και άλλες ΥΔΕ έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών παθήσεων και άλλων επιπλοκών στην υγεία<sup>35</sup> (Πίνακας 17).

**Πίνακας 17.** Καρδιαγγειακοί κίνδυνοι που σχετίζονται με την προεκλαμψία.

| Κατάσταση                     | Επίπεδο κινδύνου σε σχέση με μη υπερτασικές κυήσεις |
|-------------------------------|---|
| Καρδιακή ανεπάρκεια           | Υψηλότερος κίνδυνος                                 |
| Οξεία στεφανιαία σύνδρομα     | Υψηλότερος κίνδυνος                                 |
| Εγκεφαλικό                    | Υψηλότερος κίνδυνος                                 |
| Πνευμονική εμβολή             | Υψηλότερος κίνδυνος                                 |
| Βαλβιδική καρδιακή νόσος      | Υψηλότερος κίνδυνος                                 |
| Νεφρική νόσος τελικού σταδίου | 5 × αυξημένος κίνδυνος                              |

### Συστάσεις για γυναίκες με ιστορικό ΥΔΕ

• **Αλλαγές στον τρόπο ζωής:** Για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και των επιπλοκών σε μελλοντικές εγκυμοσύνες.

• **Καρδιαγγειακή παρακολούθηση:** Συνιστάται τακτική εκτίμηση κινδύνου και συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι.

• **Τηλεπαρακολούθηση:** Μπορεί να προσφέρει οφέλη στη φροντίδα μετά τον τοκετό, αν και απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητά της.

• **Συστηματικοί έλεγχοι:** Δεν υπάρχουν συστάσεις για ελέγχους ρουτίνας μετά από ΥΔΕ, αν και αυτές οι γυναίκες αναγνωρίζονται πλέον ως άτομα υψηλού κινδύνου.

### Τρέχοντα κενά και μελλοντικές ερευνητικές ανάγκες

• **Πρόβλεψη της προεκλαμψίας:** Η έγκαιρη διάγνωση παραμένει μια πρόκληση, καθώς δεν υπάρχουν αξιόπιστες εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου διαθέσιμες για πρόβλεψη στο δεύτερο ή στις αρχές του τρίτου τριμήνου. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στους βιοδείκτες και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία για βελτιωμένη διάγνωση και εξατομικευμένες θεραπείες.

• **Χρήση ασπιρίνης:** Αν και η χαμηλή δόση ασπιρίνης πριν από τις 16 εβδομάδες μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο προεκλαμψίας, δεν χρησιμοποιείται επαρκώς, με μόνο το 44,6% των γυναικών να τη χρησιμοποιεί σύμφωνα με τη μελέτη CHAP.

• **Στατίνες:** Οι στατίνες δείχνουν δυνατότητες πρόληψης της προεκλαμψίας, αλλά απαιτούνται περισσότερες μελέτες για πειστικά στοιχεία.

• **Στόχοι αρτηριακής πίεσης:** Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν την έναρξη θεραπείας στα 140/90 mmHg, αλλά οι βέλτιστοι στόχοι της διαστολικής αρτηριακής πίεσης παραμένουν ασαφείς.

### Προκλήσεις – Θεραπεία

• **Κλινικές δοκιμές:** Οι δοκιμές μεγάλης κλίμακας για αντιυπερτασικά φάρμακα κατά την εγκυμοσύνη είναι περιορισμένες λόγω ηθικών προβληματισμών και χαμηλής συμμετοχής. Μέχρι στιγμής, μόνο η α-μεθυλ-ντόπα, η λαβεταλόλη και η μακράς δράσης νιφεδιπίνη έχουν μελετηθεί καλά και συσταθεί.

**SUMMARY**

M. Pikilidou

**Highlights of the 2023 and 2024 guidelines for arterial hypertension in pregnancy***Arterial Hypertension* 2025; 34: 30-48.

Hypertensive disorders in pregnancy affect about 10% of pregnancies worldwide. These disorders increase risks to both mother and fetus, leading to complications such as placental abruption, maternal stroke and premature birth. This review discusses the latest 2023-2024 guidelines on hypertension in pregnancy, new classifications, newer data on limits and treatment. Also mentioned are concerns and grey areas of research that complicate clinical practice. Finally, research models such as the algorithm of the Fetal Medical Foundation and the Fullpiers model are proposed for the early prognosis of preeclampsia and the better estimation of the time of labor.

Key-words: pregnancy hypertension, guidelines, preeclampsia, eclampsia, gestational hypertension

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480
- Thomopoulos C, Hitij JB, De Backer T, et al. Management of hypertensive disorders in pregnancy: A Position Statement of the European Society of Hypertension Working Group "Hypertension in Women." *J Hypertens* 2024; 42(7): 1109-32. doi:10.1097/HJH.0000000000003739
- Lee-Ann Hawkins T, Brown MA, Mangos GJ, Davis GK. Transient gestational hypertension: Not always a benign event. *Pregnancy Hypertens* 2012; 2(1): 22-7. doi: 10.1016/j.preghy.2011.09.001
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 291-310. doi:10.1016/j.preghy.2018.05.004
- Magee LA, Nicolaides KH, Von Dadelszen P. Preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 2022; 386(19): 1817-32. doi:10.1056/NEJMra2109523
- Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res* 2019; 124(7): 1094-112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
- Cipolla MJ. Cerebrovascular function in pregnancy and eclampsia. *Hypertension* 2007; 50(1): 14-24. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.079442
- Turner MJ, Baker AB, Kam PC. Effects of systematic errors in blood pressure measurements on the diagnosis of hypertension. *Blood Press Monit* 2004; 9(5): 249-53. doi: 10.1097/00126097-200410000-00004
- Stergiou GS, O'Brien E, Myers M, Palatini P, Parati G. STRIDE BP: An international initiative for accurate blood pressure measurement. *J Hypertens* 2020; 38(3): 395-9. doi:10.1097/HJH.0000000000002289
- Hauspurg A, Parry S, Mercer BM, et al. Blood pressure trajectory and category and risk of hypertensive disorders of pregnancy in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221(3): 277.e1-277.e8. doi:10.1016/j.ajog.2019.06.031
- Mikami Y, Takai Y, Era S, et al. Provisional criteria for the diagnosis of hypertension in pregnancy using home blood pressure measurements. *Hypertension Research* 2017; 40(7): 679-84. doi:10.1038/hr.2017.6
- Tucker KL, Mort S, Yu LM, et al. Effect of Self-monitoring of Blood Pressure on Diagnosis of Hypertension during Higher-Risk Pregnancy: The BUMP 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327(17): 1656-65. doi:10.1001/jama.2022.4712
- Chappell LC, Tucker KL, Galal U, et al. Effect of Self-monitoring of Blood Pressure on Blood Pressure Control in Pregnant Individuals with Chronic or Gestational Hypertension: The BUMP 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327(17): 1666-78. doi:10.1001/jama.2022.4726
- Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; 41(1): 16-21. doi:10.1111/1440-1681.12106
- Brown MA, Robinson A, Bowyer L, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy: What is normal? *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178(4): 836-42. doi:10.1016/S0002-9378(98)70501-0
- Garovic VD, Dechend R, Easterling T, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2022; 79(2): E21-E41. doi:10.1161/HYP.000000000000208
- O'Gorman N, Wright D, Poon LC, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2017; 49(6): 756-60. doi:10.1002/uog.17455
- Hurrell A, Webster L, Sparkes J, et al. Repeat placental growth factor-based testing in women with suspected preterm pre-eclampsia (PARROT-2): a multicentre, parallel-group, superiority, randomised controlled trial. *The Lancet* 2024; 403(10427): 619-31. doi:10.1016/S0140-6736(23)02357-7
- Von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: Development and validation of the fullPIERS model. *The Lancet* 2011; 377(9761): 219-27. doi:10.1016/S0140-6736(10)61351-7
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(7): 613-22. doi:10.1056/NEJMoa1704559
- Woo Kinshella ML, Sarr C, Sandhu A, et al. Calcium for pre-eclampsia prevention: A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG* 2022; 129(11): 1833-43. doi:10.1111/1471-0528.17222

22. Physical Activity and Exercise during Pregnancy and the Postpartum Period: ACOG Committee Opinion, Number 804. *Obstetrics and Gynecology* 2020; 135(4): E178-E188. doi:10.1097/AOG.0000000000003772
23. 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 in Obstetrics and Gynecology* 2022; 59(1): 69-75. doi:10.1002/uog.24789
24. Magee LA, Von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(5): 407-17. doi:10.1056/NEJMoa1404595
25. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *New England Journal of Medicine* 2022; 386(19): 1781-92. doi:10.1056/NEJMoa2201295
26. Chalmers J. World Health Organization – International society of hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17(2): 151-83. doi:10.3109/10641969909061028
27. Vasapollo B, Zullino S, Novelli GP, et al. Maternal Hemodynamics from Preconception to Delivery: Research and Potential Diagnostic and Therapeutic Implications: Position Statement by Italian Association of Preeclampsia and Italian Society of Perinatal Medicine. *Am J Perinatol* 2024; 41(14): 1999-2013. doi:10.1055/a-2267-3994
28. Botero JP, McIntosh JJ. Labor and delivery: DIC, HELLP, preeclampsia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2023; 2023(1): 737-44. doi:10.1182/hematology.2023000500
29. Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vascular Medicine (United Kingdom)* 2019; 24(2): 164-89. doi:10.1177/1358863X18821816
30. Lenders JWM, Langton K, Langenhuijsen JF, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48(3): 605-17. doi:10.1016/j.ecl.2019.05.006
31. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(8): 800-9. doi:10.1056/NEJMoa0706790
32. Landau E, Amar L. Primary aldosteronism and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2016; 77(2): 148-60. doi:10.1016/j.ando.2016.04.009
33. Breitzka RL, Sandritter TL, Hatzopoulos FK. Principles of Drug Transfer into Breast Milk and Drug Disposition in the Nursing Infant. *Journal of Human Lactation* 1997; 13(2): 155-8. doi:10.1177/089033449701300219
34. Manna C, Lacconi V, Rizzo G, De Lorenzo A, Massimiani M. Placental Dysfunction in Assisted Reproductive Pregnancies: Perinatal, Neonatal and Adult Life Outcomes. *Int J Mol Sci* 2022; 23(2). doi:10.3390/ijms23020659
35. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10(2). doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497

## \*Συσχέτιση της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και της επίπτωσης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων: Συστηματική ανασκόπηση

Ε. Στάμου<sup>1</sup>  
Κ. Παπαδομαρκάκη<sup>1</sup>  
Π. Ηλιάκης<sup>1</sup>  
Κ. Κυριακούλης<sup>1</sup>  
Γ. Γόμπος<sup>1</sup>

Φ. Τατάκης<sup>1</sup>  
Σ. Δρογκάρης<sup>1</sup>  
Κ. Γρηγορίου<sup>1</sup>  
Δ. Κωνσταντινίδης<sup>1</sup>  
Κ. Τσιούφης<sup>1</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (BPV) έχει αναδειχθεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα και θνησιμότητα τα τελευταία χρόνια. Η συσχέτιση μεταξύ της BPV και της επίπτωσης των εγκεφαλικών επεισοδίων αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως κρίσιμη για την κατανόηση της διαχείρισης του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου.

**Σκοπός:** Η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και της επίπτωσης των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

**Μεθοδολογία:** Πραγματοποιήθηκε μία εκτενής ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας μέσω της ηλεκτρονικής βάσης δεδομένων PubMed για το χρονικό διάστημα 2010 έως 2024. Συνολικά, 23 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, οι οποίες παρείχαν πληροφορίες για την βραχυπρόθεσμη, μεσοπρόθεσμη και κυρίως μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης και τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

**Αποτελέσματα:** Οι μελέτες που ανασκοπήθηκαν δείχνουν ότι η υψηλή BPV, κυρίως η μακροπρόθεσμη, συνδέεται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικών και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων.

**Συμπέρασμα:** Η BPV αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την πρόβλεψη του κινδύνου για ΑΕΕ, ανεξάρτητα από τα μέσα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Η διαχείριση της BPV μπορεί να προσφέρει έναν επιπλέον θεραπευτικό στόχο τόσο σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης, με τη μείωση της επίπτωσης των εγκεφαλικών επεισοδίων, όσο και σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης.

**Λέξεις-κλειδιά:** blood pressure variability; short-term variability; long-term variability; visit-to-visit variability; stroke; risk; incidence of stroke

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας παγκοσμίως. Το 2021 υπήρχαν 93,81 (95% UI, 89,40-99,87) εκατομμύρια περιπτώσεις όλων των υποτύπων εγκεφαλικού επεισοδίου. Σύμφωνα με τη μελέτη GBD, το

87% του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο θα μπορούσε να αποδοθεί σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση, η παχυσαρκία, η υπεργλυκαιμία, η υπερχοληστερόλαια και η νεφρική δυσλειτουργία. Μεταξύ αυτών, η αρτηριακή υπέρταση ξεχωρίζει ως ο σημαντικότερος

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

<sup>1</sup> Μονάδα Υπέρτασης, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Δ. Κωνσταντινίδης • Βασιλίσσης Σοφίας 80, Αθήνα • Τ.Κ.: 11528 • Τηλ.: 2132088386 • E-mail: kon\_dimitris@hotmail.com

τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου, συμβάλλοντας ουσιαστικά τόσο στα ισχαιμικά όσο και στα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια<sup>1,2</sup>.

Η υπέρταση συμβάλλει στο εγκεφαλικό επεισόδιο μέσω διαφόρων μηχανισμών που επηρεάζουν την καρδιαγγειακή υγεία. Η χρόνια υπέρταση αυξάνει τη διατμητική τάση (shear stress) και βλάπτει το ενδοθήλιο, οδηγώντας σε αρτηριακή δυσκαμψία και μειωμένη ροή αίματος στη μικροκυκλοφορία του εγκεφάλου. Αυτές οι αλλαγές προάγουν την ανάπτυξη νόσου των μικρών αγγείων, η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη παροχή αίματος, μειωμένη ικανότητα αυτορρύθμισης και αύξησης της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο ισχαιμικών και αιμορραγικών επεισοδίων.

Επιπλέον, η υπέρταση συμβάλλει στη δημιουργία αθηρωματικών πλακών στις εγκεφαλικές αρτηρίες και αρτηρίδια, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων και ισχαιμική βλάβη. Τέλος, η υπέρταση οδηγεί σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αύξηση της δυσκαμψίας της και διαστολική δυσλειτουργία. Αυτά προκαλούν αύξηση της πίεσης και της τάσης στον αριστερό κόλπο, οδηγώντας σε αναδιαμόρφωση (remodeling), υπερτροφία και ινωτικές αλλαγές, οι οποίες αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής, αυξάνοντας σημαντικά τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μέσω θρομβοεμβολικών επεισοδίων<sup>3</sup>.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Μια μεγάλης κλίμακας μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 123 μελέτες και πάνω από 613.000 συμμετέχοντες αποκάλυψε ότι η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά 10 mmHg μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εκδήλωσης μεζονος καρδιαγγειακής νόσου (RR 0,80, 95% CI 0,77-0,83), στεφανιαίας νόσου (0,83, 0,78-0,88), εγκεφαλικού επεισοδίου (0,73, 0,68-0,77) και καρδιακής ανεπάρκειας (0,72, 0,67-0,78)<sup>4</sup>. Μια άλλη μετα-ανάλυση 66 μελετών έδειξε ότι η μείωση της ΣΑΠ σχετίζεται με 21% χαμηλότερες πιθανότητες (95% CI, 15%-26% χαμηλότερη) εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>5</sup>. Παρομοίως, η μελέτη ALLHAT επιβεβαίωσε τον χαμηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε επίπεδα ΣΑΠ/ΔΑΠ κάτω από 110/60 mmHg (HRs < 0,90 σε σχέση με ΑΠ 120/80 mmHg) και τον υψηλότερο κίνδυνο σε επίπεδα άνω των 170/85 mmHg (HRs > 2,00 σε σχέση με ΑΠ 120/80 mmHg), ενισχύοντας τη σημασία του ελέγχου της ΑΠ στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>6</sup>.

Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (BPV) αναφέρεται στις φυσικές διακυμάνσεις των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης με την πάροδο του χρόνου, οι οποίες κυμαίνονται από μεταβολές από λεπτό σε λεπτό και από ώρα σε ώρα έως πιο μακροπρόθεσμες μεταβολές κατά τη διάρκεια ημερών, εβδομάδων ή ακόμη και ετών. Οι διακυμάνσεις αυτές προκύπτουν από αλληλεπιδράσεις μεταξύ συμπεριφορικών και περιβαλλοντικών παραγόντων και των ρυθμιστικών μηχανισμών του καρδιαγγειακού συστήματος. Ενώ η BPV υπό φυσιολογικές συνθήκες αποτελεί έναν προσαρμοστικό μηχανισμό μέσω του οποίου διατηρείται η ομοιόσταση, η υπερβολική μεταβλητότητα δεν είναι καλοήθης.

Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης έχει αναγνωρισθεί ως σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στη μικροαγγειακή δυσλειτουργία, ιδίως σε όργανα με χαμηλή αγγειακή αντίσταση, όπως ο εγκέφαλος, οι νεφροί και οι οφθαλμοί. Η BPV αυξάνει την παλμική πίεση και μειώνει την αιμάτωση, προκαλώντας δομική και λειτουργική βλάβη. Η νεφρική μικροκυκλοφορία φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευάλωτη, όπως φαίνεται από την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ BPV και δεικτών νεφρικής βλάβης, όπως η πρωτεϊνουρία. Η BPV σχετίζεται επίσης με την εγκεφαλική νόσο των μικρών αγγείων, συμπεριλαμβανομένων των εστιών αυξημένης έντασης σήματος της λευκής ουσίας και των μικροαιμορραγιών, που αποτελούν κρίσιμους προγνωστικούς παράγοντες ισχαιμικών και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων<sup>7</sup>.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη BPV, ιδίως σε υπερτασικούς ασθενείς, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Επιπλέον, μελέτες παρατήρησης έχουν συσχετίσει την αυξημένη BPV με βλάβες στα όργανα-στόχους και υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, αναδεικνύοντας τη σημασία της ως κρίσιμος παράγοντας στη διαχείριση και την πρόγνωση των ασθενών<sup>8</sup>.

Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε πολύ βραχυπρόθεσμες διακυμάνσεις, από παλμό σε παλμό, οι οποίες επηρεάζονται από κεντρικά και αυτόνομα νευρικά ερεθίσματα, χημικούς παράγοντες και συναισθηματικές καταστάσεις, όπως το στρες. Η επίμονη αύξηση της μεταβλητότητας ενδέχεται να υποδηλώνει διαταραχές αυτών των μηχανισμών, όπως παρατηρείται στη χρόνια νεφρική νόσο και τον σακχαρώδη διαβήτη<sup>9</sup>. Για τη μέτρηση απαιτείται συνεχής ενδοαρτηριακή καταγραφή ή η χρήση μη επεμβατικών μεθόδων<sup>10</sup>.

Η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης αναφέρεται στις διακυμάνσεις που συμβαίνουν από λεπτό σε λεπτό, από ώρα σε ώρα ή μεταξύ ημέρας και νύχτας. Αυτές οι μεταβολές επηρεάζονται από τον κικράδιο ρυθμό, τη σωματική δραστηριότητα, την ποιότητα του ύπνου και διάφορες συμπεριφορικές παραμέτρους. Ιδιαίτερα σημαντικές είναι οι νυκτερινές μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, όπου στους νορμοτασιακούς η ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου μειώνεται περίπου κατά 10%-20% (dipping). Ωστόσο, καταστάσεις όπως η μειωμένη κατάδυση της ΑΠ (non dipping), η αύξηση της ΑΠ (reverse dipping) ή η υπερβολική αύξηση της ΑΠ το πρωί (morning surge) συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων<sup>11</sup>. Για την ακριβή αξιολόγηση της BPV, χρησιμοποιείται η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (ABPM), η οποία περιλαμβάνει συχνές μετρήσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η μέθοδος αυτή καταγράφει τις δυναμικές διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες για τη μεταβλητότητα και τις επιπτώσεις της<sup>12</sup>.

Η μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης αναφέρεται σε διακυμάνσεις που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια διαφορετικών ημερών της εβδομάδας και συχνά αποδίδονται σε συμπεριφορικούς παράγοντες, όπως οι σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα πίεσης μεταξύ εργάσιμων ημερών και Σαββατοκύριακων.<sup>9</sup> Επιπλέον, μελέτες έχουν συνδέσει τη μεσοπρόθεσμη μεταβλητότητα με παράγοντες όπως η αυξημένη ηλικία, η αρτηριακή δυσκαμψία, το γυναικείο φύλο, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα. Για την εκτίμηση της μεσοπρόθεσμης BPV, συχνά χρησιμοποιούνται μετρήσεις αρτηριακής πίεσης στο σπίτι, με διπλές μετρήσεις πρωί και βράδυ για τουλάχιστον τρεις (κατά προτίμηση επτά) συνεχόμενες ημέρες<sup>13</sup>.

Η μακροχρόνια μεταβλητότητα της BPV αφορά αλλαγές που εμφανίζονται σε χρονικά διαστήματα εβδομάδων, μηνών, εποχών ή ετών<sup>14</sup>. Επηρεάζεται από παράγοντες όπως η μη συμμόρφωση του ασθενούς με τη θεραπεία, η ανεπαρκής φαρμακευτική αγωγή, οι εσφαλμένες μετρήσεις αρτηριακής πίεσης και οι εποχιακές αλλαγές, όπως η αυξημένη κατακράτηση νατρίου και η αγγειακή αντίσταση λόγω της αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας τον χειμώνα<sup>9,15</sup>. Επιπλέον, η αϋπνία, η παρατεταμένη διάρκεια ύπνου και η αρτηριακή δυσκαμψία έχουν επίσης συσχετιστεί με αυξημένη μακροχρόνια BPV.

Η αξιολόγηση της μακροχρόνιας BPV συνήθως πραγματοποιείται μέσω μετρήσεων στο ιατρείο. Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τον βέλτιστο αριθμό επισκέψεων ή μετρήσεων που απαιτούνται για την ακριβή εκτίμηση<sup>16</sup>.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

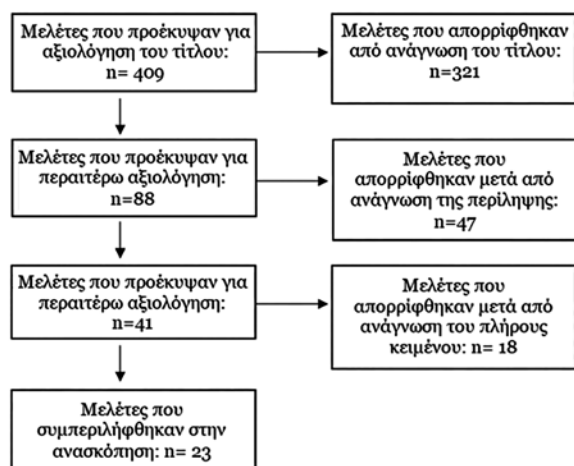
Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Διενεργήθηκε μία εκτενής βιβλιογραφική αναζήτηση χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων PubMed/MEDLINE, για τη χρονική περίοδο από την 1η Ιανουαρίου 2010 έως τις 2 Σεπτεμβρίου 2024. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν για την αναζήτηση των μελετών ήταν: (“blood pressure variability” OR “arterial pressure variability” OR “arterial variability” OR “systolic pressure variability” OR “systolic variability” OR “pressure variability” OR “variability of blood pressure”) AND (“risk of stroke” OR “stroke” OR “stroke risk”). Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν μελέτες που δημοσιεύθηκαν πριν από το 2010, άρθρα σε άλλες γλώσσες πέραν της αγγλικής, μελέτες που αφορούσαν άτομα κάτω των 18 ετών, ασθενείς με πρόσφατα εγκεφαλικά επεισόδια ή άτομα με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Επιπλέον, αποκλείστηκαν μελέτες που επικεντρώνονταν σε συγκεκριμένα μοτίβα BPV.

Μέσω της ηλεκτρονικής αναζήτησης εντοπίστηκαν συνολικά 409 μελέτες, εκ των οποίων 2 ήταν διπλότυπες. Από αυτές, απορρίφθηκαν 321 λόγω ακατάλληλου τίτλου που δεν σχετιζόταν με το θέμα της ανασκόπησης, ενώ άλλες 47 αποκλείστηκαν μετά την ανάγνωση της περίληψης. Τελικά, μετά την ανάγνωση των 41 άρθρων στο σύνολό τους και την εφαρμογή των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού που είχαν οριστεί αρχικά, 23 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν 23 μελέτες, το δείγμα των οποίων κυμαινόταν από 902 συμμετέχοντες έως 2.865.157. Το σύνολο των μελετών αποτελούνταν από δευτερογενείς αναλύσεις, post hoc μελέτες, προοπτικές και αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, ενώ στα κριτήρια επιλογής συμπεριλήφθηκαν τόσο η βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη όσο και η μακροπρόθεσμη διακύμανση της μεταβλητότητας της ΑΠ. Η πλειονότητα των ευρημάτων επικεντρώθηκε σε μετρήσεις της BPV από





επίσκεψη σε επίσκεψη. Οι περισσότερες μελέτες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της BPV και του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού επεισοδίου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου, των καρδιαγγειακών συμβάντων και της συνολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Από αυτές, έξι μελέτες διερεύνησαν ειδικά τη σχέση μεταξύ BPV και κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου.

### **Βραχυπρόθεσμη BPV (ABPM) και επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου**

Μελέτες έχουν αναδείξει συσχετίσεις μεταξύ της βραχυπρόθεσμης BPV και της αθηροσκλήρωσης των καρωτίδων, της αρτηριακής σκληρίας και της νεφρικής δυσλειτουργίας<sup>17</sup>. Η ανεξάρτητη συσχέτιση της βραχυπρόθεσμης BPV από καταγραφές ABPM με την υποκλινική βλάβη οργάνων-στόχων υποστηρίζεται από μία μεταανάλυση των Madden και συν. στην οποία η SD της 24ωρης ΣΑΠ και της ημερήσιας ΣΑΠ, η wSD και ARV της ΣΑΠ συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη μάζα της αριστερής κοιλίας<sup>18</sup>. Τα μοτίβα νυκτερινής ΑΠ “non-dipping” ή “rising”, βρέθηκε ότι συσχετίζονται με βλάβη τελικών οργάνων, δυσμενή έκβαση, λευκοεγκεφαλοπάθεια, σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα, εγκεφαλική ατροφία, καθώς και με απεικονιστικούς δείκτες εγκεφαλικής νόσου μικρών αγγείων<sup>19,20</sup>.

Οι Hansen et al. εξέτασαν την προγνωστική αξία της BPV και τη σχέση της με τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως ΑΕΕ, και ολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Το δείγμα περιελάμβανε 8.938 άτομα μέσης ηλικίας 53 ετών, από 11 πληθυσμούς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αυξημένη ARV, όπως μετρήθηκε με την 24ωρη ABPM, προ-

έβλεπε τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου με HR 1,10 (95% CI 1,00-1,21) για τη ARV της ΣΑΠ και HR 1,14 (95% CI 1,05-1,23) για την ARV της ΔΑΠ με  $p < 0,05$ , υποδεικνύοντας ότι η υψηλότερη BPV σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο.<sup>21</sup>

Οι Anisetti et al. εξέτασαν κατά πόσον η μεταβλητότητα της ΣΑΠ κατά τη διάρκεια μιας επίσκεψης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίας νόσου και καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Ενώ φάνηκε ότι οι συμμετέχοντες με τη μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ΣΑΠ (Q4) είχαν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, όταν έγινε προσαρμογή για άλλους παράγοντες και συννοσηρότητες η συσχέτιση αυτή έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική<sup>22</sup>.

### **Μεσοπρόθεσμη BPV (HBPM) και επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου**

Η αυξημένη μεσοπρόθεσμη BPV, από καταγραφές HBPM, έχει συσχετιστεί με αυξημένο επιπολασμό και σοβαρότητα καρδιακής, αγγειακής και νεφρικής βλάβης<sup>23,24</sup>.

Οι Hashimoto et al., στο πλαίσιο της μελέτης Ohasama, διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της BPV στο σπίτι και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου. Κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 13 ετών, καταγράφηκαν 123 εγκεφαλικά επεισόδια, εκ των οποίων τα 89 ήταν ισχαιμικά. Η μέτρηση της ΑΠ γινόταν καθημερινά επί τέσσερις εβδομάδες και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αύξηση της μεταβλητότητας της ΑΠ κατά ένα SD σχετιζόταν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, με HR 1,26 (95% CI 1,02-1,55,  $P=0,03$ ), ενώ η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη στους καπνιστές, όπου η μεταβλητότητα της ΑΠ είχε HR 1,38 (95% CI 1,09-1,73,  $P=0,006$ ), γεγονός που υποδηλώνει ότι το κάπνισμα μπορεί να επιδεινώσει τις αρνητικές επιπτώσεις της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στην αγγειακή υγεία<sup>25</sup>.

### **Μακροχρόνια BPV (VVV) και επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου**

Η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα (visit-to-visit), έχει αυξημένη προγνωστική αξία σε διαβητικούς ασθενείς, για την εμφάνιση ή εξέλιξη της νεφρικής δυσλειτουργίας. Συγκεκριμένα, η VVV εκπεφρασμένη ως CV της ΣΑΠ συσχετίστηκε με την ανάπτυξη λευκωματουρίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2<sup>26</sup>. Η VVV σχετίζεται, επιπλέον, με τη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, την αθηροσκλήρωση των κα-

ρωτίδων και την αρτηριακή σκληρία<sup>27,28</sup>. Η υψηλή μακροχρόνια ΣΑΠ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο άνοιας και γνωστικής δυσλειτουργίας, με τη συμβολή της BPV να υπερβαίνει αυτή της μέσης ΑΠ σε ηλικιωμένα άτομα<sup>29</sup>.

Στην κλινική δοκιμή ASCOT-BPLA, οι Rothwell et al. εξέτασαν κατά πόσον η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης, και όχι μόνο η μέση ΑΠ, σχετίζεται με τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, συγκρίνοντας δύο διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα: ένα βασισμένο στην αμιλοδιπίνη και ένα στην ατενολόλη. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμιλοδιπίνη παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη BPV σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν ατενολόλη. Η ομάδα αυτή παρουσίασε επίσης μειωμένη επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου, με HR 0,84 (95% CI, 0,72-0,98) μετά από προσαρμογή για τη μέση ΣΑΠ. Στην υπομελέτη ABPM, η μειωμένη μεταβλητότητα της ημερήσιας ΣΑΠ που παρατηρήθηκε στην ομάδα της αμιλοδιπίνης ( $p < 0,0001$ ) συνέβαλε εν μέρει στον χαμηλότερο κίνδυνο αγγειακών συμβάντων. Ωστόσο, η μείωση της μεταβλητότητας της ΣΑΠ από επίσκεψη σε επίσκεψη είχε ακόμη σημαντικότερο αντίκτυπο<sup>30</sup>. Στη συνέχεια, οι Gupta et al. σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης που ακολούθησε την ASCOT-BPLA, παρακολούθησαν τους ασθενείς έως και 21 έτη. Διαπίστωσαν την ύπαρξη συσχέτισης της BPV της ΣΑΠ με τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ στους ασθενείς που λάμβαναν μακροχρόνια αγωγή με αμιλοδιπίνη υπήρξε μείωση της επίπτωσης του εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 0,82, 95% CI: 0,72-0,93,  $p = 0,003$ )<sup>31</sup>.

Οι Muntner et al., στη μελέτη ALLHAT, εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της BPV από επίσκεψη σε επίσκεψη και του κινδύνου στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας και θνησιμότητας σε 25.814 υπερτασικούς ασθενείς, μέσης ηλικίας 65-67 ετών, για περίπου 3 χρόνια παρακολούθησης. Χρησιμοποιώντας την SD και την ARV ως δείκτες BPV, διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη BPV (ανώτερο τεταρτημόριο  $> 14,4$  mmHg) σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 1,46, 95% CI: 1,06-2,01,  $p = 0,013$ ), καθώς και με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, ακόμη και μετά από προσαρμογή για τη μέση ΑΠ<sup>32</sup>. Παρομοίως, οι Gosmanova et al. σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη παρατήρησης 2.865.157 ασθενών (μέση ηλικία 60 ετών) με ή χωρίς υπέρταση και φυσιολογικό eGFR, παρατήρησαν ότι τα άτομα στο υψηλότερο τεταρτημόριο της ΑΠ ( $> 15,6$  mmHg) είχαν σημαν-

τικά υψηλότερο κίνδυνο ολικής θνησιμότητας, στεφανιαίας νόσου, χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου (HR 6,60, 95% CI: 6,32 έως 6,89)<sup>33</sup>.

Οι Dai et al., στη μελέτη κοόρτης Kailuan, ανέλυσαν δεδομένα από 54.650 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 53 ετών. Τα ευρήματά τους αποκάλυψαν ότι τα άτομα στο υψηλότερο τεταρτημόριο του CV της BPV για τη ΣΑΠ ( $\geq 10,62\%$ ) είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε σύγκριση με τα άτομα στο χαμηλότερο τεταρτημόριο ( $< 4,65\%$ ) με HR 1,44 (95% CI: 1,11-1,87) για τα συνολικά ΑΕΕ, HR 1,33 (95% CI: 1,00-1,77) για τα ισχαιμικά ΑΕΕ και HR 2,17 (95% CI: 1,03-4,35) για τα αιμορραγικά ΑΕΕ, ανεξάρτητα από τα μέσα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και άλλους παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, η αυξημένη μεταβλητότητα της ΔΑΠ συσχετίστηκε σημαντικά με τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια αλλά όχι με τα ισχαιμικά. Οι διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης των εγκεφαλικών επεισοδίων μεταξύ των χωρών ενδέχεται να αποδίδονται στη διαφορετική επικράτηση των υποτύπων των εγκεφαλικών επεισοδίων. Η παρατήρηση αυτή συμπίπτει με τα ευρήματα της μελέτης για την Κίνα, όπου τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν πιο συχνά<sup>34</sup>. Οι Men et al. εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ της BPV από επίσκεψη σε επίσκεψη και της εμφάνισης πρώτου εγκεφαλικού επεισοδίου σε 20.702 υπερτασικούς ασθενείς από 32 περιοχές της Κίνας. Οι συμμετέχοντες αυτοί δεν είχαν ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας νόσου ή δευτερογενούς υπέρτασης. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η αυξημένη BPV της ΣΑΠ αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για το πρώτο ΑΕΕ, με HR of 1,55 (95% CI: 1,07-2,25,  $p = 0,021$ )<sup>35</sup>.

Η μελέτη του Ρότερνταμ έδειξε ότι η υψηλότερη μεταβλητότητα της ΣΑΠ σχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (HR: 1,27, 95% CI: 1,05-1,54,  $p = 0,02$ ) και εγκεφαλικό επεισόδιο προσδιόριστης αιτίας (HR: 1,21, 95% CI: 1,09-1,34,  $p < 0,001$ ). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση για τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια. Η μελέτη περιελάμβανε 9.958 συμμετέχοντες χωρίς προηγούμενο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, με μέση ηλικία τα 67,4 έτη και μέση διάρκεια παρακολούθησης 10 έτη<sup>36</sup>.

Οι Vishram et al., σε μια δευτερογενή ανάλυση της μελέτης LIFE, εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ

της μακροχρόνιας BPV, της βλάβης των οργάνων-στόχων (TOD) και των καρδιαγγειακών συμβάντων σε 8.505 υπερτασικούς ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η μελέτη διαπίστωσε ότι η αυξημένη BPV της ΔΑΠ σχετιζόταν σημαντικά με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, ιδίως εγκεφαλικού επεισοδίου (HR: 1,06, 95% CI: 1,02-1,10,  $p = 0,001$ ), ενώ η BPV της ΣΑΠ παρουσίασε ασθενέστερη συσχέτιση. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η μακροχρόνια BPV της ΔΑΠ αποτελεί βασικό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών εκβάσεων, ανεξάρτητα από τη μέση αρτηριακή πίεση, σε υπερτασικούς ασθενείς με LVH<sup>37</sup>.

Η μελέτη VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με υψηλότερη BPV είχαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων και ολικής θνησιμότητας. Οι νεότεροι ασθενείς και εκείνοι με χαμηλότερη μέση ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης παρουσίασαν ισχυρότερη συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά συμβάντα, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στη BPV. Επιπλέον, η μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ΣΑΠ συσχετίστηκε με 50% υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ των ατόμων στο υψηλότερο πεμπτημόριο BPV σε σύγκριση με εκείνα στο χαμηλότερο (HR 1,5, 95% CI: 1,1-2,1,  $p = 0,008$ )<sup>38</sup>. Επιπλέον, οι Feng et al. σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη κοόρτης που περιελάμβανε 11.496 υπερτασικούς ασθενείς, διερεύνησαν τη συνδυασμένη επίδραση του χρόνου στο εύρος στόχου (TTR) και της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στα καρδιαγγειακά συμβάντα και τη θνησιμότητα. Οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες με βάση τα επίπεδα TTR και BPV. Η μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμός χαμηλού TTR και υψηλού BPV αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο μείζονος δυσημικού καρδιαγγειακού συμβάντος (MACE) και ολικής θνησιμότητας σε σύγκριση με την ομάδα με υψηλό TTR και χαμηλό BPV. Οι δείκτες BPV περιελάμβαναν την τυπική απόκλιση (SD) της ΣΑΠ και οι εκβάσεις που αξιολογήθηκαν ήταν το εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η καρδιακή ανεπάρκεια, με το εγκεφαλικό επεισόδιο να παρουσιάζει την υψηλότερη επίπτωση μεταξύ των MACE (HR: 2,405, 95% CI: 1,865-3,101,  $p < 0,0006$ )<sup>39</sup>.

Αντίθετα, οι Chang et al., στο πλαίσιο της μελέτης SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), δεν διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης σε

μετρήσεις στο ιατρείο και των καρδιαγγειακών συμβάντων, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ο καρδιαγγειακός θάνατος<sup>40</sup>.

Τρεις μελέτες διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (T2D). Ειδικότερα, η μελέτη REENAL διαπίστωσε ότι η υψηλότερη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ESRD) και διπλασιασμό των επιπέδων κρεατινίνης ορού. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της BPV και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου ή άλλων καρδιαγγειακών συμβάντων<sup>41</sup>. Ομοίως, η μελέτη ADVANCE-ON επίσης δεν διαπίστωσε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της BPV και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>42</sup>. Τέλος, σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), φάνηκε ότι η αυξημένη BPV σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και στεφανιαίας νόσου, αλλά όχι με εγκεφαλικό επεισόδιο (HR 0,97, 95% CI: 0,85-1,10) για τον CV της ΣΑΠ. Οι ερευνητές πρότειναν ότι αυτό μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικούς μηχανισμούς που διέπουν το εγκεφαλικό επεισόδιο και στον σχετικά μικρότερο αριθμό περιπτώσεων εγκεφαλικού επεισοδίου στη μελέτη. Επιπλέον, η ανάλυση έδειξε ότι ο αντίκτυπος της αυξημένης ΣΑΠ ήταν ισχυρότερος σε άτομα με χαμηλότερη αρχική αρτηριακή πίεση και ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου<sup>43</sup>.

Στο πλαίσιο της Πρωτοβουλίας για την Υγεία των Γυναικών, οι Shimbo et al. εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ του BPV από επίσκεψη σε επίσκεψη και του εγκεφαλικού επεισοδίου σε 58.228 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 5,4 ετών, σημειώθηκαν 997 εγκεφαλικά επεισόδια. Σε ένα προσαρμοσμένο μοντέλο που περιελάμβανε τη μέση ΣΑΠ, το HR του εγκεφαλικού επεισοδίου για το υψηλότερο τεταρτημόριο της SD της ΣΑΠ σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο ήταν 1,72 (95% CI = 1,28-2,32), γεγονός που υποδηλώνει ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ΣΑΠ μεταξύ των επισκέψεων στο ιατρείο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>44</sup>.

Ορισμένες μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση της BPV με τα καρδιαγγειακά συμβάντα σε ασθενείς άνω των 67 ετών. Οι Chowdhury et al. εξέτασαν την επίδραση της BPV από επίσκεψη σε επίσκεψη στα καρδιαγγειακά συμβάντα σε 5.880 υπερ-

τασικούς ασθενείς. Διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη BPV σχετιζόταν στενά με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (HR: 2,78, 95% CI: 1,28-6,05), γεγονός που υποδηλώνει ότι η BPV αποτελεί πιθανό στόχο για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ηλικιωμένους ασθενείς, παράλληλα με τον έλεγχο της μέσης αρτηριακής πίεσης<sup>45</sup>. Μια post hoc ανάλυση της μελέτης Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της μακροχρόνιας μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ηλικιωμένους ασθενείς χωρίς προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσο. Οι συμμετέχοντες στο υψηλότερο τριτημόριο BPV είχαν υψηλότερο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (HR: 1,56, 95% CI: 1,04-2,33,  $p = 0,03$ ), καρδιακής ανεπάρκειας και ολικής θνησιμότητας, με ισχυρότερες επιδράσεις σε όσους δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η υψηλή BPV αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα και θνησιμότητα στους ηλικιωμένους, ακόμη και σε άτομα χωρίς υπέρταση ή προϋπάρχοντα καρδιαγγειακά προβλήματα<sup>46</sup>.

Οι Poortvliet et al., στη μελέτη PROSPER, ανέλυσαν 5.804 ηλικιωμένα άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και διαπίστωσαν ότι η μεγαλύτερη μεταβλητότητα της ΣΑΠ συνδέεται με υψηλότερη ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Ομοίως, η αυξημένη μεταβλητότητα της ΔΑΠ συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων, νοσηλείας σε νοσοκομείο για καρδιακή ανεπάρκεια και ολικής θνησιμότητας<sup>47</sup>.

Αντίθετα, η Cardiovascular Health Study δεν διαπίστωσε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και του εγκεφαλικού επεισοδίου (HR: 1,03, 95% CI: 0,89-1,21). Ωστόσο, η αυξημένη BPV συνδέθηκε με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας και εμφράγματος του μυοκαρδίου, γεγονός που υποδηλώνει ότι η BPV μπορεί να διαδραματίζει πιο κρίσιμο ρόλο σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου ή σε άτομα με προχωρημένη υπέρταση<sup>48</sup>. Ομοίως, οι Wu et al. στη μελέτη Health, Aging, and Body Composition εξέτασαν 1.877 ηλικιωμένους ενήλικες για 8,5 έτη. Διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη BPV, μετρούμενη με βάση τη ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος (RMSE), σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο ολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Σημαντικές διακυμάνσεις της ΣΑΠ (>20 mmHg) συνδέθηκαν με τον καρδιαγγειακό θάνατο. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική σχέση μεταξύ της BPV και του κινδύνου εγκεφαλικού

επεισοδίου, ενδεχομένως λόγω μεθοδολογικών διαφορών, μικρού μεγέθους δείγματος με ΑΕΕ και της γενικής φύσης της BPV. Συνολικά, η μελέτη ενισχύει την BPV ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη θνησιμότητα στους ηλικιωμένους<sup>49</sup>.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης έχει αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια ως ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών επεισοδίων. Ενώ η παραδοσιακή προσέγγιση της ρύθμισης της υπέρτασης επικεντρώνεται κυρίως στη μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, υπάρχουν ολοένα και περισσότερα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι οι διακυμάνσεις της πίεσης, είτε μεταξύ των επισκέψεων είτε εντός της ίδιας ημέρας, αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την αγγειακή υγεία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη BPV συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο τόσο για ισχαιμικά όσο και για αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια, ακόμη και μετά την προσαρμογή για τη μέση αρτηριακή πίεση. Ωστόσο, η ακριβής επίδραση της BPV στα ΑΕΕ και οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν υπό διερεύνηση.

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση αναδεικνύει μια ισχυρή σχέση μεταξύ της BPV και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, προσδιορίζοντας την BPV ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ακόμη και μετά την προσαρμογή για τη μέση αρτηριακή πίεση. Στοιχεία από μεγάλες μελέτες όπως η ASCOT-BPLA επιβεβαιώνουν ότι η αυξημένη BPV αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, ενώ οι αντιυπερτασικές θεραπείες με βάση την αμιλοδιπίνη μειώνουν αποτελεσματικά την BPV και μειώνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ένας σημαντικός παράγοντας που προέκυψε από τα δεδομένα είναι ότι η συσχέτιση μεταξύ της BPV και των καρδιαγγειακών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένου του ΑΕΕ, φαίνεται να είναι πιο ισχυρή στους νεότερους ασθενείς. Οι μελέτες των Mehlum et al. και Feng et al. υπογραμμίζουν ότι τα νεότερα άτομα με λιγότερους παράγοντες κινδύνου ή χαμηλότερη μέση αρτηριακή πίεση, είναι πιο ευαίσθητα στις διακυμάνσεις της ΑΠ. Αυτή η αυξημένη ευαισθησία μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη αγγειακή φλεγμονή και βλάβη. Αντίθετα, τα ηλικιωμένα άτομα, που έχουν επιβιώσει από παρατεταμένη έκθεση σε υψηλή μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης, μπορεί να παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στις επιπτώσεις της.

Μελέτες με διαβητικούς ασθενείς δεν έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε παράγοντες όπως η προϋπάρχουσα αγγειακή βλάβη, η αρτηριακή σκληρία, η μειωμένη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οι οποίοι μπορούν να αμβλύνουν τις αποκρίσεις των εγκεφαλικών αγγείων στις διακυμάνσεις της ΑΠ. Επιπλέον, η ευρεία χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων όπως αΜΕΑ, ARBs και CCBs σε διαβητικούς ασθενείς πιθανώς συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου μέσω της σταθεροποίησης της αρτηριακής πίεσης.

Η μεγαλύτερη μελέτη, που διεξήχθη από τους Gosmanova et al. με 2.865.157 συμμετέχοντες, κατέδειξε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης και του εγκεφαλικού επεισοδίου, αναδεικνύοντας την BPV ως πιθανό θεραπευτικό στόχο. Ομοίως, οι Men et al. διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της BPV με το πρώτο ΑΕΕ σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο. Συνολικά, η ανασκόπηση δείχνει ότι οι μεγαλύτερες μελέτες δείχνουν σταθερά μια σχέση μεταξύ της BPV και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ οι μικρότερες μελέτες είναι λιγότερο πιθανό να βρουν σημαντικές συσχετίσεις.

Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με την BPV επικεντρώνονται στη μεταβλητότητα από επίσκεψη σε επίσκεψη, με περιορισμένη έρευνα σχετικά με την 24ωρη περιπατητική παρακολούθηση (ABPM) και την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι (HBPM), οι οποίες αποτελούν επίσης βασικούς δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες σχετικά με τη βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη BPV, καθώς τα υπάρχοντα δεδομένα της συσχέτισής τους με την επίπτωση ΑΕΕ είναι περιορισμένα. Η περαιτέρω κατανόηση αυτών των μεταβλητών θα μπορούσε να συμβάλει ουσιαστικά στη βελτίωση της προγνωστικής αξίας των δεικτών της ΑΠ και στη λήψη πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών αποφάσεων.

Ενώ η τυπική απόκλιση (SD) είναι ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης της BPV, μελέτες που χρησιμοποιούν άλλους δείκτες, όπως ο συντελεστής διακύμανσης (CV) και η ρίζα μέσου τετραγωνικού σφάλματος (RMSE), δεν έχουν δείξει σταθερά σημαντική σχέση μεταξύ BPV και εγκεφαλικού επεισοδίου. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα με τη χρήση

εναλλακτικών δεικτών BPV για να διευκρινιστεί η πιθανή συσχέτισή της με το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η παρούσα ανασκόπηση υπογραμμίζει τη σημασία της σταθεροποίησης της αρτηριακής πίεσης ως βασικού στόχου της αντιυπερτασικής θεραπείας. Η έρευνα δείχνει ότι η μείωση τόσο της μέσης ΑΠ όσο και της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης, ιδίως με φάρμακα όπως η αμιλοδιπίνη, μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Εξάλλου μετα-ανάλυσεις έχουν επισημάνει την ανώτερη αποτελεσματικότητα των αναστολέων διαύλων ασβεστίου (CCBs) στην πρωτογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου. Συγκεκριμένα, οι Thomopoulos et al. σε μία μετα-ανάλυση 50 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών εξέτασαν τη σύγκριση των πέντε κύριων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων (διουρητικά, β-αναστολείς, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, αναστολείς του μεταπρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, και αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης) και την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου υπερέιχαν σε σχέση με τις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων στην πρόληψη των ΑΕΕ, με στατιστικά σημαντική διαφορά (RR: 1,25, 95% CI: 1,11-1,40)<sup>50</sup>.

Παρ' όλο που πολυάριθμες μελέτες έχουν καταδείξει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της BPV και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφοροι σημαντικοί περιορισμοί. Μια βασική πρόκληση είναι η ετερογένεια των πληθυσμών που περιλαμβάνονται σε αυτές τις μελέτες, οι οποίοι συχνά διαφέρουν ως προς την ηλικία, τις συννοσηρότητες και τα μέσα επίπεδα της ΑΠ. Η διαφορετική μεθοδολογία στις μετρήσεις της ΑΠ, όπως η συχνότητα και η διάρκεια των μετρήσεων της ΑΠ, μπορεί να οδηγήσει σε ασυνέπειες μεταξύ των μελετών, καθιστώντας τις συγκρίσεις δύσκολες. Επιπλέον, σε ορισμένες μελέτες, η παρατηρούμενη σχέση μεταξύ της BPV και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου αποδυναμώθηκε μετά την προσαρμογή για άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το κάπνισμα, ο διαβήτης και τα επίπεδα των λιπιδίων. Αυτό υποδηλώνει ότι ενώ η BPV μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, η ανεξάρτητη επίδρασή της μπορεί να επηρεάζεται ή να συγχέεται από αυτούς τους παράγοντες. Ως εκ τούτου, απαιτούνται πιο τυποποιημένες τεχνικές μέτρησης και ολοκληρωμένα σχέδια μελετών για την καλύτερη κατανόηση του ρόλου της BPV στον κίνδυνο εγκεφαλικού επει-

σοδίου και τη διευκρίνιση των δυνατοτήτων της ως θεραπευτικού στόχου.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η μείωση τόσο της μέσης αρτηριακής πίεσης όσο και της BPV μπορεί να συμβάλει σημαντικά στη μείωση του κινδύνου για ΑΕΕ. Οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των ευρημάτων είναι ιδιαίτερα σημαντικές, καθώς υποδεικνύουν ότι η σταθεροποίηση της αρτηριακής πίεσης, και όχι μόνο η μείωση της μέσης τιμής της, θα πρέπει να αποτελεί βασικό στόχο στις αντιυπερτασικές θεραπείες. Οι θεραπευτικές στρατηγικές που μειώνουν τη BPV, όπως η χρήση αναστολέων διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμιλοδιπίνη), μπορεί να παρέχουν καλύτερα αποτελέσματα στην πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων. Ωστόσο, οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να επικεντρωθούν περισσότερο σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού και στη και στη βελτίωση των μεθόδων μέτρησης της BPV, προκειμένου να διασαφηνιστούν περαιτέρω οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η BPV επηρεάζει την εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων και να καθοριστούν οι βέλτιστες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

## SUMMARY

E. Stamou, K. Papadomarkaki, P. Iliakis, K. Kyriakoulis, G. Gompos, F. Tatakis, S. Drogaris, K. Grigoriou, D. Konstantinidis, K. Tsioufis

### **Association of blood pressure variability with the incidence of stroke: A systematic review**

*Arterial Hypertension 2025; 34: 49-61.*

The variability of blood pressure (BPV) has emerged as a significant risk factor for cardiovascular events and mortality in recent years. The association between BPV and the incidence of strokes is increasingly recognized as critical in understanding stroke risk management. Evidence suggests that reducing both mean arterial pressure and BPV can substantially lower the risk of stroke. These findings hold important clinical implications, emphasizing that stabilizing blood pressure, rather than merely reducing its average value, should be a primary objective in antihypertensive treatments. Therapeutic strategies targeting BPV reduction, such as the use of calcium channel blockers (e.g., amlodipine), may offer superior outcomes in stroke prevention.

Key-words: blood pressure variability, short-term variability, long-term variability, visit-to-visit variability, stroke, risk, incidence of stroke

### Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών της ανασκόπησης

| Πρώτος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης | Μελέτη         | Μέγεθος δείγματος | Μέση ηλικία (έτη) | Μέθοδος μέτρησης της BPV         | Διάρκεια παρακολούθησης (έτη) | Συμπεράσματα   |
|-------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|
| Rothwell, 2010                      | ASCOT-BPLA     | 19.257            | 40-79             | ABPM Within visit Visit-to-visit | 10                            | Η χαμηλή BPV των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με αμιλοδιπίνη σχετίζεται με χαμηλότερη επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου  |
| Hansen, 2010                        | N/A            | 8.938             | 53                | ABPM                             | 11,3                          | Η υψηλή BPV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ολική, καρδιαγγειακή θνησιμότητα και AEE   |
| Poortvliet, 2012                    | PROSPER        | 1.808             | 70-82             | Visit-to-visit                   | 7,1                           | Η αυξημένη BPV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακή θνησιμότητα αλλά όχι για AEE σε ασθενείς άνω των 70 ετών  |
| Shimbo, 2012                        | WHI            | 58.228            | 50-79             | Visit-to-visit                   | 5,4                           | Στις μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες η υψηλή BPV σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο AEE   |
| Hashimoto, 2012                     | Μελέτη Ohasama | 902               | 59                | HBPM                             | 13,1                          | Η αυξημένη BPV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ισχαιμικό AEE στους καπνιστές   |
| Suchy-Dicey, 2013                   | CHS            | 3.852             | 72                | Visit-to-visit                   | 9,9                           | Η μακροπρόθεσμη BPV της ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για θνησιμότητα και EM, αλλά όχι για AEE σε ασθενείς άνω των 67 ετών                                   |
| Chowdhury, 2013                     | ANBP2          | 5.880             | 72                | Visit-to-visit                   | 4,1                           | Η αυξημένη BPV της ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (AEE, EM, KA) σε ασθενείς άνω των 67 ετών   |
| McMullan, 2014                      | REENAL         | 2.739             | 30-70             | Visit-to-visit                   | 3,4                           | Η αυξημένη BPV της ΣΑΠ σχετίζεται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου και την θνησιμότητα σε ασθενείς με ΣΔ2, αλλά όχι με καρδιαγγειακά συμβάντα (συμπεριλαμβανομένου του AEE) |
| Vishram, 2015                       | LIFE           | 8.505             | 67                | Visit-to-visit                   | 4,8                           | Η αυξημένη BPV αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για το σύνθετο καταληκτικό σημείο και το AEE.  |
| Muntner, 2015                       | ALLHAT         | 25.814            | 65-67             | Visit-to-visit                   | 2,8                           | Η υψηλή BPV της ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακή νόσο, AEE και ολική θνησιμότητα  |
| Gosmanova, 2016                     | N/A            | 2.865.157         | 60                | Visit-to-visit                   | 8                             | Η υψηλή BPV της ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ολική θνησιμότητα, ΣΝ, AEE και ESRD  |
| Ohkuma, 2017                        | ADVANCE-ON     | 9.114             | 66                | Visit-to-visit                   | 7,6                           | Η BPV της ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αγγειακών επιπλοκών και θανάτου από όλες τις αιτίες σε ασθενείς με ΣΔ2, αλλά όχι για AEE                             |

(συνέχεια.) Βασικά χαρακτηριστικά των μελετών της ανασκόπησης

| Πρώτος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης | Μελέτη               | Μέγεθος δείγματος | Μέση ηλικία (έτη) | Μέθοδος μέτρησης της BPV | Διάρκεια παρακολούθησης (έτη) | Συμπεράσματα   |
|-------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------------------------------|--|
| Dai, 2017                           | Kailuan Cohort Study | 54.650            | 53                | Visit-to-visit           | 3                             | H BPV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για AEE, ιδίως για αιμορραγικά  |
| Wu, 2017                            | Health ABC           | 1.877             | 70-79             | Visit-to-visit           | 8,5                           | H BPV αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα στους ηλικιωμένους, αλλά όχι για AEE σε ασθενείς άνω των 70 ετών        |
| Chang, 2017                         | SPRINT               | 7.879             | 67                | Visit-to-visit           | 2,3                           | H αυξημένη OBPV συνδέεται με αυξημένη ολική θνησιμότητα, αλλά όχι καρδιαγγειακά συμβάντα   |
| Men, 2017                           | CSPPT                | 20.702            | 60                | Visit-to-visit           | 4,5                           | H υψηλή BPV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για το πρώτο AEE   |
| Mehlum, 2018                        | VALUE                | 13.803            | 67                | Visit-to-visit           | 4,2                           | H BPV της ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακά συμβάντα (AEE, EM) και ολική θνησιμότητα   |
| Ernst, 2020                         | ASPREE               | 16.475            | >70               | Visit-to-visit           | 2,6                           | H υψηλή BPV της ΣΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακά συμβάντα, συμπεριλαμβανομένου του ισχαιμικού AEE σε ασθενείς άνω των 70 ετών |
| Nuyujukian, 2021                    | ACCORD               | 9.856             | 63                | Visit-to-visit           | 4,7                           | H υψηλή SBPV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ΣΔ2, αλλά όχι για AEE  |
| Heshmatollah, 2022                  | The Rotterdam Study  | 9.958             | 67,4              | Visit-to-visit           | 10,1                          | H υψηλή BPV της ΣΑΠ συσχετίζεται με συνολικά, αιμορραγικά και μη καθορισμένα AEE, αλλά όχι για ισχαιμικά   |
| Anisetti, 2023                      | NHANES               | 27.987            | > 18              | Visit-to-visit           | -                             | H BPV της ΣΑΠ εντός της ίδιας επίσκεψης δεν έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα AEE, τη ΣΝ και την ολική θνησιμότητα                                   |
| Feng, 2024                          | N/A                  | 11.496            | 59                | Visit-to-visit           | 5,6                           | Ο χαμηλός TTR σε συνδυασμό με την υψηλή BPV αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για MACE και ολική θνησιμότητα   |



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology* 2021; 97(20 Suppl 2): S6-S16.
- Feigin VL, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol* 2024; 23(10): 973-1003.
- Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies. *Circ Res* 2018; 122(2): 352-68.
- Ettehad D, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2016; 387: 957-67.
- Zhong XL, et al. Role of Blood Pressure Management in Stroke Prevention: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of 93 Randomized Controlled Trials. *J Stroke* 2021; 23(1): 1-11.
- Itoga NK, Tawfik DS, Montez-Rath ME, Chang TI. Contributions of Systolic and Diastolic Blood Pressures to Cardiovascular Outcomes in the ALLHAT Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2021; 78: 1671-8.
- Zhou TL, et al. Blood pressure variability and microvascular dysfunction: the Maastricht Study. *Journal of Hypertension* 2020; 38: 1541-50.
- Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10(3): 143-55.
- Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17: 537.
- Rosei EA, Chiarini G, Rizzoni D. How important is blood pressure variability? *Eur Heart J Suppl* 2020; 22: E1-E6.
- Chadachan VM, Ye MT, Tay JC, Subramaniam K, Setia S. Understanding short-term blood-pressure-variability phenotypes: from concept to clinical practice. *Int J Gen Med* 2018; 11: 241-54.
- Mena LJ, et al. How many measurements are needed to estimate blood pressure variability without loss of prognostic information? *Am J Hypertens* 2014; 27: 46-55.
- Parati G, et al. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2021; 39: 1742-67.
- Parati G, et al. Blood pressure variability: methodological aspects, clinical relevance and practical indications for management – a European Society of Hypertension position paper. *J Hypertens* 2023; 41: 527-44.
- Chenniappan, M. Blood Pressure Variability: Assessment, Prognostic Significance and Management. *J Assoc Physicians India* 2015; 63: 47-53.
- Mancia G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2012; 30: 1241-51.
- Schillaci G, et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012; 60: 369-77.
- Madden JM, O'Flynn AM, Fitzgerald AP, Kearney PM. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. *Hypertens Res* 2016; 39: 171-7.
- Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 1636-41.
- Chokesuwattanaskul A, et al. Impact of Circadian Blood Pressure Pattern on Silent Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016299.
- Hansen TW, et al. Prognostic Value of Reading-to-Reading Blood Pressure Variability Over 24 Hours in 8938 Subjects From 11 Populations. *Hypertension* 2010; 55: 1049-57.
- Anisetti B, Youssef H, Elkhair AM, Lin MP. Association between within-visit blood pressure variability, stroke, coronary heart disease, and cardiovascular mortality. *Neurol Neurochir Pol* 2023; 57: 423-9.
- Stergiou GS, et al. Blood pressure variability assessed by home measurements: a systematic review. *Hypertens Res* 2014; 37: 565-72.
- Liu Z, Zhao Y, Lu F, Zhang H, Diao Y. Day-by-day variability in self-measured blood pressure at home: effects on carotid artery atherosclerosis, brachial flow-mediated dilation, and endothelin-1 in normotensive and mild-moderate hypertensive individuals. *Blood Press Monit* 2013; 18: 316-25.
- Hashimoto T, et al. Home Blood Pressure Level, Blood Pressure Variability, Smoking, and Stroke Risk in Japanese Men: The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 2012; 25: 883-91.
- Okada H, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a novel risk factor for the development and progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 1908-12.
- Okada R, Okada A, Okada T, Nanasato M, Wakai K. Visit-to-visit blood pressure variability is a marker of cardiac diastolic function and carotid atherosclerosis. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 188.
- Tedla YG, Yano Y, Carnethon M, Greenland P. Association Between Long-Term Blood Pressure Variability and 10-Year Progression in Arterial Stiffness: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension* 2017; 69: 118-27.
- Nagai, M., Hoshide, S., Ishikawa, J., Shimada, K. & Kario, K. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J Am Soc Hypertens* 2011; 5: 184-92.
- Rothwell PM, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9(5): 469-80.
- Gupta A, et al. Legacy benefits of blood pressure treatment on cardiovascular events are primarily mediated by improved blood pressure variability: the ASCOT trial. *European Heart Journal* 2024; 45: 1159-69.

32. Muntner P, et al. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease, Stroke, Heart Failure, and Mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015; 163: 329-38.
33. Gosmanova EO, et al. Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 68: 1375-86.
34. Dai H, et al. Visit-to-visit Variability of Blood Pressure and Risk of Stroke: Results of the Kailuan Cohort Study. *Sci Rep* 2017; 7: 285.
35. Men X, et al. China Stroke Primary Prevention Trial: Visit-to-Visit Systolic Blood Pressure Variability Is an Independent Predictor of Primary Stroke in Hypertensive Patients. *JAMA* 2017; 6: e004350A.
36. Heshmatollah A, et al. Visit-to-visit blood pressure variability and the risk of stroke in the Netherlands: A population-based cohort study. *PLoS Med* 2022; 19: e1003942.
37. Vishram JKK, et al. Blood pressure variability predicts cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factors and target organ damage: a LIFE substudy. *Journal of Hypertension* 2015; 33: 2422-30.
38. Mehlum MH, et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *European Heart Journal* 2018; 39: 2243-51.
39. Feng Z, et al. Combined effect of time in target range and variability of systolic blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in patients with hypertension: A prospective cohort study. *J of Clinical Hypertension* 2024; 26: 714-23.
40. Chang TI, et al. Visit-to-Visit Office Blood Pressure Variability and Cardiovascular Outcomes in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension* 2017; 70: 751-8.
41. McMullan CJ, et al. Visit-to-Visit Variability in Blood Pressure and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Nephropathy: A Post Hoc Analysis From the RENAAL Study and the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *American Journal of Kidney Diseases* 2014; 64: 714-22.
42. Ohkuma T, et al. Prognostic Value of Variability in Systolic Blood Pressure Related to Vascular Events and Premature Death in Type 2 Diabetes Mellitus: The ADVANCE-ON Study. *Hypertension* 2017; 70: 461-8.
43. Nuyujukian DS, Zhou JJ, Koska J, Reaven PD. Refining determinants of associations of visit-to-visit blood pressure variability with cardiovascular risk: results from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial. *Journal of Hypertension* 2021; 39: 2173-82.
44. Shimbo D, et al. Association Between Annual Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Stroke in Postmenopausal Women: Data From the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2012; 60: 625-30.
45. Chowdhury EK, et al. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. *Journal of Hypertension* 2014; 32: 525-33.
46. Ernst ME, et al. Long-Term Blood Pressure Variability and Risk of Cardiovascular Disease Events Among Community-Dwelling Elderly. *Hypertension* 2020; 76: 194-52.
47. Poortvliet RKE, et al. Blood Pressure Variability and Cardiovascular Risk in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PLoS ONE* 2012; 7: e52438.
48. Suchy-Dacey AM, et al. Blood Pressure Variability and the Risk of All-Cause Mortality, Incident Myocardial Infarction, and Incident Stroke in the Cardiovascular Health Study. *American Journal of Hypertension* 2013; 26: 1210-7.
49. Wu C, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Mortality and Cardiovascular Outcomes Among Older Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study. *AJHYPE* 2017; 30: 151-8.
50. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *Journal of Hypertension* 2015; 33: 1321-41.




## \* Οι μεταβολές των συνθηκών του περιβάλλοντος και η επίδρασή τους στην αρτηριακή πίεση

**Π. Ντινοπούλου<sup>1</sup>**  
**Η. Σανίδας<sup>1</sup>**  
**Μ. Βέλλιου<sup>2</sup>**  
**Α. Ζωγράφου<sup>1</sup>**

**Δ. Παπαδόπουλος<sup>1</sup>**  
**Κ. Θωμόπουλος<sup>1</sup>**  
**Χ. Γράσσο<sup>3</sup>**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υποβάθμιση του περιβάλλοντος και η κλιματική αλλαγή αποτελούν μείζονα ζητήματα, που έχουν προκληθεί από ανθρωπογενείς δραστηριότητες, όπως η αστικοποίηση, η εκβιομηχάνιση και η αύξηση του πληθυσμού, αλλά και από φυσικές καταστροφές, όπως οι πλημμύρες, οι τυφώνες, η ξηρασία και η υπερθέρμανση του πλανήτη. Κυριότερες συνέπειες της περιβαλλοντικής υποβάθμισης αποτελούν η ατμοσφαιρική ρύπανση, η ηχορρύπανση και η φωτορρύπανση, ενώ η κλιματική αλλαγή έχει ως αποτέλεσμα ακραία καιρικά φαινόμενα με απότομες μεταβολές της θερμοκρασίας και της υγρασίας του περιβάλλοντος. Στοιχεία από τη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύουν ότι οι προαναφερθείσες περιβαλλοντικές αλλαγές δύνανται να προκαλέσουν καρδιαγγειακά συμβάματα και θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια. Σκοπός του συγκεκριμένου άρθρου είναι να αναλύσει την ενδεχόμενη επίδραση διαφόρων περιβαλλοντικών παραμέτρων, όπως της αύξησης των ατμοσφαιρικών ρύπων, του θορύβου και του τεχνητού φωτός κατά τη διάρκεια της νύχτας, αλλά και των μεταβολών της θερμοκρασίας και της υγρασίας του περιβάλλοντος, στις τιμές της αρτηριακής πίεσης.

 **Λέξεις-κλειδιά:** κλιματική αλλαγή, περιβάλλον, υπέρταση, ηχορρύπανση, μόλυνση

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κλιματική αλλαγή, η υπερθέρμανση του πλανήτη, η κακή ποιότητα του ατμοσφαιρικού αέρα, η συνεχώς αυξανόμενη έκθεση στο τεχνητό φως κατά τη διάρκεια της νύχτας, η ηχορρύπανση, αλλά και η μεταβολή περιβαλλοντικών παραμέτρων, όπως η θερμοκρασία και η υγρασία, δύνανται να επιδράσουν δυσμενώς στην υγεία. Σύμφωνα με έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), εκτιμάται ότι περίπου 12,6 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως οφείλονται στην υποβάθμιση του περιβάλλοντος<sup>1</sup>. Επίσης, η μεταβολή των περιβαλλοντικών παραμέ-

τρων έχει φανεί ότι μπορεί να συμβάλει στην εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης και της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ)<sup>2</sup>.

Υπολογίζεται ότι 1,39 δισεκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως είναι υπέρταστοι και ο αριθμός αυτός προβλέπεται να αυξηθεί σε 1,5 δισεκατομμύρια έως το 2025<sup>3</sup>. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας αναγνωρίζουν τον συνεργικό ρόλο των περιβαλλοντικών παραμέτρων, σε συνδυασμό με τους ήδη γνωστούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, στην εκδήλωση και την εξέλιξη της ΑΥ<sup>4</sup>. Ωστόσο, η ακριβής επίδραση των προσαρμογών των περιβαλλοντικών συνθηκών

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

<sup>1</sup> Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα

<sup>2</sup> Πανεπιστημιακή Κλινική Επειγόντων Περιστατικών, ΠΓΝ Αττικών, Αθήνα

<sup>3</sup> Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Ηλίας Σανίδας, Επεμβατικός Καρδιολόγος • Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό • Αγίου Θωμά 17, Αθήνα • Τ.Κ.: 11527 • Τηλ.: 2132061032 • E-mail: easanidas@yahoo.gr

στην αρτηριακή πίεση (ΑΠ) δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί.

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να συνοψίσει τα τρέχοντα δεδομένα αναφορικά με την επίδραση της κλιματικής αλλαγής και των περιβαλλοντικών αλλαγών και συγκεκριμένα της ηχορρύπανσης, της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, της φωτορρύπανσης και των μεταβολών της θερμοκρασίας και της υγρασίας, στις τιμές της ΑΠ.

## ΗΧΟΡΡΥΠΑΝΣΗ

Η αύξηση των μέσων μεταφοράς, η αστικοποίηση και η εκβιομηχάνιση αποτελούν τους κύριους λόγους αύξησης του περιβαλλοντικού θορύβου και της επακόλουθης ηχορρύπανσης. Κύριες πηγές θορύβου αποτελούν τα μέσα οδικής και εναέριας κυκλοφορίας, οι βιομηχανίες και οι ανεμογεννήτριες<sup>5</sup>. Υπολογίζεται ότι περίπου το 40% των Ευρωπαίων πολιτών εκτίθεται σε θόρυβο έντασης >55 dB μέσα σε ένα 24ωρο, ενώ το 30% σε θόρυβο έντασης >55 dB κατά τη διάρκεια της νύχτας (μεταξύ 11 μ.μ. και 7 π.μ.)<sup>6</sup>. Επίσης, έχει φανεί ότι όσοι διαμένουν ή εργάζονται υπό θορυβώδεις συνθήκες έχουν υψηλότερες τιμές ΑΠ και διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΥ<sup>7</sup>. Το ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και το άρρεν φύλο, αυξάνουν περαιτέρω την πιθανότητα εμφάνισης ΑΥ λόγω ηχορρύπανσης<sup>8</sup>.

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Πιστεύεται ότι ο θόρυβος προκαλεί στρες, το οποίο εν συνεχεία ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και την απελευθέρωση κατεχολαμινών (αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης), οδηγώντας σε περιφερική αγγειοσυσπασση και αύξηση της ΑΠ. Παράλληλα, ο ήχος προάγει την έκκριση της κορτιζόλης, που ενισχύει ακόμη περισσότερο τη δράση των κατεχολαμινών<sup>9</sup>. Τέλος, ο θόρυβος δύναται να αυξήσει την αρτηριακή σκληρία και την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, ενώ η αποφυγή των θορύβων έστω και για μικρό χρονικό διάστημα, όπως συνέβη κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, μπορεί να αναστρέψει αυτό το αποτέλεσμα<sup>10,11</sup>.

Μετα-ανάλυση που διεξήχθη από τον ΠΟΥ έδειξε ότι μία αύξηση κατά 10 dB των θορύβων που προέρχονται από την οδική κυκλοφορία μπορεί να αυξήσει κατά 1,05 φορές τον κίνδυνο ΑΥ<sup>12</sup>. Επιπλέον, η χρόνια έκθεση στον θόρυβο των αεροσκαφών έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση ΑΥ σε πληθυσμούς που ζουν κοντά σε αεροδρόμια. Πιο συγκεκριμένα, μία αύξηση κατά 10 dB της έντασης του

θορύβου των αεροσκαφών δύναται να αυξήσει την επίπτωση της ΑΥ κατά 1,36 φορές<sup>13</sup>.

Η έκθεση σε θόρυβο στον εργασιακό χώρο (π.χ. εργαζόμενοι στη βιομηχανία εξόρυξης πετρελαίου ή ορυκτών ή τη βιομηχανία φυσικού αερίου, πιλότοι της πολεμικής αεροπορίας, εργαζόμενοι σε ναυπηγεία) έχει επίσης συσχετιστεί με την αύξηση της ΑΠ. Εργαζόμενοι με χρόνια έκθεση σε θορύβους έντασης 80-85 dB έχουν 1,77 φορές υψηλότερο κίνδυνο ΑΥ σε σχέση με εργαζόμενους που εκτίθενται σε θορύβους έντασης ≤80 dB. Ωστόσο, ο κίνδυνος είναι ακόμη υψηλότερος σε όσους εκτίθενται σε θορύβους έντασης >85 dB. Πέραν της έντασης των θορύβων, σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει και ο χρόνος έκθεσης. Έτσι, εργαζόμενοι με επαγγελματική έκθεση σε θορύβους έντασης 90 dB για πέντε συνεχή έτη ή 85 dB για 15-20 συνεχή έτη ή 83 dB για 20-30 συνεχή έτη έχουν διπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν ΑΥ<sup>14</sup>.

Η έκθεση σε θορύβους κατά τη διάρκεια της νύχτας μπορεί να είναι πιο επιζήμια απ' ό,τι κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ο θόρυβος τη νύχτα προκαλεί διαταραχές ύπνου και απελευθέρωση ορμονών, που ενεργοποιούν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα εμποδίζοντας τη νυχτερινή πτώση της ΑΠ (dipping)<sup>6,8</sup>. Η μελέτη HYENA έδειξε ότι μια αύξηση κατά 10 dB στην ένταση του θορύβου των αεροσκαφών τη νύχτα δύναται να αυξήσει κατά 14% την επίπτωση της ΑΥ μεταξύ 4.861 συμμετεχόντων που κατοικούσαν για τουλάχιστον πέντε συνεχή έτη κοντά σε κάποιο μεγάλο αεροδρόμιο. Οι άνδρες και όσοι εκτίθεντο σε θόρυβο έντασης > 65 dB ήταν πιο επιρρεπείς στην αύξηση της ΑΠ<sup>15</sup>. Δύο ακόμη μελέτες που συμπεριέλαβαν γυναίκες χωρίς ιστορικό ΑΥ έδειξαν ότι μεταξύ 63.229 συμμετεχουσών στην πρώτη και 98.880 συμμετεχουσών στη δεύτερη, καταγράφηκαν 33.190 και 28.255 νέες περιπτώσεις ΑΥ αντίστοιχα<sup>16</sup>.

Η συσχέτιση μεταξύ του περιβαλλοντικού θορύβου και της ΑΠ έχει μελετηθεί και σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 8.700 παιδιά βρήκε ότι μια αύξηση κατά 5 dB στην ένταση του θορύβου της οδικής κυκλοφορίας μπορούσε να αυξήσει τη συστολική και τη διαστολική ΑΠ κατά 0,48 mmHg και 0,22 mmHg αντίστοιχα<sup>17</sup>.

Ο θόρυβος από την οδική κυκλοφορία φαίνεται να αυξάνει και την πιθανότητα υπερτασικών διαταραχών κατά την κύηση. Μια μελέτη από τη Δανία με περίπου 73.000 εγκύους χωρίς ιστορικό ΑΥ έδειξε ότι αύξηση κατά 10 dB της έντασης των θορύβων από την οδική κυκλοφορία συσχετίστηκε με 10%

υψηλότερο κίνδυνο προεκλαμψίας και 8% υψηλότερο κίνδυνο υπερτασικών διαταραχών στην κύηση<sup>18</sup>. Ομοίως, η έκθεση σε θορύβους 80-85 dB στον εργασιακό χώρο κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να αυξήσει κατά 10% την πιθανότητα υπερτασικών διαταραχών και κατά 11% τον κίνδυνο προεκλαμψίας<sup>19</sup>.

### ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ

Η ατμοσφαιρική ρύπανση έχει αναγνωριστεί ως η 13η αιτία θανάτων παγκοσμίως, ενώ κατατάσσεται στην 9η θέση μεταξύ ευρέως αναγνωρισμένων τροποποιήσιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία, η καθιστική ζωή, το κάπνισμα και η κακή διατροφή<sup>8,20</sup>. Γι' αυτό το λόγο, κορυφαίοι επιστημονικοί φορείς, όπως το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, εξέδωσαν επίσημες δηλώσεις σχετικά με τις επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην υγεία<sup>20, 21</sup>.

Οι κυριότεροι ατμοσφαιρικοί ρύποι που έχει φανεί ότι μπορούν να αυξήσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι τα αιωρούμενα σωματίδια (particulate matters, PM), το όζον ( $O_3$ ), το διοξείδιο του αζώτου ( $NO_2$ ), το μονοξείδιο του άνθρακα (CO), το διοξείδιο του θείου ( $SO_2$ ) και οι πτητικές οργανικές ενώσεις (συμπεριλαμβανομένου του βενζολίου). Τα αιωρούμενα σωματίδια ανάλογα με τη διάμετρό τους χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες: PM με διάμετρο 2,5-10  $\mu m$  (PM10), PM με διάμετρο 0,1-2,5  $\mu m$  (PM2.5) και PM με διάμετρο < 0,1  $\mu m$  (PM0.1)<sup>20</sup>.

Η αύξηση της συγκέντρωσης των ατμοσφαιρικών ρύπων έχει φανεί ότι μπορεί να επιδράσει στην ΑΠ, ενώ η μακροπρόθεσμη έκθεση δύναται να συμβάλει στην εμφάνιση ΑΥ. Ειδικότερα, μια αύξηση της συγκέντρωσης των PM2.5 κατά 10  $mg/m^3$  έχει συσχετιστεί με αύξηση της ΑΠ κατά 1 έως 3 mmHg<sup>20,22</sup>. Οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η ατμοσφαιρική ρύπανση επιδρά στην ΑΠ είναι: (1) η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, (2) το οξειδωτικό στρες και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, (3) η απελευθέρωση προφλεγμονωδών μεσολαβητών και η επακόλουθη φλεγμονή και (4) η ενεργοποίηση των προθρομβωτικών μηχανισμών<sup>23</sup>.

Η μελέτη PURE έδειξε ότι για κάθε 10  $\mu g/m^3$  αύξηση της συγκέντρωσης των PM2.5 στον ατμοσφαιρικό αέρα η πιθανότητα εμφάνισης ΑΥ αυξανόταν κατά 4%. Αξίζει να σημειωθεί ότι συγκέντρωση PM2.5 >62  $\mu g/m^3$  συσχετίστηκε με 36% μεγαλύτερο

κίνδυνο ΑΥ σε σχέση με συγκέντρωση PM2.5 <14  $\mu g/m^3$ <sup>24</sup>. Μια άλλη μελέτη βρήκε ότι για κάθε αύξηση της συγκέντρωσης των PM2.5 κατά 17,60  $\mu g/m^3$  η πιθανότητα εκδήλωσης ΑΥ αυξανόταν κατά 17%. Αυτή η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη στους υπερτασικούς, τους άρρηνες, τους κατοίκους της υπαίθρου και τους καπνιστές. Ομοίως, κάθε αύξηση του  $SO_2$  κατά 2,99  $\mu g/m^3$ , του  $NO_2$  κατά 4,23  $\mu g/m^3$ , της αμμωνίας κατά 3,01  $\mu g/m^3$ , της οργανικής ύλης κατά 3,62  $\mu g/m^3$  και του CO κατά 0,77  $\mu g/m^3$  αύξανε περαιτέρω τον κίνδυνο ΑΥ κατά 14%, 12%, 15%, 21% και 19%, αντίστοιχα<sup>25</sup>.

Πέραν της ρύπανσης του αέρα των εξωτερικών χώρων, εκτιμάται ότι περίπου τρία δισεκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως εκτίθενται στους ρύπους των εσωτερικών χώρων. Ειδικότερα, όσοι χρησιμοποιούν ρυπογόνα καύσιμα για θέρμανση ή μαγείρεμα (π.χ. κηροζίνη, κάρβουνο, ξύλο) έχουν 17% μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν ΑΥ σε σχέση με εκείνους που χρησιμοποιούν «καθαρά» καύσιμα (π.χ. ηλεκτρική ενέργεια, φυσικό αέριο, βιοαέριο). Οι γυναίκες, τα άτομα ηλικίας >24 ετών και οι διαμένοντες στην ύπαιθρο είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση ΑΥ που προκαλείται από τη ρύπανση των εσωτερικών χώρων<sup>26</sup>. Επίσης, η αυξημένη συγκέντρωση PM2.5 στους οικιακούς χώρους έχει αποδειχτεί ότι μπορεί να αυξήσει το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα και το μέγεθος των αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες, καταδεικνύοντας ότι η ρύπανση των εσωτερικών χώρων μπορεί να προκαλέσει και αγγειακή βλάβη, χωρίς ωστόσο να αυξάνει την αρτηριακή σκληρία<sup>27</sup>.

Τέλος, η αύξηση της συγκέντρωσης των ατμοσφαιρικών ρύπων PM2.5, PM10 και  $NO_2$  μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εκδήλωσης υπερτασικών διαταραχών και κατά τη διάρκεια της κύησης<sup>28</sup>. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι για κάθε 10  $\mu g/m^3$  αύξηση της συγκέντρωσης των PM2.5 κατά τη διάρκεια της κύησης ο κίνδυνος εμφάνισης προεκλαμψίας αυξάνει κατά 7%<sup>29</sup>.

### ΦΩΤΟΡΥΠΑΝΣΗ

Η αντικατάσταση των παραδοσιακών λαμπτήρων πυρακτώσεων με λάμπες LED, αν και συνέβαλε στην εξοικονόμηση ενέργειας και μείωσε σημαντικά το κόστος και τις εκπομπές άνθρακα, ωστόσο είχε ως αποτέλεσμα να αυξηθεί ο τεχνητός φωτισμός των εξωτερικών και των εσωτερικών χώρων κατά τη διάρκεια της νύχτας αλλοιώνοντας το φυσικό νυχτερινό περιβάλλον και αυξάνοντας τη φωτορύπανση. Άλλες πηγές τεχνητού φωτός αποτελούν τα έξυπνα

κινητά, οι φορητοί υπολογιστές και οι οθόνες της τηλεόρασης. Υπολογίζεται ότι η φωτορρύπανση έχει αυξηθεί κατά 49% από το 1992 έως το 2017<sup>30,31</sup>.

Η έκθεση στο τεχνητό φως κατά τη διάρκεια της νύχτας μειώνει την παραγωγή της μελατονίνης διαταράσσοντας τον κιρκάδιο ρυθμό και αυξάνει την ΑΠ<sup>32</sup>. Επιπλέον, ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, προκαλώντας αγγειοσύσπαση, αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και υψηλή ΑΠ<sup>33</sup>.

Τα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με την επίδραση της φωτορρύπανσης στην ΑΠ είναι περιορισμένα. Το 2014 δημοσιεύτηκε η πρώτη μελέτη που έδειξε ότι η έκθεση στο τεχνητό φως εντός της οικίας συσχετίστηκε με 3,3-4,7 mmHg υψηλότερη συστολική ΑΠ και 2,3-2,9 mmHg υψηλότερη διαστολική ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας<sup>34</sup>. Ομοίως, μια μελέτη από την Κίνα βρήκε ότι ο τεχνητός φωτισμός των εξωτερικών χώρων μπορεί να αυξήσει τη συστολική ΑΠ κατά 0,6 mmHg, τη διαστολική ΑΠ κατά 0,9 mmHg και τη μέση ΑΠ κατά 0,8 mmHg<sup>35</sup>. Η άσκηση φαίνεται να περιορίζει τις αρνητικές επιπτώσεις της φωτορρύπανσης των εσωτερικών χώρων στην ΑΠ, γι' αυτό και συστήνεται η σωματική δραστηριότητα ως μέσο για την αποτροπή του κινδύνου εμφάνισης ΑΥ σε εργαζόμενους σε νυχτερινή βάρδια<sup>36</sup>.

## ΑΚΡΑΙΑ ΚΑΙΡΙΚΑ ΦΑΙΝΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

### Θερμοκρασία του περιβάλλοντος

Έκφραση της κλιματικής αλλαγής αποτελούν τα ακραία καιρικά φαινόμενα, όπως οι καύσωνες, οι καταιγίδες, οι τυφώνες, οι χιονοθύελλες, οι κυκλώνες και οι πλημμύρες, καθώς και οι απότομες εναλλαγές της θερμοκρασίας. Η ΑΠ παρουσιάζει μια εποχική διακύμανση με υψηλότερες τιμές τους χειμερινούς μήνες και χαμηλότερες τιμές τους καλοκαιρινούς μήνες<sup>37,38</sup>. Η απότομη αλλαγή των καιρικών συνθηκών φαίνεται να επηρεάζει και τις εισαγωγές ασθενών στα νοσοκομεία λόγω ΑΥ και των επιπλοκών της<sup>39</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η έκθεση σε χαμηλές θερμοκρασίες ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα με αποτέλεσμα αγγειοσύσπαση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αύξηση της ΑΠ<sup>40</sup>.

Η εποχική διακύμανση της ΑΠ μπορεί να αυξήσει την επίπτωση της ΑΥ και να μειώσει τον έλεγχο της νόσου, αυξάνοντας περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>41</sup>. Μια μελέτη 23.000 ασθενών με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου από την Κίνα έδειξε

ότι η μέση συστολική ΑΠ ήταν κατά 9 mmHg υψηλότερη τον χειμώνα σε σχέση με το καλοκαίρι. Επιπλέον, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος > 5 °C, για κάθε αύξηση της θερμοκρασίας κατά 10 °C η συστολική ΑΠ ήταν κατά 6,2 mmHg υψηλότερη και για κάθε 10 mmHg αύξηση της συστολικής ΑΠ η καρδιαγγειακή θνητότητα αυξανόταν κατά 21%. Είναι ενδιαφέρον ότι η καρδιαγγειακή θνητότητα ακολουθούσε την εποχική διακύμανση της ΑΠ, ούσα 41% υψηλότερη τον χειμώνα<sup>42</sup>. Η μελέτη HOMED-BP συμπεριέλαβε 1.649 ασθενείς με ιστορικό ΑΥ που υποβλήθηκαν σε μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι και βρήκε ότι οι υψηλότερες τιμές καταγράφηκαν από τα μέσα μέχρι τα τέλη Ιανουαρίου, ενώ οι χαμηλότερες από τα μέσα μέχρι τα τέλη Ιουλίου. Οι άνδρες, οι ηλικιωμένοι και οι λιποβαρείς ασθενείς ήταν πιο επιρρεπείς στις εποχικές διακυμάνσεις της ΑΠ<sup>43</sup>. Επιπλέον, μια αναδρομική μελέτη από τη Βραζιλία έδειξε ότι οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι επηρεάζονται πολύ περισσότερο από τις εναλλαγές της θερμοκρασίας σε σχέση με τις μετρήσεις στο ιατρείο. Επίσης, στις περιοχές με την υψηλότερη θερμοκρασία παρατηρούνταν υψηλότερη επίπτωση της ΑΥ της λευκής μπλουζας, ενώ οι περιοχές με τη χαμηλότερη θερμοκρασία παρουσίαζαν μεγαλύτερη επίπτωση της συγκεκριμένης ΑΥ<sup>44</sup>. Επίσης, μια μετα-ανάλυση 23 μελετών έδειξε ότι για κάθε μείωση της θερμοκρασίας κατά 1 °C η συστολική και η διαστολική ΑΠ αυξάνονταν κατά 0,26 mmHg και 0,13 mmHg, αντίστοιχα<sup>45</sup>. Ενδιαφέρον είναι ότι οι ασθενείς με ιστορικό ΑΥ τείνουν να επηρεάζονται περισσότερο από τις αλλαγές της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος σε σχέση με εκείνους χωρίς ιστορικό ΑΥ<sup>46</sup>.

Η ΑΠ δύναται επίσης να επηρεαστεί και από καιρικά φαινόμενα που χαρακτηρίζονται από μεταβολές της θερμοκρασίας που συμβαίνουν εντός ώρας, ημέρας ή εβδομάδας<sup>47</sup>. Μια μελέτη περίπου 1.900 ασθενών από την Κίνα βρήκε ότι για κάθε μείωση της θερμοκρασίας κατά 10 °C εντός ώρας αυξάνεται η συστολική ΑΠ κατά 0,84 mmHg, η διαστολική ΑΠ κατά 0,56 mmHg, η μέση ΑΠ κατά 1,38 mmHg και η πίεση παλμού κατά 0,66 mmHg. Αυτές οι συσχετίσεις ήταν πιο εμφανείς σε γυναίκες, άτομα με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος, χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, ηλικίας 18-65 ετών, υπερχαιμικούς και στεφανιαίους ασθενείς<sup>48</sup>. Σε μια μελέτη περίπου 16.000 ασθενών με ιστορικό ΑΥ φάνηκε ότι μια απότομη μείωση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος μπορούσε να αυξήσει τη συστολική ΑΠ κατά 2,1% και τη διαστολική ΑΠ κατά 1,6%<sup>49</sup>.

Επίσης, η μεταβολή της θερμοκρασίας μπορεί να επηρεάσει την αύξηση της ΑΠ κατά την πρωινή έγερση μετά την αφύπνιση (morning surge), αλλά και τη νυχτερινή πτώση της ΑΠ (dipping). Μια μελέτη σε σχεδόν 900 ασθενείς έδειξε ότι η αύξηση της ΑΠ τις πρωινές ώρες μετά την αφύπνιση ήταν κατά 1,7 mmHg χαμηλότερη τους θερινούς μήνες και κατά 1,1 mmHg υψηλότερη τους χειμερινούς μήνες, ενώ η ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας (nighttime blood pressure) ήταν κατά 2,4% υψηλότερη το καλοκαίρι και κατά 1,8% χαμηλότερη τον χειμώνα<sup>50</sup>. Ομοίως, η μελέτη Nagahama βρήκε ότι η νυχτερινή πτώση της ΑΠ (dipping) ήταν μεγαλύτερη τον χειμώνα σε σχέση με το καλοκαίρι (καλοκαίρι:  $5,8 \pm 7,8\%$ , χειμώνας:  $11,0 \pm 7,7\%$ ) οδηγώντας σε περισσότερους ασθενείς με ανάστροφο dipping (καλοκαίρι: 19,9%, χειμώνας: 7,8%) και non-dipping (καλοκαίρι: 51,4%, χειμώνας: 37,0%) το καλοκαίρι και περισσότερους dippers (καλοκαίρι: 26,3%, χειμώνας: 43,1%) και extreme-dippers (καλοκαίρι: 2,4%, χειμώνας: 12,1%) τον χειμώνα<sup>51</sup>.

Τέλος, οι αλλαγές της θερμοκρασίας τόσο κατά τη διάρκεια της σύλληψης όσο και κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της κύησης μπορεί να επηρεάσουν την ΑΠ και την επίπτωση των υπερτασικών διαταραχών<sup>52,53</sup>. Μια μελέτη δύο εκατομμυρίων εγκύων γυναικών από την Κίνα έδειξε ότι η έκθεση σε εξαιρετικά χαμηλές θερμοκρασίες πριν από τη σύλληψη συσχετίστηκε με 1,22 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας ή εκλαμψίας<sup>52</sup>. Ομοίως, μια μελέτη σε σχεδόν 8.000 εγκύους από το Γιοχάνεσμπουργκ στη Νότια Αφρική βρήκε ότι η αυξημένη θερμοκρασία περιβάλλοντος από την 2η έως και την 5η εβδομάδα κύησης αύξανε τον κίνδυνο προεκλαμψίας, εκλαμψίας και συνδρόμου

HELLP, ενώ η αυξημένη θερμοκρασία από τα μέσα της κύησης και έπειτα έτεινε να προστατεύει από σοβαρές υπερτασικές διαταραχές<sup>53</sup>.

### Υγρασία του περιβάλλοντος

Η υγρασία του περιβάλλοντος έχει αυξηθεί από το 1976 έως και σήμερα και αυτή η αύξηση οφείλεται κυρίως στην κλιματική αλλαγή που προκαλείται από ανθρωπογενείς δραστηριότητες και την υπερθέρμανση του πλανήτη. Αναμένεται ότι για κάθε 1°C αύξηση της θερμοκρασίας του πλανήτη, το ποσοστό των υδρατμών στον ατμοσφαιρικό αέρα αυξάνει κατά 7%<sup>54</sup>. Τα περιορισμένα έως τώρα διαθέσιμα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η υγρασία είναι επιζήμια για την υγεία.

Μια μελέτη 40.000 Κινέζων ηλικίας >65 ετών (51,3% υπερτασικοί) απέδειξε την ύπαρξη μίας μη γραμμικής αντίστροφης σχέσης μεταξύ της μέσης υγρασίας ανά έτος και της πιθανότητας εμφάνισης ΑΥ. Πιο συγκεκριμένα, μια αύξηση της υγρασίας του περασμένου έτος κατά 1% μείωνε την επίπτωση της ΑΥ κατά 0,4%, αλλά αυτή η συσχέτιση ήταν πιο εμφανής σε υψηλότερα επίπεδα υγρασίας (>70%)<sup>55</sup>. Τέλος, δεδομένα από μια ομάδα μελετητών στη Βοστώνη έδειξαν ότι η έκθεση σε υψηλά επίπεδα υγρασίας του περιβάλλοντος από την 14<sup>η</sup> έως και την 20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης αύξανε τον κίνδυνο εκδήλωσης προεκλαμψίας<sup>56</sup>.

Στην **Εικόνα** απεικονίζονται οι κύριες περιβαλλοντικές παράμετροι που έχει φανεί ότι έχουν άμεση ή έμμεση επίδραση στις τιμές της ΑΠ.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κλιματική αλλαγή και η υποβάθμιση του περιβάλλοντος αποτελούν σύγχρονους παράγοντες κιν-



*Εικόνα. Περιβαλλοντικές παράμετροι που δύνανται να επηρεάσουν τις τιμές της ΑΠ.*

δύνου για την ΑΥ, οι οποίοι επηρεάζουν την επίπωση της νόσου και περιπλέκουν τη θεραπεία της. Ειδικότερα, η ατμοσφαιρική ρύπανση, η ηχορρύπανση και η φωτορρύπανση έχουν συνδεθεί με την αύξηση της ΑΠ, ενώ τα ακραία καιρικά φαινόμενα, όπως υψηλές θερμοκρασίες και αυξημένα επίπεδα υγρασίας, ενδέχεται να προκαλούν μείωση της ΑΠ.

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, κρίνεται επιτακτική η αντιμετώπιση της κλιματικής αλλαγής και η αποτροπή της περιβαλλοντικής υποβάθμισης. Είναι αναγκαία η εφαρμογή ολοκληρωμένων στρατηγικών για τη μείωση της έκθεσης στους περιβαλλοντικούς αυτούς παράγοντες και η υιοθέτηση πολιτικών που προωθούν τη βιωσιμότητα και προστατεύουν τη δημόσια υγεία.

Επιπλέον, θα πρέπει να ενισχυθεί η ευαισθητοποίηση της επιστημονικής κοινότητας και του γενικού πληθυσμού σχετικά με τους τρόπους με τους οποίους οι περιβαλλοντικές αλλαγές επηρεάζουν την καρδιαγγειακή υγεία. Η ενσωμάτωση των περιβαλλοντικών παραγόντων στη διάγνωση, την παρακολούθηση και τη θεραπεία της ΑΥ αποτελεί κρίσιμη προτεραιότητα, καθώς μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη και την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε παγκόσμιο επίπεδο.

## SUMMARY

P. Ntinopoulou, E. Sanidas, M. Velliou, A. Zografou, D. Papadopoulos, C. Thomopoulos, C. Grassos

**Environmental degradation, a modern risk factor of hypertension**

*Arterial Hypertension 2025; 34: 62-70.*

Environmental degradation is an increasingly urgent issue caused by anthropogenic activities, such as urbanization, industrialization and overpopulation growth, as well as natural disasters, such as floods, typhoons, droughts and rising temperatures. The most common causes of environmental degradation include air, noise and light pollution and climate change, also referred to as global warming, which manifests in extreme weather patterns. Available evidence unequivocally demonstrates that these environmental changes contribute to cardiovascular morbidity and mortality. This review aims to explore the impact of various environmental exposures, including air pollutants, noise and artificially light at night, and changes in ambient temperature and humidity on blood pressure levels and the prevalence of hypertension.

Key-words: climate change, environment, hypertension, noise, pollution

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalán C, Bos R, Neira M. Preventing Disease through Healthy Environments, a global assessment of the burden of disease from environmental risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2016.
2. Blaustein JR, Quisel MJ, Hamburg NM, Wittkopp S. Environmental Impacts on Cardiovascular Health and Biology: An Overview. *Circ Res* 2024; 134(9): 1048-60. Epub 20240425. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323613. PubMed PMID: 38662864; PubMed Central PMCID: PMCPCMC11058466.
3. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(4): 223-37. Epub 20200205. doi: 10.1038/s41581-019-0244-2. PubMed PMID: 32024986; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7998524.
4. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024; 45(38): 3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. PubMed PMID: 39210715.
5. Jarosinska D, Heroux ME, Wilkhu P, et al. Development of the WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: An Introduction. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(4). Epub 20180420. doi: 10.3390/ijerph15040813. PubMed PMID: 29677170; PubMed Central PMCID: PMCPCMC5923855.
6. Munzel T, Gori T, Babisch W, Basner M. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J* 2014; 35(13): 829-36. Epub 20140309. doi: 10.1093/eurheartj/ehu030. PubMed PMID: 24616334; PubMed Central PMCID: PMCPCMC3971384.
7. Chen F, Fu W, Shi O, et al. Impact of exposure to noise on the risk of hypertension: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res* 2021; 195: 110813. Epub 20210202. doi: 10.1016/j.envres.2021.110813. PubMed PMID: 33545125.
8. Sanidas E, Papadopoulos DP, Grassos H, et al. Air pollution and arterial hypertension. A new risk factor is in the air. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11(11): 709-15. Epub 20170927. doi: 10.1016/j.jash.2017.09.008. PubMed PMID: 28989071.
9. Munzel T, Sorensen M. Noise Pollution and Arterial Hypertension. *Eur Cardiol* 2017; 12(1): 26-9. doi: 10.15420/ecr.2016:31:2. PubMed PMID: 30416547; PubMed Central PMCID: PMCPCMC6206446.
10. Rojek M, Rajzer MW, Wojciechowska W, et al. Relationship among long-term aircraft noise exposure, blood pressure profile, and arterial stiffness. *J Hypertens* 2019; 37(7): 1350-8. doi: 10.1097/HJH.0000000000002060. PubMed PMID: 30747795.
11. Wojciechowska W, Januszewicz A, Drozd T, et al. Blood Pressure and Arterial Stiffness in Association With Aircraft Noise Exposure: Long-Term Observation and Potential Effect of COVID-19 Lockdown. *Hypertension* 2022; 79(2): 325-34. Epub 20211018. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17704. PubMed PMID: 34657440; PubMed Central PMCID: PMCPCMC8754004.
12. Kempen EV, Casas M, Pershagen G, Foraster M. WHO Environmental Noise Guidelines for the European



- Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Cardiovascular and Metabolic Effects: A Summary. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(2). Epub 20180222. doi: 10.3390/ijerph15020379. PubMed PMID: 29470452; PubMed Central PMCID: PMC5858448.
13. Kourieh A, Giorgis-Allemand L, Bouaoun L, et al. Incident hypertension in relation to aircraft noise exposure: results of the DEBATS longitudinal study in France. *Occup Environ Med* 2022; 79(4): 268-76. Epub 20220119. doi: 10.1136/oemed-2021-107921. PubMed PMID: 35046099.
  14. Bolm-Audorff U, Hegewald J, Pretzsch A, et al. Occupational Noise and Hypertension Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(17). Epub 20200828. doi: 10.3390/ijerph17176281. PubMed PMID: 32872306; PubMed Central PMCID: PMC7504405.
  15. Jarup L, Babisch W, Houthuijs D, et al. Hypertension and exposure to noise near airports: the HYENA study. *Environ Health Perspect* 2008; 116(3): 329-33. doi: 10.1289/ehp.10775. PubMed PMID: 18335099; PubMed Central PMCID: PMC2265027.
  16. Peters JL, Grady ST, Laden F, et al. Long-term nighttime aircraft noise exposure and risk of hypertension in a prospective cohort of female nurses. *Int J Hyg Environ Health* 2024; 263: 114457. Epub 20240912. doi: 10.1016/j.ijheh.2024.114457. PubMed PMID: 39270405.
  17. Dzhambov AM, Dimitrova DD. Children's blood pressure and its association with road traffic noise exposure – A systematic review with meta-analysis. *Environ Res* 2017; 152: 244-55. Epub 20161031. doi: 10.1016/j.envres.2016.10.024. PubMed PMID: 27810682.
  18. Pedersen M, Halldorsson TI, Olsen SF, et al. Impact of Road Traffic Pollution on Pre-eclampsia and Pregnancy-induced Hypertensive Disorders. *Epidemiology* 2017; 28(1): 99-106. doi: 10.1097/EDE.0000000000000555. PubMed PMID: 27648591; PubMed Central PMCID: PMC5380106.
  19. Lissaker CT, Gustavsson P, Albin M, et al. Occupational exposure to noise in relation to pregnancy-related hypertensive disorders and diabetes. *Scand J Work Environ Health* 2021; 47(1): 33-41. Epub 20200812. doi: 10.5271/sjweh.3913. PubMed PMID: 32783066; PubMed Central PMCID: PMC7801140.
  20. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015; 36(2): 83-93b. Epub 20141209. doi: 10.1093/eurheartj/ehu458. PubMed PMID: 25492627; PubMed Central PMCID: PMC6279152.
  21. Brauer M, Casadei B, Harrington RA, Kovacs R, Sliwa K, Group WHFAPE. Taking a Stand Against Air Pollution – The Impact on Cardiovascular Disease: A Joint Opinion From the World Heart Federation, American College of Cardiology, American Heart Association, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2021; 143(14): e800-e4. Epub 20210128. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052666. PubMed PMID: 33506685.
  22. Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air Pollution and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(17): 2054-70. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.099. PubMed PMID: 30336830.
  23. Hahad O, Rajagopalan S, Lelieveld J, et al. Noise and Air Pollution as Risk Factors for Hypertension: Part II-Pathophysiologic Insight. *Hypertension* 2023; 80(7): 1384-92. Epub 20230419. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.20617. PubMed PMID: 37073733; PubMed Central PMCID: PMC710330112.
  24. Arku RE, Brauer M, Ahmed SH, et al. Long-term exposure to outdoor and household air pollution and blood pressure in the Prospective Urban and Rural Epidemiological (PURE) study. *Environ Pollut* 2020; 262: 114197. Epub 20200224. doi: 10.1016/j.envpol.2020.114197. PubMed PMID: 32146361; PubMed Central PMCID: PMC7767575.
  25. Fu L, Guo Y, Zhu Q, et al. Effects of long-term exposure to ambient fine particulate matter and its specific components on blood pressure and hypertension incidence. *Environ Int* 2024; 184: 108464. Epub 20240203. doi: 10.1016/j.envint.2024.108464. PubMed PMID: 38324927.
  26. Abba MS, Nduka CU, Anjorin S, Uthman OA. Household Air Pollution and High Blood Pressure: A Secondary Analysis of the 2016 Albania Demographic Health and Survey Dataset. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(5). Epub 20220224. doi: 10.3390/ijerph19052611. PubMed PMID: 35270304; PubMed Central PMCID: PMC8909881.
  27. Kanagasabai T, Xie W, Yan L, et al. Household Air Pollution and Blood Pressure, Vascular Damage, and Sub-clinical Indicators of Cardiovascular Disease in Older Chinese Adults. *Am J Hypertens* 2022; 35(2): 121-31. doi: 10.1093/ajh/hpab141. PubMed PMID: 34505873; PubMed Central PMCID: PMC8807175.
  28. Pedersen M, Nobile F, Stayner LT, de Hoogh K, Brandt J, Stafoggia M. Ambient air pollution and hypertensive disorders of pregnancy in Rome. *Environ Res* 2024; 251(Pt 1): 118630. Epub 20240305. doi: 10.1016/j.envres.2024.118630. PubMed PMID: 38452913.
  29. Gogna P, Villeneuve PJ, Borghese MM, King WD. An exposure-response meta-analysis of ambient PM(2.5) during pregnancy and preeclampsia. *Environ Res* 2022; 210: 112934. Epub 20220209. doi: 10.1016/j.envres.2022.112934. PubMed PMID: 35150719.
  30. Falchi F, Cinzano P, Duriscoe D, et al. The new world atlas of artificial night sky brightness. *Sci Adv* 2016; 2(6): e1600377. Epub 20160610. doi: 10.1126/sciadv.1600377. PubMed PMID: 27386582; PubMed Central PMCID: PMC4928945.
  31. The Lancet Regional H-E. Shedding light on light pollution. *Lancet Reg Health Eur* 2023; 31: 100710. Epub 20230801. doi: 10.1016/j.lanpe.2023.100710. PubMed PMID: 37622167; PubMed Central PMCID: PMC710447180.
  32. Bonanni A, Basile M, Montone RA, Crea F. Impact of the exposure on cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2023; 25(Suppl B): B60-B4. Epub 20230421. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suad069. PubMed PMID: 37091631; PubMed Central PMCID: PMC710120942.
  33. Mason IC, Grimaldi D, Reid KJ, et al. Light exposure during sleep impairs cardiometabolic function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022; 119(12): e2113290119. Epub 20220314. doi: 10.1073/pnas.2113290119. PubMed PMID: 35286195; PubMed Central PMCID: PMC8944904.

34. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Association between light exposure at night and insomnia in the general elderly population: the HEIJO-KYO cohort. *Chronobiol Int* 2014; 31(9): 976-82. Epub 20140715. doi: 10.3109/07420528.2014.937491. PubMed PMID: 25025617.
35. Wang R, Hu X, Ou Y, et al. Association between outdoor light at night and hypertension and high-normal blood pressure: A nationwide cross-sectional study among Chinese adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2024; 26(2): 134-44. Epub 20240108. doi: 10.1111/jch.14760. PubMed PMID: 38192039; PubMed Central PMCID: PMC10857483.
36. Xu YX, Zhou Y, Huang Y, et al. Physical activity alleviates negative effects of bedroom light pollution on blood pressure and hypertension in Chinese young adults. *Environ Pollut* 2022; 313: 120117. Epub 20220907. doi: 10.1016/j.envpol.2022.120117. PubMed PMID: 36087897.
37. Ebi KL, Vanos J, Baldwin JW, et al. Extreme Weather and Climate Change: Population Health and Health System Implications. *Annu Rev Public Health* 2021; 42: 293-315. Epub 20210106. doi: 10.1146/annurev-publhealth-012420-105026. PubMed PMID: 33406378; PubMed Central PMCID: PMC9013542.
38. Stergiou GS, Palatini P, Modesti PA, et al. Seasonal variation in blood pressure: Evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens* 2020; 38(7): 1235-43. doi: 10.1097/HJH.0000000000002341. PubMed PMID: 31990898.
39. Bauer F, Lindtke J, Seibert F, et al. Impact of weather changes on hospital admissions for hypertension. *Sci Rep* 2022; 12(1): 5716. Epub 20220405. doi: 10.1038/s41598-022-09644-5. PubMed PMID: 35383236; PubMed Central PMCID: PMC9883729.
40. Park S, Kario K, Chia YC, et al. The influence of the ambient temperature on blood pressure and how it will affect the epidemiology of hypertension in Asia. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22(3): 438-44. Epub 20191218. doi: 10.1111/jch.13762. PubMed PMID: 31851429; PubMed Central PMCID: PMC9883729.
41. Su D, Du H, Zhang X, et al. Season and outdoor temperature in relation to detection and control of hypertension in a large rural Chinese population. *Int J Epidemiol* 2014; 43(6): 1835-45. Epub 20140818. doi: 10.1093/ije/dyu158. PubMed PMID: 25135908; PubMed Central PMCID: PMC4276060.
42. Yang L, Li L, Lewington S, et al. Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23 000 individuals with diagnosed cardiovascular diseases from China. *Eur Heart J* 2015; 36(19): 1178-85. Epub 20150216. doi: 10.1093/eurheartj/ehv023. PubMed PMID: 25690792; PubMed Central PMCID: PMC4430682.
43. Hanazawa T, Asayama K, Watabe D, et al. Seasonal variation in self-measured home blood pressure among patients on antihypertensive medications: HOMED-BP study. *Hypertens Res* 2017; 40(3): 284-90. Epub 20160929. doi: 10.1038/hr.2016.133. PubMed PMID: 27682651.
44. Barbosa ECD, Feitosa ADM, Sentalin MVR, et al. Impact of environmental temperature on blood pressure phenotypes: a nationwide home blood pressure monitoring study. *Eur J Prev Cardiol* 2024; 31(6): e35-e7. doi: 10.1093/eurjpc/zwad387. PubMed PMID: 38091969.
45. Wang Q, Li C, Guo Y, Barnett AG, et al. Environmental ambient temperature and blood pressure in adults: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2017; 575: 276-86. Epub 20161014. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.10.019. PubMed PMID: 27750133.
46. Xu Y, Han Y, Chen W, et al. Susceptibility of hypertensive individuals to acute blood pressure increases in response to personal-level environmental temperature decrease. *Environ Int* 2024; 185: 108567. Epub 20240305. doi: 10.1016/j.envint.2024.108567. PubMed PMID: 38460242.
47. Zhu W, Liu Y, Zhang L, et al. Ambient temperature variability and blood pressure in a prospective cohort of 50,000 Chinese adults. *J Hum Hypertens* 2023; 37(9): 818-27. Epub 20221018. doi: 10.1038/s41371-022-00768-9. PubMed PMID: 36257970.
48. Fan P, Xue X, Hu J, et al. Ambient temperature and ambulatory blood pressure: An hourly-level, longitudinal panel study. *Sci Total Environ* 2023; 864: 160854. Epub 20221212. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.160854. PubMed PMID: 36521627.
49. Aubiniere-Robb L, Jeemon P, Hastie CE, et al. Blood pressure response to patterns of weather fluctuations and effect on mortality. *Hypertension* 2013; 62(1): 190-6. Epub 20130506. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00686. PubMed PMID: 23648702.
50. Sheng CS, Cheng YB, Wei FF, Yang WY, Guo QH, Li FK, et al. Diurnal Blood Pressure Rhythmicity in Relation to Environmental and Genetic Cues in Untreated Referred Patients. *Hypertension* 2017; 69(1): 128-35. Epub 20161107. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07958. PubMed PMID: 27821618.
51. Tabara Y, Matsumoto T, Murase K, et al. Seasonal variation in nocturnal home blood pressure fall: the Nagahama study. *Hypertens Res* 2018; 41(3): 198-208. Epub 20180130. doi: 10.1038/s41440-017-0003-3. PubMed PMID: 29382900.
52. Xiong T, Chen P, Mu Y, et al. Association between ambient temperature and hypertensive disorders in pregnancy in China. *Nat Commun* 2020; 11(1): 2925. Epub 20200610. doi: 10.1038/s41467-020-16775-8. PubMed PMID: 32522990; PubMed Central PMCID: PMC7286884.
53. Part C, le Roux J, Chersich M, et al. Ambient temperature during pregnancy and risk of maternal hypertensive disorders: A time-to-event study in Johannesburg, South Africa. *Environ Res* 2022; 212(Pt D): 113596. Epub 20220602. doi: 10.1016/j.envres.2022.113596. PubMed PMID: 35661733.
54. Stocker TFD, Qin D, Plattner GK, et al. IPCC, 2013: Climate Change 2013: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. The closing door of climate targets. Cambridge, United Kingdom and New York: Cambridge University Press, 2013: 1535.

55. Chen H, Zhang X. Influences of temperature and humidity on cardiovascular disease among adults 65 years and older in China. *Front Public Health* 2022; 10: 1079722. Epub 20230109. doi: 10.3389/fpubh.2022.1079722. PubMed PMID: 36699927; PubMed Central PMCID: PMC9868618.
56. Howe CM, Coull BA, Papatheodorou S, et al. Relative humidity, temperature, and hypertensive disorders of pregnancy: Findings from the Project Viva cohort. *Environ Res* 2024; 257: 119211. Epub 20240522. doi: 10.1016/j.envres.2024.119211. PubMed PMID: 38782342; PubMed Central PMCID: PMC9868618.



## \*Συσχέτιση της βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης με τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Σ. Σπηλιοπούλου<sup>1</sup>  
Κ. Μανουσόπουλος<sup>1</sup>  
Ν. Τσούτσουρα<sup>1</sup>  
Κ. Ριζογιάννης<sup>1</sup>

Β. Μικρός<sup>1</sup>  
Α. Λιώνης<sup>1</sup>  
Ε. Μανιός<sup>1</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυξημένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) σχετίζεται με την ανάπτυξη βλαβών σε όργανα-στόχους. Ωστόσο, η βέλτιστη μέθοδος μέτρησης της μεταβλητότητας και ο καταλληλότερος δείκτης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ) όσον αφορά την προγνωστική της αξία αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας. Στόχος της μελέτης μας ήταν η ανεύρεση συσχέτισης της βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης ΜΑΠ με τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (ΔΜΑΚ) σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Από ένα σύνολο 1.560 διαδοχικών ατόμων, 137 υπερτασικοί ασθενείς με ΧΝΝ υποβλήθηκαν σε κατ' οίκον μέτρηση της ΑΠ, 24ωρη καταγραφή της ΑΠ και υπερηχογράφημα καρδιάς. Η βραχυπρόθεσμη ΜΑΠ υπολογίσθηκε από την 24ωρη καταγραφή ΑΠ και ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την τυπική απόκλιση (ΤΑ), τον συντελεστή διακύμανσης (ΣΔ) και την ταχύτητα μεταβολής (ΤΜ) της ΑΠ. Η μεσοπρόθεσμη ΜΑΠ υπολογίσθηκε από μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι και ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την τυπική απόκλιση (ΤΑ), τον συντελεστή διακύμανσης (ΣΔ) και την διαφορά των απογευματινών και πρωινών τιμών ΑΠ. Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η από ημέρα σε ημέρα ΤΑ της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) και η 24ωρη ΤΜ της ΣΑΠ συσχετίζονταν στατιστικώς σημαντικά με τον ΔΜΑΚ. Η πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης ανέδειξε σημαντική, θετική και ανεξάρτητη συσχέτιση του ΔΜΑΚ με την 24ωρη ΤΜ της ΣΑΠ ( $B = 9,204$ , 95% CI: 1,735-16,672,  $p = 0,016$ ). Αύξηση κατά 0,1 mmHg/min της 24ωρης ΤΜ της ΣΑΠ συσχετίστηκε με αύξηση κατά 9,204 g/m<sup>2</sup> στον ΔΜΑΚ, ανεξάρτητα από τα επίπεδα μέσης ΑΠ και άλλων παραγόντων κινδύνου. Συμπερασματικά, η βραχυπρόθεσμη ΜΑΠ και όχι η μεσοπρόθεσμη ΜΑΠ σχετίζεται με τον ΔΜΑΚ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η 24ωρη ΤΜ της ΣΑΠ ήταν ο μόνος δείκτης ΜΑΠ που συσχετίστηκε με τον ΔΜΑΚ, ανεξάρτητα από τις μέσες τιμές της ΑΠ.

**Λέξεις-κλειδιά:** μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης, ταχύτητα μεταβολής αρτηριακής πίεσης, δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, χρόνια νεφρική νόσος

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κλινική αξία των μέσων επιπέδων αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) για τη διαχείριση και θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης είναι πλήρως τεκμηριωμένη.

Ωστόσο, τις τελευταίες δεκαετίες, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για την πιθανή επιπρόσθετη προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της ΑΠ (ΜΑΠ) πέραν από εκείνη των μέσων επιπέδων της ΑΠ<sup>1</sup>.

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

<sup>1</sup> Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

✉ **Αλληλογραφία:** Ευστάθιος Μανιός • Βασιλίσσης Σοφίας 80, Αθήνα • Τ.Κ.: 11528 • Τηλ.: 2103381483 • E-mail: stathismanios@yahoo.gr

Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης και παρεμβατικές μελέτες έχουν δείξει ότι στους υπερτασικούς ασθενείς η αυξημένη ΜΑΠ σχετίζεται με την ανάπτυξη βλαβών σε όργανα-στόχους (ΒΟΣ) καθώς και με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας ανεξάρτητα από τα επίπεδα ΑΠ<sup>2-7</sup>.

Παρ' όλα αυτά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ΜΑΠ στην ανάπτυξη ΒΟΣ. Σε πολυκεντρική μελέτη που συμμετείχαν 1.173 ασθενείς με ΧΝΝ διαπιστώθηκε ότι η ΜΑΠ από 24ωρη καταγραφή ΑΠ συσχετιζόταν με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της ΑΠ<sup>8</sup>. Αντιθέτως, όσον αφορά στη μεσοπρόθεσμη ΜΑΠ, τα στοιχεία είναι αντικρουόμενα. Δύο μελέτες σε Ιάπωνες ασθενείς με ΧΝΝ έδειξαν ότι η από ημέρα σε ημέρα ΜΑΠ στο σπίτι δεν συσχετιζόταν σημαντικά με την εξέλιξη της ΧΝΝ<sup>9,10</sup>, ενώ μια άλλη μελέτη σε Ιάπωνες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και μακρολευκωματινουρία έδειξε ότι η από ημέρα σε ημέρα ΜΑΠ στο σπίτι συσχετιζόταν με τη μακρολευκωματινουρία, ανεξάρτητα από γνωστούς παράγοντες κινδύνου<sup>11</sup>.

Μέχρι τώρα, καμία μελέτη δεν έχει συγκρίνει τη σχέση της βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης ΜΑΠ με την ανάπτυξη ΒΟΣ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Σκοπός της μελέτης μας ήταν να συγκρίνουμε τη συσχέτιση των δεικτών της ΜΑΠ από μετρήσεις ΑΠ με 24ωρη καταγραφή και μετρήσεις στο σπίτι με τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (ΔΜΑΚ) σε ασθενείς με ΧΝΝ.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Ο πληθυσμός της μελέτης προήλθε από μια κοόρτη 1.560 διαδοχικών ασθενών που παραπέμφθηκαν για αξιολόγηση στο Κέντρο Υπέρτασης του Τμήματός μας μεταξύ Μαΐου 2016 και Απριλίου 2019. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο και σε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ. Συνολικά 137 ασθενείς πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης: (1) εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) μεταξύ 15 και 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> σε δύο επισκέψεις στο ιατρείο με μεσοδιάστημα 3 μηνών, (2) παθολογικές τιμές ΑΠ ιατρείου [συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) ≥ 140 mmHg ή/και διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) ≥ 90 mmHg] και 24ωρης καταγραφής (24ωρη ΣΑΠ ≥ 130 mmHg και/ή 24ωρη ΔΑΠ ≥ 80 mmHg) ή ήδη σε ανθυπερτασική αγωγή, (3) κανένα ιστορικό ηλεκτροκαρδιογραφικής ένδειξης κολπικής μαρμαρυγής και (4) τουλάχιστον τρεις έγκυρες μετρήσεις αρτηριακής πίεσης ανά ώρα από 24ωρη

καταγραφή. Αυτή η κοόρτη υποβλήθηκε σε περαιτέρω αξιολόγηση με κατ' οίκον μετρήσεις ΑΠ για 7 ημέρες και υπερηχογράφημα καρδιάς.

Η νεφρική λειτουργία αξιολογήθηκε με τη χρήση του CKD-EPI, που υπολογίζει το eGFR από τον ακόλουθο τύπο:  $eGFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^a \times \max(Scr/\kappa, 1)^{1,209} \times 0,993^{H_{\text{λικία}}} \times 1,018$  [αν είναι γυναίκα]  $\times 1,159$  [αν είναι μαύρης φυλής]<sup>12</sup>. Καταγράφηκαν παράγοντες κινδύνου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερχοληστερολαιμία, το κάπνισμα και ο δείκτης μάζας σώματος. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη παρείχαν έγγραφη συγκατάθεση.

## Μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο, στο σπίτι και με 24ωρη καταγραφή

Η μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο πραγματοποιήθηκε μέσω πιστοποιημένου αυτόματου ταλαντωσμετρικού πιεσομέτρου (Omron 705IT, Omron Healthcare, Κιότο, Ιαπωνία). Εφαρμόστηκε κατάλληλη σε μέγεθος περιχειρίδα βραχίονα και μετά από 5 λεπτά ανάπαυσης έγιναν τρεις μετρήσεις της ΑΠ με μεσοδιάστημα 1 λεπτού. Η ΑΠ ιατρείου υπολογίστηκε ως ο μέσος όρος της δεύτερης και τρίτης μέτρησης της ΑΠ. Κατά τη διάρκεια των μετρήσεων, οι συμμετέχοντες παρέμειναν καθιστοί με τον βραχίονα στηριζόμενο και τοποθετημένο στο επίπεδο της καρδιάς.

Η ΑΠ στο σπίτι καταγράφηκε από τους συμμετέχοντες στη μελέτη χρησιμοποιώντας πιστοποιημένα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα βραχίονα και κατάλληλες περιχειρίδες. Οι συσκευές μέτρησης της ΑΠ (Omron M7 Intelli IT) παρασχέθηκαν σε όλους τους ασθενείς από το Κέντρο Υπέρτασης για τη διενέργεια των μετρήσεων της ΑΠ στο σπίτι. Δόθηκαν οδηγίες στους συμμετέχοντες ώστε να κάνουν διπλές πρωινές και απογευματινές μετρήσεις σε καθιστή θέση, μετά από 5 λεπτά καθιστική ανάπαυση και με διάστημα 1 λεπτού μεταξύ των μετρήσεων για 7 εργάσιμες ημέρες. Αναλύθηκαν οι μέσες τιμές της ΑΠ στο σπίτι για το πρωί, το απόγευμα και για το σύνολο των μετρήσεων. Η ΜΑΠ στο σπίτι, η οποία αντανάκλα τη μεσοπρόθεσμη ΜΑΠ, ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ως δείκτες μεταβλητότητας την τυπική απόκλιση (ΤΑ), τον συντελεστή διακύμανσης (ΣΔ) και τη διαφορά απογευματινών και πρωινών μετρήσεων ΑΠ. Η από ημέρα σε ημέρα ΜΑΠ υπολογίστηκε για τις πρωινές, τις απογευματινές και το σύνολο των μετρήσεων ΑΠ.

Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ πραγματοποιήθηκε μια συνηθισμένη εργάσιμη ημέρα. Για την 24ωρη

καταγραφή της ΑΠ χρησιμοποιήθηκαν πιστοποιημένα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα βραχίονα (Space-labs 90207, SpaceLabs, Redmond, WA). Οι μετρήσεις ΑΠ προγραμματίστηκαν ανά 15 λεπτά κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Παρ' όλο που τα διαστήματα ημέρας και νύχτας ορίζονται καλύτερα χρησιμοποιώντας τις ώρες ύπνου που αναφέρονται από τις κάρτες δραστηριοτήτων του κάθε χρήστη, δεν παρείχαν όλοι οι συμμετέχοντες τέτοιες πληροφορίες. Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιήσαμε σταθερά στενά χρονικά διαστήματα για τον καθορισμό των διαστημάτων ημέρας (09:00-21:00) και των νυκτερινών διαστημάτων (01:00-06:00) ως εναλλακτική μέθοδο για τον καθορισμό της ημέρας και της νύχτας, όπως προτείνεται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης<sup>13</sup>. Για κάθε ασθενή, υπολογίστηκε η μέση 24ωρη, ημερήσια και νυκτερινή ΣΑΠ και ΔΑΠ. Ο βαθμός της νυκτερινής βύθισης της ΣΑΠ (%) υπολογίστηκε ως  $100 \times (1 - \text{ΣΑΠ τη νύχτα} / \text{ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας})$ . Ως dippers ορίστηκαν άτομα με νυκτερινή μείωση της ΑΠ > 10% και ως non-dippers αυτά με νυκτερινή μείωση της ΑΠ < 10%. Η 24ωρη ΜΑΠ, η οποία αντανάκλα τη βραχυπρόθεσμη ΜΑΠ, ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ως δείκτες μεταβλητότητας την ΤΑ, ΣΔ και την ταχύτητα μεταβολής (TM) της ΑΠ. Η TM της μεταβολής της ΑΠ ορίστηκε ως η πρώτη παράγωγος των τιμών της ΑΠ σε σχέση με το χρόνο. Λαμβάνοντας υπόψη δύο διαδοχικές μετρήσεις ΣΑΠ,  $S_i$  και  $S_{i+1}$ , στους χρονικούς δείκτες  $t_i$  και  $t_{i+1}$ , αντίστοιχα, ο ρυθμός μεταβολής της ΑΠ ορίζεται ως ο λόγος  $r_i = S_{i+1} - S_i / t_{i+1} - t_i$  στον δείκτη χρόνου  $TM_i = t_i + t_{i+1} / 2$ . Μπορούμε να υποθέσουμε ότι το  $r_i$  αντιστοιχεί στον ρυθμό μεταβολής τη χρονική στιγμή  $t_{i+1} - t_i / 2$ , δηλαδή το μέσο της χρονικής περιόδου που οριοθετείται από  $t_i$  και  $t_{i+1}$ . Εάν έχουμε N μετρήσεις  $S_i$  για i σε  $[0, N - 1]$  σε μια 24ωρη καταγραφή ΑΠ, μπορούμε να εξαγάγουμε μια μετρική που περιγράφει το μέγεθος της μεταβολής της ΑΠ με τη μορφή της μέσης απόλυτης μεταβολής:

$$R = |\bar{r}| = \frac{\sum_{i=0}^{N-2} |r_i|}{N-1}, \quad \text{που ορίζουμε ως δείκτη TM}^{14}.$$

Όλα τα άτομα έλαβαν οδηγίες να ξεκουραστούν και να κοιμηθούν κατά τη διάρκεια της νύχτας και να διατηρήσουν τις συνήθειες δραστηριοτήτων τους κατά τη διάρκεια της ημέρας. Κανένας από τους συμμετέχοντες στη μελέτη δεν ήταν κλινικής ή νοσηλευόμενος κατά τη διάρκεια της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ.

### Υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις

Η ηχοκαρδιογραφική εξέταση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας Ηχοκαρδιογραφίας με τη χρήση συσκευής VIVID E9 (General ElecTMic Medical Systems, Horten, Norway)<sup>15</sup>. Κανένας ασθενής δεν παρουσίαζε σημαντική παραμόρφωση της καρδιακής γεωμετρίας. Έτσι, η μάζα της αριστερής κοιλίας (LVM) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο του Devereux σύμφωνα με το Πρωτόκολλο Penn<sup>16</sup>. Ο ΔΜΑΚ ορίστηκε ως η μάζα αριστερής κοιλίας διαιρούμενη με την επιφάνεια του σώματος. Επιπλέον, η συστολική και διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας αξιολογήθηκε σύμφωνα τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες<sup>17,18</sup>.

### Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι  $\pm$  ΤΑ. Η σχέση μεταξύ των δεικτών της βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης ΜΑΠ και του ΔΜΑΚ διερευνήθηκε μέσω των συντελεστών συσχέτισης Pearson. Η επίδραση του δείκτη μάζας σώματος στη μάζα αριστερής κοιλίας διορθώθηκε με την εκτίμηση του ΔΜΑΚ. Πραγματοποιήθηκαν μονοπαράγοντικές και πολυπαράγοντικές αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης για να εκτιμηθεί ποι οι παράγοντες συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τον ΔΜΑΚ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Ως ανεξάρτητες μεταβλητές επιλέχθηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, κλασικοί παράγοντες κινδύνου και οι τιμές ΑΠ του ιατρείου, του σπιτιού και της 24ωρης καταγραφής ΑΠ. Ο ΔΜΑΚ ήταν η εξαρτημένη μεταβλητή. Οι συσχετίσεις μεταξύ του ΔΜΑΚ και των άλλων μεταβλητών παρουσιάζονται μέσω συντελεστών γραμμικής παλινδρόμησης με το αντίστοιχο 95% CI. Όλες οι συμμεταβλητές που περιλαμβάνονται στα τελικά μοντέλα δοκιμάστηκαν για αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Το Στατιστικό Πακέτο Κοινωνικών Επιστημών (SPSS Inc, έκδοση 19.0 για Windows) χρησιμοποιήθηκε για τις στατιστικές αναλύσεις.

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο πληθυσμός της μελέτης μας αποτελούνταν από 137 ασθενείς με ΧΝΝ. Τα δημογραφικά στοιχεία, οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και οι μέσες τιμές ΑΠ στο ιατρείο, το σπίτι και στην 24ωρη καταγραφή ΑΠ παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 70 έτη και το 75% των συμμετεχόντων ήταν άνδρες. Πάνω από το 50% των ασθενών είχαν σακχαρώδη διαβήτη και υπερχοληστελαιμία. Το 3% του πληθυσμού της μελέτης δεν λάμ-

**Πίνακας 1.** Βασικά χαρακτηριστικά, μέσες τιμές ΑΠ και υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα του πληθυσμού της μελέτης.

| Μεταβλητές   | Πληθυσμός υπό μελέτη<br>(N = 137) |
|--|-----------------------------------|
| <b>Βασικά χαρακτηριστικά</b>                         |                                   |
| Ηλικία (έτη)   | 69,6 (7,8)                        |
| Άνδρες (%)   | 74,5                              |
| Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )           | 28,8 (4,9)                        |
| Σακχαρώδης διαβήτης (%)                              | 53,3                              |
| Υπερχοληστερολαιμία (%)                              | 71,5                              |
| Κάπνισμα (%)   | 30,7                              |
| e-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )                   | 35,1 (11,2)                       |
| Ανθυπερτασική θεραπεία (%)                           | 97%                               |
| <b>Μετρήσεις αρτηριακής πίεσης</b>                   |                                   |
| ΣΑΠ Ιατρείου (mmHg)                                  | 142,4 (23,9)                      |
| ΔΑΠ Ιατρείου (mmHg)                                  | 76,1 (12,3)                       |
| ΣΑΠ κατ' οίκον (mmHg)                                | 136,9 (16,0)                      |
| ΔΑΠ κατ' οίκον (mmHg)                                | 74,0 (8,8)                        |
| Πρωινή ΣΑΠ κατ' οίκον (mmHg)                         | 136,7 (16,9)                      |
| Πρωινή ΔΑΠ κατ' οίκον (mmHg)                         | 74,3 (9,6)                        |
| Βραδινή ΣΑΠ κατ' οίκον (mmHg)                        | 137,1 (16,2)                      |
| Βραδινή ΔΑΠ κατ' οίκον (mmHg)                        | 73,6 (8,5)                        |
| 24ωρη ΣΑΠ (mmHg)                                     | 130,4 (14,3)                      |
| 24ωρη ΔΑΠ (mmHg)                                     | 70,6 (9,5)                        |
| ΣΑΠ ημέρας (mmHg)                                    | 133,3 (15,3)                      |
| ΔΑΠ ημέρας (mmHg)                                    | 73,5 (9,7)                        |
| ΣΑΠ νύχτας (mmHg)                                    | 125,0 (19,2)                      |
| ΔΑΠ νύχτας (mmHg)                                    | 66,3 (12,4)                       |
| <b>Ηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις</b>                   |                                   |
| Μάζα αριστερής κοιλίας (gr)                          | 274,0 (96,0)                      |
| Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (gr/m <sup>2</sup> ) | 140,8 (46,5)                      |

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

βανε καμία ανθυπερτασική θεραπεία, το 16% ελάμβανε θεραπεία με ένα ανθυπερτασικό φάρμακο, το 36% με δύο ανθυπερτασικά, το 36% με τριπλό συνδυασμό και το 9% με τέσσερα ανθυπερτασικά φάρμακα. Όσον αφορά τα ανθυπερτασικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν, το 54% του πληθυσμού της μελέτης έλαβε θεραπεία με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή αναστολέα υποδοχέα αγγειοτασίνης, 63% με β-αναστολείς, 56% με αναστολείς διαύλων ασβεστίου, 47% με διουρητικά και 14% με α-αναστολείς. Οι μέσες τιμές οικιακής και περιπατητικής ΜΑΠ παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2.** Παράμετροι μεταβλητότητας αρτηριακής πίεσης.

| <b>Μεταβλητότητα ΑΠ κατ' οίκον</b>        |             |
|---|-------------|
| Από ημέρα σε ημέρα συστολική ΤΑ           | 10,2 (3,5)  |
| Από ημέρα σε ημέρα διαστολική ΤΑ          | 6,0 (2,6)   |
| Από ημέρα σε ημέρα συστολικός ΣΔ          | 7,5 (2,8)   |
| Από ημέρα σε ημέρα διαστολικός ΣΔ         | 8,2 (3,8)   |
| Πρωινή συστολική ΤΑ                       | 9,1 (3,6)   |
| Πρωινή διαστολική ΤΑ                      | 5,4 (2,5)   |
| Πρωινός συστολικός ΣΔ                     | 6,7 (2,8)   |
| Πρωινός διαστολικός ΣΔ                    | 7,3 (3,6)   |
| Απογευματινή συστολική ΤΑ                 | 9,4 (3,8)   |
| Απογευματινή διαστολική ΤΑ                | 5,7 (3,2)   |
| Απογευματινός συστολικός ΣΔ               | 6,9 (3,0)   |
| Απογευματινός διαστολικός ΣΔ              | 7,8 (4,4)   |
| Πρωινή μείον απογευματινή ΣΑΠ             | -0,3 (8,9)  |
| Πρωινή μείον απογευματινή ΔΑΠ             | 0,7 (4,7)   |
| <b>Μεταβλητότητα 24ωρης καταγραφής ΑΠ</b> |             |
| 24ωρη συστολική ΤΑ                        | 13,7 (3,7)  |
| 24ωρη διαστολική ΤΑ                       | 9,8 (2,8)   |
| 24ωρος συστολικός ΣΔ                      | 10,5 (2,9)  |
| 24ωρος διαστολικός ΣΔ                     | 14,0 (3,9)  |
| 24ωρη συστολική ΤΜ                        | 0,57 (0,11) |
| 24ωρη διαστολική ΤΜ                       | 0,42 (0,09) |
| Ημερήσια συστολική ΤΑ                     | 12,6 (4,0)  |
| Ημερήσια διαστολική ΤΑ                    | 8,7 (2,7)   |
| Ημερήσιος συστολικός ΣΔ                   | 9,5 (3,1)   |
| Ημερήσιος διαστολικός ΣΔ                  | 12,0 (3,7)  |
| Ημερήσια συστολική ΤΜ                     | 0,61 (0,18) |
| Ημερήσια διαστολική ΤΜ                    | 0,44 (0,12) |
| Νυκτερινή συστολική ΤΑ                    | 10,0 (3,3)  |
| Νυκτερινή διαστολική ΤΑ                   | 7,5 (3,0)   |
| Νυκτερινός συστολικός ΣΔ                  | 8,0 (2,6)   |
| Νυκτερινός διαστολικός ΣΔ                 | 11,5 (4,3)  |
| Νυκτερινή συστολική ΤΜ                    | 0,51 (0,16) |
| Νυκτερινή διαστολική ΤΜ                   | 0,39 (0,18) |
| Dipping ΣΑΠ                               | 5,9 (12,9)  |
| Non-dippers ΣΑΠ (%)                       | 67,2        |

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική ΑΠ, ΔΑΠ: διαστολική ΑΠ, ΤΑ: τυπική απόκλιση, ΣΔ: συντελεστής διακύμανσης, ΤΜ: ταχύτητα μεταβολής

Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ των δεικτών ΜΑΠ και του ΔΜΑΚ. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, μεταξύ όλων των δεικτών της ΜΑΠ στο σπίτι, που περιλαμβάνονται στην ανάλυσή μας, μόνο

**Πίνακας 3.** Συσχετίσεις μεταξύ δεικτών μεταβλητότητας αρτηριακής πίεσης και δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας.

| <b>Δείκτες μεταβλητότητας ΑΠ</b>   |                         |                         |                         |                         |                        |                        |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Μεταβλητότητα ΑΠ στο σπίτι από ημέρα σε ημέρα (σύνολο μετρήσεων)</b>        |                         |                         |                         |                         |                        |                        |
|  | Συστολική ΤΑ            | Διαστολική ΤΑ           | Συστολικός ΣΔ           | Διαστολικός ΣΔ          |                        |                        |
| ΔΜΑΚ   | r = 0,180<br>p = 0,044  | r = 0,013<br>p = 0,885  | r = 0,011<br>p = 0,218  | r = 0,016<br>p = 0,855  |                        |                        |
| <b>Μεταβλητότητα ΑΠ στο σπίτι από ημέρα σε ημέρα (πρωινές μετρήσεις)</b>       |                         |                         |                         |                         |                        |                        |
|  | Συστολική ΤΑ            | Διαστολική ΤΑ           | Συστολικός ΣΔ           | Διαστολικός ΣΔ          |                        |                        |
| ΔΜΑΚ   | r = 0,177<br>p = 0,148  | r = 0,099<br>p = 0,268  | r = 0,099<br>p = 0,270  | r = 0,083<br>p = 0,356  |                        |                        |
| <b>Μεταβλητότητα ΑΠ στο σπίτι από ημέρα σε ημέρα (απογευματινές μετρήσεις)</b> |                         |                         |                         |                         |                        |                        |
|  | Συστολική ΤΑ            | Διαστολική ΤΑ           | Συστολικός ΣΔ           | Διαστολικός ΣΔ          |                        |                        |
| ΔΜΑΚ   | r = 0,125<br>p = 0,164  | r = -0,044<br>p = 0,626 | r = 0,066<br>p = 0,461  | r = -0,047<br>p = 0,602 |                        |                        |
| <b>Πρωινή μείον απογευματινή ΑΠ στο σπίτι</b>                                  |                         |                         |                         |                         |                        |                        |
|  | ΠΜΑ ΣΑΠ                 | ΠΜΑ ΔΑΠ                 |                         |                         |                        |                        |
| ΔΜΑΚ   | r = -0,068<br>p = 0,451 | r = -0,088<br>p = 0,326 |                         |                         |                        |                        |
| <b>24ωρη μεταβλητότητα περιπατητικής ΑΠ</b>                                    |                         |                         |                         |                         |                        |                        |
|  | Συστολική ΤΑ            | Διαστολική ΤΑ           | Συστολικός ΣΔ           | Διαστολικός ΣΔ          | Συστολική ΤΜ           | Διαστολική ΤΜ          |
| ΔΜΑΚ   | r = 0,041<br>p = 0,648  | r = -0,138<br>p = 0,123 | r = -0,078<br>p = 0,384 | r = -0,144<br>p = 0,105 | r = 0,341<br>p < 0,001 | r = 0,065<br>p = 0,472 |
| <b>Ημερήσια μεταβλητότητα περιπατητικής ΑΠ</b>                                 |                         |                         |                         |                         |                        |                        |
|  | Συστολική ΤΑ            | Διαστολική ΤΑ           | Συστολικός ΣΔ           | Διαστολικός ΣΔ          | Συστολική ΤΜ           | Διαστολική ΤΜ          |
| ΔΜΑΚ   | r = 0,108<br>p = 0,228  | r = -0,145<br>p = 0,105 | r = 0,015<br>p = 0,865  | r = -0,136<br>p = 0,130 | r = 0,331<br>p < 0,001 | r = 0,029<br>p = 0,743 |
| <b>Νυκτερινή μεταβλητότητα περιπατητικής ΑΠ</b>                                |                         |                         |                         |                         |                        |                        |
|  | Συστολική ΤΑ            | Διαστολική ΤΑ           | Συστολικός ΣΔ           | Διαστολικός ΣΔ          | Συστολική ΤΜ           | Διαστολική ΤΜ          |
| ΔΜΑΚ   | r = 0,004<br>p = 0,967  | r = 0,001<br>p = 0,997  | r = -0,082<br>p = 0,364 | r = -0,045<br>p = 0,620 | r = 0,166<br>p = 0,063 | r = 0,035<br>p = 0,694 |

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική ΑΠ, ΔΑΠ: διαστολική ΑΠ, ΔΜΑΚ: δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, ΠΜΑ: πρωινές μείον απογευματινές, ΤΑ: τυπική απόκλιση, ΣΔ: συντελεστής διακύμανσης, ΤΜ: ταχύτητα μεταβολής

η από ημέρα σε ημέρα ΤΑ της ΣΑΠ συσχετίστηκε σημαντικά με τον ΔΜΑΚ ( $r = 0,180, p = 0,044$ ). Όσον αφορά τους δείκτες μεταβλητότητας της 24ωρης καταγραφής ΑΠ, η 24ωρη ΤΜ ( $r = 0,341, p < 0,001$ ) και η ημερήσια ΤΜ της ΣΑΠ ( $r = 0,331, p = 0,001$ ) συσχετίστηκαν σημαντικά με τον ΔΜΑΚ. Όσον αφορά τις μέσες τιμές ΑΠ, η ΣΑΠ του ιατρείου ( $r = 0,230, p = 0,010$ ), η ΣΑΠ στο σπίτι ( $r = 0,238, p = 0,007$ ) και η ΣΑΠ 24ώρου ( $r = 0,301, p = 0,001$ ) ήταν σημαντικά συσχετιζόμενες με τον ΔΜΑΚ.

Οι παράγοντες που σχετίζονται με τον ΔΜΑΚ προσδιορίστηκαν μέσω μοντέλων μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης. Οι μεταβλητές που περιλαμβάνονται στις αρχικές μονοπαραγοντικές αναλύσεις παρουσιάζονται στον

Πίνακα 4. Η ΣΑΠ ιατρείου, η 24ωρη ΣΑΠ, η ΤΜ της ΣΑΠ 24ώρου, η από ημέρα σε ημέρα ΤΑ της ΣΑΠ, ο eGFR και το φύλο συμπεριλήφθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Η ΣΑΠ στο σπίτι συσχετίστηκε επίσης σημαντικά με τον ΔΜΑΚ. Ωστόσο, δεν συμπεριλήφθηκε στο πολυπαραγοντικό μοντέλο λόγω συγγραμμικότητας (υψηλή συσχέτιση με 24ωρη ΣΑΠ,  $r > 0,6$ ). Οι αναλύσεις πολυπαραγοντικής γραμμικής παλινδρόμησης έδειξαν μια στατιστικώς σημαντική θετική και ανεξάρτητη συσχέτιση του ΔΜΑΚ με την ΤΜ της ΣΑΠ 24ώρου ( $B = 9,204, 95\% \text{ CI: } 1,735-16,672, p = 0,016$ ). Αύξηση της ΤΜ της ΣΑΠ κατά  $0,1 \text{ mmHg}$  συσχετίστηκε με αύξηση κατά  $9,204 \text{ g/m}^2$  στον ΔΜΑΚ, ανεξάρτητα από την ΑΠ και άλλους παράγοντες αγγειακού κινδύνου.



**Πίνακας 4.** Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης παραγόντων που σχετίζονται με τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας.

| Παράγον                         | Μονοπαραγοντική ανάλυση            |        | Πολυπαραγοντική ανάλυση            |       |
|---------------------------------|------------------------------------|--------|------------------------------------|-------|
|                                 | Συντελεστής παλινδρόμησης (95% CI) | p      | Συντελεστής παλινδρόμησης (95% CI) | p     |
| Ηλικία*                         | -3,686 (-14,221 - 6,848)           | 0,490  |                                    |       |
| Ανδρικό φύλο                    | 11,174 (-7,837 - 30,184)           | 0,247  | 12,118 (-6,747 - 30,983)           | 0,206 |
| Σακχαρώδης διαβήτης             | -0,766 (-17,282 - 15,750)          | 0,927  |                                    |       |
| Υπερλιπιδαιμία                  | 0,904 (-17,318 - 19,126)           | 0,922  |                                    |       |
| Κάπνισμα                        | 0,375 (-17,562 - 18,312)           | 0,967  |                                    |       |
| eGFR                            | -0,650 (-1,389 - 0,089)            | 0,084  | -0,320 (-1,051 - 0,412)            | 0,389 |
| Ανθυπερτασική αγωγή             | 8,988 (-37,940 - 55,915)           | 0,705  |                                    |       |
| ΣΑΠ ιατρείου†                   | 4,397 (1,093 - 7,701)              | 0,010  | 1,076 (-2,502 - 4,653)             | 0,553 |
| ΔΑΠ ιατρείου†                   | 1,872 (-4,811 - 8,555)             | 0,580  |                                    |       |
| 24ωρη ΣΑΠ†                      | 9,566 (4,179 - 14,954)             | 0,001  | 5,704 (-0,338 - 11,746)            | 0,064 |
| 24ωρη ΔΑΠ†                      | 6,230 (-2,302 - 14,762)            | 0,151  |                                    |       |
| TM 24ωρης ΣΑΠ                   | 14,072 (7,180 - 20,963)            | <0,001 | 9,204 (1,735 - 16,672)             | 0,016 |
| Συστολική TA από ημέρα σε ημέρα | 2,354 (0,061 - 4,647)              | 0,044  | 1,568 (-0,757 - 3,894)             | 0,184 |
| Non-dippers                     | 3,103 (-14,695 - 20,902)           | 0,731  |                                    |       |

\* ανά 10ετή αύξηση, † ανά 10 mmHg αύξηση, ‡ ανά 0,1 mmHg/min αύξηση

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, TA: τυπική απόκλιση, TM: ταχύτητα μεταβολής στον χρόνο, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που συγκρίνει τη βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη ΜΑΠ ως προς τον ΔΜΑΚ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι η βραχυπρόθεσμη ΜΑΠ και πιο συγκεκριμένα η TM της ΣΑΠ συσχετίστηκαν σημαντικά και θετικά με τον ΔΜΑΚ σε ασθενείς με ΧΝΝ, ακόμη και μετά από προσαρμογή για τα επίπεδα ΑΠ και τους παράγοντες αγγειακού κινδύνου. Αντίθετα, η μεσοπρόθεσμη ΜΑΠ απέτυχε να αναδείξει μια τέτοια σχέση.

Η κλινική σημασία της βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης ΜΑΠ, όσον αφορά στην ανάπτυξη ΒΟΣ, έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς. Η υψηλή ΜΑΠ προερχόμενη από 24ωρες καταγραφές ΑΠ έχει συσχετιστεί με ανάπτυξη και πρόοδο ΒΟΣ<sup>2</sup>. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 12 μελετών ανέφερε ότι η 24ωρη ΜΑΠ συσχετίστηκε με τον ΔΜΑΚ<sup>19</sup>. Παρομοίως, σε αρκετές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η ΜΑΠ στο σπίτι είναι προγνωστικός παράγοντας της ανάπτυξης και της εξέλιξης ΒΟΣ σε υπερτασικούς ασθενείς. Μια συγχρονική μελέτη σε υπερτασικούς ασθενείς που δεν

ελάμβαναν ανθυπερτασική θεραπεία έδειξε ότι η αυξημένη από ημέρα σε ημέρα ΜΑΠ παρουσίαζε μία ανεξάρτητη συσχέτιση με τον ΔΜΑΚ, το πάχος του έσω μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας και τον λόγο λευκοματίνης και κρεατινίνης ούρων<sup>4</sup>.

Σε αντίθεση με τον υπερτασικό πληθυσμό, τα δεδομένα σχετικά με την προγνωστική σημασία της ΜΑΠ σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι πολύ περιορισμένα. Μια διαχρονική μελέτη σε 402 ασθενείς με ΧΝΝ έδειξε ότι η μακροπρόθεσμη αλλά όχι βραχυπρόθεσμη ΜΑΠ συσχετίστηκε με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα<sup>20</sup>. Επιπλέον, σε μια μεγάλη αναδρομική ανάλυση 11.400 ενηλίκων με ΧΝΝ σταδίου 3-4 διαπιστώθηκε ότι η αυξημένη μακροπρόθεσμη ΜΑΠ συσχετίστηκε με αυξημένη θνητότητα και κίνδυνο εκδήλωσης αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>21</sup>. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η βραχυπρόθεσμη ΜΑΠ αυξάνεται όσο επιδεινώνεται η νεφρική λειτουργία και είναι σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με ΧΝΝ συγκριτικά με αυτούς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία<sup>22</sup>. Η μόνη μελέτη που διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ βραχυπρόθεσμης ΜΑΠ και μάζας της αριστερής

κοιλίας ήταν μια πολυκεντρική μελέτη από την Κορέα στην οποία συμμετείχαν 1.173 ασθενείς με ΧΝΝ, η οποία έδειξε ότι η βραχυπρόθεσμη ΜΑΠ συσχετιζόταν με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ανεξάρτητα από τις μέσες τιμές ΑΠ 24ώρου<sup>8</sup>. Τα στοιχεία σχετικά με τη ΜΑΠ στις κατ'οίκον μετρήσεις είναι επίσης περιορισμένα και αντικρουόμενα, με δύο μελέτες να δείχνουν μη σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της από ημέρα σε ημέρα ΜΑΠ και της προόδου της νεφρικής νόσου<sup>9,10</sup> και μία μελέτη να αναδεικνύει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της από ημέρα σε ημέρα ΜΑΠ και της μακρολευκωματινουλρίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη<sup>11</sup>.

Επί του παρόντος, καμία μελέτη δεν έχει συγκρίνει διαφορετικούς τύπους ΜΑΠ όσον αφορά τις ΒΟΣ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η μελέτη μας έδειξε ότι η βραχυπρόθεσμη ΜΑΠ, αλλά όχι η μεσοπρόθεσμη ΜΑΠ συσχετίστηκε με τον ΔΜΑΚ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Αυτό το εύρημα μπορεί να αντικατοπτρίζει τους διαφορετικούς υποκείμενους μηχανισμούς μεταξύ της αυξημένης βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης ΜΑΠ<sup>1</sup>. Η αυξημένη ΜΑΠ προερχόμενη από την 24ωρη καταγραφή ΑΠ μπορεί να αντανακλά σημαντικές αλλαγές στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς, όπως αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, μειωμένη ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων, αρτηριακή σκληρία και χυμικούς και ρεολογικούς παράγοντες, οι οποίοι μπορούν επίσης να προάγουν καρδιαγγειακές αλλαγές που έχουν άμεσο αντίκτυπο στη βλάβη οργάνων, όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και καρδιαγγειακά συμβάντα. Αντίθετα, η αυξημένη μεσοπρόθεσμη ΜΑΠ θα μπορούσε να αποδοθεί σε αρτηριακή σκληρία, ακατάλληλη δοσολογία ανθυπερτασικών φαρμάκων, μειωμένη συμμόρφωση στη θεραπεία και τεχνικά λάθη στη μέτρηση της ΑΠ. Οι διαφορετικοί υποκείμενοι μηχανισμοί της βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης ΜΑΠ μπορεί να εξηγήσουν, σε κάποιο βαθμό, τα ευρήματα της μελέτης μας. Αυτό μπορεί να ισχύει ακόμη περισσότερο αν σκεφτεί κανείς ότι οι περισσότεροι από τους προαναφερθέντες μηχανισμούς (αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού, διαταραχή της λειτουργίας των τασεοϋποδοχέων και αρτηριακή σκληρία) που ευθύνονται για την αυξημένη βραχυπρόθεσμη ΜΑΠ εμπλέκονται επίσης στην παθογένεση της ΧΝΝ.

Στη μελέτη μας, οι συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών δεικτών βραχυπρόθεσμης ΜΑΠ αποκάλυψαν ότι η ΤΜ της ΣΑΠ αλλά όχι η ΤΑ και ο ΣΔ συσχετίστηκαν σημαντικά και ανεξάρτητα με την ΔΜΑΚ. Η ΤΜ της ΣΑΠ δεν αντανακλά απλώς τις ανοδικές

και καθοδικές τάσεις της ΑΠ γύρω από τη μέση τιμή, αλλά ποσοτικοποιεί την ταχύτητα και την κατεύθυνση στην οποία αλλάζουν οι τιμές ΑΠ. Μελέτες παρατήρησης σε υπερτασικούς ασθενείς έχουν δείξει ότι η ΤΜ της ΣΑΠ έχει συσχετιστεί θετικά με υποκλινική αθηροσκλήρωση<sup>14</sup>, ΔΜΑΚ<sup>23</sup> και τη νεφρική δυσλειτουργία<sup>3</sup>. Είναι γνωστό ότι οι αστραπιαίες μεταβολές της ΣΑΠ μπορούν να προκαλέσουν οξύ στρες στο αγγειακό τοίχωμα, διευκολύνοντας τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, την υπερτροφία του μέσου χιτώνα και την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης<sup>24,25</sup>. Η αγγειακή υπερτροφία που προκαλείται από υπερβολικές και απότομες διακυμάνσεις της ΑΠ μπορεί να οδηγήσει σε εξασθενημένη αρτηριακή διατασιμότητα των μεγάλων αρτηριών, με αποτέλεσμα αυξημένη καρδιακή υπερφόρτωση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας<sup>26</sup>. Επιπλέον, η νευροχυμική διέγερση μπορεί να περιλαμβάνει έναν άλλο μηχανισμό που εμπλέκεται στη συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού μεταβολών της ΑΠ και του ΔΜΑΚ<sup>27</sup>. Πιο συγκεκριμένα, η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, κυρίως το α-αδρενεργικό σκέλος, αυξάνει τον αγγειακό τόνο στις ανθεκτικές αρτηρίες, γεγονός που με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση πίεσης προκαλώντας ομόκεντρο υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Θα πρέπει ωστόσο να αναγνωριστούν ορισμένοι περιορισμοί της παρούσας μελέτης. Πρώτον, η ταχύτητα μεταβολής της ΑΠ υπολογίστηκε μέσω τεχνικών μη συνεχούς καταγραφής της ΑΠ, οι οποίες δεν είναι ιδανικές για την εκτίμηση των βραχυχρόνιων διακυμάνσεων της ΑΠ. Δεύτερον, η πιθανότητα τεχνικών σφαλμάτων στον υπολογισμό της ΤΜ της ΑΠ αυξάνεται με τη μείωση του αριθμού επιτυχών μετρήσεων στην 24ωρη καταγραφή της ΑΠ λόγω έλλειψης δεδομένων. Για τον λόγο αυτό προσπαθήσαμε να εξασφαλίσουμε τον μέγιστο επιτρεπόμενο αριθμό μετρήσεων στην 24ωρη καταγραφή ΑΠ προγραμματίζοντας τις μετρήσεις ανά 15 λεπτά. Τρίτον, πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι αξιολογήσαμε έναν σχετικά μικρό αριθμό ασθενών από ένα κέντρο και η μεροληψία επιλογής θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα της μελέτης. Επιπλέον, πρέπει να τονίσουμε ότι τα παρόντα ευρήματα έχουν προκύψει από συγχρονική μελέτη και πρέπει να επιβεβαιωθούν από μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες.

Συμπερασματικά, η μελέτη μας έδειξε ότι η βραχυπρόθεσμη ΜΑΠ, αλλά όχι η μεσοπρόθεσμη ΜΑΠ, συσχετίστηκε με τον ΔΜΑΚ σε ασθενείς με ΧΝΝ, ανεξάρτητα από τα επίπεδα ΑΠ και άλλους παράγοντες αγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, μεταξύ των

τριών δεικτών βραχυπρόθεσμης ΜΑΠ που περιλαμβάνονται στην ανάλυσή μας, μόνο η ΤΜ της ΣΑΠ συσχετίστηκε στατιστικώς σημαντικά με τον ΔΜΑΚ. Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν ότι διαφορετικές μέθοδοι καταγραφής ΑΠ και δείκτες ΜΑΠ έχουν διαφορετική προγνωστική σημασία. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να καθορίσουν τη βέλτιστη μέθοδο μέτρησης και τους ιδανικούς δείκτες ΜΑΠ, τις φυσιολογικές τιμές και τους στόχους της ΜΑΠ και εάν η φαρμακευτική ελάττωση της ΜΑΠ βελτιώνει την καρδιαγγειακή έκβαση. Μέχρι τότε, η ΜΑΠ θα παραμένει ένα ερευνητικό εργαλείο χωρίς εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη.

**Σύγκρουση συμφερόντων:** Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν έχουν σύγκρουση συμφερόντων.

## SUMMARY

S. Spiliopoulou, K. Manousopoulos, N. Tsoutsoura, K. Rizogiannis, V. Mikros, A. Lionis, E. Manios

### Association of home and ambulatory blood pressure variability with left ventricular mass index in chronic kidney disease patients

Arterial Hypertension 2025; 34: 71-79.

Increased blood pressure (BP) variability is associated with the development of target organ damage. However, the optimal type and index of BP variability (BPV), regarding their prognostic significance, is unclear. Aim of our study was to compare the association of ambulatory and home BPV with left ventricular mass index (LVMI) in patients with chronic kidney disease (CKD). From a total of 1.560 consecutive subjects, 137 hypertensive patients with CKD underwent home and ambulatory BP monitoring and echocardiographic measurements. Variability of home BP monitoring was quantified by using standard deviation (SD), coefficient of variation (CV) and morning minus evening BP values. Ambulatory BPV was quantified using SD, CV, and the time rate (TR) of BP variation. The univariate analysis demonstrated that day-by-day systolic SD and the 24-h TR of systolic BP variation were significantly associated with LVMI. The multivariate linear regression analyses showed significant and independent association of LVMI with the 24-hour TR of systolic BP variation ( $B = 9.204$ , 95% CI: 1.735-16.672;  $p = 0.016$ ). A 0.1 mmHg/min increase in the 24-hour TR of systolic BP variation was associated to an increment of 9.204 g/m<sup>2</sup> in LVMI, even after adjustment for BP and other vascular risk factors. In conclusion, ambulatory BPV, but not home BPV, was associated with LVMI in CKD patients. The 24-hour TR of systolic BP variation was the only BPV index associated with LVMI, independently of average BP values.

Key-words: blood pressure variability; time rate of blood pressure variation; left ventricular mass index; chronic kidney disease

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parati G, Stergiou G, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens* 2018; 20: 1133-7.
2. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension* 2007; 50: 325-32.
3. Manios E, Tsagalis G, Tsiygoulis G, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens* 2009; 27: 2244-8.
4. Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, et al. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 1087-93.
5. Hansen TW, Thijs L, Li Y, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension* 2010; 55: 1049-57.
6. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008; 52: 1045-50.
7. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* 2011; 57: 160-6.
8. Ryu J, Cha RH, Kim DK, et al. The clinical association of the blood pressure variability with the target organ damage in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 957-64.
9. Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al. Day-by-day variability of home blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2008; 50: 588-96.
10. Okada T, Matsumoto H, Nagaoka Y, et al. Association of home blood pressure variability with progression of chronic kidney disease. *Blood Press Monit* 2012; 17: 1-7.
11. Ushigome E, Fukui M, Hamaguchi M, et al. The coefficient variation of home blood pressure is a novel factor associated with macroalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res* 2011; 34: 1271-5.
12. Levey AS, Stevens L, Schmid C, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.
13. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 1731-68.
14. Zakopoulos N, Tsiygoulis G, Barlas G, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension* 2005; 45: 505-12.
15. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, et al. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 837-48.
16. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.

17. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200.
18. Nagueh S, Smiseth O, Appleton C, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277-314.
19. Madden JM, O'Flynn AM, Fitzgerald AP, et al. Correlation between short-term BP variability and left ventricular mass index: a meta-analysis. *Hypertens Res* 2016; 39: 171-7.
20. Mallamaci F, Tripepi G, D'Arrigo G, et al. Blood pressure variability, mortality and cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 233-40.
21. Chang T, Tabada G, Yang J, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and death, ESRD and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *J Hypertens* 2016; 34: 244-52.
22. Sarafidis P, Ruilope L, Loutradis C, et al. Blood pressure variability increases with advancing chronic kidney disease stage: a cross-sectional analysis of 16546 hypertensive patients. *J Hypertens* 2018; 36: 1076-85.
23. Zakopoulos N, Tsiygoulis G, Barlas G, et al. Impact of the time rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J Hypertens* 2006; 24: 2071-7.
24. Chappell DC, Varner SE, Nerem RM, et al. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circ Res* 1998; 82: 532-9.
25. De Keulenaer GW, Chappell DC, Ishikawa N, et al. Oscillatory and steady laminar shear stress differentially affect human endothelial redox state: role of a superoxide-producing NADH oxidase. *Circ Res* 1998; 82: 1094-101.
26. London GM. Role of arterial wall properties in the pathogenesis of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 19S-22S.
27. Kario K, Mitsuhashi T, Shimada K. Neurohumoral characteristics of older hypertensive patients with abnormal nocturnal blood pressure dipping. *Am J Hypertens* 2002; 15: 531-7.



## \* Η σχετιζόμενη με την αρτηριακή υπέρταση νέτωση εξαρτάται ισχυρά από τη νυκτερινή αρτηριακή πίεση σε μια κοόρτη νεοδιαγνωσθέντων μη θεραπευόμενων υπερτασικών ασθενών

**A. Μαλλιώρα<sup>1</sup>**

**A. Λαζαρίδης<sup>1</sup>**

**A.M. Νάτση<sup>2</sup>**

**B. Παπαδόπουλος<sup>2</sup>**

**X. Αντωνιάδου<sup>2</sup>**

**E. Γαβριηλίδης<sup>2</sup>**

**K. Μαστρογιάννης<sup>1</sup>**

**Π. Σκένδρος<sup>2</sup>**

**B. Κώτσης<sup>1</sup>**

**E. Γκαλιαγκούση<sup>1</sup>**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η νυκτερινή υπέρταση συνδέεται ισχυρά και ανεξάρτητα με τη βλάβη οργάνων-στόχων και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στους υπερτασικούς ασθενείς<sup>1</sup>. Μάλιστα, στο πλαίσιο αυτό, πληθώρα δεδομένων έχει επιβεβαιώσει την προγνωστική σημασία της νυκτερινής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), δείχνοντας ότι μπορεί να προβλέψει τα καρδιαγγειακά συμβάματα πιο ισχυρά συγκριτικά με την ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας<sup>2</sup>.

Την τελευταία δεκαετία, έχει αναδειχθεί ο ρόλος της χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Οι εξωκυττάριες ουδετεροφιλικές παγίδες (NETs) είναι ένα πλέγμα εξωκυττάρων ινών, οι οποίες αποτελούνται κυρίως από DNA και κιτρολινωμένη ιστόνη 3 (CitH3), καθώς και μια πληθώρα άλλων προσκολλημένων βιοδραστικών πρωτεϊνών, όπως η μυελοϋπεροξειδάση (MPO), η ελαστάση των ουδετερόφιλων, η καθεψίνη G κ.ά. Χαρακτηριστικά, οι NETs αποτελούν έναν προστατευτικό ανοσιακό μηχανισμό των ουδετερόφιλων ως απάντηση στην εισβολή λοιμωδών παρα-

γόντων<sup>3</sup>. Από την άλλη πλευρά, έχει δείχθει ότι οι NETs έχουν σημαντικές προ-οξειδωτικές, προ-φλεγμονώδεις και προ-θρομβωτικές ιδιότητες. Μάλιστα, έχει φανεί ότι σε περιπτώσεις εκσεσημασμένης ανοσιακής διέγερσης, εμφανίζεται υπερβολική παραγωγή NETs (NETωση) που επάγει ισχυρά τη φλεγμονή, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη θρόμβωση και την αθηροσκλήρωση<sup>4</sup>.

Παρά το γεγονός ότι η NETωση εμπλέκεται ενεργά στην παθοφυσιολογία των φλεγμονωδών και καρδιαγγειακών νοσημάτων, επί του παρόντος τα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των NETs στην υπέρταση είναι ελάχιστα<sup>4</sup>. Σε μια πρόσφατη μελέτη από την ομάδα μας σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσθείσα ιδιοπαθή υπέρταση χωρίς θεραπεία, τα NETs βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα στους υπερτασικούς ασθενείς συγκριτικά με τους νορμοτασικούς μάρτυρες<sup>5</sup>.

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου των NETs στην υπέρταση. Για τον λόγο μετρήθηκαν τα επίπεδα των NETs σε ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση άνευ θεραπείας (UHTs) και συγ-

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

<sup>1</sup> Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup> Α' Παθολογική Κλινική και Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση, Καθηγήτρια Παθολογίας-Υπέρτασης • Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»  
• Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης – Νέα Ευκαρπία • Τ.Κ. 56429, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 2310991532 • E-mail: eugalant@yahoo.com

κρίθηκαν με αυτά υγιών, νορμοτασικών μαρτύρων (NTs). Περαιτέρω, συσχετίστηκαν τα επίπεδα των NETs με παραμέτρους της ΑΠ, συμπεριλαμβανομένης της ΑΠ ιατρείου και της περιπατητικής περιφερικής και κεντρικής ΑΠ.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη εντάχθηκαν προοπτικά UHTs από το Κέντρο Αριστείας για την Υπέρταση της Γ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου «Παπαγεωργίου» και NTs. Τα κριτήρια ένταξης για τους υπερτασικούς ασθενείς ήταν: (i) ηλικία  $\geq 18$  ετών, (ii) απουσία δευτεροπαθούς υπέρτασης, (iii) απουσία κλινικά εμφανούς καρδιαγγειακής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, νεφρικής, λοιμώδους, φλεγμονώδους ή νεοπλασματικής νόσου ή άλλων σημαντικών συννοσηροτήτων, (iv) μη χρήση αντιυπερτασικού ή άλλου καρδιαγγειακού φαρμάκου. Πριν από την ένταξη στη μελέτη λήφθηκε έγγραφη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης από όλους τους συμμετέχοντες. Το πρωτόκολλο της μελέτης διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μετρήσεις ΑΠ ιατρείου χρησιμοποιώντας πιστοποιημένο πιεσόμετρο βραχίονα (Microlife Exact BP, Microlife AG, Widnau, Ελβετία), καθώς επίσης και σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, χρησιμοποιώντας την πιστοποιημένη συσκευή Mobil-O-Graph-NG (IEM, Stolberg, Γερμανία). Η υπέρταση ορίστηκε σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης ως ΑΠ ιατρείου  $\geq 140/90$  mmHg και περιπατητική ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας  $\geq 135/85$  mmHg.

Σε όλους τους συμμετέχοντες προσδιορίστηκαν υπό συνθήκες νηστείας τα παρακάτω: γλυκόζη πλάσματος, λιπιδαιμικό προφίλ, ουρικό οξύ, κάλιο, νάτριο, νεφρική λειτουργία και υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP). Η δευτεροπαθής υπέρταση αποκλείστηκε με τη χρήση των ενδεδειγμένων εργαστηριακών διαδικασιών μόνο σε ασθενείς με υψηλή κλινική υποψία.

Τα σύμπλοκα MPO-DNA, ως δείκτες ειδικοί των NETs, μετρήθηκαν σε πλάσμα EDTA, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (Cell Death Detection ELISA Kit, 11544675001, Merck, Kenilworth, New Jersey, USA).

Τέλος, η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού IBM SPSS Statistics, έκδοση 26.0.0.0, για Windows.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά εντάχθηκαν στη μελέτη 139 άτομα, 99 UHTs (μέση ηλικία  $48,9 \pm 8,34$  έτη) και 40 NTs (μέση ηλικία  $47,4 \pm 7,38$  έτη), συνταριασμένοι ως προς ηλικία, φύλο, αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχύων και καπνιστικές συνήθειες. Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά ούτε ως προς τις εργαστηριακές παραμέτρους, με εξαίρεση τον δείκτη μάζας σώματος ( $\Delta\text{ΜΣ}$ ) ( $29,5 \pm 5,1$  vs  $26,4 \pm 4,4$ ,  $p = 0,002$ ), την αιμοσφαιρίνη ( $14,4 \pm 1,4$  vs  $13,8 \pm 2,0$ ,  $p = 0,044$ ), το ουρικό οξύ ( $5,46 \pm 1,36$  vs  $4,94 \pm 1,17$ ,  $p = 0,041$ ) και την hsCRP ( $0,41 \pm 0,60$  vs  $0,19 \pm 0,19$ ,  $p = 0,025$ ), τα οποία ήταν υψηλότερα στους UHTs συγκριτικά με τους NTs. Επίσης, τα επίπεδα MPO-DNA στο πλάσμα ήταν υψηλότερα στους UHTs συγκριτικά με τους NTs ( $0,053 \pm 0,057$  vs  $0,032 \pm 0,010$ ,  $p < 0,001$ ). Όπως ήταν αναμενόμενο, όλες οι παράμετροι ΑΠ ιατρείου και περιπατητικής ΑΠ ήταν υψηλότερες στους UHTs συγκριτικά με τους NTs ( $p < 0,001$ ) (Πίνακας 1).

Αναφορικά με τη συσχέτιση των NETs με τις παραμέτρους της ΑΠ, οι περισσότερες παράμετροι της ΑΠ συσχετίστηκαν με τα επίπεδα των MPO-DNA στη μονοπαραγοντική ανάλυση, εκτός από τη συστολική ΑΠ ( $\Sigma\text{ΑΠ}$ ) ιατρείου, την περιπατητική κεντρική  $\Sigma\text{ΑΠ}$  24ώρου και την περιπατητική κεντρική  $\Sigma\text{ΑΠ}$  ημέρας και νύχτας (Πίνακας 2). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από στάθμιση για  $\Delta\text{ΜΣ}$ , αιμοσφαιρίνη, ουρικό οξύ και hsCRP, η υπέρταση αυτή καθαυτή ακολουθούμενη από ορισμένες παραμέτρους της ΑΠ, συμπεριλαμβανομένων των περιπατητικής  $\Sigma\text{ΑΠ}$  και διαστολικής ΑΠ ( $\Delta\text{ΑΠ}$ ) 24ώρου, περιπατητικής περιφερικής  $\Sigma\text{ΑΠ}$  ημέρας, περιφερικής  $\Sigma\text{ΑΠ}$  και  $\Delta\text{ΑΠ}$  νύχτας, κεντρικής  $\Sigma\text{ΑΠ}$  24ώρου και ημέρας και κεντρικής  $\Delta\text{ΑΠ}$  νύχτας, αποτέλεσε τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα που προβλέπουν τη NETωση. Χαρακτηριστικά, μεταξύ όλων των παραμέτρων της ΑΠ, η περιπατητική περιφερική  $\Sigma\text{ΑΠ}$  νύχτας ( $F: 5,937$ ,  $p = 0,016$ ) αναδείχθηκε ως ο πιο ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας που μπορεί να προβλέπει την μεσολαβούμενη από την υπέρταση NETωση (Optimal scaling ANOVA,  $p = 0,028$ ) (Πίνακας 2).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε μια κοόρτη νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση χωρίς αγωγή οι NETs

**Πίνακας 1.** Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

|  | UHTs (n = 99)  | NTs (n = 40)   | p                |
|--|----------------|----------------|------------------|
| <i>Δημογραφικές παράμετροι</i>           |                |                |                  |
| Άρρεν φύλο, n (%)                        | 53 / 99 (53,5) | 19 / 40 (47,5) | 0,519            |
| Ηλικία (έτη)                             | 48,9 ± 8,34    | 47,4 ± 7,38    | 0,308            |
| ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )                 | 29,5 ± 5,1     | 26,4 ± 4,4     | <b>0,002</b>     |
| Λόγος περιμέτρου μέσης/ισχύων (cm)       | 0,94 ± 0,08    | 0,91 ± 0,08    | 0,079            |
| Κάπνισμα, ναι, n (%)                     | 51 / 99 (51,5) | 17 / 40 (42,5) | 0,336            |
| <i>Εργαστηριακές παράμετροι</i>          |                |                |                  |
| Λευκά αιμοσφαίρια (×10 <sup>3</sup> /μl) | 6,86 ± 1,7     | 6,30 ± 1,6     | 0,087            |
| Ουδετερόφιλα (%)                         | 58,5 ± 7,9     | 56,8 ± 8,5     | 0,243            |
| Λεμφοκύτταρα (%)                         | 31,3 ± 7,5     | 32,1 ± 7,5     | 0,563            |
| Αιμοσφαιρίνη (g/dl)                      | 14,4 ± 1,4     | 13,8 ± 2,0     | <b>0,044</b>     |
| Αιματοκρίτης (%)                         | 43,2 ± 3,7     | 41,8 ± 6,2     | 0,112            |
| MCV (fl)                                 | 87,8 ± 8,5     | 88,7 ± 9,7     | 0,584            |
| Αιμοπετάλια (×10 <sup>3</sup> /μl)       | 247,1 ± 56,0   | 242,7 ± 63,5   | 0,688            |
| Γλυκόζη (mg/dl)                          | 88,4 ± 8,5     | 87,0 ± 7,3     | 0,375            |
| Κρεατινίνη (mg/dl)                       | 0,86 ± 0,23    | 0,80 ± 0,14    | 0,141            |
| Ουρικό οξύ (mg/dl)                       | 5,46 ± 1,36    | 4,94 ± 1,17    | <b>0,046</b>     |
| K <sup>+</sup> (mEq/L)                   | 4,42 ± 0,41    | 4,33 ± 0,33    | 0,190            |
| Na <sup>+</sup> (mEq/L)                  | 140,2 ± 2,2    | 139,7 ± 2,3    | 0,291            |
| Χοληστερόλη (mg/dl)                      | 210,0 ± 35,6   | 200,6 ± 40,3   | 0,179            |
| Τριγλυκερίδια (mg/dl)                    | 117,4 ± 54,4   | 107,7 ± 48,8   | 0,315            |
| HDL (mg/dl)                              | 47,9 ± 13,1    | 49,2 ± 9,9     | 0,566            |
| LDL (mg/dl)                              | 140,0 ± 30,2   | 129,5 ± 35,0   | 0,082            |
| hsCRP (mg/L)                             | 0,41 ± 0,60    | 0,19 ± 0,19    | <b>0,025</b>     |
| <i>Επίπεδα NETs στο πλάσμα</i>           |                |                |                  |
| MPO-DNA (arbitrary units)                | 0,053 ± 0,057  | 0,032 ± 0,010  | <b>&lt;0,001</b> |
| <i>Παράμετροι ΑΠ</i>                     |                |                |                  |
| ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)                      | 148,1 ± 17,2   | 120,4 ± 9,4    | <b>&lt;0,001</b> |
| ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)                      | 95,5 ± 12,1    | 76,1 ± 7,9     | <b>&lt;0,001</b> |
| Περιφερική ΣΑΠ 24ώρου (mmHg)             | 142,9 ± 12,4   | 117,1 ± 6,4    | <b>&lt;0,001</b> |
| Περιφερική ΔΑΠ 24ώρου (mmHg)             | 93,5 ± 9,4     | 76,0 ± 4,9     | <b>&lt;0,001</b> |
| Περιφερική ΣΑΠ ημέρας (mmHg)             | 146,4 ± 11,6   | 120,0 ± 7,0    | <b>&lt;0,001</b> |
| Περιφερική ΔΑΠ ημέρας (mmHg)             | 96,6 ± 9,2     | 78,8 ± 4,8     | <b>&lt;0,001</b> |
| Περιφερική ΣΑΠ νύχτας (mmHg)             | 131,9 ± 17,0   | 109,1 ± 8,0    | <b>&lt;0,001</b> |
| Περιφερική ΔΑΠ νύχτας (mmHg)             | 83,4 ± 12,0    | 68,8 ± 7,9     | <b>&lt;0,001</b> |
| Κεντρική ΣΑΠ 24ώρου (mmHg)               | 138,9 ± 13,7   | 117,7 ± 8,9    | <b>&lt;0,001</b> |
| Κεντρική ΔΑΠ 24ώρου (mmHg)               | 95,3 ± 9,6     | 77,1 ± 5,0     | <b>&lt;0,001</b> |
| Κεντρική ΣΑΠ ημέρας (mmHg)               | 140,9 ± 12,8   | 119,1 ± 9,0    | <b>&lt;0,001</b> |
| Κεντρική ΔΑΠ ημέρας (mmHg)               | 98,7 ± 9,3     | 80,0 ± 5,0     | <b>&lt;0,001</b> |
| Κεντρική ΣΑΠ νύχτας (mmHg)               | 130,5 ± 22,8   | 114,5 ± 10,9   | <b>&lt;0,001</b> |
| Κεντρική ΔΑΠ νύχτας (mmHg)               | 85,1 ± 12,8    | 69,9 ± 7,8     | <b>&lt;0,001</b> |

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως: μέσος όρος ± τυπική απόκλιση.

\* p = 0,039 με το τεστ Mann-Whitney U, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, HDL: high density lipoprotein (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη), hsCRP: high-sensitivity C-Reactive Protein (υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDL: low density lipoprotein (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη), MCV: mean corpuscular volume (μέσος όγκος ερυθρών), MPO: μυελοϋπεροξειδάση, NETs: neutrophil extracellular traps (εξωκυττάρειες ουδετεροφιλικές παγίδες), NTs: νορμιστασικοί, UHTs: untreated hypertensives (νεοδιαγνωσμένοι υπέρταστοι ασθενείς χωρίς θεραπεία)

**Πίνακας 2.** Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων NETs και των παραμέτρων της ΑΠ στον συνολικό πληθυσμό.

| Παράγων               | Μονοπαραγοντική   | Πολυπαραγοντική |
|-----------------------|-------------------|-----------------|
|                       | ανάλυση           | ανάλυση         |
|                       | p                 | p               |
| Υπέρταση              | <b>&lt;0,001*</b> | <b>0,032*</b>   |
| ΣΑΠ ιατρείου          | 0,051             | 0,161           |
| ΔΑΠ ιατρείου          | <b>0,017</b>      | 0,178           |
| Περιφερική ΣΑΠ 24ώρου | <b>&lt;0,001*</b> | <b>0,014</b>    |
| Περιφερική ΔΑΠ 24ώρου | <b>&lt;0,001*</b> | <b>0,026</b>    |
| Περιφερική ΣΑΠ ημέρας | <b>&lt;0,001*</b> | <b>0,008</b>    |
| Περιφερική ΔΑΠ ημέρας | <b>0,005*</b>     | 0,377           |
| Περιφερική ΣΑΠ νύχτας | <b>&lt;0,001*</b> | <b>0,002*</b>   |
| Περιφερική ΔΑΠ νύχτας | <b>0,010*</b>     | <b>0,006*</b>   |
| Κεντρική ΣΑΠ 24ώρου   | 0,176             | <b>0,009*</b>   |
| Κεντρική ΔΑΠ 24ώρου   | <b>0,001*</b>     | 0,151           |
| Κεντρική ΣΑΠ ημέρας   | 0,083             | <b>0,005*</b>   |
| Κεντρική ΔΑΠ ημέρας   | <b>0,001*</b>     | 0,255           |
| Κεντρική ΣΑΠ νύχτας   | 0,822             | 0,064           |
| Κεντρική ΔΑΠ νύχτας   | <b>0,020*</b>     | <b>0,002*</b>   |

\* Overall ANOVA p-value < 0,05, NETs: neutrophil extracellular traps (εξωκυττάρια ουδετεροφιλικές παγίδες), ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση

και πιο συγκεκριμένα τα σύμπλοκα MPO-DNA παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με την ΑΠ, συμπεριλαμβανομένης της ΑΠ ιατρείου και της περιπατητικής περιφερικής και κεντρικής ΑΠ. Αξιοσημείωτα, η περιφερική νυκτερινή ΣΑΠ αποτέλεσε τον ισχυρότερο, ανεξάρτητο παράγοντα που μπορεί να προβλέψει τη ΝΕΤωση, επισημαίνοντας με αυτό τον τρόπο τη σπουδαιότητα της νυκτερινής ΑΠ. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος των NETs στην υπέρταση και τη μεσολαβούμενη από την υπέρταση βλάβη οργάνων-στόχων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. O'Flynn AM, Dolan E, Curtin RJ, O'Brien E, Perry IJ, Kearney PM. Night-time blood pressure and target organ damage: A comparative analysis of absolute blood pressure and dipping status. *J Hypertens* 2015; 33(11): 2257-64.
2. Kario K, Hoshida S, Mizuno H, et al. Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis: Practitioner-Based Nationwide JAMP Study. *Circulation* 2020; 142(19): 1810-20.
3. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science* 2004; 303(5663): 1532-5.
4. Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, Montecucco F. Neutrophil Extracellular Traps and Cardiovascular Diseases: An Update. *Cells* 2020; 9(1): 1-17.
5. Chrysanthopoulou A, Gkaliagkousi E, Lazaridis A, et al. Angiotensin II triggers release of neutrophil extracellular traps, linking thromboinflammation with essential hypertension. *JCI Insight* 2021; 6(18).





# Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2024-2025

## ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

### ✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ (Webinars)

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

### ✓ ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

9ο Σχολείο Υπέρτασης, 10-13 Απριλίου 2025, Γραφεία ΕΕΥ – Β. Σοφίας 111, Αθήνα

### ✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

20ό Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 2-4 Μαΐου 2025, Lucy Hotel, Καβάλα

### ✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

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

## ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΟΛΟΚΛΗΡΩΘΗΚΑΝ

### ✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

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

### ✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ (Webinars)

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

### ✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

19ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 7-8 Σεπτεμβρίου 2024, Λευκάδα  
18ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 28-30 Ιουνίου 2024, Νάξος  
17ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 29-31 Μαρτίου 2024, Λίμνη Πλαστήρα

### ✓ ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

8ο Σχολείο Υπέρτασης, 1-4 Φεβρουαρίου 2024, Γραφεία ΕΕΥ – Β. Σοφίας 111, Αθήνα

### Πληροφορίες:

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