

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

SEPTEMBER - DECEMBER 2020

Volume 29 | Number 3

<i>In Memoriam</i>	163	Peter Sleight 1929-2020
Διακεκρυμένοι επιστήμονες	165	Charles Faselis
Επίκαιρα άρθρα	166	Systolic Blood Pressure and Mortality in Heart Failure: How Low to Go? Charles Faselis
	170	Περιγεννητική υπέρταση Μ. Ποικιλίδου, Π. Ζεμπεκάκης
Ανασκοπήσεις κλινικής πράξης	176	Ο ρόλος των ζωικών μοντέλων ως εργαλείων μελέτης της παθογένεσης και θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης Φ.-Π. Τατάκης, Δ. Κωνσταντινίδης, Θ. Μακρής, Δ. Τούσουλης, Κ. Τσιούφης
	184	Ο ρόλος της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης στην εγκυμοσύνη Σ. Αρχοντάκης, Κ. Θωμόπουλος, Θ. Μακρής
	190	Ιμπρουτίνιμνη και αρτηριακή υπέρταση: Δεδομένα από επιδημιολογικές και τυχαίοποιημένες μελέτες Σ. Χισσάν, Μ. Μαυρίδου, Φ. Σίσκος, Δ. Πατούλιας, Α. Κατσιμάρδου, Κ. Σταυρόπουλος, Κ. Ιμπριάδος, Κ. Χρήστου, Μ. Καλογήρου, Μ.-Π. Μπουκής, Σ. Βακαλοπούλου, Μ. Δούμας
	199	Ο ρόλος της αρτηριακής σκληρίας στην ασυμπτωματική νόσο μικρών αγγείων του εγκεφάλου και στη γνωστική λειτουργία Σ. Σπηλιοπούλου, Ε. Κορομπόκη, Ν. Τσούτσουρα, Ε. Μητσικώστα, Ν. Ζακόπουλος, Ε. Μανιός
Πρωτότυπη εργασία	207	Ο ρόλος της αορτικής σκληρίας κατά την οξεία φάση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ως προς την πρόγνωση της μακροπρόθεσμης έκβασης των ασθενών Σ. Σαμαρά, Α. Βέμμου, Αι. Κύρκου, Αθ. Δ. Πρωτογέρου, Χ. Παπαμιχαήλ, Ε. Κορομπόκη, Κ. Σταματελόπουλος, Κ. Βέμμος
Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις	216	Αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών και ο ρόλος της αγγειοπλαστικής στην αντιμετώπισή της Αθ. Αναστασίου, Κ. Δημητριάδης, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης
Ιατρείο υπέρτασης	222	Κέντρο Υπέρτασης και 24ωρης Καταγραφής της Αρτηριακής Πίεσης, Γ' Πανεπιστημιακής Κλινικής ΑΠΘ, ΓΝ Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη Β. Κώτσης

Arterial Hypertension



Αρτηριακή Υπέρταση

Official Journal
of the Hellenic Society
of Hypertension

Τετραμηνιαία Έκδοση
Επίσημο Όργανο της
Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

**Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης
Περίοδος 2020-2022**

Πρόεδρος : Θ. Μακρής
Αντιπρόεδρος : Μ. Δούμας
Γεν. Γραμματέας : Δ. Παπαδόπουλος
Ειδ. Γραμματέας : Β. Κατσή
Ταμίας : Ε. Γκαλιαγκούση
Μέλη : Ε. Μανιός
: Μ. Ποικιλίδου
: Α. Πρωτογέρου
: Β. Ράπτης

Προηγούμενος
Πρόεδρος : Π. Ζεμπεκάκης

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 : Θ. Μακρής
Διευθυντής Σύνταξης : Ρ. Καλαϊτζίδης
Υπεύθυνοι Σύνταξης : Δ. Παπαδόπουλος
: Ε. Γκαλιαγκούση
Μέλη : Α. Πρωτογέρου
: Ι. Ζαρίφης
: Μ. Ποικιλίδου

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
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων
Τ.Κ. 451 10, Ιωάννινα
Τηλ.: (26510) 99653, Fax: (26510) 99395
e-mail: rigaska@gmail.com

Συνδρομή

Δωρεάν για 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: Featute publishing Co Ltd, 2016: 535-56.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

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

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

Πρόλογος

Αγαπητοί συνάδελφοι,

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

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

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

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

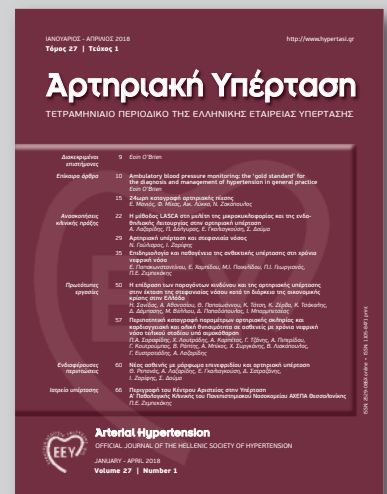
Ελπίζουμε το ανανεωμένο περιοδικό της εταιρείας μας να είναι ενδιαφέρον και χρήσιμο για τους Έλληνες γιατρούς και να συμβάλει στην καλύτερη ενημέρωσή τους και στην άμεση μεταφορά νεότερων δεδομένων για την υπέρταση και τις σχετιζόμενες με αυτή παθολογικές καταστάσεις στην καθημερινή κλινική πράξη.

Το Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

1992



2020





Αρτηριακή Υπέρταση

τόμος 29 • τεύχος 3

Περιεχόμενα

<i>In Memoriam</i>	163	Peter Sleight 1929-2020
Διακεκριμένοι επιστήμονες	165	Charles Faselis
Επίκαιρα άρθρα	166	Systolic Blood Pressure and Mortality in Heart Failure: How Low to Go? Charles Faselis
	170	Περιγεννητική υπέρταση Μ. Ποικιλίδου, Π. Ζεμπεκάκης
Ανασκοπήσεις κλινικής πράξης	176	Ο ρόλος των ζωικών μοντέλων ως εργαλείων μελέτης της παθογένεσης και θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης Φ.-Π. Τατάκης, Δ. Κωνσταντινίδης, Θ. Μακρής, Δ. Τούσουλης, Κ. Τσιούφης
	184	Ο ρόλος της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης στην εγκυμοσύνη Σ. Αρχοντάκης, Κ. Θωμόπουλος, Θ. Μακρής
	190	Ιμπρουβιζιστική και αρτηριακή υπέρταση: Δεδομένα από επιδημιολογικές και τυχαιοποιημένες μελέτες Σ. Χισάν, Μ. Μαυρίδου, Φ. Σίσκος, Δ. Πατούλιας, Α. Κατσιμάρδου, Κ. Σταυρόπουλος, Κ. Ιμπριάδης, Κ. Χρήστου, Μ. Καλογήρου, Μ.-Π. Μπουκής, Σ. Βακαλοπούλου, Μ. Δούμας
	199	Ο ρόλος της αρτηριακής σκληρίας στην ασυμπτωματική νόσο μικρών αγγείων του εγκεφάλου και στη γνωστική λειτουργία Σ. Σπηλιοπούλου, Ε. Κορομπόκη, Ν. Τσούτσουρα, Ε. Μητσικώστα, Ν. Ζακόπουλος, Ε. Μανιός
Πρωτότυπη εργασία	207	Ο ρόλος της αορτικής σκληρίας κατά την οξεία φάση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ως προς την πρόγνωση της μακροπρόθεσμης έκβασης των ασθενών Σ. Σαμαρά, Α. Βέμμος, Αι. Κύρκου, Αθ. Δ. Πρωτογέρου, Χ. Παπαμιχαήλ, Ε. Κορομπόκη, Κ. Σταματελόπουλος, Κ. Βέμμος
Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις	216	Αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών και ο ρόλος της αγγειοπλαστικής στην αντιμετώπισή της Αθ. Αναστασίου, Κ. Δημητριάδης, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης
Ιατρείο υπέρτασης	222	Κέντρο Υπέρτασης και 24ωρης Καταγραφής της Αρτηριακής Πίεσης, Γ΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής ΑΠΘ, ΓΝ Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη Β. Κώτσης



Arterial Hypertension

volume 29 • number 3

Contents

- In Memoriam* 163 Peter Sleight 1929-2020
- Distinguished scientists* 165 Charles Faselis
- Hot topics* 166 **Systolic Blood Pressure and Mortality in Heart Failure: How Low to Go?**
Charles Faselis
- 170 **Perinatal hypertension**
Pikilidou M, Zebekakis P
- Practice reviews* 176 **Animal models as tools to study the pathogenesis of hypertension and develop new treatment strategies**
Tatakis FP, Konstantinidis D, Makris Th, Tousoulis D, Tsioufis K
- 184 **The role of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy**
Archontakis S, Thomopoulos C, Makris Th
- 190 **Ibrutinib and arterial hypertension: Evidence from epidemiological and randomized studies**
Chissan S, Mavridou M, Patoulis D, Katsimardou A, Stavropoulos K, Imprialos K, Christou K, Kalogirou M, Boukis MP, Vakalopoulou S, Doulas M
- 199 **The role of arterial stiffness in asymptomatic small vessel disease and cognitive function**
Spiliopoulou S, Korompoki E, Tsoutsoura N, Mitsikosta E, Zakopoulos N, Manios E
- Original article* 207 **The role of arterial stiffness in the acute phase of stroke in patients' long-term prognosis**
Samara St, Vemmou A, Kyrkou Ai, Protogerou At D, Papamichail C, Korompoki E, Stamatelopoulos K, Vemmos K
- Case studies* 216 **The role of angioplasty in bilateral renal artery stenosis: A case report**
Anastasiou A, Dimitriadis K, Konstantinidis D, Tsioufis K
- A hypertension clinic* 222 **Hypertension-24h ambulatory blood pressure monitoring center, 3rd Department of Internal Medicine, Papageorgiou Hospital, Thessaloniki, Greece**
V. Kotsis

In Memoriam

Peter Sleight

1929-2020

Ένας σπουδαίος γιατρός και καλός φίλος της Ελλάδος έφυγε από τη ζωή σε ηλικία 91 ετών στις 7 Οκτωβρίου 2020. Ο καθηγητής της Οξφόρδης, Peter Sleight, με παγκόσμια αναγνώριση και εκτίμηση ήταν τακτικός επισκέπτης της χώρας μας, ομιλητής σε πολλά ελληνικά συνέδρια, δεχόταν πάντα πρόθυμα τους Έλληνες γιατρούς στο τιμήμα του, τους υποστήριζε στη σταδιοδρομία τους και προσέφερε διαρκή φιλία και συνεργασία.



Ο Peter Sleight, με καταγωγή από το Yorkshire της βόρειας Αγγλίας, σπούδασε στο Cambridge και στο Κολλέγιο St. Bartholomew's του Λονδίνου και ειδικεύθηκε στην καρδιολογία πλάι στον πρωτοπόρο καρδιολόγο Aubrey Leatham. Στην Οξφόρδη έφθασε μετά διετή ερευνητική εργασία στις ΗΠΑ το 1964, τον ίδιο χρόνο με τον γράφοντα, και το 1973 εξελέγη στη νεοϊδρυθείσα έδρα ο πρώτος καθηγητής καρδιολογίας του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης. Ανέδειξε την Οξφόρδη σε κέντρο καρδιολογίας διεθνούς επιρροής.

Ο καθηγητής Peter Sleight είχε βασικό ερευνητικό αντικείμενο τους τασεοϋποδοχείς και την αντανακλαστική ρύθμιση της κυκλοφορίας αλλά πρωτοπόρησε μαζί με τον Sir George Pickering στη μελέτη της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης με συνεχή ενδο-αρτηριακή 24ωρη καταγραφή, αξιοποιώντας μία τεχνική που είχε αναπτυχθεί στο τιμήμα του Pickering. Μαζί με τους συνεργάτες του ουσιαστικά ίδρυσαν τον κλάδο της συνεχούς καταγραφής της αρτηριακής πίεσης. Εισηγήαγε τις μεγάλες θεραπευτικές μελέτες έκβασης στην καρδιολογία για το οξύ έμφραγμα και τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και χάρις στην προσωπικότητά του κατάφερε να δημιουργήσει ένα διεθνές δίκτυο συνεργασίας.

Η μεγάλη του προσφορά στην ελληνική καρδιολογία ήταν όταν τη δεκαετία του '80 ως εμπνευστής και πρόεδρος του πρώτου μεγάλου διεθνούς προγράμματος για τη θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, που καθιέρωσε τη θρομβολυτική θεραπεία και την αξία της ασπιρίνης (Μελέτες ISIS) και

μας πρότεινε συμμετοχή στην εκτελεστική επιτροπή του προγράμματος και επίσης συμμετοχή της χώρας μας στις μελέτες αυτές. Ήταν η πρώτη φορά που ελληνικά νοσοκομεία συμμετείχαν σε μεγάλες διεθνείς μελέτες (mega trials). Δόθηκε έτσι η ευκαιρία σε δεκάδες συναδέλφους από πολλά νοσοκομεία, όχι μόνο πανεπιστημιακά αλλά από όλη την Ελλάδα, από την Καβάλα μέχρι την Τρίπολη και την Καλαμάτα να πάρουν μέρος

σε διεθνείς ερευνητικές συνεργασίες. Ακολούθησαν συνεργασίες με την ομάδα OASIS, με συμμετοχή της χώρας μας, που διοικούνταν από μαθητές και συνεργάτες του. Πάνω από 30 ελληνικά νοσοκομεία συμμετείχαν κατά καιρούς στις πολυεθνικές αυτές μελέτες που καθιέρωσαν νέες σημαντικές θεραπείες.

Υπήρξε πρόεδρος της World Hypertension League, μέλος πολλών συμβουλίων και επιτροπών σύνταξης των σημαντικότερων περιοδικών του κλάδου και πιστώνεται με πάνω από 500 δημοσιεύσεις. Τιμήθηκε με πολλά βραβεία και διακρίσεις περιλαμβανομένου του Χρυσού Μεταλλίου της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης. Το 2008 η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης καθιέρωσε βραβείο προς τιμήν του για διακεκριμένη προσφορά στην υπέρταση, το οποίο μάλιστα έλαβε το 2010 ο Έλληνας καθηγητής Γιώργος Στεργίου.

Ο Peter Sleight ήταν εξαιρετικά ευχάριστος στην παρέα, προσηνής, κοινωνικός και ταλαντούχος στην επικοινωνία. Ανοιχτός σε κάθε νέα ιδέα και συνεργασία, είχε άμιπολλους αφοσιωμένους μαθητές, συνεργάτες και φίλους, όπως φάνηκε από τις εκατοντάδες αναρτήσεις στο διαδίκτυο μετά την αναγγελία του θανάτου του, σαν αυτή του καθηγητή Hugh Watkins FRS: «Λογαριάζω τον Peter ως την ισχυρότερη επιρροή στη σταδιοδρομία μου και είμαι ένας από πολλούς που αναγνωρίζουν το ίδιο».

Νίκος Β. Καρατζάς
Καρδιολόγος
Διδάκτορας Οξφόρδης



Charles Faselis
Short CV

Department of Medicine, Veterans Affairs Medical Center, Washington, DC; Department of Medicine, George Washington University, Washington, DC; Department of Medicine, Uniformed Services University, Washington, DC.

Dr. Charles Faselis is currently the Chief of Staff at the Veterans Affairs Medical Center in Washington D.C. and Professor of Medicine and Physiology at George Washington University School of Medicine. He has published on the effects of lifestyle modification and cardiorespiratory fitness on common health issues such as hypertension, and diabetes and has authored two books in Internal Medicine. He has received several teaching awards including: the American College of Physicians Sol Katz teacher-of-the-year award, the Osler award for teaching, and the Golden Apple award. He is the former president of the Mid-Atlantic chapter

of the American Society of Hypertension and is a Fellow of the American College of Physicians. He has been selected as member of the Alpha Omega Alpha Honor Society.

Dr. Faselis received his medical degree from the University of Athens School of Medicine and completed his residency in Internal Medicine at Cook County Hospital and Medicine Fellowship at the University of North Carolina. Prior to being appointed the Chief of Staff, Dr. Faselis served as the Chairman of Medicine and the Chief Academic Officer and Dean for Veterans Academic Affairs.

Systolic Blood Pressure and Mortality in Heart Failure: How Low to Go?

Charles Faselis

ABSTRACT

The management of heart failure presents several challenges in daily clinical practice. Among these is blood pressure (BP) control which has been an issue of debate over the years. While a linear relation between BP levels and cardiovascular morbidity and mortality has been identified in the general population, in heart failure (HF) patients data are inconclusive. Several studies point toward a J-shape relation between systolic BP and morbidity and mortality. Specifically, both systolic BP levels less than 100-110 mmHg and higher than 130 mmHg were shown to be associated with increased risk for death. While the latter is anticipated based on data from the general hypertensive population, the association between low systolic BP and outcomes raises several questions. It is still unclear whether low BP levels are the cause of the observed increased risk for mortality or a marker of poorer health and cardiac function, which consequently result in death. Prospective studies with long-term follow-up periods addressing the association of BP levels with morbidity and mortality outcomes are urgently needed to unveil the optimal BP levels goals in all HF subclasses.

Key-words: heart failure; blood pressure; target blood pressure; hypertension; mortality.

Introduction

The prevalence of arterial hypertension ranges from 20%-70% in studies of patients with heart failure (HF)^{1,2}, and is higher in patients with preserved ejection fraction (EF) than in patients with reduced EF, with a prevalence of up to 90% in the former³⁻⁵.

Various drugs with antihypertensive action are commonly used in HF patients, such as renin-angiotensin system inhibitors, mineralocorticoid antagonists, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors, beta-blockers and even sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors⁶⁻¹⁰. All the above were shown to offer cardiovascular protection in patients with HF and reduced EF. On the contrary such drug-related benefits may not be observed in patients with preserved EF⁶⁻¹⁰.

However, these benefits may not be associated with the BP-lowering effect of the drugs per se. In contrast to the well-established linear relation of BP levels and cardiovascular outcomes in the general population, the association between BP levels and morbidity and mortality outcomes in patients with HF has been an issue of debate over the years^{11,12}. Importantly, studies reported a J-shape relationship between systolic BP and all-cause mortality in the setting of HF, especially in patients with reduced EF^{11,12}.

Systolic BP and outcomes

Several studies have examined the relation between systolic BP and morbidity and mortality. In general, it has been demonstrated that low BP levels are associated with increased mortality in patients with

Department of Medicine, Veterans Affairs Medical Center, Washington, DC; Department of Medicine, George Washington University, Washington, DC; Department of Medicine, Uniformed Services University, Washington, DC.

✉ **Correspondence:** Charles Faselis, VA Medical Center, 50 Irving Street, NW, Washington, DC, USA, 20422, Email: charles.faselis@va.gov, Tel: +1(202) 741-3398

HF^{11,12}. In more than 5.700 patients with New York Heart Association (NYHA) class II or III HF and EF less than 0.45, all-cause mortality rate during the entire study period for patients with a baseline systolic BP lower than 100 mmHg was 50%, significantly higher compared to patients with systolic BP levels of 130 to 139 mm Hg (mortality rate of 32%)¹³. In another study assessing the relation between baseline BP levels and mortality outcomes, it was reported that in more than 7.200 patients with mild to moderate chronic systolic and diastolic HF, systolic BP levels lower than 120 mmHg were related with a higher CV and HF mortality by 15% and 30%, respectively after 5 years compared to patients with a systolic BP greater than 120 mmHg. Importantly, all-cause death did not differ significantly between the two groups¹⁴. A meta-analysis of 10 studies of more than 8.000 patients with chronic HF found a decrease in mortality of 13% with an increase in systolic BP of 10 mmHg. The effect of a higher systolic BP was most noticeable in populations with a lower starting SBP, with an 18% lower mortality in the lowest tertile (patients with mean systolic BP of 109 mmHg)¹⁵.

Another study assessed the relation between discharge systolic BP and all-cause mortality among 6.778 hospitalized patients with HF with preserved EF and hypertension from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure registry. It was found that a target systolic BP lower than 130 mmHg was not associated with increased mortality compared to patients with systolic BP greater than 130 mmHg. However, a systolic BP less than 120 mmHg was related with a significantly higher mortality of 68%, 28% and 11% after 30 days, 12 months and 6 years of discharge compared to patients with systolic BP greater than 130 mmHg. Importantly, the risk for hospital readmission was similar across all BP groups¹⁶.

The theory that low systolic BP may be associated with increased risk for mortality is further supported by studies of cardiac devices, in which resynchronization therapy significantly increased BP levels and reduced the mortality and HF hospitalization risk, a benefit that was more evident in patients with low BP levels before treatment in whom BP increased significantly with cardiac resynchronization¹⁷.

Apart from systolic BP levels, BP variability was also shown to be associated with increased risk for morbidity and mortality. Among 7.453 patients with

chronic HF, the highest mortality was observed in patients with systolic BP lower than 90 mmHg compared to patients with a systolic BP greater than 130 mmHg. Patients with BP levels between 90 to 129 mmHg demonstrated an in-between risk. BP variability was associated with death or heart transplantation. An increase or decrease greater than 10 mmHg per year resulted in a significantly 80% and 2-fold risk increase, respectively for death or heart transplantation¹⁸.

The crucial question is how low systolic BP can be reduced. In contrast, to other populations where the nadir point seems to range between 100 to 120 mmHg of SBP, the limited findings in HF patients suggest that the nadir point is at higher BP levels. In a study of more than 5.600 patients with acute HF who were followed for 2 years after discharge, a nadir point of 132.4 for systolic and 74.2 mm Hg for diastolic BP was observed when the event rate was the lowest. Specifically, it was shown that the event rate increased significantly below and above the reference BP range (130-140 / 70-80 mmHg), except for patients with BP above the reference BP range, where an insignificant trend for increase in mortality was found above 150 mmHg. The J-curve relationship was observed in both patients with reduced and preserved EF for all-cause mortality, with the lower risk at 136.0 / 76.6 mmHg and 127.9 / 72.7 mmHg, respectively. Mortality risks increased significantly at lower and higher BP levels for both systolic and diastolic BP in patients with HF and preserved EF. In contrast, mortality rates were significantly elevated only at lower BP groups, whereas a trend for an increase was found at higher systolic BP levels groups of HF patients with reduced EF¹⁹.

Low BP and mortality: a cause or a sign?

It is still a matter of great debate whether there is a causal relationship between low BP levels and increased risk for morbidity and mortality events. Low BP levels result in tissue hypoperfusion, deterioration of cardiac function and increased events. On the other hand, it may be that other conditions are directly responsible for the increased mortality and at the same time cause low BP (such as cancer and renal disease)²⁰⁻²², and thus reverse causality could result in increased mortality rates. In addition, patients with more severe forms of cardiac dysfunction are commonly found with low systolic BP, suggesting higher risk for events^{23,24}. Low diastolic BP could be an indication of progressed vascular disease and ar-

terial stiffness, conditions that result in higher risk for cardiovascular morbidity and mortality. Thus, low diastolic BP may result in limited perfusion of the already sclerotic coronary arteries, increasing the risk for coronary events²⁵⁻²⁷.

Guidelines recommendations

Due to unavailable and sufficient data, international guidelines are currently reluctant to suggest aggressive BP level goals in patients with HF. The 2018 European Society of Hypertension / European Society of Cardiology hypertension guidelines suggest an upper threshold BP of 140/90 mmHg and to avoid reducing BP lower than 120/70 mmHg in both patients with reduced and preserved EF, unless patients tolerate low BP levels or a more aggressive BP reduction is needed for reasons other than BP²⁸. The American guidelines for the management of Hypertension suggest an upper threshold of 130/80 mmHg and target BP of less than 130/80 mmHg. However, they state that relevant trials in HF are missing and caution is advised²⁹ when lowering BP in these patients. Similar recommendations come from the American HF guidelines³⁰, whereas the European HF recommendations suggest BP targets similar to the ones for the general population³¹.

Conclusion

Currently, studies assessing the impact of systolic BP and morbidity and mortality outcomes are scarce. Existing evidence suggest that both low (less than 100-110 mmHg) and increased (greater than 130-140 mmHg) BP levels may be related with worse outcomes. Prospective studies with long-term follow-up periods addressing the association of BP levels with morbidity and mortality outcomes are urgently needed to unveil the optimal BP levels goals in patients with preserved, mid-range and reduced EF.

REFERENCES

1. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1345-422.
2. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-63.
3. Kajimoto K, Sato N, Takano T. Investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Relation of left ventricular ejection fraction and clinical features or co-morbidities to outcomes among patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2015; 115: 334-40.
4. Nichols GA, Reynolds K, Kimes TM, et al. Comparison of risk of re-hospitalization, all-cause mortality, and medical care resource utilization in patients with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 2015; 116: 1088-92.
5. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 998-1005.
6. Hinder M, Yi BA, Langenickel TH. Developing Drugs for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: What Have We Learned From Clinical Trials? *Clin Pharmacol Ther* 2018; 103(5): 802-814.
7. Fang JC. Heart-Failure Therapy - New Drugs but Old Habits? *N Engl J Med* 2019; 381(21): 2063-2064.
8. Cattadori G, Pantanetti P, Ambrosio G. Glucose-lowering drugs and heart failure: implications of recent cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2019 Nov; 157: 107835.
9. Seferovič PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 196-213.
10. Buttà C, Roberto M, Tuttolomondo A, Petrantonì et al. Old and New Drugs for Treatment of Advanced Heart Failure. *Curr Pharm Des* 2020; 26: 1571-1583.
11. Oh GC, Cho HJ. Blood pressure and heart failure. *Clin Hypertens* 2020; 26:1.
12. Pinho-Gomes AC, Rahimi K. Management of blood pressure in heart failure. *Heart* 2019; 105: 589-595.
13. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, et al. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2006 Jan; 151(1): 76-83.
14. Banach M, Bhatia V, Feller MA, et al. Relation of baseline systolic blood pressure and long-term outcomes in ambulatory patients with chronic mild to moderate heart failure. *Am J Cardiol* 2011 Apr 15; 107(8): 1208-14.
15. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009; 95: 56-62.
16. Faselis C, Lam PH, Zile MR et al. Systolic Blood Pressure and Outcomes in Older Patients with HFpEF and Hypertension. *Am J Med* 2020; S0002-9343: 30812-3.
17. Ather S, Bangalore S, Vemuri S, et al. Trials on the effect of cardiac resynchronization on arterial blood pressure in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 107: 561-8.
18. Schmid FA, Schlager O, Keller P, et al. Prognostic value of long-term blood pressure changes in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 837-42.
19. Lee SE, Lee HY, Cho HJ, et al. Reverse J-Curve Relationship Between On-Treatment Blood Pressure and Mortality in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2017 Nov; 5(11): 810-819.

20. Hakala SM, Tilvis RS. Determinants and significance of declining blood pressure in old age. A prospective birth cohort study. *Eur Heart J* 1998; 19: 1872-8.
21. Langer RD, Criqui MH, Barrett-Connor EL, Klauber MR, Ganiats TG. Blood pressure change and survival after age 75. *Hypertension* 1993; 22: 551-9.
22. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, et al. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136: 438-48.
23. Tuomilehto J, Ryyananen OP, Koistinen A, Rastenyte D, Nissinen A, Puska P. Low diastolic blood pressure and mortality in a population-based cohort of 16913 hypertensive patients in North Karelia, Finland. *J Hypertens* 1998; 16: 1235-42.
24. Oakley C. Diagnosis and natural history of congested (dilated) cardiomyopathies. *Postgrad Med J* 1978; 54: 440-50.
25. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-5.
26. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 243-50.
27. Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 130-8.
28. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104.
29. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018; 138: e426-e483.
30. Yancy CW, Jessup M, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017; 136: e137-e161.
31. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200.

**Μ. Ποικιλίδου
Π. Ζερπεκάκης****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Ως περιγεννητική υπέρταση αναφέρεται η υπέρταση που αφορά τον τελευταίο μήνα της κύησης έως την 28^η ημέρα μετά τον τοκετό. Οι υπερτασικές επιπλοκές είναι οι πιο συχνές επιπλοκές στην περιγεννητική περίοδο και σχετίζονται με σημαντική αύξηση στη θνητότητα και τη θνησιμότητα. Η υπέρταση στην περιγεννητική περίοδο μπορεί να είναι αποτέλεσμα της συνέχισης μιας προϋπάρχουσας υπέρτασης ή υπέρτασης εγκυμοσύνης, ή de novo δημιουργίας προεκλαμψίας, ή μπορεί να οφείλεται σε ορισμένα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την αναλγησία ή για την καταστολή της αιμορραγίας μετά τον τοκετό. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ευρωπαϊκών οδηγιών και των υπολοίπων διεθνών οδηγιών όσον αφορά τη θεραπεία στην περιγεννητική περίοδο. Η λαβεταλόλη και η μεθυλ-ντόπα είναι τα φάρμακα που κυρίως συστήνει η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης στις πρόσφατες οδηγίες του 2020 για την περιγεννητική υπέρταση. Η Διεθνής Εταιρεία για τη Μελέτη της Υπέρτασης εισήγαγε έναν ευρύτερο ορισμό για την προεκλαμψία ο οποίος συμπεριλαμβάνει και την εμβρυοπλακουντιακή δυσλειτουργία, τη μειωμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη και τις ανωμαλίες της μητριάας αρτηρίας στο doppler. Η πρόκληση του τοκετού σχετίζεται με βελτίωση στην έκβαση και θα πρέπει να συστήνεται σε κάθε γυναίκα με υπέρταση εγκυμοσύνης ή ήπια προεκλαμψία στις 37 εβδομάδες. Η παρακάτω ανασκόπηση αναφέρει σημαντικά σημεία των νέων κατευθυντήριων οδηγιών και τις διαφορές των επιστημονικών εταιρειών όσον αφορά την περιγεννητική υπέρταση.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: περιγεννητική υπέρταση, υπέρταση εγκυμοσύνης, προεκλαμψία

ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Ως περιγεννητική υπέρταση αναφέρεται η υπέρταση που αφορά τον τελευταίο μήνα της κύησης έως την 28^η ημέρα μετά τον τοκετό. Είναι η πιο συχνή επιπλοκή στην περιγεννητική περίοδο και σχετίζεται με σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Έχει εκτιμηθεί ότι η προεκλαμψία περιπλέκει το 2%-8% των κυήσεων παγκοσμίως.

Η διάγνωση της περιγεννητικής υπέρτασης

Η διάγνωση της περιγεννητικής υπέρτασης δεν διαφέρει από αυτή της υπέρτασης εγκυμοσύνης και προκύπτει αν η συστολική πίεση (ΣΑΠ) είναι ≥ 140 mmHg και η διαστολική πίεση (ΔΑΠ) ≥ 90 mmHg στο ιατρείο ή το νοσοκομείο η οποία θα πρέπει να επιβεβαιωθεί είτε 2 διαφορετικές χρονικές στιγμές ή τουλάχιστον με 2 μετρήσεις πίεσης

σε διάστημα 15 λεπτών μεταξύ τους σε περίπτωση σοβαρής υπέρτασης κύησης. Ο ορισμός της σοβαρής υπέρτασης κατά την εγκυμοσύνη διαφέρει μεταξύ των επιστημονικών εταιρειών. Οι ευρωπαϊκές οδηγίες του 2018 (Cardiovascular Disease in Pregnancy) συνιστούν να θεωρείται η ΣΑΠ ≥ 170 ή DBP ≥ 110 mmHg επείγουσα κατάσταση με σύσταση για επακόλουθη νοσηλεία σε νοσοκομείο. Από την άλλη μεριά, το American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), θεωρεί οξεία έναρξη σοβαρής υπέρτασης τη ΣΑΠ ≥ 160 ή ΔΑΠ ≥ 110 mmHg που διαρκεί για ≥ 15 λεπτά.

Αίτια περιγεννητικής υπέρτασης

- Προϋπάρχουσα υπέρταση (συνήθως επιμένει έως έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό), υπέρταση εγκυμοσύνης συμπεριλαμβανομένης της προε-

Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

✉ **Αλληλογραφία:** Μαρία Ποικιλίδου, MD, MSc, PhD, Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Στ. Κυριακίδη 1, 54636, Θεσσαλονίκη, e-mail: pikilidou@gmail.com, τηλ: 2310-994616

κλαμψίας (ορίζεται ως υπέρταση εγκυμοσύνης με σημαντική πρωτεϊνουρία η οποία αποδράμει 6 έως 12 εβδομάδες μετά τον τοκετό).

- De novo προεκλαμψία (κεφαλαλγία, επιγαστρικός πόνος, οπτικές διαταραχές, κρίσεις).
- Ιατρογενή, αιτία φάρμακα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη για αναλγησία, παράγωγα ergot για την αιμορραγία μετά τον τοκετό ή εφεδρίνη η οποία χρησιμοποιείται για να διορθώσει την υπερβολαιμία μετά από τοπική αναισθησία.
- Πόνος λόγω της ανεπαρκούς αναλγησίας.
- Άγχος.

Ο παραπάνω ορισμός της προεκλαμψίας είναι σε συμφωνία με τις ευρωπαϊκές οδηγίες του 2018. Η Διεθνής Εταιρεία για τη Μελέτη της Υπέρτασης στην Εγκυμοσύνη εισήγαγε έναν νέο ευρύτερο ορισμό της προεκλαμψίας η οποία πλέον ορίζεται ως υπέρταση εγκυμοσύνης και συνοδεύεται από ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:

1. Πρωτεϊνουρία.
2. Ένδειξη βλάβης οργάνου-στόχου της μητέρας συμπεριλαμβανομένων της οξείας νεφρικής βλάβης, ηπατικής βλάβης, νευρολογικών και αιματολογικών επιπλοκών.
3. Εμβρυοπλάκωντιακή δυσλειτουργία, μειωμένη εμβρυϊκή ανάπτυξη, ανωμαλίες της ομφαλικής αρτηρίας στο doppler.

Συνιστάται η εξέταση και η πρόληψη της προεκλαμψίας πρώτου τριμήνου σε όλες τις εγκύους γυναίκες και έχει βρεθεί να είναι μια τακτική με υψηλό κόστος-αποτελεσματικότητα. Αυτή περιλαμβάνει μέτρηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ), τη λήψη ιστορικού της μητέρας και τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά της, τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα (Placental growth factor, PIGF), τον σφυγμικό δείκτη της μητριαίας αρτηρίας (Uterine artery pulsatility index, UTPI).

Το ιστορικό της μητέρας περιλαμβάνει την ύπαρξη ενός παράγοντα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη προεκλαμψίας (υπερτασική νόσος στην προηγούμενη εγκυμοσύνη, χρόνια υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσο, σακχαρώδη διαβήτης ή αυτοάνοσο νόσημα) ή οποιωνδήποτε δύο μέτρου κινδύνου παραγόντων (εθνικότητα, αριθμός γεννηθέντων παιδιών, ηλικία ≥ 40 έτη, ΔΜΣ ≥ 35 kg/m², οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας, διάστημα μεταξύ εγκυμοσύνης > 10 ετών, υποβοηθούμενη αναπαραγωγή). Προκύπτει ένα σκορ που κατατάσσει τις εγκύους σε υψηλό και

χαμηλό κίνδυνο.

Όλες οι έγκυες γυναίκες με υπέρταση θα πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά για πρωτεϊνουρία στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης για έλεγχο προεκλαμψίας.

Σημαντική πρωτεϊνουρία ως διαγνωστικό κριτήριο για την προεκλαμψία ορίζεται ως $> 0,3$ g / 24 ώρες ή λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη (ACR) ≥ 30 mg / mmol. Αν το stick ούρων είναι θετικό ($\geq 1+$), θα πρέπει να γίνει έγκαιρη αξιολόγηση του ACR με ένα πρωινό δείγμα.

Πρέπει να ακολουθείται η δειγματοληψία ούρων ενός σημείου ή η συλλογή ούρων 24 ωρών. Ο λόγος ACR < 30 mg / mmol αποκλείει αξιόπιστα την πρωτεϊνουρία κατά την εγκυμοσύνη.

Ο λόγος sFlt-1/ PIGF

Οι γυναίκες με προεκλαμψία θα πρέπει να εισάγονται σε μαιευτικές κλινικές νοσοκομείων τα οποία διαθέτουν μονάδες εντατικής θεραπείας ενηλίκων και νεογνών και να παρακολουθούνται στενά. Στην περιγεννητική υπέρταση ένα εργαστηριακό βοήθημα όταν υπάρχει κλινική υποψία προεκλαμψίας είναι ο λόγος της διαλυτής fms-like τυροσινικής κινάσης (soluble fms-like tyrosine-kinase, sFlt-1) προς τον PIGF. Αν είναι μικρότερος του 38 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον αποκλεισμό της προεκλαμψίας την επόμενη εβδομάδα από τη στιγμή της εξέτασης.

Πρόληψη της προεκλαμψίας

- Οι γυναίκες με υψηλό ή μέτριο κίνδυνο προεκλαμψίας θα πρέπει να λαμβάνουν χαμηλή δόση (100-150 mg) ασπιρίνης καθημερινά από την εβδομάδα 12 έως μία εβδομάδα πριν τον προγραμματισμένο τοκετό.
- Υψηλή δόση συμπληρώματος ασβεστίου (> 1 g / ημέρα) μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού, ιδιαίτερα για γυναίκες με δίαιτα χαμηλού ασβεστίου.
- Ο άμεσος στόχος είναι η μείωση της μέσης ΑΠ κατά 15%-25% με τον τελικό στόχο την επίτευξη ΣΑΠ 140-150 mmHg και ΔΑΠ 90-100 mmHg.
- Η διατηρητική συνεργασία υπερτασιολόγου, καρδιολόγου, αναισθησιολόγου και μαιευτήρα είναι σημαντική στην έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της υπέρτασης στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στην περιγεννητική περίοδο.

Κορτικοστεροειδή για επιτάχυνση της πνευμονικής ωριμότητας του εμβρύου

Η ανασκόπηση της Cochrane database για το θέμα υποστηρίζει τη χρήση μίας δόσης προγεννητικών κορτικοστεροειδών για την επιτάχυνση της ωρίμανσης των πνευμόνων του εμβρύου σε γυναίκες που κινδυνεύουν από πρόωρο τοκετό.

Μεταξύ των βρεφών μητέρων με υπερτασικές διαταραχές που εκτέθηκαν σε προγεννητικά κορτικοστεροειδή, σημειώθηκαν σημαντικές μειώσεις στους θανάτους των νεογνών (RR 0,50, 95% CI 0,29-0,87, 2 μελέτες, 278 βρέφη).

Η προγεννητική θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να εξετάζεται για όλες τις γυναίκες με προεκλαμψία στις < 34 εβδομάδες κύησης και σε γυναίκες με υπέρταση κύησης < 34 εβδομάδες εάν ο τοκετός εξετάζεται εντός των επόμενων 7 ημερών.

Μια δόση διάσωσης κορτικοστεροειδών μπορεί να εξεταστεί για τις γυναίκες στις < 34 εβδομάδες που έχουν υψηλό κίνδυνο πρόωρου τοκετού τις επόμενες 14 ημέρες.

Χρειάζεται προσοχή διότι οι επαναλαμβανόμενες δόσεις μειώνουν το βάρος των βρεφών και την περιφέρεια της κεφαλής.

Τα προγεννητικά κορτικοστεροειδή μπορούν να ληφθούν υπόψη για τις γυναίκες που γεννούν με επιλεκτική καισαρική τομή κατά την κύηση < 38 εβδομάδες για μείωση της αναπνευστικής νοσηρότητας.

Μέχρι τώρα δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της λήψης κορτικοστεροειδών στην αρτηριακή πίεση της μητέρας και οι επίτοκες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατά περίπτωση.

ΜΕΤΑ-ΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η υπέρταση μετά τον τοκετό είναι πιθανώς πιο συχνή από ό,τι πιστεύαμε προηγουμένως, ενώ μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο.

Όλες οι γυναίκες με υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη θα πρέπει να ελέγχουν την ΑΠ και τα ούρα τους στις 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό και η υπέρταση που τελικά θα γίνει χρόνια, επιβεβαιώνεται με 24ωρη περιπατητική καταγραφή. Γυναίκες με επίμονη υπέρταση ή πρωτεϊνουρία 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό θα πρέπει να παραπεμφθούν σε ειδικό.

Η αρτηριακή πίεση αυξάνει προοδευτικά τις πέντε πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό και φτάνει

στην αιχμή της τρεις έως έξι μέρες μετά τον τοκετό. 10% των θανάτων σε μητέρες που οφείλονται σε υπέρταση και διαταραχές της εγκυμοσύνης εμφανίζεται στη μεταγεννητική περίοδο. Επιπλοκές της μεταγεννητικής υπέρτασης είναι το έμφραγμα και η εκλαμψία.

Άλλα αίτια της μεταγεννητικής υπέρτασης

- Κινητοποίηση των υγρών από τον εξωκυττάριο στον ενδοκυττάριο χώρο 6 έως 8 l του συνολικού νερού του οργανισμού και 950 mEq του συνολικού νατρίου του σώματος.
- Αυξημένη απέκκριση νατρίου (νατριούρηση) μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της αύξησης του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP).

Πρώιμα προειδοποιητικά συμπτώματα της μητέρας στην περιγεννητική περίοδο:

- Συστολική αρτηριακή πίεση < 90 ή > 160 mmHg.
- Διαστολική αρτηριακή πίεση > 100 mmHg.
- Καρδιακός ρυθμός < 50 ή > 130 / λεπτό.
- Κορεσμός οξυγόνου στον αέρα δωματίου, σε επίπεδο θάλασσας, < 95%.
- Ολιγουρία (< 35 mL / h για 2 ώρες ή περισσότερο).
- Μητρική διέγερση, σύγχυση ή μη ανταπόκριση (αλλαγή πνευματικής κατάστασης).
- Πονοκέφαλος χωρίς υποχώρηση σε ασθενή με υπέρταση εγκυμοσύνης.
- Δυσκολία στην αναπνοή.

Εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου

Η εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου είναι αναπόσπαστο κομμάτι της εκτίμησης του ασθενούς και συμπεριλαμβάνει καρδιοτοκογράφημα και υπέρηχο για την εκτίμηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και της ποσότητας του αμνιακού υγρού. Το Doppler της μητριαίας αρτηρίας είναι πολύ χρήσιμο και ο παλμικός δείκτης – Pulsatility index (PI) > 95^η θέση στο δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ή αμφοτερόπλευρη εντομή στη μητριαία αρτηρία μπορούν να θέσουν την υποψία για την κλινική διάγνωση της προεκλαμψίας. Παρά τη θετική χρησιμότητα ως δείκτης ελέγχου (screening marker) η αμφοτερόπλευρη εντομή (bilateral notching) δεν είναι ασυνήθιστη σε φυσιολογικές συνθήκες στο πρώτο τρίμηνο εγκυμοσύνης και εμφανίζεται σε 43% των περιπτώσεων, γεγονός το οποίο μειώνει την ειδικότητά του. Παρομοίως η εντομή στη μητριαία αρτηρία στο δεύτερο τρίμηνο έχει παρόμοια

ευαισθησία με αυτή του αυξημένου PI. Βέβαια επίσης υπάρχει μια υποκειμενικότητα στον ορισμό της εντομής που επιπλέον περιορίζει τη χρησιμότητά της ως δείκτη ελέγχου.

Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι το αυξημένο PI μόνο του ή σε συνδυασμό με την εντομή είναι ο πιο σημαντικός δείκτης του Doppler για την εμφάνιση προεκλαμψίας, ενώ οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν την ανωτερότητα του PI στην πρόγνωση της προεκλαμψίας.

Χρόνος και τρόπος τοκετού

Η πρόκληση τοκετού σχετίζεται με καλύτερη έκβαση για τη μητέρα και πρέπει να συστήνεται για γυναίκες με υπέρταση εγκυμοσύνης ή ήπια αρχόμενη προεκλαμψία στις 37 εβδομάδες εκτός εάν απαιτείται καισαρική τομή για μαιευτικές ενδείξεις. Όλες οι γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία θα πρέπει να γεννήσουν αμέσως, είτε κολπικά είτε με καισαρική τομή, ανεξάρτητα από την ηλικία της κύησης. Η νομοθεσία στις περισσότερες χώρες επιτρέπει τον τετραματισμό της εγκυμοσύνης εάν η ζωή της μητέρας βρίσκεται σε άμεση απειλή.

Όρια για την έναρξη της θεραπείας

ΑΠ >140/90 mmHg σε γυναίκες με

- Υπέρταση εγκυμοσύνης με ή χωρίς πρωτεϊνουρία, προϋπάρχουσα υπέρταση με επιρροή θετική υπέρταση εγκυμοσύνης ή υπέρταση με υποκλινική βλάβη οργάνων-στόχων ή συμπτώματα σε οποιαδήποτε στιγμή της εγκυμοσύνης

ΑΠ >150/95 mmHg

- Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις

Επείγουσα αντιμετώπιση της υπέρτασης στην περιγεννητική περίοδο.

Ενδοφλέβια υδραλαζίνη εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως, ιδιαίτερα στη Βόρεια Αμερική, παρά το γεγονός ότι σχετίζεται με πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται κυρίως με την υπόταση στη μητέρα, συμπεριλαμβανομένου μεγαλύτερου κινδύνου για καισαρική τομή, συχνότερη απόφραξη του πλακούντα, συχνότερη μητρική ολιγουρία και ταχυκαρδία του εμβρύου, υποδηλώνοντας την ανάγκη στενής παρακολούθησης της μητρικής ΑΠ και της κατάστασης του εμβρύου κατά τη χρήση της. Στην Ευρώπη η χρήση της δεν συνιστάται.

Η νιφεδιπίνη βραχείας δράσης είναι ακόμα δη-

μοφιλής σε μερικούς μαιευτήρες, αν και έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ανεξέλεγκτη υπόταση, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με θειικό μαγνήσιο. Κυρίως χρησιμοποιείται όταν δεν υπάρχει ενδοφλέβια γραμμή. Η ESH προτείνει τη χρήση 200 mg λαβεταλόλης ή 1,0-1,5 g μεθυλ-ντόπα per os αντί για τη νιφεδιπίνη ταχείας δράσης.

Το νιτροπρωσσικό θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως λύση ύστατης ανάγκης στις πολύ επείγουσες καταστάσεις αν η πίεση δεν μπορεί να ρυθμιστεί με άλλα φάρμακα επειδή η παρατεταμένη θεραπεία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο δηλητηρίασης του εμβρύου από κυανιούχα και αυξημένη ενδοκρανία πίεση στην έγκυο γυναίκα (με πιθανότητα επιδείνωσης του εγκεφαλικού οιδήματος).

Το ACOG κατέληξε στο συμπέρασμα ότι λαβεταλόλη i.v., υδραλαζίνη i.v. (i.m.) και η νιφεδιπίνη άμεσης απελευθέρωσης per os είναι τα τρία πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα σε υπερτασικές καταστάσεις έκτακτης ανάγκης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς καρδιακό monitoring (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Διαφορές στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες

ACOG 2020	Λαβεταλόλη	Υδραλαζίνη	Νιφεδιπίνη ταχείας δράσης
NICE	Λαβεταλόλη	Υδραλαζίνη	Νιφεδιπίνη ταχείας δράσης
ESH	Λαβεταλόλη	Μεθυλ-ντόπα	Νικαρνιδιπίνη ή ουραπιδίλη
ISSHP	Λαβεταλόλη	Υδραλαζίνη	Νιφεδιπίνη ταχείας δράσης

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

ESH: European Society of Hypertension

ISSHP: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy

Η International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) θεωρεί ως αποδεκτά φάρμακα στις ήπιες υπερτάσεις της κύησης την από του στόματος μεθυλ-ντόπα, τη λαβεταλόλη, οξπρονολόλη, νιφεδιπίνη και ως φάρμακα 2^{ης} ή 3^{ης} γραμμής προτείνει την υδραλαζίνη και πραζοσίνη.

Θειικό μαγνήσιο

Συνιστάται ενδοφλέβιο θειικό μαγνήσιο για την πρόληψη της εκλαμψίας και για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων. Δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αποκλειστές διαύλων ασβεστίου λόγω του κινδύνου για υπόταση λόγω πιθανής συνέργειας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής μελέτες οι οποίες έχουν σχεδιαστεί για τη θεραπεία της υπέρτασης την περιγεννητική περίοδο. Η αντιυπερτασική θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια του τοκετού και για διατήρηση ΣΑΠ <160 mmHg και ΔΑΠ <110 mmHg. Όπως είναι γνωστό, για την αντιυπερτασική θεραπεία δεν βοηθάει στην πρόληψη της προεκλαμψίας αλλά στην πρόληψη της εμφάνισης σοβαρής υπέρτασης εγκυμοσύνης. Οι διαφορές στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες είναι κάτι με το οποίο θα έρθει αντιμέτωπος ο κλινικός γιατρός στην απόφασή του για τη θεραπεία της ασθενούς. Η μεταγεννητική υπέρταση είναι πιο συχνή από ό,τι πιστεύαμε παλαιότερα και μπορεί να έχει επιβλαβή αποτελέσματα στη μητέρα. Η διατημηματική συνεργασία πολλών ειδικοτήτων είναι σημαντική για την καλή έκβαση και τη συνολική αντιμετώπιση της εγκύου. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για την περιγεννητική υπέρταση ώστε να έχουμε επαρκείς πληροφορίες για την αντιμετώπισή της.

SUMMARY

Pikilidou M, Zebekakis P

Perinatal hypertension

Arterial Hypertension 2020; 29: 170-175.

Perinatal hypertension refers to hypertension that affects the last month of pregnancy up to the 28th day after delivery. Hypertensive complications are the most common complications in the perinatal period and are associated with a significant increase in morbidity and mortality. Hypertension in the perinatal period may be the result of a continuation of a pre-existing hypertension or gestational hypertension, or de novo preeclampsia, or it may be due to certain medications used to relieve pain or to suppress postpartum hemorrhage. There are significant differences between European guidelines and other international guidelines regarding treatment of hypertension in the perinatal period. Labetalol and methyl dopa are the drugs mainly recommended by the European Society of Hypertension in the recent 2020 guidelines for perinatal hypertension. The International Society for the Study of Hypertension has introduced a broader definition of preeclampsia, which includes fetal-placental dysfunction, reduced fetal growth and uterine artery abnormalities in the doppler. The European guidelines recommend screening and prevention of first trimester preeclampsia in all women. Induction of labor

is associated with improved outcomes and should be recommended to all women with gestational hypertension or mild preeclampsia at 37 weeks. The following review highlights important points of the new guidelines and the differences of scientific societies regarding perinatal hypertension.

Key-words: perinatal hypertension, gestational hypertension, preeclampsia

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cifková R, Johnson MR, Kahan T, Brguljan J, Williams B, Coca A, et al. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Hear J – Cardiovasc Pharmacother* [Internet]. 2020 Jan 13 [cited 2020 Oct 15]; Available from: <https://academic.oup.com/ehjcvp/advance-article/doi/10.1093/ehjcvp/pvz082/5678784>
2. Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 376(9741): 631-44.
3. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy [Internet]. Vol. 39, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2018 [cited 2020 Oct 12]. p. 3165-241. Available from: www.escardio.org/guidelines
4. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2020 Oct 5]; 145(S1): 1-33. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.12802>
5. Chappell LC, Shennan AH. Assessment of proteinuria in pregnancy [Internet]. Vol. 336, *BMJ*. BMJ Publishing Group; 2008 [cited 2020 Oct 5]. p. 968-9. Available from: [/pmc/articles/PMC2364809/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16222222/)
6. Zeisler H, Lurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1: PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jan 7 [cited 2020 Sep 28]; 374(1): 13-22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoA1414838>
7. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah N, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems [Internet]. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30277579/>
8. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth [Internet]. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017 [cited 2020 Oct 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28321847/>
9. Benschop L, Duvekot JJ, Versmissen J, Van Broekhoven V, Steegers EAP, Roeters Van Lennep JE. Blood pres-

- sure profile 1 year after severe preeclampsia. Hypertension [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 15]; 71(3): 491-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29437895/>
10. ElFarra J, Bean C, Martin JN. Management of Hypertensive Crisis for the Obstetrician/Gynecologist [Internet]. Vol. 43, Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2016 [cited 2020 Oct 1]. p. 623-37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816151/>
 11. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the s-Flt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of preeclampsia in singleton pregnancy: Implications for clinical practice [Internet]. Vol. 45, Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. John Wiley and Sons Ltd; 2015 [cited 2020 Sep 28]. p. 241-6. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.14799>
 12. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. 2009 May [cited 2020 Oct 28]; 33(5): 524-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19382287/>
 13. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2019; 53(1): 7-22.
 14. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy [Internet]. Vol. 4, Pregnancy Hypertension. Elsevier B.V.; 2014 [cited 2020 Oct 18]. p. 105-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26104418/>
 15. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2009 Sep 25 [cited 2020 Sep 28]; 374(9694): 979-88. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673609607364/fulltext>
 16. Hypertension G. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. Obstet Gynecol 2020; 135(6): 1492-5.
 17. NICE. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NG133). NICE Guidel. 2020;(June 2019):55.
 18. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Vol. 13, Pregnancy Hypertension. Elsevier B.V.; 2018. p. 291-310.
 19. Duley L. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: A randomised placebo-controlled trial. Lancet [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2020 Oct 18]; 359(9321): 1877-90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12057549/>



Ο ρόλος των ζωικών μοντέλων ως εργαλείων μελέτης της παθογένεσης και θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης

Φ.-Π. Τατάκης¹
Δ. Κωνσταντινίδης¹
Θ. Μακρής²
Δ. Τούσουλης¹
Κ. Τσιούφης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα ζωικά μοντέλα της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) αποτελούν χρήσιμα εργαλεία στην κατανόηση της υποκείμενης παθογένεσης, της πρόληψης, της θεραπείας, καθώς και των συν-νοσηροτήτων της ΑΥ. Η δημιουργία μοντέλων πρωτοπαθούς ΑΥ καθίσταται ένα ιδιαίτερα απαιτητικό ερευνητικό εγχείρημα, λόγω της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας της νόσου στον άνθρωπο. Η επιλογή κάθε ερευνητικού πειραματικού μοντέλου βασίζεται πρωτίστως στις ιδιότητες του μοντέλου αυτού, όπως επίσης και στα συγκριτικά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματά του, καθώς δεν διαθέτουμε —μέχρι στιγμής τουλάχιστον— το ιδανικό ζωικό μοντέλο. Μια σειρά μελετών σε ζωικά μοντέλα ΑΥ έχει επιτυχώς αξιολογήσει σημαντικές ερευνητικές υποθέσεις, ενώ ακόμη έχει οδηγήσει στον σχεδιασμό και υλοποίηση κλινικών μελετών, οδηγώντας κατά αυτό τον τρόπο σε σημαντική βελτίωση της κλινικής διαχείρισης και αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών αγωγών της ΑΥ.

 **Λέξεις-κλειδιά:** αρτηριακή υπέρταση, ζωικά μοντέλα, παθογένεση, θεραπευτικές αγωγές, κλινικές μελέτες

ΜΙΚΡΑ ΕΝΑΝΤΙ ΜΕΓΑΛΩΝ ΖΩΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΑΥ

Τα μικρά ζώα χρησιμοποιούνται συχνά στη μελέτη της ΑΥ στοχεύοντας κομβικούς παράγοντες στην παθογένεση της ανθρώπινης ΑΥ, όπως την ευαισθησία στο άλας, την ενεργοποίηση του άξονα της ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), καθώς και γενετικούς παράγοντες.

Ένα συγκριτικό πλεονέκτημα των αρουραίων αποτελεί η ύπαρξη πολυάριθμων γενετικών στελεχών με υπερτασικούς φαινοτύπους αυθόρμητους ή επαγόμενους από κατάλληλες περιβαλλοντικές συνθήκες. Επιπρόσθετα, οι αρουραίοι είναι εύκολοι

στους χειρισμούς και οικονομικά αποδοτικοί στη συντήρηση, στην ανάπτυξη και στην αναπαραγωγή τους, όμως συγχρόνως θεωρούνται αρκετά μεγάλοι για αναλυτικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της δυναμικής καρδιαγγειακής παρακολούθησης και της δειγματοληψίας αίματος και ιστών. Έτσι, λόγω επίδειξης φαινοτυπικών χαρακτηριστικών που ομοιάζουν με τα χαρακτηριστικά της ανθρώπινης ΑΥ, οι αρουραίοι χρησιμοποιούνται ευρέως ερευνητικά, προκειμένου να εξεταστεί το γενετικό υπόβαθρο και οι μηχανιστικές βάσεις της ΑΥ. Σημειώνεται πάντως πως κατά τα τελευταία χρόνια, αρκετές από τις τεχνικές έχουν προσαρμοστεί και στα

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο». ²Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ»

✉ **Αλληλογραφία:** Φώτιος-Παναγιώτης Τατάκης, Δημητρίου Γάννου 2, ΤΚ 19200, Ελευσίνα, Ελλάδα • Τηλ.: 6983128624 • Email: fotis-tatakis@yahoo.gr

ποντίκια, τα οποία έχουν χαμηλότερα πειραματικά κόστη και χαμηλά έξοδα συντήρησης σε σχέση με τους αρουραίους.

Από την άλλη πλευρά, τα σημαντικά πλεονεκτήματα των μεγάλων ζώων, όπως των χοίρων και των ανθρωποειδών, αποτελούν οι ανατομικές, φυσιολογικές και αιμοδυναμικές ομοιότητες τους με τον άνθρωπο σε συνδυασμό πάντοτε με την αναπτυξιακή παθοφυσιολογία της ΑΥ, η οποία προσομοιάζει αυτή των ανθρώπων. Επιπλέον, τα μεγάλα ζώα προσφέρονται για μελέτες των αιμοδυναμικών επιπτώσεων της αύξησης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) μακροπρόθεσμα, με το επιπρόσθετο πλεονέκτημα της επαναλαμβανόμενης δειγματοληψίας πλάσματος και ιστών, προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί η λειτουργική και δομική βλάβη των οργάνων-στόχων *in vivo* και *ex vivo*. Σημαντικό μειονέκτημα ωστόσο αποτελεί η περιορισμένη διαθεσιμότητα γενετικώς τροποποιημένων μεγάλων ζώων στην ΑΥ. Τέλος, τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα μεγάλα ζώα στην ΑΥ θεωρούνται ο κύκνος, το πρόβατο, τα ανθρωποειδή και σπανίως οι σκύλοι.

ΜΕΣΑ ΕΠΑΓΩΓΗΣ ΑΥ ΣΕ ΖΩΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

Τα μέσα επαγωγής της ΑΥ απαιτούν φαρμακολογικούς ή χειρουργικούς χειρισμούς. Οι **φαρμακολογικές παρεμβάσεις** που αφορούν στη χρήση μακροπρόθεσμων εγχύσεων αγγειοτενσίνης II, γλυκοκορτικοειδών ή DOCA (με ή χωρίς παράλληλη διαίτα υψηλή σε άλας) σε χοίρους και σκύλους¹⁻⁴ είναι οι πιο σπάνια χρησιμοποιούμενες τεχνικές, σε σχέση με την εφαρμογή αυτών σε μικρά ζώα, λόγω του υψηλού κόστους τιτλοποίησης των φαρμάκων.

Από την άλλη πλευρά, η **χειρουργική επαγωγή της ΑΥ** είναι απλή, ευρέως χρησιμοποιούμενη και καλώς ανεκτή, με χαμηλή μάλιστα θνητότητα. Τέτοιοι χειρουργικοί χειρισμοί περιλαμβάνουν τη συμπίεση της αορτής με εξωτερική περιίδεση⁵, την τοποθέτηση ενδαγγειακών συσκευών στις νεφρικές αρτηρίες¹⁰ ή εμφυτεύσιμων προσαρμόσιμων occluders στην υπερνεφρική χώρα της αορτής⁶⁻⁷ ή στις νεφρικές αρτηρίες^{8,9}. Αυτές οι μέθοδοι μας παρέχουν αξιόπιστα μοντέλα νεφραγγειακής υπέρτασης, ενώ η χρήση των occluders, που περιορίζουν την αιματική ροή, επιτρέπουν την ανίχνευση του βαθμού αύξησης της ΑΠ και του ουδού, πάνω από τον οποίο πυροδοτούνται οι βλάβες τελικών οργάνων-στόχων.

Οι ενδαγγειακές συσκευές μάλιστα που οδηγούν σε προοδευτική στένωση του αυλού του αγγείου, αντικατοπτρίζουν τον ρόλο των αθηρωματικών πλακών στη στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Τέλος, πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν ολοένα και συχνότερα τη χρήση του αφρικανικού πράσινου πιθήκου ως μοντέλου αυθόρμητης ΑΥ¹¹. Η ΑΥ σε αυτό το μοντέλο δεν απαιτεί εξωτερικούς χειρισμούς, επιτείνεται με τη γήρανση και σχετίζεται με την ανάπτυξη και εγκατάσταση των βλαβών των τελικών οργάνων-στόχων.

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΑΥ

Πέραν της δυνατότητας επαγωγής της ΑΥ, υπάρχουν και τα γενετικά μοντέλα των αρουραίων¹²⁻¹⁴ (Πίν. 1), καθώς και τα μοντέλα αυθόρμητης ΑΥ των **μεγάλων ζώων**. Το πιο ευρέως μελετημένο μοντέλο αρουραίων είναι το spontaneously hypertensive rats [SHRs]. Η πλειοψηφία των γενετικά υπερτασικών αρουραίων προέρχεται πάντως από τη δεξαμενή των Wistar ή Sprague-Dawley (SD) με επιλογή για χαρακτηριστικά, που συσχετίζονται ισχυρά με την ΑΥ.

Ιδιοπαθής ή πρωτοπαθής ΑΥ έχει περιγραφεί σε μια ποικιλία μεγάλων ζωικών ειδών, όπως στα κοτόπουλα, τις γαλοπούλες, τα κουνέλια, τους κύκνους, τους σκύλους και άλλα ανθρωποειδή²⁶⁻²⁸. Ακόμη, οι σκύλοι²⁹ και οι χοίροι²⁸ ως μοντέλα εμφανίζουν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH), μία από τις σημαντικότερες επιπλοκές δηλαδή της ΑΥ, η οποία συνιστά δείκτη καρδιαγγειακής θνησιμότητας και θνητότητας. Οι υποκατηγορίες των Guizhou μικρών χοίρων (minipigs) και των Sichuan χοίρων πάντως παρουσιάζουν νεφρική νόσο με ήπια ίνωση των νεφρών, η οποία μπορεί εν μέρει να είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη ΑΥ. Σε αυτό το μοντέλο συστηματικής ΑΥ, η αμφοτερόπλευρη απονεύρωση των νεφρών αποδείχθηκε πως ομαλοποιεί την ΑΠ²⁸. Τέλος, το μοντέλο των κύκνων με τη σειρά του καταδεικνύει πως η αυθόρμητη ΑΥ είναι αποτέλεσμα νευρογενών μηχανισμών, μέσω κυρίως αυξημένης εκφόρτισης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

ΜΟΝΤΕΛΑ ΝΕΦΡΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΑΥ

Τα θεμελιώδη πειράματα των Goldblatt et al⁸ και αργότερα του Page³⁰ το 1930 έθεσαν τις βάσεις για την ανάπτυξη των χειρουργικά επαγόμενων μοντέλων ΑΥ και άνοιξαν έτσι ένα νέο κεφάλαιο στην έρευνα της ΑΥ. Τα πειράματα αυτά έθεσαν τον νε-

Πίνακας 1. Ζωικά μοντέλα αρουραίων και βασικά τους χαρακτηριστικά

Ζωικά μοντέλα αρουραίων	Χαρακτηριστικά μοντέλων
SHR	<ul style="list-style-type: none"> • Διασταύρωση αρσενικού του Wistar, το οποίο παρουσιάζει αυθόρμητα αυξημένη ΑΠ με ένα θηλυκό, με ελαφρώς αυξημένη ΑΠ¹⁴ • Τα μοντέλα αυτά είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα ως μοντέλα πρωτοπαθούς ή ιδιοπαθούς ΑΥ • Ο υπο-πληθυσμός των stroke-prone SHR έχει αποδειχθεί ιδιαίτερος ωφέλιμος στις μελέτες των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, της αγγειακής λειτουργίας, της ρύθμισης του αυτονόμου νευρικού συστήματος, της νεφρικής λειτουργίας, των θεραπευτικών παρεμβάσεων και, τέλος, της γενετικής βάσης της πρωτοπαθούς ΑΥ^{15,16}
DSS	<ul style="list-style-type: none"> • Αναπτύχθηκαν από τον Lewis Dahl, ο οποίος παρατήρησε τα οφέλη της χαμηλής σε άλας δίαιτας περί το 1950, μελετώντας ακολούθως την επίδραση διαφορετικών διατροφών σε άλας, στην ΑΠ σε SD αρουραίους¹⁷ • Η επιλεκτική αναπαραγωγή των αρουραίων με δίαιτα υψηλή σε άλας που ανέπτυξαν ΑΥ, οδήγησε στη δημιουργία των DSS, τα οποία συχνά χρησιμοποιούνται στη μελέτη των νεφρών, των αγγείων και σε μελέτες γενετικής στην ΑΥ¹⁷ • Η επιλεκτική αναπαραγωγή αρουραίων ανθεκτικών στην αλατο-ευαίσθητη ΑΥ οδήγησε στη δημιουργία των Dahl αλατο-ανθεκτικών αρουραίων
FHH	<ul style="list-style-type: none"> • Προέρχονται από τον αρουραίο fawn-hooded, ο οποίος χαρακτηρίζεται για την αιμορραγική του διαταραχή¹⁸ • Οι αρουραίοι αυτοί έχουν υψηλή μέση ΑΠ, σε σύγκριση με τους Wistar • Η χρήση τους αφορά στη μελέτη της γενετικής της ΑΥ και της χρόνιας νεφρικής νόσου
Milan	<ul style="list-style-type: none"> • Προέρχονται από τους Wistar, οι οποίοι εμφάνιζαν αυξημένη ΑΠ και χρησιμοποιούνται στη μελέτη της πρωτοπαθούς ΑΥ^{19,20} • Οι νορμοτασικοί αρουραίοι Milan χρησιμοποιούνται στη μελέτη των γενετικών μηχανισμών της διαταραγμένης μυογενούς απόκρισης, καθώς επίσης και στην επιρροή ανάπτυξης πρωτεΐνουρίας και νεφρικής βλάβης²¹
Lyon	<ul style="list-style-type: none"> • Απόγονοι των SD αρουραίων με βάση την υψηλή, φυσιολογική και χαμηλή ΑΠ^{22,23} • Παρουσιάζουν διαφορά στην ΑΠ ήδη από τις 5 εβδομάδες και χρησιμοποιούνται στη μελέτη μεταβολικών, νεφρικών, καρδιακών, γενετικών ερευνών και μελετών του αυτονόμου νευρικού συστήματος
Sabra	<ul style="list-style-type: none"> • Διασταύρωση με επιλογή για την υψηλή ΑΠ μετά από μονόπλευρη νεφρεκτομή, θεραπεία με DOCA και δίαιτα εμπλουτισμένη σε άλας²⁴ • Ένας δεύτερος γύρος αναπαραγωγής έδωσε γέννηση στη δημιουργία αλατο-ευαίσθητων και αλατο-ανθεκτικών στη θεραπεία με DOCA-άλας αγωγών²⁵ • Το είδος αυτό χρησιμοποιείται στις μελέτες γενετικής, με εξέταση των περιβαλλοντικών επιδράσεων στην ΑΠ

SHRs: spontaneously hypertensive rats, DSS: Dahl salt-sensitive rats, FHH: fawn-hooded hypertensive

φρό και τις νεφρικές αρτηρίες εντός του σύνθετου «χάρτη» της παθοφυσιολογίας της ΑΥ και ανέδειξαν τη στενή συσχέτιση μεταξύ του νεφρού και της ρύθμισης της ΑΠ, παρέχοντας έτσι ώθηση στην ανάπτυξη ποικίλων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Πιο συγκεκριμένα, τα πειράματα του Goldblatt et al στα ζωικά μοντέλα one-clip two-kidney (2K1C) και one-clip one-kidney (1K1C) συνέβαλαν σημαντικά στη βαθύτερη γνώση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στο μοντέλο 2K1C, η στένωση της μιας νεφρικής αρτηρίας μείωσε τη νεφρική άρδευση, ενώ

ο άλλος νεφρός παρέμεινε ανέπαφος. Στο 1K1C μοντέλο, ο ένας νεφρός αφαιρέθηκε και ο άλλος νεφρός υπέστη στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Σε αμφότερα τα δυο αυτά μοντέλα λοιπόν, η πρόωμη φάση της ΑΥ χαρακτηριζόταν από την απότομη, ταχεία αύξηση της ρενίνης ως απάντηση στη χαμηλή πίεση άρδευσης του νεφρού και στην επακόλουθη αύξηση των επιπέδων AngII. Ωστόσο, οι μηχανισμοί στη χρόνια φάση της ΑΥ διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δυο μοντέλων. Στο μοντέλο 2K1C δηλαδή, η ΑΥ διατηρούνταν λόγω του συνεχώς ενεργοποι-

ημένου συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, καθώς μέσω του φαινόμενου «πίεσης-νατριούρησης» ο αντίπλευρος-φυσιολογικός νεφρός παρεμπόδιζε την ανάπτυξη υπερογκαιμίας. Αντιθέτως, η κατακράτηση όγκου στο μοντέλο με τον έναν παθολογικό νεφρό (1K1C) κατέστειλε την έκκριση ρενίνης μέσω αρνητικής ανατροφοδότησης, αποτελώντας έτσι ένα μοντέλο υπο-ρενιναιμικής, ογκοεξαρτώμενης ΑΥ.

Οι χειρουργικές τεχνικές επαγωγής της υπέρτασης στοχεύουν στην ελάττωση της αιματικής ροής προς την υπερνεφρική χώρα της αορτής ή τις νεφρικές αρτηρίες, με ή χωρίς συνοδό απομάκρυνση νεφρικής μάζας. Ακόμη, η επαγόμενη συμπίεση του νεφρικού παρεγχύματος, η υφολική νεφρεκτομή και η απονεύρωση των τασεοϋποδοχέων των καρωτιδικών κόλπων, αποτελούν τεχνικές οι οποίες μπορούν να εφαρμοστούν σε αμφότερα τα μικρά και μεγάλα ζωικά μοντέλα, υπογραμμίζοντας έτσι τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της ΑΥ.

Ένα κοινό παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό που προέκυψε άλλωστε μέσω των μοντέλων νεφραγωγικής ΑΥ είναι η μείωση στην ιστική άρδευση των νεφρών, επιφέροντας ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συστήματος RAAS και οδηγώντας έτσι σε αγγειοσύσπαση και σε κατακράτηση άλατος και ύδατος. Η συστηματική ΑΥ επάγει την προοδευτική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την επίταση της τοιχωματικής πίεσης, τη βλάβη των οργάνων-στόχων, ενώ η μακροπρόθεσμη μείωση της αιματικής ροής προς τους νεφρούς οδηγεί στην ιστική ισχαιμία και στην απελευθέρωση των παραγόντων HIF (hypoxia-inducible factors), στο οξειδωτικό stress και στην ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής. Όλα τα ανωτέρω επάγουν τη μικροαγγειακή αναδιαμόρφωση (remodeling), την ίνωση και την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, επιτελώντας έτσι τη

διατήρηση της ΑΥ και τη βλάβη των τελικών οργάνων-στόχων.

Η ικανότητα επαγωγής νεφραγωγικής ΑΥ σε γενετικά τροποποιημένα τρωκτικά προσφέρει μοναδικές δυνατότητες ανίχνευσης των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών και κατανόησης των επιπτώσεων της ΑΥ. Τέλος, τα μικρά και μεγάλα ζωικά μοντέλα νεφραγωγικής ΑΥ επιτρέπουν τη μελέτη της επίδρασης των συν-νοσηροτήτων στη βλάβη των οργάνων-στόχων, μιμούμενα τον πληθυσμό των ηλικιωμένων ασθενών με ΑΥ και συνυπάρχοντες καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου³⁰⁻³².

ΑΥ ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗ-II

Το σύστημα RAAS είναι ενεργοποιημένο στην ανθρώπινη πρωτοπαθή ΑΥ και μάλιστα ο βαθμός αύξησης της ΑΠ που επιτυγχάνεται με τις συνήθεις δόσεις αγγειοτενσίνης II στα ποντίκια είναι αντίστοιχος αυτών που συναντάμε στην αρρυθμιστη σταδίου 2 ΑΥ. Μετά το πέρας 4 εβδομάδων από την έναρξη της συνεχούς έγχυσης στα τρωκτικά, οι βλάβες των τελικών οργάνων-στόχων είναι όμοιες με αυτές των ανθρώπων, συμπεριλαμβάνουν δηλαδή την υπερτροφία της καρδιάς, την αναδιαμόρφωση των αγγείων και τη χρόνια νεφρική νόσο³³⁻³⁶. Ωστόσο, λόγω του ότι η νεφρική αγγειοσύσπαση από την AngII μπορεί να επάγει την ισχαιμία, κυρίως σε αυξημένες δόσεις, το μοντέλο αυτό κυρίως αφορά τη νεφρική βλάβη σε έδαφος χρόνιας νεφρικής ισχαιμίας στην ανθρώπινη ΑΥ³⁶.

Τα άμεσα αποτελέσματα στα επίπεδα της ΑΠ μπορούν να εκτιμηθούν σε δευτερόλεπτα έως λεπτά⁴⁰, ενώ σε μακροχρόνια χορήγηση > 500 ng*kg⁻¹*min⁻¹ AngII, οι αυξήσεις στην ΑΠ εμφανίζονται μέσα στις

Πίνακας 2. Στελέχη ζωικών μοντέλων ποντικών και τα χαρακτηριστικά τους

Στελέχη ποντικών	Χαρακτηριστικά μοντέλων
C57LB/6	<ul style="list-style-type: none"> Περισσότερο ανθεκτικά στη νεφρική βλάβη και δεν θεωρούνται αλατοευαίσθητα, καθιστώντας το μοντέλο αυτό κατά αυτόν τον τρόπο, ιδανικό μοντέλο διερεύνησης της RAAS-εξαρτώμενης ΑΥ^{37,38}
129SVE	<ul style="list-style-type: none"> Είναι αλατοευαίσθητα, ευαίσθητα στη νεφρική βλάβη και παρουσιάζουν πιο υψηλές και απότομες αυξήσεις στην ΑΠ σε όμοιες δόσεις Ang II, σε σύγκριση με τα ποντίκια C57BL/6⁴³
FVB	<ul style="list-style-type: none"> Αναπτύσσουν αξιοσημείωτη βλάβη στους νεφρούς, ιδιαιτέρως όταν συνδυάζεται η έγχυση της αγγειοτενσίνης II με μονόπλευρη νεφρεκτομή³⁹

πρώτες 24 ώρες³³. Η αναδιαμόρφωση των αγγείων είναι ορατή εντός 2 εβδομάδων³⁴ και η υπερτροφία της καρδιάς δύναται να διαγνωστεί εντός 2-4 εβδομάδων^{33,41}. Τέλος, η νεφρική βλάβη μπορεί να αναπαραχθεί σε 4 εβδομάδες σε ευαίσθητα στελέχη^{35,42}, αλλά είναι πιο κυρίαρχη μετά τις 8 εβδομάδες³⁹. Η μονόπλευρη νεφρεκτομή, η δίαιτα υψηλή σε άλας καθώς και η εκτεταμένη περίοδος έγχυσης (περίπου διαρκείας 8 εβδομάδων), μπορούν να επισπεύσουν σημαντικά την εγκατάσταση της νεφρικής βλάβης.^{39,44}

ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΥ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΟ ΣΤΑ ΑΛΑΤΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

Η χορήγηση αλατοκορτικοειδών από κοινού με μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε άλας, είναι ικανή να επάγει την ΑΥ σε μικρά και μεγάλα ζώα. Στα ζώα λοιπόν, η υψηλή πρόσληψη άλατος και η χορήγηση δεοξυκορτιοστερόνης (DOCA) είναι η πιο ευρέως διαδεδομένη προσέγγιση της επαγόμενης μέσω των αλατοκορτικοειδών-άλατος ΑΥ. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει πως τα αποτελέσματα των αλατοκορτικοειδών όπως η DOCA είναι σημαντικά ενισχυμένα σε ζώα ευαίσθητοποιημένα στις δράσεις της DOCA από μία υψηλή πρόσληψη άλατος (τυπικά 0,6%-1% NaCl στο πόσιμο νερό) και μιας συνοδής μονόπλευρης νεφρεκτομής⁴⁴. Παρ' όλο που το ανωτέρω μοντέλο εφαρμόζεται σε αρουραίους, έχει επιτυχώς εφαρμοστεί και σε ποντίκια, σκύλους, πρόβατα και χοίρους. Το μοντέλο αυτό χαρακτηρίζεται από χαμηλή δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (και χαμηλά επίπεδα AngII), οπότε και προσομοιάζει έτσι μια κοινή μορφή ανθρώπινης πρωτοπαθούς ΑΥ, αυτή της υπορενιναιμικής ΑΥ.

Το μοντέλο DOCA-άλατος εμφανίζει ογκοεξαρτώμενες αγγειακές και νευρογενείς επιδράσεις. Ακόμη, τα ζώα υπό αγωγή με DOCA-άλας παρουσιάζουν υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, οδηγώντας σε αύξηση της αγγειοσπαστικής των αρτηριολίων και του φλεβικού σκέλους της κυκλοφορίας. Η DOCA έχει διαπιστωθεί επιπλέον πως ευαίσθητοποιεί τον εγκέφαλο στο άλας και στην ωσμωτικότητα, οπότε και η αυξημένη ωσμωτικότητα που προκαλείται αποτελεί ρυθμιστή της δραστηριότητας του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁴⁵. Τέλος, παρ' όλο που η ΑΥ από τη DOCA-άλας χαρακτηρίζεται από μειωμένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος, τα επίπεδα αγγειοτενσίνης II στον εγκέφαλο μπορεί να αυξηθούν, υποδηλώνοντας την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συ-

στήματος και την κατακράτηση νατρίου-ύδατος μέσω της δράσης των AT1 υποδοχέων στον εγκέφαλο⁴⁶. Σημειώνεται πάντως πως οι Guzik et al κατέδειξαν έναν ιδιαίτερο ρόλο των T λεμφοκυττάρων στο μοντέλο της DOCA-άλατος ΑΥ, που οδηγεί σε αύξηση της ΑΠ και στην παραγωγή υπεροξειδίου, καθιστώντας σαφές πως τα T λεμφοκύτταρα κατέχουν σημαντικό ρόλο στο μοντέλο αυτό³⁴.

ΜΟΝΤΕΛΟ ΝΕΦΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΥ

Ο επιπολασμός της υπέρτασης μεταξύ ασθενών με νεφρική νόσο υπογραμμίζει τη συσχέτιση των μοντέλων νεφρογενούς ΑΥ με την ανθρώπινη ΑΥ, καθώς > 90% των ασθενών με τελικού σταδίου νεφρική νόσο σχετίζεται με την ΑΥ. Μοντέλα με εναπομείναντες λειτουργούντες νεφρώνες αναπτύχθηκαν σε αρουραίους, προκειμένου να διερευνηθούν τα προσαρμοστικά αποτελέσματα της μείωσης της νεφρικής μάζας στους εναπομείναντες νεφρώνες⁴⁷. Η χρήση των μοντέλων αυτών λοιπόν αναδεικνύει τα αποτελέσματα της πειραματικής υπερδιήθησης και το όφελος της μείωσης της ενδοπειραματικής πίεσης μέσω αναστολής του συστήματος RAAS. Αναγωγές από αυτά τα μοντέλα σε αρουραίους καθιερώνουν τη χρήση των αναστολέων του RAAS σε ασθενείς με νεφρική νόσο και ΑΥ. Η πρόκληση εμφράκτου στα 2/3 του ενός νεφρού ενός αρουραίου οδηγεί σε ΑΥ, ενώ η 2/3 νεφρεκτομή με την ολική αντίπλευρη νεφρεκτομή, το σύγχρονο δηλαδή μοντέλο της υφολικής νεφρεκτομής, προάγει την ΑΥ και τη νεφροσκληρυνση. Έτσι, ΑΥ διαπιστώθηκε πως αναπτύσσεται στους εναπομείναντες νεφρώνες αρουραίων.

Εν αντιθέσει, η υφολική νεφρεκτομή σε ποντίκια επάγει την ΑΥ στα αλατοευαίσθητα στελέχη 129SVE και όχι στα C57BL/6 ποντίκια, τα οποία χαρακτηρίζονται και ως μη αλατοευαίσθητα^{49,51,52}. Στο μέλλον διαφαίνεται λοιπόν πως η υφολική νεφρεκτομή θα παραμείνει ένα χρήσιμο εργαλείο της ΑΥ, που απαντά σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο. Η αλατοευαίσθησία στους εναπομείναντες νεφρώνες των αρουραίων ή των 129SVE ποντικίων ενισχύει τη συσχέτισή τους και τον ισχυρό παραλληλισμό τους με ανθρώπινους υπο-πληθυσμούς — όπως εκείνον της μαύρης φυλής — οι οποίοι και θεωρούνται per se ευαίσθητοι στο άλας.

Μεταβολές στη μορφολογία του καρδιακού μυός και στη λειτουργία αυτού, όπως η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (LVH) και η διαστολική δυσλειτουργία,

τουργία που συναντάμε στην υφολική νεφροκτομή, συνιστούν μοντέλα ανάπτυξης και μελέτης του καρδιονεφρικού συνδρόμου^{48,50}. Από την άλλη πλευρά, η νεφροσκλήρυνση που απαντά, ιδίως στους αρουραίους, μιμείται την εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, η οποία εγκαθίσταται μάλιστα αρκετά χρόνια μετά ως επί εδάφους μη ελεγχόμενης ΑΥ.

ΜΟΝΤΕΛΑ ΑΥ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ

Η συμβολή των ζωικών μοντέλων στον ρόλο του μονοξειδίου του αζώτου (NO) είναι καθοριστικής σημασίας. Οι ερευνητές ξεκίνησαν να διερευνούν την πιθανότητα η αναστολή της συνθάσης του NO να προκαλεί ΑΥ σε μοντέλα ζώων. Το 1990 οι Gardiner et al⁵³ απέδειξαν πως η βραχεία θεραπεία των Brattleboro αρουραίων με L-NMMA (N^G-monomethyl-L-Arginine), ο οποίος είναι αναστολέας της συνθάσης του NO, προκαλεί αύξηση της ΑΠ. Οι Ribeiro et al⁵⁴ στις μελέτες τους κατέδειξαν πως η μακροχρόνια αγωγή των Wistar αρουραίων με τον αναστολέα L-NAME (N^o-nitro-L-arginine) επέφερε επίσης αυξήσεις της συστολικής ΑΠ κατά > 60 mmHg. L-NAME-θεραπευόμενοι αρουραίοι παρουσίασαν ακόμη αγγειοσύσπαση των νεφρών και ιστική υποάρδευση⁵⁴⁻⁵⁵. Μάλιστα καθώς η νόσος εξελίσσεται, χαρακτηρίζεται από νεφρική δυσλειτουργία, υπερτασική μικροαγγειοπάθεια των νεφρών, ίνωση της καρδιάς, των αγγείων και των νεφρών και εμφανίζονται χαρακτηριστικά κακοήθους ΑΥ. Αυτές οι μελέτες πρότειναν έτσι ένα νέο μοντέλο ΑΥ, επαγόμενο από τη μακροχρόνια αναστολή του NO και δόθηκε η δυνατότητα στην κοινότητα της ΑΥ να διαθέτει ένα μοντέλο σοβαρής / κακοήθους ΑΥ με ενδείξεις βλάβης οργάνων-στόχων.

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί της επαγόμενης από την L-NAME ΑΥ φαίνεται πως συμπεριλαμβάνουν διαδικασίες και μονοπάτια εκτός της αμγούς αναστολής του προερχόμενου από το ενδοθήλιο NO, καθώς η έγχυση L-Αργινίνης δεν αντιστρέφει τελείως την ανάπτυξη της ΑΥ. Πιθανότατα, η αναστολή του NO να επιφέρει επιδράσεις στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς της ΑΠ μακροπρόθεσμα, πέραν δηλαδή των άμεσων επιδράσεων στην αγγειοδιαστολή και στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου. Πιο συγκεκριμένα, η εμμένουσα αναστολή της βιοσύνθεσης του NO με το L-NAME σχετίζεται με την αγγειοσύσπαση, την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος

RAAS, το οξειδωτικό stress, τη νεφρική βλάβη και τις δομικές μεταβολές του αγγειακού τοιχώματος. Μάλιστα, ακόμη και οι αναστολές του RAAS αποτυγχάνουν να μετριάσουν τις επιδράσεις του L-NAME, οπότε και διαφαίνεται πως περαιτέρω υποκείμενοι μηχανισμοί, όπως της ET-1, εμπλέκονται στην πρόκληση της ΑΥ⁵⁵.

ΜΟΝΤΕΛΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ-ΣΤΟΧΩΝ

Τα μοντέλα αυτά κατέχουν επίσης περίοπτη θέση στη μελέτη των βλαβών των οργάνων-στόχων και στους μηχανισμούς εγκατάστασης των βλαβών αυτών. Η επίδραση της ΑΥ στην ανθρώπινη υγεία αφορά βλάβες σε όργανα-στόχους, όπως ο εγκέφαλος, η καρδιά, οι νεφροί και τα αγγεία. Τα μοντέλα των τρωκτικών προσφέρονται λοιπόν για τη μελέτη των υποκείμενων μηχανισμών, μέσω των οποίων η ΑΥ προκαλεί βλάβες σε επίπεδο ιστού και πιο συγκεκριμένα: α) στο αγγειακό remodeling, β) στην καρδιακή αναδιαμόρφωση, γ) στη νεφρική βλάβη και, τέλος, δ) στον εγκέφαλο.

Συμπερασματικά, η ΑΥ αποτελεί την πιο συχνή χρόνια νόσο σε παγκόσμια κλίμακα και ως εκ τούτου απαιτείται η ιατρική κοινότητα να εμβαθύνει περαιτέρω σε άγνωστες πτυχές της παθογένεσης, της πρόληψης και της θεραπευτικής της νόσου. Σε αυτό το πλαίσιο λοιπόν, η χρήση ζωικών μοντέλων συνεισφέρει σημαντικά στη μελέτη των υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών και στην ανεύρεση νέων θεραπευτικών επιλογών. Οι ερευνητές επομένως καλούμαστε με τη σειρά μας να λαμβάνουμε στοχευμένες αποφάσεις στην επιλογή του κατάλληλου πειραματικού ζωικού μοντέλου και μοντέλου ΑΥ, καθώς επίσης καλούμαστε να σχεδιάζουμε προσεκτικά και να διεξάγουμε τα ερευνητικά μας πρωτόκολλα, με παράλληλη προσεκτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας.

SUMMARY

Tatakis FP, Konstantinidis D, Makris Th, Tousoulis D, Tsioufis K

Animal models as tools to study the pathogenesis of hypertension and develop new treatment strategies

Arterial Hypertension 2020; 29: 176-183.

Animal models have been useful tools in mimicking and understanding the underlying pathogenesis, pre-

vention, treatment of hypertension and its comorbidities. The development of hypertensive models poses a challenge in the field of experimental hypertension mainly because of the multifactorial etiology of hypertension in humans. The choice of an appropriate animal model for research purposes is based on its properties, advantages and disadvantages, as the ideal animal model does not exist in the area of translational research. On the other hand, studies in animal models of hypertension have assessed crucial hypotheses concerning human hypertension and have supported numerous clinical studies, succeeding in the improvement of clinical management and outcomes.

Key-words: arterial hypertension, animal models, pathogenesis, treatment, clinical trials

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reichlin TS, Vogt L, Würbel H. The researchers' view of scientific rigorsurvey on the conduct and reporting of in vivo research. *PLoS One*. 2016;11:e0165999. doi: 10.1371/journal.pone.0165999.
2. McGonigle P, Ruggeri B. Animal models of human disease: challenges in enabling translation. *BiochemPharmacol* 2014; 87: 162-171. doi: 10.1016/j.bcp.2013.08.006.
3. Pinto YM, Paul M, Ganten D. Lessons from rat models of hypertension: from Goldblatt to genetic engineering. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 77-88.
4. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Fishbein MC, Frohlich ED. Cardiac function and morphology with aging in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol* 1979; 237: H461-H468.
5. Hofstaetter JG, Blouin S, Friehs I, Klaushofer K, Roschger P. No effect of short-term hypertension on bone matrix mineralization in a surgical animal model in immature rabbits. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34: 107-112. doi: 10.3109/10641963.2011.601382.
6. Fossum TW, Baltzer WI, Miller MW, et al. A novel aortic coarctation model for studying hypertension in the pig. *J Invest Surg* 2003; 16: 35-44.
7. Cody RJ Jr, Rodger RF, Hartley LH, Burton J, Herd JA. Acute hypertension in a nonhuman primate: humoral and hemodynamic mechanisms. *Hypertension* 1982; 4: 219-225.
8. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension, I: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59: 347-379.
9. Panek RL, Ryan MJ, Weishaar RE, Taylor DG Jr. Development of a high renin model of hypertension in the cynomolgus monkey. *Clin Exp Hypertens A* 1991; 13: 1395-1414.
10. Lerman LO, Schwartz RS, Grande JP, Sheedy PF, Romero JC. Noninvasive evaluation of a novel swine model of renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1455-1465.
11. Rhoads MK, Goleva SB, Beierwaltes WH, Osborn JL. Renal vascular and glomerular pathologies associated with spontaneous hypertension in the nonhuman primate *Chlorocebus aethiops sabaicus*. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol* 2017; 313: R211-R218. doi: 10.1152/ajpregu.00026.2017.
12. Doggrell SA, Brown L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 89-105.
13. Padmanabhan S, Joe B. Towards precision medicine for hypertension: a review of genomic, epigenomic, and microbiomic effects on blood pressure in experimental rat models and humans. *Physiol Rev* 2017; 97: 1469-1528. doi: 10.1152/physrev.00035.2016.
14. Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 1963; 27: 282-293.
15. Okamoto K, Yamoci Y, Nagaoka A. Establishment of the stroke prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Circ Res* 1974; 34 (suppl I): I-143-I153.
16. Nabika T, Ohara H, Kato N, Isomura M. The stroke-prone spontaneously hypertensive rat: still a useful model for post-GWAS genetic studies? *Hypertens Res* 2012; 35: 477-484. doi: 10.1038/hr.2012.30.
17. Joe B. Dr Lewis Kitchener Dahl, the Dahl rats, and the "inconvenient truth" about the genetics of hypertension. *Hypertension* 2015; 65: 963-969. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04368.
18. Tschopp TB, Baumgartner HR. Defective platelet adhesion and aggregation on subendothelium exposed in vivo or in vitro to flowing blood of fawn hooded rats and storage pool disease. *ThrombHaemost* 1977; 38: 620-629.
19. Bianchi G, Fox U, Imbasciati E. The development of a new strain of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 1974; 14: 339-347.
20. Bianchi G, Fox U, Di Francesco GF, Giovanetti AM, Pagetti D. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. *Clin Sci Mol Med* 1974; 47: 435-448.
21. Ge Y, Fan F, Didion SP, Roman RJ. Impaired myogenic response of the afferent arteriole contributes to the increased susceptibility to renal disease in Milan normotensive rats. *Physiol Rep* 2017; 5: e13089. doi: 10.14814/phy2.13089.
22. Dupont J, Dupont JC, Froment A, Milon H, Vincent M. Selection of three strains of rats with spontaneously different levels of blood pressure. *Biomedicine* 1973; 19: 36-41.
23. Vincent M, Dupont J, Sassard J. Plasma renin activity as a function of age in two new strains of spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Clin Sci Mol Med* 1976; 50: 103-107.
24. Ben-Ishay D, Zamir N, Feurstein G, Kobrin I, Le Quan-Bui KH, Devynck MA. Distinguishing traits in the Sabra hypertension-prone (SBH) and hypertension-resistant (SBN) rats. *Clin Exp Hypertens* 1981; 3: 737-747.
25. Yagil C, Katni G, Rubattu S, et al. Development, genotype and phenotype of a new colony of the Sabra hypertension prone (SBH/y) and resistant (SBN/y) rat model of salt sensitivity and resistance. *J Hypertens* 1996; 14: 1175-1182.
26. Schlager G. Spontaneous hypertension in laboratory animals: a review of the genetic implications. *J Hered*.

- 1972; 63: 35-38.
27. Alexander N, Hinshaw LB, Drury DR. Further observations on development of a colony of spontaneously hypertensive rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 92: 249-253.
28. Li D, Wang Q, Zhang Y, et al. A novel swine model of spontaneous hypertension with sympathetic hyperactivity responds well to renal denervation. *Am J Hypertens* 2016; 29: 63-72. doi: 10.1093/ajh/hpv066.
29. Littman MP, Robertson JL, Bovée KC. Spontaneous systemic hypertension in dogs: five cases (1981-1983). *J Am Vet Med Assoc* 1988; 193: 486-494.
30. Page IH. A method for producing persistent hypertension by cellophane. *Science* 1939; 89: 273-274.
31. Hollander W, Prusty S, Kemper T, Rosene DL, Moss MB. The effects of hypertension on cerebral atherosclerosis in the cynomolgus monkey. *Stroke* 1993; 24: 1218-1226.
32. Xu CP, Glagov S, Zatina MA, Zarins CK. Hypertension sustains plaque progression despite reduction of hypercholesterolemia. *Hypertension* 1991; 18: 123-129.
33. Crowley SD, Gurley SB, Herrera MJ, et al. Angiotensin II causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 17985-17990. doi: 10.1073/pnas.0605545103
34. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007; 204: 2449-2460. doi: 10.1084/jem.20070657.
35. Crowley SD, Frey CW, Gould SK, et al. Stimulation of lymphocyte responses by angiotensin II promotes kidney injury in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F515-F524. doi: 10.1152/ajprenal.00527.2007.
36. Crowley SD, Zhang J, Herrera M, Griffiths R, Ruiz P, Coffman TM. Role of AT₁ receptor-mediated salt retention in angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301: F1124-F1130. doi: 10.1152/ajprenal.00305.2011.
37. Hartner A, Cordasic N, Klanke B, Veelken R, Hilgers KF. Strain differences in the development of hypertension and glomerular lesions induced by deoxycorticosterone acetate salt in mice. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1999-2004.
38. Sparks MA, Stegbauer J, Chen D, et al. Vascular type 1A angiotensin II receptors control BP by regulating renal blood flow and urinary sodium excretion. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2953-2962. doi: 10.1681/ASN.2014080816.
39. Lautrette A, Li S, Alili R, et al. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. *Nat Med* 2005; 11: 867-874. doi: 10.1038/nm1275.
40. Oliverio MI, Best CF, Kim HS, Arendshorst WJ, Smithies O, Coffman TM. Angiotensin II responses in AT1A receptor-deficient mice: a role for AT1B receptors in blood pressure regulation. *Am J Physiol* 1997; 272 (pt 2): F515-F520. doi: 10.1152/ajprenal.1997.272.4.F515.
41. Zhang J, Rudemiller NP, Patel MB, et al. Interleukin-1 receptor activation potentiates salt reabsorption in angiotensin II-induced hypertension via the NKCC2 co-transporter in the nephron. *Cell Metab* 2016; 23: 360-368. doi: 10.1016/j.cmet.2015.11.013.
42. Zhang JD, Patel MB, Song YS, et al. A novel role for type 1 angiotensin receptors on T lymphocytes to limit target organ damage in hypertension. *Circ Res* 2012; 110: 1604-1617. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.261768.
43. Gurley SB, Riquier-Brison ADM, Schnermann J, et al. AT1A angiotensin receptors in the renal proximal tubule regulate blood pressure. *Cell Metab* 2011; 13: 469-475. doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.001.
44. Selye H. Production of hypertension and hyalinosis by desoxocortisone. *Br Med J* 1950; 1: 203-206.
45. O'Donoghue TL, Qi Y, Brooks VL. Central action of increased osmolality to support blood pressure in deoxycorticosterone acetatesalt rats. *Hypertension* 2006; 48: 658-663. doi: 10.1161/01.HYP.0000238140.06251.7a.
46. Grobe JL, Buehrer BA, Hilzendege AM, et al. Angiotensinergic signaling in the brain mediates metabolic effects of deoxycorticosterone (DOCA)-salt in C57 mice. *Hypertension* 2011; 57: 600-607. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165829.
47. Deen WM, Maddox DA, Robertson CR, Brenner BM. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat, VII: response to reduced renal mass. *Am J Physiol* 1974; 227: 556-562. doi: 10.1152/ajplegacy.1974.227.3.556.
48. Zhang Y, Kompa AR. A practical guide to subtotal nephrectomy in the rat with subsequent methodology for assessing renal and cardiac function. *Nephrology (Carlton)* 2014; 19: 552-561.
49. Salzler HR, Griffiths R, Ruiz P, et al. Hypertension and albuminuria in chronic kidney disease mapped to a mouse chromosome 11 locus. *Kidney Int* 2007; 72: 1226-1232. doi: 10.1038/sj.ki.5002519.
50. Kennedy DJ, Elkareh J, Shidyak A, et al. Partial nephrectomy as a model for uremic cardiomyopathy in the mouse. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F450-F454. doi: 10.1152/ajprenal.00472.2007.
51. Kren S, Hostetter TH. The course of the remnant kidney model in mice. *Kidney Int* 1999; 56: 333-337. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00527.x.
52. Leelahavanichkul A, Yan Q, Hu X, et al. Angiotensin II overcomes strain-dependent resistance of rapid CKD progression in a new remnant kidney mouse model. *Kidney Int* 2010; 78: 1136-1153. doi: 10.1038/ki.2010.287.
53. Gardiner SM, Kemp PA, Bennett T, Palmer RM, Moncada S. Nitric oxide synthase inhibitors cause sustained, but reversible, hypertension and hindquarters vasoconstriction in Brattleboro rats. *Eur J Pharmacol* 1992; 213: 449-451.
54. Ribeiro MO, Antunes E, de Nucci G, Lovisolo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: a new model of arterial hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 298-303.
55. Qiu C, Engels K, Baylis C. Angiotensin II and alpha 1-adrenergic tone in chronic nitric oxide blockade-induced hypertension. *Am J Physiol* 1994; 266(pt 2): R1470-R1476. doi: 10.1152/ajpregu.1994.266.5. R1470.

Ο ρόλος της περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης στην εγκυμοσύνη

Στ. Αρχοντάκης¹
Κ. Θωμόπουλος²
Θ. Μακρής³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ρόλος της 24ωρης καταγραφής της περιπατητικής αρτηριακής πίεσης έχει αναδειχθεί τις τελευταίες δεκαετίες, εξαιτίας του ότι παρέχει μια περισσότερο ολοκληρωμένη εκτίμηση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τις συμβατικές μετρήσεις στο ιατρείο αλλά, ταυτόχρονα, και σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ημερήσια διακύμανση, την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αντιυπερτασικής αγωγής και τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση στον γενικό ενήλικο πληθυσμό. Παρ' όλο που ο ρόλος της εξέτασης είναι λιγότερο καλά τεκμηριωμένος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα αποδεικνύουν τόσο την υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση των υπερτασικών διαταραχών της κύησης όσο και την υψηλή προγνωστική σημασία σε σχέση με την εμφάνιση επιπλοκών και την περαιτέρω εξέλιξη της εγκυμοσύνης. Φαίνεται επομένως ότι η 24ωρη καταγραφή της περιπατητικής αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να κατέχει σημαντική θέση στη φαρέτρα της διάγνωσης και της παρακολούθησης της υπέρτασης της κύησης, ενώ ο ρόλος της στη διαφορική διαγνωστική της υπέρτασης της κύησης με καταστάσεις όπως η υπέρταση της λευκής μπλούζας και η συγκεκαλυμμένη υπέρταση είναι αναντικατάστατος. Στην παρούσα εργασία επιχειρείται μια ανασκόπηση των δεδομένων της βιβλιογραφίας και συζητούνται οι προβληματισμοί σχετικά με τη θέση που θα πρέπει να έχει η εξέταση αυτή στη διαγνωστική στρατηγική της αντιμετώπισης των υπερτασικών διαταραχών της κύησης.

Λέξεις-κλειδιά: υπερτασικές διαταραχές κύησης, υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, 24ωρη καταγραφή της περιπατητικής αρτηριακής πίεσης, αρτηριακή υπέρταση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης αποτελούν το συνηθέστερο ιατρικό πρόβλημα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση επιπλοκών σε ποσοστό έως και το 10% των κυήσεων¹. Ως αρτηριακή υπέρταση στην εγκυμοσύνη ορίζεται η αύξηση της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΣΑΠ) ≥ 140 mmHg και/ή της Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΔΑΠ) ≥ 90 mmHg σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στο ιατρείο, σε δύο διαφορετικές επισκέψεις¹. Επιπρόσθετα, με βάση τον ορισμό, διακρίνεται σε ήπια (mildly) ή σοβαρά (severely) αυξημένη

ΑΠ όταν οι τιμές ανευρίσκονται σε επίπεδα 140-159 / 90-109 mmHg και $\geq 160 / 110$ mmHg αντίστοιχα¹.

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης, οι υπερτασικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ταξινομούνται σε 5 κατηγορίες^{1,2}: (α) **προϋπάρχουσα υπέρταση** (Pre-existing hypertension), η οποία προϋπάρχει της κύησης ή εμφανίζεται εντός των πρώτων 20 εβδομάδων της εγκυμοσύνης, (β) **υπέρταση της κύησης** (gestational hypertension), η οποία εμφανίζεται μετά την 20^η εβδομάδα της ε-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Καρδιολόγος, Υπότροφος Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης. ²Επιμελητής Α, Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο-Μαιευτήριο Αθηνών «Ελένα Βενιζέλου». ³Συντονιστής Διευθυντής, Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο-Μαιευτήριο Αθηνών «Ελένα Βενιζέλου».

✉ **Αλληλογραφία:** Στέφανος Αρχοντάκης, Αλκαίου 27, 11528, Αθήνα • e-mail: stef6arch@yahoo.com • Τηλ.: 6977996327, Fax: 2106465559

γκυμοσύνης, (γ) **προ-εκλαμψία** (pre-eclampsia), η οποία ορίζεται ως η παρουσία υπέρτασης κύησης σε συνδυασμό με σημαντικού βαθμού πρωτεϊνουρία ($> 0,3\text{g} / 24\text{ωρο}$ ή λόγος αλβουμίνης: κρεατινίνης - albumin: creatinine ratio [ACR] $\geq 30 \text{ mg/mmol}$), (δ) **υπέρταση Κύησης με σημαντική πρωτεϊνουρία επικαθήμενη σε προϋπάρχουσα υπέρταση** (pre-existing hypertension plus superimposed gestational hypertension with proteinuria), (ε) **αταξινόμητη υπέρταση** (antenatally unclassifiable hypertension), όταν η διαπίστωση της υπέρτασης γίνεται μετά την 20^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης χωρίς να έχει προηγηθεί έλεγχος πριν από το συγκεκριμένο χρονικό όριο.

ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Η υπέρταση στη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί τη δεύτερη αιτία μητρικής θνησιμότητας παγκοσμίως (14% του συνόλου των θανάτων)³, την πρώτη στην Ευρώπη⁴ καθώς και μία από τις κύριες αιτίες εμβρυϊκών ή νεογνικών επιπλοκών⁵ παρά το γεγονός ότι στις περισσότερες περιπτώσεις σχετίζεται με καλή μητρική και εμβρυϊκή έκβαση^{5,6}. Η κύρια οδός η οποία οδηγεί σε αυτές τις επιπλοκές είναι η εμφάνιση προεκλαμψίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να εξελιχθεί σε εκλαμψία ή και στο σύνδρομο HELLP (αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων), το οποίο αποτελεί μια δυναμικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Είναι γεγονός ότι ένα σημαντικό ποσοστό το οποίο αφορά το 25% των γυναικών με χρόνια υπέρταση εξελίσσεται σε προεκλαμψία, η οποία αντιπροσωπεύει το ένα τρίτο των σοβαρών μαιευτικών επιπλοκών, με τον κίνδυνο να αυξάνει όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της υπέρτασης^{7,8}.

Η σοβαρή υπέρταση κατά την κύηση ενέχει τον κίνδυνο μητρικής εγκεφαλικής αιμορραγίας, πολυοργανικής ανεπάρκειας και διάχυτης ενδαγγειακής πήξης με συνεπακόλουθη αιμορραγική διάθεση. Τις τελευταίες δεκαετίες είναι αισιόδοξο το γεγονός ότι η επίπτωση της εκλαμψίας και της εμφάνισης επιληπτικών σπασμών μειώθηκε σημαντικά ως αποτέλεσμα της κατανόησης της παθοφυσιολογίας, της συστηματικότερης παρακολούθησης των εγκύων γυναικών και της χρήσης του θειικού μαγνησίου^{6,9,10}.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η υπέρταση ως αποτέλεσμα της προεκλαμψίας συνήθως βελτιώνε-

ται μέσα σε λίγες ημέρες μετά τον τοκετό και η τιμή της ΑΠ επιστρέφει στα αρχικά επίπεδα τις πρώτες 12 εβδομάδες. Είναι σημαντικό να γίνει λεπτομερής ενημέρωση και να δοθούν οδηγίες και συμβουλές σχετικά με τον κίνδυνο μελλοντικών κύσεων. Για τις γυναίκες που είχαν διαγνωστεί με προεκλαμψία, καταγράφεται σχετικά χαμηλό ποσοστό υποτροπής, αν και αυτό είναι υψηλότερο εάν η έναρξη της νόσου ήταν νωρίς στην εγκυμοσύνη ή εάν διαγνώστηκε HELLP ή εκλαμψία. Συνολικά, το ποσοστό υποτροπής είναι 16% σε μια μελλοντική εγκυμοσύνη, αλλά αυξάνεται σε 25% σε περίπτωση σοβαρής προεκλαμψίας η οποία απαιτεί διενέργεια τοκετού πριν την 34^η εβδομάδα της κύησης και σε 55% εάν ο τοκετός πραγματοποιήθηκε πριν από την 28^η εβδομάδα¹¹. Ωστόσο, δεν καταγράφεται σημαντικά αυξημένος κίνδυνος υποτροπής όταν το διάστημα μεταξύ της προηγηθείσας και μιας επόμενης εγκυμοσύνης δεν υπερβαίνει τα 10 έτη¹¹. Σε κάθε περίπτωση, γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας θα πρέπει να διατηρούν φυσιολογικό βάρος σώματος πριν από την επόμενη εγκυμοσύνη, με δεδομένο ότι η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής⁹.

Μια σειρά από μελέτες τα τελευταία έτη έδειξε ότι η υπέρταση της κύησης και η προεκλαμψία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καθυστερημένη ενδομήτρια ανάπτυξη (Intrauterine Growth Restriction – IURG), χαμηλό βάρος γέννησης, πρόωρο τοκετό και ενδομήτριο ή περιγεννητικό θάνατο του εμβρύου^{5,12,13,14}. Ειδικά η παρουσία προεκλαμψίας είναι ένας σημαντικός αναγνωρίσιμος παράγοντας κινδύνου θνητότητας ενός κατά τα άλλα βιώσιμου νεογνού^{6,14,15}. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της προεκλαμψίας και του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών και της εισαγωγής τους σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών⁶. Παράλληλα η υπέρταση στην εγκυμοσύνη συνδέεται μελλοντικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης και καρδιαγγειακών επιπλοκών^{6,16,17-19}. Επίσης φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και στους ενήλικους απογόνους των προεκλαμπτικών κύσεων²⁰. Μάλιστα, οι μεγαλύτερης βαρύτητας υπέρτασικές διαταραχές παρουσιάζουν ισχυρότερη συσχέτιση με μεταγενέστερη ανάπτυξη ισχαιμικής καρδιακής νόσου συγκριτικά με την ήπια υπέρτασική νόσο^{15,21}.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα όρια της ΑΠ για τη διάγνωση της υπέρτασης στην εγκυμοσύνη και την έναρξη της αντιυπερτασικής θεραπείας παραμένουν ακόμη σε μεγάλο βαθμό αμφιλεγόμενα. Πιθανότατα, οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να ερμηνεύονται σε συνάρτηση με το στάδιο της εγκυμοσύνης και στα πλαίσια των αναμενόμενων αλλαγών της ΑΠ για κάθε τρίμηνο. Φυσιολογικά η ΑΠ υποχωρεί κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου με το παρά να καταγράφεται περίπου την 20^ή εβδομάδα της κύησης. Στη συνέχεια η ΑΠ επιστρέφει στα επίπεδα προ της κύησης σταδιακά έως το τρίτο τρίμηνο²². Αντίθετα, οι γυναίκες που αναπτύσσουν υπέρταση κύησης ή προεκλαμψία συνήθως εμφανίζουν σταθερή ΑΠ κατά το πρώτο εξάμηνο της εγκυμοσύνης ενώ στη συνέχεια παρατηρείται συνεχής γραμμική αύξηση των επιπέδων της ΑΠ μέχρι τον τοκετό^{15,22}. Επομένως γυναίκες που δεν είχαν τακτική ιατρική παρακολούθηση πριν από την εγκυμοσύνη μπορεί να χαρακτηριστούν λανθασμένα πάσχουσες από «υπέρταση κύησης» με βάση τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ κατά το τρίτο τρίμηνο, ενώ στην πραγματικότητα η υπέρταση μπορεί να προϋπάρχει της εγκυμοσύνης αλλά να καλύπτεται από τις φυσιολογικές μεταβολές.

Η διάγνωση της ΑΥ στην εγκυμοσύνη απαιτεί ακριβή μέτρηση της ΑΠ. Στο ιατρείο θα πρέπει να βασίζεται σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε διαφορετικές επισκέψεις¹. Όμως, ακόμα και σε γυναίκες που έχουν τακτική παρακολούθηση, οι μετρήσεις οι οποίες λαμβάνονται στο ιατρείο δεν είναι πάντα αξιόπιστες. Συχνά αίτια αποτελούν η υπέρταση της λευκής μπλούζας (“white coat hypertension”), η συγκαλυμμένη υπέρταση (“masked hypertension”) καθώς και η νυκτερινή υπέρταση (“nocturnal hypertension”)²³.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΑΤΗΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Τις τελευταίες δεκαετίες, η μέθοδος της καταγραφής της περιπατητικής αρτηριακής πίεσης (Ambulatory Blood Pressure Monitoring – ABPM) για μακρό χρονικό διάστημα (π.χ. 24ωρο ή 48ωρο) παρέχει μια πιο ολοκληρωμένη εκτίμηση της ΑΠ συγκριτικά με τη συμβατική μέτρηση στο ιατρείο και παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την 24ωρη διακύμανση της ΑΠ, την αξιολόγηση της α-

ποτελεσματικότητας της αντιυπερτασικής αγωγής και τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση στον γενικό ενήλικο πληθυσμό^{1,24}. Πρέπει να τονιστεί ότι οι τιμές της ABPM είναι, κατά μέσο όρο, χαμηλότερες από τις τιμές ΑΠ στο ιατρείο και το όριο για τη διάγνωση υπέρτασης ορίζεται: $\geq 130/80$ mmHg για 24 ώρες, $\geq 135/85$ mmHg κατά μέσο όρο την ημέρα και $\geq 120/70$ mmHg κατά μέσο όρο τη νύχτα. Οι τιμές αυτές θεωρούνται ισοδύναμες με τιμές $\geq 140/90$ mmHg στο ιατρείο¹.

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΑΤΗΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης έχει προταθεί ως μια λογική προσέγγιση για την εκτίμηση των υπερτασικών διαταραχών της κύησης με στόχο τη βελτίωση της ευαισθησίας και της ειδικότητας συγκριτικά με τη μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο. Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι οι έγκυες γυναίκες ανέχονται την εξέταση αρκετά καλά, αν και περίπου σε ποσοστό 15% απαιτείται να διακόπτεται η καταγραφή, ενώ στο 15%-50% αναφέρονται διαταραχές του ύπνου λόγω των μετρήσεων από τη συσκευή. Ωστόσο, τα ποσοστά αυτά δεν διαφέρουν πολύ από τα αντίστοιχα τα οποία παρατηρούνται στον γενικό πληθυσμό^{25,26}.

Σημαντικό πρόβλημα παραμένει ο καθορισμός των φυσιολογικών ορίων της ΑΠ στον πληθυσμό αυτό, ο οποίος είναι αμφιλεγόμενος, κυρίως λόγω των μεταβολών οι οποίες παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στις πρόσφατα εκδοθείσες κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA (American College of Cardiology / American Heart Association) προτείνεται η χρήση των ίδιων παραμέτρων με τον γενικό πληθυσμό των ενηλίκων²⁷. Από την άλλη, σε μια μελέτη που περιελάμβανε 276 μετρήσεις με ABPM, καθορίστηκαν οι φυσιολογικές τιμές σε τέσσερα διαφορετικά διαδοχικά στάδια της εγκυμοσύνης, οι οποίες εμφανίζουν μια σταδιακή αύξηση τόσο της ΣΑΠ όσο και της ΔΑΠ από την αρχή της εγκυμοσύνης έως στο τρίτο τρίμηνο²⁸. Η μεταβλητότητα της ΑΠ ήταν 8-13 mmHg και οι μέσες τιμές ABPM ήταν υψηλότερες κατά την περίοδο αφύπνισης από τις καταγεγραμμένες τιμές ηρεμίας από το νοσηλευτικό προσωπικό στο ιατρείο, αντανακλώντας ίσως τη μεγαλύτερη δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας στις νέες αυτές γυναίκες²⁸. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε πτώση της ημερήσιας ΑΠ κατά 12%-14%/18%-19% κατά τη διάρ-

Πίνακας 1. Φυσιολογικά όρια της αρτηριακής πίεσης ανάλογα με την ηλικία κύησης στην ABPM

Ηλικία κύησης (εβδομάδες)	24ωρη περιπατητική ΑΠ				Περιπατητική ΑΠ (ύπνος)			
	9-17	18-22	26-30	31-40	9-17	18-22	26-30	31-40
Συστολική ΑΠ (mmHg)	101-118 (121)	96-127 (126)	97-133 (128)	103-136 (131)	93-109 (110)	88-120 (114)	87-125 (117)	85-131 (123)
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	60-71 (73)	56-78 (76)	56-84 (78)	57-85 (82)	50-64 (64)	46-68 (66)	46-76 (68)	47-77 (72)

(Περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης) – εύρος αρτηριακής πίεσης με ανώτερη φυσιολογική τιμή σε παρένθεση²⁴.

κεια του ύπνου, δηλαδή ελαφρώς μεγαλύτερη από αυτήν εκτός της εγκυμοσύνης²⁸. Σε ένα πρόσφατο position paper της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας προτείνεται η υιοθέτηση διαφορετικών ανώτερων φυσιολογικών ορίων ανάλογα με τη συγκεκριμένη εβδομάδα της εγκυμοσύνης (Πίν. 1)²⁹.

Η ABPM ως προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης προεκλαμψίας και δυσμενούς εξέλιξης της εγκυμοσύνης

Μεγάλος αριθμός μελετών τα τελευταία χρόνια έδειξε ότι η ABPM έχει μεγαλύτερη προβλεπτική ικανότητα στην αναγνώριση υπερτασικών εγκύων γυναικών με επακόλουθη δυσμενή εξέλιξη της εγκυμοσύνης και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπέρτασης και προεκλαμψίας, πρόωρου τοκετού, IURG και γέννησης μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών καθώς και εισαγωγή τους σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών³⁰⁻³³. Αντίθετα, ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι τιμές της ΑΠ στην ABPM δεν αποτελούν αρκετά ευαίσθητο και ειδικό δείκτη ώστε να δικαιολογηθεί η χρήση της ως εξέταση ρουτίνας³¹. Όμως έχει διαπιστωθεί ότι στις προεκλαμπτικές γυναίκες υπάρχει καλύτερη συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής πίεσης που μετράται με ABPM και της πρωτεϊνουρίας, της ανάγκης για πρόωρο τοκετό ή της μικρών για την ηλικία κύησης νεογνών συγκριτικά με τις μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο^{32,34}.

Η επίδραση της «λευκής μπλούζας» σε γυναίκες με πρωτοεμφανισθείσα υπέρταση κατά την εγκυμοσύνη

Τη σημαντικότερη κλινική εφαρμογή της ABPM αποτελεί χωρίς αμφιβολία η χρήση της, στην αρχή της εγκυμοσύνης, στο πλαίσιο της διαφορικής διάγνωσης ανάμεσα στην υπέρταση της κύησης, την

προεκλαμψία και τη χρόνια υπέρταση από την υπέρταση «λευκής μπλούζας». Μια σειρά από μελέτες τις τελευταίες δεκαετίες παρέχει δεδομένα για τη χρησιμότητα της ABPM στην αναγνώριση των γυναικών με υπέρταση λευκής μπλούζας, όπως επίσης και τη νυκτερινή και τη συγκεκαλυμμένη υπέρταση^{31,35-37}. Η υπέρταση λευκής μπλούζας αντιμετωπίζεται χωρίς τη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων, ενώ η πρόγνωση είναι γενικά καλή, παρά το γεγονός ότι σχετίζεται με ελαφρώς αυξημένη συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας, όπως έχει παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες³⁸.

Χρήση της ABPM

Φαίνεται ότι παρά τα ενθαρρυντικά δεδομένα για την αξία της εξέτασης, στην παρούσα φάση η ABPM υπο-χρησιμοποιείται σε διεθνές επίπεδο³⁹. Σε μια μελέτη από τον Καναδά, μόνο το 12% των μαιευτήρων/γυναικολόγων και το 26% των γενικών ιατρών είχαν συστήσει την 24ωρη περιπατητική καταγραφή για τη διάγνωση της υπέρτασης κατά την κύηση, σε σχέση με 74% και 70% αντίστοιχα για τις μετρήσεις στο σπίτι⁴⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Μια σειρά από μελέτες τις τελευταίες δεκαετίες έχει τεκμηριώσει τη χρησιμότητα της ABPM στη διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης στη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και στη διαφορική διάγνωση με την υπέρταση λευκής μπλούζας, τη νυκτερινή και τη συγκεκαλυμμένη υπέρταση. Φαίνεται επίσης ότι έχει σημαντική προβλεπτική αξία στην εξέλιξη της κύησης, στην επιδείνωση της υπέρτασης και στην πιθανότητα εκδήλωσης ανεπιθύμητων συμβαμάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, οι διαθέσιμες μελέτες δεν παρέχουν συγκεκριμένες ενδείξεις για τη χρήση της εξέτασης ούτε διευκρινί-

ζουν σε ποια κατάσταση θα πρέπει να προτιμηθεί σε σχέση με τις άλλες μεθόδους.

Επομένως, ο βασικός ρόλος της ABPM στην κλινική πράξη επί του παρόντος είναι στη διάκριση μεταξύ της αληθούς υπέρτασης και της υπέρτασης «λευκής μπλούζας» στην αρχή της εγκυμοσύνης, και στη μακροχρόνια αξιολόγηση των γυναικών που είχαν προεκλαμψία ή υπέρταση κύησης.

Σημαντικά ερωτήματα παραμένουν σε σχέση με τη χρήση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, όπως (α) ποιος είναι ο καταλληλότερος χρόνος, (β) ποια θα πρέπει να είναι η συχνότητα επανάληψης της εξέτασης, (γ) ποια είναι τα φυσιολογικά όρια της ΑΠ στην έγκυο και (δ) ποια είναι η συσχέτιση των τιμών της ΑΠ με την πρόγνωση της εγκύου και του νεογνού.

SUMMARY

Archontakis S, Thomopoulos C, Makris Th

The role of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy

Arterial Hypertension 2020; 29: 184-189.

The significance of the 24-hour ambulatory blood pressure monitoring has emerged in recent decades, due to the fact that it provides a more accurate assessment of blood pressure compared to conventional office measurement whereas, at the same time, it provides important information about the diurnal variation of blood pressure, the effectiveness of antihypertensive treatment and long-term prognosis in the general adult population. Although the value of the test is less well documented during pregnancy, latest literature data reveal both a high sensitivity and specificity of the test in the diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy as well as a significant correlation with adverse pregnancy outcomes. Therefore, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring should have an important role in the diagnosis and follow-up of women with gestational hypertension. Moreover, it should be the method of choice in the differential diagnosis of gestational hypertension with other conditions such as “white-coat” hypertension and masked hypertension. In the present manuscript, we review current literature and we summarize the indications of the test in the diagnostic strategy of the treatment of hypertensive disorders of pregnancy.

Key-words: hypertensive disorders of pregnancy; gestational hypertension; preeclampsia; 24-hour ambulatory blood pressure monitoring; arterial hypertension

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy. *Eur Heart J* 2018; 39: 3165-3241.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104.
3. Filippi V, Chou D, Ronsmans C, Graham W, Say L. Levels and causes of maternal mortality and morbidity. In: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, editors. *Reproductive, maternal, newborn, and child health: disease control priorities, third edition (volume 2)*. Washington, DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2016; Chapter 3.
4. Wildman K, Bouvier-Colle MH. Maternal mortality as an indicator of obstetric care in Europe. *BJOG* 2004; 111: 164-169.
5. Bakker R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Blood pressure in different gestational trimesters, fetal growth, and the risk of adverse birth outcomes: the generation R study. *Am J Epidemiol* 2011; 174: 797-806.
6. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 921-931.
7. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998; 339: 667-671.
8. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: casecontrol study. *BMJ* 2001; 322: 1089-1094.
9. Vest AR, Cho LS. Hypertension in pregnancy. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16:395.
10. Knight M. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG* 2007; 114: 1072-1078.
11. Chames MC, Haddad B, Barton JR, et al. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at < or 5 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1504-1507.
12. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004; 4: 17.
13. Smith GC. Predicting antepartum stillbirth. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 597-606.
14. Thomopoulos C, Makris T. One-year vascular adaptations following pregnancies complicated by hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 700.
15. Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017; 19: 173-183.
16. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women. 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011;

- 57: 1404-1423.
17. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003; 326: 845.
 18. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): Population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 1797-1803.
 19. Black MH, Zhou H, Sacks DA, et al. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertens* 2016; 34: 728-735.
 20. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, et al. Preeclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki Birth Cohort Study. *Stroke* 2009; 40: 1176-1180.
 21. Wikstrom AK, Haglund B, Olovsson M, et al. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG* 2005; 112: 1486-1491.
 22. Αρχοντάκης Σ, Σκαλής Γ, Ανδριανοπούλου Η, Αργύρη Ο, Θωμόπουλος Κ, Μακρής Θ. Προσαρμογές καρδιαγγειακού συστήματος στην κύηση. *Καρδιά και Αγγεία*. Τόμος XXI/ Τεύχος 4, Ιούλιος-Αύγουστος 2016, σ. 280-285.
 23. Papadopoulos DP, Makris TK. Masked hypertension definition, impact, outcomes: a critical review. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 956-63.
 24. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018; 378: 1509-1520.
 25. Walker SP, Permezel MJ, Brennecke SP, Tuttle LK, Higgins JR. Patient Satisfaction with the SpaceLabs 90207 Ambulatory Blood Pressure Monitor in Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23: 295-301.
 26. Cifková R, Johnson MR, Kahan T, et al. Peripartum management of hypertension. A position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 16: pvz082.
 27. 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: 1269-1324.
 28. Brown MA, Robinson A, Bowyer L, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy: What is normal? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 836-842.
 29. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 1731-1768.
 30. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, et al. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 521-526.
 31. Brown MA. Is There a Role for Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Pregnancy? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2014; 41: 16-21.
 32. Peek M SA, Halligan A, Lambert PC, Taylor DJ, deSwiet M. Hypertension in Pregnancy: Which method of blood pressure measurement is most predictive of outcome? *Obstet Gynecol* 1996; 88: 1030-1033.
 33. 28Bellomo G Narducci PL, Rondoni F, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure in pregnancy. *JAMA* 1999; 282: 1447-1452.
 34. Halligan AWF, Shennan A, Lambert PC, Bell SC, Taylor DJ, de Swiet M. Automated blood pressure measurement as a predictor of proteinuric pre-eclampsia. *BJOG* 1997; 104: 559-562.
 35. Salazar MR, Espeche WG, Leiva Sisniegues BC, et al. Significance of masked and nocturnal hypertension in normotensive women coursing a high-risk pregnancy. *J Hypertens* 2016; 34: 2248-2252.
 36. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *JOGC* 2008; 30 (Suppl1): S1-48.
 37. Higgins JR, de Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 131-135.
 38. Bar J MR, Wittenberg C, Boner G, Ben-Rafael Z, Hod M. White coat hypertension and pregnancy outcome. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 541-545.
 39. Tran KC, Potts J, Robertson J, et al. Out-of-office Blood Pressure Measurement for the Diagnosis of Hypertension in Pregnancy: Survey of Canadian Obstetric Medicine and Maternal Fetal Medicine Specialists. *Obstet Med* 2020; 13: 20-24.
 40. Dehaeck U, Thurston J, Gibson P, et al. Blood pressure measurement for hypertension in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: 328-334.

Ιμπρουτινίμμη και αρτηριακή υπέρταση: Δεδομένα από επιδημιολογικές και τυχαιοποιημένες μελέτες

Σ. Χισσάν¹
Μ. Μαυρίδου¹
Φ. Σίσκος¹
Δ. Πατούλιας¹
Α. Κατσιμάρδου¹
Κ. Σταυρόπουλος¹

Κ. Ιμπριάδος¹
Κ. Χρήστου¹
Μ. Καλογήρου¹
Μ.-Π. Μπουκής¹
Σ. Βακαλοπούλου¹
Μ. Δούμας¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπεία των κακοηθειών των β-λεμφοκυττάρων έχει εξελιχθεί σημαντικά με την εισαγωγή της ιμπρουτινίμμης, ενός από του στόματος χορηγούμενου αναστολέα της κινάσης του Bruton. Η ιμπρουτινίμμη έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας, του λεμφώματος μανδύα, της μακροσφαιριναιμίας Waldenstrom και του λεμφώματος οριακής ζώνης. Παρά την αποτελεσματικότητα της ιμπρουτινίμμης στα προαναφερόμενα αιματολογικά νοσήματα, η χρήση του φαρμάκου σχετίστηκε με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, μεταξύ των οποίων είναι και η αρτηριακή υπέρταση. Από πρώιμα δεδομένα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών φαίνεται πως η επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης κυμαίνεται από 5,8% έως 36%, ενώ σύμφωνα με τα δεδομένα των μελετών παρατήρησης σχεδόν το 72% των χρηστών της ιμπρουτινίμμης εμφάνισε αρτηριακή υπέρταση. Άξιο αναφοράς είναι ότι στις μελέτες παρακολούθησης των πληθυσμών των κλινικών μελετών, η υπέρταση, κατ' εξαίρεση από τις άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της ιμπρουτινίμμης, παρουσίασε αθροιστικό επιπολασμό. Συνεπώς, οι ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο χρήζουν στενής παρακολούθησης λόγω της πιθανής εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης και άλλων καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Λέξεις-κλειδιά: Ιμπρουτινίμμη, αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακές επιπλοκές, καρδιαγγειακός κίνδυνος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιμπρουτινίμμη αποτελεί έναν μη αντιστρεπτό, χορηγούμενο από το στόμα αναστολέα της τυροσινικής κινάσης Bruton (Bruton's tyrosine kinase – BTK)¹. Η τυροσινική κινάση Bruton κατέχει κεντρικό ρόλο στον σηματοδοτικό καταρράκτη του υποδοχέα των β-λεμφοκυττάρων συμμετέχοντας σε διαδικασίες της κυτταρικής λειτουργίας, όπως ο πολλαπλασιασμός και η απόπτωση². Τα ενθαρρυντικά

αποτελέσματα των πρώτων κλινικών μελετών από τη χρήση της ιμπρουτινίμμης στη θεραπεία κακοηθειών των β-λεμφοκυττάρων οδήγησαν στην ταχεία έγκριση χρήσης του φαρμάκου αρχικά στη θεραπεία του λεμφώματος μανδύα και της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας το 2013 και 2014, αντίστοιχα. Πλέον, η ιμπρουτινίμμη χρησιμοποιείται ευρέως και έχει λάβει έγκριση σε αρκετές χώρες σε Ευρώπη και Αμερική τόσο για τη θεραπεία των παραπάνω νοσημάτων όσο και επιπλέον για τη θερα-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Δούμας Μιχαήλ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Κωνσταντινουπόλεως 49, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • Email: michalisdoumas@yahoo.co.uk • Tel.: 2310 892080

πεία της μακροσφαιριναϊμίας Waldenstrom και του λεμφώματος οριακής ζώνης³.

Η ανάπτυξη και η εξέλιξη νέων στοχευμένων θεραπειών στην ογκολογία έχει επιφέρει αλλαγές στη φυσική πορεία πολλών μορφών καρκίνου με τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών. Ωστόσο, παράλληλα με τη βελτίωση της επιβίωσης, τα αντι-νεοπλασματικά φάρμακα συχνά σχετίζονται με μια σειρά καρδιαγγειακών επιπλοκών, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται και η αρτηριακή υπέρταση⁴. Περίπου το 30% των ασθενών με καρκίνο αναπτύσσει υπέρταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους και επιπλέον η υπέρταση αποτελεί μια από τις πιο συχνές συννοσηρότητες μεταξύ αυτών των ασθενών⁵. Πέρα από τη γνωστή συσχέτιση των διάφορων ειδών καρκίνου με την εμφάνιση υπέρτασης, κυρίως μέσω της ύπαρξης κοινών παραγόντων κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, το κάπνισμα, η κατάχρηση αλκοόλ, ο σακχαρώδης διαβήτης και η ανθυγιεινή διατροφή, η εμφάνιση υπέρτασης φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από το είδος της χημειοθεραπείας που λαμβάνεται⁶.

Μερικές από τις κατηγορίες αντι-νεοπλασματικών φαρμάκων που σχετίζονται με την ανάπτυξη υπέρτασης είναι οι αλκυλιωτικοί παράγοντες (π.χ. σισπλατίνη) και οι αναστολείς πρωτεασώματος (π.χ. καρφιλζομίμη), με τους αναστολείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) ωστόσο να αποτελούν το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα. Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζει υπέρταση με τη χρήση των τελευταίων φθάνει έως και 50%⁷. Στην κατηγορία των αναστολέων αγγειογένεσης περιλαμβάνονται μονοκλωνικά αντισώματα που συνδέονται άμεσα με τον VEGF, όπως η μεβεσιζουμάμη, καθώς και αναστολείς κινάσων της τυροσίνης που σχετίζονται με τον VEGF, όπως η σουντινίμη⁸. Αν και έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους συσχετίζεται η ανάπτυξη υπέρτασης με τους παραπάνω αναστολείς, ο επικρατέστερος φαίνεται να είναι κάποιου βαθμού διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αγγειο-διασταλτικών και αγγειο-συσπαστικών ουσιών, καθώς ο VEGF φυσιολογικά προάγει την παραγωγή νιτρικού οξειδίου και προστακυκλίνης (αγγειο-διασταλτική δράση) και μειώνει την παραγωγή ενδοθηλίνης-1 (αγγειο-συσπαστική δράση)^{7,9}.

Όσον αφορά στην ιμπρουτινίμη, από τα μέχρι τώρα δεδομένα ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακών επιπλοκών με τη λήψη του φαρμάκου φαίνεται να είναι περιορισμένος σε σχέση με άλλους αντι-νεοπλασματικούς παράγοντες. Εντούτοις, τόσο σε κλινικές μελέτες φάσης 1 και 2^{10,11}, όσο και σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσης 3, η αρτηριακή υπέρταση έχει αναφερθεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια της λήψης ιμπρουτινίμης, με τα αποτελέσματα των μελετών αυτών ωστόσο να παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια μεταξύ τους¹². Επιπλέον, σε μελέτες παρατήρησης το ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν ή παρουσίασαν επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας υπέρτασης με τη λήψη ιμπρουτινίμης φαίνεται να διαφέρει και να είναι μεγαλύτερο σε σχέση με αυτό που παρατηρείται στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Παράδειγμα αποτελεί η αναδρομική μελέτη παρατήρησης των Dickerson και συνεργατών στην οποία το ποσοστό αυτό ξεπερνά το 70% των ασθενών που έλαβαν ιμπρουτινίμη¹³.

Σκοπό της παρούσας ανασκόπησης αποτελεί η παρουσίαση δεδομένων κλινικών μελετών, τυχαιοποιημένων και παρατήρησης, σχετικά με την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς που έλαβαν ιμπρουτινίμη, καθώς και η κριτική αποτίμηση της σχέσης αυτής.

ΙΜΠΡΟΥΤΙΝΙΜΠΗ – ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Μέσω του υποδοχέα των β-λεμφοκυττάρων (B Cell Receptor – BCR) ελέγχονται κύριες κυτταρικές λειτουργίες, όπως ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, η μετανάστευση και η απόπτωση¹⁴. Η τυροσινική κινάση Bruton (Bruton's Tyrosine Kinase – BTK), μία κυτταροπλασματική πρωτεϊνική κινάση, αποτελεί κύριο συστατικό τμήμα στην πορεία της σηματοδοτικής οδού που εξελίσσεται με την ενεργοποίηση του BCR. Λόγω της εντόπισής της στα αρχικά στάδια του σηματοδοτικού αυτού καταρράκτη, η BTK κατέχει ρυθμιστικό ρόλο στη λειτουργία του υποδοχέα και κατ' επέκταση του κυττάρου¹⁵. Η ενεργοποίηση του BCR και εν συνεχεία της BTK οδηγεί μέσα από μια σειρά διεργασιών στην ενδοκυττάρια απελευθέρωση ασβεστίου, διακυλογλυκερόλης και τριφωσφορικής ινοσιτόλης, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων μεταξύ των οποίων και ο NF-κB¹⁶. Με αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνεται φυσιολογικά η συνέχιση του κυτταρικού κύκλου, η μεταγραφική δραστηριό-

τητα, ο πολλαπλασιασμός και τελικά η επιβίωση του κυττάρου^{14,16}.

Διαταραχές στη λειτουργία του BCR φαίνεται πως συμμετέχουν σε μια σειρά νεοπλασιών των β-λεμφοκυττάρων, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υπέρμετρο και ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό¹⁷. Η μπρουτινίμη δρα αναστέλλοντας μη αντιστρεπτά την ενζυματική δράση της BTK. Αποτελεί ένα μικρό μόριο το οποίο παρουσιάζει καλή βιοδιαθεσιμότητα χορηγούμενο από το στόμα¹⁸ και το οποίο συνδέεται με την κινάση σχηματίζοντας ομοιοπολικό δεσμό σε περιοχή η οποία περιέχει ένα κατάλοιπο κυστεΐνης (Cys-481)¹⁹. Η αναστολή της BTK λειτουργεί ως φραγμός της σηματοδοτικής οδού του BCR με συνέπεια τη διακοπή του πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης των νεοπλασματικών β-λεμφοκυττάρων¹⁴.

Ωστόσο, η μπρουτινίμη δεν αναστέλλει αποκλειστικά μόνο την BTK αλλά δρα επίσης και σε άλλες κινάσες, οι οποίες περιέχουν κατάλοιπα κυστεΐνης ομόλογα με αυτό της BTK. Τέτοιες κινάσες περιλαμβάνουν τον υποδοχέα του επιδερμικού παράγοντα (EGFR), την ελαγόμενη από IL-2 κινάση των T-κυττάρων (ITK), την τυροσινική κινάση που εκφράζεται στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (TEC) και την τυροσινική κινάση του μυελού των οστών στο χρωμόσωμα X (BMX)²⁰. Αυτή η «εκτός στόχου» δράση της μπρουτινίμης φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών. Αν και μερικές από τις ανεπιθύμητες επιδράσεις της μπρουτινίμης δεν είναι τόσο σοβαρές ώστε να οδηγούν σε διακοπή ή τροποποίηση της θεραπευτικής αγωγής, άλλες μπορεί να είναι περισσότερο σοβαρές και να έχουν ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της θεραπείας, όπως είναι αυτές που αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα²¹.

Πέρα από την αρτηριακή υπέρταση, όσον αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα, η μπρουτινίμη έχει συσχετιστεί επίσης με αυξημένη εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, ενώ νεότερα δεδομένα κάνουν λόγο και για την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών χωρίς ωστόσο να έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο προκαλούνται οι παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες^{12,20}. Αν και έχει βρεθεί ότι στον καρδιακό ιστό εκφράζονται οι κινάσες BTK και TEC, μένει να διευκρινιστεί αν η αναστολή αυτών ή η συμμετοχή άλλων μηχανισμών έχει ως αποτέλεσμα τον κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμίας με τη χρήση της μπρουτινίμης²².

ΙΜΠΡΟΥΤΙΝΙΜΠΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

1. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση προέκυψαν 10 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της λήψης μπρουτινίμης, είτε ως μονοθεραπεία είτε ως μέρος συνδυαστικής θεραπείας, σε σχέση με τη λήψη εικονικού φαρμάκου ή άλλης θεραπείας ενδειγμένης για το κάθε νόσημα που μελετάται (Πίνακας 1). Από αυτές, οι 7 αφορούσαν σε ασθενείς με Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ) ή Λεμφοκυτταρικό Λέμφωμα από μικρά Λεμφοκύτταρα (ΛμΛ)^{23,24,25,26,27,28,29} και από μία σε ασθενείς με λέμφωμα μανδύα³⁰, μακροσφαιριναιμία Waldenström³¹ και διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα β-κύτταρα μη βλαστικού κέντρου³². Ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν σε κάθε μελέτη κυμαίνεται μεταξύ 150 και 838 και το διάμεσο διάστημα λήψης μπρουτινίμης από 8,6 έως 33 μήνες. Όλες οι μελέτες αφορούσαν σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 18 ετών. Μόνο 3 ήταν διπλά τυφλές με χρήση εικονικού φαρμάκου^{25,31,32}, ενώ οι υπόλοιπες ήταν ανοιχτές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Η ημερήσια δόση της μπρουτινίμης στις περισσότερες ήταν 420 mg εκτός από 2 στις οποίες ήταν 560 mg^{30,32}.

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, η λήψη μπρουτινίμης από κάθε ασθενή συνεχιζόταν μέχρι την εξέλιξη της εκάστοτε νόσου ή μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικής επίδρασης του φαρμάκου, οπότε και γινόταν διακοπή της χορήγησης. Η παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες γινόταν μέχρι και 30 ημέρες από την τελευταία λήψη του φαρμάκου. Στην πλειονότητα των μελετών η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών γινόταν βάσει των κριτηρίων του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (National Cancer Institute) των ΗΠΑ. Βάσει αυτών υπάρχουν 5 βαθμοί βαρύτητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια. Πιο συγκεκριμένα, για την υπέρταση ο βαθμός 1 ορίζεται ως ΣΑΠ 120-139 mmHg ή ΔΑΠ 80-89 mmHg, ο βαθμός 2 ως ΣΑΠ 140-159 mmHg ή ΔΑΠ 90-99 mmHg, ο βαθμός 3 ως ΣΑΠ \geq 160 mmHg ή ΔΑΠ \geq 100 mmHg, ο βαθμός 4 ως υπέρταση απειλητική για τη ζωή (π.χ. κακοήθης υπέρταση, υπερτασική κρίση, μόνιμο ή παροδικό νευρολογικό έλλειμμα) και, τέλος, ο βαθμός 5 ως η επέλευση θανάτου³³.

Η αρτηριακή υπέρταση ως ανεπιθύμητη ενέργεια

αναφέρεται στις 6 από τις 10 κλινικές μελέτες. Από αυτές διαφορά στην επίπτωση εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου παρατηρήθηκε στις 5, με μεγαλύτερη επίπτωση να παρουσιάζεται σε όλες στην ομάδα ασθενών που έλαβε ιμπρουτινίμη^{24,31,27,28,29}, ενώ σε μια από τις κλινικές μελέτες το ποσοστό εμφάνισης υπέρτασης ήταν ακριβώς το ίδιο μεταξύ των δύο ομάδων²⁶. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις 2 μελέτες στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν μεγαλύτερη δόση ιμπρουτινίμης η υπέρταση δεν αναφέρεται ως ανεπιθύμητη ενέργεια^{30,32}. Επίσης, το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που ανέπτυξε υπέρταση με τη λήψη ιμπρουτινίμης σε κλινική μελέτη συμπίπτει με το μεγαλύτερο διάστημα διάμεσης παρακολούθησης μεταξύ των υπολοίπων, το οποίο είναι οι 38 μήνες²⁷.

Οι πρώτες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση ιμπρουτινίμης ήταν οι RESONATE²³ και RESONATE-2²⁴ και οι οποίες αφορούσαν σε ασθενείς με ΧΛΛ ή ΔμΛ. Στην πρώτη έγινε σύγκριση της ιμπρουτινίμης με το αντι-CD 20 μονοκλωνικό αντίσωμα οφατουμουμάμη σε 391 ασθενείς με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο, ενώ στη δεύτερη έγινε σύγκριση της ιμπρουτινίμης με τον αλκυλιωτικό παράγοντα χλωραμβουκίλη σε 269 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω και οι οποίοι δεν είχαν λάβει άλλη θεραπεία για τη νόσο προηγούμενως. Η υπέρταση ως ανεπιθύμητη ενέργεια ωστόσο αναφέρεται μόνο στη RESONATE-2. Μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 18,4 μηνών και διάμεση διάρκεια λήψης ιμπρουτινίμης 17,4 μήνες, η υπέρταση ήταν πιο συχνή μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ιμπρουτινίμη με ποσοστό 14%, από το οποίο το 4% αφορούσε σε υπέρταση 3^{ου} βαθμού και άνω. Αντίστοιχα, στην κλινική μελέτη των Huang και συνεργατών²⁶ σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ, η οποία είχε παρόμοιο διάμεσο διάστημα παρακολούθησης και παρόμοια διάμεση διάρκεια λήψης ιμπρουτινίμης, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν υπέρταση ήταν 5,8%, μικρότερο σε σχέση με τη RESONATE-2, χωρίς ωστόσο να υπάρχει διαφορά με την ομάδα ελέγχου που έλαβε ριτουξιμάμη, στην οποία υπέρταση εμφάνισε επίσης το 5,8% των ασθενών.

Στην κλινική μελέτη των Woyach και συνεργατών²⁷, στην οποία η ιμπρουτινίμη αξιολογήθηκε τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη σε σύγκριση με τη λήψη χημειοανο-

σοθεραπείας, η επίπτωση υπέρτασης φαίνεται να είναι ακόμα μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ιμπρουτινίμη. Υπέρταση 3^{ου} βαθμού και άνω εμφάνισε το 29% των ασθενών που έλαβε μόνο ιμπρουτινίμη και το 34% των ασθενών που έλαβε συνδυασμό ιμπρουτινίμης-ριτουξιμάμης σε σύγκριση με το 14% των ασθενών που έλαβαν χημειοανοσοθεραπεία με βενδαμουστίνη και ριτουξιμάμη, διαφορά στατιστικά σημαντική. Αν και στη μελέτη αυτή εμφανίζεται το μεγαλύτερο ποσοστό υπέρτασης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ιμπρουτινίμη, ωστόσο η διάμεση διάρκεια λήψης του φαρμάκου και η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης είναι σχεδόν διπλάσιες από τις κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Αντίθετα, το ποσοστό ασθενών με υπέρταση 3^{ου} βαθμού και άνω είναι μικρότερο, περίπου 18%, μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τον ίδιο συνδυασμό ιμπρουτινίμης-ριτουξιμάμης στην κλινική μελέτη των Shanafelt και συνεργατών²⁸. Ωστόσο, η τελευταία μελέτη αφορά σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 70 ετών, σε αντίθεση με την πρώτη στην οποία περιλαμβάνονται ασθενείς άνω των 65 ετών.

Τέλος, από τις 3 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, κλινικές μελέτες με τη χρήση εικονικού φαρμάκου, μόνο στην INNOVATE³¹ αναφέρεται η υπέρταση ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Σε αυτήν, 150 ασθενείς με μακροσφαιριναιμία Waldenstrom έλαβαν είτε τον συνδυασμό ιμπρουτινίμης-ριτουξιμάμης είτε συνδυασμό εικονικού φαρμάκου – ριτουξιμάμης. Η υπέρταση ήταν μεταξύ των πιο συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών 3^{ου} βαθμού και άνω στην ομάδα παρέμβασης, με την επίπτωση να φτάνει το 13% με διάμεση διάρκεια λήψης ιμπρουτινίμης τους 25,8 μήνες.

2. Μελέτες παρατήρησης

Ενώ η αρτηριακή υπέρταση και οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της ιμπρουτινίμης έχουν καλώς χαρακτηριστεί βραχυπρόθεσμα στα πλαίσια των κλινικών μελετών, ο αντίκτυπος της μακροχρόνιας θεραπείας με ιμπρουτινίμη βρίσκεται υπό συνεχή έρευνα. Μια πρώτη εικόνα των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων του φαρμάκου παρέχεται από τις μελέτες παρακολούθησης του πληθυσμού των κλινικών μελετών για ευρύτερο χρονικό διάστημα.

Στην τελική ανάλυση της μελέτης RESONATE, μετά από έξι χρόνια παρακολούθησης των ασθενών της, η υπέρταση 3^{ου} ή μεγαλύτερου βαθμού ανερ-

Πίνακας 1. Τυχασιοποιημένες κλινικές μελέτες στις οποίες έγινε χρήση της μηρουτινίμπης περιγραφής των κύριων χαρακτηριστικών τους και τα αποτελέσματα για την υπέρταση

A/A	Κλινική μελέτη/ Συγγραφέας	Σχεδιασμός/ Τύπος μελέτης	Ειδικό φάρμακο	Πληθυσμός	Αριθμός ασθενών (n)	Ηλικία (έτη)	Παρέμβαση	Δόση μηρουτινίμπης	Διάρκεια διάγνωσης (μήνες)	Διάρκεια λήψης μηρουτινίμπης	Αποτελέσματα για υπέρταση
1	Byrd και συν. (RESONATE) 2014 ²⁵	Τυχασιοποιημένη ανοιχτή, φάσης 3, πολυκεντρική	Όχι	Ανθεπιτική ή υποτροπιάζουσα ΧΛΛ ή ΛιμΛ	391	Διάμεση = 67	Μηρουτινίμπη ή οφρατινοζουμίμπη (n=195 vs 196)	420 mg	9,4	8,6	Δεν αναφέρεται
2	Burger και συν. (RESONATE) 2015 ²⁴	Τυχασιοποιημένη ανοιχτή, φάσης 3, πολυκεντρική	Όχι	ΧΛΛ ή ΛιμΛ χωρίς προσηγήθεια θεραπευτικά ηλιώδεις ≥ 65	269	Διάμεση = 75	Μηρουτινίμπη ή χλωραμφενικόλη (n=136 vs 133)	420 mg	18,4	17,4	Πιο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν μηρουτινίμπη (14%) 3 ^{ου} βαθμού και άνω, 4% αυτών που έλαβαν μηρουτινίμπη και κανέναν στην ομάδα ελέγχου
3	Chaman-Khan και συν. (HELIOS) 2016 ²⁵	Τυχασιοποιημένη διπλά τυφλή, φάσης 3, πολυκεντρική	Ναι	Ανθεπιτική ή υποτροπιάζουσα ΧΛΛ ή ΛιμΛ	578	≥ 18 Διάμεση = 64 vs 63	Μηρουτινίμπη + οτιοξιμίμπη ή βενδαμουστίνη ή εικονικό φάρμακο + οτιοξιμίμπη + βενδαμουστίνη (n=289 vs 289)	420 mg	17	14,7	Δεν αναφέρεται
4	Dreyling και συν. (RAY) 2016 ³⁰	Τυχασιοποιημένη ανοιχτή, φάσης 3, πολυκεντρική	Όχι	Ανθεπιτικό ή υποτροπιάζον λείψωμα μετανόια	280	≥ 18 Διάμεση = 68	Μηρουτινίμπη ή τεμοζολιμους (n=139 vs 141)	560 mg	20	14,4	Δεν αναφέρεται
5	Huang και συν. 2018 ²⁶	Τυχασιοποιημένη ανοιχτή, φάσης 3, πολυκεντρική	Όχι	Ανθεπιτική ή υποτροπιάζουσα ΧΛΛ ή ΛιμΛ	160	≥ 18 Διάμεση = 66	Μηρουτινίμπη ή οτιοξιμίμπη (n=106 vs 54)	420 mg	17,8	16,4	5,8% των ασθενών σε κάθε ομάδα (χωρίς διαφορά)
6	Dimopoulos και συν. (INNOVATE) 2018 ³¹	Τυχασιοποιημένη διπλά τυφλή, φάσης 3, πολυκεντρική	Ναι	Μεταστατικό-καρκινώμα Waldenstrom με ή χωρίς προσηγήθεια θεραπευτικά	150	Διάμεση = 69	Μηρουτινίμπη + οτιοξιμίμπη ή εικονικό φάρμακο + οτιοξιμίμπη (n=75 vs 75)	420 mg	26,5	25,8	Η υπέρταση μεταξύ των πιο συχνών ανεπιθύμητων 3 ^{ου} βαθμού και άνω σε ασθενείς που έλαβαν μηρουτινίμπη, 13% (n=10) vs 4% (n=3)
7	Woyach και συν. 2018 ²⁷	Τυχασιοποιημένη ανοιχτή, φάσης 3, πολυκεντρική	Όχι	ΧΛΛ χωρίς προσηγήθεια θεραπευτικά ηλιώδεις ≥ 65	547	≥ 65 Διάμεση = 71	Βενδαμουστίνη + οτιοξιμίμπη ή μηρουτινίμπη + οτιοξιμίμπη (n=183 vs 182 vs 182)	420 mg	38	32	Υπέρταση 3 ^{ου} βαθμού και άνω 14% (n=25) vs 29% (n=53) vs 34% (n=61), p < 0,001
8	Shanafelt και συν. 2019 ²⁸	Τυχασιοποιημένη ανοιχτή, φάσης 3, πολυκεντρική	Όχι	ΧΛΛ ή ΛιμΛ χωρίς προσηγήθεια θεραπευτικά ηλιώδεις ≤ 70	259	Μέση = 56,7	Μηρουτινίμπη + οτιοξιμίμπη ή φλουνοταραμίνη + κυκλοφοφαμίδη + οτιοξιμίμπη (n=554 vs 175)	420 mg	33,6	33	Μεγαλύτερη επίπτωση 3 ^{ου} και 4 ^{ου} βαθμού υπέρταση στους ασθενείς που έλαβαν μηρουτινίμπη 18,8% (n=66) vs 8,2% (n=13), p < 0,002
9	Moreno και συν. (ILLUMINATE) 2019 ²⁹	Τυχασιοποιημένη ανοιχτή, φάσης 3, πολυκεντρική	Όχι	ΧΛΛ ή ΛιμΛ χωρίς προσηγήθεια θεραπευτικά ηλιώδεις ≥ 65 η < 65 με συννοσηρότητες	229	≥ 18 Διάμεση = 71	Μηρουτινίμπη + οφρατινοζουμίμπη ή χλωραμφενικόλη + οφρατινοζουμίμπη (n=113 vs 116)	420 mg	31,3	29,3	17% (n=19) των ασθενών που έλαβαν μηρουτινίμπη vs 5% (n=5) της ομάδας ελέγχου, 4% των ασθενών σε κάθε ομάδα υπέρταση 3 ^{ου} βαθμού και άνω
10	Younes και συν. 2019 ³²	Τυχασιοποιημένη διπλά τυφλή, φάσης 3, πολυκεντρική	Ναι	Διάγνωση λείψωμα από μεγέλα Β-κύτταρα μη βλαστικού κέντρου χωρίς προσηγήθεια θεραπευτικά	838	≥ 18 Διάμεση = 62	Μηρουτινίμπη + R-CHOP ή εικονικό φάρμακο R-CHOP (n=419 vs 419)	560 mg	34,8	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται

ΧΛΛ=Χρόνια Λεμφολιπώδης Λευχαιμία, ΛιμΛ=Λεμφολιπώδης Λευχαιμία από Μεγάλο Λεμφοκύτταρο, n=αριθμός ασθενών, R-CHOP=Ριτουξιμίμπη-Κυκλοφοφαμίδη, Δοξορουβίνη, Βενδαμουστίνη, Πρεδνιζόνη

χόταν στο 9%³⁴. Το ίδιο ποσοστό υπέρτασης τουλάχιστον 3^{ου} βαθμού καταγράφηκε κατά την παρακολούθηση πέντε χρόνων των ασθενών της μελέτης RESONATE-2³⁵.

Στη μακροχρόνια παρακολούθηση του πληθυσμού της μελέτης PCYC-1102/1103, αρχικά για 67 μήνες³⁶ και στη συνέχεια για οχτώ χρόνια³⁷, υπέρταση 3^{ου} βαθμού ανευρέθηκε σε περίπου 30% των ασθενών, αναδεικνύοντας την υπέρταση σε πολύ πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια από ό,τι είχε προηγουμένως χαρακτηριστεί στις κλινικές μελέτες.

Επιπρόσθετα, από τις μελέτες παρακολούθησης των πληθυσμών των κλινικών μελετών αντλούνται σημαντικές πληροφορίες για τη χρονική συνιστώσα της υπέρτασης που σχετίζεται με την ιμπρουτινίμη. Όπως προκύπτει από την κοινή ανάλυση τεσσάρων κλινικών μελετών, η εμφάνιση της υπέρτασης συμβαίνει στα αρχικά στάδια της χορήγησης της ιμπρουτινίμης, με μέσο χρονικό διάστημα εμφάνισης υπέρτασης περίπου 4-6 μήνες από την πρώτη δόση³⁸. Άξιο αναφοράς, επίσης, είναι ότι στις μελέτες παρακολούθησης των πληθυσμών των κλινικών μελετών, η υπέρταση, κατ' εξαίρεση από τις άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της ιμπρουτινίμης, παρουσίασε αθροιστικό επιπολασμό³⁸.

Οι μελέτες παρατήρησης ασθενών από την καθημερινή κλινική πράξη έρχονται να συμπληρώσουν τις προαναφερθείσες μελέτες παρακολούθησης και να συμβάλλουν στις γνώσεις για τις μακροχρόνιες επιπτώσεις της ιμπρουτινίμης.

Στη μελέτη των Salem και συνεργατών χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη διεθνή βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και εξετάστηκε πληθυσμός 2.093 ασθενών, με σύνθεση 90% προερχόμενο εκτός κλινικών μελετών και 10% αντλούμενο από κλινικές δοκιμές. Ως αποτέλεσμα της μελέτης προέκυψε θετική συσχέτιση μεταξύ χρήσης της ιμπρουτινίμης και καρδιαγγειακών επιπλοκών, μεταξύ των οποίων η υπέρταση με λόγο απόδοσης (Odds Ratio, ROR) ROR = 1,7 (295/2.093)³⁹.

Στην πολυκεντρική μελέτη των Roeker και συνεργατών μεταξύ 247 ασθενών θεραπευόμενων με ιμπρουτινίμη, η επίπτωση της υπέρτασης ήταν 34,8%, ενώ η υπέρταση τουλάχιστον 3^{ου} βαθμού αφορούσε το 33,2%, ποσοστά αμφοτέρωτα πιο υψηλά από αυτά που καταγράφηκαν στις κλινικές μελέτες⁴⁰.

Στη μονοκεντρική μελέτη των Dickerson και συνεργατών από την αναδρομική ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων 562 ασθενών με κακοήθειες των

β-λεμφοκυττάρων, σημειώθηκε υψηλότερη επίπτωση της υπέρτασης συγκριτικά με τις αρχικές μελέτες. Στη μελέτη αυτή, η υπέρταση, πρωτοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη, παρατηρήθηκε σε ποσοστό μεγαλύτερο από 75% μεταξύ των ασθενών, όπου το 38% αντιστοιχούσε σε υπέρταση 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού⁴¹. Η επίπτωση της υπέρτασης 3^{ου}/4^{ου} βαθμού όπως αναφέρεται ως σχετιζόμενη με τριπλάσια αύξηση σε ανασκόπηση δημοσιευμένων δεδομένων από κλινικές δοκιμές και σε περίπου 30% στην ανάλυση μακρόχρονης παρακολούθησης των ασθενών της μελέτης PCYC-1102/1103, είναι υποεκτιμώμενη, με βάση τα δεδομένα της μελέτης των Dickerson και συνεργατών³⁷.

Η συσχέτιση της ιμπρουτινίμης με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης αναφέρεται και σε μετανάλυση που συμπεριέλαβε 2.580 ασθενείς από οχτώ τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Η χρήση της ιμπρουτινίμης συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης με σχετικό κίνδυνο (Relative Risk, RR) RR = 2,82 (95% CI: 1,52-5,23)⁴².

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ιμπρουτινίμη είναι ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton, μία από του στόματος χορηγούμενη συνεχόμενη θεραπεία που έλαβε έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, λέμφωμα του μανδύα και μακροσφαιριναιμία Waldenstrom.

Οι κλινικές μελέτες με την ιμπρουτινίμη κατέγραψαν σημαντικά κλινικά οφέλη για αυτούς τους ασθενείς: σημαντική βελτίωση τόσο στην ολική επιβίωση όσο και στην επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου συγκριτικά με τις καθιερωμένες θεραπείες, καθώς και ένα γενικά αποδεκτό προφίλ τοξικότητας.

Στις κλινικές μελέτες, η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της ιμπρουτινίμης ήταν ήπιες, εκδηλώνονταν στα αρχικά στάδια της θεραπείας, συνήθως παροδικά και με μειούμενη επίπτωση με την πάροδο του χρόνου. Εξαίρεση αποτελεί η αρτηριακή υπέρταση, η οποία παρουσιάζει επιπολασμό με αυξητική τάση σε βάθος χρόνου, όπως καταγράφηκε σε μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης του πληθυσμού των κλινικών μελετών³⁸. Ο αθροιστικός επιπολασμός της σχετιζόμενης με ιμπρουτινίμη υπέρτασης σε συνδυασμό με τη συνεχόμενη φύση της θεραπείας υπαγορεύει την ανάγκη για στενή παρακολούθηση των ασθενών, με

στόχο την πρόωπη αναγνώριση της υπέρτασης και την έγκαιρη παρέμβαση με την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής.

Στις αναδρομικές μελέτες παρατήρησης ασθενών από την καθημερινή κλινική πράξη, η σχετιζόμενη με την ιμπρουτινίμη υπέρταση ήταν συχνότερη από ό,τι είχε καταγραφεί στις κλινικές μελέτες, υποδηλώνοντας υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα.

Από τη μακρόχρονη παρακολούθηση ασθενών από κλινικές μελέτες, η υπέρταση 3^{ου}/4^{ου} βαθμού αναφέρεται ως και στο 30% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ιμπρουτινίμη³⁷.

Στις αναδρομικές μελέτες παρατήρησης καταγράφηκε, ωστόσο, ακόμα υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης κατά τη διάρκεια θεραπείας με ιμπρουτινίμη. Στη μελέτη των Dickerson και συνεργατών η πρωτοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη υπέρταση οποιασδήποτε βαρύτητας σε ασθενείς θεραπευόμενους με ιμπρουτινίμη αναφέρεται στο 78% των ασθενών και 3^{ου}/4^{ου} βαθμού σχεδόν στο 40%⁴¹.

Η υψηλότερη επίπτωση της υπέρτασης στη μελέτη των Dickerson και συνεργατών σε σύγκριση με τις αρχικές μελέτες εξηγείται πιθανώς εν μέρει από τον χαμηλό βαθμό υποψίας της ιμπρουτινίμης ως αίτιο υπέρτασης. Επιπλέον, αξιολογημένο τμήμα της μελέτης αποτελεί η υιοθέτηση ενός αυστηρότερου ορίου, ΑΠ = 130/80 mmHg, για τη διάγνωση της υπέρτασης, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ACC/AHA, 2017⁴³. Όταν οι ερευνητές προσάρμοσαν το κριτικό όριο της υπέρτασης σε ΑΠ = 140/90 mmHg, η επίπτωση της υπέρτασης μειώθηκε στο 44%, παραμένοντας ακόμα και τότε υψηλότερη από τις προηγούμενες αναφορές ασφάλειας για την ιμπρουτινίμη⁴¹.

Τέλος, είναι σημαντικό να εξετασθεί ως παράγοντας αύξησης της επίπτωσης της υπέρτασης στις επιδημιολογικές μελέτες η σύνθεση του πληθυσμού που συμμετέχει σε αυτές. Στις μελέτες παρατήρησης ασθενών στην καθημερινή πρακτική, συμπεριλαμβάνονται άτομα με περισσότερες συννοσηρότητες και άτομα που πιθανόν βρίσκονται υπό πιο χαλαρή παρακολούθηση, σε αντίθεση με τις κλινικές μελέτες. Ακόμα και στις κλινικές μελέτες, η σύνθεση του πληθυσμού αποτελεί σημαντικό παράγοντα εμφάνισης υπέρτασης. Συγκεκριμένα, από τη σύγκριση νέου πληθυσμού (< 70 χρονών) στην ECOG1912 μελέτη²⁸ και πιο ηλικιωμένου πληθυσμού (> 70 χρο-

νών) στην ALLIANCE μελέτη²⁷, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ιμπρουτινίμη-ριτουξιμιάμη, αναφέρεται εμφάνιση υπέρτασης 3^{ου}/4^{ου} βαθμού 18,8% έναντι 34%, αντίστοιχα.

Αξιοπρόσεκτο εύρημα των επιδημιολογικών μελετών αποτελεί η συσχέτιση της σχετιζόμενης με την ιμπρουτινίμη υπέρτασης με την εμφάνιση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (αρρυθμίες, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, θάνατος) και κυρίως με κολπική μαρμαρυγή. Όταν οι ασθενείς που εμφάνιζαν υπέρταση έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή, ο κίνδυνος εκδήλωσης καρδιαγγειακών επιπλοκών μειωνόταν αισθητά (Hazard Ratio, HR = 0,4)⁴¹.

Οι μελέτες παρατήρησης που έχουν διενεργηθεί στον πραγματικό κόσμο σημειώνεται ότι ως αναδρομικές μελέτες έχουν εγγενείς περιορισμούς. Παρ' όλα αυτά, οι παρατηρήσεις των ερευνητών στις αναδρομικές μελέτες εμπλουτίζουν τις γνώσεις μας σχετικά με τις επιδράσεις της ιμπρουτινίμης στο καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς και τους τρόπους διαχείρισης της υπέρτασης κατά τη διάρκεια θεραπείας με την ιμπρουτινίμη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υπέρταση είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρείται κατά τη διάρκεια θεραπείας με ιμπρουτινίμη και αφορά ασθενείς με και χωρίς προϋπάρχουσα υπέρταση. Η εμφάνιση υψηλών τιμών αρτηριακής πίεσης συμβαίνει στα πρώιμα στάδια της χορήγησης του φαρμάκου, καθιστώντας απαραίτητη τη στενή και τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης των υπό θεραπεία με ιμπρουτινίμη ασθενών για αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της αγωγής. Η επίπτωση της υπέρτασης και η υπέρταση 3^{ου}/4^{ου} βαθμού παρατηρήθηκε σε υψηλότερα ποσοστά στις επιδημιολογικές μελέτες που άντλησαν τα δεδομένα τους από την καθημερινή κλινική πράξη, σε σύγκριση με τις κλινικές μελέτες, πιθανώς αντανακλώντας τη συμμετοχή πληθυσμού με περισσότερες συννοσηρότητες και πιο χαλαρό έλεγχο εκτός των πλαισίων των κλινικών μελετών. Για το μέλλον, η συνεχιζόμενη μελέτη των μακροπρόθεσμων επιδράσεων της σχετιζόμενης με την ιμπρουτινίμη υπέρτασης στο καρδιαγγειακό σύστημα υπαγορεύεται τόσο από τη συνεχόμενη χορήγηση της ιμπρουτινίμης όσο και από την αύξηση του επιπολασμού της υπέρτασης που σχετίζεται με το φάρμακο.

SUMMARY

Chissan S, Mavridou M, Sisko F, Patoulis D, Katsimardou A, Stavropoulos K, Imprialos K, Christou K, Kalogirou M, Boukis MP, Vakalopoulou S, Doumas M

Ibrutinib and arterial hypertension: Evidence from epidemiological and randomized studies

Arterial Hypertension 2020; 29: 190-198.

The management of B-cell malignancies has significantly evolved with the introduction of ibrutinib, an oral irreversible inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. Ibrutinib has been approved for the treatment of chronic lymphocytic leukemia, mantle cell lymphoma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and marginal zone lymphoma. Despite ibrutinib's efficacy in the above hematologic conditions, its use was associated with several adverse events, including arterial hypertension. In the preliminary reports of randomized clinical trials of ibrutinib, the incidence of arterial hypertension was ranging from 5.8% to 36%. However, data from observational studies following the patients for several years support that approximately 72% of ibrutinib users developed new-onset arterial hypertension. Importantly, compared with other adverse events of the drug, arterial hypertension presented an increasing incidence with time. Therefore, patients on ibrutinib treatment should be under close monitoring for the potential development of arterial hypertension.

Key-words: Ibrutinib; arterial hypertension; cardiovascular disease; cardiovascular risk

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Deeks ED. Ibrutinib: A Review in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Drugs* 2017 Feb; 77(2): 225-36.
- Vela CM, McBride A, Jaglowski SM, Andritsos LA. Ibrutinib for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm* 2016 Mar; 73(6): 367-75.
- da Cunha-Bang C, Niemann CU. Targeting Bruton's Tyrosine Kinase Across B-Cell Malignancies. *Drugs* 2018 Nov; 78(16): 1653-63.
- Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, et al. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective. *Front Physiol* 2018; 9: 167.
- Tini G, Sarocchi M, Tocci G, et al. Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room. *Int J Cardiol* 2019 Apr; 281: 133-9.
- Souza VB de, Silva EN, Ribeiro ML, Martins W de A. Hypertension in patients with cancer. *Arq Bras Cardiol* 2015 Mar; 104(3): 246-52.
- Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med* 2016 Oct; 375(15): 1457-67.
- Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. *Int J cancer* 2014 May; 134(10): 2269-77.
- Abi Aad S, Pierce M, Barmaimon G, Farhat FS, Benjo A, Mouhayar E. Hypertension induced by chemotherapeutic and immunosuppressive agents: a new challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015 Jan; 93(1): 28-35.
- Martin P, Bartlett NL, Blum KA, et al. A phase 1 trial of ibrutinib plus palbociclib in previously treated mantle cell lymphoma. *Blood* 2019 Mar; 133(11): 1201-4.
- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013 Jul; 369(1): 32-42.
- Pineda-Gayoso R, Alomar M, Lee DH, Fradley MG. Cardiovascular Toxicities of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors. *Curr Treat Options Oncol* 2020 Jun; 21(8): 67.
- Ahn IE. Cardiovascular adverse events of ibrutinib. *Blood* 2019 Nov; 134(22): 1881-2.
- Charalambous A, Schwarzlich M-A, Witzens-Harig M. Ibrutinib. Recent results cancer Res Fortschritte der Krebsforsch Prog dans les Rech sur le cancer 2018; 212: 133-68.
- Burger JA, Wiestner A. Targeting B cell receptor signalling in cancer: preclinical and clinical advances. *Nat Rev Cancer* 2018 Mar; 18(3): 148-67.
- Kim H-O. Development of BTK inhibitors for the treatment of B-cell malignancies. *Arch Pharm Res* 2019 Feb; 42(2): 171-81.
- Aw A, Brown JR. Current Status of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Development and Use in B-Cell Malignancies. *Drugs Aging* 2017 Jul; 34(7): 509-27.
- Smith MR. Ibrutinib in B lymphoid malignancies. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(12): 1879-87.
- Kim ES, Dhillon S. Ibrutinib: a review of its use in patients with mantle cell lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2015 May; 75(7): 769-76.
- Bond DA, Woyach JA. Targeting BTK in CLL: Beyond Ibrutinib. *Curr Hematol Malig Rep* 2019 Jun; 14(3): 197-205.
- Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019 Apr; 136: 56-63.
- Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018 Dec; 4(12): 1491-500.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus o-fatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014 Jul; 371(3): 213-23.
- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015 Dec; 373(25): 2425-37.
- Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016 Feb; 17(2): 200-11.
- Huang X, Qiu L, Jin J, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer Med* 2018 Apr; 7(4): 1043-55.
- Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018 Dec;

- 379(26): 2517-28.
28. Shanafelt TD, Wang X V, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2019 Aug; 381(5): 432-43.
 29. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 Jan; 20(1): 43-56.
 30. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2016 Feb;387(10020): 770-8.
 31. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018 Jun; 378(25): 2399-410.
 32. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019 May; 37(15): 1285-95.
 33. NCI, NIH D. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. NIH Publ [Internet] 2009; 2009: 0-71. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf
 34. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019; 94(12): 1353-63.
 35. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020 Mar; 34(3): 787-98.
 36. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015 Apr; 125(16): 2497-506.
 37. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res* 2020 Aug; 26(15): 3918-27.
 38. O'Brien S, Hillmen P, Coutre S, et al. Safety Analysis of Four Randomized Controlled Studies of Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018 Oct; 18(10): 648-657.e15.
 39. Salem J-E, Manouchehri A, Bretagne M, et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. *J Am Coll Cardiol* 2019 Oct; 74(13): 1667-78.
 40. Roeker LE, Sarraf Yazdy M, Rhodes J, et al. Hypertension in Patients Treated With Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Netw open* 2019 Dec; 2(12): e1916326.
 41. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood* 2019 Nov; 134(22): 1919-28.
 42. Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14(2): e0211228.
 43. 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. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* 2018 Jun; 71(6): e13-115.



Ο ρόλος της αρτηριακής σκληρίας στην ασυμπτωματική νόσο μικρών αγγείων του εγκεφάλου και στη γνωστική λειτουργία

**Σ. Σπηλιοπούλου
Ε. Κορομπόκη
Ν. Τσούτσουρα**

**Ε. Μητσικώστα
Ν. Ζακόπουλος
Ε. Μανιός**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ασυμπτωματική εγκεφαλική νόσος μικρών αγγείων, η οποία συμπεριλαμβάνει τις υπερεντάσεις της λευκής ουσίας, τα σιωπηλά κενотоπιώδη έμφρακτα και τις μικροαιμορραγίες, αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοεγκεφαλικής νόσου και νοητικής έκπτωσης. Η αρτηριακή σκληρία είναι ένας γνωστός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νόσου, η οποία έχει επίσης συσχετισθεί με την εγκεφαλική νόσο μικρών αγγείων και τη νοητική έκπτωση. Ωστόσο, η συνέπεια αυτών των συσχετίσεων δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται τα δεδομένα που αφορούν τη σχέση της αρτηριακής σκληρίας με τη γνωστική λειτουργία και με δείκτες ασυμπτωματικής εγκεφαλικής νόσου μικρών αγγείων και πιο συγκεκριμένα με τις υπερεντάσεις της λευκής ουσίας, τα σιωπηλά κενотоπιώδη έμφρακτα και τις μικροαιμορραγίες. Από την ανασκόπηση διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας και των ακτινολογικών ευρημάτων ασυμπτωματικής εγκεφαλικής νόσου μικρών αγγείων. Επιπρόσθετα, η αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης του φορτίου των υπερεντάσεων της λευκής ουσίας. Επιπλέον, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία συσχετιζόταν με φτωχότερη νοητική λειτουργία και αποτελούσε προγνωστικό δείκτη νοητικής έκπτωσης. Εν κατακλείδι, η αρτηριακή σκληρία συσχετίζεται με την ασυμπτωματική εγκεφαλική νόσο μικρών αγγείων και με επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας.

Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή σκληρία, κεντρική αρτηριακή πίεση, ασυμπτωματική αγγειοεγκεφαλική νόσος, γνωστική λειτουργία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εγκεφαλική νόσος μικρών αγγείων (ΕΝΜΑ) αποτελεί το πιο συχνό αίτιο αγγειακής άνοιας και θεωρείται η αιτία για το 20% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) που εκδηλώνονται παγκοσμίως^{1,2}. Τα νευροαπεικονιστικά χαρακτηριστικά της ΕΝΜΑ, προερχόμενα από τη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, ταξινομούνται σε πέντε κατηγορίες: (1) πρόσφατα μικρά υποφλοιώδη έμφρακτα (πρώην οξεία κενотоπιώδη ΑΕΕ), (2) υπερεντάσεις της λευκής ουσίας, (3) σιωπηλά κενотоπιώ-

δη έμφρακτα, (4) μικροαιμορραγίες και (5) περιαγγειακά διαστήματα¹.

Η ΕΝΜΑ έχει ιδιαίτερη κλινική αξία διότι αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αγγειοεγκεφαλικές νόσους και νοητική έκπτωση^{1,2}. Η ΕΝΜΑ αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης τόσο των ΑΕΕ όσο και της νοητικής έκπτωσης μέσω επιδράσεων στην αρτηριακή σκληρία, τη μικροαγγειακή αρτηριοσκλήρωση και τη δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου³.

Το ΑΕΕ και η άνοια αποτελούν ένα από τα ση-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα

✉ **Αλληλογραφία:** Ευστάθιος Μανιός, Βασιλίσσης Σοφίας 80, ΤΚ 11528, Αθήνα. Τηλέφωνο 2103381483 • e-mail:stathismanios@yahoo.gr

μαντικότερα προβλήματα της κοινωνίας μας, καθώς αυξάνουν κατά πολύ την ανάγκη φροντίδας των ασθενών από την οικογένεια⁴ και οξύνουν την οικονομική πίεση στο σύστημα παροχής υπηρεσιών υγείας. Στο άρθρο αυτό επιχειρείται μία ανασκόπηση των χαρακτηριστικών της ENMA από την οπτική γωνιά των σιωπηλών εγκεφαλικών αλλοιώσεων και της άνοιας με ιδιαίτερη εστίαση στη συσχέτιση με την αρτηριακή σκληρία και τις κεντρικές πιέσεις.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Είναι γνωστό ότι η αρτηριακή σκληρία αποτελεί προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας, καρδιαγγειακών επεισοδίων και ΑΕΕ⁵⁻⁷. Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της αρτηριακής σκληρίας έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια. Με την πρόοδο της ηλικίας, η αυξανόμενη σκληρία στις κεντρικές ελαστικές αρτηρίες εξαιτίας του αιμοδυναμικά προκαλούμενου κατακερματισμού της ελαστίνης αυξάνει την ταχύτητα διάδοσης του αρτηριακού κύματος, με αποτέλεσμα τα ανακλώμενα κύματα να φτάνουν στην αορτή πρώιμα στη συστολή παρά στη διαστολή⁸. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη συστολική πίεση, αυξημένη ροή ηρεμίας και σφυγμικά κύματα υψηλότερης ροής κατά μήκος του αγγειακού δέντρου^{9,10}.

Η αρτηριακή σκληρία, σήμα κατατεθέν της αγγειακής γήρανσης που προκαλείται από δομικές και κυτταρικές αλλαγές στο τοίχωμα των αγγείων, είναι μία από τις παθοφυσιολογικές διαδικασίες που έχουν συσχετισθεί με νοητική έκπτωση¹¹⁻¹⁴, αλλά παραμένει ένας λιγότερο μελετημένος παράγοντας κινδύνου μείωσης της γνωσιακής λειτουργίας στην ύστερη ζωή. Επιπροσθέτως, η αρτηριακή σκληρία έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο, κυρίως αλλοιώσεις της λευκής ουσίας, εγκεφαλικά κενοτοπιώδη έμφρακτα και φλοιϊκή εγκεφαλική ατροφία¹⁵⁻¹⁸. Οι μικροαγγειακές εγκεφαλικές αλλοιώσεις και συγκεκριμένα οι αλλοιώσεις της λευκής ουσίας έχουν συσχετισθεί ανεξάρτητα με νοητική έκπτωση¹⁹⁻²² και λόγω αυτού μπορεί να είναι μέρος του μηχανισμού μέσω του οποίου η αρτηριακή σκληρία συσχετίζεται με την ελάττωση της διανοητικής λειτουργίας. Στη βιβλιογραφία, έχει υποτεθεί ότι τα σφυγμικά κύματα υψηλής ροής μέσω της καρωτίδας και των σπονδυλικών αρτηριών εκτείνονται βαθιά στη μικροκυκλοφορία του εγκεφάλου οδηγώντας σε αγγειακή ρήξη και επακόλουθα σε μικροαιμορραγίες, ενδοθηλιακή απογύμνωση και θρομβωτική απόφραξη²³⁻²⁴. Οι αλ-

λοιώσεις της λευκής ουσίας στις οδούς που τροφοδοτούνται από την πρόσθια και τη μέση εγκεφαλική αρτηρία έχουν συσχετισθεί με λειτουργικά προβλήματα, υποδεικνύοντας μια σχέση μεταξύ αγγειοεγκεφαλικής παθολογίας, αλλαγών της λευκής ουσίας και νοητικής ικανότητας²⁵.

ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΜΙΚΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

Γενική περιγραφή

Η ασυμπτωματική ENMA περιλαμβάνει τις υπερεντάσεις λευκής ουσίας, τα σιωπηλά κενοτοπιώδη έμφρακτα και τις μικροαιμορραγίες. Οι υπερεντάσεις λευκής ουσίας αφορούν σε αμφοτερόπλευρες, κυρίως συμμετρικές υψηλού σήματος περιοχές στις T2 ακολουθίες της μαγνητικής τομογραφίας και αποτελούν συχνό εύρημα σε πιο ηλικιωμένα άτομα. Οι υπερεντάσεις λευκής ουσίας παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με αγγειακούς παράγοντες κινδύνου, ΑΕΕ και νοητική έκπτωση¹. Τα σιωπηλά κενοτοπιώδη έμφρακτα απεικονίζονται συχνά σε ασυμπτωματικά μεγαλύτερης ηλικίας άτομα και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ, αδυναμία βάδισης και άνοια¹. Τέλος, οι μικροαιμορραγίες είναι μικρές, χαμηλού σήματος αλλοιώσεις ορατές στις T2-weighted gradient-recalled echo ή στις susceptibility-weighted ακολουθίες και πιο συχνά εντοπίζονται στο σημείο σύζευξης φλοιώδους-υποφλοιώδους μοίρας, στην εν τω βάθει φαιά ή τη λευκή ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, στο στέλεχος και στην παρεγκεφαλίδα¹. Οι μικροαιμορραγίες συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ισχαιμικών και αιμορραγικών ΑΕΕ καθώς και άνοιας.

Εκτίμηση και κλινική σημασία

Οι υπερεντάσεις της λευκής ουσίας ορίζονται ως μία ανώμαλου περιγράμματος, περικοιλιακή, υψηλού σήματος περιοχή (Fazekas σκορ ≥ 3) και/ή πρώιμες συρρέουσες ή μεμονωμένες συρρέουσες υψηλού σήματος αλλοιώσεις της εν τω βάθει λευκής ουσίας (Fazekas σκορ ≥ 2) στις FLAIR ακολουθίες της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου²⁶. Το σιωπηλό κενοτοπιώδες έμφρακτο ορίζεται σαν μια εστιακή αλλοίωση ≥ 3 mm σε διάμετρο, με υψηλό σήμα στην T2 ακολουθία της μαγνητικής τομογραφίας και χαμηλό σήμα στη FLAIR ακολουθία²⁷. Τέλος, η μικροαιμορραγία ορίζεται ως μια εστιακή περιοχή με απώλεια σήματος στο εγκεφαλικό παρέγχυμα με διαστάσεις < 5 mm στις T2 ακολουθίες²⁸.

Η ασυμπτωματική ΕΝΜΑ αποτελεί μία συχνή αιτία ΑΕΕ και αγγειακής άνοιας¹. Στην πραγματικότητα, οι αλλοιώσεις αυτές δεν είναι σιωπηλές αλλά μάλλον αυξάνουν αργά τον κίνδυνο ΑΕΕ και άνοιας. Για παράδειγμα, καθώς ο αριθμός των σιωπηλών κενотоπιωδών εμφράκτων και των μικροαιμορραγιών αυξάνεται, αυξάνεται και ο κίνδυνος αγγειοεγκεφαλικής νόσου και νοητικής έκπτωσης. Παρομοίως, καθώς οι περιοχές υπερεντάσεων λευκής ουσίας αυξάνονται σε μέγεθος, αυξάνεται και ο κίνδυνος νόσου. Η ηλικία και η υπέρταση είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την ασυμπτωματική ΕΝΜΑ²⁹. Η πίεση παλμού και η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης μπορούν επίσης να συνεισφέρουν στον κίνδυνο για την ασυμπτωματική ΕΝΜΑ καθώς και στον κίνδυνο καρδιαγγειακών και αγγειοεγκεφαλικών νόσων^{30,31}.

Συσχέτιση με την αρτηριακή σκληρία

Η αρτηριακή σκληρία παρουσιάζει ανεξάρτητη συσχέτιση με την ΕΝΜΑ και πιο συγκεκριμένα με τις υπερεντάσεις της λευκής ουσίας²⁶ και τα σιωπηλά κενотоπιώδη εμφρακτα^{27,32}. Ωστόσο οι μελέτες έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την εντόπιση των υπερεντάσεων της λευκής ουσίας που σχετίζονται με την αρτηριακή σκληρία. Μία μελέτη σε 132 ασυμπτωματικά ηλικιωμένα άτομα έδειξε ότι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (ΤΣΚ) συσχετίζεται με την παρουσία μόνο περικοιλιακών υπερεντάσεων της λευκής ουσίας³³, ενώ μία άλλη σε παρόμοιο πληθυσμό βρήκε ότι η ΤΣΚ συσχετίζεται με την παρουσία μόνο εν τω βάθει αλλοιώσεων της λευκής ουσίας³⁴. Δύο μελέτες που χρησιμοποίησαν την πίεση παλμού ως μέτρο της αρτηριακής σκληρίας έδειξαν ότι η αυξημένη πίεση παλμού συσχετίζεται με υπερεντάσεις στη λευκή ουσία στο πρόσθιο σκέλος της έσω κάψας σε μεσήλικα άτομα και στην προμετωπιαία περιοχή σε ηλικιωμένα, καθώς επίσης και ότι τιμές πίεσης παλμού > 54 mmHg συσχετίζονταν με την παρουσία προχωρημένων αλλοιώσεων υψηλού σήματος της λευκής ουσίας^{35,36}. Η υψηλότερη ΤΣΚ συσχετίζεται με υψηλότερο φορτίο αλλοιώσεων της λευκής ουσίας³⁷⁻⁴⁰ και άτομα με αλλοιώσεις της λευκής ουσίας ή σιωπηλά κενотоπιώδη εμφρακτα είχαν υψηλότερη ΤΣΚ^{41,42} συγκριτικά με αυτά που δεν παρουσίαζαν ασυμπτωματικές εγκεφαλικές βλάβες.

Επιπλέον των συγχρονικών μελετών, δύο προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η ΤΣΚ που μετρήθηκε

κατά την είσοδο των ασθενών στη μελέτη αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη του φορτίου των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, μετά από προσαρμογή ως προς τους δημογραφικούς και καρδιαγγειακούς παράγοντες. Ωστόσο, ενώ η μία μελέτη βρήκε ότι η ΤΣΚ προβλέπει το ολικό φορτίο αλλοιώσεων της λευκής ουσίας⁴³, η άλλη διαπίστωσε ότι η αρτηριακή σκληρία συσχετιζόταν μόνο με το φορτίο αλλοιώσεων στην αριστερή άνω επιμήκη δεομίδα και όχι με τις άλλες οδούς⁴⁴. Πρέπει να σημειωθεί ότι η νευροαπεικόνιση δεν ήταν διαθέσιμη κατά την έναρξη της μελέτης, γεγονός που καθιστά αδύνατο τον καθορισμό της προγνωστικής αξίας της ΤΣΚ, ανεξαρτήτως του αρχικού όγκου των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας.

Όσον αφορά στις μικροαιμορραγίες, οι συσχετίσεις μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και μικροαιμορραγιών είναι αλληλοσυγκρουόμενες, γεγονός το οποίο μπορεί να σχετίζεται με τη διαφορετική αιτιολογία των μικροαιμορραγιών: τις διαφορές μεταξύ των εν τω βάθει και/ή των υποσκληριδιακών μικροαιμορραγιών και των λοβιακών μικροαιμορραγιών. Οι εν τω βάθει μικροαιμορραγίες, οι οποίες εντοπίζονται στα βασικά γάγγλια, προκαλούνται κυρίως από υπερτασική νόσο των μικρών αγγείων ενώ οι λοβιακές μικροαιμορραγίες προκαλούνται από εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια²⁸. Έτσι, αναμένονται τόσο θετικές όσο και αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ των μικροαιμορραγιών και της αρτηριακής σκληρίας οι οποίες εξαρτώνται από τις διαφορές μεταξύ των συμμετεχόντων.

Συσχέτιση με την κεντρική αρτηριακή πίεση

Τα αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης αποτελούν έναν από τους πιο αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για σιωπηλά εγκεφαλικά εμφρακτα και αλλοιώσεις της λευκής ουσίας⁴⁵⁻⁴⁷. Οι τιμές της αρτηριακής πίεσης που καταγράφονται στο εγγύς τμήμα της αορτής (κεντρική αρτηριακή πίεση, ΚΑΠ) σχετίζονται πολύ περισσότερο απ' ό,τι η βραχιόνιος πίεση με την παθογένεση των καρδιαγγειακών νόσων⁴⁸⁻⁵¹. Η κεντρική αρτηριακή πίεση μπορεί εύκολα και αναίμακτα να αναπαραχθεί από την αρτηριακή κυματομορφή που λαμβάνεται από την τονομετρία στην κερκιδική αρτηρία⁵⁰. Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει την πολύ ισχυρή συσχέτιση της κεντρικής πίεσης με καρδιαγγειακά συμβάντα συμπεριλαμβανομένων των ΑΕΕ⁵²⁻⁵⁵. Όσον αφορά

στην ασυμπτωματική ΕΝΜΑ, η μελέτη των Shrestha και των συναδέλφων του ήταν η πρώτη που κατέδειξε ότι η ΚΑΠ συσχετίζεται θετικά με την παρουσία περικοιλιακών αλλοιώσεων και αλλοιώσεων της εν τω βάθει λευκής ουσίας του εγκεφάλου όπως αυτές απεικονίζονται στη μαγνητική τομογραφία⁵³. Έκτοτε έχουν δημοσιευθεί λίγες μελέτες πάνω στο θέμα αλλά οι περισσότερες είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα και περιορισμένο δείγμα και σχετικά νεαρής ηλικίας ασθενείς. Πρόσφατα δημοσιεύθηκε η μελέτη των Matsumoto και των συναδέλφων του⁵⁶, στόχος της οποίας ήταν να διερευνήσει τη συσχέτιση της κεντρικής και βραχιονίου πίεσης με την υποκλινική αγγειακή νόσο του εγκεφάλου σε έναν γηραιότερο πληθυσμό χωρίς προηγούμενο ιστορικό εγκεφαλικού. Η μελέτη προσδιόρισε ότι τόσο η βραχιόνια όσο και η κεντρική πίεση παλμού συσχετίζονται ανεξάρτητα με τα σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα, ενώ οι υψηλότερες τιμές ΚΑΠ και πίεσης παλμού αλλά όχι η βραχιόνια πίεση είχαν σημαντική συσχέτιση με το φορτίο των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας. Είναι φανερό λοιπόν ότι η μέτρηση της κεντρικής πίεσης και η συνεπαγόμενη εκτίμηση του κινδύνου υποκλινικής εγκεφαλικής νόσου είναι σημαντικά για την εφαρμογή πιο αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης των εγκεφαλικών.

ΝΟΗΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ

Η ασυμπτωματική ΕΝΜΑ όπως τα σιωπηλά κενοτοπιώδη έμφρακτα, οι αλλοιώσεις της λευκής ουσίας και οι μικροαιμορραγίες είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νοητικής έκπτωσης^{1,2}. Η νοητική έκπτωση συμπεριλαμβανομένης της άνοιας επίσης συσχετίζεται με την αρτηριακή σκληρία⁵⁷⁻⁶¹. Η αυξημένη ΤΣΚ σχετίζεται με νοητική έκπτωση^{61,62} και είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης νοητικής εξασθένησης^{59,60} και εναπόθεσης β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο των ηλικιωμένων ασθενών⁶³. Πιο συγκεκριμένα, οι Hughes και οι συνάδελφοί του⁶³ ανέδειξαν συσχετίσεις μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της εναπόθεσης β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο ανεξαρτήτως της αρτηριακής πίεσης.

Μια μετανάλυση 6 μελετών έδειξε ότι η αρτηριακή σκληρία είναι σημαντικά υψηλότερη σε άτομα με αγγειακή άνοια σε σύγκριση με άτομα με νόσο Alzheimer και υγιή άτομα χωρίς άνοια⁶⁴. Μια μελέτη επίσης κατέδειξε ότι η αρτηριακή σκληρία είναι σημαντικά υψηλότερη σε άτομα με αγγειακή ά-

νοια ή νόσο Alzheimer απ' ό,τι σε άτομα με ήπια γνωστική έκπτωση ή φυσιολογική γνωστική λειτουργία⁶⁵. Ενώ η σχέση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και αγγειακής άνοιας δεν αμφισβητείται, οι παρατηρήσεις για τη συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας και της νόσου Alzheimer απαιτούν περαιτέρω έρευνα^{64,65}. Μια πρόσφατη μελέτη βρήκε ότι η αυξημένη ΤΣΚ συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ύπαρξης πλακών β-αμυλοειδούς όπως αυτές μετρούνται στην απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)⁶⁶.

Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία έχει άμεση επίπτωση στις διαπυραίνουσες αρτηρίες του εγκεφάλου, γεγονός που οδηγεί σε μια τροποποιημένη δομή και λειτουργία, με επακόλουθη επίδραση στην κάθαρση του περιαγγειακού αμυλοειδούς από τον εγκέφαλο μέσω της αποστράγγισης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού κατά μήκος του περιαγγειακού χώρου. Αυτό μπορεί να συμβάλλει σε μια διαταραχή της δυναμικής των αιμοφόρων αγγείων και της περιαγγειακής ροής του β-αμυλοειδούς προκαλώντας έτσι εμμέσως μειωμένη κάθαρσή του και οδηγώντας στον σχηματισμό πλακών. Γι' αυτό τον λόγο η αρτηριακή σκληρία μπορεί να συνεισφέρει στην παθογένεια της νοητικής έκπτωσης μέσω των πιθανών ρόλων της στις επιδράσεις της υπέρτασης στον εγκέφαλο, στην αγγειοεγκεφαλική νόσο, στην αγγειακή άνοια και στην παθολογία της νόσου Alzheimer³¹.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ευρήματα αυτής της ανασκόπησης υποδεικνύουν ότι η αυξημένη αρτηριακή σκληρία συσχετίζεται σταθερά με ασυμπτωματική νόσο μικρών αγγείων, πτωχή γνωστική λειτουργία στους ηλικιωμένους και προβλέπει τη νοητική έκπτωση και τις αλλοιώσεις της λευκής ουσίας.

Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει συσχετίσεις μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και ποικίλων μοντέλων εγκεφαλικής βλάβης. Πιο συγκεκριμένα, ο Fazekas⁶⁷ ερμήνευσε τα παθολογοανατομικά ευρήματα των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας ως εξής: αρτηρίες με παχιά τοιχώματα λόγω υαλίνωσης και ίνωσης, διευρυμένα περιαγγειακά διαστήματα πλαισιωμένα από ατροφική νευρολογία καθώς και εκτεταμένοι αρτηριακοί παλμοί θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην παθογένεσή τους ξεκινώντας μια επίδραση τύπου υδραυλικού πλήγματος στον περιβάλλοντα ιστό. Πρόσφατα, κάποιοι μελετητές έχουν προτείνει νέους παθοφυσιολογικούς μηχανι-

σιμούς^{68,69}. Οι Van Sloten και οι συνάδελφοί του⁶⁸ έδειξαν ότι η αυξημένη παλμική πίεση και ροή μπορούν άμεσα να οδηγήσουν σε εγκεφαλική βλάβη της μικροκυκλοφορίας και να επάγουν μια αντίδραση μικροαγγειακής αναδιαμόρφωσης. Οι O' Rourke και Hashimoto⁶⁹ έχουν επίσης δείξει με λεπτομέρεια ότι η έντονη παλμικότητα προκαλεί κόπωση και διάσπαση της ελαστικής μεμβράνης των κεντρικών αρτηριών, με αποτέλεσμα αυτές να γίνονται άκαμπτες και οι ανακλάσεις να επιστρέφουν νωρίτερα στην καρδιά. Κατά συνέπεια, η αορτική συστολική πίεση αυξάνεται, η διαστολική πίεση ελαττώνεται και η παλμική ροή εκτείνεται περαιτέρω στις μικρές εγκεφαλικές αρτηρίες, γεγονός το οποίο οδηγεί σε καταστροφή του εγκεφαλικού παρεγχύματος.

Τα ευρήματα αυτής της ανασκόπησης υποδηλώνουν μια θετική συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας με τις αλλοιώσεις της λευκής ουσίας και τα σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα και μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της νοητικής απόδοσης. Τα σιωπηλά κενотоπιώδη έμφρακτα προκαλούνται από μη επαρκή απορρόφηση του αυξημένου παλμικού κύματος εξαιτίας της αρτηριακής σκληρίας, γεγονός που επιδεινώνει τη νόσο μικρών αγγείων στον εγκέφαλο μέσω της υψηλής παλμικής ροής⁷⁰. Παρ' όλα αυτά, παραμένει μια σαφής πιθανότητα η συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και νόσου μικρών αγγείων να είναι έμμεση και να οφείλεται πιθανώς στο γεγονός ότι μοιράζονται κοινούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου^{70,43}. Εικάζεται ότι η σχέση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και νόησης μπορεί να μεσολαβείται από τη νόσο μικρών αγγείων. Μια μελέτη βρήκε ότι η συσχέτιση μεταξύ ΤΣΚ και μνήμης δεν είναι πλέον σημαντική εάν στα μοντέλα γνωσιακής λειτουργίας συμπεριληφθούν στοιχεία της δομής του εγκεφάλου (το φορτίο των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας, τα υποφλοιώδη έμφρακτα, και ο όγκος της φαιάς και της λευκής ουσίας)³⁸. Μελέτες έχουν βρει ότι η αλλαγή της λευκής ουσίας συσχετίζεται με τη νοητική λειτουργία, παρ' όλα αυτά σημειώνεται ότι αυτές οι μελέτες βασίζονται σε μεγάλο βαθμό σε συσχετιστικές μεθόδους και ως τέτοιες δεν μπορούν να αποδείξουν μια αιτιολογική σχέση μεταξύ των αλλοιώσεων της λευκής ουσίας και της πτωχής νοητικής απόδοσης⁷¹. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για να καθορίσουν τον βαθμό στον οποίο η νόσος μικρών αγγείων εμπλέκεται στη σχέση αρτηριακής σκληρίας και νόησης.

Ενώ τα δεδομένα που εξετάζουν την αρτηριακή

σκληρία και τη γνωστική λειτουργία υποδεικνύουν ισχυρή μεταξύ τους συσχέτιση, ειδικά όσον αφορά στη σφαιρική γνωστική λειτουργία, στην εκτελεστική λειτουργία, στην ταχύτητα επεξεργασίας και στη μνήμη, αρκετοί μεθοδολογικοί περιορισμοί εμποδίζουν από το να παγιωθεί αυτή η συσχέτιση. Αναφορικά με τη νοητική ικανότητα, φαίνεται ότι η βιβλιογραφία έχει στηριχθεί υπερβολικά στο mini mental status examination (MMSE), το οποίο είναι ένα εργαλείο διαλογής, παρ' ένα ακριβές τεστ αξιολόγησης της γνωστικής λειτουργίας⁷². Παρ' όλο που το MMSE είναι ένα χρήσιμο εργαλείο, μπορεί να μην είναι αρκετά ευαίσθητο στο να ανιχνεύσει ανεπαίσθητες αλλαγές στη νοητική λειτουργία σε υγιείς πληθυσμούς. Αυτό αποδεικνύεται από δύο μελέτες οι οποίες χρησιμοποίησαν σειρές ασθενών από την κοινότητα και οι οποίες δεν ανέφεραν συσχέτιση αρτηριακής σκληρίας και MMSE σκωρ αλλά βρήκαν συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και πιο συγκεκριμένων μέσων αξιολόγησης της γνωστικής λειτουργίας^{38,73}. Ανάμεσα στις μελέτες που διερευνούσαν μεμονωμένα γνωστικά πεδία, υπάρχει σημαντική ασυμφωνία στις γνωστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν για να προσδιορίσουν κάθε πεδίο. Κάποιες μελέτες χρησιμοποιούν ανάληψη παραγόντων για να καθορίσουν τις δοκιμασίες που προσδιορίζουν ένα πεδίο⁷⁴, κάποιες άλλες χρησιμοποιούν ένα μεμονωμένο γνωστικό τεστ για να προσδιορίσουν το πεδίο⁷⁵ ενώ άλλες χρησιμοποιούν πολλαπλά τεστ⁷⁶. Τα γνωσιακά πεδία παραδοσιακά έχουν οριστεί από περισσότερα του ενός ειδικά γνωσιακά τεστ και συγκεκριμένες δοκιμασίες έχουν εγκριθεί ώστε να προσδιορίζουν ξεχωριστά συγκεκριμένα πεδία⁷⁷.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η ασυμπτωματική ENMA είναι ένα σημαντικό και καλά γνωστό οπτικό εύρημα στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με και χωρίς παράγοντες κινδύνου για αγγειοεγκεφαλικές νόσους και νοητική έκπτωση. Η πλειοψηφία των μελετών αναγνώρισε μια συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και ασυμπτωματικής ENMA και γνωστικής λειτουργίας. Ωστόσο, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται ώστε να αποσαφηνίσουν και να επιβεβαιώσουν την ισχύ και τα χαρακτηριστικά της συσχέτισης μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας και της ασυμπτωματικής ENMA και νοητικής έκπτωσης.

SUMMARY

Spiliopoulou S, Korompoki E, Tsoutsoura N, Mitsikosta E, Zakopoulos N, Manios E

The role of arterial stiffness in asymptomatic small vessel disease and cognitive function

Arterial Hypertension 2020; 29: 199-206.

Asymptomatic cerebral small vessel disease, including white matter hyperintensities, silent lacunar infarcts and microbleeds, pose a risk for cerebrovascular disease and cognitive impairment. Arterial stiffness is a known predictor of cardiovascular disease and has also been associated with markers of cerebral small vessel disease as well as poor cognitive function. However, the consistency of these associations and their relationship to each other are unclear. We conducted a review of the evidence associating arterial stiffness with cognitive function and with markers of asymptomatic cerebral small vessel disease, specifically, white matter hyperintensities, silent lacunar infarcts and microbleeds. We found a positive association between increased arterial stiffness and radiological findings of asymptomatic cerebral small vessel disease. In addition, increased pulse wave velocity was an independent predictor of white matter hyperintensity volume. Moreover, increased arterial stiffness was associated with lower cognitive function and was predictive of cognitive decline. In conclusion, arterial stiffness is associated with asymptomatic cerebral small vessel disease and decreased cognitive function.

Key-words: arterial stiffness, central blood pressure, asymptomatic cerebrovascular disease, cognitive function

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging (STRIVE v1): Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822-838.
2. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689-701.
3. Saji N, Kimura K, Kawarai T, Shimizu H, Kita Y. Arterial stiffness and progressive neurological deficit in patients with acute deep subcortical infarction. *Stroke* 2012; 43: 3088-3090.
4. Saji N, Kimura K, Ohsaka G, et al. Functional independence measure scores predict level of long-term care required by patients after stroke: a multicenter retrospective cohort study. *Disabil Rehabil* 2015; 37: 331-337.
5. Takashima N, Turin TC, Matsui K, et al. The relationship of brachial-ankle pulse wave velocity to future cardiovascular disease events in the general Japanese population: the Takashima Study. *J Hum Hypertens* 2014; 28: 323-327.
6. Kim J, Song TJ, Song D, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a strong predictor for mortality in patients with acute stroke. *Hypertension* 2014; 64: 240-246.
7. Gronewold J, Hermann DM, Lehmann N, et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group: Ankle-brachial index predicts stroke in the general population in addition to classical risk factors. *Atherosclerosis* 2014; 233: 545-550.
8. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The cardiovascular continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med* 2010; 15: 461-468.
9. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1-13.
10. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932-943.
11. Benetos A, Watfa G, Hanon O, et al. Pulse wave velocity is associated with 1-year cognitive decline in the elderly older than 80 years: the PARTAGE study. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13: 239-243.
12. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011b; 42: 2672-2713.
13. Waldstein S, Elias M, Mahwah NJ. *Neuropsychology of Cardiovascular Disease*. Lawrence Erlbaum Associates 2001.
14. Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, et al. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the baltimore longitudinal study of aging. *Hypertension* 2007; 51: 99-104.
15. Bateman GA, Levi CR, Schofield P, et al. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology* 2008; 50: 491-497.
16. Henry Feugeas MC, De Marco G, Peretti II, et al. Age-related cerebral white matter changes and pulse-wave encephalopathy: observations with three-dimensional MRI. *Magn Reson Imaging* 2005; 23: 929-937.
17. Henry-Feugeas MC, Roy C, Baron G, et al. Leukoaraiosis and pulse-wave encephalopathy: observations with phase-contrast MRI in mild cognitive impairment. *J Neuroradiol* 2009; 36: 212-218.
18. Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. *McDonald's Blood Flow in Arteries*, 6th ed. London: Arnold, 2011.
19. Bozzali M, Padovani A, Caltagirone C, et al. Regional grey matter loss and brain disconnection across Alzheimer disease evolution. *Curr Med Chem* 2011; 18: 2452-2458.
20. Eckerstrom C, Olsson E, Klasson N, et al. High white matter lesion load is associated with hippocampal atrophy in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 31: 132-138.
21. Gili T, Cercignani M, Serra L, et al. Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 58-66.
22. Grambaite R, Reinvang I, Selnes P, et al. Pre-dementia memory impairment is associated with white matter tract affection. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; 17: 143-153.

23. Henskens LHG, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. *Hypertension* 2008; 52: 1120-1126.
24. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med* 2007; 12: 329-341.
25. Wang L, Goldstein FC, Levey AI, et al. White matter hyperintensities and changes in white matter integrity in patients with Alzheimer's disease. *Neuroradiology* 2011; 53: 373-381.
26. Saji N, Shimizu H, Kawarai T, et al. Increased brachial-ankle pulse wave velocity is independently associated with white matter hyperintensities. *Neuroepidemiology* 2011; 36: 252-257.
27. Saji N, Kimura K, Shimizu H, Kita Y. Silent brain infarct is independently associated with arterial stiffness indicated by cardio-ankle vascular index (CAVI). *Hypertens Res* 2012; 35: 756-760.
28. Saji N, Kimura K, Yagita Y, et al. Deep cerebral microbleeds and chronic kidney disease in patients with acute lacunar infarcts. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 11: 2572-2579.
29. Saji N, Shimizu H, Kawarai T, et al. Clinical features of a first-ever lacunar infarction in Japanese patients: poor outcome in females. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20: 231-235.
30. Lau KK, Wong YK, Chan YH, Teo KC, et al. Visit-to-visit blood pressure variability as a prognostic marker in patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases: relationships and comparisons with vascular markers of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2014; 235: 230-235.
31. Tzourio C, Laurent S, Debetete S. Is hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension* 2014; 63: 894-890.
32. Saji N, Kimura K, Shimizu H, et al. Association between silent brain infarct and arterial stiffness indicated by brachial-ankle pulse wave velocity. *Intern Med* 2012; 51: 1003-1008.
33. Ohmine T, Miwa Y, Yao H, et al. Association between arterial stiffness and cerebral white matter lesions in community dwelling elderly subjects. *Hypertens Res* 2008; 31: 75-81.
34. Kuo H-K, Chen C-Y, Liu H-M, et al. Metabolic risks, white matter hyperintensities, and arterial stiffness in high-functioning healthy adults. *Int J Cardiol* 2010; 143: 184-191.
35. Kennedy KM, Raz N. Pattern of normal age-related regional differences in white matter microstructure is modified by vascular risk. *Brain Res* 2009; 1297: 41-56.
36. Kim CK, Lee S-H, Kim BJ, et al. Age-independent association of pulse pressure with cerebral white matter lesions in asymptomatic elderly individuals. *J Hypertens* 2011; 29: 325-329.
37. Coutinho T, Turner ST, Kullo IJ. Aortic pulse wave velocity is associated with measures of subclinical target organ damage. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 754-761.
38. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the age, gene/environment susceptibility - Reykjavik Study. *Brain* 2011; 134: 3398-3407.
39. Poels MM, Zaccai K, Verwoert GC, et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam scan study. *Stroke* 2012; 43: 2637-2642.
40. Tsao CW, Seshadri S, Beiser AS, et al. Relations of arterial stiffness and endothelial function to brain aging in the community. *Neurology* 2013; 81: 984-991.
41. Hatanaka R, Obara T, Watabe D, et al. Association of arterial stiffness with silent Cerebrovascular lesions: the Ohasama study. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 329-337.
42. Ochi N, Kohara K, Tabara Y, et al. Association of central systolic blood pressure with intracerebral small vessel disease in Japanese. *Am J Hypertens* 2010; 23: 889-894.
43. King KS, Chen KX, Hulsey KM, et al. White matter hyperintensities: use of aortic arch pulse wave velocity to predict volume independent of other cardiovascular risk factors. *Radiology* 2013; 267: 709-717.
44. Rosano C, Watson N, Chang Y, et al. Aortic pulse wave velocity predicts focal white matter hyperintensities in a biracial cohort of older adults. *Hypertension* 2013; 61: 160-165.
45. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 9-14.
46. Waldstein SR, Wendell CR, Lefkowitz DM, et al. Interactive relations of blood pressure and age to subclinical cerebrovascular disease. *J Hypertens* 2012; 30: 2352-2356.
47. Gutierrez J, Elkind MS, Cheung K, Rundek T, et al. Pulsatile and steady components of blood pressure and subclinical cerebrovascular disease: the Northern Manhattan Study. *J Hypertens* 2015; 33: 2115-2122.
48. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J* 2014; 35: 1719-1725.
49. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1-13.
50. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007; 50: 154-160.
51. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1865-1871.
52. Ochi N, Kohara K, Tabara Y, Nagai T, et al. Association of central systolic blood pressure with intracerebral small vessel disease in Japanese. *Am J Hypertens* 2010; 23: 889-894.
53. Shrestha I, Takahashi T, Nomura E, et al. Association between central systolic blood pressure, white matter lesions in cerebral MRI and carotid atherosclerosis. *Hypertens Res* 2009; 32: 869-874.
54. Takami T, Yamano S, Okada S, Sakuma M, et al. Major risk factors for the appearance of white-matter lesions on MRI in hypertensive patients with controlled blood pressure. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 169-176.
55. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment

- Susceptibility-Reykjavik study. *Brain* 2011; 134(pt 11): 3398-3407.
56. Matsumoto K, Jin Z, Homma S, et al. Association Between Central Blood Pressure and Subclinical Cerebrovascular Disease in Older Adults. *Hypertension* 2020 Feb; 75(2): 580-587.
57. Kim J, Song TJ, Song D, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a strong predictor for mortality in patients with acute stroke. *Hypertension* 2014; 64: 240-246.
58. Gronewold J, Hermann DM, Lehmann N, et al. Ankle-brachial index predicts stroke in the general population in addition to classical risk factors. *Atherosclerosis* 2014; 233: 545-550.
59. Yukutake T, Yamada M, Fukutani N, et al. Arterial stiffness predicts cognitive decline in Japanese community-dwelling elderly subjects: a one-year follow-up study. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22: 637-644.
60. Taniguchi Y, Fujiwara Y, Nofuji Y, et al. Prospective study of arterial stiffness and subsequent cognitive decline among community-dwelling older Japanese. *J Epidemiol* 2015; 25: 592-599.
61. Scuteri A, Wang H. Pulse wave velocity as a marker of cognitive impairment in the elderly. *J Alzheimers Dis* 2014; 42(suppl 4):S401-S410.
62. Zhong W, Cruickshanks KJ, Schubert CR, et al. Pulse wave velocity and cognitive function in older adults. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 44-49.
63. Hughes TM, Kuller LH, Barinas-Mitchell EJ, et al. Pulse wave velocity is associated with β -amyloid deposition in the brains of very elderly adults. *Neurology* 2013; 81: 1711-1718.
64. Rabkin SW, Jarvie G. Comparison of vascular stiffness in vascular dementia, Alzheimer dementia and cognitive impairment. *Blood Press* 2011; 20: 274-283.
65. Hanon O, Haulon S, Lenoir H, et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke* 2005; 36: 2193-2197.
66. Hughes TM, Kuller LH, Barinas-Mitchell EJ, et al. Pulse wave velocity is associated with beta-amyloid deposition in the brains of very elderly adults. *Neurology* 2013; 81: 1711-1718.
67. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12: 915-921.
68. van Sloten TT, Protogerou AD, Henry RM, et al. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 53: 121-130.
69. O'Rourke MF, Hashimoto J: Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1-13.
70. Brandts A, van Elderen SG, Westenberg JJ, et al. Association of aortic arch pulse wave velocity with left ventricular mass and lacunar brain infarcts in hypertensive patients: assessment with MR imaging. *Radiology* 2009; 253: 681-688.
71. Salthouse TA. Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. *Psychol Bull* 2011; 137: 753-784.
72. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
73. Poels MMF, van Oijen M, Mattace-Raso FUS, et al. Arterial stiffness, cognitive decline, and risk of dementia: the Rotterdam study. *Stroke* 2007; 38: 888-892.
74. Elias MF, Robbins MA, Budge MM, et al. Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age. *Hypertension* 2009; 53: 668-673.
75. Watson NL, Sutton-Tyrrell K, Rosano C, et al. Arterial stiffness and cognitive decline in well-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66: 1336-1342.
76. Singer J, Trollor JN, Crawford J, et al. The association between pulse wave velocity and cognitive function: the Sydney memory and ageing study. *PLoS One* 2013; 8: e61855.
77. Lezak M, Howieson D, Bigler E, et al. *Neuropsychological Assessment*. 5th ed. USA: Oxford University Press, 2004.



Ο ρόλος της αορτικής σκληρίας κατά την οξεία φάση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ως προς την πρόγνωση της μακροπρόθεσμης έκβασης των ασθενών

Στ. Σαμαρά¹
Αν. Βέμμου²
Αι. Κύρκου²
Αθ. Δ. Πρωτογέρου¹

Χ. Παπαμιχαήλ²
Ε. Κορομπόκη²
Κ. Σταματελόπουλος²
Κ. Βέμμος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν μία από τις συχνότερες αιτίες θανάτου, νοσηρότητας και αναπηρίας παγκοσμίως. Τα τελευταία χρόνια η αυξημένη αρτηριακή σκληρία έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της επίπτωσης των ΑΕΕ καθώς και παράγοντας δυσμενούς βραχυπρόθεσμης έκβασης. Σε αυτό το πλαίσιο, θελήσαμε να διερευνήσουμε, σε ασθενείς με οξύ πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ, την προγνωστική αξία της αυξημένης αορτικής σκληρίας, όπως μετράται με την καρωτιδο-μηριαία Ταχύτητα Σφυγμικού Κύματος (κμΤΣΚ), στη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών, όπως αυτή εκφράζεται σε θνητότητα, επανεμφάνιση ΑΕΕ και επίπτωση συνδυασμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αναλύθηκαν αναδρομικά από τη μελέτη "The Athens Stroke Outcome Project" συνολικά 562 ασθενείς με οξύ πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ (64,4% άνδρες, μέση ηλικία 66,1 ± 10,52 έτη), με μέση τιμή κμΤΣΚ 12,1 ± 3,9 m/sec (5^η-7^η ημέρα νοσηλείας) και μέση διάρκεια παρακολούθησης τους 67,7 ± 41,0 μήνες. Η πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης έδειξε ότι η αορτική σκληρία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα κινδύνου θανάτου (HR=1,060, 95% CI=1,005-1,117, p=0,031) και εκδήλωσης συνδυασμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (HR=1,062, 95% CI=1,014-1,113, p=0,011), όχι όμως και επανεμφάνισης ΑΕΕ, ανεξάρτητα από άλλους γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, κληνικές, εργαστηριακές και θεραπευτικές παραμέτρους κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ που σχετίζονται με τη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών. Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι η αορτική σκληρία θα μπορούσε να αποτελέσει έναν βιοδείκτη σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης μετά την εκδήλωση ΑΕΕ. Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για την καλύτερη κατανόηση τόσο της παθοφυσιολογικής σύνδεσης της αρτηριακής σκληρίας με τα ΑΕΕ όσο και για την αξία της ως θεραπευτικού στόχου στη δευτερογενή πρόληψη.

Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή σκληρία, ταχύτητα σφυγμικού κύματος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, δευτερογενής πρόληψη, θνητότητα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν βασικό αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας, οδηγώντας σε 6 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως

το 2016 και θνησιμότητα 50 ασθενών ανά 100.000 πληθυσμού στις χώρες με υψηλό εισόδημα¹. Τα υπολογιζόμενα απολεσθέντα έτη παραγωγικής ζωής λόγω αναπηρίας ήταν 3.660.000 και 2.795.000 για τα

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης & Έρευνας, Κλινική & Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. ²Θεραπευτική Κλινική Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα», Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Αθανάσιος Πρωτογέρου, Αναπληρωτής Καθηγητής, Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης & Έρευνας, Κλινική & Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρικό Τμήμα, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών • Email: aprotog@med.uoa.gr

ισχαμικά και αιμορραγικά ΑΕΕ αντίστοιχα το 2015 σε παγκόσμιο επίπεδο². Παρά τις προόδους που έχουν επιτευχθεί στην πρωτογενή πρόληψη των ΑΕΕ, καθώς και στην αντιμετώπισή τους στην οξεία και χρόνια φάση, ο αριθμός των θανάτων που αποδίδονται στο ΑΕΕ συνεχίζει να αυξάνεται την τελευταία 20ετία³. Με βάση την αυξημένη επίπτωση των ΑΕΕ προϊούσης της ηλικίας, η τάση αύξησης των θανάτων που αποδίδονται στα ΑΕΕ αναμένεται να γίνει πιο έντονη δεδομένης της γήρανσης του πληθυσμού. Ως εκ τούτου η διαφύλαξη της υγιούς γήρανσης των αγγείων του εγκεφάλου αποτελεί εξ ορισμού βασικό στόχο της πρόληψης και θεραπείας των ΑΕΕ.

Η αρτηριακή σκληρία είναι το θεμελιώδες χαρακτηριστικό της αγγειακής γήρανσης έχοντας σημαντικές παθοφυσιολογικές επιπτώσεις τόσο στη μακροκυκλοφορία όσο και τη μικροκυκλοφορία κατά μήκος του αρτηριακού δικτύου και επηρεάζοντας τα περισσότερα όργανα, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς, των νεφρών και του εγκεφάλου⁴. Εκτενή ερευνητικά δεδομένα αναδεικνύουν τη συνεισφορά της αρτηριακής σκληρίας στην παθογένεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και ειδικότερα των ΑΕΕ, σε συνδυασμό με τις υπόλοιπες πτυχές της αγγειακής βλάβης⁵. Είναι αξιοσημείωτο ότι η αυξημένη σκληρία έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας επίπτωσης ΑΕΕ⁶. Η καρωτιδο-μηριαία Ταχύτητα Σφυγμικού Κύματος (κμΤΣΚ), που αποτελεί την τρέχουσα μέθοδο εκλογής αξιολόγησης της αορτικής σκληρίας⁷, προτείνεται ως χρήσιμο κλινικό εργαλείο στην πρωτογενή πρόληψη για την κατηγοριοποίηση ασθενών ως προς τον κίνδυνο για ΑΕΕ στον γενικό πληθυσμό αλλά και σε ειδικές ομάδες πληθυσμού⁸. Εντούτοις, τα δεδομένα για την προγνωστική αξία της κμΤΣΚ στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ είναι ελλιπή.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής προγνωστικής αξίας της αορτικής σκληρίας στη δευτερογενή πρόληψη μετά την εκδήλωση του πρώτου ΑΕΕ. Βασικό ερώτημα είναι αν η αυξημένη αορτική σκληρία στην οξεία φάση του ΑΕΕ (μετρούμενη με την κμΤΣΚ) είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας χειρότερης μακροπρόθεσμης έκβασης των ασθενών με ΑΕΕ. Γι' αυτό τον σκοπό αναλύσαμε δεδομένα από ασθενείς που νοσηλεύθηκαν στο Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα» με πρωτοεμφανιζόμενο οξύ ΑΕΕ, πήραν εξιτήριο και συμπεριελήφθησαν στην καταγραφή "The Athens Stroke Outcome Project".

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σχεδιασμός μελέτης και πληθυσμός μελέτης

Πρόκειται για υπο-μελέτη ασθενών με οξύ πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ που νοσηλεύθηκαν στη Θεραπευτική Κλινική του Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα» και συμμετείχαν στην προοπτική μελέτη καταγραφής "The Athens Stroke Outcome Project" από το 2006 μέχρι το 2010. Αναλυτική περιγραφή της καταγραφής είναι διαθέσιμη σε προγενέστερες μελέτες⁹. Όλοι οι ασθενείς συναίνεσαν στη συμμετοχή τους στη μελέτη συμπληρώνοντας έγγραφη συγκατάθεση.

Μεθοδολογία αξιολόγησης, ταξινόμησης και έκβασης ΑΕΕ

Οι ασθενείς κατά την εκτίμησή τους στο τμήμα επείγοντων περιστατικών υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου, ακτινογραφία θώρακος και ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η βαρύτητα της νευρολογικής σημειολογίας ποσοτικοποιήθηκε με την κλίμακα NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)¹⁰, ενώ κατά τη νοσηλεία καταγράφηκαν οι θεραπευτικές παρεμβάσεις (π.χ. θρομβόλυση), η φαρμακευτική αγωγή και οι επιπλοκές. Για την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε τύπους ΑΕΕ κατά TOAST¹¹, ακολούθησαν 2^η αξονική τομογραφία ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, υπερηχογράφημα αγγείων τραχήλου, υπερηχογράφημα καρδιάς (διαθωρακικό ή και διοισοφάγειο επί ενδείξεων) και αγγειογραφία εγκεφάλου (επί ενδείξεων), ενώ έγινε βασικός αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος. Η βαρύτητα της αναπηρίας των ασθενών με ΑΕΕ εκτιμήθηκε με την κλίμακα mRS (modified Rankin Scale)¹², τόσο κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο όσο και κατά τη διάρκεια και τη λήξη της παρακολούθησης. Η μακροπρόθεσμη έκβαση καταγράφηκε αξιολογώντας τρία καταληκτικά σημεία: τον θάνατο, την υποτροπή του ΑΕΕ και τα συνδυασμένα καρδιαγγειακά συμβάματα (υποτροπή ΑΕΕ, στεφανιαία νόσος, αιφνίδιος θάνατος, ρήξη ανευρύσματος αορτής).

Μεθοδολογία εκτίμησης αορτικής σκληρίας

Η εκτίμηση της αορτικής σκληρίας έγινε με την καταγραφή της κμΤΣΚ με τη μέθοδο ανάλυσης των κυματομορφών πίεσης όπως καταγράφονται με την τεχνική της τονομετρίας και τη χρήση πιστοποιημένου μηχανήματος (Complior, Artech Medical FR). Η μεθοδολογία της μέτρησής της έχει περιγραφεί αναλυτικότερα σε προηγούμενα άρθρα¹³. Ταυτό-

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Ηλικία (έτη)	66,1 (10,5)
Άνδρες	362 (64,4)
Νευρολογική βαρύτητα (NIHSS score εισόδου)	5,96 (6,2)
Καθυστερήση προσέλευσης (ώρες)	8,1 (26,4)
Χρόνος: έναρξη συμπτωμάτων έως 1 ^η ΑΤ εγκεφάλου (ώρες)	16,8 (26,9)
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	9,5 (6,7)
Παράγοντες κινδύνου	
– Υπέρταση	389 (69,2)
– Σακχαρώδης διαβήτης	143 (25,4)
– Δυσλιπιδαιμία	253 (45,0)
– Στεφανιαία νόσος	96 (17,1)
– Κολπική μαρμαρυγή	85 (15,1)
– Κάπνισμα (ενεργό)	224 (39,9)
Βιοδείκτες	
– Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (m/sec)	12,1 (3,9)
– Συστολική ΑΠ εισόδου (mmHg)	158,8 (27,0)
– Διαστολική ΑΠ εισόδου (mmHg)	88,8 (13,5)
– eGFR (MDRD)	84,4 (27,4)
– Αιματοκρίτης (%)	42,1 (5,4)
– Γλυκόζη εισόδου (mg/dl)	122 (50,7)
Τύπος ΑΕΕ	
– Κενοτοπιώδη (νόσος μικρών αγγείων)	210 (37,4)
– Αθηροθρομβωτικά (νόσος μεγάλων αγγείων)	120 (21,4)
– Καρδιοεμβολικά	86 (15,3)
– Κρυπτογενή έμφρακτα	82 (14,6)
– Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία	64 (11,4)
Ενδονοσοκομειακή αγωγή	
– Θρομβόλυση	12 (2,1)
– Ασπιρίνη	498 (88,6)
Δευτερογενής πρόληψη	
– Στατίνες	266 (47,3)
– Αντιαμοπεταλιακά	426 (75,8)
– Αντιπηκτικά	77 (13,7)
– Διουρητικά	175 (31,1)
– α-MEA / σαρτάνες	338 (60,1)
– Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	117 (20,8)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και ως απόλυτος αριθμός και ποσοστό % για τις μη συνεχείς μεταβλητές. ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΤ: αξονική τομογραφία, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης με τη μέθοδο MDRD (σε ml/min/1,73m²)

χρονα με την καταγραφή της αορτικής σκληρίας μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση όπως έχει προηγουμένως περιγραφεί¹⁴. Η εκτίμηση έγινε μεταξύ της 5^{ης} και 7^{ης} ημέρας νοσηλείας των ασθενών, μετά τη σταθεροποίηση της κλινικής τους κατάστασης.

Καταγραφή παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου

Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας καταγράφηκαν αναλυτικά το ατομικό ιστορικό των ασθενών και οι τιμές εργαστηριακών (αιματοκρίτη, γλυκόζης, κρεατινίνης εισόδου και υπολογισμός ρυθμού σπειρα-

ματικής διήθησης με τον τύπο Modification Diet for Renal Disease in ml/min/1.73m², MDRD) προκειμένου να προσδιορισθούν με ακρίβεια κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (ηλικία, φύλο, ιστορικό καπνίσματος, αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, στεφανιαίας νόσου και κολπικής μαρμαρυγής) καθώς και η θεραπευτική αγωγή που έλαβε κάθε ασθενής.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (IBM SPSS Statistics

Πίνακας 2. Κλίμακα mRS κατά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο και κατά το τέλος της παρακολούθησης

	Κατά την έξοδο	Απώτερη έκβαση*
0 καθόλου συμπτώματα	81 (14,4)	141 (25,1)
1 μη σημαντική αναπηρία	224 (39,9)	242 (43,1)
2 ελαφρά αναπηρία	76 (13,5)	65 (11,6)
3 μέτρια αναπηρία	65 (11,6)	30 (5,3)
4 μέτρια-σοβαρή αναπηρία	72 (12,8)	5 (0,9)
5 σοβαρή αναπηρία	44 (7,8)	4 (0,7)
6 θάνατος	–	75 (13,3)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως απόλυτος αριθμός και ως ποσοστό % επί του συνόλου των ασθενών. mRS: modified Rankin Scale.
* μέση διάρκεια παρακολούθησης: μέση τιμή 67,7 ± 41,0 μήνες

25.0.0.0). Όλες οι συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκαν για την παρουσία κανονικής κατανομής και τα δημογραφικά παρουσιάζονται ως μέση τιμή και τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές και ως απόλυτος αριθμός (n) και ποσοστό % για τις μη συνεχείς μεταβλητές. Ανάλυση επιβίωσης με τη χρήση μοντέλων Kaplan Meir καθώς και πολυπαραγοντικών μοντέλων (cox regression analysis) χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο της υπόθεσης ότι η κμΤΣΚ συσχετίζεται με τα προαναφερθέντα καταληκτικά σημεία ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνους καθώς και θεραπευτικές παρεμβάσεις με κάθε καταληκτικό σημείο. Στα πολυπαραγοντικά μοντέλα εισήχθησαν μεταβλητές που παρουσίαζαν συσχέτιση ($p < 0,1$) στη μονοπαραγοντική ανάλυση είτε έχουν εκ της βιβλιογραφίας σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση ή θεραπεία κάθε καταληκτικού σημείου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αναλύθηκαν δεδομένα από 562 ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο με διάγνωση πρωτοεμφανιζόμενου ΑΕΕ, με μέση ηλικία τα 66,1 ± 10,52 έτη, εκ των οποίων οι 362 (64,4%) ήταν άνδρες. Η μέση βαθμολογία NIHSS εισόδου ήταν 5,96 ± 6,2 και η πλειοψηφία των ασθενών (498, 88,6%) εμφάνισε ισχαιμικό ΑΕΕ, ενώ οι 64 (11,4%) αιμορραγικό. Η κμΤΣΚ ήταν κατά μέσο όρο 12,1 ± 3,9 m/sec. Συνολικά, τα ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης ως προς τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, τον τύπο και τα χαρακτηριστικά του ΑΕΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Η βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών με ΑΕΕ όπως ποσοτικοποιήθηκε με

την κλίμακα αναπηρίας mRS παρουσιάζεται στον πίνακα 2. Τα προκαθορισμένα καταληκτικά σημεία της παρούσας μελέτης μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 67,7 ± 41,0 μήνες ήταν τα ακόλουθα: 75 ασθενείς απεβίωσαν, 83 ασθενείς εμφάνισαν υποτροπές ΑΕΕ και 120 ασθενείς παρουσίασαν συνδυασμένα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Όσον αφορά τη 10ετή θνητότητα, η ανάλυση Kaplan-Meier ανέδειξε ότι η κμΤΣΚ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας (HR=1,093, 95% CI=1,044-1,145, $p < 0,001$) (Πίν. 3). Οι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης και διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, η κμΤΣΚ παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου θανάτου (HR=1,060, 95% CI=1,005-1,117, $p=0,031$) (Πίν. 3). Άλλοι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες είναι η ηλικία, η βαρύτητα του ΑΕΕ (με βάση τη βαθμολογία στην κλίμακα NIHSS κατά την είσοδο στο νοσοκομείο), η συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου και κολπικής μαρμαρυγής, ο τύπος του ΑΕΕ, η αυξημένη διαστολική πίεση και η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (μετρούμενη με το eGFR) (Πίν. 3).

Όσον αφορά τον 10ετή κίνδυνο για υποτροπή του ΑΕΕ, η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της κμΤΣΚ με τον κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ (Odds Ratio=1,030, 95% CI=0,980-1,082, $p=0,250$, δεδομένα που δεν παρουσιάζονται στους πίνακες).

Τέλος, όσον αφορά τα συνδυασμένα καρδιαγγειακά συμβάματα στους ασθενείς με ΑΕΕ σε βάθος 10ετίας, η ανάλυση Kaplan-Meier ανέδειξε ότι η κμΤΣΚ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για συν-

Πίνακας 3. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης (cox regression analysis) παραγόντων ασθενών με ΑΕΕ που σχετίζονται με τη θνητότητα (μέση διάρκεια παρακολούθησης 67,7 ± 41,0 μήνες)

Εξαρτημένη μεταβλητή	Μονοπαραγοντική ανάλυση			Πολυπαραγοντική ανάλυση		
	Hazards Ratio	95% CI	p	Hazards Ratio	95% CI	p
Άνδρες	1,006	0,608-1,666	0,981			
Ηλικία (για κάθε 10 έτη αύξηση)	2,231	1,692-2,942	<0,001	2,103	1,544-2,864	<0,001
NIHSS score	1,033	1,002-1,064	0,036	1,045	1,006-1,085	0,024
Παράγοντες κινδύνου						
- Υπέρταση	1,625	0,956-2,762	0,073	1,146	0,652-2,013	0,637
- Σακχαρώδης διαβήτης	1,283	0,755-2,124	0,333			
- Υπερλιπιδαιμία	1,183	0,751-1,863	0,468			
- Κάπνισμα	1,143	0,723-1,806	0,567			
- Παροδικό ΑΕΕ	1,182	0,589-2,373	0,638			
- Στεφανιαία νόσος	2,089	1,262-3,459	0,004	1,995	1,170-3,399	0,011
- Κολπική μαρμαρυγή	2,780	1,700-4,547	<0,001	3,676	1,638-8,249	0,002
Τύπος ΑΕΕ						
- Κενοτοπιώδη	1			1		
- Αθηροσκληρωτικά	2,179	1,108-4,286	0,024	2,105	1,033-4,293	0,041
- Καρδιοεμβολικά	2,743	1,364-5,516	0,005	0,543	0,202-1,465	0,228
- Κρουπιογενή έμφρακτα	2,544	1,227-5,273	0,012	2,040	0,975-4,270	0,058
- Εγκεφαλική αιμορραγία	1,300	0,525-3,223	0,570	1,866	0,679-5,128	0,227
Βιοδείκτες						
- Συστολική ΑΠ	0,999	0,991-1,007	0,792			
- Διαστολική ΑΠ	0,977	0,959-0,995	0,012	0,977	0,957-0,998	0,030
- eGFR (MDRD)	0,990	0,981-0,998	0,016	0,991	0,983-1,000	0,041
- Γλυκόζη εισόδου	0,998	0,993-1,004	0,495			
Δείκτες αορτικής σκληρίας						
- Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (ανά 1 m/sec αύξησης)	1,093	1,044-1,145	<0,001	1,060	1,005-1,117	0,031
Ενδοσσοκομειακή αγωγή						
- Θρομβόλυση	1,441	0,353-5,881	0,611			
- Ασπιρίνη	1,395	0,848-2,293	0,190			
Δευτερογενής πρόληψη						
- Στατίνες	1,217	0,771-1,920	0,399			
- Αντιαιμοπεταλιακά	0,789	0,476-1,309	0,359			
- Αντιπηκτικά	1,931	1,135-3,284	0,015	1,153	0,524-2,539	0,723
- Διουρητικά	0,886	0,542-1,450	0,630			
- α-MEA/ σαρτάνες	1,080	0,679-1,718	0,746			
- Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	0,722	0,397-1,315	0,287			
- β-αναστολείς	1,097	0,631-1,909	0,742			

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης με τη μέθοδο MDRD (σε ml/min/1,73m²), NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, α-MEA: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγιολοσίνης. CI (Confidence Intervals): 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Με έντονα γράμματα επισημαίνονται τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας p < 0,05.

δυσασμένα καρδιαγγειακά συμβάματα (HR=1,059, 95% CI=1,020-1,100, p=0,003) (Πίν. 4). Οι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης και διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, η κμΤΣΚ παρέμεινε ανεξάρτητος προ-

γνωστικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα (HR=1,062, 95% CI=1,014-1,113, p=0,011) (Πίν. 4). Άλλοι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες είναι η συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής και η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (μετρούμενη με το eGFR).

Πίνακας 4. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση παραγόντων (cox regression analysis) ασθενών με οξύ ΑΕΕ που σχετίζονται με τα συνδυασμένα καρδιαγγειακά συμβάματα (μέση διάρκεια παρακολούθησης 67,7 ± 41,0 μήνες)

Εξαρτημένη μεταβλητή	Μονοπαραγοντική ανάλυση			Πολυπαραγοντική ανάλυση		
	Hazards Ratio	95% CI	p	Hazards Ratio	95% CI	p
Άνδρες	1,383	0,911-2,094	0,125			
Ηλικία (για κάθε 10 έτη αύξηση)	1,261	1,054-1,509	0,011	1,066	0,851-1,336	0,578
NIHSS score	0,995	0,969-1,022	0,741			
Παράγοντες κινδύνου						
- Υπέρταση	1,129	0,774-1,642	0,527			
- Σακχαρώδης διαβήτης	1,310	0,890-1,928	0,171			
- Υπερλιπιδαιμία	1,118	0,788-1,587	0,531			
- Κάπνισμα	1,052	0,739-1,498	0,777			
- Παροδικό ΑΕΕ	0,991	0,547-1,797	0,978			
- Στεφανιαία νόσος	1,853	1,241-2,767	0,003	1,297	0,813-2,067	0,275
- Κολπική μαρμαρυγή	1,514	0,977-2,346	0,063	2,209	1,027-4,750	0,043
Τύπος ΑΕΕ						
- Κενοτοπιώδη	1					
- Αθηροσκληρωτικά	1,333	0,861-2,065	0,198			
- Καρδιοεμβολικά	0,902	0,525-1,549	0,709			
- Κρουπιογενή έμφρακτα	1,009	0,588-1,731	0,974			
- Εγκεφαλική αιμορραγία	0,453	0,213-0,965	0,040	1,285	0,433-3,816	0,651
Βιοδείκτες						
- Συστολική ΑΠ	1,001	0,995-1,008	0,699			
- Διαστολική ΑΠ	0,997	0,984-1,010	0,621			
- eGFR	0,986	0,979-0,992	< 0,001	0,984	0,977-0,991	< 0,001
- Γλυκόζη εισόδου	1,002	0,999-1,006	0,150			
Δείκτες αορτικής σκληρίας						
- Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (ανά 1 m/sec αύξησης)	1,059	1,020-1,100	0,003	1,062	1,014-1,113	0,011
Ενδοσσοκομειακή αγωγή						
- Θρομβόλυση	1,982	0,808-4,859	0,135			
- Ασπιρίνη	0,605	0,450-0,893	0,011	0,831	0,518-1,332	0,441
Δευτερογενής πρόληψη						
- Στατίνες	1,031	0,728-1,462	0,862			
- Αντιαμοπεταλιακά	0,500	0,307-0,814	0,005	0,552	0,276-1,104	0,093
- Αντιπηκτικά	0,831	0,491-1,404	0,481			
- Διουρητικά	1,024	0,710-1,481	0,885			
- α-MEA / σαρτάνες	1,174	0,817-1,686	0,385			
- Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	1,028	0,679-1,557	0,897			
- β-αναστολείς	0,653	0,439-0,971	0,035	0,644	0,414-1,004	0,052

ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΑΠ: αρτηριακή πίεση, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης με τη μέθοδο MDRD (σε ml/min/1,73m²), NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, α-MEA: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης. CI (Confidence Intervals): 95% διαστήματα εμπιστοσύνης Με έντονα γράμματα επισημαίνονται τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας p < 0,05.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η συσχέτιση της αυξημένης αορτικής σκληρίας κατά την οξεία φάση νοσηλείας του ΑΕΕ με τη μακροπρόθεσμη κλινική έκβαση των ασθενών. Για να εξετασθεί αυτή η υπόθεση πραγματοποιήθηκε αναδρομική ανάλυση σε πληθυσμό 562 ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ με διαθέσιμη καταγραφή της κμΤΣΚ κατά την 5^η έως την 7^η ημέρα νοσηλείας, λαμβάνο-

ντας υπόψη και διορθώνοντας για παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και για διαφορές στη θεραπεία μεταξύ των ασθενών.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης ανέδειξε ότι η αορτική σκληρία, μετρούμενη με την κμΤΣΚ, αποτελεί προγνωστικό παράγοντα κινδύνου θανάτου και εκδήλωσης συνδυασμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε βάθος 10ετίας, ανεξάρτητα από κλινικές, εργαστηριακές και θεραπευτικές παραμέτρους

που σχετίζονται με τη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών με οξύ πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ. Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς με οξύ πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ, αύξηση της κμΤΣΚ κατά 1m/sec οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου επέλευσης θανάτου ή εμφάνισης συνδυασμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε βάθος 10ετίας κατά 6% και 6,2% αντίστοιχα. Αντιθέτως, η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε προγνωστική αξία της αυξημένης αορτικής σκληρίας όσον αφορά τον κίνδυνο υποτροπής του ΑΕΕ στη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών.

Μέχρι σήμερα, πολλαπλά δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία υποστηρίζουν τον ρόλο της αυξημένης αορτικής σκληρίας, μετρούμενης με κμΤΣΚ, ως προγνωστικό παράγοντα για την εκδήλωση πρώτου ΑΕΕ τόσο σε υπερτασικούς ασθενείς¹⁵, όσο και στον γενικό πληθυσμό¹⁶. Η προγνωστική αξία της αρτηριακής σκληρίας φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τη συνύπαρξη άλλων κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, η συνεισφορά της αρτηριακής σκληρίας στην επανακατηγοριοποίηση ασθενών ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου σε ομάδες υψηλότερου κινδύνου για τη μελλοντική εκδήλωση πρώτου καρδιαγγειακού συμβάματος γενικά και ΑΕΕ πιο συγκεκριμένα, φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε νεότερους ασθενείς⁸. Τα παραπάνω δεδομένα από τη βιβλιογραφία καθιστούν την αορτική σκληρία δελεαστικό στόχο για την πρωτογενή πρόληψη των ΑΕΕ. Εντούτοις, τα υπάρχοντα δεδομένα που αφορούν τον ρόλο της αορτικής σκληρίας στη δευτερογενή πρόληψη των ΑΕΕ και ειδικότερα την προγνωστική αξία της κμΤΣΚ όπως αυτή καταγράφεται κατά την οξεία φάση του ΑΕΕ, είναι ελλιπή.

Οι περισσότερες έρευνες που αξιολογούν την προγνωστική αξία της αυξημένης αρτηριακής ή αορτικής σκληρίας στην οξεία φάση του ΑΕΕ, επικεντρώνονται στην κλινική έκβαση κατά τη βραχυπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών που αφορά τις πρώτες ημέρες ή μήνες μετά την εκδήλωση του ΑΕΕ. Σε δύο διαθέσιμες μέχρι σήμερα μελέτες, η αυξημένη αορτική σκληρία μετρούμενη με την κμΤΣΚ στην οξεία φάση του ΑΕΕ, φαίνεται να έχει αρνητική προγνωστική αξία για τη βραχυπρόθεσμη έκβαση των ασθενών, όπως αυτή εκφράζεται με την κλίμακα αναπηρίας mRS, τόσο κατά το τέλος της νοσηλείας όσο και μετά από 3 μήνες^{17,18}. Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και από μελέτες που χρησιμοποιούν άλλες μεθόδους εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας. Η βραχιονο-σφυριαία ΤΣΚ φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για τη βραχυπρόθεσμη έ-

κβαση των ασθενών με ΑΕΕ όπως αυτή ποσοτικοποιείται με την κλίμακα mRS κατά την έξοδο τους από το νοσοκομείο¹⁹ και μετά από 3 μήνες από την εκδήλωση του ΑΕΕ^{20,21}. Αντίστοιχα αποτελέσματα προκύπτουν και από μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε η καρωτιδο-εγκεφαλική ΤΣΚ (ΤΣΚ μεταξύ καρωτίδας και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με χρήση διακρανιακού Doppler) για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας και φάνηκε να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα χειρότερης έκβασης στους 3 μήνες μετά από οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ²².

Παρά την ύπαρξη αρκετών μελετών που αξιολογούν την προγνωστική αξία της αυξημένης αρτηριακής ή αορτικής σκληρίας στη βραχυπρόθεσμη έκβαση (εντός 3μήνου) των ασθενών με ΑΕΕ, οι αντίστοιχες έρευνες που αφορούν τη μακροπρόθεσμη έκβαση είναι σαφώς λιγότερες. Σε μελέτη από την Ιαπωνία που περιελάμβανε 156 ασθενείς, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία, μετρούμενη με βραχιονο-σφυριαία ΤΣΚ, φάνηκε να σχετίζεται με διπλασιασμό του κινδύνου για νέο ΑΕΕ σε βάθος 5ετίας σε ασθενείς με κενοτοπιώδες πρώτο ΑΕΕ²³. Σε παλαιότερες ελληνικές μελέτες, η 24ωρη πίεση παλμού (pulse pressure), που αποτελεί έναν έμμεσο δείκτη αρτηριακής σκληρίας, φάνηκε να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για θάνατο αλλά και επανεμφάνιση ΑΕΕ ένα έτος μετά την εκδήλωση του πρώτου ΑΕΕ^{24,25}.

Σε αυτό το πλαίσιο, η μελέτη μας ενισχύει την υπάρχουσα γνώση και αποτελεί την πρώτη μελέτη που αφορά στην προγνωστική αξία της αυξημένης αορτικής σκληρίας, μετρούμενης με την κλασική και πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο της κμΤΣΚ στην οξεία φάση του ΑΕΕ, για τη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών σε βάθος παρακολούθησης ετών. Τα αποτελέσματά μας είναι εν μέρει συμβατά με τα παραπάνω δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία, αναδεικνύοντας τον προγνωστικό ρόλο της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας στην οξεία φάση του ΑΕΕ, όσον αφορά τον δεκαετή κίνδυνο θανάτου και εμφάνισης συνδυασμένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όχι όμως και τον δεκαετή κίνδυνο επανεμφάνισης ΑΕΕ.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ερμηνεύουν τη σημαντική συσχέτιση της αυξημένης αορτικής σκληρίας με τα καρδιαγγειακά επεισόδια και την ολική θνητότητα έχουν περιγραφεί στο παρελθόν αναλυτικά. Οι αντίστοιχοι μηχανισμοί που συσχετίζουν την αυξημένη αρτηριακή σκληρία με τα ΑΕΕ, παρότι έχουν μελετηθεί, δεν είναι πλήρως γνωστοί. Πιθανότατα είναι πολλαπλοί και αλληλοσυμπληρούμενοι. Μία πρώτη υπόθεση υποστηρίζει

ότι η αύξηση της αορτικής σκληρίας οδηγεί σε αύξηση της παλμικότητας της αιματικής ροής και εν συνεχεία σε βλάβη της μικροκυκλοφορίας του εγκεφάλου, η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή ενδοτικότητα²⁶. Ο παραπάνω μηχανισμός έχει συσχετισθεί κυρίως με την εμφάνιση κενотоπιώδους ΑΕΕ²⁷. Μια δεύτερη υπόθεση είναι ότι αυξημένη τοπικά αρτηριακή σκληρία σχετίζεται και με την τοπική ανάπτυξη αλλά και αποσταθεροποίηση των εύθραυστων αθηροσκληρωτικών πλακών στις καρωτίδες, συνεισφέροντας έτσι στην παθογένεση ισχαιμικών ΑΕΕ από νόσο μεγάλων αγγείων²⁸. Αυτοί οι μηχανισμοί ερμηνεύουν σε μεγάλο βαθμό τα παραπάνω αποτελέσματα, ωστόσο παραμένει δυσχερής η παθοφυσιολογική ερμηνεία της έλλειψης στατιστικής συσχέτισης μεταξύ της αυξημένης αορτικής σκληρίας στην οξεία φάση του ΑΕΕ με τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο για επανεμφάνιση ΑΕΕ. Θα ήταν χρήσιμη η μελέτη της συσχέτισης της κμΤΣΚ με τις υποκατηγορίες των ΑΕΕ [αιμορραγικά και ισχαιμικά (αθηροθρομβωτικά, καρδιοεμβολικά, κενотоπιώδη, ισχαιμικά ΑΕΕ μη καθορισμένης αιτιολογίας)], εντούτοις αυτό δεν ήταν εφικτό στην παρούσα μελέτη.

Επιπλέον περιορισμοί στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης πρέπει επίσης να αναφερθούν. Αρχικά, όσον αφορά τη βαρύτητα του ΑΕΕ, με βάση τη βαθμολογία εισόδου στην κλίμακα NIHSS, φαίνεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης εμφάνισε μικρής προς μέτριας βαρύτητας ΑΕΕ, γεγονός που αντικατοπτρίζεται και στη βαρύτητα της αναπηρίας κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, με την πλειοψηφία των ασθενών να εμφανίζει καθόλου έως ελαφρά αναπηρία με βάση την κλίμακα mRS. Αυτό σημαίνει ότι πιθανώς δεν μπορεί να γίνει γενίκευση των συμπερασμάτων στο σύνολο των ασθενών με ΑΕΕ και σε ομάδες ασθενών με μεγαλύτερης βαρύτητας ΑΕΕ. Επιπλέον, τα αποτελέσματά μας δεν είναι απόλυτα συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα από άλλες μελέτες, δεδομένης της διαφορετικής μεθόδου εκτίμησης της αορτικής ή αρτηριακής σκληρίας ανάλογα με τον σχεδιασμό της κάθε μελέτης. Από τα προαναφερθέντα, είναι φανερό η ανάγκη διενέργειας μελετών που θα καταγράφουν την αρτηριακή σκληρία με διαφορετικές μεθόδους σε πολλαπλά σημεία του αρτηριακού δικτύου (καρωτίδες, αορτή) καθώς και θα λαμβάνουν υπόψη άλλα αιμοδυναμικά φαινόμενα (όπως η ανάκλαση κυμάτων πίεσης από τη μικροκυκλοφορία) καθώς και τον τύπο του ΑΕΕ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι αυξημένη αορτική σκληρία στην οξεία φάση του ΑΕΕ, μετρούμενη με την κμΤΣΚ, αποτελεί προγνωστικό παράγοντα δυσμενούς μακροπρόθεσμης έκβασης των ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενο ΑΕΕ, όσον αφορά τον κίνδυνο επέλευσης θανάτου και εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Με βάση τα παραπάνω, η αορτική σκληρία θα μπορούσε να αποτελέσει έναν καινούριο βιοδείκτη αλλά και θεραπευτικό στόχο για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης μετά την εκδήλωση ΑΕΕ. Ωστόσο, μελλοντικές μελέτες είναι απαραίτητες για να διερευνηθούν σημαντικά ζητήματα, όπως α) η παθοφυσιολογική συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας με κάθε τύπο ΑΕΕ, β) η προγνωστική αξία της αορτικής σκληρίας για κάθε τύπο ΑΕΕ, γ) η πιθανή προγνωστική αξία της μεταβολής (θεραπευτικής μείωσης) της αρτηριακής σκληρίας κατά την οξεία φάση αλλά και την απώτερη παρακολούθηση των ασθενών με ΑΕΕ, και τέλος δ) η συμπληρωματική αξία άλλων δεικτών αρτηριακής σκληρίας, που περιγράφουν άλλα αρτηριακή δίκτυα εκτός από την αορτή, ή συναφών αιμοδυναμικών παραμέτρων (όπως τα ανακλώμενα κύματα πίεσης).

SUMMARY

Samara St, Vemmu A, Kyrkou Ai, Protogerou At D, Papamichail C, Korompoki E, Stamatelopoulos K, Vemmos K

The role of arterial stiffness in the acute phase of stroke in patients' long-term prognosis

Arterial Hypertension 2020; 29: 207-215.

Cerebrovascular disease and stroke are a major cause of mortality, morbidity and disability worldwide. During the past years, increased arterial stiffness is recognized as an independent predictor of stroke incidence, as well as a predictor of poor short-term outcome after stroke events. In this context, we aim to investigate the predictive value of increased aortic stiffness in the acute phase of stroke, measured by carotid-femoral Pulse Wave Velocity (cfPWV), in the long-term stroke outcome, expressed as all-cause mortality, stroke recurrence and combined cardiovascular events. Data from 562 patients from "The Athens Stroke Outcome Project" (64.4% men, mean age 66.1 ± 10.52 years, mean follow-up 67.7 ± 41.0 months) were analyzed, with a mean cfPWV of 12.1 ± 3.9 m/sec during the 5th-7th day after stroke onset. Multivariate regression analysis showed that aortic stiffness is a predictor of mortality (HR=1.060, 95% CI=1.005-1.117, p=0.031)

and combined cardiovascular events (HR=1.062, 95% CI=1.014-1.113, $p=0.011$), but not stroke recurrence, independently of other established cardiovascular risk factors, clinical, laboratory and treatment parameters during the acute phase of stroke, that are implicated in the long-term patient outcome. This study shows that aortic stiffness could serve as a novel biomarker of secondary prevention after first stroke event. Further research is warranted for better understanding of pathophysiological connections between arterial stiffness and stroke, as well as its value as therapeutic target in secondary prevention.

Key-words: arterial stiffness, pulse wave velocity, stroke, secondary prevention, mortality

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016 Oct 8; 388(10053): 1545-602.
3. Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med* 2016 Dec; 45(12 Pt 2): e391-e8.
4. Safar ME, Asmar R, Benetos A, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension* 2018 Oct; 72(4): 796-805.
5. Chen Y, Shen F, Liu J, Yang GY. Arterial stiffness and stroke: de-stiffening strategy, a therapeutic target for stroke. *Stroke Vasc Neurol* 2017 Jun; 2(2): 65-72.
6. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010 Mar 30; 55(13): 1318-27.
7. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006 Nov; 27(21): 2588-605.
8. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014 Feb 25; 63(7): 636-46.
9. Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, et al. The Athens stroke registry: results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovasc Dis* 2000 Mar-Apr; 10(2): 133-41.
10. https://www.stroke.nih.gov/documents/NIH_Stroke_Scale_508C.pdf.
11. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993 Jan; 24(1): 35-41.
12. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988 May; 19(5): 604-7.
13. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002 May; 15(5): 426-44.
14. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003 May; 21(5): 821-48.
15. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003 May; 34(5): 1203-6.
16. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006 Feb 7; 113(5): 657-63.
17. Gasecki D, Rojek A, Kwarcianny M, et al. Aortic stiffness predicts functional outcome in patients after ischemic stroke. *Stroke* 2012 Feb; 43(2): 543-4.
18. Gasecki D, Rojek A, Kwarcianny M, et al. Pulse wave velocity is associated with early clinical outcome after ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2012 Dec; 225(2): 348-52.
19. Lee YB, Park JH, Kim E, Kang CK, Park HM. Arterial stiffness and functional outcome in acute ischemic stroke. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2014 Mar; 16(1): 11-9.
20. Kim J, Song TJ, Kim EH, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity for predicting functional outcome in acute stroke. *Stroke* 2014 Aug; 45(8): 2305-10.
21. Ishizuka K, Hoshino T, Shimizu S, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with 3-month functional prognosis after ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2016 Dec; 255: 1-5.
22. Fu X, Chu C, Li X, Gao Q, Jia J. Cerebral arterial stiffness for predicting functional outcome in acute ischemic stroke. *Hypertens Res* 2019 Dec; 42(12): 1916-22.
23. Saji N, Murotani K, Shimizu H, et al. Increased pulse wave velocity in patients with acute lacunar infarction doubled the risk of future ischemic stroke. *Hypertens Res* 2017 Apr; 40(4): 371-5.
24. Vemmos KN, Tsvigoulis G, Spengos K, et al. Pulse pressure in acute stroke is an independent predictor of long-term mortality. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18(1): 30-6.
25. Tsvigoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, et al. Twenty four hour pulse pressure predicts long term recurrence in acute stroke patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 Oct; 76(10): 1360-5.
26. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility – Reykjavik study. *Brain* 2011 Nov; 134 (Pt 11): 3398-407.
27. van Sloten TT, Protogerou AD, Henry RM, Schram MT, Launer LJ, Stehouwer CD. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2015 Jun; 53: 121-30.
28. Selwaness M, van den Bouwhuijsen Q, Mattace-Raso FU, et al. Arterial stiffness is associated with carotid intraplaque hemorrhage in the general population: the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014 Apr; 34(4): 927-32.



Αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών και ο ρόλος της αγγειοπλαστικής στην αντιμετώπισή της

**Αλ. Αναστασίου
Κ. Δημητριάδης**

**Δ. Κωνσταντινίδης
Κ. Τσιούφης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο παρόν άρθρο περιγράφεται η ενδιαφέρουσα περίπτωση ασθενούς 73 ετών, ο οποίος παραπέμφθηκε στη Μονάδα Υπέρτασης της κλινικής μας, λόγω απορρύθμισης των τιμών της αρτηριακής πίεσης και επιδείνωσης της νεφρικής του λειτουργίας μετά από τροποποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής, σε έδαφος πρωτοδιάγνωσης αμφοτερόπλευρης στένωσης των νεφρικών αρτηριών. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε αμφοτερόπλευρη αγγειοπλαστική των νεφρικών αρτηριών με τοποθέτηση stent, που οδήγησε σε σταδιακή αποκατάσταση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής του λειτουργίας κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησής του στη Μονάδα Υπέρτασης. Το κλινικό περιστατικό καταδεικνύει ότι η απορρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενή με προηγουμένως ικανοποιητικό έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, καθώς και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μετά την προσθήκη αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στο αντιυπερτασικό σχήμα, θα πρέπει να εγείρει στον θεράποντα ιατρό την υποψία κλινικής εκδήλωσης της στένωσης των νεφρικών αγγείων. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τα υπάρχοντα κλινικά δεδομένα, η αγγειοπλαστική των νεφρικών αρτηριών με stent αποτελεί εύλογη θεραπευτική επιλογή σε επιλεγμένους ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Λέξεις-κλειδιά: αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών, αγγειοπλαστική, αρτηριακή πίεση, νεφρική λειτουργία, σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στένωση της νεφρικής αρτηρίας αποτελεί ένα σχετικά συχνό εύρημα σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με αρτηριακή υπέρταση. Η κλινική αυτή οντότητα μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης λόγω ελαττωμένης αρδεύσεως του νεφρού, που ορίζεται ως νεφροαγγειακή υπέρταση, καθώς και σε ισχαιμική νεφροπάθεια και καρδιαγγειακή νόσο¹. Η στένωση των νεφρικών αρτηριών αφορά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων τον έναν νεφρό, ενώ ο έτερος νεφρός παραμένει φυσιολογικός, και επομένως η νόσος ορίζεται ως ετερόπλευρη. Αντίθετα, όταν ασθενείς έχουν υψηλού βαθμού στένωση σε αμφότερους τους νεφρούς

ή σε έναν μονήρη λειτουργικό νεφρό με επίδραση στη συνολική λειτουργική μάζα του νεφρού, η νόσος χαρακτηρίζεται ως αμφοτερόπλευρη. Ο επιπολασμός της αμφοτερόπλευρης νόσου στις προοπτικές μελέτες ασθενών με στένωση των νεφρικών αρτηριών κυμαίνεται μεταξύ 23%-54%², ενώ η αξιολόγηση και η αντιμετώπισή της είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς είναι δυνατόν να οδηγήσει σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, κατακράτηση όγκου και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η παρουσίαση της αμφοτερόπλευρης αθηροσκληρωτικής στένωσης των νεφρικών αρτηριών ως αίτιου απορρύθμισης της αρτηριακής πίεσης και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και η ανάδειξη της

Τμήμα: Μονάδα Υπέρτασης, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Κυριάκος Δημητριάδης, Δαρδανελλίων 146, Νέα Σμύρνη, Αθήνα, τηλ: 6946460923 • e-mail: dimitriadiskyr@yahoo.gr

θέσης της αγγειοπλαστικής με stent στη θεραπευτική αντιμετώπισή της.

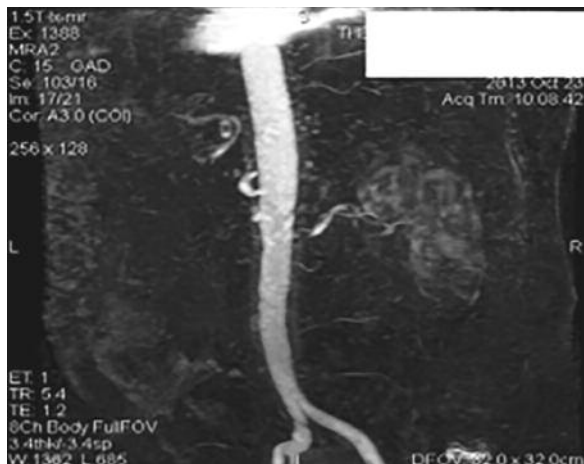
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άρρεν ασθενής 73 ετών, πρώην καπνιστής, με ατομικό ιστορικό ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης από 40ετίας και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας με τιμή κρεατινίνης ορού Cr: 1,62 mg/dl και εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης eGFR: 44,6 ml/min, παραπέμφθηκε από τη θεράπουσα ιατρό του στη Μονάδα Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του «Ιπποκράτειου» Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών, λόγω εμφάνισης ανθεκτικής υπέρτασης και προοδευτικής επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας σε έδαφος πρωτοδιαγνωσθείσας αμφοτερόπλευρης στένωσης των νεφρικών αρτηριών. Αρχικά, ο ασθενής επισκέφθηκε ιδιώτη καρδιολόγο στον τόπο κατοικίας του, λόγω οξείας απορρυθμίσιας των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης έως την τιμή ΑΠ: 200/90 mmHg, με σταδιακή επιβάρυνση της νεφρικής του λειτουργίας και αύξηση της τιμής της κρεατινίνης ορού έως Cr: 1,8 mg/dl. Προηγουμένως, ο ασθενής εμφάνιζε ικανοποιητική ρύθμιση της αρτηριακής του πίεσης λαμβάνοντας δύο αντιυπερτασικά φάρμακα, τη λοσαρτάνη και τη χλωροθαλιδόνη. Σε πρώτη φάση, πραγματοποιήθηκε εντατικοποίηση της αντιυπερτασικής του αγωγής με τη χορήγηση τεσσάρων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, που περιελάμβαναν ιβεσαρτάνη 150 mg, αμιλοδιπίνη 5 mg, νεμπιβολόλη 5 mg και υδροχλωροθειαζίδη 25 mg. Παρά την τροποποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής, δεν επιτεύχθηκε έλεγχος της αρτηριακής πίεσης επί μηνών, ενώ στο πλαίσιο διερεύνησης δευτεροπαθούς υπέρτασης πραγματοποιήθηκε υπερηχογράφημα Doppler των νεφρικών αρτηριών, το οποίο δεν ανέδειξε αξιόλογες αιμοδυναμικά στενώσεις. Ακολούθως, λόγω της αναποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών παρεμβάσεων, ο ασθενής προέβη σε νέα επίσκεψη σε διαφορετικό ιδιώτη καρδιολόγο, με σκοπό την αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης παρά τη λήψη τεσσάρων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων και της συνοδού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.

Κατά τη δεύτερη επίσκεψη σε ιδιώτη καρδιολόγο, πραγματοποιήθηκε υπερηχοκαρδιογράφημα, που ανέδειξε συγγεντρική υπερχοροφία με πάχυνση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος έως 12,3 mm, διαστολική δυσλειτουργία σταδίου I, διάταση του αριστερού κόλπου έως 43 mm και μικρή έως μέτρια α-

νεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας. Έγινε εργαστηριακός έλεγχος για πρωτεϊνουρία, που ήταν αρνητικός με τιμή του λόγου αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων (ACR) 10,4 mg/gr, και ακολούθησε τροποποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής, με αύξηση της δόσης της ιβεσαρτάνης στα 300 mg και αλλαγή του αποκλειστή διαύλων ασβεστίου σε νιφεδιπίνη 60 mg, διατηρώντας τη νεμπιβολόλη 5 mg και την υδροχλωροθειαζίδη 25 mg. Μετά την τροποποίηση της αγωγής και την αύξηση της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, επιτεύχθηκε έλεγχος των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης ιατρικού με τιμή ΑΠ: 130/70 mmHg. Ωστόσο, παρουσιάστηκε σταδιακή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς σε χρονικό διάστημα δύο μηνών και αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού στην τιμή Cr: 2,03 mg/dl. Ακολούθως, η δόση της ιβεσαρτάνης ελαττώθηκε στο ήμισυ και η υδροχλωροθειαζίδη αντικαταστάθηκε με φουροσεμίδη. Προς διερεύνηση της προοδευτικής έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, προγραμματίστηκε σπινθηρογράφημα νεφρών, το οποίο ανέδειξε σημαντική έκπτωση της λειτουργικότητας και συνοδό συρρίκνωση του αριστερού νεφρού, με διατηρημένη ωστόσο βιωσιμότητα αυτού, καθώς και αντιρροπιστική υπερλειτουργία του δεξιού νεφρού. Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε νέο υπερηχογράφημα Doppler των νεφρικών αρτηριών, το οποίο ανέδειξε την παρουσία ρικνού αριστερού νεφρού με διάμετρο περί τα 9 cm και αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, με 95% στένωση της αριστερής νεφρικής αρτηρίας και 60%-70% στένωση της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας, ευρήματα που διέλαθαν του αρχικού υπερηχογραφικού ελέγχου. Τα συγκεκριμένα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν από τη μαγνητική αγγειογραφία, η οποία πραγματοποιήθηκε μετά το υπερηχογράφημα Doppler και ανέδειξε τη σημαντική αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών και την παρουσία ρικνού αριστερού νεφρού (Εικ. 1). Δεδομένων των παραπάνω απεικονιστικών ευρημάτων και της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς, η αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή τροποποιήθηκε περαιτέρω σε μοξονιδίνη 0,4 mg, νιφεδιπίνη 60 mg, και μετοπρολόλη 75 mg.

Τελικά, ο ασθενής παραπέμφθηκε στη Μονάδα Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του «Ιπποκράτειου» Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών, με τη διάγνωση της αμφοτερόπλευρης στένωσης των νεφρικών αρτηριών, και λόγω της προο-

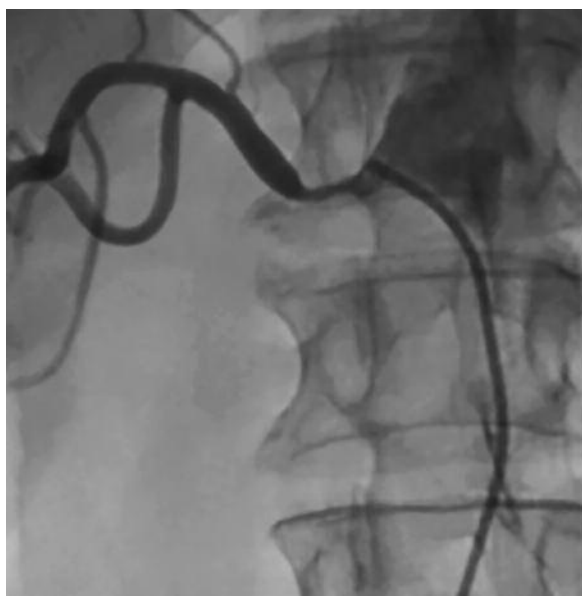


Εικόνα 1. Μαγνητική αγγειογραφία που απεικονίζει σημαντική αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών και ρικνό αριστερό νεφρό.

δευτικής επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και της αρρυθμιστής αρτηριακής πίεσης αποφασίσθηκε η επεμβατική αντιμετώπιση της στένωσης των νεφρικών αγγείων. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε αγγειογραφία των νεφρικών αρτηριών, που επιβεβαίωσε τα ευρήματα της μαγνητικής αγγειογραφίας και ανέδειξε την παρουσία αμφοτερόπλευρης στένωσης με 70% στένωση στη δεξιά και 99% στένωση στην αριστερή νεφρική αρτηρία. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε αμφοτερόπλευρη αγγειοπλαστική των νεφρικών αρτηριών με τοποθέτηση ενός bare stent 5/24 mm στη δεξιά νεφρική αρτηρία και ενός bare stent 3,5/24 mm στην αριστερή νεφρική αρτηρία, με την επανααγγείωση

να έχει πολύ καλό τελικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα και να ολοκληρώνεται χωρίς επιπλοκές (Εικ. 2).

Έναν μήνα μετά από την επέμβαση επαναγγείωσης, η τιμή της αρτηριακής πίεσης ιατρείου ήταν 130/72 mmHg, ενώ αποκαταστάθηκε και η νεφρική λειτουργία του ασθενούς με την τιμή της κρεατινίνης ορού να επανέρχεται στο 1,65 mg/dl και τον eGFR να είναι 43,7 ml/min. Ο ασθενής έχει συστηματική παρακολούθηση επί επταετίας στη Μονάδα Υπέρτασης του «Ιπποκράτειου» Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών με περιοδικές επισκέψεις σε ετήσια βάση. Η αρτηριακή πίεση ιατρείου στα επτά έτη παρακολούθησης από την αγγειοπλαστική είναι 129/70 mmHg, ενώ η τρέχουσα φαρμακευτική του αγωγή περιλαμβάνει πλέον τρία αντιυπερτασικά φάρμακα, ιβεσαρτάνη 150 mg, αμιλοδιπίνη 5 mg, και καρβεδιλόλη 12,5 mg. Επιπρόσθετα, η νεφρική λειτουργία του ασθενούς παρέμεινε σταθερή καθόλη τη διάρκεια της παρακολούθησης, με τιμή κρεατινίνης ορού Cr: 1,65 mg/dl και eGFR: 42,9 ml/min. Παράλληλα, το τελευταίο υπερηχογράφημα Doppler των νεφρικών αρτηριών, που πραγματοποιήθηκε πέντε έτη μετά τη διενέργεια της αγγειοπλαστικής, δεν ανέδειξε αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις. Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι ο ασθενής υποβλήθηκε το τρέχον έτος σε στεφανιογραφία λόγω εμφάνισης εκτακτοσυστολικής αρρυθμίας και υπερηχοκαρδιακών αλλοιώσεων, όπου διαπιστώθηκε στένωση 70% στο εγγύς τμήμα και 85% στη μεσότητα της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, και



Εικόνα 2. Αγγειογραφία στην οποία απεικονίζεται η στένωση στο εγγύς τμήμα της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας (αριστερά) και το επιτυχημένο αποτέλεσμα της αγγειοπλαστικής με stent (δεξιά).

ακολουθώς υποβλήθηκε σε αγγειοπλαστική της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας με τοποθέτηση stent.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το κλινικό περιστατικό παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα που εγείρουν την υποψία παρουσίας νεφροαγγειακής νόσου και αποτελούν το εφαλτήριο για τη διερεύνηση της στένωσης των νεφρικών αρτηριών. Τα συγκεκριμένα ευρήματα είναι η αιφνίδια απορρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία εκδηλώνεται με αύξηση της κρεατινίνης ορού και ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, μετά από τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) ή ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (AT1). Η αύξηση της κρεατινίνης ορού είναι συνηθέστερη με φαρμακευτικούς παράγοντες που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης σε σχέση με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, καθώς ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης εξαρτάται από τη δράση της αγγειοτενσίνης II στο απαγωγό αρτηρίδιο του σπειράματος. Το κλινικό αυτό εύρημα απαντά συνηθέστερα σε περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης παρά ετερόπλευρης στένωσης των νεφρικών αρτηριών, καθώς υπάρχει αιμοδυναμική επιβάρυνση σε ολόκληρη τη λειτουργική μάζα του νεφρού³. Έτσι, η αποκατάσταση της νεφρικής αιματικής ροής σε αυτές τις περιπτώσεις είναι δυνατόν να αποκαταστήσει τη δυνατότητα χρήσης των συγκεκριμένων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.

Οι θεραπευτικές επιλογές μετά τη διάγνωση της αιμοδυναμικά σημαντικής αμφοτερόπλευρης στένωσης των νεφρικών αρτηριών περιλαμβάνουν τη φαρμακευτική θεραπεία και την επεμβατική θεραπεία. Η φαρμακευτική θεραπεία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τον έλεγχο της υπέρτασης και ενδείνυται για όλους τους ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, ακόμη και οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, δηλαδή οι AMEA ή οι AT1, είναι δυνατόν να χορηγηθούν σε επιλεγμένες περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης στένωσης των νεφρικών αρτηριών, εφόσον πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και η φαρμακευτική αγωγή είναι ανεκτή από τον ασθενή⁴. Η επαναγγείωση, που συνηθέστερα περιλαμβάνει την αγγειοπλαστική των νεφρικών αρ-

τηριών με τοποθέτηση stent, αποτελεί μια λογική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με υψηλή πιθανότητα να ωφεληθούν από τη συγκεκριμένη παρέμβαση. Οι ασθενείς που είναι δυνατόν να ωφεληθούν από την αγγειοπλαστική με stent είναι εκείνοι που χαρακτηρίζονται από: (α) αιφνίδια αύξηση της αρτηριακής πίεσης πριν από τη διάγνωση της νεφροαγγειακής νόσου, (β) αποτυχία ελέγχου της αρτηριακής πίεσης παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, (γ) έλλειψη ανοχής στη βέλτιστη φαρμακευτική θεραπεία, που μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής θεραπείας, (δ) επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξείας πνευμονικού οιδήματος ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και, τέλος, (ε) ανεξήγητη προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια.

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι τα σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της αγγειοπλαστικής με stent στην αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών είναι ανεπαρκή και χαρακτηρίζονται από ορισμένους περιορισμούς. Η πλειοψηφία των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και μετα-αναλύσεων, που συνέκριναν την αγγειοπλαστική με stent με την αποκλειστική χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, περιλάμβαναν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, ωστόσο το ποσοστό συμμετοχής αυτών των ασθενών στις μελέτες ήταν σχετικά χαμηλό και κυμαινόταν από 23%-54%. Στις τυχαιοποιημένες μελέτες, η επίδραση της αγγειοπλαστικής των νεφρικών αρτηριών στην αρτηριακή πίεση ήταν μεγαλύτερη στην περίπτωση αμφοτερόπλευρης στένωσης, ενώ η επίδραση στη νεφρική λειτουργία και τη θνητότητα δεν διέφερε σημαντικά σε σύγκριση με την ετερόπλευρη στένωση⁵. Ωστόσο, αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, οι οποίες περιλάμβαναν υψηλού κινδύνου ασθενείς που είχαν σοβαρή αμφοτερόπλευρη στένωση και ταχέως επιδεινούμενη νεφρική ανεπάρκεια και υποβλήθηκαν σε επέμβαση επαναγγείωσης, ανέδειξαν μειωμένο κίνδυνο για πρόοδο σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο και εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάντων⁶. Καθίσταται έτσι εμφανές ότι υπάρχουν διαφορές στα αποτελέσματα των μελετών, ανάλογα με τη συμμετοχή ή μη υψηλού κινδύνου ασθενών σε αυτές. Προς την ίδια κατεύθυνση, σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση, οι ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με stent χρειάστηκαν μικρότερο αριθμό φαρμάκων για την αποτελεσμα-

τική ρύθμιση της αρτηριακής τους πίεσης⁵.

Επιπρόσθετα, οι μελέτες από τις οποίες αντλούνται τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αγγειοπλαστικής στην αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, χαρακτηρίζονται από ορισμένους περιορισμούς. Αρχικά, στις τυχαίοποιημένες μελέτες, ο αριθμός των ασθενών με αιμοδυναμικά σημαντική αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών, δηλαδή στένωση μεγαλύτερη του 70% και στις δύο νεφρικές αρτηρίες, ήταν περιορισμένος, καθώς οι περισσότερες στενώσεις κυμαίνονταν μεταξύ 50%-70%. Ειδικότερα, σε μία μελέτη, πολλοί ασθενείς θεωρήθηκε εσφαλμένα ότι είχαν στένωση σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%⁷, ενώ στη μελέτη Coral διαπιστώθηκε ότι σε αρκετές περιπτώσεις γινόταν υπερεκτίμηση του βαθμού της στένωσης από τους κλινικούς ιατρούς κατά την ποσοτική αξιολόγηση αυτής⁸. Επίσης, οι ασθενείς στις συγκεκριμένες κλινικές μελέτες δεν επιλέχθηκαν επειδή είχαν κλινικά ευρήματα που υποδήλωναν την πιθανή συνεισφορά της στένωσης στην αρτηριακή υπέρταση ή τη χρόνια νεφρική νόσο. Αυτό αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα, δεδομένου ότι η αμφοτερόπλευρη στένωση των νεφρικών αρτηριών μπορεί να αποτελεί τυχαίο εύρημα στην αγγειογραφία⁹. Τέλος, οι μελέτες που στόχευαν στη νεφραγγειακή υπέρταση είχαν υψηλά ποσοστά μεταπήδησης (cross-over) από την ομάδα της αποκλειστικής χορήγησης φαρμακευτικής θεραπείας στην ομάδα επαναγγείωσης, που κυμαίνονταν μεταξύ 20%-44%, λόγω της αποτυχίας ελέγχου της αρτηριακής πίεσης με την αποκλειστική χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών, οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ότι κατάλληλοι υποψήφιοι για ενδαγγειακή θεραπεία είναι ασθενείς με αθηροσκληρωτική στένωση των νεφρικών αρτηριών και (α) οξύ πνευμονικό οίδημα ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή (β) οξεία νεφρική ανεπάρκεια με νεφρική ισχαιμία χωρίς σημαντική ατροφία του νεφρού, συνήθως σε έδαφος αμφοτερόπλευρης στένωσης των νεφρικών αρτηριών⁴.

Συμπερασματικά, όπως και στη δική μας κλινική περίπτωση, η αγγειοπλαστική των νεφρικών αρτηριών μπορεί να αποτελέσει μία θεραπευτική επιλογή για μακροχρόνια ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, μείωση του αριθμού των αντιυπερτασικών φαρμάκων και διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας. Οι υπάρχουσες τυχαίοποιημένες μελέτες που ερευνούν

τον ρόλο της αγγειοπλαστικής των νεφρικών αρτηριών στην αντιμετώπιση της αμφοτερόπλευρης στένωσης των νεφρικών αρτηριών, χαρακτηρίζονται από ελλιπή σχεδιασμό και αρκετούς περιορισμούς. Επομένως, σήμερα χρειαζόμαστε περισσότερα δεδομένα από μεγαλύτερες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες να αντανακλούν τις προκλήσεις της καθημερινής κλινικής πράξης των αρρυθμιστών στην αρτηριακή πίεση και νεφρική λειτουργία ασθενών με στένωση των νεφρικών αρτηριών. Έως τότε μπορούμε να βασιστούμε στην αρχή της εξατομίκευσης της αντιμετώπισης και της στενής παρακολούθησης αυτών των υψηλού καρδιαγγειακού και νεφρικού κινδύνου ασθενών.

SUMMARY

Anastasiou A, Dimitriadis K, Konstantinidis D, Tsioufis K

The role of angioplasty in bilateral renal artery stenosis: A case report

Arterial Hypertension 2020; 29: 216-221.

In the current article, we present a case of a 73-year-old male patient, who was referred to our clinic, due to abrupt elevation of blood pressure and progressive renal insufficiency after modification of his antihypertensive medical therapy, in the clinical setting of newly diagnosed bilateral renal artery stenosis. The patient underwent bilateral percutaneous transluminal renal angioplasty and stenting, which resulted in effective blood pressure control and gradual restoration of his previous blood pressure and renal function values during his long-term follow-up in our Hypertension Unit. The rapid rise in arterial blood pressure, in a patient with a previous adequate blood pressure control, as well as the progressive renal insufficiency after initiation or enhancement of renin-angiotensin system inhibition, should raise the suspicion of renal artery stenosis. According to the existing clinical data, renal angioplasty and stenting is a reasonable choice for patients with bilateral renal artery stenosis and acute renal insufficiency. However, the inadequate design of randomized trials and the plethora of conflicting data from observational trials has led to a controversy regarding the effectiveness of revascularization, and underlines the need for individualization of treatment and for optimal selection of the appropriate patients who will benefit the most from percutaneous transluminal renal angioplasty and stenting.

Key-words: bilateral renal artery stenosis, angioplasty, blood pressure, renal function, renin-angiotensin-aldosterone system

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Am J Hypertens* [Internet]. 2010; 23(11): 1159-69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2010.174>
2. Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009; 361(20): 1953-62.
3. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal Considerations in Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy. *Circulation* 2001; 104(16): 1985-91.
4. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39(9): 763-816.
5. Kumbhani DJ, Bavry AA, Harvey JE, De Souza R, Scarpioni R, Bhatt DL, et al. Clinical outcomes after percutaneous revascularization versus medical management in patients with significant renal artery stenosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* [Internet]. 2011; 161(3): 622-630.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.12.006>
6. Vassallo D, Ritchie J, Green D, Chrysochou C, Kalra PA. The effect of revascularization in patients with anatomically significant atherosclerotic renovascular disease presenting with high-risk clinical features. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(3): 497-506.
7. Bax L, Mali WPTM, Beutler JJ. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: Response. *Ann Intern Med* 2010; 152(3): 198.
8. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370(1): 13-22.
9. Leertouwer TC, Pattynama PMT, Van den Berg-Huysmans A. Incidental renal artery stenosis in peripheral vascular disease: A case for treatment? *Kidney Int* 2001; 59(4): 1480-3.

Κέντρο Υπέρτασης και 24ωρης καταγραφής της Αρτηριακής Πίεσης

B. Κώτσης

Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Γ' Πανεπιστημιακής Κλινικής ΑΠΘ, ΓΝ Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

Ιστορία

Το Κέντρο Υπέρτασης και 24ωρης Καταγραφής της Αρτηριακής Πίεσης ιδρύθηκε το έτος 2006 και έκτοτε λειτουργεί με υπεύθυνο ιατρό τον Βασίλειο Κώτση, καθηγητή Παθολογίας. Αναγνωρίστηκε ως Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση το έτος 2010 και αποτελεί ένα από τα 116 πανευρωπαϊκά κέντρα.

Δραστηριότητα και ειδικά ενδιαφέροντα

Το Ιατρείο στεγάζεται στη Β' Στάση των Εξωτερικών Ιατρείων, του ΓΝ Παπαγεωργίου και ανήκει στο πρόγραμμα εξωτερικών ιατρείων της Γ' Πανεπιστημιακής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Λειτουργεί με υπεύθυνο του Κέντρου τον κ. Βασίλειο Κώτση, καθηγητή Παθολογίας ΑΠΘ και στελεχώνεται από την ιατρό κ. Χριστίνα Αντζα, διδάκτωρα Ιατρικής ΑΠΘ και από ιατρούς παθολογικών ειδικοτήτων που εξειδικεύονται στην υπέρταση, διαιτολόγο, νοσηλεύτη και ακτινολόγο.

Ο σκοπός του Ιατρείου είναι η αντιμετώπιση περιστατικών με αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση και ανθεκτική υπέρταση ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη βλαβών σε όργανα-στόχο και ασθενών με δευτεροπαθή υπέρταση. Οι ασθενείς αντιμετωπίζονται βάσει των οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης αλλά πάντοτε λαμβάνοντας υπόψη τις επιθυμίες και τυχόν ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς. Τοποθετείται 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, καταγράφονται τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και γίνεται έλεγχος βλαβών σε όργανα-στόχο. Ιδιαίτερη βάση δίνεται στην πρώιμη αγγειακή γήρανση. Κατόπιν των αποτελεσμάτων,

συνταγογραφείται η κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή στους ασθενείς. Ο ιατρός συμβουλεύει τους ασθενείς για τη ρύθμιση άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερχοληστερολαιμία και για την αναγκαιότητα ένταξης της σωματικής άσκησης στην καθημερινότητα των ασθενών. Επιπλέον, παχύσαρκοι ασθενείς μπορούν να ενταχθούν σε πρόγραμμα απώλειας σωματικού βάρους, εφόσον το επιθυμούν, και γίνεται ιδιαίτερη αναφορά για τον ρόλο του αλατιού στη διατροφή τους. Οι ασθενείς επανελέγχονται, ανάλογα των ευρημάτων, σε χρονικό διάστημα από ενός μηνός έως και ενός έτους.

Ο εξοπλισμός του Ιατρείου αποτελείται από:

- 6 συσκευές 24ωρης καταγραφής της Αρτηριακής Πίεσης,
- 6 συσκευές για μέτρηση της Αρτηριακής Πίεσης κατ' οίκον,
- μηχανήματα καταγραφής της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος και πάχους έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων αρτηριών.

Οι μετρήσεις αρτηριακής πίεσης – ιατρείου, 24ωρης καταγραφής και κατ' οίκον – , τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό των ασθενών, τα αποτελέσματα από τον έλεγχο των βλαβών σε όργανα-στόχο καθώς και η φαρμακευτική αγωγή καταγράφονται σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων. Καθώς το Ιατρείο δέχεται μηνιαίως μεγάλο αριθμό ασθενών, σήμερα η ηλεκτρονική βάση του Ιατρείου αριθμεί περισσότερες από 3.000 ενεργείς καρτέλες παρακολούθησης ασθενών. Έχει επίσης δύο συνδεδεμένες κλινικές στη βόρεια Ελλάδα και κλινική

η οποία ασχολείται αποκλειστικά με υπέρταση στα παιδιά στην παιδιατρική κλινική του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, στην οποία υπεύθυνη είναι η αναπληρώτρια καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδιατρικής Νεφρολογίας, κ. Σταμπουλή.

Επιτεύγματα

Επιπρόσθετα με το κλινικό έργο, το κέντρο παρουσιάζει ιδιαίτερο ερευνητικό έργο. Συμμετοχή σε πληθώρα ελληνικών και ευρωπαϊκών συνεδρίων, δημοσιεύσεις σε ελληνικά και διεθνή περιοδικά με θέμα την υπέρταση, την πρώιμη αγγειακή γήρανση αλλά και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελούν κομμάτι του ερευνητικού έργου. Η συνεργασία του κέντρου με την Ομάδα Εργασίας της Παχυσαρκίας, του Σακχαρώδους Διαβήτη και Καρδιαγγειακού Κινδύνου της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης οδήγησε στην καθιέρωση ετήσιου συνεδρίου με διεθνή συμμετοχή καθώς και στη δημοσίευση οδηγιών με ιδιαίτερη αναφορά στους ασθενείς με υπέρταση, παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη¹⁻³.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Kotsis V, Jordan J, Micic D, Finer N, Leitner DR, Toplak H, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. *Journal of hypertension* 2018; 36 (7): 1427-1440.
2. Kotsis V, Tsioufis K, Antza C, Seravalle G, Coca A, Sierra C, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part B: obesity-induced cardiovascular disease, early prevention strategies and future research directions. *Journal of hypertension* 2018; 36 (7): 1441-1455.
3. Kotsis V, Jordan J, Stabouli S, Antza C, Micic D, Jelakovi B, et al. Cardiovascular, renal and liver protection with novel antidiabetic agents beyond blood glucose lowering in type 2 diabetes: consensus article from the European Society of Hypertension Working Group on Obesity, Diabetes and the High-risk Patient. *Journal of hypertension* 2020; 38 (3): 377-386.





Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2020-2021

✓ 20^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

19-21 Νοεμβρίου 2020. Διεξαγωγή διαδικτυακή

✓ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

30^η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης
Διεξαγωγή υβριδική: 11/01/2020, 15/02/2020, 24/10/2020
Διεξαγωγή διαδικτυακή: 14/11/2020, 12/12/2020

31^η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης
Διεξαγωγή διαδικτυακή: 20/02/2021, 20/03/2021, 17/04/2021,
29/05/2021, 16/10/2021, 11/12/2021

✓ 5^ο ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ολοκληρωμένο 4ήμερο πρόγραμμα εκπαίδευσης – Υπέρταση: Θεωρία και κλινική εφαρμογή
Εκπαίδευση σε μικρές ομάδες (30 ώρες, 50% διαλέξεις, 50% συζήτηση, τεχνικές αλληλεπί-
δρασης)

Τόπος Διεξαγωγής: Γραφεία Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης, Βασ. Σοφίας 111, Αθήνα

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

- 11ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο. 6-8 Μαρτίου 2020, Δράμα, Ξενοδοχείο "Χydrama"
- 12ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο. 3-6 Σεπτεμβρίου 2020, Σκόπελος, Ξενοδοχείο «Αμαλία»
- 13ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο 2021
- 14ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο 2022

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