

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

ΜΑΪΟΣ - ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2021

Τόμος 30 | Τεύχος 2

Διακεκριμένοι επιστήμονες	99	Maria Dorobantu
Επίκαιρα άρθρα	100	Cardiac damage in hypertensive patients. The Romanian experience M. Dorobantu, A. Vijilac, A. Scafa-Udriste, O. Gheorghe-Fronea
	105	Πρακτικές Κατευθυντήριες Οδηγίες Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης 2021 για τη Μέτρηση της Αρτηριακής Πίεσης στο Ιατρείο και εκτός Ιατρείου G. Stergiou, P. Palatini, G. Parati, E. O'Brien, A. Januszewicz, E. Lurbe, A. Persu, G. Mancia, R. Kreutz
	123	Νεότεροι παθογενετικοί μηχανισμοί στην υπέρταση. Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας μέσω των υποδοχέων TOLL-LIKE Α. Λαζαρίδης, Κ. Μαστρογιάννης, Ο. Παυλίδου, Ν. Κυριαζίδου, Κ. Γούλας, Σ. Δούμα, Ε. Γκαλιαγκούση
Ανασκοπήσεις κλινικής πράξης	131	Αρρυθμίες και αρτηριακή υπέρταση Γ. Χατζηλυμπερής, Δ. Βαρβαρούσης, Ε. Καλλίστρατος, Α. Μανώλης
	141	Η ανεπάρκεια βιταμίνης D στον καρδιακό και νεφρικό κίνδυνο Α.Ε. Παντελή, Π. Παπαποστόλου, Π. Θεοφίλης, Α. Βορδώνη, Μ. Κουκουλάκη, Γ. Βλαχοπάνος, Ρ.Γ. Καθαϊτζίδης
	150	Υπέρταση στη χρόνια νεφρική νόσο: διάγνωση, ταξινόμηση και θεραπευτικοί στόχοι. Ε.Ι. Γεωργιανού, Κ. Μαρκάκης, Π.Ι. Γεωργιανός, Π.Ε. Ζεμπεκάκης
	161	Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών την εποχή της πανδημίας COVID-19, σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση: επιδημιολογική μελέτη σε δείγμα του ελληνικού πληθυσμού Α. Καραγιαννίδη, Δ. Παναγιωτάκος
	166	Η επίδραση των ανθρακυκλινών στην αορτική σκληρία και την αρτηριακή πίεση – Βιβλιογραφική ανασκόπηση Ε. Σολωμού, Ν. Ιωακειμίδης, Δ. Τερντές-Πρίντζιος, Β. Γαρδικιώτη, Β. Κατοή, Δ. Τούσουλης, Κ. Τσιούφης, Χ. Βλαχόπουλος
Πρωτότυπη εργασία	174	Μελέτη της τριχοειδικής πυκνότητας και των μεταβολών της μετά από αρτηριακή απόφραξη και κατά τη διάρκεια φλεβικής συμφόρησης σε ασθενείς με διαβητική και μη διαβητική χρόνια νεφρική νόσο Μ. Σχοινά, Χ. Λουτράδης, Ε. Μέμμος, Ε. Τριανταφυλλίδου, Ε. Παγκοπούλου, Θ. Δημητρούλας, Α. Γαρυφαλλός, Α. Παπαγιάννη, Π. Σαραφίδης
Ενδιαφέρουσα περίπτωση	178	Αρτηριακή Υπέρταση και Νόσος Parkinson: Μια δύσκολη θεραπευτική εξίσωση Κ. Ζέρβα, Η. Σανίδας, Δ. Παπαδόπουλος
Ιατρείο υπέρτασης	182	Αντιυπερτασικό Ιατρείο Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟ Ε. Τριανταφυλλίδη



Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

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



Αρτηριακή Υπέρταση

τόμος 30 • τεύχος 2

Περιεχόμενα

Διακεκριμένοι επιστήμονες	99	<i>Maria Dorobantu</i>
Επίκαιρα άρθρα	100	Cardiac damage in hypertensive patients. The Romanian experience <i>M. Dorobantu, A. Vijilac, A. Scafa-Udriste, O. Gheorghe-Fronea</i>
	105	Πρακτικές Κατευθυντήριες Οδηγίες Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης 2021 για της Μέτρηση της Αρτηριακής Πίεσης στο Ιατρείο και εκτός Ιατρείου <i>G. Stergiou, P. Palatini, G. Parati, E. O'Brien, A. Januszewicz, E. Lurbe, A. Persu, G. Mancia, R. Kreutz</i>
	123	Νεότεροι παθογενετικοί μηχανισμοί στην υπέρταση. Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας μέσω των υποδοχέων TOLL-LIKE <i>A. Λαζαρίδης, Κ. Μαστρογιάννης, Ο. Παυλίδου, Ν. Κυριαζίδου, Κ. Γούλας, Σ. Δούμα, Ε. Γκαλιαγκούση</i>
Ανασκοπήσεις κλινικής πράξης	130	Αρρυθμίες και αρτηριακή υπέρταση <i>Γ. Χατζηλυμπέρης, Δ. Βαρβαρούσης, Ε. Καλλίστρατος, Α. Μανώλης</i>
	140	Η ανεπάρκεια βιταμίνης D στον καρδιακό και νεφρικό κίνδυνο <i>A.E. Παντελή, Π. Παπαποστόλου, Π. Θεοφίλης, Α. Βορδώνη, Μ. Κουκουλάκη, Γ. Βλαχοπάνος, Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης</i>
	149	Υπέρταση στη χρόνια νεφρική νόσο: διάγνωση, ταξινόμηση και θεραπευτικοί στόχοι <i>Ε.Ι. Γεωργιανού, Κ. Μαρκάκης, Π.Ι. Γεωργιανός, Π.Ε. Ζεμπεκάκης</i>
	160	Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών την εποχή της πανδημίας COVID-19, σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση: επιδημιολογική μελέτη σε δείγμα του ελληνικού πληθυσμού <i>A. Καραγιαννίδη, Δ. Παναγιωτάκος</i>
	165	Η επίδραση των ανθρακυκλινών στην αορτική σκληρία και την αρτηριακή πίεση – Βιβλιογραφική ανασκόπηση <i>Ε. Σολωμού, Ν. Ιωακεμίδης, Δ. Τερεντές-Πρίντζιος, Β. Γαρδικιώτη, Β. Κατσή, Δ. Τούσουλης, Κ. Τσιούφης, Χ. Βλαχόπουλος</i>
Πρωτότυπη εργασία	172	Μελέτη της τριχοειδικής πυκνότητας και των μεταβολών της μετά από αρτηριακή απόφραξη και κατά τη διάρκεια φλεβικής συμφόρησης σε ασθενείς με διαβητική και μη διαβητική χρόνια νεφρική νόσο <i>Μ. Σχοινά, Χ. Λουτράδης, Ε. Μέμμος, Ε. Τριανταφυλλίδου, Ε. Παγκοπούλου, Θ. Δημητρώλης, Α. Γαρύφαλος, Α. Παπαγιάννη, Π. Σαραφίδης</i>
Ενδιαφέρουσα περίπτωση	176	Αρτηριακή Υπέρταση και Νόσος Parkinson: Μια δύσκολη θεραπευτική εξίσωση <i>Κ. Ζέρβα, Η. Σανίδας, Δ. Παπαδόπουλος</i>
Ιατρείο υπέρτασης	180	Αντιυπερτασικό Ιατρείο Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟ <i>Ε. Τριανταφυλλίδη</i>



Arterial Hypertension

volume 30 • number 2

Contents

<i>Distinguished scientists</i>	99	<i>Maria Dorobantu</i>
<i>Hot topics</i>	100	Cardiac damage in hypertensive patients. The Romanian experience <i>M. Dorobantu, A. Vijiiac, A. Scafa-Udriste, O. Gheorghe-Fronea</i>
	105	2021 European Society of Hypertension practice guidellines for office and out-of-office blood pressure measurement <i>G. Stergiou, P. Palatini, G. Parati, E. O'Brien, A. Januszewicz, E. Lurbe, A. Persu, G. Mancia, R. Kreutz</i>
	123	Novel pathogenetic mechanisms in hypertension. The role of innate immunity through toll-like receptors <i>A. Lazaridis, K. Mastrogiannis, O. Pavlidou, N. Kyriazidou, K. Goulas, S. Douma, E. Gkaliagkousi</i>
<i>Practice reviews</i>	130	Arrhythmias in arterial hypertension <i>G. Chatzilymperis, D. Varvarousis, M. Kallistratos, A. Manolis</i>
	140	Vitamin D deficiency in cardiac and renal risk <i>A.E. Panteli, P. Papapostolou, P. Theophilis, E. Vordoni, M. Koukoulaki, G. Vlachopoulos, R.G. Kalaitzidis</i>
	149	Hypertension in CKD: diagnosis, classification and therapeutic targets <i>E. Georgiou, K. Markakis, P.I. Georgiou, P.E. Zebekakis</i>
	160	Consumption of fruits and vegetables during the COVID-19 pandemic, among patients with hypertension: an epidemiological study on a sample of the Greek population <i>A. Karagiannidi, D. Panagiotakos</i>
	165	Anthracyclines' effects on arterial stiffness and arterial pressure – literature review <i>E. Solomou, N. Ioakeimidis, D. Terentes-Printzios, B. Gardikioti, B. Katsi, D. Tousoulis, K. Tsioufis, C. Vlachopoulos</i>
<i>Original articles</i>	172	Nail capillary density during postocclusive reactive hyperemia and venous congestion in diabetic and non-diabetic CKD patients <i>M. Schoina, C. Loutradis, E. Memmos, E. Triantafyllidou, E. Pagkopoulos, T. Dimitroulas, A. Garyfallos, A. Papagianni, P. Sarafidis</i>
<i>Case studies</i>	176	Hypertension and Parkinson's disease: a difficult equation <i>K. Zerva, E. Sanidas, D. Papadopoulos</i>
<i>A hypertension clinic</i>	180	Hypertension Unit, 2nd Cardiology Clinic, University General Hospital "Attikon" <i>E. Triantafyllidi</i>



Prof. Dr. Maria Dorobantu
FESC, FACC

- Professor of Cardiology and Internal Medicine, “Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy Bucharest
- Honorary President of Romanian Society of Hypertension
- President of ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation (2016-2018)
- Council member representing the National Societies of the European Society of Hypertension (since 2019)
- Member of the Romanian Academy for Medical Sciences
- Correspondent Member of French Academy of Medicine

Director of Hypertension Center of Excellence, ESH – Task force member – “2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation”, 2008-2014 member of CPC of ESC, Group of Hypertension, Initiator and Coordinator for National Studys SEPHAR (I-IV) – “Epidemiological Study on Hypertension Prevalence and Cardiovascular Risk”, followed by articles published in international journals, Author of 21 Monographs in Cardiology, 3 of them in SPRINGER (“Current Approach to Heart Failure”, editors Maria Dorobantu, Frank Ruschitzka, and Marco Metra, “Hypertension and Heart Failure”, editors Maria Dorobantu, Giuseppe Mancia, Guido Grassi, Victor Voicu, 2019, “Microcirculation – From Bench to Bedside”, editors Maria Dorobantu, Lina Badimon,

2020), 47 Chapters in Romanian /international textbooks, more than 250 articles – Papers in peer reviewed journals: 110 (Lancet, NEJM, Nature, Circulation, European Heart Journal, JACC, American Journal of Hypertension, Regulatory Peptides, Eur. Journal of Pharmacology, Pharmacology, Journal of Thrombosis and Thrombolysis, Eur. J. Echocardiography, CMAJ, European cardiovascular Disease). Editor in Chief for Journal of Hypertension Research, Member in the editing committee: Journal of Hypertension, Cor et Vasa, Obesity Diagnosis and Treatment, EC Pharmacology and Toxicology journal, European Heart Journal – Case Reports. Reviewer for American Heart Journal, Cor et Vasa, Journal of Hypertension, PLOS ONE. National coordinator and member in Steering Committees for 16 International clinical trials.

December 2020

Cardiac damage in hypertensive patients.

The Romanian experience

Maria Dorobantu^{1,2}, Aura Vijiiac¹, Alexandru Scafa-Udriste^{1,2}, O. Gheorghe-Fronea^{1,2}

ABSTRACT

Hypertension is a major cause of morbidity and mortality worldwide. The progression of hypertension leads to target organ damage, mainly in the heart, kidney and brain. The aim of this paper is to discuss the cardiac damage among hypertensive population, while putting into context the results of a Romanian epidemiological survey (SEPHAR III), which assessed the HT-induced target organ damage in the adult population of a country at high cardiovascular risk.

 **Key-words:** hypertension, target organ damage cardiac damage, cardiovascular risk

INTRODUCTION

Hypertension (HT) remains the leading cause of morbidity and mortality in the western world, affecting approximately 1 billion people worldwide¹. It is considered the most common modifiable risk factor for atherosclerotic cardiovascular (CV) disease and it frequently coexists with other CV risk factors such as smoking, diabetes and dyslipidaemia². Consequently, HT is one of the main targets for public health campaigns of CV prevention³. One of the explanations for the significant morbi-mortality of HT is the fact that it is a multi-systemic disease, potentially affecting the macro- and microvasculature of every organ – a process usually referred to as HT-induced target organ damage⁴.

Cardiac damage in hypertension

The heart is one of the main organs affected by HT. The chronic elevation of blood pressure (BP) initially leads to asymptomatic structural and functional myocardial changes such as cardiomyocyte hypertrophy and fibrosis, which subsequently will progress to clinically overt cardiac disease – left ventricular (LV) systolic and diastolic dysfunction,

cardiac arrhythmias, coronary artery disease (CAD) and heart failure (HF). LV hypertrophy (LVH) develops as an adaptative process to increased afterload, which is mediated by sympathetic activation⁵, endothelin⁶, angiotensin II⁷ and genetic predisposition⁸. The prevalence of LVH among hypertensive patients is reported to be up to 40%⁹ and LVH has been shown to be associated with higher risk of cardiovascular events and death¹⁰.

Increased pressure overload leading to a stiffened hypertrophied LV will progress to LV diastolic dysfunction, increased LV filling pressures, dilatation and fibrosis of the left atrium (LA) and pulmonary congestion, which will determine clinically overt cardiac disease, mainly CAD, atrial fibrillation and HF with either preserved (HFpEF) or reduced ejection fraction (HFrEF)¹¹. HT is a well-known independent risk factor for CAD, while almost 50% of the patients with CAD are hypertensive¹². This is explained by the fact that chronically elevated BP increases endothelial stress, leads to microvascular dysfunction and promotes atherogenesis¹³. The coexistence of HT and CAD increase the risk for the development of HF, through neuro-hormonal activation^{11,14}. Concentric LVH usually leads to HFpEF, while eccentric LVH usually leads

¹"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania ²Emergency Clinical Hospital, Bucharest, Romania

✉ **Correspondence:** Maria Dorobantu, MD, PhD, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Cardiology Department 8, Eroi Sanitari, 050474, Bucharest, Romania • Tel.: +44 2476 573129 • E-mail: maria.dorobantu@gmail.com

to HFrEF⁴. HT is also an established risk factor for cardiac arrhythmias, the most common being atrial fibrillation¹⁵. The increased LA pressure secondary to impaired filling of the hypertrophied LV will lead to LA remodelling and fibrosis, with further development of multiple micro- re-entrant circuits, which will lead to atrial fibrillation¹⁶.

The Romanian experience – the SEPHAR project

In Romania, HT and its complications determine more than 60% of total deaths¹⁷. Therefore, early diagnosis, HT awareness and optimal BP control, as well as primary prevention strategies are mandatory. The lack of representative epidemiological data regarding the prevalence of the main CV risk factors in the adult Romanian population led to the “Study for the Evaluation of Prevalence of Hypertension and cArdiovascular risk in Romania” (SEPHAR).

The SEPHAR project, which started in 2005, encompassed three epidemiological surveys (with a fourth one currently ongoing), which aimed to assess the prevalence of HT and other cardiovascular (CV) risk factors in Romania, as well as the trend in HT prevalence, treatment and optimal control. SEPHAR III, which was held in 2016, was particularly focused on assessing the prevalence of HT-induced target organ damage. The methodology of the study encompassed two medical visits, four-days apart, which allowed repeated BP measurements according to current guidelines¹⁸, anthropometric measurements, laboratory workup, measurements of arterial stiffness, 12-lead electrocardiographic (ECG) tracings, as well as transthoracic echocardiography (TTE) and carotid doppler ultrasound.

The cardiac organ damage was assessed by means of 12-lead ECG and TTE. The vascular damage was evaluated by measuring arterial stiffness parameters, the ankle-brachial index and by performing carotid ultrasound examinations. The renal damage was assessed by measuring the urinary albumin-to-creatinine ratio and by estimating the glomerular filtration rate. On 12-lead ECG tracings we assessed the rhythm and the heart rate, we measured the duration of the PR interval and the QRS complex, we evaluated the presence of conduction disturbances, ST segment-T wave changes, pathological Q waves or LVH criteria such as the Cornell product or the Romhilt Estes score. On TTE we calculated the LV mass, the LV diameters

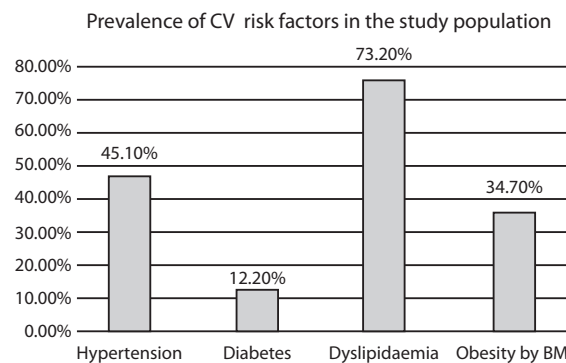


Figure 1. Prevalence of CV risk factors in the SEPHAR III population.

and wall thickness, the LV ejection fraction (LVEF) by Simpson biplane method and the LA volume. The study was undergone using a medically equipped bus, which traveled throughout the country, allowing the enrollment of a representative population sample of 2124 subjects, aged between 18 and 80, of which 1970 subjects represented the final study population. The survey confirmed that Romania is indeed a country at high CV risk, with a high prevalence of all the main CV risk factors among the adult population (Figure 1).

Cardiac damage in our study population was defined as the presence of either LVH, CAD, atrial fibrillation or HF. LVH was diagnosed using either ECG criteria (such as the Cornell product >2.440 mm x ms or the Romhilt Estes score >5 points) or echocardiographic criteria, such as LV mass >105 g/m² in males (>95 g/m² in females)¹⁹. Both the Cornell product and Romhilt Estes score, as well as echocardiographic LV mass were significantly higher among the hypertensive population from the study group when compared to normotensive sub-

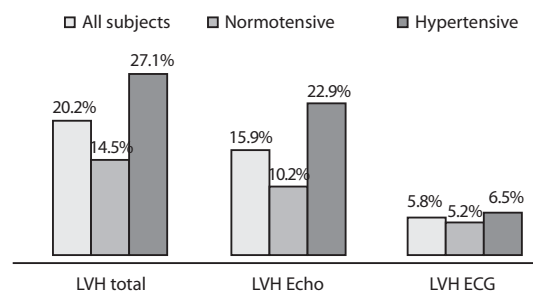


Figure 2. Prevalence of LVH in the SEPHAR III population. LVH Echo – LVH diagnosed with echocardiographic criteria; LVH ECG – LVH diagnosed with ECG criteria; LVH total – LVH diagnosed by either ECG or echocardiographic criteria.

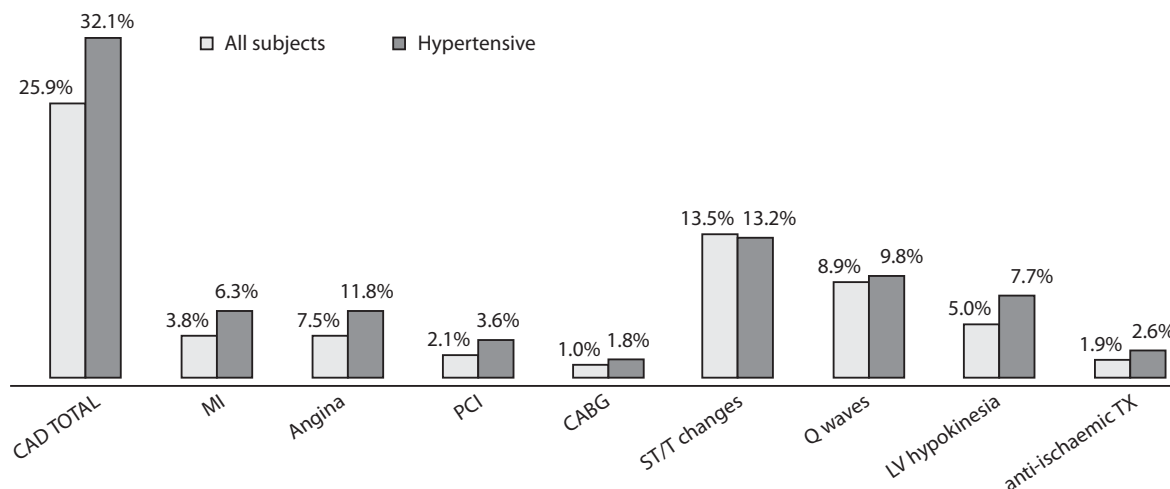


Figure 3. Prevalence of coronary artery disease in the SEPHAR III population.

jects ($p < 0.0001$, $p = 0.006$ and $p < 0.0001$, respectively). LVH, defined by either of the ECG or echocardiographic criteria, was present in 20.2% of the study group; the prevalence of LVH was much higher in the hypertensive subgroup (27.1%) versus normotensive subjects (14.5%) (Figure 2).

The presence of CAD was defined by either one of the following criteria:

- > Clinical: history of myocardial infarction / angina pectoris / myocardial revascularization (either by percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft)
- > 12-lead ECG: presence of pathological Q waves or ischemic ST segment – T wave changes
- > Echo: LV segmental hypokinesia
- > Anti-ischemic treatment: a combination of an antiplatelet agent, a beta-blocker, a statin $\pm$ a nitrate in the 2 weeks prior to study enrollment

The diagnostic of CAD was mainly established based on ECG changes and the prevalence of CAD was 25.9% in the study group and 32.1% among the

hypertensive subjects (Figure 3). Atrial fibrillation was defined by either documented personal history of atrial fibrillation or by the presence of atrial fibrillation on 12-lead ECG tracings. 5.4% of the whole study population and 8.1% of the hypertensive population had at least one criteria of atrial fibrillation fulfilled (Figure 4). Definition criteria for HF were either documented personal history of HF or a LVEF $< 50\%$ by Simpson biplane method. While the mean LVEF in the study group was preserved, it did show significantly lower values in the hypertensive population when compared to normotensive subjects ($p < 0.0001$). The prevalence of HF in the study group was 9.2%, while the prevalence of HF among the hypertensive subjects was 15.3% (Figure 5).

In fact, when compared with the hypertensive subjects from the previous SEPHAR survey, the hypertensive population in SEPHAR III had a much higher prevalence of asymptomatic cardiac damage (namely, LVH), as well as a higher prevalence of clinically overt cardiac damage, both in terms of

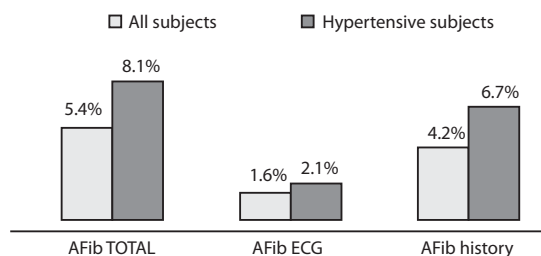


Figure 4. Prevalence of atrial fibrillation in the SEPHAR III population.

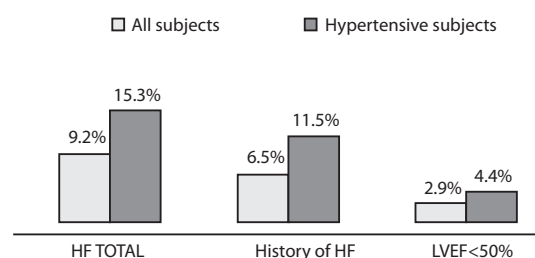


Figure 5. Prevalence of heart failure in the SEPHAR III population.

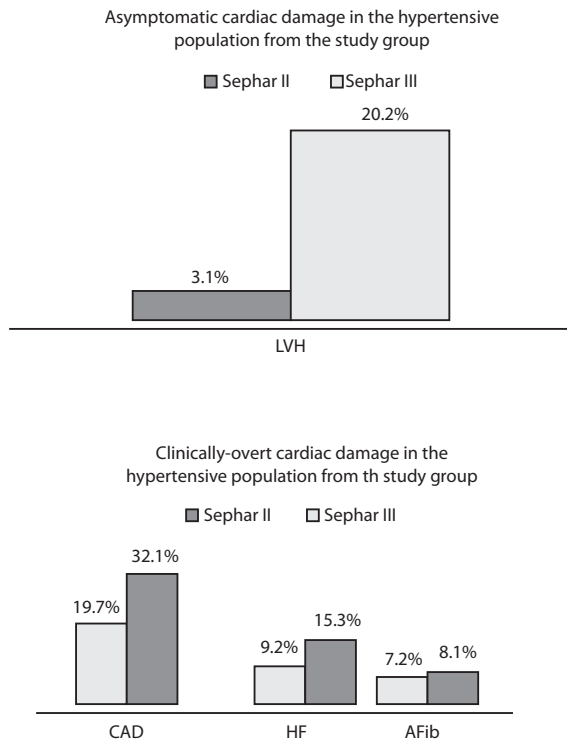


Figure 6. Upper panel: Prevalence of asymptomatic cardiac damage (left ventricular hypertrophy) in the hypertensive population in SEPHAR III versus SEPHAR II. Lower panel: Prevalence of clinically overt cardiac damage (coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation) in the hypertensive population in SEPHAR III versus SEPHAR II.

CAD, atrial fibrillation and HF (Figure 6). Our study showed that in Romania, not only is there a high prevalence of HT, but also a high prevalence of cardiac damage among adult hypertensive population.

Conclusion

HT is a main contributor to the global burden of CV disease; hence, early diagnosis and strict BP control are mandatory in order to improve the patients' prognosis. The high prevalence of cardiac damage among hypertensive patients highlights the importance of a thorough evaluation of the hypertensive patient and a therapeutic strategy not only targeting optimal BP control, but also aiming to diminish HT-induced organ damage. Why some hypertensive patients remain asymptomatic, while others progress to subclinical or clinical cardiac damage still remains to be established.

REFERENCES

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.

2. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1923-94.
3. Dorobantu M. Why do we need a new national survey? SEPHAR III – The next step. *J Hypertens Res* 2015; 1: 9-15.
4. Nadar SK, Lip GIH. The heart in hypertension. *J Hum Hypertens* 2020 Oct 12. doi: 10.1038/s41371-020-00427-x.
5. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2003; 108: 560-5.
6. Ichikawa KI, Hidai C, Okuda C et al. Endogenous endothelin-1 mediates cardiac hypertrophy and switching of myosin heavy chain gene expression in rat ventricular myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1286-91.
7. Mazzolai L, Nussberger J, Aubert JF et al. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system. *Hypertension* 1998; 31: 1324-30.
8. Correll RN, Eder P, Burr AR et al. Overexpression of the Na⁺/K⁺ ATPase alpha2 but not alpha1 isoform attenuates pathological cardiac hypertrophy and remodeling. *Circ Res* 2014; 114: 249-56.
9. Cuspidi C, Sala C, Negri F et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens* 2012; 26: 343-9.
10. Rautaharju PM, Soliman EZ. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and the risk of adverse cardiovascular events: a critical appraisal. *J Electrocardiol* 2014; 47: 649-54.
11. Lawler PR, Hiremath P, Cheng S. Cardiac target organ damage in hypertension: insights from epidemiology. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16(7): 446. doi:10.1007/s11906-014-0446-8.
12. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood pressure related disease. *Lancet* 2008; 371: 1513-8.
13. Cheng S, Gupta DK, Claggett B et al. Differential influence of distinct components of increased blood pressure on cardiovascular outcomes: From the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension* 2013; 62: 492-8.
14. Richards AM, Nicholls MG, Troughton RW et al. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1182-8.
15. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): A community-based cohort study. *Lancet* 2009; 373: 739-45.
16. Spach MS, Boineau JP. Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 397-413.
17. Dorobantu M, Darabont R, Ghiorghe S et al. Hyperten-

- sion prevalence and control in Romania at a seven-year interval. Comparison of SEPHAR I and II surveys. *J Hypertens* 2014; 32: 39-47.
18. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36(10): 1953-2041.
19. Lang RM, Badano PL, Mor-Avi V et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233-271.

Κατευθυντήριες οδηγίες



Πρακτικές Κατευθυντήριες Οδηγίες Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης 2021 για τη Μέτρηση της Αρτηριακής Πίεσης στο Ιατρείο και εκτός Ιατρείου*

Stergiou G¹
O'Brien E⁴
Persu A⁷

Palatini P²
Januszewicz A⁵
Mancia G⁸

Parati G³
Lurbe E⁶
Kreutz R⁹

Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης & Ομάδα Εργασίας Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης
για τη Μέτρηση της Αρτηριακής Πίεσης και την Καρδιαγγειακή Μεταβλητότητα*

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΗ ΟΜΑΔΑ

Lucas Aparicio (Αργεντινή), Kei Asayama (Ιαπωνία), Roland Asmar (Γαλλία), Grzegorz Bilo (Ιταλία), Jean-Marc Boivin (Γαλλία), Alejandro de la Sierra (Ισπανία), Eamon Dolan (Ιρλανδία), Jan Filipovsky (Τσεχία), Geoff Head (Αυστραλία), Yutaka Imai (Ιαπωνία), Kazuomi Kario (Ιαπωνία), Αναστάσιος Κόλλιας (Ελλάδα), Ευστάθιος Μανιός (Ελλάδα), Klaus Matthias (Γερμανία), Richard McManus (UK), Anastasia Mihailidou (Αυστραλία), Paul Muntner (ΗΠΑ), Martin Myers (Καναδάς), Teemu Niiranen (Finland), Αγγελική Ντινέρη (Ελλάδα), Takayoshi Ohkubo (Ιαπωνία), Aleksander Prejbisz (Πολωνία), Αθανάσιος Πρωτογέρου (Ελλάδα), Menno Pruijm (Ελβετία), Alta Schutte (Αυστραλία), Daichi Shimbo (ΗΠΑ), Joseph Schwartz (ΗΠΑ), James Sharman (Αυστραλία), Andrew Shennan (Ηνωμένο Βασίλειο), Jan Staessen (Βέλγιο), Markus van der Giet (Γερμανία), Liffert Vogt (Ολλανδία), Jiguang Wang (Κίνα), Paul Whelton (ΗΠΑ), William White (ΗΠΑ).

Λέξεις-κλειδιά: 24ωρη καταγραφή, μέτρηση αρτηριακής πίεσης, ιατρείο, διάγνωση, σπίτι, υπέρταση, πιεσόμετρο δημόσιου χώρου, παρακολούθηση, φαρμακείο, αυτομέτρηση

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ¹⁻⁴

Η υψηλή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) είναι ο κύριος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα παγκοσμίως. Η μέτρηση της ΑΠ αποτελεί τη βάση για τη διάγνωση και τη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης. Η ανεπαρκής γνώση της μεθοδολογίας μέτρησης της ΑΠ ή η χρήση συσκευών μειωμένης ακρίβειας μπορεί

να οδηγήσει είτε σε υπερδιάγνωση και υπερθεραπεία είτε σε υποδιάγνωση και έκθεση σε καρδιαγγειακή νόσο που δυνητικά θα μπορούσε να αποφευχθεί.

Η ΑΠ στο ιατρείο μετράται χρησιμοποιώντας διαφορετικές τεχνικές και μεθόδους (ακροαστική ή αυτόματη ταλαντωσιμετρική τεχνική, μέτρηση ΑΠ εξεταζόμενου με ή χωρίς την παρουσία ιατρονοση-

* Η ελληνική μετάφραση του κειμένου συμφωνίας Stergiou GS. et. al., J Hypertens. 2021; 39: 1293-1302, έχει εγκριθεί από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα ²Department of Medicine, University of Padova, Padova, Italy ³Department of Cardiovascular, Neural and Metabolic Sciences, San Luca Hospital, IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy. Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy ⁴The Conway Institute, University College Dublin, Dublin, Ireland ⁵Department of Hypertension, National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland ⁶Pediatric Department, Consorcio Hospital General, University of Valencia, Valencia, Spain. CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CB06/O3), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain ⁷Division of Cardiology, Cliniques Universitaires Saint-Luc and Pole of Cardiovascular Research, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium ⁸Policlinico di Monza, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy ⁹Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, Charité University Medicine, Berlin, Germany

✉ **Αλληλογραφία:** Καθηγητής Γεώργιος Σ. Στεργίου, MD, FRCP • Νοσοκομείο «Σωτηρία», Λ. Μεσογείων 152, Αθήνα, 11527, Ελλάδα
• Τηλ.: +30 2107763117, Fax: +30 2107719981 • E-mail: gstergi@med.uoa.gr

λευτικού προσωπικού) ενώ η εκτίμηση εκτός ιατρείου γίνεται με τη χρήση 24ωρης καταγραφής ή με μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι, ή ακόμη και σε άλλο περιβάλλον (φαρμακεία, δημόσιους χώρους). Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση συστήνουν χαμηλότερους στόχους για την ΑΠ, κάτι που καθιστά την ακρίβεια στη μέτρησή της ακόμα πιο σημαντική για την επίτευξη βέλτιστης ρύθμισης και την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών από υπερθεραπεία. Επιπλέον, προτείνεται η ευρεία χρήση της 24ωρης καταγραφής ΑΠ και των μετρήσεων στο σπίτι για τη διάγνωση της υπέρτασης λευκής μπλουζας, της συγκαλυμμένης υπέρτασης, της ανθεκτικής υπέρτασης και άλλων κλινικά σημαντικών καταστάσεων. Ωστόσο, μέχρι σήμερα η ταξινόμηση της ΑΠ, καθώς επίσης το όριο έναρξης και ο στόχος της θεραπείας, εξακολουθούν να βασίζονται στις συμβατικές μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο.

Αυτό το κείμενο συμφωνίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (ESH) στοχεύει να συνοψίσει βασικές συστάσεις για τη μέτρηση της ΑΠ στην κλινική πράξη εντός και εκτός ιατρείου. Τα μέλη της Ομάδας Εργασίας της ΕΕΥ για τη Μέτρηση της ΑΠ και την Καρδιαγγειακή Μεταβλητότητα ετοίμασαν ένα προσχέδιο, το οποίο κατόπιν εξετάστηκε από τα μέλη του Συμβουλίου της ώστε να διατυπωθεί μια πρώτη πρόταση. Αυτή εν συνεχεία εξετάστηκε από εξωτερικούς διεθνείς ειδικούς, συμπεριλαμβανομένων γενικών ιατρών, και έτσι δημιουργήθηκε το τελικό κείμενο συμφωνίας.

2. ΘΕΜΑΤΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΑΠ

2.1 Ακρίβεια συσκευών μέτρησης ΑΠ^{5,6}

Εισαγωγή

- Για τη σωστή μέτρηση της ΑΠ είναι απαραίτητες αξιόπιστες συσκευές. Σε αντίθετη περίπτωση, οι μετρήσεις μπορεί να είναι παραπλανητικές. Πλέον, αυτόματες ηλεκτρονικές συσκευές χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά για μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι και στην 24ωρη καταγραφή και όλο και περισσότερο για μετρήσεις στο ιατρείο.
- Διάφορα πρωτόκολλα που έχουν αναπτυχθεί από επιστημονικούς οργανισμούς έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για την πιστοποίηση της ακρίβειας εκτίμησης ΑΠ των ηλεκτρονικών συσκευών. Το 2018, αναπτύχθηκε ένα κοινό πρωτόκολλο πιστοποίησης από την Αμερικανική Ένωση για την Αναβάθμιση των Ιατρικών Συσκευών (AAMI, Association for the Advancement of Medical Instrumentation), την ESH και τον Διεθνή Οργα-

νισμό Πιστοποίησης (ISO, International Organization for Standardization) (AAMI/ESH/ ISO) για παγκόσμια χρήση.

- Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο συσκευές που έχουν επιτυχώς πιστοποιηθεί βάσει ενός αναγνωρισμένου πρωτοκόλλου (**Πίνακας 1**). Δυστυχώς, οι περισσότερες από τις συσκευές που είναι διαθέσιμες στην αγορά δεν έχουν υποβληθεί σε ανεξάρτητη πιστοποίηση με τη χρήση ενός αναγνωρισμένου πρωτοκόλλου.
- Μία ηλεκτρονική συσκευή που έχει επιτυχώς πιστοποιηθεί για τους ενήλικες μπορεί να μην είναι ακριβής σε ειδικούς πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων παιδιών, εγκύων, ατόμων με πολύ μεγάλους βραχίονες (περίμετρος >42 εκ.) και ασθενών με αρρυθμίες (ιδιαίτερα με κολπική μαρμαρυγή). Σε αυτούς τους πληθυσμούς είναι απαραίτητη ξεχωριστή πιστοποίηση.

Επιλογή αξιόπιστων συσκευών

- Επικαιροποιημένοι κατάλογοι πιστοποιημένων πιεσομέτρων διατίθενται σε διάφορους ιστότοπους. Ιστότοποι που σχετίζονται με επιστημονικούς οργανισμούς παρατίθενται στον **Πίνακα 1**.
- Προς το παρόν, από τις διαθέσιμες συσκευές στην αγορά παγκοσμίως (>4.000), λιγότερες από το 10% πληρούν κριτήρια αναγνωρισμένων πρωτοκόλλων πιστοποίησης.
- Οι συσκευές μέτρησης ΑΠ με πρόσθετα χαρακτηριστικά (π.χ., μέτρηση ταχύτητας σφυγμικού κύματος ή κεντρικής ΑΠ, ανίχνευση κολπικής μαρμαρυγής, καταγραφή σωματικής δραστηριότητας) πρέπει να πιστοποιούνται ως προς την ακρίβειά τους για αυτές τις λειτουργίες και να παρέχονται στοιχεία που να υποστηρίξουν τη χρησιμότητά τους στην κλινική πράξη.

2.2. Περιχειρίδες συσκευών μέτρησης ΑΠ^{3,4,7}

Χαρακτηριστικά περιχειρίδων

- Τα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα έχουν δικές τους περιχειρίδες, οι οποίες δε αντικαθίστανται από περιχειρίδες άλλων συσκευών, ακόμα και του ίδιου κατασκευαστή.
- Η επιλογή περιχειρίδας κατάλληλου μεγέθους είναι μεγίστης σημασίας για την ακριβή μέτρηση της ΑΠ και καθορίζεται από την περίμετρο του βραχίονα κάθε ατόμου. Μία περιχειρίδα με μέγεθος μικρότερο από το απαιτούμενο μπορεί να υπερεκτιμάει την ΑΠ, ενώ μια μεγαλύτερη να την υποεκτιμάει. Μία περιχειρίδα δεν μπορεί να καλύψει όλο το εύρος περιμέτρων βραχίονα των ενηλίκων.

Πίνακας 1. Ιστοσελίδες που σχετίζονται με επιστημονικούς οργανισμούς και παρέχουν διαδικτυακά καταλόγους πιστοποιημένων αυτόματων ηλεκτρονικών πιεσόμετρων.

Οργανισμός	Κατάλογος συσκευών (Γλώσσα)	Επιστημονικός οργανισμός	Ιστοσελίδα
STRIDE BP	Διεθνής (Αγγλικά, Κινεζικά, Ισπανικά)	Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης – Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης – Παγκόσμια Ένωση για την Υπέρταση	www.stridebp.org
BIHS	Ηνωμένο Βασίλειο, Ιρλανδία (Αγγλικά)	Βρετανική & Ιρλανδική Εταιρεία Υπέρτασης	www.bihsoc.org/bp-monitors
VDL	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Αγγλικά)	Αμερικανικός Ιατρικός Σύλλογος	www.validatebp.org
Hypertension Canada	Καναδάς (Αγγλικά)	Καναδέζικη Εταιρεία Υπέρτασης	www.hypertension.ca/bpdevices
Deutsche Hochdruckliga	Γερμανία (Γερμανικά)	Γερμανική Εταιρεία Υπέρτασης	www.hochdruckliga.de/betroffene/blutdruckmessgeraete-mit-pruefsiegel
JSH	Ιαπωνία (Ιαπωνικά)	Ιαπωνική Εταιρεία Υπέρτασης	www.jpnsn.jp/com_ac_wg1.html

* Δύο ιστοσελίδες δεν σχετίζονται με επιστημονικό οργανισμό (www.dablededucational.org, www.medaval.ie)

- **Για πιεσόμετρα υδραργυρικά ή άλλα που χρησιμοποιούν την ακροαστική τεχνική:** χρήση περιχειρίδας με μήκος αεροθαλάμου που αντιστοιχεί στο 75%-100% της περιμέτρου στο μέσο του βραχίονα και πλάτος στο 37%-50%.
- **Για αυτόματες ηλεκτρονικές συσκευές:** επιλογή μεγέθους περιχειρίδας σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Μερικές συσκευές διαθέτουν περιχειρίδες «εκτεταμένου εύρους» που είναι κατάλληλες για τους περισσότερους βραχίονες των ενηλίκων, αλλά απαιτούν ειδική πιστοποίηση.
- **Άτομα με μεγάλο βραχίονα (περίμετρο στο μέσο του βραχίονα >42 εκ.):** Κατά προτίμηση χρήση κωνικής περιχειρίδας, καθώς η ορθογώνια μπορεί να υπερεκτιμά την ΑΠ. Όταν η ΑΠ δε μπορεί να μετρηθεί χρησιμοποιώντας μια συσκευή με περιχειρίδα βραχίονα, μπορεί αντ' αυτού να χρησιμοποιηθεί ένα πιστοποιημένο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο καρπού.

Τοποθέτηση περιχειρίδας

- Τοποθέτηση του κέντρου του αεροθαλάμου πάνω από το σημείο ψηλάφησης του σφυγμού της βραχιονίας αρτηρίας στον αγκωνιαίο βόθρο.
- Το κάτω άκρο της περιχειρίδας να είναι 2-3 εκ. πάνω από τον αγκωνιαίο βόθρο.
- Η περιχειρίδα να ασκεί παρόμοια πίεση στο ανώτερο και κατώτερο σημείο της. Το πάχος ενός δακτύλου να χωράει άνετα κάτω από την περιχειρίδα, στο πάνω και στο κάτω μέρος της.

2.3. Υπέρταση Λευκής Μπλούζας – Συγκαλυμμένη Υπέρταση^{1,2,8-10}

Εισαγωγή

- Όταν η ΑΠ αξιολογείται με μετρήσεις στο ιατρείο αλλά και εκτός ιατρείου (μετρήσεις στο σπίτι ή 24ωρη καταγραφή), οι ασθενείς ταξινομούνται σε 4 κατηγορίες (**Εικόνα 1**): 1) Νορμοτασικά άτομα (μη αυξημένη ΑΠ εντός και εκτός ιατρείου), 2) Σταθερή υπέρταση (αυξημένη ΑΠ εντός και εκτός ιατρείου), 3) Υπέρταση λευκής μπλούζας (αυξημένη ΑΠ στο ιατρείο αλλά όχι εκτός ιατρείου), 4) Συγκαλυμμένη υπέρταση (αυξημένη ΑΠ εκτός ιατρείου αλλά όχι στο ιατρείο).
- Η υπέρταση λευκής μπλούζας και η συγκαλυμμένη

ΑΠ στο ιατρείο	Υψηλή	Υπέρταση λευκής μπλούζας 15-25%	Σταθερή υπέρταση
	Χαμηλή	Φυσιολογική ΑΠ	Συγκαλυμμένη υπέρταση 10-20%
		Χαμηλή	Υψηλή
		ΑΠ στο σπίτι ή την 24ωρη καταγραφή	

Εικόνα 1. Ταξινόμηση ασθενών που επισκέπτονται ιατρεία υπέρτασης με βάση μετρήσεις ΑΠ εντός και εκτός ιατρείου.

μένη υπέρταση συναντώνται τόσο σε άτομα χωρίς φαρμακευτική αγωγή όσο και σε άτομα που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία. Ακόμα και με προσεκτικές μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο, περίπου 15-25% των ατόμων που εξετάζονται σε ιατρεία υπέρτασης εμφανίζουν υπέρταση λευκής μπλούζας και 10-20% συγκαλυμμένη υπέρταση.

- Η διάγνωση των παραπάνω φαινοτύπων απαιτεί επιβεβαίωση με επανάληψη μετρήσεων ΑΠ εκτός ιατρείου, καθώς η επαναληψιμότητά τους είναι περιορισμένη (Πίνακας 2).
- Όταν η ΑΠ στο ιατρείο είναι κοντά στο όριο των 140/90 mmHg, η πιθανότητα για λανθασμένη διάγνωση είναι αυξημένη. Έτσι, στα άτομα με μετρήσεις στο ιατρείο στο εύρος υπέρτασης βαθμού 1 (140-159/90-99 mmHg) η πιθανότητα για υπέρταση λευκής μπλούζας αυξάνεται σε σύγκριση με όσους εμφανίζουν υψηλότερη ΑΠ στο ιατρείο. Ομοίως, η πιθανότητα συγκαλυμμένης υπέρτασης είναι αυξημένη σε άτομα με ΑΠ στο ιατρείο στο εύρος υψηλής φυσιολογικής ΑΠ (130-139/85-89 mmHg) σε σύγκριση με αυτά με χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ. Συνεπώς, όταν η ΑΠ στο ιατρείο είναι μεταξύ 130-159/85-99 mmHg, συνιστάται ισχυρά η αξιολόγησή της και με μετρήσεις εκτός ιατρείου.
- Σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως οι έγκυες γυναίκες, τα παιδιά και οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, η αξιολόγηση ΑΠ εκτός ιατρείου είναι ιδιαίτερα σημαντική τόσο για τη διάγνωση όσο και την παρακολούθησή τους. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να ακολουθούνται ειδικές συστάσεις, οι οποίες δεν αναλύονται στο παρόν άρθρο.

2.4. Μεταβλητότητα ΑΠ^{11,12}

Οι δυσμενείς συνέπειες της υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών επεισοδίων και των θανάτων, εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τις

αυξημένες τιμές ΑΠ όπως εκτιμώνται με υπολογισμό μέσου όρου. Έτσι, η λήψη αποφάσεων στην υπέρταση βασίζεται στη μέση τιμή πολλών μετρήσεων ΑΠ τόσο εντός όσο και εκτός ιατρείου. Εντούτοις, η ΑΠ χαρακτηρίζεται από βραχυπρόθεσμες (24ωρη καταγραφή ΑΠ), μεσοπρόθεσμες (μετρήσεις από μέρα σε μέρα στο σπίτι) και μακροπρόθεσμες (μετρήσεις στο ιατρείο από επίσκεψη σε επίσκεψη) διακυμάνσεις, οι οποίες είναι το αποτέλεσμα των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ενδογενών καρδιαγγειακών ρυθμιστικών μηχανισμών και των εξωτερικών περιβαλλοντικών και συμπεριφορικών παραγόντων. Μελέτες παρατήρησης και μη τυχαίοποιημένες δευτερογενείς αναλύσεις τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών αναφέρουν επιπλέον ότι τα ανεπιθύμητα συμβάματα παρουσιάζουν ανεξάρτητη συσχέτιση με την αυξημένη μεταβλητότητα της ΑΠ, ωστόσο η προγνωστική της αξία είναι ασαφής. Έτσι, προς το παρόν η μεταβλητότητα της ΑΠ παραμένει ένα ζήτημα που αφορά την έρευνα, χωρίς να έχει εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη.

3. ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΠ ΣΤΟ ΙΑΤΡΕΙΟ^{1-4,13}

(Γράφημα με βασικές συστάσεις στο Παράρτημα)

Εισαγωγή

- Η μέτρηση ΑΠ στο ιατρείο παραμένει η μέθοδος που χρησιμοποιείται συχνότερα και σε πολλές περιπτώσεις αποτελεί και τη μόνη μέθοδο για τη διάγνωση και την παρακολούθηση ατόμων με υπέρταση. Είναι η πιο καλά μελετημένη μέθοδος με τα ισχυρότερα βιβλιογραφικά δεδομένα, στην οποία επιπλέον στηρίζεται η κατηγοριοποίηση της υπέρτασης καθώς και τα διαγνωστικά όρια τόσο για την έναρξη της θεραπείας όσο και για τους θεραπευτικούς στόχους.
- Όταν χρησιμοποιείται ως η μόνη μέθοδος αξιολόγησης είναι πιθανό να οδηγήσει σε παραπλανητικά συμπεράσματα ως προς τη διάγνωση

Πίνακας 2. Διάγνωση και διαχείριση φαινοτύπων υπέρτασης λευκής μπλούζας και συγκαλυμμένης υπέρτασης (σε άτομα υπό ή χωρίς αντιυπερτασική αγωγή).

	Υπέρταση Λευκής Μπλούζας ¹	Συγκαλυμμένη Υπέρταση ¹
Διάγνωση	Αυξημένη ΑΠ στο ιατρείο αλλά όχι στην 24ωρη καταγραφή ή/και στο σπίτι ² .	Αυξημένη ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή ή/και στο σπίτι αλλά όχι στο ιατρείο ² .
Θεραπεία	Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές και ετήσια παρακολούθηση. Πιθανή έναρξη φαρμακευτικής αγωγής στα άτομα υψηλού ή πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.	Υγιεινοδιαιτητικές αλλαγές και πιθανή έναρξη φαρμακευτικής αγωγής.

¹ Οι διαγνώσεις απαιτούν επιβεβαίωση με επανάληψη μετρήσεων ΑΠ εντός και εκτός ιατρείου.

² «Αυξημένη» με βάση το διαγνωστικό όριο υπέρτασης για το ιατρείο $\geq 140/90$ mmHg, 24ωρη καταγραφή $\geq 130/80$ mmHg και στο σπίτι $\geq 135/85$ mmHg.

Πίνακας 3. Πλεονεκτήματα και περιορισμοί μετρήσεων ΑΠ στο ιατρείο.

Πλεονεκτήματα	Περιορισμοί
- Εύκολα διαθέσιμες στις περισσότερες ιατρικές εγκαταστάσεις. - Ισχυρά δεδομένα συσχέτισης με την καρδιαγγειακή νόσο. Χρησιμοποιήθηκαν στις περισσότερες μελέτες παρατήρησης και τις παρεμβατικές μελέτες έκβασης της υπέρτασης.	- Συχνά μη τήρηση σωστής μεθοδολογίας οδηγώντας σε υπερεκτίμηση της ΑΠ. - Περιορισμένη επαναληψιμότητα, με μία μονή επίσκεψη να παρουσιάζει χαμηλή διαγνωστική αξία. - Υπόκεινται στο φαινόμενο υπέρτασης λευκής μπλούζας (ακόμη και με σχολαστικές μετρήσεις σε επαναληπτικές επισκέψεις, αν και σε μικρότερο βαθμό). - Δεν ανιχνεύει τη συγκαλυμμένη υπέρταση.

υπέρτασης τόσο σε άτομα που βρίσκονται υπό αντιυπερτασική θεραπεία όσο και σε εκείνα χωρίς αγωγή.

- Οποτεδήποτε είναι εφικτό, η απόφαση για τη διάγνωση ή τη θεραπεία πρέπει να βασίζεται σε επιβεβαιωτικές μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου (μετρήσεις στο σπίτι ή 24ωρη καταγραφή ΑΠ). Όταν αυτό δεν είναι εφικτό, πρέπει να πραγματοποιούνται επαναληπτικές μετρήσεις στο ιατρείο σε επιπρόσθετες επισκέψεις.

Χαρακτηριστικά συσκευών μέτρησης ΑΠ στο ιατρείο

- Χρήση αυτόματου ηλεκτρονικού πιεσόμετρου με περιχειρίδα βραχίονα, πιστοποιημένου σύμφωνα με κάποιο αναγνωρισμένο πρωτόκολλο πιστοποίησης (Πίνακας 1). Να προτιμώνται συσκευές που λαμβάνουν αυτόματα τριπλές μετρήσεις.
- Σε περίπτωση μη διαθέσιμου αυτόματου πιεσόμετρου συνιστάται χειροκίνητο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο ακροαστικής τεχνικής (υβριδικό) με στήλη τύπου υδραργύρου σε LCD ή LED οθόνη, ή ψηφιακή αντίστροφη μέτρηση (τα κλασικά πιεσόμετρα υδραργύρου έχουν απαγορευθεί στις περισσότερες χώρες). Καλής ποιότητας μεταλλικά πιεσόμετρα, ανθεκτικά στους κραδασμούς, μπορούν εναλλακτικά να χρησιμοποιηθούν με την προϋπόθεση να γίνεται βαθμονόμηση τουλάχιστον σε ετήσια βάση. Ο ρυθμός αποσυμφόρησης της περιχειρίδας πρέπει να είναι 2-3 mmHg/sec και να χρησιμοποιείται ο 1ος και ο 5ος ήχος Korotkoff για τη συστολική και τη διαστολική ΑΠ, αντίστοιχα, σε ενήλικες και παιδιά (χρήση του ήχου Korotkoff 4 σε περίπτωση που οι ήχοι είναι ακουστοί έως την πλήρη αποσυμφόρηση ή σε επίπεδα πίεσης <40 mmHg).
- Ηλεκτρονικά πιεσόμετρα που χρησιμοποιούνται για παιδιά και για εγχύους πρέπει να είναι ειδικά

πιστοποιημένα στους πληθυσμούς αυτούς.

- Επιλογή μεγέθους περιχειρίδας ώστε να είναι κατάλληλο για την περίμετρο του βραχίονα του εξεταζόμενου σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (ενότητα 2.2).
- Η λειτουργική κατάσταση του πιεσομέτρου να ελέγχεται ετησίως.

Πλαίσιο 1. Διαδικασία μέτρησης ΑΠ στο ιατρείο (Εικόνα 2).

Συνθήκες

- Ήσυχο δωμάτιο με άνετη θερμοκρασία.
- Αποχή από κάπνισμα, καφεΐνη, φαγητό ή άσκηση για 30 λεπτά προ της μέτρησης.
- Παραμονή σε καθιστή θέση και ηρεμία για 3-5 λεπτά.
- Αποφυγή ομιλίας κατά τη διάρκεια ή μεταξύ των μετρήσεων.

Θέση

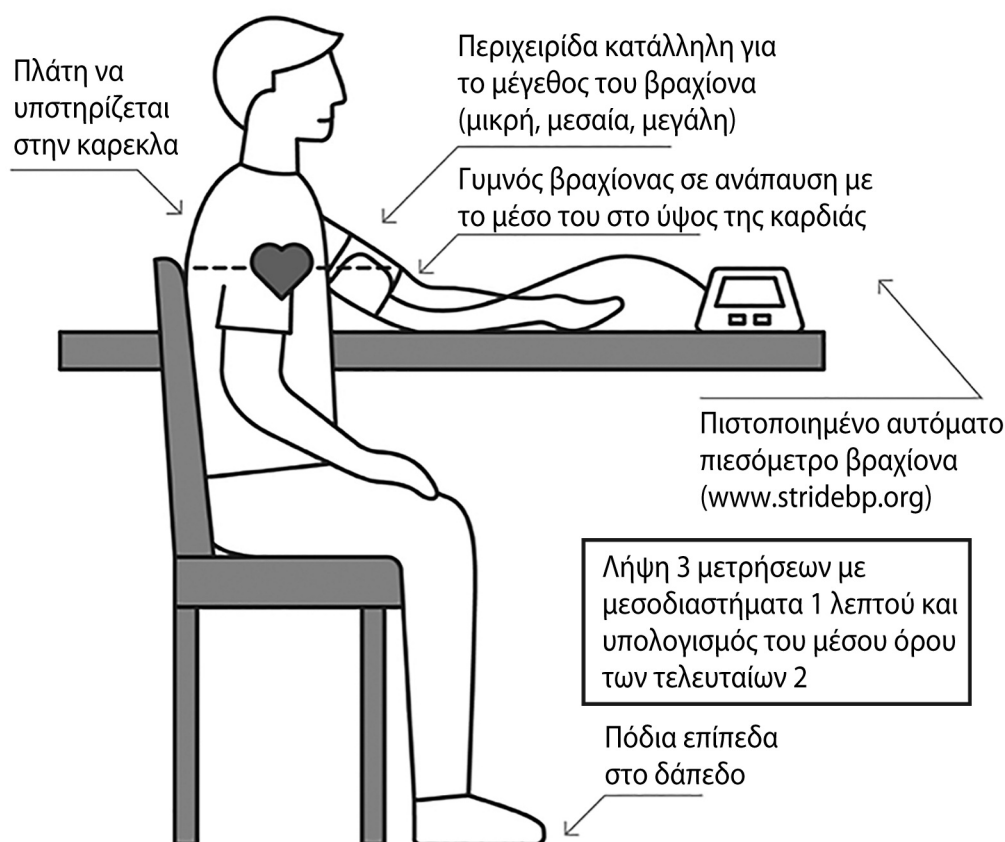
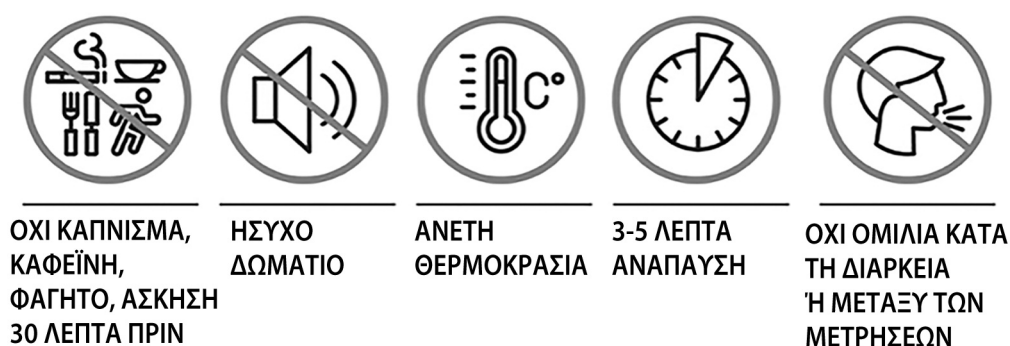
- Καθιστή με την πλάτη να υποστηρίζεται στην καρέκλα.
- Τα πόδια όχι σταυρωτά και να ακουμπούν στο δάπεδο.
- Βραχίονας ακάλυπτος από ενδύματα, σε θέση ανάπαυσης στο τραπέζι, με το μέσο του στο ύψος της καρδιάς.

Μετρήσεις

- 3 μετρήσεις ΑΠ (2 αν είναι φυσιολογικές) με μεσοδιάστημα 1 λεπτού μεταξύ τους.
- Υπολογισμός του μέσου όρου των 2 τελευταίων μετρήσεων.

Διάγνωση υπέρτασης με μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο

- Για την αξιολόγηση της ΑΠ στο ιατρείο συνήθως απαιτούνται τουλάχιστον 2-3 επισκέψεις στο ιατρείο σε διάστημα 1-4 εβδομάδων (ανάλογα με τα επίπεδα της ΑΠ και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο).
- Η διάγνωση δεν πρέπει να βασίζεται σε μία μόνο επίσκεψη, εκτός εάν η ΑΠ στο ιατρείο είναι πολύ υψηλή (π.χ., $\geq 180/110$ mmHg) και υπάρχουν ενδείξεις βλάβης οργάνου-στόχου ή καρδιαγγειακής νόσου.



Εικόνα 2. Μεθοδολογία μέτρησης ΑΠ στο ιατρείο.

Πίνακας 4. Αξιολόγηση ΑΠ στο ιατρείο (μέση τιμή σε τουλάχιστον 2-3 επισκέψεις με 2-3 μετρήσεις ανά επίσκεψη).

	Φυσιολογική-Άριστη ΑΠ (<130/85 mmHg)	Υψηλή-φυσιολογική ΑΠ (130-139/85-89 mmHg)	Υπέρταση Βαθμού 1 (140-159/90-99 mmHg)	Υπέρταση Βαθμού 2-3 (≥160/100 mmHg)
Διάγνωση	Μεγάλη πιθανότητα φυσιολογικής ΑΠ	Εκτίμηση συγκαλυμμένης υπέρτασης	Εκτίμηση υπέρτασης λευκής μπλούζας	Μεγάλη πιθανότητα σταθερής υπέρτασης
Ενέργεια	Επανελέγχος ΑΠ μετά από 1 χρόνο (6 μήνες αν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου)	Πραγματοποίηση μετρήσεων στο σπίτι ή/και 24ωρης καταγραφής. Αν μη διαθέσιμες, επιβεβαίωση με επανάληψη επισκέψεων στο ιατρείο.		Επιβεβαίωση εντός ημερών ή εβδομάδων*. Ιδανικά, πραγματοποίηση μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι ή 24ωρη καταγραφή.

* Άμεση έναρξη θεραπείας εάν η ΑΠ στο ιατρείο είναι πολύ υψηλή (π.χ., $\geq 180/110$ mmHg) και υπάρχουν ενδείξεις βλάβης οργάνου-στόχου ή καρδιαγγειακής νόσου.

- Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση της υπέρτασης πρέπει να επιβεβαιώνεται με τις μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι ή 24ωρη καταγραφή. Συγκεκριμένα, σε άτομα (με ή χωρίς θεραπεία) με επίπεδα ΑΠ στο ιατρείο που αντιστοιχούν σε υπέρταση βαθμού 1 (140-159/90-99 mmHg), συνιστάται ισχυρά η πραγματοποίηση μετρήσεων στο σπίτι ή 24ωρη καταγραφή ΑΠ καθώς είναι πολύ αυξημένη η πιθανότητα υπέρτασης λευκής μπλουζας. Η ίδια σύσταση δίνεται και για εκείνους με επίπεδα ΑΠ στο ιατρείο στα ανώτερα φυσιολογικά όρια (130-139/85-89 mmHg) λόγω αυξημένης πιθανότητας ύπαρξης συγκαλυμμένης υπέρτασης (**Πίνακας 4**).
- Αν δεν είναι εφικτό να γίνουν οι μετρήσεις στο σπίτι ή 24ωρη καταγραφή ΑΠ, τότε η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιώνεται λαμβάνοντας περισσότερες μετρήσεις στο ιατρείο σε νέες επισκέψεις.

Διαφορά ΑΠ μεταξύ άνω άκρων

- Στην αρχική επίσκεψη πρέπει να γίνεται μέτρηση ΑΠ και στα δύο άνω άκρα (μερικά επαγγελματικά ηλεκτρονικά πιεσόμετρα μπορούν να μετρούν την ΑΠ ταυτόχρονα και στα δύο άνω άκρα).
- Όταν η διαφορά μεταξύ των δύο άνω άκρων στη συστολική ΑΠ είναι >10 mmHg, τότε η ύπαρξη διαφοράς πρέπει να επιβεβαιώνεται με επαναληπτικές μετρήσεις. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να χρησιμοποιείται το άκρο με την υψηλότερη ΑΠ.
- Σταθερή διαφορά ΑΠ μεταξύ των δύο άνω άκρων >20 mmHg απαιτεί διερεύνηση για αρτηριακή νόσο.

ΑΠ σε όρθια θέση

- Πέρα από τη μέτρηση ΑΠ στη καθιστή θέση, η ΑΠ πρέπει να μετράται και στην όρθια θέση σε ασθενείς με υπέρταση υπό θεραπεία, όταν υπάρχουν συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νευροεμφυλιστική νόσο (π.χ., νόσο Πάρκινσον, άνοια) ή διαβήτη.
- Μέτρηση μετά από 1 λεπτό παραμονής στην όρθια θέση και επανάληψη μετά από 3 λεπτά.
- Ορθοστατική υπόταση παρουσιάζεται όταν υπάρχει μείωση στη συστολική ΑΠ ≥ 20 mmHg εντός των 3 λεπτών ορθοστάτησης.

Αυτόματες μετρήσεις στο ιατρείο χωρίς παρατηρητή (Unattended)

- Σε αυτή την περίπτωση οι μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο λαμβάνονται αυτόματα (3 ή περισσότερες μετρήσεις) χωρίς παρουσία ιατρονοσηλευτικού προσωπικού στο εξεταστικό δωμάτιο (ασθενής μόνος) εξασφαλίζοντας σχολαστικές μετρήσεις σε σταθερές συνθήκες, με αυτόματη συσκευή, ήσυχο περιβάλλον, πολλαπλές μετρήσεις ΑΠ, χωρίς συζήτηση.
- Οι μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο χωρίς παρουσία παρατηρητή μειώνουν αλλά δεν εξαλείφουν τα φαινόμενα της υπέρτασης λευκής μπλουζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης, τα οποία είναι συχνά με τις συνήθεις μετρήσεις στο ιατρείο. Επομένως, και πάλι η αξιολόγηση ΑΠ εκτός ιατρείου (μετρήσεις στο σπίτι και 24ωρη καταγραφή) είναι απαραίτητη για την ακριβή διάγνωση.
- Οι μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο χωρίς παρουσία παρατηρητή τυπικά δίνουν χαμηλότερες τιμές σε σχέση με τις κλασικές μετρήσεις του ιατρείου, και αντιστοιχούν στις τιμές ΑΠ του ημερήσιου διαστήματος της 24ωρης καταγραφής. Επομένως, τα όρια για τη διάγνωση της υπέρτασης χρησιμοποιώντας τις μετρήσεις αυτές είναι χαμηλότερα σε σχέση με εκείνα που υπάρχουν για τις κλασικές μετρήσεις στο ιατρείο, χωρίς ακόμη να έχουν σαφώς προσδιοριστεί δεδομένων των ανεπαρκών στοιχείων που υπάρχουν ακόμα στη διάθεσή μας.
- Οι μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο χωρίς παρουσία παρατηρητή πιθανόν να μην είναι εφικτές σε διάφορους χώρους ιατρείων και νοσοκομείων στην κλινική πράξη.

4. 24ΩΡΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΠ^{1-4,14}

(Γράφημα με βασικές συστάσεις στο Παράρτημα)

Εισαγωγή (Πίνακες 5,6)

- Παρέχει πολλαπλές μετρήσεις ΑΠ μακριά από το ιατρείο, στο οικείο περιβάλλον του κάθε ατόμου.
- Παρέχει μετρήσεις ΑΠ κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων και κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου.
- Αναγνωρίζει την υπέρταση λευκής μπλουζας και τη συγκαλυμμένη υπέρταση.
- Παρέχει μία αξιολόγηση του 24ωρου προφίλ ελέγχου της ΑΠ με την αντιυπερτασική θεραπεία.
- Συνιστάται από αρκετές κατευθυντήριες οδηγίες ως η καλύτερη μέθοδος διάγνωσης της αρτηριακής υπέρτασης.

Πίνακας 5. Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της 24ωρης καταγραφής ΑΠ.

Πλεονεκτήματα	Περιορισμοί
- Αντικειμενικά αποτελέσματα για περίοδο 24 ωρών. - Ανιχνεύει την υπέρταση λευκής μπλούζας και τη συγκαλυμμένη υπέρταση. - Επιβεβαιώνει την αρρυθμία και την ανθεκτική υπέρταση. - Αξιολογεί την ΑΠ κατά τη διάρκεια των συνήθων καθημερινών δραστηριοτήτων. - Αναγνωρίζει τη νυχτερινή υπέρταση και τους non-dippers. - Αναγνωρίζει την υπέρμετρη πτώση της ΑΠ από την αντιυπερτασική θεραπεία.	- Μη ευρέως διαθέσιμη στις πρωτοβάθμιες δομές υγείας. - Αρκετά ακριβή και χρονοβόρα για τους παρόχους υγείας. - Μπορεί να προκαλέσει ενόχληση, ιδίως κατά τον ύπνο. - Διοτακτικότητα ορισμένων ασθενών στη χρήση της, ιδίως όταν επαναλαμβάνεται. - Ατελής επαναληψιμότητα για τη διάγνωση εντός 24 ωρών (ανώτερη των μετρήσεων στο ιατρείο). - Η νυχτερινή ΑΠ συχνά δεν υπολογίζεται χρησιμοποιώντας τις ώρες ύπνου του κάθε ατόμου.

Πίνακας 6. Ενδείξεις εφαρμογής 24ωρης καταγραφής ΑΠ.

Αρχική διάγνωση	Υπέρταση υπό θεραπεία	Πότε επαναλαμβάνεται*
- Για τη διάγνωση της υπέρτασης. - Για τη διάγνωση της υπέρτασης λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης. - Για τη διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης και των non-dippers. - Για αξιολόγηση των μεταβολών της ΑΠ εξαιτίας δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος.	- Για αναγνώριση της υπέρτασης λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης. - Για επιβεβαίωση της διάγνωσης της αρρυθμίας και της ανθεκτικής υπέρτασης. - Για διασφάλιση του 24ωρου ελέγχου της ΑΠ (ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, εγκυμοσύνη). - Για επιβεβαίωση της συμπτωματικής υπότασης εξαιτίας υπέρμετρης θεραπείας. - Για αξιολόγηση της νυχτερινής υπέρτασης και του non-dipping. - Σε διαγνωστική διαφωνία ανάμεσα στις μετρήσεις στο ιατρείο και στο σπίτι.	Για να διασφαλίζεται επαρκής έλεγχος της ΑΠ, ειδικά σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ανάλογα με τη διαθεσιμότητα, τον κίνδυνο και την προτίμηση του κάθε ατόμου. Αρρυθμία υπέρταση: μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 2-3 μήνες έως ότου επιτευχθεί φυσιολογικό προφίλ 24ωρου. Ρυθμισμένη υπέρταση: μπορεί να επαναλαμβάνεται ετησίως.

*Να επαναλαμβάνεται σε παρόμοιες ημέρες (κατά προτίμηση καθημερινές εργάσιμες ημέρες).

Χαρακτηριστικά 24ωρης καταγραφής ΑΠ

- Ηλεκτρονικά (ταλαντωσιμετρικά) πιεσόμετρα βραχίονα, πιστοποιημένα με αναγνωρισμένο πρωτόκολλο (Πίνακας 1).
- Επιλογή μεγέθους περιχειρίδας ώστε να είναι κατάλληλη για την περίμετρο του βραχίονα του κάθε ατόμου σύμφωνα με τις οδηγίες του κατα-

σκευαστή (ενότητα 2.2).

- Πιεσόμετρα για παιδιά ή εγκύους πρέπει να είναι ειδικά πιστοποιημένα σε αυτούς τους πληθυσμούς.
- Διασφάλιση σωστής λειτουργίας της συσκευής με ετήσια συντήρηση.
- Συστάσεις για την εφαρμογή της 24ωρης καταγραφής ΑΠ στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Εφαρμογή 24ωρης καταγραφής ΑΠ.

Προϋποθέσεις	Εφαρμογή συσκευής	Αφαίρεση συσκευής
- Πραγματοποιείται κατά προτίμηση σε συνήθη εργάσιμη ημέρα. 10-15 λεπτά απαιτούνται για προγραμματισμό και εφαρμογή της συσκευής.	- Συχνότητα μετρήσεων ανά 20-30 λεπτά την ημέρα και τη νύχτα. - Μέγεθος περιχειρίδας ανάλογα με την περίμετρο βραχίονα του ατόμου. - Η περιχειρίδα εφαρμόζεται στο μη επικρατούν και ακάλυπτο άνω άκρο. Το κέντρο του αεροθαλάμου τοποθετείται πάνω από τη βραχιόνια αρτηρία. - Γίνεται μία δοκιμαστική μέτρηση. - Δίνονται οδηγίες στον ασθενή (Πλαίσιο 2).	- Αφαιρείται μετά από 24 ώρες. - Καθορίζονται τα διαστήματα ημέρας και νύχτας μόνο με βάση τις ώρες ύπνου του ασθενούς. - Επαναλαμβάνεται η εξέταση αν <20 έγκυρες ημερήσιες ή <7 νυχτερινές μετρήσεις ΑΠ. - Ερμηνεία των αποτελεσμάτων της καταγραφής στο Πλαίσιο 3.

Πλαίσιο 2. 24ωρη καταγραφή – Οδηγίες για ασθενείς.

- Εξηγήστε τον τρόπο λειτουργίας της συσκευής και τη διαδικασία.
- Να ακολουθήσει τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες.
- Να παραμένει ακίνητος με τον βραχίονα χαλαρό κατά τη διάρκεια της μέτρησης.
- Αποφυγή οδήγησης. Αν μη εφικτό, τότε συνιστάται ακινητοποίηση κατά τη διάρκεια της μέτρησης αν αυτό είναι δυνατό, αλλιώς αγνόηση της μέτρησης.
- Αποφυγή ντους ή μπάνιου.
- Παροχή φόρμας καταγραφής των ωρών μεσημεριανού και βραδινού ύπνου, της λήψης φαρμάκων καθώς και οποιουδήποτε συμπτώματος ή προβλήματος κατά τη διάρκεια της καταγραφής.
- Σημειώστε τη θέση της βραχιονίου αρτηρίας ώστε ο ασθενής να επανατοποθετήσει την περιχειρίδα αν αυτή χαλαρώσει.
- Εξηγήστε τον τρόπο απενεργοποίησης της συσκευής σε περίπτωση δυσλειτουργίας της.

Πλαίσιο 3. Αξιολόγηση 24ωρης καταγραφής (Εικόνα 3).**Διαγνωστικά όρια (mmHg)**

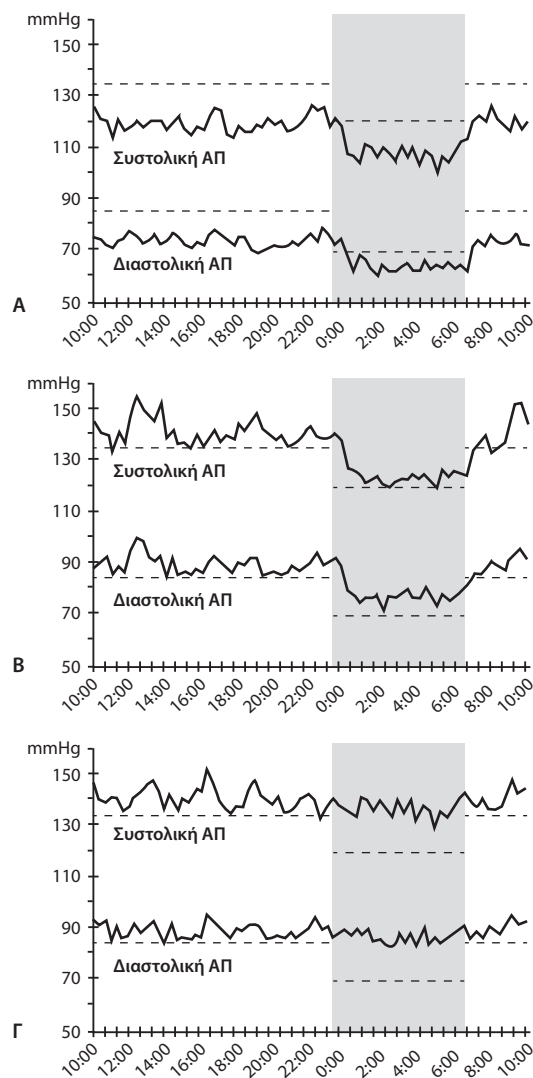
- Μέση ΑΠ 24ωρου: $\geq 130/80$ Πρωτεύον κριτήριο
- Μέση ΑΠ ημέρας: $\geq 135/85$ Ημερήσια υπέρταση¹
- Μέση ΑΠ νύχτας: $\geq 120/70$ Νυκτερινή υπέρταση²

Πτώση ΑΠ στον ύπνο συγκριτικά με την ημέρα (συστολική και/ή διαστολική)

- Πτώση ΑΠ $\geq 10\%$: Dipper^{1,2}
- Πτώση ΑΠ $< 10\%$: Non-dipper^{1,2}

¹Εφαρμόζεται μόνο αν η ΑΠ ημέρας/νύχτας υπολογίζεται με βάση τις ώρες ύπνου του ατόμου.

²Η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιωθεί με επανάληψη 24ωρης καταγραφής ΑΠ.



Εικόνα 3. 24ωρη καταγραφή ΑΠ: (Α) φυσιολογική ΑΠ, (Β) υπέρτασικός dipper, (Γ) υπέρτασικός non-dipper.

5. ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΠ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ^{1-4,15,16}

(Γράφημα με βασικές συστάσεις στο Παράρτημα)

Εισαγωγή (Πίνακες 8,9)

- Ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος μέτρησης της ΑΠ σε πολλές χώρες.
- Παρέχει πολλαπλές μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου, στο οικείο περιβάλλον του κάθε ατόμου.
- Ανιχνεύει την υπέρταση λευκής μπλούζας και τη συγκαλυμμένη υπέρταση.
- Συνιστάται ως η καταλληλότερη μέθοδος για τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ατόμων με υπέρταση υπό θεραπεία.

Χαρακτηριστικά συσκευών μέτρησης ΑΠ στο σπίτι

- Ηλεκτρονικά (ταλαντωσιμετρικά) πιεσόμετρα με περιχειρίδα βραχίονα που είναι πιστοποιημένα ως προς την ακρίβεια μέτρησης της ΑΠ σύμφωνα με κάποιο αναγνωρισμένο πρωτόκολλο πιστοποίησης (Πίνακας 1).
- Προτιμήστε συσκευές με αυτόματη αποθήκευση και υπολογισμό του μέσου όρου πολλαπλών μετρήσεων, ή με δυνατότητα σύνδεσης και μεταφοράς δεδομένων μέσω κινητού τηλεφώνου, ηλεκτρονικού υπολογιστή ή σύνδεσης μέσω διαδικτύου.

Πίνακας 8. Πλεονεκτήματα και περιορισμοί μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι.

Πλεονεκτήματα	Περιορισμοί
• Ευρέως διαθέσιμη με σχετικά χαμηλό κόστος. • Προτιμώμενη μέθοδος για τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ατόμων με υπέρταση υπό θεραπεία. • Αποδεκτή από τους ασθενείς για μακροπρόθεσμη παρακολούθηση. • Ανιχνεύει την υπέρταση λευκής μπλούζας και τη συγκαλυμμένη υπέρταση. • Χρησιμοποιείται για επιβεβαίωση της αρρυθμίας και ανθεκτικής υπέρτασης. • Ανιχνεύει την υπέρμετρη πτώση της ΑΠ λόγω της θεραπείας. • Συμβάλλει στη βελτίωση της συνεργασιμότητας με τη θεραπεία και συνεπώς στην καλύτερη ρύθμιση. • Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τηλε-ιατρική και με σύνδεση σε ηλεκτρονικούς φακέλους ασθενών. • Μπορεί να μειώσει τις δαπάνες του συστήματος υγείας.	• Απαιτεί ιατρική επίβλεψη. • Συχνά χρησιμοποιούνται μη πιστοποιημένες συσκευές και μη κατάλληλες περιχειρίδες. • Η παρακολούθηση της ΑΠ μπορεί να είναι υπερβολικά συχνή, ή επί παρουσίας συμπτωμάτων και σε λανθασμένη στάση σώματος. • Μπορεί να προκαλέσει άγχος σε μερικούς ασθενείς. • Κίνδυνος για αλλαγή στη θεραπεία των ασθενών χωρίς ιατρική οδηγία. • Πιθανή επιλεκτική δήλωση μετρήσεων από τους ασθενείς (συχνά διαγραφή υψηλότερων τιμών ΑΠ). • Οι ιατροί συχνά εκτιμούν χοντρικά, αντί να υπολογίζουν τον μέσο όρο των μετρήσεων. • Δεν παρέχει πληροφορίες για την ΑΠ κατά τη διάρκεια της εργασίας ή του ύπνου (νεότερες καινοτόμες συσκευές υπό μελέτη για μέτρηση ΑΠ στο σπίτι μπορούν να μετρήσουν τη νυχτερινή ΑΠ).

Πίνακας 9. Ενδείξεις μέτρησης στο σπίτι.

Αρχική διάγνωση	Υπέρταση υπό θεραπεία
• Για επιβεβαίωση της διάγνωσης της υπέρτασης. • Για ανίχνευση της υπέρτασης λευκής μπλούζας και συγκαλυμμένης υπέρτασης.	• Να χρησιμοποιείται σε όλα τα άτομα με υπέρταση υπό θεραπεία, εκτός αν δεν δύνανται ή δεν θέλουν να πραγματοποιήσουν ένα πρόγραμμα μετρήσεων καλής ποιότητας ή αν η αυτοπαρακολούθηση προκαλεί άγχος. • Για αναγνώριση υπέρτασης λευκής μπλούζας και συγκαλυμμένης υπέρτασης. • Για τιτλοποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής. • Για μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της ρύθμισης της ΑΠ. • Για επιβεβαίωση της αυστηρής ρύθμισης όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο (ασθενείς υψηλού κινδύνου, εγκυμοσύνη). • Για βελτίωση της μακροπρόθεσμης συνεργασιμότητας των ασθενών με την αγωγή που λαμβάνουν.

- Τα πιεσόμετρα καρπού γενικά δεν συνιστώνται λόγω της περιορισμένης ακρίβειας που έχουν συγκριτικά με τα πιεσόμετρα βραχίονα αλλά και προβλημάτων λόγω λανθασμένου τρόπου χρήσης τους. Πιστοποιημένες συσκευές καρπού μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε άτομα με μεγάλη περιμετρο βραχίονα όταν οι συσκευές βραχίονα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ή όταν η μέτρηση που παρέχουν θεωρείται αναξιόπιστη.
- Πιεσόμετρα που βασίζονται στην ακροαστική τεχνική γενικά δεν συνιστώνται για τη μέτρηση ΑΠ στο σπίτι. Επίσης, πιεσόμετρα δακτύλου, φορητές συσκευές καρπού (wristband wearables) και άλλες

συσκευές χωρίς περιχειρίδα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

- Για τη μέτρηση της ΑΠ παιδιών και εγκύων πρέπει να χρησιμοποιούνται συσκευές η ακρίβεια των οποίων έχει πιστοποιηθεί ειδικά σε αυτούς τους πληθυσμούς.
- Επιλογή μεγέθους περιχειρίδας ώστε να είναι κατάλληλο για την περιμετρο βραχίονα του κάθε ατόμου σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (ενότητα 2.2).
- Συστάσεις για την εφαρμογή των μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι και για την εκπαίδευση των ασθενών παρατίθενται στα **Πλαίσια 4-7**.

Πλαίσιο 4. Διαδικασία μέτρησης ΑΠ στο σπίτι (Εικόνα 2).**Συνθήκες**

- Ήσυχο δωμάτιο με άνετη θερμοκρασία.
- Αποχή από κάπνισμα, καφεΐνη, φαγητό ή άσκηση για 30 λεπτά προ της μέτρησης.
- Παραμονή σε καθιστή θέση σε ηρεμία για 3-5 λεπτά.
- Αποφυγή ομιλίας κατά τη διάρκεια ή μεταξύ των μετρήσεων.

Στάση σώματος

- Καθιστή θέση με την πλάτη υποστηριζόμενη στην καρέκλα.
- Τα πόδια όχι σταυρωτά και να ακουμπούν στο δάπεδο.
- Ακάλυπτος βραχίονας σε θέση ανάπαυσης στο τραπέζι με το μέσο του στο ύψος της καρδιάς.

Περιχειρίδα

- Επιλέξτε περιχειρίδα κατάλληλου μεγέθους για την περίμετρο βραχίονα ανάλογα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
- Τοποθετήστε την περιχειρίδα στον βραχίονα σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (συνήθως στον αριστερό βραχίονα).

Πλαίσιο 5. Εκπαίδευση ασθενών.

- Χρήση αξιόπιστης συσκευής (Πίνακας 1).
- Συνθήκες και στάση σώματος για τη μέτρηση.
- Πρόγραμμα μετρήσεων στο σπίτι προ των επισκέψεων στο ιατρείο.
- Πρόγραμμα μετρήσεων στο σπίτι μεταξύ των επισκέψεων στο ιατρείο.
- Ερμηνεία των μετρήσεων. Ενημέρωση των ασθενών για τη συνηθισμένη μεταβλητότητα της ΑΠ.
- Ενέργειες αν η ΑΠ είναι πολύ υψηλή ή πολύ χαμηλή.

Πλαίσιο 6. Πρόγραμμα μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι.**Για διάγνωση και πριν από κάθε επίσκεψη στο ιατρείο**

- Μετρήσεις για 7 ημέρες (τουλάχιστον 3).
- Πρωινές και βραδινές μετρήσεις.
- Προ της λήψης φαρμάκων αν λαμβάνεται θεραπεία και προ γευμάτων.
- Δύο μετρήσεις σε κάθε περίπτωση με μεσοδιάστημα 1 λεπτού.

Για μακροπρόθεσμη παρακολούθηση υπερτασικών υπό θεραπεία

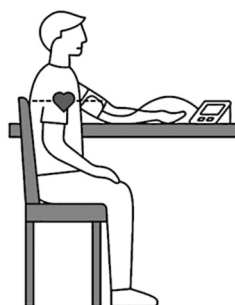
- Διπλές μετρήσεις μία ή δύο φορές ανά εβδομάδα (το συχνότερο) ή ανά μήνα (τουλάχιστον)

ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

Ονοματεπώνυμο: _____

Ημ/νία γέννησης: ____/____/____ Πιεσόμετρο: _____

		Ώρα	Συστολική-Διαστολική	(Σφύξεις)
1^η ΗΜΕΡΑ ____/____/202__	Πρωί	1 ^η	____-____	(____)
		2 ^η	____-____	(____)
	Βράδυ	1 ^η	____-____	(____)
		2 ^η	____-____	(____)
2^η ΗΜΕΡΑ ____/____/202__	Πρωί	1 ^η	____-____	(____)
		2 ^η	____-____	(____)
	Βράδυ	1 ^η	____-____	(____)
		2 ^η	____-____	(____)
3^η ΗΜΕΡΑ ____/____/202__	Πρωί	1 ^η	____-____	(____)
		2 ^η	____-____	(____)
	Βράδυ	1 ^η	____-____	(____)
		2 ^η	____-____	(____)
4^η ΗΜΕΡΑ ____/____/202__	Πρωί	1 ^η	____-____	(____)
		2 ^η	____-____	(____)
	Βράδυ	1 ^η	____-____	(____)
		2 ^η	____-____	(____)
5^η ΗΜΕΡΑ ____/____/202__	Πρωί	1 ^η	____-____	(____)
		2 ^η	____-____	(____)
	Βράδυ	1 ^η	____-____	(____)
		2 ^η	____-____	(____)



Χρησιμοποιήστε πιστοποιημένο αυτόματο πιεσόμετρο βραχίονα (www.stridebp.org)

Πριν από κάθε επίσκεψη στον ιατρό:

- Μετρήστε για 7 ημέρες (τουλάχιστον 3)
- Πρωί & απόγευμα πριν τα φάρμακα
- Μετά 5 λεπτά ανάπαυση καθιστή/ός
- 2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 λεπτού

Μακροχρόνια παρακολούθηση:

- Διπλή μέτρηση 1 ή 2 φορές την εβδομάδα, ή τον μήνα

		Ώρα	Συστολική-Διαστολική	(Σφύξεις)
6^η ΗΜΕΡΑ ____/____/202__	Πρωί	1 ^η	____-____	(____)
		2 ^η	____-____	(____)
	Βράδυ	1 ^η	____-____	(____)
		2 ^η	____-____	(____)
7^η ΗΜΕΡΑ ____/____/202__	Πρωί	1 ^η	____-____	(____)
		2 ^η	____-____	(____)
	Βράδυ	1 ^η	____-____	(____)
		2 ^η	____-____	(____)

ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΕΔΩ ΤΟ ΜΕΣΟ ΟΡΟ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΕΚΤΟΣ ΤΗΣ 1^{ης} ΜΕΡΑΣ: _____ - _____ (____)

Εικόνα 4. Έντυπο καταγραφής μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι.

Πλαίσιο 7. Αξιολόγηση μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι.

- Προτιμήστε αυτόματη καταχώρηση και υπολογισμό μέσου όρου των μετρήσεων από τη μνήμη του πιεσόμετρου (ή του κινητού τηλεφώνου). Διαφορετικά, χρησιμοποιήστε τις μετρήσεις που έχουν καταχωρηθεί στην αντίστοιχη φόρμα καταγραφής (Εικόνα 4).
- Αξιολογήστε μετρήσεις 7 ημερών (τουλάχιστον 3 ημέρες με τουλάχιστον 12 μετρήσεις).
- Απορρίψτε την πρώτη ημέρα και υπολογίστε τον μέσο όρο όλων των υπόλοιπων μετρήσεων. Μεμονωμένες μετρήσεις έχουν μικρή διαγνωστική αξία.
- Μέσος όρος ΑΠ στο σπίτι $\geq 135/85$ mmHg υποδηλώνει υπέρταση.

6. ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΠ ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΙΟ¹⁷**Εισαγωγή (Πίνακας 10)**

- Ευρέως χρησιμοποιούμενες σε πολλές χώρες.

Πλαίσιο 8. Κλινική εφαρμογή μετρήσεων ΑΠ στα φαρμακεία.

- Συσκευή** Πιστοποιημένα αυτόματα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα βραχίονα (Πίνακας 1). Προτιμώνται συσκευές που παίρνουν αυτόματα 3 μετρήσεις. Λειτουργικός έλεγχος και συντήρηση πιεσομέτρου ετησίως. Χρήση περιχειρίδας κατάλληλου μεγέθους για τον βραχίονα του ασθενούς σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (ενότητα 2.2).
- Συνθήκες** Ομοίως με μετρήσεις στο ιατρείο (Πλαίσιο 1, Εικόνα 2). Ήσυχο περιβάλλον με κατάλληλη θερμοκρασία και αποφυγή ομιλίας πριν και κατά τη διάρκεια των μετρήσεων.
- Ερμηνεία** Τιμή μέσου όρου μετρήσεων 2ης και 3ης μέτρησης $\geq 135/85$ mmHg είναι ενδεικτική αρρυθμιακής υπέρτασης. Η διάγνωση και η θεραπεία της υπέρτασης δεν πρέπει να βασίζονται αποκλειστικά σε αυτές τις μετρήσεις.

- Η αξιοπιστία των μετρήσεων αυτών και η εφαρμογή τους για τη διαχείριση της ΑΠ δεν έχει επαρκώς μελετηθεί.
- Στα φαρμακεία μπορεί να εφαρμοστεί 24ωρη καταγραφή.

7. ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΠ ΣΕ ΔΗΜΟΣΙΟΥΣ ΧΩΡΟΥΣ (KIOSKS)⁴**Εισαγωγή (Πίνακας 11)**

- Πιεσόμετρα που τοποθετούνται σε δημόσιους χώρους παρέχουν τη δυνατότητα αυτόματης μέτρησης ΑΠ.
- Μη επαρκώς μελετημένη μέθοδος, η οποία όμως συμβάλλει στη διάγνωση της υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό.

Πλαίσιο 9. Κλινική εφαρμογή μετρήσεων ΑΠ σε δημόσιους χώρους.

- Συσκευή** Πιστοποιημένα αυτόματα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα βραχίονα (Πίνακας 1). Προτιμώνται συσκευές που διαθέτουν περιχειρίδα εκτεταμένου εύρους ώστε να είναι κατάλληλη για τους περισσότερους ενήλικες και που λαμβάνουν 2-3 μετρήσεις αυτόματα. Η συσκευή πρέπει να παρέχει πληροφορίες ως προς τη σωστή θέση του σώματος και τη διαδικασία που πρέπει να ακολουθηθεί.
- Συνθήκες** Ομοίως με μετρήσεις στο ιατρείο (Πλαίσιο 1, Εικόνα 2) και επιπροσθέτως να τηρούνται οι οδηγίες που απαιτούνται ανά συσκευή. Ήσυχο περιβάλλον με κατάλληλη θερμοκρασία και αποφυγή ομιλίας πριν και κατά τη διάρκεια των μετρήσεων.
- Ερμηνεία** Άγνωστα διαγνωστικά όρια και πιθανώς μεταβλητότητα τιμών ΑΠ ανάλογα με τις συνθήκες μέτρησης. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται μόνο για έλεγχο. Η διάγνωση και οι θεραπευτικές αποφάσεις δεν πρέπει να βασίζονται σε αυτές τις μετρήσεις.

Πίνακας 10. Πλεονεκτήματα και περιορισμοί μετρήσεων ΑΠ στα φαρμακεία.

Πλεονεκτήματα	Περιορισμοί
• Εύκολα προσβάσιμες μετρήσεις για τον ασθενή καθώς κατά κανόνα δεν απαιτείται ραντεβού. • Χρήσιμες μετρήσεις για διάγνωση ατόμων που δεν βρίσκονται υπό αγωγή και για έλεγχο της ρύθμισης των ασθενών υπό θεραπεία. • Εξοικονομούν χρόνο στον επαγγελματία υγείας και μειώνουν τα έξοδα του συστήματος υγείας. • Πιθανώς να μην εκλύουν αντίδραση «λενκής μπλούζας». • Εναλλακτική μέθοδος της 24ωρης καταγραφής ή των μετρήσεων στο σπίτι όταν αυτές δεν είναι διαθέσιμες.	• Πιθανή χρήση μη πιστοποιημένων πιεσομέτρων, ακατάλληλου μεγέθους περιχειρίδας και ακατάλληλων συνθηκών μέτρησης (θέση σώματος, ανάπαυση πριν τη μέτρηση, αποφυγή ομιλίας, κ.λπ.) • Μη επαρκή δεδομένα για τα διαγνωστικά όρια και την αξιολόγηση των μετρήσεων στο φαρμακείο. • Πιθανή η αυξημένη παραπομπή των ασθενών στον ιατρό λόγω μη αξιόπιστων και μη σωστά αξιολογημένων μετρήσεων.

Πίνακας 11. Πλεονεκτήματα και περιορισμοί μετρήσεων ΑΠ σε δημόσιους χώρους.

Πλεονεκτήματα	Περιορισμοί
- Χρήσιμο εργαλείο για διάγνωση υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό. - Εύκολα προσβάσιμο στον γενικό πληθυσμό, καθώς δεν απαιτείται ραντεβού. - Εξοικονομούν χρόνο στον επαγγελματία υγείας και μειώνουν τα έξοδα του συστήματος υγείας.	- Πιθανή χρήση μη πιστοποιημένων πιεσομέτρων, ακατάλληλου μεγέθους περιχειρίδας και ακατάλληλων συνθηκών μέτρησης (θέση σώματος, ανάπαυση πριν την μέτρηση, αποφυγή ομιλίας, κ.λπ.) - Χρήση μονής περιχειρίδας ή περιχειρίδας εκτεταμένου εύρους, οι οποίες μπορεί να είναι ακατάλληλες για πολύ μικρά ή πολύ μεγάλα χέρια. - Άγνωστα διαγνωστικά όρια. - Συχνά έλλειψη παρακολούθησης από επαγγελματία υγείας.

8. ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΑΠ ΧΩΡΙΣ ΠΕΡΙΧΕΙΡΙΔΑ¹⁸

Μεγάλος αριθμός συσκευών χωρίς περιχειρίδα είναι διαθέσιμος στην αγορά και παρουσιάζεται ως αξιόπιστος. Αυτές οι συσκευές διαθέτουν αισθητήρα, ο οποίος αξιολογεί το σφυγμικό αρτηριακό κύμα και υπολογίζει την ΑΠ με βάση την ταχύτητα σφυγμικού κύματος ή άλλες τεχνολογίες. Οι φορητές συσκευές χωρίς περιχειρίδα έχουν μεγάλες δυνατότητες αφού μπορούν να πραγματοποιούν πολλαπλές ή ακόμα και συνεχείς μετρήσεις ΑΠ για ημέρες ή εβδομάδες, χωρίς να προκαλούν συμπίεση του άκρου αφού δεν διαθέτουν περιχειρίδα. Ο έλεγχος της αξιοπιστίας των συσκευών που δεν διαθέτουν περιχειρίδα απαιτεί την ύπαρξη πρωτοκόλλου πιστοποίησης, που θα είναι ειδικό για τις συσκευές αυτές και θα συμπεριλαμβάνει επιπρόσθετες διαδικασίες αξιολόγησης από αυτές που απαιτούνται για την αξιολόγηση των κλασικών πιεσομέτρων που διαθέτουν περιχειρίδα. Προς το παρόν η αξιοπιστία και η χρησιμότητα των συσκευών που δε διαθέτουν περιχειρίδα είναι αβέβαιη. Επομένως, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διάγνωση ή για θεραπευτικές αποφάσεις.

9. ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ-ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΑΠ ΜΕΣΩ ΚΙΝΗΤΩΝ ΤΗΛΕΦΩΝΩΝ¹⁹

Πρόσφατα, η εντυπωσιακή αύξηση της χρήσης των κινητών τηλεφώνων έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη τεχνολογιών που αφορούν την υγεία (mHealth) και αναγνωρίζονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως μέσα που μπορούν να ενισχύσουν την βελτίωση της δημόσιας υγείας, κυρίως σε χώρες με χαμηλό εισόδημα καθώς μπορούν να οργανωθούν προγράμματα που να υιοθετούν εφαρμογές που πα-

ρέχονται από τα κινητά τηλέφωνα. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα αυτών των εφαρμογών στις κλινικές μελέτες, η τηλεπαρακολούθηση της ΑΠ μέσω αυτών των εφαρμογών από τους επαγγελματίες υγείας δεν εφαρμόζεται στην καθημερινή κλινική πρακτική, κυρίως λόγω του υψηλού κόστους εγκατάστασης και συντήρησής τους. Οι εφαρμογές αυτές αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη τακτική που παρέχει τη δυνατότητα σημαντικής βελτίωσης της διαχείρισης των ασθενών με υπέρταση. Παρ' όλα αυτά υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στις προτεινόμενες παρεμβάσεις και γι' αυτό τον λόγο είναι απαραίτητη η διεξαγωγή κατάλληλων τυχαιοποιημένων μελετών ώστε να καθοριστεί η εφαρμοσιμότητα, η αποτελεσματικότητα και το όφελος αυτών των στρατηγικών, πριν προταθεί η ένταξή τους στην καθημερινή κλινική πρακτική.

10. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΜΕΘΟΔΩΝ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΑΠ (Πίνακας 12)¹⁻⁴

Μετρήσεις στο ιατρείο

- Οι μετρήσεις στο ιατρείο είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος και πολλές φορές η μόνη διαθέσιμη μέθοδος για τη διαχείριση της υπέρτασης, βάσει της οποίας έχει γίνει η ταξινόμηση των τιμών της ΑΠ και έχουν θεσπιστεί τα όρια έναρξης θεραπείας και οι θεραπευτικοί στόχοι.
- Μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου (24ωρη καταγραφή ή μετρήσεις στο σπίτι) είναι απαραίτητες για την αξιόπιστη αξιολόγηση πολλών ασθενών που είτε βρίσκονται υπό αγωγή είτε όχι. Σε περίπτωση που οι μέθοδοι αυτές δεν είναι διαθέσιμες, τότε πρέπει να πραγματοποιούνται επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ΑΠ σε επιπλέον επισκέψεις στο ιατρείο.

Πίνακας 12. Κλινική εφαρμογή μετρήσεων ΑΠ στο ιατρείο και εκτός ιατρείου.

Κλινική χρήση	ΙΑΤΡΕΙΟ	ΣΠΙΤΙ	24ωρη καταγραφή	Φαρμακείο	Δημόσιοι χώροι
Διαλογή	+++	+	-	++	+
Αρχική διάγνωση	+	++	+++	-	-
Τιτλοποίηση θεραπείας	+	++	++	-	-
Παρακολούθηση	++	+++	+	+	-
Κύρια ένδειξη	Διαλογή ατόμων που δεν είναι υπό αγωγή. Παρακολούθηση ασθενών υπό θεραπεία	Μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών υπό θεραπεία (προτιμώμενη μέθοδος)	Αρχική διάγνωση (προτιμώμενη μέθοδος)	Έλεγχος ατόμων που δεν είναι υπό αγωγή. Παρακολούθηση ασθενών υπό θεραπεία	Περιστασιακή διαλογή
Υπέρταση (mmHg)	≥140/90	≥135/85	≥130/80	≥135/85 (?)	?

24ωρη Καταγραφή – Μετρήσεις στο σπίτι

- Και οι δυο αυτές μέθοδοι είναι κατάλληλες για τη διάγνωση της υπέρτασης, την έναρξη της θεραπείας και για την παρακολούθηση της ΑΠ. Η 24ωρη καταγραφή είναι πιθανώς πιο κατάλληλη για την αρχική αξιολόγηση και οι μετρήσεις στο σπίτι για την παρακολούθηση της ΑΠ.
- Η 24ωρη καταγραφή είναι καλύτερα μελετημένη μέθοδος και παρέχει αμερόληπτα δεδομένα για τις ημερήσιες και νυχτερινές τιμές της ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Παρ' όλα αυτά είναι σχετικά ακριβή μέθοδος, δεν είναι ευρέως διαθέσιμη, το κόστος της δεν αποζημιώνεται σε πολλές χώρες και δεν είναι καλά ανεκτή από πολλούς ασθενείς για επαναλαμβανόμενη χρήση.
- Οι μετρήσεις στο σπίτι είναι μέθοδος ευρέως διαθέσιμη με χαμηλό κόστος στις περισσότερες χώρες, καλά ανεκτή από τους περισσότερους ασθενείς για παρακολούθηση και βελτιώνει τη συνεργασιμότητα στην θεραπευτική αγωγή. Παρ' όλα αυτά, συχνά δεν πραγματοποιείται με σχολαστικό τρόπο, συχνά χρησιμοποιούνται μη αξιόπιστες συσκευές και είναι απαραίτητη η εκπαίδευση και η συμβουλευτική καθοδήγηση των ασθενών.
- Σε γενικές γραμμές, η συμφωνία οποιωνδήποτε δυο εκ των τριών μεθόδων (μετρήσεις στο ιατρείο, στο σπίτι, 24ωρη καταγραφή) είναι απαραίτητη για την αξιόπιστη διάγνωση. Στους περισσότερους ασθενείς η ΑΠ πρέπει να αξιολογείται με μετρήσεις στο ιατρείο και με μετρήσεις στο σπίτι ή με την εφαρμογή 24ωρης καταγραφής.

φής. Η διάγνωση της υπέρτασης μπορεί να τεθεί με ασφάλεια όταν οι μετρήσεις του ιατρείου και οι μετρήσεις εκτός ιατρείου υποδεικνύουν υπέρταση (**Εικόνα 1**). Όταν οι μετρήσεις του ιατρείου και οι μετρήσεις εκτός ιατρείου διαφωνούν (υπέρταση λευκής μπλούζας, συγκαλυμμένη υπέρταση), τότε είναι απαραίτητη η επιβεβαίωση με επαναληπτικές μετρήσεις στο ιατρείο και εκτός ιατρείου και η διάγνωση πρέπει να βασίζεται στις μετρήσεις στο σπίτι ή στην 24ωρη καταγραφή. Ιδανικά πρέπει να χρησιμοποιούνται και η 24ωρη καταγραφή και οι μετρήσεις στο σπίτι, καθώς μπορεί να παρέχουν διαφορετικές και συμπληρωματικές πληροφορίες.

Μετρήσεις στο φαρμακείο και σε δημόσιους χώρους

- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τα διαγνωστικά όρια και την πρακτική χρησιμότητα των μεθόδων αυτών για τη διάγνωση και διαχείριση της υπέρτασης. Επομένως, είναι χρήσιμες μέθοδοι, αλλά όχι για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 2284-2309.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/

- AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High BP 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.
3. Muntner P, Einhorn PT, Cushman WC, Whelton PK, Bello NA, Drawz PE, et al; 2017 National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. BP Assessment in adults in clinical practice and clinic-based research: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 317-335.
 4. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of blood pressure in humans: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2019; 73: e35-e66.
 5. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A Universal Standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* 2018; 36: 472-478.
 6. Sharman JE, O'Brien E, Alpert B, Schutte AE, Delles C, Hecht Olsen M, et al. Lancet Commission on Hypertension group position statement on the global improvement of accuracy standards for devices that measure blood pressure. *J Hypertens* 2020; 38: 21-29.
 7. Palatini P, Asmar R, O'Brien E, Padwal R, Parati G, Sarkis J, Stergiou G; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring, Cardiovascular Variability, the International Standardisation Organisation (ISO) Cuff Working Group. Recommendations for blood pressure measurement in large arms in research and clinical practice: position paper of the European society of hypertension working group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens* 2020; 38: 1244-1250.
 8. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-853.
 9. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A, et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension* 2014; 63: 675-682.
 10. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, et al. International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *JAMA* 2019; 322: 409-420.
 11. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 143-155.
 12. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens R, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354: 14-16.
 13. Myers MG, Asmar R, Staessen JA. Office blood pressure measurement in the 21st century. *J Clin Hypertens* 2018; 20: 1104-1107.
 14. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo 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.
 15. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al; ESH Working Group on BP Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for BP monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home BP Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26: 1505-1526.
 16. Home blood pressure monitoring. Updates in hypertension and cardiovascular protection. European Society of Hypertension. Eds. Stergiou GS, Parati G, Mancia G. Springer 2019. ISBN 978-3-030-23065-4. <https://www.springer.com/gp/book/9783030230647>. Accessed 12 Jan. 2020.
 17. Albasri A, O'Sullivan JW, Roberts NW, Prinjha S, McManus RJ, Sheppard JP. A Comparison of blood pressure in community pharmacies with ambulatory, home and general practitioner office readings: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35: 1919-1928.
 18. The handbook of cuffless blood pressure monitoring. A practical guide for clinicians, researchers, and engineers. Editors: Solà J, Delgado-Gonzalo R. Springer Nature Switzerland AG 2019. ISBN 978-3-030-24700-3 ISBN 978-3-030-24701-0 (eBook) <https://doi.org/10.1007/978-3-030-24701-0>. Accessed 12 Jan. 2020.
 19. Omboni S, McManus RJ, Bosworth HB, Chappell LC, Green BB, Kario K, et al. Evidence and recommendations on the use of telemedicine for the management of arterial hypertension: An international expert position paper. *Hypertension* 2020; 76: 1368-1383.



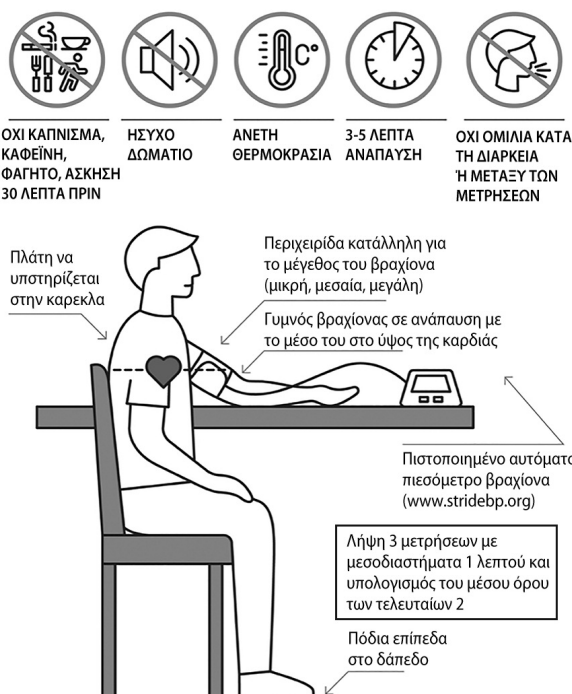
ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΟ ΙΑΤΡΕΙΟ

ΣΥΣΚΕΥΗ

- Χρήση πιστοποιημένου αυτόματου ηλεκτρονικού πιεσόμετρου βραχίονα.
- Προτιμώνται συσκευές που κάνουν αυτόματα τριπλή μέτρηση.
- Αν δεν είναι διαθέσιμο αυτόματο πιεσόμετρο, συνιστάται πιεσόμετρο ακροαστικής τεχνικής (με LCD ή LED οθόνη, ή ψηφιακή αντίστροφη μέτρηση, ή μεταλλικό καλής ποιότητας). Ο ρυθμός αποσυμφόρησης της περιχειρίδας θα πρέπει να είναι 2-3 mmHg/sec. Ο 1^{ος} ήχος Korotkoff αντιστοιχεί στη συστολική ΑΠ και ο 5^{ος} στη διαστολική.
- Η λειτουργική κατάσταση του πιεσομέτρου να ελέγχεται ετησίως.

ΠΕΡΙΧΕΙΡΙΔΑ

- Επιλογή περιχειρίδας κατάλληλου μεγέθους για την περίμετρο βραχίονα του εξεταζόμενου.
- **Για αυτόματα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα:** Επιλογή περιχειρίδας σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Κάθε συσκευή διαθέτει δικές της περιχειρίδες, οι οποίες δεν μπορεί να αντικαταθούν από περιχειρίδες άλλων συσκευών.
- **Για χειροκίνητα πιεσόμετρα ακροαστικής τεχνικής:** Χρήση περιχειρίδας με μήκος αεροθαλάμου που καλύπτει 75-100% της περιμέτρου του βραχίονα και πλάτος 37-50%.



ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

- Συνήθως απαιτούνται 2-3 επισκέψεις στο ιατρείο σε διάστημα 1-4 εβδομάδων.
- Στην πρώτη επίσκεψη πρέπει να γίνεται μέτρηση ΑΠ και στα δύο άνω άκρα.
- Μέτρηση ΑΠ σε όρθια θέση συνιστάται σε ασθενείς με υπέρταση υπό θεραπεία όταν υπάρχουν συμπτώματα ενδεικτικά ορθοστατικής υπότασης.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ

ΑΠ ιατρείο (mmHg)	Διάγνωση	Ενέργεια
Φυσιολογική-Άριστη ΑΠ (<130/85)	Μεγάλη πιθανότητα φυσιολογικής ΑΠ	Επανελέγχος ΑΠ μετά από 1 χρόνο (6 μήνες αν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου)
Υψηλή-Φυσιολογική ΑΠ (130-139/85-89) Υπέρταση Σταδίου 1 (140-159/90-99)	Πιθανή συγκαλυμμένη υπέρταση Πιθανή υπέρταση λευκής μπλούζας	Πραγματοποίηση μετρήσεων στο σπίτι ή/και 24ωρης καταγραφής. Αν δεν είναι διαθέσιμα, τότε επιβεβαίωση με επανάληψη επισκέψεων/μετρήσεων στο ιατρείο.
Υπέρταση Σταδίου 2-3 (≥160/100)	Μεγάλη πιθανότητα υπέρτασης	Επιβεβαίωση εντός ημερών ή εβδομάδων*. Ιδανικά, πραγματοποίηση μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι ή 24ωρη καταγραφή.

*Άμεση έναρξη θεραπείας εάν η ΑΠ στο ιατρείο είναι πολύ υψηλή (πχ. ≥180/110 mmHg) και υπάρχουν ενδείξεις βλάβης οργάνου-στόχου ή καρδιαγγειακής νόσου.

Stergiou G, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, Persu A, Mancia G, Kreutz R. 2021 European Society of Hypertension Practice Guidelines for Office and Out-of-office Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2021; 39:1293-1302.



24ΩΡΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

ΣΥΣΚΕΥΗ

- Χρήση πιστοποιημένης αυτόματης ηλεκτρονικής συσκευής βραχίονα.
- Επιλογή μεγέθους περιχειρίδας σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
- Κάθε συσκευή διαθέτει τις δικές της περιχειρίδες, οι οποίες δεν αντικαθίστανται από περιχειρίδες άλλων συσκευών.
- Η λειτουργική κατάσταση του πιεσομέτρου ελέγχεται ετησίως.

ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ

- Καταγραφή κατά προτίμηση σε μια συνήθη εργάσιμη ημέρα.
- Για τον προγραμματισμό και την τοποθέτηση της συσκευής απαιτούνται 10-15 λεπτά.
- Συχνότητα μετρήσεων ανά 20-30 λεπτά την ημέρα και τη νύχτα.
- Τοποθέτηση περιχειρίδας στο μη επικρατούν άκρο.
- Επιλογή κατάλληλης περιχειρίδας για το βραχίονα του ασθενούς σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
- Διενέργεια δοκιμαστικής μέτρησης.
- Αφαίρεση συσκευής μετά 24 ώρες.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ

- Εξηγήστε τον τρόπο λειτουργίας της συσκευής και τη διαδικασία.
- Ο ασθενής ακολουθεί τις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες και παραμένει ακίνητος με το βραχίονα χαλαρό κατά την διάρκεια της κάθε μέτρησης.
- Αποφυγή οδήγησης. Αν δεν είναι εφικτό, τότε συνιστάται ακινητοποίηση κατά την διάρκεια της μέτρησης αν είναι δυνατό, ή αγνοείται η πραγματοποίηση μέτρησης.
- Αποφυγή ντους ή μπάνιου κατά τη διάρκεια της 24ωρης καταγραφής.
- Χορηγείται έντυπο καταγραφής ωρών ύπνου (μεσημεριανού και βραδινού), λήψης φαρμάκων καθώς και οποιουδήποτε συμπτώματος ή προβλήματος κατά την διάρκεια της καταγραφής.
- Σημειώστε τη θέση της βραχιονίου αρτηρίας ώστε ο ασθενής να επανατοποθετήσει την περιχειρίδα αν χαλαρώσει.
- Εξηγήστε τον τρόπο απενεργοποίησης της συσκευής σε περίπτωση δυσλειτουργίας.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

- Καθορισμός περιόδων ημέρας και νύχτας με βάση τις ώρες ύπνου του ασθενούς κατά την 24ωρη καταγραφή.
- Επανάληψη 24ωρης καταγραφής αν υπάρχουν λιγότερες από 20 έγκυρες μετρήσεις κατά την ημέρα ή λιγότερες από 7 τη νύχτα.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ

Διαγνωστικά όρια υπέρτασης βάση της 24ωρης καταγραφής		
Μέσος όρος μετρήσεων 24ώρου:	≥ 130/80 mmHg	Κύριο κριτήριο
Μέσος όρος μετρήσεων ημέρας:	≥ 135/85 mmHg	Ημερήσια υπέρταση ¹
Μέσος όρος μετρήσεων νύχτας:	≥ 120/70 mmHg	Νυχτερινή υπέρταση ¹
Νυχτερινή πτώση της ΑΠ (συστολική ή/και διαστολική ΑΠ)		
Νυχτερινή πτώση πίεσης	≥ 10% < 10%	Dipper ^{1,2} Non-dipper ^{1,2}

¹ Αξιολογείται μόνο αν λαμβάνονται υπόψη οι πραγματικές ώρες ύπνου του ασθενούς.

² Η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιώνεται με επανάληψη της 24ωρης καταγραφής.



ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

ΣΥΣΚΕΥΗ

- Χρήση πιστοποιημένου αυτόματου ηλεκτρονικού πιεσόμετρου βραχίονα.
- Επιλογή περιχειρίδας κατάλληλου μεγέθους για το βραχίονα του ασθενούς, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Κάθε συσκευή διαθέτει τις δικές της περιχειρίδες, οι οποίες δεν αντικαθίστανται από περιχειρίδες άλλων συσκευών.
- Προτιμώνται πιεσόμετρα με αυτόματη μνήμη και δυνατότητα υπολογισμού του μέσου όρου πολλών μετρήσεων, ή δυνατότητα μεταφοράς δεδομένων μέσω κινητού τηλεφώνου, υπολογιστή, ή στο διαδίκτυο.
- Πιεσόμετρα με ακουστικά, πιεσόμετρα καρπού, πιεσόμετρα δακτύλου και πιεσόμετρα χωρίς περιχειρίδα δεν συνιστώνται.

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

Για διάγνωση και πριν από κάθε επίσκεψη στο ιατρείο

- Μετρήσεις για 7 ημέρες (τουλάχιστον 3).
- Πρωινές και βραδινές μετρήσεις.
- Πριν την λήψη φαρμάκων (αν χορηγούνται) και πριν τα γεύματα.
- Διπλές μετρήσεις κάθε φορά με μεσοδιάστημα 1 λεπτού.

Μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών υπό αγωγή

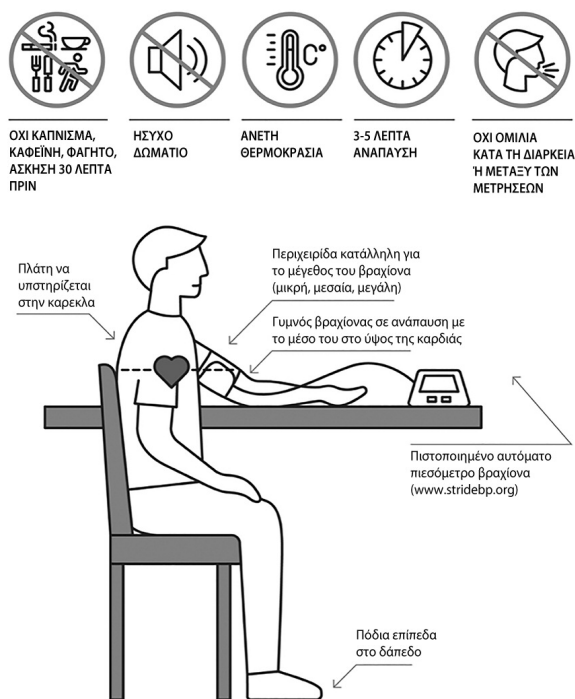
- Διπλές μετρήσεις 1 ή 2 φορές την εβδομάδα (όχι συχνότερα) ή το μήνα (όχι αραιότερα).

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

- Χρήση πιστοποιημένου πιεσόμετρου.
- Μέτρηση σε ήρεμες συνθήκες και με σωστή στάση σώματος.
- Οδηγίες μέτρησης μεταξύ επισκέψεων στο ιατρείο και πριν κάθε επίσκεψη.
- Αξιολόγηση μετρήσεων - ενημέρωση για τη φυσιολογική μεταβλητότητα της ΑΠ.
- Οδηγίες για περίπτωση πολύ υψηλής ή πολύ χαμηλής ΑΠ.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

- Προτιμάται ο υπολογισμός του μέσου όρου των μετρήσεων μέσω αυτόματης μνήμης πιεσόμετρου (ή μέσω κινητού τηλεφώνου). Εναλλακτικά, αξιολόγηση από την φόρμα καταγραφής.
- Αξιολόγηση μετρήσεων για διάστημα 7 ημερών (τουλάχιστον 3 ημερών με τουλάχιστον 12 μετρήσεις).
- Υπολογισμός του μέσου όρου όλων των μετρήσεων εκτός της 1ης μέρας.
- Μέσος όρος ΑΠ στο σπίτι $\geq 135/85$ mmHg είναι ενδεικτικός αρτηριακής υπέρτασης.
- Μεμονωμένες μετρήσεις έχουν μικρή διαγνωστική αξία.



Νεότεροι παθογενετικοί μηχανισμοί στην υπέρταση. Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας μέσω των υποδοχέων TOLL-LIKE

**Α. Λαζαρίδης
Κ. Μαστρογιάννης
Ο. Παυλίδου
Ν. Κυριαζίδου**

**Κ. Γούλας
Σ. Δούμα
Ε. Γκαλιαγκούση**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι μία ετερογενής νόσος με πολύπλοκη αιτιολογία. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν τον ρόλο της χρόνιας, χαμηλού βαθμού υποκλινικής φλεγμονής που πυροδοτείται και συντηρείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, ως έναν κύριο παθογενετικό μηχανισμό της νόσου. Οι υποδοχείς Toll-like (TLRs) αποτελούν κύριους εκπροσώπους της φυσικής ανοσίας που εκφράζονται τόσο σε ανοσολογικά όσο και σε μη ανοσολογικά κύτταρα του κεντρικού νευρικού, αγγειακού και νεφρικού συστήματος, τα κύρια συστήματα που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΑΥ. Πολλοί αριθμοί δεδομένα από πειραματικά μοντέλα στην ΑΥ έχουν δείξει αυξημένη ενεργοποίηση του σηματοδοτικού καταρράκτη των TLRs, γεγονός το οποίο συνδέεται με την πρόκληση μίας έκδηλης φλεγμονώδους αντίδρασης με επακόλουθη εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, οξειδωτικού στρες και τελικά υπερτασικής αγγειακής βλάβης. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στον ρόλο της φυσικής ανοσίας ως πιθανού παθογενετικού μηχανισμού στην ΑΥ μέσω της ενεργοποίησης των TLRs και της πρόκλησης αγγειακής φλεγμονής και βλάβης.

 **Λέξεις-κλειδιά:** υποδοχείς Toll-like, φυσική ανοσία, φλεγμονή, υπέρταση, αγγειακή βλάβη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί την κύρια αιτία καρδιαγγειακής νόσου και θνητότητας που παρουσιάζει συνεχή και ανεξάρτητη συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά συμβάματα, ξεπερνώντας όλους τους άλλους παράγοντες κινδύνου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία^{1,2}. Ο επιπολασμός της ΑΥ ανέρχεται στο 30%-45% του ενήλικου πληθυσμού και η ΑΥ ευθύνεται για 10 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως, με αποτέλεσμα να αποτελεί έναν μεζονα κίνδυνο για τη δημόσια υγεία³.

Η ΑΥ είναι μία εξαιρετικά ετερογενής νόσος με πολυ-παραγοντική αιτιολογία στην οποία εμπλέ-

κονται πολυάριθμοι παθογενετικοί μηχανισμοί⁴. Τα τελευταία χρόνια, η χρόνια, χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή που πυροδοτείται και συντηρείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, έχει προταθεί ως ένας κεντρικός αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός της νόσου^{5,6}. Σε αυτό το πλαίσιο, πολυάριθμα δεδομένα έχουν αναδείξει τον ρόλο της ανοσίας στην παθογένεση της ΑΥ. Ωστόσο, μολονότι ο ρόλος της επίκτητης ανοσίας έχει περιγραφεί λεπτομερώς, ο ρόλος της φυσικής ανοσίας που αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού και τον εναρκτήριο πυροδοτικό μηχανισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης, δεν είναι καλά μελετημένος⁷.

Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, 56403, Θεσσαλονίκη
• Τηλ./fax: +30 210 746 2566 • E-mail: eugalant@yahoo.com

Προς αυτή την κατεύθυνση, πολλαπλές μελέτες έχουν αναδείξει τον ρόλο των υποδοχέων Toll-like (TLRs), ως κύριων μεσολαβητών της φυσικής ανοσίας, στην ενεργοποίηση και διατήρηση της φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, τα οποία συνιστούν μείζονες παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της αγγειακής βλάβης στην ΑΥ⁸⁻¹⁰. Στην παρούσα ανασκόπηση, θα αναλυθεί η συμβολή της φυσικής ανοσίας στην παθογένεση της ΑΥ μέσω της περιγραφής του ρόλου των TLRs στη φλεγμονή και την εγκατάσταση υπερτασικής αγγειακής βλάβης.

Φυσική ανοσία

Το ανοσοποιητικό σύστημα απαρτίζεται από τη φυσική και την επίκτητη ανοσία. Η φυσική ανοσία αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού και χαρακτηρίζεται από τη γρήγορη αλλά μη ειδική απόκριση απέναντι σε έναν μεγάλο πλην όμως καθορισμένο αριθμό αντιγόνων. Η απόκριση αυτή οδηγεί στην εμφάνιση της φλεγμονής είτε μέσω της ενεργοποίησης άμεσων μηχανισμών από τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας (π.χ. φαγοκυττάρωση, παραγωγή κυτταροκινών και χημειοκινών, ενεργοποίηση του συμπληρώματος) είτε μέσω της ενεργοποίησης της επίκτητης ανοσίας διά της αντιγονο-παρουσίωσης η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), ιντερφερόνης γ και προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Τα κυριότερα κύτταρα της φυσικής ανοσίας που διεξάγουν την ανοσιακή απόκριση είναι τα φαγοκύτταρα (μακροφάγα), τα ουδετερόφιλα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα Β λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα φυσικοί φονείς^{5,11}. Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας εκφράζουν τους υποδοχείς αναγνώρισης μοτίβων (Pattern Recognition Receptors, PRRs) οι οποίοι αναγνωρίζουν τα σχετιζόμενα με παθογόνο μοριακά μοτίβα (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) και τα σχετιζόμενα με βλάβη μοριακά μοτίβα (Damage-associated molecular patterns, DAMPs).

Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας στην παθογένεση της υπέρτασης

Παραδοσιακά, στην παθογένεση της ΑΥ κυρίαρχο ρόλο κατέχουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ). Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, έχει προταθεί ο ρόλος της φλεγμονής ως ένας κεντρικός παθογενετικός μηχανισμός που συνδέει τα τρία κυριότερα όργανα-συστήματα που εμπλέκονται

στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), ειδικότερα τα αγγεία, τους νεφρούς και τον εγκέφαλο. Στο πλαίσιο αυτό, έχει αναδειχθεί η φυσική ανοσία ως ο πρωταρχικός παράγοντας που πυροδοτεί τη φλεγμονώδη αντίδραση και περαιτέρω την υπερτασική αγγειακή βλάβη. Πιο συγκεκριμένα, έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι στο έδαφος γενετικής προδιάθεσης, ορισμένα ερεθίσματα (π.χ., αυξημένη πρόσληψη άλατος, αγγειοτενσίνη II, αλδοστερόνη, ενδοθηλίνη) αυξάνουν τη δραστηριότητα του ΣΝΣ, κατ' επέκταση προκαλώντας μικρή αύξηση της ΑΠ, η οποία με τη σειρά της επιφέρει ιστική βλάβη⁶. Η βλάβη αυτή οδηγεί στην απελευθέρωση ποικίλων ενδογενών DAMPs [π.χ., νουκλεϊκά οξέα, λιπαρά οξέα, πρωτεΐνη υψηλής κινητικότητας της ομάδας B1 (HMGB1)]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα DAMPs αποτελούν ένα φυσιολογικό σήμα κινδύνου που προειδοποιεί τον οργανισμό να ενεργοποιήσει τους αμυντικούς μηχανισμούς και εν προκειμένω τη φυσική ανοσία λόγω της εισβολής ενός ξένου παθογόνου⁵. Ωστόσο, στο υπερτασικό περιβάλλον, φαίνεται ότι επικρατεί εκσεσημασμένη ή/και παρατεταμένη ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας μέσω των DAMPs με αποτέλεσμα την εγκατάσταση μιας χρόνιας, χαμηλού βαθμού υποκλινικής φλεγμονής και οξειδωτικού στρες που οδηγούν σε αγγειακή δυσλειτουργία και εμφάνιση βλάβης στα όργανα-στόχους, τα οποία με τη σειρά τους αυξάνουν περαιτέρω την ΑΠ¹². Ακολούθως, η αύξηση αυτή της ΑΠ επιφέρει περαιτέρω ιστική βλάβη και απελευθέρωση περισσότερων DAMPs με τελικό αποτέλεσμα την εδραίωση και συντήρηση ενός φαύλου κύκλου ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, της φλεγμονής, της αγγειακής δυσλειτουργίας και της υπερτασικής βλάβης^{13,14}.

Οι υποδοχείς Toll-like

Οι TLRs είναι τύπου I διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που ανήκουν σε μία εκ των τριών οικογενειών PRRs και αποτελούν την καλύτερα μελετημένη σηματοδοτική οδό εξ αυτών. Μέχρι σήμερα έχουν ανιχνευτεί δέκα υπότυποι TLRs στους ανθρώπους [TLR (1-10)], οι οποίοι κατατάσσονται σε δύο επιμέρους κατηγορίες ανάλογα με την εντόπισή τους: α) τους TLRs που εκφράζονται στην κυτταρική επιφάνεια (1, 2, 4-6) και β) τους ενδοκυττάρους TLRs (3, 7-10)¹⁰. Οι TLRs αποτελούν ένα από τα πρώτα και πιο σημαντικά βήματα για την έναρξη της φλεγμονώδους αντίδρασης από τη φυσική ανοσία. Η ενεργοποίησή τους από τα PAMPs ή τα DAMPs κινητοποιεί έναν ενδοκυττάριο σηματοδοτικό καταρρά-

κτη μέσω δύο διαφορετικών οδών: α) της εξαρτώμενης οδού από την πρωτεΐνη μυελοειδούς διαφοροποίησης πρωτογενούς απόκρισης 88 (MyD88) και β) της μη εξαρτώμενης από τη MyD88 οδού [(Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adaptor protein inducing interFeron- β (TRIF)]. Και οι δύο αυτές οδοί καταλήγουν στην ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κB (NF- κB) που με τη σειρά του κινητοποιεί την παραγωγή και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, χημειοκινών και πολλαπλών άλλων συν-διεγερτικών παραγόντων, οι οποίοι συνολικά εδραιώνουν μια ενδοχρηστρομένη φλεγμονώδη αντίδραση¹⁵.

Ο ρόλος των υποδοχέων Toll-like στην παθογένεση της υπέρτασης

Στο μικροπεριβάλλον της ΑΥ, υποστηρίζεται ότι οι TLRs υφίστανται εκσεσημασμένη ή/και παρατεταμένη διέγερση από τα DAMPs, γεγονός που οδηγεί σε μία υπερβολική, μεσολαβούμενη από τη φυσική ανοσία φλεγμονώδη αντίδραση με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση αγγειακής βλάβης. Αξίζει να σημειωθεί ότι πολυάριθμα δεδομένα έχουν δείξει ευρήματα αυξημένης έκφρασης και ενεργοποίησης των TLRs τόσο σε κύτταρα της φυσικής ανοσίας όσο και σε πολλαπλά άλλα μη ανοσολογικά κύτταρα των αγγείων, των νεφρών και του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), δηλαδή των τριών κυριότερων συστημάτων που εμπλέκονται στην παθογένεση και παθοφυσιολογία της ΑΥ^{9,10,16,17} (Πίνακας 1).

– Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Το ΚΝΣ κατέχει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ΑΥ μέσω της λειτουργίας του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου (PVN). Ο PVN θεωρείται ένα από τα πιο σημαντικά όργανα που εμπλέκονται στη συμπαθητική ρύθμιση της ΑΠ, τη λειτουργία των τασεοϋποδοχέων και την ομοιοστασία των σωματικών υγρών¹⁸. Επιπρόσθετα, η αγγειοτενσίνη II ως τμήμα του τοπικού ΣΡΑ του εγκεφάλου, ασκεί ισχυρή φλεγμονώδη δράση μέσω του PVN διεγείροντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ROS. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια ισχυρή νευρο-φλεγμονώδη απόκριση που συνδέεται στενά με την ενεργοποίηση του ΣΝΣ και την αύξηση της ΑΠ¹⁹.

Οι TLRs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτό το περιβάλλον δεδομένου ότι αρκετά δεδομένα σε πειραματικά μοντέλα νορμότασης αλλά και ΑΥ έχουν συνδέσει την ενεργοποίησή τους στο ΚΝΣ με τη διέγερση του ΣΝΣ και την αύξηση της ΑΠ²⁰. Ειδικότερα, τα περισσότερα δεδομένα αφορούν τον TLR4 δεδομένου ότι εκφράζεται συστηματικά και σε μεγαλύτερο βαθμό στα κύτταρα του ΚΝΣ^{21,22}. Σε αυτό το πλαίσιο, έχει φανεί ότι η αυξημένη έκφραση του TLR4 στον PVN νορμοτασικών ποντικών σχετίζεται με δυσλειτουργία του αυτονόμου συστήματος μέσω της ενεργοποίησης της μικρογλοίας, της φλεγμονής του νευρικού ιστού και του στρες του ενδοπλασματικού δικτύου. Πιο συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση του TLR4 στο εν λόγω πείραμα οδήγησε σε σημαντική αύξηση της καρδιακής συχνότητας και

Πίνακας 1. Πειραματικά μοντέλα όπου έχει διαπιστωθεί ενεργοποίηση των TLRs και συμμετοχή τους στην παθογένεση της υπέρτασης, ταξινομημένα σύμφωνα με τους επιμέρους TLR υπότυπους και το σύστημα όπου αυτοί εκφράζονται.

Σύστημα	Υπότυπος TLR	Πειραματικά μοντέλα
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	TLR4	Νορμόταση ³
	TLR7	Προ-υπέρταση ²⁸
	TLR8	SHRs ^{24,25}
	TLR9	ΑΥ με χορήγηση αγγειοτενσίνης II ^{26,27}
Αγγεία		Νορμόταση ²³
	TLR2	SHRs ³⁶⁻³⁹
	TLR4	ΑΥ με χορήγηση αγγειοτενσίνης II ⁴⁰
	TLR9 ⁶	ΑΥ με χορήγηση L-NAME ⁴¹
Νεφροί		ΑΥ με χορήγηση αγγειοτενσίνης II ⁴⁷
	TLR4	ΑΥ με χορήγηση αλδοστερόνης ⁴⁸

L-NAME: NG-nitro-L-arginine methyl ester, SHRs: spontaneously hypertensive rats, TLR: toll-like receptor

της νορεπινεφρίνης πλάσματος ενώ ταυτόχρονα μείωσε τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού και την ευαισθησία του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων, υποδηλώνοντας με αυτό τον τρόπο τη δυνατότητα του TLR4 να αυξήσει τη συμπαθητική δραστηριότητα στο ΚΝΣ²³. Επιπρόσθετα, σε ένα άλλο πειραματικό ζωικό μοντέλο υπερτασικών ποντικών (SHRs), διαπιστώθηκε σημαντικά αυξημένη δραστηριότητα του TLR4 στον PVN η οποία σχετίστηκε με μία αυξημένη φλεγμονώδη αντίδραση όπως αυτή υποδηλώθηκε από τα αυξημένα επίπεδα HMGB1, την αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυταροκινών και της επαγόμενης συνθάσης νιτρικού οξέος καθώς και την αυξημένη δραστηριότητα του παράγοντα NF-κΒ. Χαρακτηριστικά, η φλεγμονώδης αντίδραση περιορίστηκε μετά από θεραπεία με αντίσωμα έναντι του TLR4 και συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των επιπέδων νορεπινεφρίνης πλάσματος και της μέσης αρτηριακής πίεσης (ΜΑΠ)²⁴. Παρόμοια, σε ένα άλλο πειραματικό ζωικό μοντέλο SHRs, διαπιστώθηκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα TLR4 που συνδέθηκαν με αυξημένη δραστηριότητα του παράγοντα NF-κΒ και των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυταροκινών στον PVN, φαινόμενα τα οποία υποχώρησαν μετά από τη θεραπεία με ανταγωνιστή των υποδοχέων τύπου I της αγγειοτενσίνης II, την Τελμισαρτάνη. Από κλινικής πλευράς, η θεραπεία με Τελμισαρτάνη είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική ελάττωση των επιπέδων νορεπινεφρίνης πλάσματος και της ΜΑΠ, υποδηλώνοντας έτσι την ωφέλιμη δράση της Τελμισαρτάνης μέσω αναστολής της TLR4 σηματοδότησης στον PVN²⁵.

Η συμμετοχή του TLR4 στη φλεγμονή του ΚΝΣ και την αύξηση της ΑΠ έχει καταδειχθεί και σε πειραματικά μοντέλα ΑΥ με εξωγενή χορήγηση αγγειοτενσίνης II. Ειδικότερα, σε ένα τέτοιο ζωικό μοντέλο, η παρατεταμένη έγχυση αγγειοτενσίνης II στο ΚΝΣ προκάλεσε αξιοσημείωτη αύξηση της έκφρασης και της ενεργοποίησης του TLR4 που οδήγησε σε εμφάνιση ισχυρούς φλεγμονώδους αντίδρασης με ενεργοποίηση της μικρογλοίας και του οξειδωτικού στρες. Ακολούθως, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση της ΑΠ²⁶. Παρομοίως, σε ένα άλλο πειραματικό μοντέλο, η έγχυση αγγειοτενσίνης II οδήγησε σε δραματική αύξηση της έκφρασης του TLR4 στον PVN που συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυταροκινών και εκσεσημασμένη αύξηση της νορεπινεφρίνης πλάσματος και της ΜΑΠ. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε καρδιακή υπερτροφία και ελάττωση

της καρδιακής διαστολικής λειτουργίας. Αντιθέτως, ο αποκλεισμός του TLR4 οδήγησε σε σημαντική ελάττωση των επιπέδων της νορεπινεφρίνης πλάσματος και της ΜΑΠ ενώ ακόμη συνέβαλε στη μείωση της καρδιακής υπερτροφίας και στη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας²⁷.

Σε αντίθεση με τον ρόλο του TLR4 στο ΚΝΣ που είναι διεξοδικά μελετημένος, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με τη σημασία και τη δραστηριότητα των υπολοίπων TLRs. Σε ένα ζωικό μοντέλο προ-υπερτασικών ποντικών, η διέγερση των TLR7/8 και TLR9 με αγγειοτενσίνη II και νικοτίνη οδήγησε σε μία έκδηλη ανοσολογική φλεγμονώδη αντίδραση συνοδευόμενη από αυξημένα επίπεδα ιντερλευκινών IL-6, IL-1β. Ωστόσο, σε νορμοτασικούς ποντικούς, η χορήγηση νικοτίνης επέφερε το αντίθετο αποτέλεσμα καταστέλλοντας τη δραστηριότητα των TLRs ενώ η χορήγηση αγγειοτενσίνης II δεν είχε κανένα αποτέλεσμα²⁸.

– Αγγεία

Η αγγειακή φλεγμονή και βλάβη ως επακόλουθο του οξειδωτικού στρες και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αποτελούν ορόσημο της ΑΥ που εκδηλώνονται από τα πρώιμα στάδια της νόσου. Δεδομένου ότι οι TLRs εκφράζονται συστηματικά στα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων σε διάφορες αγγειακές κοίτες, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι σηματοδοτικές οδοί των TLRs εμπλέκονται ενεργά στην παθοφυσιολογία της αγγειακής φλεγμονής²⁹.

Προς αυτή την κατεύθυνση, αρκετά επιστημονικά δεδομένα έχουν δείξει ότι ο TLR4 προκαλεί έντονη φλεγμονώδη αντίδραση μέσω της αναστολής της δραστηριότητας αντι-οξειδωτικών ενζύμων, της ενεργοποίησης της οξειδάσης φωσφορικού δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδίου αδενίνης (NADPH) και της αυξημένης παραγωγής προφλεγμονωδών κυταροκινών. Διαμέσου αυτών των δράσεων, ο TLR4 οδηγεί στην εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, υπερπλασίας των λείων μυϊκών ινών και τελικώς αγγειακής βλάβης^{30,31}. Αντιθέτως, η απώλεια της λειτουργίας του TLR4 ασκεί προστατευτική δράση στο αγγειακό τοίχωμα λόγω της μειωμένης παραγωγής προφλεγμονωδών κυταροκινών, ελάττωσης του οξειδωτικού στρες καθώς και του αθηροκληρωτικού φορτίου^{32,33}. Όσον αφορά άλλους υποδοχείς TLR, η δραστηριότητα του TLR2 έχει συσχετιστεί με αγγειακή δυσλειτουργία μέσω αναστολής της βιοδιαθεσιμότητας του νιτρικού οξέος (NO) και αυξημένης παραγωγής ROS³⁴. Επιπρό-

σθετα, ο TLR9 έχει πρόσφατα αναδειχθεί ως ενεργός παράγοντας στην πρόκληση αγγειακής φλεγμονής μέσω διακριτών προφλεγμονωδών και προοξειδωτικών μηχανισμών^{17,35}.

Ο ρόλος των TLRs στην πρόκληση αγγειακής φλεγμονής και βλάβης που συνδέεται με αύξηση της ΑΠ έχει καταδειχθεί σε πολυάριθμα πειραματικά μοντέλα με νορμόταση και ΑΥ. Πιο συγκεκριμένα, η βραχυχρόνια θεραπεία νορμοτασικών ποντικών με έναν αγωνιστή TLR9 συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της παραγωγής ROS και μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO. Ως αποτέλεσμα, οι μεσεντέριες αρτηρίες μικρής αντίστασης των ποντικών εμφάνισαν λιγότερη ευαισθησία στην αγγειοδιαστολή με ακετυλοχολίνη και μεγαλύτερη τάση για σύσπαση μετά από χορήγηση νορεπινεφρίνης, ενώ ταυτόχρονα διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση στη συστολική ΑΠ (ΣΑΠ). Αντιστοίχως, σε ένα ζωικό μοντέλο SHRs, η θεραπεία με ανταγωνιστή TLR9 ελάττωσε σημαντικά τη ΣΑΠ καθ' όλη τη διάρκεια του θεραπευτικού πρωτοκόλλου, ωστόσο η ΣΑΠ επέστρεψε σε επίπεδα προ θεραπείας σύντομα μετά τη διακοπή της αγωγής³⁶. Σε ένα άλλο ζωικό μοντέλο SHR, διαπιστώθηκε αυξημένη ενεργοποίηση του TLR4 που συνδέθηκε με έκδηλη ενεργοποίηση της δραστηριότητας της NADPH, έχοντας ως επακόλουθο την παραγωγή ROS και την εγκατάσταση οξειδωτικού στρες. Στην αντίθετη περίπτωση, ο αποκλεισμός του TLR4 εξάλειψε πλήρως τα φαινόμενα αυτά ενώ συγχρόνως βελτίωσε την αγγειοδιασταλτική απάντηση στην ακετυλοχολίνη, ελάττωσε την αγγειοσυσπαστική απάντηση στη φαινυλεφρίνη και οδήγησε σε αξιοσημείωτη μείωση της ΣΑΠ, της διαστολικής ΑΠ, της ΜΑΠ και της καρδιακής συχνότητας³⁷. Παρόμοια, σε ένα ακόμη ζωικό μοντέλο SHR, η αναστολή του TLR4 συνοδεύτηκε από μειωμένη παραγωγή ROS και άμβλυνση της αγγειοσυσπαστικής απάντησης στη νορεπινεφρίνη, ακολουθούμενη από ελάττωση της ΜΑΠ^{38,39}.

Περαιτέρω δεδομένα για τη συμμετοχή των TLRs στην παθογένεση της υπερτασικής αγγειακής βλάβης έχουν προκύψει από πειραματικά μοντέλα ΑΥ με εξωγενή χορήγηση αγγειοτενσίνης II, όπου έχει διαπιστωθεί ότι η χορήγηση αγγειοτενσίνης II προκαλεί αυξημένη ενεργοποίηση του TLR4, η οποία με τη σειρά της συνοδεύεται από έκδηλη παραγωγή ROS και αγγειακή δυσλειτουργία. Ειδικότερα, σε ένα τέτοιο μοντέλο, η ενεργοποίηση του TLR4 οδήγησε σε σημαντική μείωση της διαμέτρου του αυλού των μικρών μεσεντέριων αρτηριών και αύξηση τόσο του πάχους του τοιχώματος όσο και

του λόγου του τοιχώματος προς τον αυλό, ευρήματα που υποδηλώνουν αγγειακή αναδιαμόρφωση. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε ελάττωση του αριθμού των ενδοθηλιακών και των λείων μυϊκών κυττάρων, ελαττωμένη αγγειακή διατασιμότητα και αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου, ευρήματα που συνηγορούν υπέρ αυξημένης αγγειακής σκληρίας. Από λειτουργικής άποψης, τα αγγειακά στελέχη που εκτέθηκαν σε φαινυλεφρίνη παρουσίασαν αυξημένη αγγειοσυσπαστική απάντηση που συνοδεύτηκε από αντίστοιχη αύξηση της ΣΑΠ. Αντιθέτως, η θεραπεία με ανταγωνιστή TLR4 οδήγησε σε πλήρη αντιστροφή των αποτελεσμάτων, επιβεβαιώνοντας με αυτό τον τρόπο ότι η μεσολαβούμενη από την αγγειοτενσίνη II ενεργοποίηση του TLR4 συμμετέχει ενεργά στην παθογένεση της υπερτασικής αγγειακής βλάβης επηρεάζοντας πολλαπλές δομικές, λειτουργικές και μηχανικές ιδιότητες των αγγείων⁴⁰. Τέλος, σε ένα μοντέλο πρόκλησης ΑΥ με NG-νιτρο-L-αργινίνη μεθυλεστέρα (L-NAME), ο αποκλεισμός του TLR4 συνοδεύτηκε από μειωμένη αγγειοσυσπαστική και αυξημένη αγγειοδιασταλτική απάντηση μεμονωμένων μεσεντέριων αρτηριών⁴¹.

– Νεφροί

Οι νεφροί κατέχουν ζωτικό ρόλο στην παθογένεση της ΑΥ δεδομένου ότι ελέγχουν το ΣΡΑΑ, έναν από τους πιο ζωτικούς παθοφυσιολογικούς άξονες για τη ρύθμιση του ισοζυγίου των υγρών και της ΑΠ. Πρόσφατα, ένας αυξανόμενος όγκος δεδομένων έχει δείξει ότι το ΣΡΑΑ, μέσω της δράσης της αγγειοτενσίνης II, προκαλεί μία έντονη ανοσολογική φλεγμονώδη αντίδραση στους νεφρούς²². Στην πραγματικότητα, η αγγειοτενσίνη II έχει αναγνωριστεί ως ένας πολύ ισχυρός προφλεγμονώδης μεσολαβητής διεγείροντας πολυάριθμους ανοσολογικούς μηχανισμούς, το τελικό αποτέλεσμα των οποίων είναι η ανάπτυξη φλεγμονής και νεφρικής βλάβης⁴². Ένας από αυτούς τους μηχανισμούς είναι η αυξημένη ενεργοποίηση του παράγοντα NF-κΒ που αποτελεί κοινό παρονομαστή του σηματοδοτικού καταρράκτη των TLRs.

Οι TLRs εκφράζονται συστηματικά στα επιθηλιακά, μεσαγγειακά και σωληναριακά κύτταρα του νεφρού⁴³. Ακόμη, έχει διαπιστωθεί ότι η έκφραση του TLR4 αυξάνεται σημαντικά με τη χορήγηση αγγειοτενσίνης II σε ποικίλα μοντέλα νεφρικής νόσου⁴⁴. Επακόλουθη ενεργοποίηση του TLR4 συμβάλλει ενεργά στην παραγωγή του παράγοντα NF-κΒ και χημειοκινών κι εντέλει στην εγκατάσταση νεφρικής φλεγμονής και ίνωσης^{45,46}.

Παρά το γεγονός ότι τα διαθέσιμα δεδομένα συνδέουν τους TLRs με τη νεφρική βλάβη, επί του παρόντος, ο ρόλος τους δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως και τα διαθέσιμα δεδομένα είναι λίγα. Πρόσφατα, σε ένα ζωικό μοντέλο ΑΥ με εξωγενή χορήγηση αγγειοτενσίνης II, οι ποντικοί με έλλειψη TLR4 δεν εκδήλωσαν νεφρική βλάβη λόγω της ανάπτυξης ενός αντιοξειδωτικού μηχανισμού που σχετίστηκε με ελαττωμένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και δραστηριότητα των μακροφάγων καθώς και μειωμένη εμφάνιση ίνωσης. Στο ίδιο μοντέλο, η έλλειψη του TLR4 σχετίστηκε με ελαττωμένη απάντηση στην αύξηση της ΑΠ μετά από χορήγηση αγγειοτενσίνης II και με βελτίωση αρκετών νεφρικών αγγειακών δεικτών όπως η ενδο-νεφρική αγγειακή αντίσταση και η νεφρική φλοιική αιματική ροή⁴⁷. Τέλος, σε ένα μοντέλο πρόκλησης ΑΥ με χορήγηση αλδοστερόνης, η ενεργοποίηση του TLR4 σχετίστηκε με απελευθέρωση ποικίλων φλεγμονωδών μεσολαβητών προκαλώντας διαμεσο-σωληναριακή βλάβη και ίνωση ενώ, αντιθέτως, η θεραπεία με ανταγωνιστή TLR4 αντέστρεψε σε σημαντικό βαθμό αυτά τα φαινόμενα⁴⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρ' όλο που η αιτιολογία της ΑΥ είναι πολυπαράγοντική και περίπλοκη, τα τελευταία χρόνια έχει υποστηριχτεί ως μηχανισμός-κλειδί στην παθογένεση της νόσου η χρόνια, χαμηλού βαθμού υποκλινική φλεγμονή, που πυροδοτείται και συντηρείται από την υπερβολική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι TLRs αποτελούν έναν από τους κυριότερους και πρωταρχικούς μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας οι οποίοι πυροδοτούν και συντηρούν τη φλεγμονώδη αντίδραση μέσω της επαφής με DAMPs. Στην ΑΥ, έχει διαπιστωθεί αυξημένη έκφραση και δραστηριότητα των TLRs όχι μόνο σε ανοσολογικά κύτταρα αλλά σε μη ανοσολογικά κύτταρα του ΚΝΣ, των αγγείων και των νεφρών που αποτελούν τα κυριότερα συστήματα τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου. Συγχρόνως, πολυάριθμα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ενεργοποίηση των TLRs επηρεάζει πολλαπλές δομικές, μηχανικές και λειτουργικές ιδιότητες των αγγείων, συμμετέχοντας με αυτό τον τρόπο ενεργά στην πρόκληση υπερτασικής αγγειακής βλάβης και στην αύξηση της ΑΠ. Συμπερασματικά, ο σηματοδοτικός καταρράκτης των TLRs αποτελεί έναν νέο πιθανό παθογενετικό μηχανισμό στην ΑΥ που συνδέεται στενά με την πρόκληση ανοσιακής φλεγμονής, την αγγειακή βλάβη και την αύξηση της ΑΠ και θα μπορούσε να έχει, δυνητικά, θεραπευτική αξία.

SUMMARY

A. Lazaridis, K. Mastrogiannis, O. Pavlidou, N. Kyriazidou, K. Goulas, S. Douma, E. Gkaliagkousi

Novel pathogenetic mechanisms in hypertension. The role of innate immunity through toll-like receptors

Arterial Hypertension 2021; 30: 123-130.

Arterial hypertension is a highly heterogeneous disease with a complex etiology. Recent evidence highlights the significant contribution of chronic, low-grade subclinical inflammation, triggered and sustained by excessive innate immune system activation in the pathogenesis of the disease. Toll-like receptors (TLRs) represent major effectors of innate immunity whose expression has been documented not only on immune but also on several non-immune cells located in the central nervous system, the kidneys and the vasculature which form the pathogenetic core systems operating in hypertensive disease. A concise amount of data from experimental models in hypertension has documented evidence of increased activation of the TLRs' signaling pathway, an observation linked to an apparent inflammatory reaction which results in endothelial dysfunction, oxidative stress and, finally, hypertensive vascular damage. In this review, we will try to highlight the contribution of innate immunity in the pathogenesis of hypertension by clarifying the deleterious role of TLRs in promoting inflammation and facilitating hypertensive vascular damage.

Key-words: hypertension, inflammation, innate immunity, toll-like receptors, vascular damage

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 380: 2224-60.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth G.A, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA* 2017; 98121: 165-182.
4. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Prim*. 2018; 4: 18014.
5. Norlander AE, Madhur MS & Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med* 2018; 215: 719.
6. Caillon A & Schiffrin EL. Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological,

- Laboratory, and Clinical Evidence. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18: 21.
7. Mikolajczyk TP & Guzik TJ. Adaptive Immunity in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21.
 8. Wang Y, Song E, Bai B. & Vanhoutte PM. Toll-like receptors mediating vascular malfunction: Lessons from receptor subtypes. *Pharmacol Ther* 2016; 158: 91-100.
 9. McCarthy CG, Gouloupoulou S, Wenceslau CF, Spitler K, Matsumoto T, Webb RC et al. Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: Novel links between inflammation and hypertension. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 2014; 306: 184-96.
 10. Gouloupoulou S, McCarthy CG & Webb RC. Toll-like Receptors in the Vascular System: Sensing the Dangers Within. *Pharmacol Rev* 2016; 17050056: 142-167.
 11. Marshall JS, Warrington R, Watson W & Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14: 1-10.
 12. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ & Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019; 19: 517-32.
 13. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS and Harrison DG. Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage. *Circ Res* 2016; 116: 1022-33.
 14. Oneeb M, Mian R, Paradis P & Schiffrin EL. Innate Immunity in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16: 413.
 15. Kawasaki T & Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol* 2014; 5: 1-8.
 16. Bomfim GF, Rodrigues FL & Carneiro FS. Are the innate and adaptive immune systems setting hypertension on fire? *Pharmacol Res* 2017; 117: 377-393.
 17. McCarthy CG, Gouloupoulou S & Webb RC. Paying the Toll for Inflammation Immunoreceptor-Mediated Vascular Dysfunction in Hypertension. *Hypertension* 2019; 514-521.
 18. Dampney RA, Michelini LC, Li DP & Pan HL. Regulation of sympathetic vasomotor activity by the hypothalamic paraventricular nucleus in normotensive and hypertensive states. *Am J Physiol – Hear Circ Physiol* 2018; 315: H1200–H1214.
 19. Shi P, Diez-freire C, Jun JY, Qi Y, Katovich MJ, Srirama S, et al. Brain Microglial Cytokines in Neurogenic Hypertension. *Hypertension* 2011; 56: 297-303.
 20. Biancardi VC, Stranahan AM, Krause EG, de Kloet AD & Stern JE. Cross talk between AT1 receptors and Toll-like receptor 4 in microglia contributes to angiotensin II-derived ROS production in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H404–H415.
 21. Nunes KP, de Oliveira AA, Mowry FE, Biancardi VC. Targeting TLR4 signaling pathways: can therapeutics pay the toll for hypertension? *Br J Pharmacol* 2019; 176: 1864-1879.
 22. Biancardi VC, Bomfim GF, Reis WL, Al-Gassimi S & Nunes KP. The interplay between Angiotensin II, TLR4 and hypertension. *Pharmacol Res* 2017; 120: 88-96.
 23. Masson GS, Nair AR, Dange RB, Silva-Soares PP, Michelini LC, Francis J. et al. Toll-like receptor 4 promotes autonomic dysfunction, inflammation and microglia activation in the hypothalamic paraventricular nucleus: Role of endoplasmic reticulum stress. *PLoS One* 2015; 10: 1-15.
 24. Dange RB, Agarwal D, Teruyama R & Francis J. Toll-like Receptor 4 Inhibition Within the Paraventricular Nucleus Attenuates Blood Pressure and Inflammatory Response in a Genetic Model of Hypertension. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 31.
 25. Li HB, Li X, Huo C.J, Su Q, Guo J, Yuan ZY, et al. TLR4/MyD88/NF- κ B signaling and PPAR- γ within the paraventricular nucleus are involved in the effects of telmisartan in hypertension. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 305: 93-102.
 26. Ding Z, Liu S, Wang X, Khaidakov M, Fan Y, Deng X, Xiang D, Mehta LJ, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 regulates autophagy and Toll-like receptor 4 in the brain of hypertensive mice. *J Hypertens* 2015; 33: 525-33.
 27. Dange RB, Agarwal D, Masson GS, Vila J, Wilson B, Nair A, Francis J, et al. Central blockade of TLR4 improves cardiac function and attenuates myocardial inflammation in angiotensin II-induced hypertension. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 17-27.
 28. Sailesh CH, Chapleau MW, Legge KL, Ballas ZK, Abboud FM. Neurohormonal Modulation of the Innate Immune System is Pro-inflammatory in the Pre-hypertensive Spontaneously Hypertensive Rat, a Genetic Model of Essential Hypertension. *Circ Res* 2013; 111: 1190-7.
 29. Zhou Y, Little PJ, Downey L, Afroz R, Wu Y, Ta HT, et al. The Role of Toll-like Receptors in Atherothrombotic Cardiovascular Disease. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2020; 3: 457-71.
 30. Nakashima T, Umemoto S, Yoshimura K, Matsuda S, Murata T, Fukai T, et al. TLR4 is a critical regulator of angiotensin II-induced vascular remodeling: the roles of extracellular SOD and NADPH oxidase. *Hypertens Res* 2015; 38: 649-55.
 31. Nunes KP, Bomfim GF, Toque HA & Webb RC. Toll-like receptor 4 (TLR4) impairs nitric oxide contributing to Angiotensin II-induced cavernosal dysfunction. *Life Sci* 2017; 4: 219-26.
 32. Liang C, Liu JTC, Wang Y, Xu A & Vanhoutte PM. Toll-Like Receptor 4 Mutation Protects Obese Mice Against Endothelial Dysfunction by Decreasing NADPH Oxidase Isoforms 1 and 4. *Arter. Thromb Vasc Biol* 2013; 777-84.
 33. Carrillo-Sepulveda MA, Spitler K, Pandey D, Berkowitz DE & Matsumoto T. Inhibition of TLR4 attenuates vascular dysfunction and oxidative stress in diabetic rats. *J Mol Med* 2015; 93: 1341-54.
 34. Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P, Shroff R, Kuschnerus K, Krankel N, et al. Abnormal High-Density Lipoprotein Induces Endothelial Dysfunction via Activation of Toll-like Receptor-2. *Immunity* 2013; 38: 754-681.
 35. McCarthy CG, Wenceslau CF, Ogbi S, Szasz T & Webb RC. Toll-Like Receptor 9 – Dependent AMPK a Activation Occurs via TAK1 and Contributes to RhoA / ROCK Signaling and Actin Polymerization in Vascular Smooth Muscle Cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2018; 60-71.
 36. McCarthy CG, Wenceslau CF, Gouloupoulou S, Ogbi S, Baban B, Sullivan JC et al. Circulating mitochondrial DNA and Toll-like receptor 9 are associated with vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 2015; 107: 119-30.

37. De Batista PR, Palacios R, Martín A, Hernanz R, Médici CT, Silva MA et al. Toll-like receptor 4 upregulation by angiotensin II contributes to hypertension and vascular dysfunction through reactive oxygen species production. *PLoS One* 2014; 9.
38. Bomfim GF, Echem C, Martins CB, Costa, TJ, Sartoretto SM, Dos Santos RA et al. Toll-like receptor 4 inhibition reduces vascular inflammation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 2015; 1-7.
39. Bomfim, GF, Dos Santos RA, Oliveira MF, Giachini FR, Akamine EH, Tostes RC et al. Toll-like receptor 4 contributes to blood pressure regulation and vascular contraction in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)* 2012; 122: 535-43.
40. Hernanz R, Martinez-Revelles S, Palacios R, Martín A, Cachoeiro V, Aguado A et al. Toll-like receptor 4 contributes to vascular remodelling and endothelial dysfunction in angiotensin II-induced hypertension. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 3159-76.
41. Sollinger D, Eißler R, Lorenz S, Strand S, Chmielewski S, Aoqui C et al. Damage-associated molecular pattern activated Toll-like receptor 4 signalling modulates blood pressure in l-NAME-induced hypertension. *Cardiovasc Res* 2014; 101: 464-72.
42. Xu Z, Li W, Han J, Zou C, Huang W, Yu W. Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2 (MD2). *Sci Rep* 2017; 1-1.
43. Mertowski S, Lipa P, Morawska I, Niedźwiedzka-Rystwej P, Bębnowska D, Hryniewicz R, et al. Toll-like receptor as a potential biomarker in renal diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1-27.
44. Nair AR, Ebenezer PJ, Saini Y. & Francis J. Angiotensin II-induced hypertensive renal inflammation is mediated through HMGB1-TLR4 signaling in rat tubulo-epithelial cells. *Exp Cell Res* 2015; 335: 238-247.
45. Souza AC, Tsuji T, Baranova IN, Bocharov AV, Wilkins KJ, Street JM, et al. TLR4 mutant mice are protected from renal fibrosis and chronic kidney disease progression. *Physiol Rep* 2015; 3: 1-12.
46. Vázquez-Carballo C, Guerrero-Hue M, García-Caballero C, Rayego-Mateos S, Opazo-Ríos, L. Morgado-Pascual JL, et al. Toll-like receptors in acute kidney injury. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 1-27.
47. Pushpakumar S, Ren L, Kundu S, Gamon A, Tyagi SC, Sen U. Toll-like Receptor 4 Deficiency Reduces Oxidative Stress and Macrophage Mediated Inflammation in *Hypertensive Kidney Sci Rep* 2017; 1-15.
48. Zhang Y, Peng W, Ao X, Dai H, Yuan L, Huang X. TAK-242, a Toll-Like Receptor 4 Antagonist, Protects against Aldosterone-Induced Cardiac and Renal Injury. *PLoS One* 2015; 10: e0142456.

**Γ. Χατζηλυμπέρης
Δ. Βαρβαρούσης**

**Ε. Καλλίστρατος
ΑΘ. Μανώλης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) συχνά εκδηλώνουν ποικίλες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, που κυμαίνονται από βραδυαρρυθμίες έως και υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές (ΥΕΣ), κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) ή άλλες υπερκοιλιακές και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες. Οι καρδιακές αρρυθμίες αυτές μπορεί είτε να προκαλούν συμπτώματα είτε να είναι εντελώς ασυμπτωματικές, αναλόγως με την υποκείμενη καρδιακή λειτουργία. Οι εκφυλιστικές παθήσεις του ερεθισματογώγου συστήματος της καρδιάς και η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (ΥΑΚ) συνιστούν τους κυρίους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Η ανασκόπηση αυτή συνοψίζει όλη την ισχύουσα ιατρική τεκμηρίωση σχετικά με την εκδήλωση αρρυθμιών στο πλαίσιο ΑΥ, τονίζοντας γνωστούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς καθώς και θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Λέξεις-κλειδιά: Αρτηριακή υπέρταση, υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, κοιλιακή μαρμαρυγή, βραδυαρρυθμία, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, κοιλιακή ταχυκαρδία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) συνιστά έναν μείζονα παράγοντα κινδύνου για ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα παγκοσμίως, καθώς οδηγεί σε αθηροσκλήρωση, στεφανιαία νόσο, χρόνια νεφρική νόσο, περιφερική αρτηριοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ).¹ Επιπροσθέτως, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει τον σύνδεσμο μεταξύ ΑΥ και ενός μεγάλου εύρους καρδιακών αρρυθμιών, που μπορούν να επηρεάσουν ιδιαίτερα την πρόγνωση, μέσα από σημαντικές επιπτώσεις στη νοσηρότητα, αλλά και στη θνητότητα των υπερτασικών ασθενών.² Η υπερτασική καρδιοπάθεια (ΥΚ) χαρακτηρίζεται από δομικές αλλαγές και υπερτροφία αριστεράς κοιλίας (ΥΑΚ),³ με επακόλουθες ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές στον κοιλιακό και κολπικό μυοκαρδιακό ιστό, που μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση ποικίλων βραδυαρρυθμιών, υπερκοιλιακών εκτάκτων συστολών (ΥΕΣ), κολπικών

ταχυαρρυθμιών –ιδιαίτερος κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ)–, κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Ακόμη, λαμβάνοντας υπ' όψιν τον καίριο ρόλο της αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος στην παθογένεση διαφόρων καρδιακών αρρυθμιών, αντιυπερτασικές παρεμβάσεις, όπως η συμπαθητική απονεύρωση των νεφρών, θα μπορούσαν ίσως να μειώσουν το φορτίο των κολπικών και κοιλιακών αρρυθμιών, μέσω τροποποίησης της δραστηριότητας του συμπαθητικού, ωστόσο αυτό μένει να διερευνηθεί εκτενέστερα.⁴ Από την άλλη πλευρά, ποικίλα αντιυπερτασικά φάρμακα που συνταγογραφούνται στο πλαίσιο της θεραπείας και παρακολούθησης των υπερτασικών ασθενών, μπορεί αντίθετα να προκαλέσουν την εκδήλωση αρρυθμιών, κυρίως μέσω ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η ανασκόπηση αυτή συνοψίζει τις ποικίλες εκφάνσεις των καρδιακών αρρυθμιών στο πλαίσιο της ΑΥ και ρίχνει φως σε θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Ασκληπείο» Βούλας, Αθήνα, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Γρηγόριος Χατζηλυμπέρης, Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Ασκληπείο» Βούλας, Λεωφ. Βασιλέως Παύλου 1, ΤΚ 16673, Βούλα, Ελλάδα • Τηλ.: +30 213 216 4090 • E-mail: greghatzilymperis@gmail.com

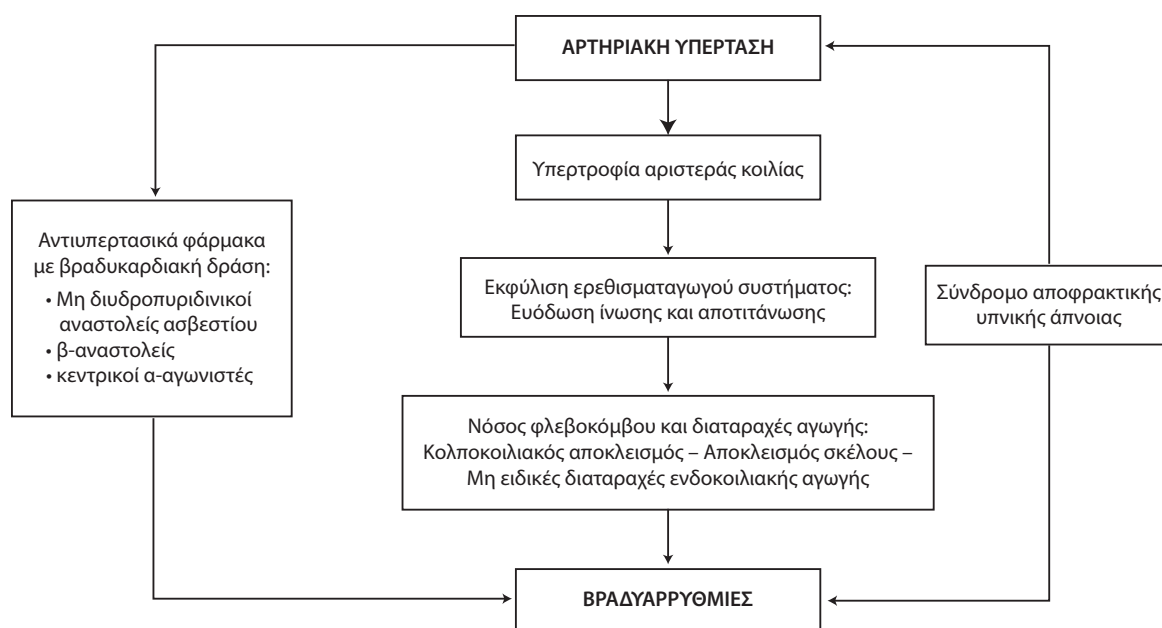
ΒΡΑΔΥΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

Οι ασθενείς με ΑΥ μπορεί να παρουσιάσουν ποικίλες βραδυαρρυθμίες, που ενδέχεται να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην κλινική κατάσταση του ασθενούς.² Παρότι ο ακριβής επιπολασμός δεν είναι γνωστός, βραδυαρρυθμίες στο πλαίσιο ΑΥ συμβαίνουν όχι σπάνια και έχουν διάφορα αίτια, όπως η ίδια η αντιυπερτασική αγωγή, η εκφύλιση του ερεθισματοαγωγού συστήματος της καρδιάς ή το Σύνδρομο Αποφρακτικών Υπνικών Απνοιών (ΣΑΥΑ), όπως φαίνεται και στο **Σχήμα 1**. Ο εντοπισμός των βραδυαρρυθμιών στους υπερτασικούς δεν είναι ιδιαίτερα δύσκολος, καθώς αυτοί συνήθως είναι έντονα συμπτωματικοί, παραπονούμενοι για καταβολή δυνάμεων, επιδεινούμενη δύσπνοια και προλιποθυμικά ή λιποθυμικά επεισόδια, αναλόγως βεβαίως και την υποκείμενη καρδιακή λειτουργία. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί ασυμπτωματική αύξηση ή μείωση των τιμών της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), σε ασθενείς με μέχρι πρότινος καλά ρυθμισμένη ΑΠ. Στη διαχείριση τέτοιων ασθενών, προέχει αρχικώς η ορθή διάγνωση, με καταγραφή της διαταραχής του ρυθμού και έπεται ο εντοπισμός και τροποποίηση δυνητικά αναστρέψιμων αιτιών, όπως η φαρμακευτική αγωγή και το ΣΑΥΑ.

Η αντιυπερτασική αγωγή συχνά εξατομικεύεται βάσει του κλινικού υποβάθρου του ασθενούς και συνεπώς διάφορα αντιυπερτασικά φάρμακα συν-

δύζονται με σκοπό την ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ.¹ Υπάρχουν αντιυπερτασικοί παράγοντες όπως οι μη διυδροπυριδινικοί αναστολείς διαύλων ασβεστίου, οι βήτα αναστολείς και κάποιοι κεντρικώς δρώντες άλφα αγωνιστές, που ενδεχομένως να έχουν ένα σημαντικό βραδυκαρδιακό αποτέλεσμα, συνεπώς ο συνδυασμός τέτοιων φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή λόγω του κινδύνου φλεβοκομβικής βραδυκαρδίας ή κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Επιπροσθέτως, ασθενείς με γνωστή νεφρική νόσο που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή με βήτα αναστολείς ενδεχομένως να εμφανίσουν δοσοεξαρτώμενες βραδυαρρυθμίες, συνεπώς παράγοντες με κυρίαρχα νεφρική απέκκριση, όπως η Ατενολόλη ή η Βισοπρολόλη, θα πρέπει να αποφεύγονται.

Ποικίλες μελέτες έχουν καταδείξει τον στενό σύνδεσμο που υπάρχει μεταξύ ΥΑΚ και εκφυλιστικών βλαβών του ερεθισματοαγωγού συστήματος. Έτσι, ασθενείς με ΑΥ και ΥΑΚ φαίνεται να εκδηλώνουν συχνότερα διαταραχές αγωγής, όπως σκελικό αποκλεισμό, κολποκοιλιακό αποκλεισμό άλλοτε άλλου βαθμού —ιδίως αποκλεισμό κάτω από το επίπεδο των δεματίων του His—,⁵ ενώ μπορεί να υπάρχει και νόσος φλεβοκόμβου ως αποτέλεσμα της προϊούσης ίνωσης και αποτιτανώσεως, που συνήθως συνεπάγεται η ΥΑΚ. Επιπροσθέτως, μεταξύ των ασθενών με μόνιμη ΚΜ, οι υπερτασικοί παρουσιάζουν συχνότερα διαταραχές αγωγής, σε σχέση



Σχήμα 1.

με τους ασθενείς με φυσιολογική ΑΠ.⁶ Εκτός όμως από τις διαταραχές του φλεβοκόμβου και του κολποκοιλιακού κόμβου, σημαντικές εκδηλώσεις της εκφυλίσεως του ερεθισματαγωγού συστήματος αποτελούν και οι καθυστερήσεις στην ενδοκοιλιακή αγωγή. Οφείλουμε να αναφέρουμε πως η παράταση του συμπλέγματος QRS, και ιδιαιτέρως με εικόνα αριστερού σκελικού αποκλεισμού (LBBB), σε υπερτασικούς ασθενείς, έχει συσχετισθεί με χειρότερη πρόγνωση, ΚΑ και αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα.^{7,8,9}

Η κλινική εκδήλωση των βραδυαρρυθμιών σε ασθενείς με ΥΚ επηρεάζεται περαιτέρω από την παρουσία ΣΑΥΑ. Στην πραγματικότητα η συσχέτιση τέτοιων διαταραχών ύπνου με τις βραδυαρρυθμίες στους υπερτασικούς είναι τόσο ισχυρή, ώστε αρκετές βραδυαρρυθμίες υποχωρούν σημαντικά έως και υποστρέφουν πλήρως με τη θεραπεία των απνοιών, επί παραδείγματι με συσκευή εφαρμογής συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (cPAP).¹⁰

Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη συσχέτιση της ΥΚ με τις εκφυλιστικές παθήσεις του ερεθισματαγωγού συστήματος της καρδιάς, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι μεγάλο μέρος των ασθενών που υποβάλλονται σε εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη, είναι υπερτασικοί υπό αγωγή. Από την άλλη, δεν πρέπει κανείς να λησμονεί την άμεση και σημαντική αιμοδυναμική επίδραση του καρδιακού ρυθμού και της συχνότητας στην ΑΠ, με βασικές συνιστώσες τις διαταραχές στον κολποκοιλιακό συγχρονισμό, την αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων ή και τα συχνοεξαρθρώμενα αιμοδυναμικά αντανakλαστικά τόξα μέσω ποικίλων τασεο-υποδοχέων στο καρδιαγγειακό σύστημα. Οι μηχανισμοί αυτοί εξηγούν γιατί αρκετοί ασθενείς με φυσιολογική ΑΠ, οι οποίοι πάσχουν από σημαντικές βραδυαρρυθμίες, όπως νόσο φλεβοκόμβου ή κολποκοιλιακό αποκλεισμό, ίσως παρουσιάσουν μια παροδική αντιρροπιστική αύξηση της ΑΠ τους, η οποία και υποχωρεί με την κατάλληλη θεραπεία της πρωτογενούς αρρυθμίας με προσωρινή ή μόνιμη βηματοδότηση. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθεί πως βάσει αυτών των συγκεκριμένων και σημαντικών αιμοδυναμικών μηχανισμών και αλληλεπιδράσεων έχει αναπτυχθεί η διαμεσολαβούμενη από βηματοδότη θεραπεία καρδιακής νευροτροποποίησης, σε ασθενείς με βηματοδότη και ανθεκτική ΑΥ.¹¹ Ειδικότερα, στο σύστημα Moderato (Back BeatCNT της OrchestraBioMed), η ΑΠ μειώνεται στοχεύοντας στο προφόρτιο και το μεταφόρτιο, μέσω βράχυνσης ή επιμήκυνσης της καθυστέρησης της

κολποκοιλιακής αγωγής, με ταυτόχρονη τροποποίηση των αποκρίσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μια τεχνολογία που έχει καρποφορήσει ήδη πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα.¹²

ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΕΚΤΑΚΤΕΣ ΣΥΣΤΟΛΕΣ – ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΗ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ

Η ΥΚ συνδέεται με αυξημένο φορτίο ΥΕΣ.² Η μη ελεγχόμενη ΑΥ, η επιδείνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας, η ΥΑΚ ή και η διόγκωση του αριστερού κόλπου, η υπέρμετρη δράση του συμπαθητικού συστήματος, η υπερκατανάλωση καφεΐνης και αλκοόλ, το κάπνισμα και οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές αποτελούν καλά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με αυξημένο αριθμό ΥΕΣ. Ακόμη, ο βαθμός στον οποίο πέφτει η ΑΠ κατά τις βραδινές ώρες –το λεγόμενο dipping– φαίνεται να σχετίζεται και αυτό με τις ΥΕΣ, οι οποίες μάλιστα αυξάνονται σε όσους δεν παρουσιάζουν πτώση της ΑΠ κατά τις νυκτερινές ώρες –τους αποκαλούμενους και “non-dippers”– σύμφωνα με μελέτες,¹³ γεγονός που ίσως εξηγείται από το ότι τέτοιοι ασθενείς εμφανίζουν χειρότερη ΥΑΚ, μεγαλύτερη διάταση του αριστερού κόλπου αλλά και υπέρμετρη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος.¹⁴ Σημαντικός λοιπόν για την πρόληψη των ΥΕΣ, ειδικά σε ασθενείς με ΥΑΚ, είναι ο ικανοποιητικός έλεγχος της ΑΠ με παρέμβαση στον τρόπο ζωής –συμπεριλαμβανομένων των συστάσεων για την αποφυγή κατάχρησης αλκοόλ ή/και καφεΐνης– αλλά και η φαρμακευτική αγωγή, η οποία δέον να περιλαμβάνει βήτα αναστολέα, αν είναι ανεκτός. Δεδομένης επίσης και της σχέσης των ΥΕΣ με την εμφάνιση ΚΜ και κρυπτογενών ισχαιμικών ΑΕΕ,¹⁵ καθίσταται υψίστης σημασίας η συχνή παρακολούθηση τέτοιων ασθενών για ανίχνευση ΚΜ.

Ακόμη οι υπερτασικοί ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ποικίλες υπερκοιλιακές παροξυσμικές ταχυκαρδίες, όπως κομβική ταχυκαρδία επανεισόδου, κολική ταχυκαρδία ή κολικό πτερυγισμό, με έντονη συμπτωματολογία, έως και οξύ πνευμονικό οίδημα, εξαιτίας της διαστολικής –ή/και συστολικής– δυσλειτουργίας, αλλά και του βραχυτέρου διαστήματος διαστολικής πληρώσεως κατά τη διάρκεια αυτών των αρρυθμιών. Σε αυτά τα πλαίσια, η φαρμακευτική θεραπεία πρόληψης τέτοιων παροξυσμών περιλαμβάνει βήτα αναστολείς ή μη διυδροπυριδινικούς αναστολείς ασβεστίου. Μάλιστα, υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που συνιστούν ότι η ελάττωση της ΑΠ σε ασθενείς με υπερκοιλιακές αρρυθμίες, μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα

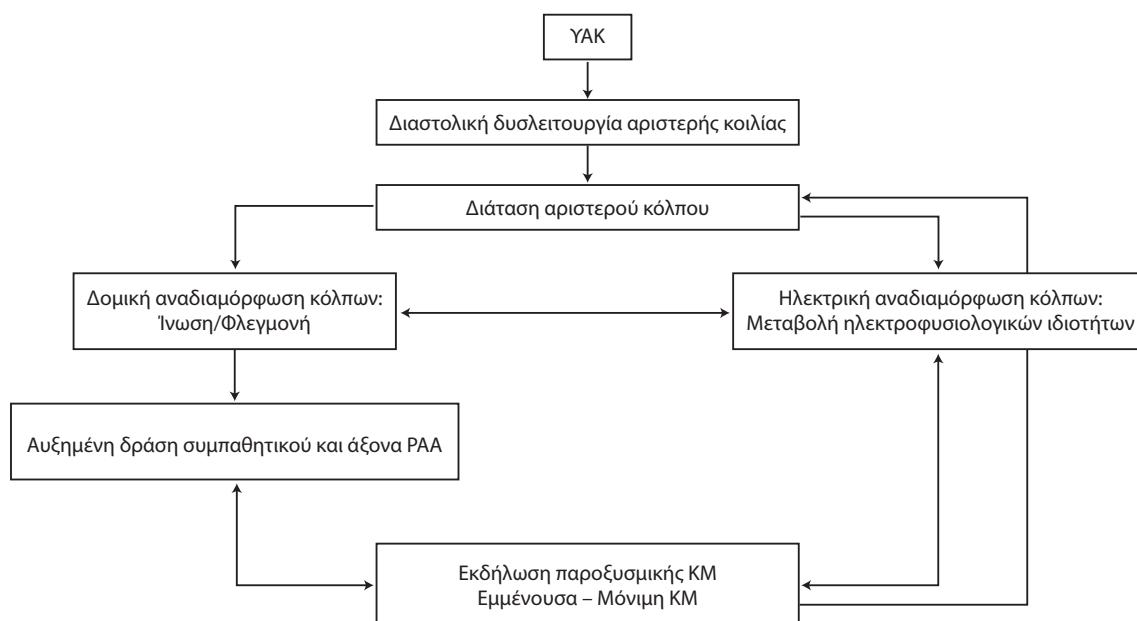
–μέσω βελτίωσης της διαστολικής λειτουργίας– καθώς και να μειώσει τη συχνότητα των επεισοδίων.² Ωστόσο, η φαρμακευτική θεραπεία δεν είναι οριστική. Θα πρέπει να εξετάζονται το νωρίτερο δυνατό οι ενδείξεις ηλεκτροφυσιολογικής εκτίμησης, καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις, η θεραπεία κατάλυσης (ablation) συνοδεύεται από μεγάλα ποσοστά επιτυχίας.² Αυτή θα πρέπει να εξετάζεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής, ειδικά σε έντονα συμπτωματικούς ασθενείς. Είναι γνωστό, άλλωστε, ότι οι εμμένουσες ή χρόνιες παροξυσμικές υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες ενδέχεται να οδηγήσουν σε ταχυμυοκαρδιοπάθεια.

ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) έχει χαρακτηριστεί ως η πλέον πολύπλευρη κλινικώς καρδιακή αρρυθμία. Η επίπτωσή της αυξάνει ανά δεκαετία ζωής, όπως συμβαίνει και με την ΑΥ. Οι δύο οντότητες έχουν μια αμφίδρομη σχέση, ενώ μοιράζονται κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες.¹⁶ Η ΚΜ μπορεί να εκδηλωθεί στο πλαίσιο ΥΚ, αλλά και για ασθενείς με γνωστή ΑΥ η εμφάνιση ΚΜ μπορεί να είναι ενδεικτική βλάβης οργάνου-στόχου.¹⁷ Είναι σαφώς αποδεδειγμένο ότι η ΑΥ αποτελεί τον πλέον κοινό παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση ΚΜ, με τον κίνδυνο για ΚΜ να διπλασιάζεται στους υπερτασικούς ασθενείς.¹⁸ Η μη ρυθμισμένη ΑΥ αποτελεί περαιτέρω έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για επιδείνω-

ση της ΚΜ. Οι υπερτασικοί ασθενείς με ΚΜ φέρουν έναν αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ, θρομβοεμβολική νόσο, ταχυμυοκαρδιοπάθεια, χρόνια ΚΑ ή συχνές ρήξεις στην αντιρρόπηση της ΚΑ. Επιπροσθέτως, ασθενείς με ΑΥ μπορεί να πάσχουν από υποκείμενο ΣΑΥΑ, που σχετίζεται επιπλέον με επεισόδια ΚΜ. Από την άλλη πλευρά, λόγω της συχνής συνύπαρξής τους, οι ασθενείς με ΚΜ θα πρέπει να ελέγχουν τακτικά την ΑΠ τους, καθώς η πρόωμη διάγνωση ΑΥ είναι ζωτικής σημασίας, ώστε να τεθεί το νωρίτερο δυνατό η κατάλληλη αγωγή και να μειωθεί τόσο ο θρομβωτικός όσο και ο αιμορραγικός κίνδυνος. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι, παρά τις δυσκολίες ακριβούς εκτίμησης της διαστολικής ΑΠ σε ασθενείς με μόνιμη ΚΜ, ειδικά με τα πιεσόμετρα που χρησιμοποιούνται κατ' οίκον, η συστολική ΑΠ μπορεί να αξιολογηθεί ικανοποιητικώς.¹⁹

Οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πίσω από την αιτιολογική σχέση ΑΥ και ΚΜ, περιλαμβάνουν την εκ της ΑΥ επαγόμενη ΥΑΚ, με επακόλουθη τη διάταση του αριστερού κόλπου, ενώ συνεισφέρει και η υπέρμετρη δράση του συμπαθητικού συστήματος αλλά και του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΡΑΑ), όπως απεικονίζεται και στο **Σχήμα 2**. Η ΥΑΚ ως γνωστόν προδιαθέτει σε ποικίλες κολπικές ταχυαρρυθμίες, μέσω της προϊούσης διαστολικής δυσλειτουργίας και της διατάσεως του αριστερού κόλπου. Η διαδικασία αναδιαμόρφωσης του κολπικού ιστού, όταν



Σχήμα 2.

αυτός εκτίθεται σε υψηλές πιέσεις, περιλαμβάνει ίνωση και φλεγμονή, με επακόλουθες αλλαγές στις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες των κολπικών κυττάρων.²⁰ Έχει μάλιστα περιγραφεί μια «κολπική μυοκαρδιοπάθεια»²¹ όπου οι δίαυλοι ιόντων και/ή τα σύμπλοκα συνδέσεως δεν εκφράζονται φυσιολογικά, καθιστώντας τους κόλπους πιο ευάλωτους για ΚΜ. Η διαδικασία της αναδιαμόρφωσης ενεργοποιεί περαιτέρω το συμπαθητικό σύστημα και το σύστημα ΡΑΑ που με τη σειρά του επιδεινώνει τη διαστολική δυσλειτουργία, κλείνοντας έτσι έναν φαύλο κύκλο. Σε ασθενείς με ΚΜ έχουν μετρηθεί υψηλότερα επίπεδα Αγγειοτενσίνης ΙΙ, η οποία έχει ενοχοποιηθεί για προαρρυθμική δράση στον κολπικό ιστό μέσω μεσολαβητών φλεγμονής, όπως η Ιντερλευκίνη 6, οι αυξητικοί παράγοντες και το αυξημένο ενδοκυττάριο αοβέστιο.²² Το οξειδωτικό stress που σχετίζεται με την Αλδοστερόνη είναι μια ακόμα επίδραση του συστήματος ΡΑΑ που ευοδώνει την εκδήλωση ΚΜ. Η υπέρμετρη δράση του συμπαθητικού συστήματος επίσης παίζει κρίσιμο ρόλο, προετοιμάζοντας το υπόστρωμα για ΚΜ μέσω της αυξημένης κολπικής διεγερσιμότητας, μέσω αλλαγών στην ανερέθιστη περίοδο των κολπικών κυττάρων αλλά και μέσω αύξησης του ενδοκυτταρίου αοβεστίου. Επιπροσθέτως, η αύξηση του όγκου του αριστερού κόλπου έχει συσχετισθεί όχι μόνο με την εμφάνιση της ΚΜ, αλλά και με την ανθεκτικότητά της. Έπειτα, η ηλεκτρική αναδιαμόρφωση των κόλπων συνεπεία της ΚΜ που χαρακτηρίζεται από βράχυνση της κολπικής πραγματικής ανερέθιστης περιόδου, οδηγεί σε περαιτέρω διατήρηση της αρρυθμίας. Να σημειωθεί επίσης ότι η κολπική ίνωση, διαμέσου όλων των άνωθι αναφερομένων μηχανισμών, είναι γνωστός προδιαθεσικός παράγοντας για θρομβογένεση και θρομβοεμβολικά συμβάματα, ακόμη και απουσία ΚΜ.^{23,24}

Η ΚΜ ως γνωστόν αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για ΑΕΕ και συστηματικές θρομβοεμβολές, ανεξαρτήτως συμπτωμάτων (συμπτωματική ή μη ΚΜ), έτι περαιτέρω όταν συνυπάρχει με ΑΥ. Για τον λόγο αυτό μάλιστα η ΑΥ αποτελεί συνιστώσα όλων των σκορ εκτιμήσεως του θρομβωτικού κινδύνου (ΑΕΕ και συστηματικές θρομβοεμβολές), συμπεριλαμβανομένου του ευρύτατα χρησιμοποιούμενου CHA2DS2VASc score. Από την άλλη πλευρά, η ΑΥ σχετίζεται με αιμορραγικές επιπλοκές σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή, και ως εκ τούτου αποτελεί επίσης συνιστώσα ποικίλων σκορ εκτιμήσεως του αιμορραγικού κινδύνου, γεγονός που, σε συνδυασμό και με τα προηγούμενα, καταδεικνύει

τον ακρογωνιαίο ρόλο που παίζει η διαχείριση της ΑΥ σε ασθενείς με ΚΜ.²⁵

Το αν η θεραπεία της ΑΥ μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ δεν έχει πλήρως ξεκαθαριστεί, αν και υπάρχουν δεδομένα που στηρίζουν αυτήν την υπόθεση. Ωστόσο, είναι ξεκάθαρο πως οι συνέπειες της ΚΜ μειώνονται σημαντικά όταν η ΑΥ είναι επαρκώς ρυθμισμένη. Ειδικά τα φάρμακα του άξονα ΡΑΑ ενδεχομένως δρουν και μέσω άγνωστων μηχανισμών, κατά της ίνωσης και απόπτωσης των κολπικών κυττάρων.^{18,26} Σύμφωνα με τις μελέτες LIFE και VALUE, οι αναστολείς των υποδοχέων της Αγγειοτενσίνης σχετίζονται με μειωμένη επίπτωση της ΚΜ σε υπερτασικούς.^{27,28} Ωστόσο, αθροιζόμενα δεδομένα από μετα-αναλύσεις και ποικίλες άλλες μελέτες για την ΚΜ φαίνεται να συμφωνούν ότι κατά την πρόληψη ή θεραπεία της ΚΜ στους υπερτασικούς, περισσότερο σημασία φαίνεται να έχει η αποτελεσματική και σε βάθος χρόνου ρύθμιση της ΑΠ και όχι τόσο η κατηγορία των χορηγούμενων αντιυπερτασικών. Επιτυγχάνοντας λοιπόν τους προτεινόμενους από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες στόχους πίεσης, συμβάλλουμε στην υποχώρηση της ΥΑΚ, με ταυτόχρονη βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας της, και κατά συνέπεια μειωμένο κίνδυνο για υποτροπιάζουσα ΚΜ. Ο καλός έλεγχος της ΑΠ, άλλωστε, βοηθά και στον έλεγχο ρυθμού, αφού έχει δείχθει ότι επιδρά θετικά στη μακροπρόθεσμη επιτυχία της θεραπείας κατάλυσης της ΚΜ.²⁹

ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ

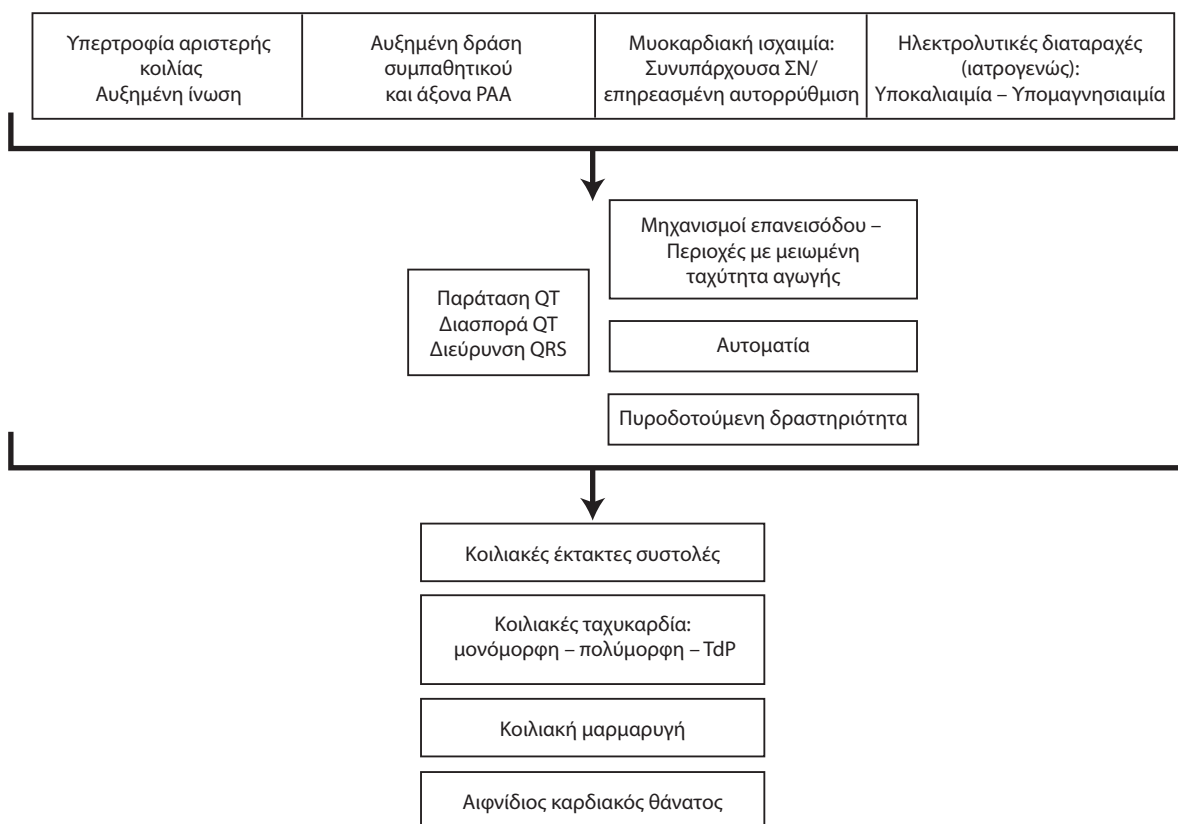
Οι υπερτασικοί ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ένα μεγάλο εύρος κοιλιακών αρρυθμιών. Και είναι αποδεκτό από καιρό ότι η υπερτασική καρδιοπάθεια ενδέχεται να επιπλακεί από κοιλιακές έκτακτες συστολές (ΚΕΣ) ή και μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία.³⁰ Οι υπερτασικοί ασθενείς με ΚΕΣ υποπίπτουν στην προσοχή του κλινικού γιατρού για δύο λόγους: είτε λόγω συμπτωμάτων, είτε ως τυχαίο εύρημα κατά τον κλινικό και παρακλινικό έλεγχο. Τα συμπτώματα κυμαίνονται από ηπιότερα, όπως αίσθημα παλμών, προλιποθυμικό επεισόδιο, ναντία, ίλιγγος και βήχας, έως και σοβαρότερα, όπως αληθές συγκοπτικό επεισόδιο, ή και μοιραία, όπως ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ).³¹ Αυτά εξαρτώνται από τη φύση της αρρυθμίας (μεμονωμένες κοιλιακές συστολές, ζεύγη, κοιλιακή διδυμία ή τριδυμία, ριπές μη εμμένουσας ή εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας), το συζητητικό διάστημα, το συνολικό αρρυθμικό φορτίο, καθώς και την εστία

προέλευσης των εκτάκτων συστολών (μονόμορφες ή πολύμορφες, προερχόμενες από τη δεξιά ή την αριστερά κοιλία ή το μεσοκοιλιακό διάφραγμα).

Από παθοφυσιολογικής απόψεως, οι κυριότεροι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών στους υπερτασικούς απεικονίζονται στο **Σχήμα 3**, με την παρουσία ΥΑΚ να συνιστά τον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Ο βαθμός της ΥΑΚ φαίνεται ότι σχετίζεται ευθέως ανάλογα με την έκτοπη κοιλιακή ηλεκτρική δραστηριότητα. Ο βαθμός της ίνωσης, δε, είναι γνωστό πως σχετίζεται με αυξημένη προαρρυθμική δράση, εξαιτίας της διαταραγμένης ηλεκτροφυσιολογικής δομής που ευοδώνει την πρόκληση αρρυθμιών με τον μηχανισμό της επανεισόδου αλλά και της πυροδοτούμενης δραστηριότητας μέσω πρώιμων μεταδυναμικών. Οι ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές επί υπερτροφίας δεν είναι ομοιογενώς κατανομημένες στο υπερτροφικό μυοκάρδιο και η ίνωση έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία περιοχών με μειωμένη ταχύτητα αγωγής, οι οποίες αποτελούν αρρυθμογενές υπόστρωμα. Και στο υπόστρωμα αυτό μπορεί να προστεθούν, ως οξείς εκλυτικοί παράγοντες, ηλεκτρολυτικές διαταραχές –κυρίως υποκαλιαιμία και υπομαγνησai-

μία– συνεπεία της φαρμακευτικής αγωγής των υπερτασικών ασθενών. Ακόμη, η αυξημένη δράση του συμπαθητικού συστήματος αλλά και του συστήματος ΡΑΑ στους υπερτασικούς, τους καθιστά πιο ευάλωτους στις κοιλιακές αρρυθμίες λόγω αυξημένου αυτοματισμού και μεταβολών στην ανερέθιστη περίοδο των μυοκυττάρων.

Επιπροσθέτως, είναι γνωστό ότι η ΥΑΚ συνιστά ισχυρό παράγοντα κινδύνου για ΑΚΘ, μέσω κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών, όπως η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και η κοιλιακή μαρμαρυγή, ειδικά σε υπερτασικούς με στεφανιαία νόσο. Παρά ταύτα, δεν έχει αποδειχθεί άμεση αιτιολογική σχέση του ΑΚΘ με την επαγόμενη από ΑΥ, ΥΑΚ.³ Η αυξημένη μυοκαρδιακή μάζα της αριστεράς κοιλίας έχει από παλιά και σε διάφορες μελέτες συσχετισθεί με κοιλιακές αρρυθμίες και ΑΚΘ,^{30,32,33,34} ωστόσο αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες.^{35,36} Και παρά την ύπαρξη κάποιων πειραματικών μελετών όπου το υπερτροφικό μυοκάρδιο φαίνεται να είναι ευάλωτο σε προκλητή κοιλιακή μαρμαρυγή, εντέλει έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι κοιλιακές αρρυθμίες αποτελούν περισσότερο ένδειξη μυοκαρδιακής ισχαιμίας,³ παρά



Σχήμα 3.

αποτέλεσμα της ΥΑΚ, ιδιαιτέρως οι εξ επανεισόδου. Δεν πρέπει να λησμονούμε άλλωστε ότι η σοβαρού βαθμού ΥΑΚ συνήθως συνοδεύεται από διαταραγμένη αυτορρυθμισμό αιματώσεως των στεφανιαίων αγγείων και μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ροής, οδηγώντας σε μικροαγγειακή ισχαιμία. Συνεπώς η ΥΑΚ μπορεί έμμεσα να συνδέεται με ΑΚΘ. Εξάλλου, η ΑΥ συνιστά μείζονα παράγοντα κινδύνου για αθηροσκλήρωση, μεταξύ άλλων και των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών, οδηγώντας μέσα από τη μυοκαρδιακή ισχαιμία στην εκδήλωση τέτοιων δυνητικά μοιραίων κοιλιακών αρρυθμιών.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Έχοντας υπόψη την αυξανόμενη επίπτωση της ΑΥ, τη σχετικώς νέα ηλικία πολλών υπερτασικών ασθενών αλλά και την πρόωπη ανάπτυξη ΥΑΚ σε αρκετούς εξ αυτών, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα ευαισθητοποιημένοι σχετικώς με τη μεγάλη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας των αρρυθμιών. Και οφείλουμε να αναφερθούμε σε κάποια σημεία της διαχείρισης των υπερτασικών ασθενών που εκδηλώνουν αρρυθμίες, συμπτωματικών ή ασυμπτωματικών. Δεδομένου ότι η υπερτασική καρδιοπάθεια μπορεί να εκδηλωθεί είτε με υπερκοιλιακές είτε με κοιλιακές αρρυθμίες, κάθε ασθενής που παραπονείται για αίσθημα παλμών, επεισόδια καταβολής δυνάμεων ή και συγκοπής, πρέπει να διερευνάται περαιτέρω με συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση ή ακόμα και εμφυτεύσιμους καταγραφείς ρυθμού, με σκοπό τον προσδιορισμό του τύπου –βραδυαρρυθμία ή ταχυαρρυθμία– και της προέλευσης –υπερκοιλιακής ή κοιλιακής– της αρρυθμίας. Όμως, ακόμη και οι ασυμπτωματικοί ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά για ΚΜ και κοιλιακές αρρυθμίες.

Όπως επισημαίνεται και παραπάνω, οι υπερτασικοί ασθενείς μπορεί να εκδηλώσουν ποικίλες βραδυαρρυθμίες, λόγω διαταραχών στη γένεση ή τη μετάδοση του ηλεκτρικού ερεθίσματος. Οι αρρυθμίες αυτές είναι συνήθως συμπτωματικές και οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται καταλλήλως, με βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής τους αγωγής –αποφεύγοντας βήτα αναστολείς και μη διυδροπυριδινικούς αναστολείς ασβεστίου– και με την εμφύτευση, αν ενδείκνυται, συστήματος βηματοδότησης. Θα πρέπει, δε, να έχουμε πάντοτε υπόψη την πιθανότητα συνύπαρξης ΣΑΥΑ, καθώς αυτό αποτελεί συχνό και αναστρέψιμο αίτιο της βραδυαρρυθμίας.

Το γεγονός ότι ΑΥ και ΚΜ συχνά συνυπάρχουν, με την πρόγνωση να επηρεάζεται σημαντικά, καθι-

στά αναγκαία τη συστηματική παρακολούθηση των υπερτασικών με συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή ή συχνά ηλεκτροκαρδιογραφήματα για τον εντοπισμό πιθανής ΚΜ. Οι θεράποντες ιατροί των υπερτασικών ασθενών οφείλουν να είναι ευαισθητοποιημένοι στο θέμα αυτό και ενδεχομένως να ελέγχουν και επιλεγμένους ασυμπτωματικούς ασθενείς για ΚΜ, δεδομένου του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων, και την ένδειξη για έναρξη αντιπηκτικής αγωγής. Επιπροσθέτως, ασθενείς που φέρουν μόνιμο βηματοδότη πρέπει να υποβάλλονται συχνά σε έλεγχο της συσκευής για επεισόδια παροξυσμικής υπερκοιλιακής ταχυαρρυθμίας και να θεραπεύονται κατάλληλα, σε εξατομικευμένη βάση. Οι ασθενείς με συχνές ΥΕΚ και ΥΑΚ πρέπει πάντοτε να παρακολουθούνται στενά για εντοπισμό «σιωπηλής» ΚΜ, καθώς, ως γνωστόν, ο εντοπισμός ΚΜ στην πλειοψηφία των υπερτασικών ασθενών απαιτεί την έναρξη από του στόματος αντιπηκτικής αγωγής, δεδομένου ενός σκορ CHA₂DS₂-VASc τουλάχιστον 1, δηλαδή ενός υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου. Όπως υπογραμμίζεται παραπάνω, η μείωση της ΑΠ στους υπερτασικούς συνεισφέρει τα μέγιστα στην πρόληψη της ΚΜ, πολλώ δε μάλλον όταν η ΚΜ είναι πλέον διεγνωσμένη, με σκοπό τη μείωση τόσο του –σχετιζόμενου με την αρρυθμία– θρομβοεμβολικού κινδύνου, όσο και του –σχετιζόμενου με την αντιπηκτική αγωγή– αιμορραγικού κινδύνου. Βέβαια, ο ιδανικός στόχος ΑΠ για ασθενείς με ΚΜ δεν είναι γνωστός, καθώς δεν έχουν επί τούτου εκπονηθεί μεγάλης κλίμακας κλινικές μελέτες.^{1,19,25} Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων και των ισχυουσών κατευθυντηρίων οδηγιών, σε ασθενείς με ΚΜ ο μέσος όρος των επιπέδων της ΑΠ θα πρέπει να είναι <140/90 mmHg, αν και θα ήταν μάλλον ωφέλιμο από άποψης αιμορραγικού κινδύνου να γίνει προσπάθεια για επίτευξη τιμών συστολικής ΑΠ <130 mmHg.^{1,19} Όσον αφορά στη φαρμακευτική αγωγή, οι βήτα αναστολείς και οι μη διυδροπυριδινικοί αναστολείς ασβεστίου είναι εξαιρετικές επιλογές για έλεγχο συχνότητας, τόσο στην παροξυσμική όσο και στη μόνιμη ΚΜ. Σχετικώς, δε, με τις φαρμακευτικές μας επιλογές για έλεγχο ρυθμού, δεν πρέπει να ξεχνάμε τις κατηγορίες αντιαρρυθμικών που αντενδείκνυνται επί σοβαρής ΥΑΚ, όπως τα τάξης IC (Φλεκαϊνίδη, Προπαφαινόνη) αλλά και τη Σοταλόλη.

Οι θεράποντες ιατροί των υπερτασικών ασθενών με ΥΑΚ θα πρέπει να μεριμνούν όχι μόνο για τον ικανοποιητικό έλεγχο της ΑΠ των ασθενών τους, αλλά και για την έγκαιρη ανίχνευση κοιλιακών

αρρυθμιών, μέσα από συχνά ηλεκτροκαρδιογραφήματα ή παρατεταμένη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Η εμφάνιση, δε, ακόμη και συμπλόκων κοιλιακών αρρυθμιών μπορεί να είναι εντελώς ασυμπτωματική. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται αφενός περαιτέρω διερεύνηση με βιοχημικό έλεγχο, έλεγχο θυρεοειδικής λειτουργίας, έλεγχο ισχαιμίας και διόρθωση τυχόν αναστρεψίμων αιτιών, όπως φαρμακευτικής αιτιολογίας υποκαλιαμίας ή παρατάσεως του διαστήματος QT, αφετέρου δε τιτλοποίηση, όσο είναι ανεκτό, θεραπείας με βήτα αναστολέα και –εκ των ων ουκ άνευ– διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ. Οφείλουμε να μην λησμονούμε να συζητούμε με τέτοιους ασθενείς αναγκαίες παρεμβάσεις στις συνήθειές τους, στοχεύοντας στην απαλοιφή τυχόν ερεθισμάτων για κοιλιακή εκτακτοσυστολική δραστηριότητα, όπως η λήψη καφεΐνης, το κάπνισμα αλλά και το έντονο άγχος και στρες. Επιπροσθέτως, η φυσική άσκηση, και δη η αερόβια, φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στη μείωση των ΚΕΣ.³⁷

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ΥΑΚ συνιστά τον σημαντικότερο παθοφυσιολογικό μηχανισμό πίσω από τις κοιλιακές αρρυθμίες, αυτή ανάγεται αυτομάτως σε έναν έξοχο θεραπευτικό στόχο. Η αντιυπερτασική θεραπεία και ο ικανοποιητικός έλεγχος της ΑΠ, με σκοπό την ύφεση της ΥΑΚ αλλά και της κατεχολαμιναιμίας, συνεισφέρουν σημαντικά στη μείωση ή και πρόληψη των κοιλιακών αρρυθμιών.³⁸ Προκύπτει από ποικίλες μελέτες ότι οι αναστολείς του συστήματος Αγγειοτενσίνης είναι πολύ αποτελεσματικοί στην ύφεση της ΥΑΚ, μέσω μείωσης της φλεγμονής και της ίνωσης, ενώ στους αναστολείς υποδοχέων αλατοκορτικοειδών και στους βήτα αναστολείς αποδίδεται περισσότερο αντιαρρυθμική δράση. Στο σημείο αυτό, οφείλουμε να υπογραμμίσουμε ότι ο ικανοποιητικός έλεγχος της ΑΠ από μόνος του, ανεξάρτητα από το φάρμακο ή τον συνδυασμό φαρμάκων που απαιτείται για την επίτευξή του, είναι σημαντικός στόχος, με αποδεδειγμένο όφελος στην πρόγνωση. Ενδεχόμενη αντιαρρυθμική αγωγή, από την άλλη, συνιστά δεύτερης γραμμής θεραπεία για τις κοιλιακές αρρυθμίες, που πρέπει να εξετάζεται σε εξατομικευμένη βάση, λαμβάνοντας υπόψη πάντα τις αντενδείξεις επί σοβαρής ΥΑΚ, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. Τελικώς, τα έως τώρα δεδομένα σχετικώς με τη συμπαθητική απονεύρωση των νεφρών, δείχνουν κάποιο πιθανό όφελος στη μείωση του αρρυθμικού φορτίου, συγκεκριμένα στη μείωση των επεισοδίων κοιλιακής ταχυκαρδίας σε ασθενείς με ισχαιμικής αρχής καρδιακή ανεπάρκεια, ή μείωση συνολικά των κοιλια-

κών αρρυθμιών σε ασθενείς με ανθεκτική στην αγωγή ΑΥ.⁴ Παρότι έχουν προταθεί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που να εξηγούν αυτό το όφελος, όπως διαταραχές στην ισορροπία συμπαθητικού συστήματος – πνευμονογαστρικού αντανακλαστικού τόξου ή η μείωση της δραστηριότητας του συμπαθητικού και των επιπέδων της Αγγειοτενσίνης II, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα από προσεκτικά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες επαρκούς ισχύος και καλής ποιότητας, ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Υψίστης σημασίας, κατά τη θεραπεία και παρακολούθηση υπερτασικών ασθενών με κοιλιακές αρρυθμίες, θεωρείται η διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ, αλλά και η αξιολόγηση των ασθενών για ένδειξη εμφύτευσης μονίμου καρδιομετατροπέα-απινιδιστή, ειδικά στις περιπτώσεις όπου συνυπάρχει στεφανιαία νόσος ή δυσλειτουργία αριστεράς κοιλίας. Και, αν και υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία που δείχνουν ότι η θεραπεία των ασθενών αυτών με αναστολείς του άξονα ΡΑΑ ή με βήτα αναστολείς προσφέρει ιδιαίτερο όφελος, έως και μείωση του κινδύνου για ΑΚΘ,² είναι συχνά πολύ δύσκολο να γίνει ασφαλής διαστρωμάτωση κινδύνου. Υψηλότερο κίνδυνο για ΑΚΘ παρουσιάζουν οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΥΑΚ ή μεγάλο αρρυθμικό φορτίο, περιστάσεις που διακαριοποιούν αρρυθμολογική εκτίμηση. Σε κάθε περίπτωση, επιδεινούμενα επεισόδια αισθήματος παλμών ή συγκοπής είναι σοβαρά προειδοποιητικά συμπτώματα και θα πρέπει να διερευνώνται σε βάθος. Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στη διαστρωμάτωση κινδύνου για την πρωτογενή πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των καρδιολογικών εταιρειών παγκοσμίως, η εμφύτευση εμφυτεύσιμου καρδιομετατροπέα-απινιδιστή ενδείκνυται για τη δευτερογενή πρόληψη ΑΚΘ. Όσον αφορά στην πρωτογενή πρόληψη ΑΚΘ για ασθενείς με υπερτασική καρδιοπάθεια, συνυπάρχουσα ΥΑΚ αλλά χωρίς συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου, δεν έχει τεκμηριωθεί καλά με τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ισχυρό όφελος από την εμφύτευση απινιδωτή.^{2,32,39} Παρότι η ΥΑΚ είναι γενικώς στενά συνδεδεμένη με τον κίνδυνο για εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών, όπως αναφέρεται και παραπάνω, η διαστρωμάτωση κινδύνου σε αυτήν την κατηγορία ασθενών δεν είναι εύκολη. Συνεπώς, θα πρέπει να στηριχθούμε σε παραδοσιακούς δείκτες κινδύνου, όπως η παρουσία στεφανιαίας νόσου, η έκπτωση της συστολικής απόδοσης της αριστεράς κοιλίας, το

υψηλό φορτίο ΚΕΣ, καθώς και τα αποτελέσματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης. Άλλοι μη επεμβατικοί και ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες όπως η μεταβλητότητα του διαστήματος QT, τα όψιμα δυναμικά, η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας και η μεταβλητότητα των κυμάτων T, δεν φαίνεται να μπορούν να προβλέψουν με ακρίβεια τον κίνδυνο για ΑΚΘ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι υπερτασικοί ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν ένα μεγάλο φάσμα διαταραχών ρυθμού, από βραδυαρρυθμίες –λόγω διαταραχής στη γένεση και αγωγή του ερεθίσματος– έως και ταχυαρρυθμίες, υπερκοιλιακής ή κοιλιακής προελεύσεως. Οι περισσότερες αρρυθμίες παρουσιάζονται σε έδαφος χρονίας ΑΥ, ενώ συσχετίζονται με ΥΑΚ, υπέρμετρη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος, άλλες συννοσηρότητες του ασθενούς, όπως ΣΑΥΑ ή στεφανιαία νόσο, αλλά συχνά και με τη φαρμακευτική αγωγή του. Και επειδή η νοσηρότητα και η θνητότητα επηρεάζονται σημαντικά, οι θεράποντες ιατροί οφείλουν να διερευνούν εξονυχιστικά για αρρυθμίες τους ασθενείς που παρουσιάζουν σχετικά συμπτώματα, αλλά και κάποιους από τους ασυμπτωματικούς ασθενείς, μετά από κατάλληλη διαλογή.

SUMMARY

G. Chatzilymperis, D. Varvarousis, M. Kallistratos, A. Manolis

Arrhythmias in arterial hypertension

Arterial Hypertension 2021; 31: 131-140.

There is a wide spectrum of bradyarrhythmias and tachyarrhythmias detected in the hypertensives, ranging from supraventricular premature beats to atrial fibrillation or other supraventricular and, potentially lethal, ventricular tachyarrhythmias. These cardiac arrhythmias may either cause symptoms or be completely asymptomatic, depending on the underlying cardiac function. Degenerative electrical disease and left ventricular hypertrophy constitute the principal pathophysiological mechanisms. Our aim was to review in this article all up-to-date evidence concerning cardiac arrhythmia manifestation in the setting of arterial hypertension, from a pathophysiological and therapeutic point of view.

Key-words: hypertension; left ventricular hypertrophy; atrial fibrillation; bradyarrhythmia; sudden cardiac death; ventricular tachycardia

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Angeli F, Reboldi G, Trapasso M, et al. European and US guidelines for arterial hypertension: similarities and differences. *Eur J Intern Med* 2019; 63: 3-8.
2. Lip GY, Coca A, Kahan T, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017; 19(6): 891-911.
3. Lip GY, Felmeden DC, Li Saw Hee FL, et al. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive 'cardiomyopathy'? *Eur Heart J* 2000; 21(20): 1653-65.
4. Bazoukis G, Korantzopoulos P, Tsioufis C. The impact of renal sympathetic denervation on cardiac electrophysiology and arrhythmias: a systematic review of the literature. *Int J Cardiol* 2016; 220: 87-101.
5. Alexopoulos A, Perpinia A, Michelakakis N, et al. Evaluation of left ventricular hypertrophy in patients requiring permanent pacing. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010; 4: 295-9.
6. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Enhanced cardiovascular morbidity and mortality during rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation in hypertensives: data of the RACE study. *Eur Heart J* 2007; 28: 741-51.
7. Li Z, Dahlof B, Okin PM, et al. Left bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2008; 26: 1244-9.
8. Oikarinen L, Nieminen MS, Viitasalo M, et al. QRS duration and QT interval predict mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2004; 43: 1029-34.
9. Morin DP, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. QRS duration predicts sudden cardiac death in hypertensive patients undergoing intensive medical therapy: the LIFE study. *Eur Heart J* 2009; 30: 2908-14.
10. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association / American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 686-717.
11. Neuzil P, Merkely B, Erglis A et al. Pacemaker Mediated Programmable Hypertension Control Therapy. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(12): e006974.
12. Kuck KH. Safety and efficacy of BackBeat cardiac neuromodulation therapy (CNTTM) in patients with hypertension: final results of a double blind randomized trial. 2019. Presented at the TCT Congress Scientific Symposium. San Francisco.
13. Ijiri H, Kohno I, Yin D, et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension. *Jpn Circ J* 2000; 64: 499-504.

14. Manolis A, Poulimenos L, Kallistratos M, et al. Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease. *CurrVascPharmacol* 2014; 12(1): 4-15.
15. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, et al. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 232-41.
16. Dan GA, Badila E, Weiss E, et al. Arterial hypertension in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme pilot survey on atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2018; 254: 136-41.
17. Lip GY. Atrial fibrillation in patients with hypertension: trajectories of risk factors in yet another manifestation of hypertensive target organ damage. *Hypertension* 2016; 68: 544-5.
18. Manolis AJ, Kallistratos M, Poulimenos L. Recent clinical trials in atrial fibrillation in hypertensive patients. *Curr Hyperts Rep* 2012; 14: 350-9.
19. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacol Res* 2018; 128: 322-6.
20. Kalogeropoulos A, Tsiodras S, Rigopoulos A, et al. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11: 77.
21. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016; 18: 1455-90.
22. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2197-2204.
23. Hirsh BJ, Copeland Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2239-51.
24. Dzeshka MS, Shahid F, Shantsila A, et al. Hypertension and atrial fibrillation: an intimate association of epidemiology, pathophysiology, and outcomes. *Am J Hypertens* 2017; 30(8): 733-755.
25. Manolis AJ, Doumas M, Poulimenos L, et al. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens* 2013; 31: 2109-17.
26. Afzal MR, Savona S, Mohamed O, et al. Hypertension and arrhythmias. *Heart Fail Clin* 2019; 15: 543-50.
27. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2002; 105: 1071-6.
28. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1405-12.
29. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(21): 2222-31.
30. McLenachan JM, Henderson E, Morris KI, et al. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 317: 787-92.
31. Zehender M, Faber T, Koscheck U, et al. Ventricular tachyarrhythmias, myocardial ischemia, and sudden cardiac death in patients with hypertensive heart disease. *Clin Cardiol* 1995; 18(7): 377-83.
32. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1049-52.
33. Simpson RJ Jr, Cascio WE, Crow RS, et al. Association of ventricular premature complexes with electrocardiographic-estimated left ventricular mass in a population of African-American and white men and women (The Atherosclerosis Risk in Communities). *Am J Cardiol* 2001; 87: 49-53.
34. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, et al. Impact of left ventricular hypertrophy of ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1277-82.
35. Kowey PR, Frieckling TD, Sewter J, et al. Electrophysiological effects of left ventricular hypertrophy. Effect of calcium and potassium channel blockade. *Circulation* 1991; 83: 2067-75.
36. Vester EG, Kuhls S, Ochiulet-Vester J, et al. Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13(Suppl D): 70-81.
37. Marcus GM. Evaluation and management of premature ventricular complexes. *Circulation* 2020; 141(17): 1404-18.
38. Novo S, Abrignani MG, Novo G, et al. Effects of drug therapy on cardiac arrhythmias and ischemia in hypertensives with LVH. *Am J Hypertens* 2001; 14: 637-43.
39. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016; 375(13): 1221-30.

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D στον καρδιακό και νεφρικό κίνδυνο

**Α.Ε. Παντελή¹
Π. Παπαποστόλου²
Π. Θεοφίλης²
Α. Βορδώνη²**

**Μ. Κουκουλάκη²
Γ. Βλαχοπάνος²
Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης²**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ενδιαφέρον για τον ρόλο της βιταμίνης D στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος αυξάνεται συνεχώς. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D συσχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νόσο, υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, εμφράγματος μυοκαρδίου και αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας. Τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D έχουν συσχετισθεί με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική αρτηριακή νόσο και με την εμφάνιση υπέρτασης. Η αναπλήρωση της βιταμίνης D μειώνει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και της αλβουμινουρίας. Στο ερώτημα για το κατά πόσο η χορήγηση της βιταμίνης D μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο δεν έχει δοθεί ικανοποιητική απάντηση. Ωστόσο, σε ασθενείς με νεφρική νόσο η αναπλήρωση της 1,25(OH)D₃ συσχετίζεται με τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και της λευκωματουρίας. Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει τα δεδομένα από πρόσφατες μελέτες που ασχολούνται με την επίδραση των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών και νεφρικών παθήσεων καθώς και τις επιδράσεις που έχει η αναπλήρωση της βιταμίνης D στο καρδιαγγειακό και νεφρικό σύστημα.

Λέξεις-κλειδιά: Ανεπάρκεια βιταμίνης D, καρδιαγγειακός κίνδυνος, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική λειτουργία, αλβουμινουρία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι πολύ συχνό εύρημα σε όλο τον κόσμο. Συνήθως είναι μια σιωπηλή «ασθένεια» στο 30% έως 50% του γενικού πληθυσμού¹. Στην πραγματικότητα πρόκειται για μια πανδημία που εγείρει ανησυχία². Έχει υπολογιστεί ότι ένα δισεκατομμύριο άτομα εμφανίζουν ανεπάρκεια βιταμίνης D παγκοσμίως³.

Ο ορισμός της ανεπάρκειας ή της έλλειψης της βιταμίνης D βάσει των τιμών 25(OH)D στο πλάσμα εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο αμφισβήτησης. Ανεπαρκή θεωρούνται επίπεδα 25(OH)D μικρότερα από 30ng/mL. Ενώ επίπεδα 25(OH)D

≤ 15 ή 20 ng/mL συνιστούν έλλειψη αυτής και ορίστηκαν με βάση τις τιμές κάτω από τις οποίες αυξάνεται ο κίνδυνος μεταβολικής νόσου των οστών⁴. Ωστόσο, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η αύξηση της πρωτεΐνης που δεσμεύει τη βιταμίνη D, οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα αυτής στο πλάσμα αλλά όχι σε χαμηλά επίπεδα της ενεργού βιταμίνης D κατά τη διάρκεια φλεγμονής⁵.

Πηγές της βιταμίνης D είναι η έκθεση του δέρματος στο φως του ήλιου και τα διατροφικά συμπληρώματα βιταμίνης D. Η χοληκαλσιφερόλη (D₃) συντίθεται από την 7-δεϋδροχοληστερόλη στο δέρμα μετά από την έκθεση στον ήλιο. Η διατροφή και τα

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Α' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων ²Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης, Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»
• E-mail: rigaska@gmail.com

συμπληρώματα αποτελούν πηγές της χοληκαλσιφερόλης (D3) και της εργοκαλσιφερόλης (D2). Η D2 όσο και η D3 υφίστανται διπλή υδροξυλίωση στο ήπαρ και στους νεφρούς. Η καλσιτριόλη ή 1,25-διυδροξυβιταμίνη D είναι η δραστική μορφή. Μπορεί επίσης να παραχθεί ένας ανενεργός μεταβολίτης, η 24, 25-διυδροξυβιταμίνη⁶.

Η παραγωγή βιταμίνης D μπορεί να επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Τα επίπεδα στην κυκλοφορία της 1,25(OH)₂D₃ ρυθμίζονται από τα επίπεδα στον ορό του ιονισμένου Ca⁺ και φωσφόρου. Τα υψηλά επίπεδα Ca⁺ στον ορό καταστέλλουν την παραθορμόνη (PTH) και τη νεφρική 1α-υδροξυλάση, ενώ τα χαμηλά επίπεδα Ca⁺ διεγείρουν τη σύνθεση της PTH και τη δραστηριότητα της 1α-υδροξυλάσης. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα φωσφόρου διεγείρουν την έκκριση του παράγοντα Fibroblast growth factor (FGF)-23, μιας φωσφοροδιουρητικής ορμόνης που εκκρίνεται από τα οστεοκύτταρα. Ο FGF-23 καταστέλλει τη νεφρική 1α-υδροξυλάση και προάγει τη φωσφατουρία⁷.

Η παρούσα ανασκόπηση εξετάζει τα δεδομένα από πρόσφατες μελέτες που ασχολούνται με την επίδραση των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών και νεφρικών παθήσεων καθώς και τις επιδράσεις της αναπλήρωσης της βιταμίνης D στο καρδιαγγειακό και νεφρικό σύστημα.

Βιταμίνη D και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Υπάρχουν πειστικές ενδείξεις από πρόσφατες μελέτες που συσχετίζουν την ανεπάρκεια της βιταμίνης D με την καρδιαγγειακή νόσο, τον υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), το έμφραγμα του μυοκαρδίου και γενικότερα την αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα⁸⁻¹⁴.

Σε μελέτη που συμμετείχαν 1.739 άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και με μέση παρακολούθηση 5,4 έτη φάνηκε πως όσοι ασθενείς είχαν επίπεδα 25(OH) D <15 ng/mL εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα (HR 1,62, 95% CI 1,11 έως 2,36, p=0,01) σε σύγκριση με εκείνους που είχαν επίπεδα 25(OH) D ≥ 15 ng/mL. Αυτή η επίδραση ήταν πιο εμφανής στους υπερτασικούς ασθενείς (HR 2,13, 95% CI 1,30 έως 3,48)¹⁰.

Σε προοπτική μελέτη που περιελάμβανε 18.225 άτομα χωρίς ιστορικό νόσου, ηλικίας 40 έως 75 ετών που παρακολούθηθηκαν για 10 έτη, τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου ακόμη και μετά τη ρύθμιση των παραγόντων που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο¹¹.

Στη μελέτη ESTHER (δεδομένα παρακολούθησης) συμπεριλήφθηκαν συνολικά 9.949 άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 50 έως 74 ετών. Η 25(OH)D μετρήθηκε κατά την έναρξη και στα 5 έτη παρακολούθησης. Τα χαμηλά επίπεδα της συσχετίστηκαν με μέτρια αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Η συσχέτιση ήταν πολύ ισχυρότερη για τα θανατηφόρα σε σύγκριση με τα μη θανατηφόρα συμβάματα¹³.

Σε μελέτη που περιελάμβανε 1.484 ασθενείς, υποβιταμίνωση D παρατηρήθηκε στο 70,4%. Η ανεπάρκεια της συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερο επιπολασμό ΣΝ (OR 95% CI 1,32, 1,1 έως 1,6, p=0,004) και σοβαρής μορφής ΣΝ (OR 95% CI 1,18, 1 έως 1,39), p=0,05¹². Η υποβιταμίνωση παρατηρήθηκε στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία και συσχετίστηκε σημαντικά με ΣΝ σε τιμές <10 ng/mL¹².

Σε μελέτη που αποσκοπούσε στον καθορισμό του ανώτατου ορίου καλσιτριόλης στον ορό πάνω από το οποίο υπήρχε αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίου συνδρόμου ή/και θνητότητας, η βιταμίνη D στο εύρος των 20-36 ng/mL συσχετίστηκε με τον χαμηλότερο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας. Ο κίνδυνος κάτω και πάνω από αυτό το εύρος ήταν σημαντικά αυξημένος¹⁴.

Σε πρόσφατη μελέτη αξιολογήθηκε ο αντίκτυπος των επιπέδων της βιταμίνης D μεταξύ των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο που υποβάλλονταν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση⁸. Η παρακολούθηση ήταν 996,5 [377-1.552] ημέρες. Τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D συσχετίστηκαν με υπερδιπλάσιο αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων⁸.

Μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών έδειξε ότι όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα της 25(OH)D₃ τόσο χαμηλότερη είναι και η επιβίωση. Δεδομένα από αυτήν τη μετα-ανάλυση έδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της 25(OH)D₃ και των σχετικών κινδύνων για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου⁹. Στους ηλικιωμένους ασθενείς βρέθηκε ότι η χορήγηση βιταμίνης D με ασβέστιο μειώνει τη θνητότητα⁹.

Η υποβιταμίνωση D συσχετίστηκε επίσης με δυσλιπιδαιμία, περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ), γνωστική δυσλειτουργία, καρδιακή αναδιαμόρφωση αγγείων, χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) και με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΚΑ¹⁴⁻¹⁹.

Τα αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι οι ελαττωμένες τιμές της βιταμίνης D συσχετί-

στηκαν με δυσλιπιδαιμία και ότι η ομαλοποίηση των επιπέδων της μπορεί να βελτιώσει το προφίλ των λιπιδίων στο πλάσμα και ως εκ τούτου τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου⁹. Επιπρόσθετα, σε 246 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και διάμεση παρακολούθηση 75,5 ημερών, η χορήγηση στατίνης, εκτός από τη μείωση των λιπιδίων, συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D και μείωση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων. Έτσι, η βιταμίνη D φαίνεται να μεσολαβεί με αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές και προστατευτικές δράσεις στα αγγεία των ασθενών και ίσως μπορεί να δώσει μια εξήγηση για τα «πλειοτροπικά» οφέλη των στατινών στην καρδιαγγειακή νόσο¹⁷.

Σε μετα-ανάλυση που περιελάμβανε έξι μελέτες και 6.418 άτομα φάνηκε ότι τα επίπεδα της 25(OH)D ήταν σημαντικά χαμηλότερα μεταξύ των ασθενών με περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ) με κρίσιμη ισχαιμία σε σύγκριση με τους μάρτυρες που δεν είχαν ΠΑΝ (SMD = -1,29, 95% CI: -1,66, -0,91, $p < 0,001$ και SMD = -0,01, 95% CI: -0,15, 0,13, $p = 0,88$, αντίστοιχα). Αυτό υποδηλώνει ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη σημαντικής ΠΑΝ¹⁸. Επιπλέον, τα επίπεδα της βιταμίνης D φαίνεται να τροποποιούν τη σχέση της καρδιαγγειακής υγείας και της γνωστικής λειτουργίας στους άνδρες¹⁶.

Σε προοπτική μελέτη παρατήρησης με 601 συμμετέχοντες, ο συνδυασμός χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και K^+ συσχετίστηκε με ανεπιθύμητη καρδιακή αναδιαμόρφωση και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλα τα αίτια¹⁵.

Η συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D διερευνήθηκε σε 80 βρέφη με συμφορητική ΚΑ. Η αναπλήρωση της βιταμίνης D βελτίωσε το στάδιο της ΚΑ, αύξησε το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και τον δείκτη απόδοσης του μυοκαρδίου με συνοδό σημαντική αύξηση της ιντερλευκίνης (IL)-10 ενώ μειώθηκαν η PTH, η IL-6 και ο TNF-άλφα¹⁹.

Στην πολυκεντρική μελέτη GISSI-HF (Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiana-Heart failure) περιελήφθησαν 1.237 ασθενείς με ΚΑ και για 3,9 χρόνια παρακολούθηθηκε ο λόγος 1,25(OH)D/PTH πλάσματος (1-84). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, ο συγκεκριμένος λόγος ήταν δείκτης κινδύνου επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και ήπια νεφρική δυσλειτουργία όπως επίσης δείκτης θνησιμότητας και εισαγωγής στο νοσοκομείο για καρδιαγγειακούς λόγους²⁰.

Οι προαναφερθείσες μελέτες υποστηρίζουν ξεκάθαρα ότι τα πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης $D < 10-15$ ng/mL συσχετίζονται με καρδιαγγειακή νόσο και με χαμηλότερη επιβίωση.

Είναι ωστόσο αξιοσημείωτο ότι οι πρόσφατες μελέτες παρέμβασης απέτυχαν να αποδείξουν την αιτιολογική σχέση ανάμεσα στη χορήγηση της βιταμίνης D και τις ευεργετικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή υγεία²¹. Πράγματι παρατηρήθηκαν μεγάλες αποκλίσεις ανάμεσα στα αποτελέσματα πειραματικών μελετών και σε δοκιμές κλινικής παρέμβασης²¹. Επιπρόσθετα στην πρόσφατη μελέτη VITAL (βιταμίνη D και ωμέγα-3 λιπαρά) για την πρόληψη του καρκίνου και των καρδιαγγειακών παθήσεων, η χορήγηση βιταμίνης D δεν συσχετίστηκε με μείωση των καρδιαγγειακών παθήσεων ή του καρκίνου²². Τα επίπεδα της βιταμίνης D παραμένουν ένα δίλημμα στα παιδιά και τους εφήβους. Σε μια μελέτη στην παιδική ηλικία με 2.680 παιδιά και εφήβους ηλικίας 7-18 ετών τα επίπεδα της βιταμίνης D συσχετίστηκαν αντίστροφα με τη γενική παχυσαρκία (OR 1,95, 95% CI: 1,08-3,49), αλλά όχι με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου²³. Με βάση αυτά τα δεδομένα, το σκεπτικό της χορήγησης βιταμίνης D οδηγεί σε απογοητευτικά αποτελέσματα.

Βιταμίνη D και υπέρταση

Η συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και της υπέρτασης είναι επίσης θέμα αντιπαράθεσης²⁴⁻²⁶. Παρατηρήθηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και της συχνότητας υπέρτασης. Σε μελέτη με 1.586 ασθενείς και υπέρταση που παρακολούθηθηκαν για 8,5 χρόνια αξιολογήθηκε η προγνωστική τιμή της βιταμίνης D για την εμφάνιση ΣΝ. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης οι ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D παρουσίασαν τον μεγαλύτερο αριθμό επεισοδίων ΣΝ. Είναι ενδιαφέρον ότι η προσθήκη βιταμίνης D κατέταξε τους υπέρτασους ασθενείς σε διαφορετικές ομάδες κινδύνου για ΣΝ και βελτίωσε την πρόγνωσή τους²⁴.

Η συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και του κινδύνου εμφάνισης υπέρτασης αξιολογήθηκε επίσης σε 3 μεγάλες προοπτικές μελέτες: τη Nurses Health Study I (NHS I; $n=77,436$), τη NHS II ($n=93,803$) και τη Health Professionals' μελέτη παρακολούθησης ($n=38,074$). Η παρακολούθηση για κάθε μελέτη ήταν ≥ 8 έτη. Σε όλες αυτές τις μελέτες η μεγαλύτερη πρόσληψη βιταμίνης D δεν συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης²⁵. Είναι ωστόσο

αξιοσημείωτο ότι μετά την προσεκτικότερη ανάλυση αυτών των μελετών, προτάθηκε ότι η χορήγηση της βιταμίνης D ασκεί αντιυπερτασική δράση σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ανεπάρκεια βιταμίνης D²⁶. Ο μη καλός σχεδιασμός των μελετών ήταν ο κυριότερος λόγος που οι μελέτες δεν έδειξαν την αντιυπερτασική δράση της βιταμίνης D²⁶. Θα πρέπει επίσης να λάβουμε υπόψη ότι το βραχυπρόθεσμο συμπλήρωμα βιταμίνης D δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε άτομα με φυσιολογική πίεση²⁶. Προτάθηκε ότι η υπέρταση εμφανίζεται όταν η ισορροπία μεταξύ της αγγειοσύσπασης και αγγειοδιαστολής μετατοπίζεται υπέρ της αγγειοσύσπασης και ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D προκαλεί μετατόπιση προς την πλευρά της αγγειοσύσπασης²⁶.

Μηχανισμοί συσχέτισης της βιταμίνης D και της καρδιαγγειακής νόσου

Ο σημαντικός ρόλος της βιταμίνης D στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος γίνεται όλο και περισσότερο αποδεκτός. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D συσχετίζεται με παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης¹⁷.

Επιπρόσθετα αποδεικνύεται ότι το καρδιαγγειακό σύστημα είναι πολύ ευαίσθητο στην ανεπάρκεια της βιταμίνης D. Αναμφισβήτητα, η ανεπάρκεια βιταμίνης D αντιπροσωπεύει ένα μοντέλο με μεταβολικές αλλαγές, ακολουθούμενες από φλεγμονή και υπερτροφία του μυοκαρδίου, αλλοιώσεις στις αριστερές κοιλότητες και συστολική δυσλειτουργία²⁷.

Στους μηχανισμούς με τους οποίους η βιταμίνη D μπορεί να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, περιλαμβάνονται η ρύθμιση του αγγειακού τόνου, η ομοιοστασία του δραστηκού όγκου αίματος²⁸, η λειτουργία του ενδοθηλίου και η αναδιαμόρφωση των αγγείων¹⁷. Επιπρόσθετα, η υποβιταμίνωση D προάγει την αθηροσκλήρωση και την αθηροθρόμβωση και συσχετίζεται με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο όπως η ασβεστοποίηση των αγγείων και η αυξημένη αρτηριακή σκληρία¹⁷⁻²⁹.

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων της βιταμίνης D συσχετίζεται με την αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μπορεί να ρυθμιστεί από μια μιτοχονδριακή μη γονιδιωματική δραστηριότητα του υποδοχέα της βιταμίνης D³⁰.

Η βιταμίνη D εμπλέκεται και στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων, στους

μηχανισμούς που καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό, στην ανοσία και στη ρύθμιση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)³¹. Πράγματι, πειραματικά μοντέλα σε υπερτασικούς αρουραίους έδειξαν σαφώς ότι η χορήγηση των αναλόγων της βιταμίνης D εμφανίζει αντιυπερτροφική δράση και καταστέλλει τη ρενίνη στους νεφρούς και την καρδιά. Συνδυασμός αυτών των αναλόγων της βιταμίνης D με έναν αναστολέα RAAS εξασθενεί την υπερτροφία των κυττάρων του μυοκαρδίου και καταστέλλει τα νατριουρητικά πεπτίδια των κόλπων και του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα³².

Επιπλέον, σε πειραματικά μοντέλα έχει βρεθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D συσχετίζονται με αυξημένη απελευθέρωση κυτταροκινών, οξειδωτικό στρες, απόπτωση και ίνωση, καθώς και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και μειωμένο κλάσμα εξώθησης²⁷.

Επίδραση της Βιταμίνης D στους νεφρούς

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εξέλιξη της νεφρικής νόσου και τη σπειραματοσκλήρυνση^{33,34}. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η IgA νεφροπάθεια που εμφανίζει εξαιρετικά υψηλό ποσοστό ανεπάρκειας βιταμίνης D και που συσχετίζεται με δυσμενέστερη κλινική έκβαση και ιστολογικά ευρήματα από τους νεφρούς. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση οξείας νεφρικής βλάβης ενώ οι υποδοχείς της βιταμίνης D θα μπορούσαν να είναι ένας πολλά υποσχόμενος θεραπευτικός στόχος για την αποφυγή της³⁵.

Στην κληρονομική νόσο των πολυκυστικών νεφρών, πρόσφατα ευρήματα έδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D και η ελαττωμένη έκφραση των υποδοχέων της 25(OH)D συσχετίζονται με μεγαλύτερο όγκο των νεφρών³⁶. Επιπλέον, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία διερευνήθηκε ο ρόλος της υποβιταμίνωσης D στην ογκογένεση και βρέθηκε μια αρνητική ρύθμιση στις πρωτεΐνες που σηματοδοτούν την έκφραση της βιταμίνης D σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και καρκίνο των νεφρών. Τα ευρήματα πιθανά οφείλονται στην έλλειψη αντικαρκινικής δράσης της βιταμίνης D στην ανάπτυξη καρκίνου των νεφρικών κυττάρων σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου³⁷.

Αντίθετα, η δράση της βιταμίνης D στη διατήρηση ενός υγιούς νεφρού αποκτά αυξημένο ενδιαφέρον. Η χορήγηση βιταμίνης D και των αναλόγων της μειώνουν τους δείκτες επιδείνωσης της σπειρα-

ματικής βλάβης³⁸ όπως τη λευκωματουρία και τη σπειραματοσκλήρυνση³⁹. Πράγματι, η αναπλήρωση με 1,25-βιταμίνη D₃ ή 1,25-βιταμίνη D₂ εμπόδισε την αποδόμηση των ποδοκυττάρων ή ανέστρεψε τη βλάβη στο σπείραμα και το σωληναριοδιάμεσο ιστό σε πειραματόζωα με έλλειψη 1,25 βιταμίνης D₃³⁴. Η βιταμίνη D έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την πρωτεϊνουρία και στη νεφρίτιδα Heymann, ένα πειραματικό μοντέλο που αναπαράγει τη μεμβρανώδη νεφροπάθεια στον άνθρωπο⁴⁰.

Σε ασθενείς με εγκατεστημένη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στον ορό, η χορήγηση δραστηκής βιταμίνης D χαμηλής δόσης θα μπορούσε να μειώσει την πρωτεϊνουρία⁴¹. Ακόμη, σε στάδια 3 και 4 XNN η χορήγηση βιταμίνης D κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών για 16 εβδομάδες, βελτίωσε τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και μείωσε στην κυκλοφορία τους βιοδείκτες E-σελεκτίνη, ICAM-1 και VCAM-1⁴². Επιπρόσθετα, σε τρεις διπλές τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης ενός αναλόγου της βιταμίνης D, της παρικαλσιτόλης. Συμπεριελήφθησαν 220 ασθενείς με στάδια 3 και 4 XNN και με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, που παρακολούθηθηκαν για 24 εβδομάδες. Η χορήγηση παρικαλσιτόλης συσχετίστηκε με τη μείωση της πρωτεϊνουρίας ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του RAAS³⁹.

Τέλος, σε ασθενείς με XNN μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα χορήγησης της βιταμίνης D στην αγγειακή λειτουργία και απέδειξε ότι η βιταμίνη D μείωσε σημαντικά την ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο⁴³.

Ωστόσο, όλες οι μελέτες δεν συμφωνούν μεταξύ τους. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει όφελος από την αναπλήρωση της βιταμίνης D στην αγγειακή λειτουργία και τη φλεγμονή σε ασθενείς με XNN^{42,44}.

Μηχανισμοί συσχέτισης της βιταμίνης D και της νεφρικής λειτουργίας

Τα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων είναι η θέση της σύνθεσης καλσιτριόλης και μπορεί να συνεισφέρουν στη διατήρηση της ακεραιότητας της νεφρικής μικροκυκλοφορίας^{45,46}. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί σε επιδείνωση της λειτουργίας των νεφρών μέσω μιας ποικιλίας μηχανισμών. Χαμηλά επίπεδα

βιταμίνης D εξασθενούν τη σπειραματική λειτουργία³⁹ και αυξάνουν τη σωληναριοδιάμεση βλάβη⁴⁷.

Πειραματικά δεδομένα και κλινικές δοκιμές υποστηρίζουν ότι η ενεργός βιταμίνη D προκαλεί μείωση της πρωτεϊνουρίας κυρίως μέσω της καταστολής του συστήματος RAAS και του μετριασμού της φλεγμονώδους σπειραματοσκλήρυνσης και της σωληναριοδιάμεσης ίνωσης και οδηγεί στη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας⁴⁸. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα της βιταμίνης D μπορεί να τροποποιήσουν την επίδραση της θεραπείας με αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II στη νεφρική λειτουργία σε Αφροαμερικανούς. Συγκεκριμένα, οι αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II μπορεί να βελτιώσουν τη νεφρική λειτουργία μεταξύ ασθενών με ικανοποιητικά επίπεδα βιταμίνης D⁴⁹. Αυτή η προστατευτική επίδραση της βιταμίνης D στην ανάπτυξη πρωτεϊνουρίας σε πειραματικά μοντέλα που εκτίθενται σε αδριαμυκίνη προκαλείται από την αναστολή της δραστηριότητας του υποκινητή της ηπαράνασης στα ποδοκύτταρα⁵⁰.

Η χορήγηση βιταμίνης D βελτιώνει τη βλάβη από επαναιμάτωση μετά από ισχαιμία στους νεφρούς μέσω της μείωσης της φλεγμονής και της μείωσης του σχηματισμού μυοϊνοβλαστών⁵¹. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα της βιταμίνης D προστατεύει επίσης από την οξεία νεφρική βλάβη που προκαλείται από λιποπολυσακχαρίτες αναστέλλοντας την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων⁵².

Τέλος, έχει βρεθεί ότι η ενδογενής βιταμίνη D που αναδύεται με καταλυτικό σίδηρο θεωρείται ως σημαντικός στόχος για τη βελτίωση των νεφρικών κυτταρικών βλαβών, πιθανώς με την έγκαιρη χορήγηση βιταμίνης D⁵³.

Σε ασθενείς με XNN, η χορήγηση της βιταμίνης D μπορεί να είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική για την αποφυγή του σχηματισμού λιπώδους ιστού και της απώλειας μυϊκής μάζας⁵⁴.

Επίπεδα βιταμίνης D σε ασθενείς με XNN και καρδιαγγειακή νόσο

Η νεφρική δυσλειτουργία αντιπροσωπεύει έναν δυνητικά σημαντικό σύνδεσμο μεταξύ των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και των κινδύνων για συμβάματα καρδιαγγειακής νόσου. Η μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης οδηγεί σε μειωμένη απέκκριση φωσφορικών και μειωμένη νεφρική παραγωγή 1,25 (OH)D₃. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο. Τελικά, το χαμηλό ασβέστιο στον ορό διεγείρει την πα-

Πίνακας 1. Η βιταμίνη D και η επίδρασή της σε πρόσφατες μελέτες καρδιαγγειακής νόσου

Μελέτη	Σκοπός της μελέτης	Τύπος της μελέτης και συμμετέχοντες	Παρακολούθηση	Αποτελέσματα
H μελέτη Dal et al. ¹⁵	Συσχέτιση της βιταμίνης D και K με την καρδιαγγειακή υγεία και την θνησιμότητα των ασθενών	Προοπτική μελέτη παρακολούθησης Hoorn 601 συμμετέχοντες		Τα μειωμένα επίπεδα D και συσχετίστηκαν με αυξημένη LVMI (5,9 g/m 2.7, 95% CI: 1,8, 10,0 g/m 2,7) Θνητότητα από όλες τις αιτίες HR 1,64 (95% CI: 1,12-2,39)
Jeon et al. ¹⁶	Συσχέτιση της CVH και της γνωστικής λειτουργίας σύμφωνα με τα επίπεδα της βιταμίνης D	Συγχρονική μελέτη 840 άνδρες 1.811 γυναίκες μέσης ηλικίας		Η βιταμίνη D είναι ένας τροποποιητής αποτελέσματος μεταξύ CVH και γνωστικής λειτουργίας
Tang et al. ²³	Η βιταμίνη D και η συσχέτιση της με παράγοντες CV κινδύνου	Συγχρονική μελέτη 2.680 παιδιά ηλικίας 7-18 ετών		Η βιταμίνη D συσχετίζεται με την παχυσαρκία, αλλά όχι με άλλους παράγοντες CV κινδύνου
Μελέτη VITAL ²²	Καρκίνος οποιουδήποτε τύπου και CV συμβάντα (σύνθετο MI, εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατος από CV αιτίες)	Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη δύο προς δύο 25.871 ασθενείς άνδρες ≥50 χρ. γυναίκες ≥55 χρ.		Η βιταμίνη D δεν αποτρέπει τον καρκίνο ή τη CV νόσο
Scragg et al. ⁶⁶	Η χορήγηση βιταμίνης D σε υψηλές δόσεις αποτρέπει την CV προσβολή και τον θάνατο	Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο διπλή τυφλή μελέτη 5.110 ασθενών 50 με 84 έτη.	Παρακολούθηση 30 μήνες	Χορήγηση βιταμίνης D υψηλής δόσης δεν αποτρέπει την CV νόσο HR 1,02 (95% CI: 0,87-1,20)
Verdoia et al. ⁸	Συνολική θνησιμότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε PCI	705 ασθενείς	Μέση διάρκεια παρακολούθησης 996,5 [377-1.552] ημέρες	Η ανεπάρκεια βιταμίνης D που συσχετίζεται με τη συνολική θνησιμότητα HR 3,6 (95% CI: 1,43-8,9), p=0,006) MACE HR 1,32 (95% CI: 1,07-1,63), p=0,01) Σύνθετο θανάτου & MI HR 1,3 (95% CI: 1,03-1,65, p=0,03)

LVMI: δείκτης υπερτροφίας αριστερής κοιλίας, CVH: καρδιαγγειακή υγεία, CV: καρδιαγγειακή, MI: έμφραγμα μυοκαρδίου, LVH: υπερτροφία αριστερής κοιλίας, PCI: διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση, MACE: σημαντικά ανεπιθύμητο καρδιακό συμβάν

ραγωγή PTH, η οποία μειώνει περαιτέρω τη νεφρική παραγωγή 1,25 (OH)D⁵⁵. Έτσι, η βιταμίνη D μειώνεται κατά τη διάρκεια της μείωσης της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, παράλληλα με τη μείωση της νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων της βιταμίνης D, ο FGF-23, η ορμόνη που ρυθμίζει τα φωσφορικά, αυξάνει και είναι προγνωστικός παράγο-

ντας για ταχύτερη εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ⁵⁶. Τα επίπεδα της βιταμίνης D μειώνονται δραματικά από την επίδραση του FGF-23. Παράλληλα και ο Klotho, ένας συν-υποδοχέας του FGF-23 που σταδιακά μειώνεται στη ΧΝΝ, συμβάλλει στην αντίσταση των νεφρών στη δράση του FGF-23 και στην περίσσεια των επιπέδων του στο πλάσμα⁵⁷.

Τα επίπεδα του FGF-23 στο πλάσμα τροποποιούν επίσης τη σχέση μεταξύ επιπέδων της βιταμίνης D και της καρδιακής αναδιαμόρφωσης⁵⁸. Σε ασθενείς με ΧΝΝ τα αυξημένα επίπεδα FGF-23 στο πλάσμα συσχετίζονται με δυσλειτουργία του ενδοθελίου, καρδιακή υπερτροφία⁵⁹ και συμβάλλουν αναμφίβολα στην υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και την ανάπτυξη ΚΑ⁶⁰, εμφράγμα του μυοκαρδίου, κολπικής μαρμαρυγής, χαμηλής καρδιακής συστολικής λειτουργίας ενώ αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνησιμότητας⁶¹.

Η ΧΝΝ θεωρείται τελικά παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Η αύξηση του FGF-23 και η μείωση της πρωτεΐνης Klotho φαίνεται να διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην εξέλιξη του καρδιονεφρικού συνδρόμου. Προτείνεται ότι η σωματική αδράνεια λόγω της γήρανσης και η νεφρική ανεπάρκεια προκαλούν υπερφωσφαταιμία, αυξημένα επίπεδα FGF-23, χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D με τελικό αποτέλεσμα τη μειωμένη συστατικότητα του μυοκαρδίου και την ΚΑ. Η απώλεια της Klotho ασκεί δυσμενή επίδραση στη λειτουργία του ενδοθελίου, αυξάνει την αγγειακή αθηροποίηση και την εξέλιξη της ΧΝΝ. Η μείωση της κυκλοφορούσας πρωτεΐνης Klotho ταυτόχρονα με την αύξηση του FGF 23 προκαλεί πρόωρη γήρανση. Η μείωσή της επιταχύνει την εξέλιξη της καρδιακής αναδιαμόρφωσης⁵⁷ και επίσης σχετίζεται με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και τη συστολική δυσλειτουργία⁶². Έτσι, υπό το φως αυτών των επιδράσεων αυτές οι διεργασίες χαρακτηρίζουν τη συσχέτιση των επιπέδων της 1,25(OH)2D₃ και των επιπέδων της FGF-23 με την ΚΑ. Δεν είναι καθόλου περίεργο λοιπόν ότι η χορήγηση των αναλόγων της βιταμίνης D μειώνει τον κίνδυνο της ΚΑ⁶³.

Οι προαναφερθέντες μηχανισμοί ενισχύουν το σκεπτικό ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D σχετίζεται με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Η συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και κινδύνου καρδιακής νόσου έχει αποδειχθεί στις μελέτες παρατήρησης¹⁵. Επιπρόσθετα, οι φαρμακολογικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στην ανεπάρκεια της βιταμίνης D ή στον καταρράκτη των δράσεών της, είναι σε θέση να περιορίσουν την έναρξη και τη σοβαρότητα των κύριων αγγειακών εγκεφαλικών παθήσεων⁶⁴. Δυστυχώς όμως οι μελέτες παρέμβασης δεν απέδειξαν τη σχέση μεταξύ αναπλήρωσης των επιπέδων της βιταμίνης D και των ευεργετικών επιδράσεων στο καρδιαγγειακό σύστημα²¹. Μια πιθανή εξήγηση είναι οι ανυπέρβλητες δυσκολίες στον

σχεδιασμό τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με τη χορήγηση βιταμίνης D για τη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων καθώς και η σωστή ανάλυση των αποτελεσμάτων τους⁶⁵. Δεν υπάρχει ωστόσο καμία αμφιβολία ότι η χορήγηση αναλόγων της βιταμίνης D είναι αποτελεσματική στην επιβράδυνση της εξέλιξη της νεφρικής νόσου και της αλβουμινουρίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι περισσότερες μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη 25(OH)D έχει προστατευτικά αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό σύστημα. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η επαρκής χορήγηση της βιταμίνης D για την επίτευξη των βέλτιστων επιπέδων βιταμίνης D είναι σημαντική για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και την επιβράδυνση των νεφρικών παθήσεων. Απαιτούνται καλά σχεδιασμένες, στατιστικά ισχυρές, μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές για να αποδειχτεί αυτή η συσχέτιση.

SUMMARY

A.E. Panteli, P. Papapostolou, P. Theophilis, E. Vordoni, M. Koukoulaki, G. Vlachopoulos, R.G. Kalaitzidis

Vitamin D deficiency in cardiac and renal risk
Arterial Hypertension 2021; 31: 141-149.

Interest in the role of vitamin D in the functioning of the cardiovascular system is constantly increasing. Vitamin D deficiency is associated with increased cardiovascular disease, higher risk of coronary heart disease, myocardial infarction and increased risk of morbidity and mortality. Low levels of vitamin D have been linked to hypertension, dyslipidemia, chronic congestive heart failure, peripheral arterial disease and the occurrence of hypertension. Vitamin D supplementation lowers blood pressure levels in hypertensive patients. Low levels of vitamin D are an independent risk factor for impaired renal function and albuminuria. The question of whether vitamin D reduces the risk of cardiovascular disease has not been answered satisfactorily. However, in patients with kidney disease, replacement of 1,25(OH)D₃ is associated with improved renal function and albuminuria. This review examines data from recent studies dealing with the effect of low vitamin D levels on the progression of cardiovascular and renal disease as well as the effects of vitamin D replacement on the cardiovascular and renal systems.

Key-words: Vitamin D deficiency, cardiovascular risk, heart failure, renal function, albuminuria

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949-56.
- Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 1033-44.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 50-60.
- Reijven PLM, Soeters PB. Vitamin D: A magic bullet or a myth? *Clin Nutr* 2020; 39: 2663-74.
- Wimalawansa SJ. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 29-43.
- Razzaque MS. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. *Kidney Int* 2011; 79: 708-14.
- Verdoia M, Nardin M, Rolla R, et al. Prognostic impact of Vitamin D deficiency in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur J Intern Med* 2020.
- Rejnmark L, Avenell A, Masud T, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2670-81.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxy-vitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174-80.
- Verdoia M, Schaffer A, Sartori C, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 634-42.
- Perna L, Schottker B, Holleczer B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events: a prospective study with repeated measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4908-15.
- Dror Y, Giveon SM, Hoshen M, Feldhamer I, Balicer RD, Feldman BS. Vitamin D levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a non-linear association. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2160-67.
- Dal CE, Beulens JWI, Elders P, et al. The Association of Vitamin D and Vitamin K Status with Subclinical Measures of Cardiovascular Health and All-Cause Mortality in Older Adults: The Hoorn Study. *J Nutr* 2020.
- Jeon YJ, Jung SJ, Kim HC. Does serum vitamin D level affect the association between cardiovascular health and cognition? Results of the Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center CMERC study. *Eur J Neurol* 2020.
- Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, et al. Impact of high-dose statins on vitamin D levels and platelet function in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2017; 150: 90-5.
- Nsengiyumva V, Fernando ME, Moxon JV, et al. The association of circulating 25-hydroxyvitamin D concentration with peripheral arterial disease: A meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis* 2015; 243: 645-51.
- Shedeed SA. Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 713-9.
- Masson S, Barlera S, Colotta F, et al. A low plasma 1,25OH₂ vitamin D/PTH 1-84 ratio predicts worsening of renal function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2016; 224: 220-5.
- Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci* 2020; 21.
- Tice JA, Halalau A, Burke H. Vitamin D Does Not Prevent Cancer or Cardiovascular Disease: The VITAL Trial : Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Basuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE 2019. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 380 (1): 33-44. *J Gen Intern Med* 2020.
- Tang Z, Huang S, Ma R, Zheng H, Zhu Y. Low vitamin D status is associated with obesity but no other cardiovascular risk factors in Chinese children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30: 1573-81.
- Nargesi AA, Heidari B, Esteghamati S et al. Contribution of vitamin D deficiency to the risk of coronary heart disease in subjects with essential hypertension. *Atherosclerosis* 2016; 244: 165-71.
- Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Stampfer MJ, Curhan GC. Vitamin D intake and risk of incident hypertension: results from three large prospective cohort studies. *Hypertension* 2005; 46: 676-82.
- Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2015; 9: 885-901.
- Assalin HB, Rafacho BP, dos Santos PP, et al. Impact of the length of vitamin D deficiency on cardiac remodeling. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 809-16.
- Danik JS, Manson JE. Vitamin d and cardiovascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2012; 14: 414-24.
- Wimalawansa SJ. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 29-43.
- Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, et al. Vitamin D levels and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor. *Platelets* 2016; 27: 576-82.
- Hii CS, Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients* 2016; 8: 135.
- Kong J, Kim GH, Wei M, et al. Therapeutic effects of vitamin D analogs on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am J Pathol* 2010; 177: 622-31.
- Li XH, Huang XP, Pan L, et al. Vitamin D deficiency may predict a poorer outcome of IgA nephropathy. *BMC Nephrol* 2016; 17: 64.
- Sonneveld R, Hoenderop JG, Stavenuiter AW, et al. 1,25-Vitamin D₃ Deficiency Induces Albuminuria. *Am J Pathol* 2016; 186: 794-804.
- Jiang S, Huang L, Zhang W, Zhang H. Vitamin D/VDR in acute kidney injury: a potential therapeutic target. *Curr Med Chem* 2020.

36. Vendramini LC, Dalboni MA, de Carvalho JTG, Batista MC, Nishiura JL, Heilberg IP. Association of Vitamin D Levels With Kidney Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease ADPKD. *Front Med Lausanne* 2019; 6: 112.
37. Docs J, Banyai D, Flasko T, Szanto A, Kovacs G. Impaired Vitamin D Signaling Is Associated With Frequent Development of Renal Cell Tumor in End-stage Kidney Disease. *Anticancer Res* 2020; 40: 6525-30.
38. Schwarz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E. Effect of 1,25 OH.₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotally nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998; 53: 1696-1705.
39. Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2823-8.
40. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 1992; 12: 143-8.
41. Wu CC, Liao MT, Hsiao PJ, et al. Antiproteinuria Effect of Calcitriol in Patients With Chronic Kidney Disease and Vitamin D Deficiency: A Randomized Controlled Study. *J Ren Nutr* 2020; 30: 200-7.
42. Chitalia N, Ismail T, Tooth L, et al. Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PLoS One* 2014; 9: e91363.
43. Dou D, Yang B, Gan H, Xie D, Lei H, Ye N. Vitamin D supplementation for the improvement of vascular function in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 851-8.
44. Hu C, Wu X. Effect of Vitamin D Supplementation on Vascular Function and Inflammation in Patients with Chronic Kidney Disease: A Controversial Issue. *Ther Apher Dial* 2019.
45. Weinreich T, Muller A, Wuthrich RP, Booy C, Binswanger U. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and the synthetic vitamin D analogue, KH 1060, modulate the growth of mouse proximal tubular cells. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19: 325-31.
46. Ferreira de AL, Della Coletta FH, Antunes-Rodrigues J et al. Imbalance of Pro- and Anti-Angiogenic Factors Due to Maternal Vitamin D Deficiency Causes Renal Microvasculature Alterations Affecting the Adult Kidney Function. *Nutrients* 2019; 11.
47. Schwarz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E. Effect of 1,25 OH.₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotally nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998; 53: 1696-1705.
48. Lucisano S, Buemi M, Passantino A, Aloisi C, Cernaro V, Santoro D. New insights on the role of vitamin D in the progression of renal damage. *Kidney Blood Press Res* 2013; 37: 667-8.
49. Chen L, Zhu H, Harshfield GA, Huang Y, Dong Y. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and the effects of Angiotensin II receptor blocker on renal function among African Americans: A post hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Hypertens Greenwich* 2020.
50. Garsen M, Sonneveld R, Rops AL, et al. Vitamin D attenuates proteinuria by inhibition of heparanase expression in the podocyte. *J Pathol* 2015; 237: 472-81.
51. Arfian N, Budiharjo S, Wibisono DP, et al. Vitamin D Ameliorates Kidney Ischemia Reperfusion Injury via Reduction of Inflammation and Myofibroblast Expansion. *Kobe J Med Sci* 2020; 65: E138-E143.
52. Du J, Jiang S, Hu Z, et al. Vitamin D receptor activation protects against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury through suppression of tubular cell apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; 316: F1068-F1077.
53. Annamalai C, Ganesh RN, Viswanathan P. Ferrotoxicity and its amelioration by endogenous vitamin D in experimental acute kidney injury. *Exp Biol Med Maywood* 2020; 245: 1474-89.
54. Cheung WW, Ding W, Hoffman HM, et al. Vitamin D ameliorates adipose browning in chronic kidney disease cachexia. *Sci Rep* 2020; 10: 14175.
55. Stenvinkel P, Larsson TE. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 339-51.
56. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2009; S34-S42.
57. Xie J, Yoon J, An SW, Kuro-o M, Huang CL. Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1150-60.
58. Ky B, Shults J, Keane MG, et al. FGF23 modifies the relationship between vitamin D and cardiac remodeling. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 817-24.
59. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121: 4393-4408.
60. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med* 2014; 6: 744-59.
61. Seiler S, Cremers B, Rebling NM, et al. The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calcium-phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2688-96.
62. Shibata K, Fujita S, Morita H, et al. Association between circulating fibroblast growth factor 23, alpha-Klotho, and the left ventricular ejection fraction and left ventricular mass in cardiology inpatients. *PLoS One* 2013; 8: e73184.
63. Zittermann A, Ernst JB. Calcitropic and phosphaturic hormones in heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; 26: 971-9.
64. Kim HA, Perrelli A, Ragni A, et al. Vitamin D Deficiency and the Risk of Cerebrovascular Disease. *Antioxidants Basel* 2020; 9.
65. Boucher BJ, Grant WB. Difficulties in designing randomised controlled trials of vitamin D supplementation for reducing acute cardiovascular events and in the analysis of their outcomes. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 29: 100564.
66. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 608-16.

Υπέρταση στη χρόνια νεφρική νόσο: διάγνωση, ταξινόμηση και θεραπευτικοί στόχοι

**Ε.Ι. Γεωργιανού¹ Κ. Μαρκάκης²
Π.Ι. Γεωργιανός² Π.Ε. Ζεμπεκάκης²**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) στο ιατρείο συχνά αξιολογείται χωρίς τυποποίηση της τεχνικής μέτρησης. Όταν η μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο πραγματοποιείται υπό πρότυπες συνθήκες μπορεί να καθοδηγήσει καλύτερα τις θεραπευτικές αποφάσεις. Όταν η ΑΠ στο ιατρείο συνδυάζεται με μετρήσεις εκτός ιατρείου παρέχεται η δυνατότητα διάγνωσης της υπέρτασης της λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης. Η κατάδειξη αυτών των φαινοτύπων βελτιώνει τη διαστρωμάτωση του καρδιοεμφρικού κινδύνου των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης είναι 2 με 3 φορές υψηλότερος στους ασθενείς με ΧΝΝ. Η χρήση της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ είναι καθοριστική για την αναγνώριση του φαινομένου της λευκής μπλούζας, μίας συχνής αιτίας ψευδοανθεκτικής υπέρτασης, και για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της ανθεκτικής υπέρτασης. Ύστερα από την πρώιμη διακοπή της μελέτης SPRINT λόγω των εντυπωσιακών καρδιοπροστατευτικών αποτελεσμάτων της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ΑΗΑ/ΑΓΓ του 2017 αναθεώρησαν τον ορισμό της υπέρτασης και έκαναν σύσταση πιο αυστηρών θεραπευτικών στόχων σε επίπεδα ΑΠ ιατρείου <130/80 mmHg για την πλειοψηφία των ασθενών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με ΧΝΝ. Ωστόσο, η σχέση οφέλους/κινδύνου της εντατικής ρύθμισης της ΑΠ σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών με ΧΝΝ (π.χ., σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με προχωρημένη ΧΝΝ) είναι ακόμα υπό συζήτηση. Σε αυτό το άρθρο διερευνούμε το ζήτημα των θεραπευτικών στόχων της υπέρτασης στη ΧΝΝ, παρέχοντας κριτική αξιολόγηση των διαθέσιμων κλινικών δοκιμών και των κατευθυντηρίων οδηγιών. Υποστηρίζουμε ότι ο θεραπευτικός στόχος της υπέρτασης στη ΧΝΝ, εφόσον η μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο γίνεται υπό πρότυπες συνθήκες, πρέπει να είναι <120 mmHg για τη συστολική ΑΠ.

Λέξεις-κλειδιά: Αρτηριακή πίεση, χρόνια νεφρική νόσος, υπέρταση λευκής μπλούζας, συγκαλυμμένη υπέρταση, ανθεκτική υπέρταση, θεραπευτικοί στόχοι

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της American Heart Association / American College of Cardiology (ΑΗΑ / ΑΓΓ) του 2017 υπογραμμίζουν ότι η αξιολόγηση και αντιμετώπιση της υπέρτασης πρέπει να βασίζονται σε τυποποιημένες μεθόδους μέτρησης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και προτείνουν τη χρήση των μετρήσεων στο σπίτι και την περιπατητική κατα-

γραφή της ΑΠ για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της υπέρτασης και την προσαρμογή της αντιυπερτασικής θεραπείας¹. Ομοίως, οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2018 της European Society of Hypertension / European Society of Cardiology (ESH/ESC) αναγνωρίζουν την περιορισμένη διαγνωστική ακρίβεια μίας μεμονωμένης μέτρησης της ΑΠ στο ιατρείο και προτείνουν δύο στρατηγικές για τη διάγνωση της υπέρτασης: επαναλαμβανόμενες επισκέψεις στο ια-

¹Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη ²Τμήμα Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτης Ι. Γεωργιανός, MD, PhD, Τμήμα Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Στ. Κυριακίδης 1, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • Τηλ./Fax: +30-2313-303-844 • E-mail: pangeorgi@yahoo.gr

Πίνακας 1. Τεχνικές μέτρησης της αρτηριακής πίεσης

Παράμετρος	Συμβατική μέτρηση ΑΠ ιατρού	Αυτοματοποιημένη ΑΠ ιατρού χωρίς παρατηρητή	Μετρήσεις στο σπίτι	Περιπατητική ΑΠ
Περιγραφή	Χειροκίνητη ή αυτοματοποιημένη μέτρηση χωρίς προκαθορισμένη περίοδο ηρεμίας σε καθιστή θέση και με παρουσία παρατηρητή	Πολλαπλές αυτοματοποιημένες μετρήσεις μετά από 5λεπτη ανάπαυση χωρίς την παρουσία παρατηρητή	Μετρήσεις ΑΠ που λαμβάνονται από τον ίδιο τον ασθενή 2 φορές ημερησίως στο σπίτι από πιστοποιημένη αντόματη συσκευή την περίοδο της νύχτας	Αυτοματοποιημένες μετρήσεις ΑΠ τυπικά 3 φορές/ώρα στη διάρκεια της ημέρας και 2 φορές/ώρα
Διαδικασία μέτρησης	Επίσκεψη στο ιατρείο	Επίσκεψη στο ιατρείο	Τουλάχιστον 3 ημέρες, κατά προτίμηση 7 ημέρες	24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ σε μία συνηθισμένη ημέρα
Επίδραση φαινομένου λευκής μπλούζας	Ναι	Μειωμένη σε σχέση με τη συμβατική μέθοδο	Όχι	Όχι
Διερεύνηση νυχτερινής υπέρτασης	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι
Συσχέτιση με βλάβη στα όργανα-στόχους	Φτωχή	Μέτρια	Μέτρια	Ισχυρή
Συσχέτιση με καρδιαγγειακό και νεφρικό κίνδυνο	Φτωχή	Λίγα επιστημονικά δεδομένα	Ισχυρότερη σε σχέση με τις μετρήσεις ρουτίνας στο ιατρείο	Ισχυρή
Ανάγκη για εκπαίδευση ασθενών	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι
Διαθεσιμότητα στην καθημερινή κλινική πράξη	Ναι	Περιορισμένη	Ναι	Περιορισμένη
Διαγνωστικά όρια σύμφωνα με τις AHA/ACG κατευθυντήριες οδηγίες του 2017	≤ 130/80 mmHg	≤ 130/80 mmHg	≤ 130/80 mmHg	24ωρη: ≤ 125/75 mmHg Ημερήσια: ≤ 130/80 mmHg Νυχτερινή: ≤ 110/65 mmHg
Διαγνωστικά όρια σύμφωνα με τις ESH/ESC κατευθυντήριες οδηγίες του 2018	≤ 140/90 mmHg	≤ 135/85 mmHg	≤ 135/85 mmHg	24ωρη: ≤ 130/80 mmHg Ημερήσια: ≤ 135/85 mmHg Νυχτερινή: ≤ 120/70 mmHg

Συντομογραφίες: ΑΠ= αρτηριακή πίεση, AHA/ACC= American Heart Association / American College of Cardiology, ESH / ESC= European Society of Hypertension / European Society of Cardiology

τρείο για μέτρηση της ΑΠ ή καταγραφή της ΑΠ εκτός ιατρείου. Οι τεχνικές μέτρησης της ΑΠ και τα διαγνωστικά όρια σύμφωνα με τις αμερικανικές και ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες περιγράφονται συνοπτικά στον Πίνακα 1.

Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο

Η μελέτη SPRINT αποτελεί μελέτη ορόσημο στη θεραπεία της υπέρτασης. Η μελέτη αυτή διακόπηκε πρόωμα λόγω εντυπωσιακού καρδιοπροστατευτικού οφέλους της εντατικής ρύθμισης της ΑΠ σε 9.361 ασθενείς με συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) >130 mmHg και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στη μελέτη SPRINT, η αντιυπερτασική θεραπεία καθοδηγήθηκε από μετρήσεις ΑΠ ιατρείου που πραγματοποιήθηκαν με μεθοδολογία ερευνητικού επιπέδου (research-grade). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας (ΣΑΠ <120 mmHg) ή της συμβατικής ρύθμισης της υπέρτασης (ΣΑΠ <140 mmHg). Το πρωτόκολλο της μελέτης SPRINT περιελάμβανε 5λεπτη ανάπαυση του ασθενούς σε καθιστή θέση σε ήρεμο περιβάλλον, ακολουθούμενη από 3πλες μετρήσεις της ΑΠ με μεσοδιάστημα 1 λεπτού χωρίς την παρουσία παρατηρητή στα περισσότερα κέντρα³. Στην υπο-μελέτη SPRINT Ambulatory BP ancillary study⁴, 897 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη SPRINT υποβλήθηκαν σε περιπατητική καταγραφή της ΑΠ μέσα σε διάστημα 3 εβδομάδων από την επίσκεψη στους 27 μήνες παρακολούθησης. Η research-grade ΣΑΠ ιατρείου είχε μόνο μέτρια συσχέτιση με την ημερήσια περιπατητική ΣΑΠ (spearman co-efficient: 0,56). Στην ομάδα της εντατικής θεραπείας, η research-grade ΣΑΠ ιατρείου υποεκτίμησε την ημερήσια περιπατητική ΣΑΠ κατά $-6,8$ mmHg με ευρέα 95% διαστήματα ομοφωνίας ($-32,7$ έως $19,3$ mmHg). Στην ομάδα του συμβατικού συστολικού στόχου, η μέση διαφορά ανάμεσα στη research-grade ΣΑΠ ιατρείου και την ημερήσια περιπατητική ΣΑΠ ήταν $-3,3$ mmHg, αλλά τα 95% διαστήματα ομοφωνίας είχαν για άλλη μια φορά μεγάλο εύρος ($-32,3$ mmHg έως $24,8$ mmHg)⁴.

Σε μία μελέτη διαγνωστικής ακρίβειας, η οποία συμπεριέλαβε 275 ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και ΑΠ ιατρείου μέσα στα φυσιολογικά όρια ($<140/90$ mmHg), η ΑΠ μετρήθηκε με την ίδια research-grade μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη SPRINT και συγκρίθηκε με μία μεμονωμένη αυτοματοποιημένη μέτρηση ΑΠ ιατρείου, η οποία πραγματοποιήθηκε την ίδια ημέρα, χωρίς όμως να προηγείται 5λεπτη ανάπαυση του ασθενούς

και χωρίς τη φυσική παρουσία παρατηρητή κατά τη μέτρηση της ΑΠ⁵. Η μέση διαφορά ανάμεσα στη research-grade ΣΑΠ και τη ΣΑΠ που μετρήθηκε υπό συνθήκες ρουτίνας ήταν μεγάλη και η συμφωνία ανάμεσα στις μετρήσεις ήταν φτωχή (μέση διαφορά: $-12,7$ mmHg, 95% διάστημα ομοφωνίας: $-46,1$ έως $20,7$)⁵. Αν και είναι εγκατεστημένη η αντίληψη ότι η ΑΠ ιατρείου είναι τυπικά υψηλότερη από την ημερήσια περιπατητική ΑΠ, η research-grade ΣΑΠ ιατρείου υποεκτίμησε την ημερήσια περιπατητική ΣΑΠ κατά $-7,9$ mmHg (95% διάστημα ομοφωνίας: $-33,2$ έως $17,4$ mmHg). Αντιθέτως, η ΣΑΠ ιατρείου που προσδιορίζεται με τη μέθοδο ρουτίνας υπερεκτίμησε την ημερήσια περιπατητική ΣΑΠ κατά $4,8$ mmHg (95% διάστημα ομοφωνίας: $-26,9$ έως $36,5$ mmHg)⁵. Αν και η ΣΑΠ συσχετίστηκε με υπερηχογραφικά τεκμηριωμένη υπερτροφία αριστερής κοιλίας ανεξάρτητα από τη μέθοδο μέτρησης, ο βαθμός της συσχέτισης ήταν μεγαλύτερος για τις περιπατητικές μετρήσεις και τις research-grade μετρήσεις ιατρείου σε σύγκριση με τις μετρήσεις ιατρείου που λήφθηκαν υπό συνθήκες ρουτίνας⁵.

Συνολικά, οι προαναφερθείσες μελέτες διαγνωστικής ακρίβειας καταδεικνύουν ότι σε μεμονωμένους ασθενείς, ούτε οι μετρήσεις ρουτίνας, ούτε οι research-grade μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο μπορούν να αντικαταστήσουν την περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, λόγω του μεγάλου εύρους στα 95% διαστήματα ομοφωνίας. Ωστόσο μία τυποποιημένη μεθοδολογία μειώνει σε σημαντικό βαθμό το σφάλμα που εισάγεται όταν η μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο γίνεται σε συνθήκες ρουτίνας⁶.

Φαινότυποι υπέρτασης με τη χρήση μετρήσεων ΑΠ εκτός ιατρείου

Η χρήση των τεχνικών μέτρησης ΑΠ εκτός ιατρείου σε συνδυασμό με μετρήσεις που λαμβάνονται στο ιατρείο επιτρέπουν τον καθορισμό του φαινοτύπου της υπέρτασης της λευκής μπλούζας και της συγκαλυμμένης υπέρτασης⁷. Μία εκτίμηση του επιπολασμού των φαινοτύπων της υπέρτασης σε 7.518 ασθενείς με XNN προήλθε από την International Database of Ambulatory BP in Renal Patients (I-DARE)⁸. Χρησιμοποιώντας το όριο $<140/90$ mmHg για την ΑΠ ιατρείου και το όριο $<130/80$ mmHg για την 24ωρη περιπατητική ΑΠ, 1.868 ασθενείς (25%) είχαν ελεγχόμενη υπέρταση, 1.488 ασθενείς (20%) είχαν υπέρταση λευκής μπλούζας, 1.239 ασθενείς (16%) είχαν συγκαλυμμένη υπέρταση και 2.932 ασθενείς (39%) είχαν εμμένουσα μη ελεγχόμενη υπέρταση⁸. Οι 4 παράγοντες που σχετίστηκαν

με υψηλότερη πιθανότητα συγκαλυμμένης υπέρτασης ήταν το άρρεν φύλο, η ύπαρξη διαβήτη, η λήψη ≥ 4 αντιυπερτασικών φαρμάκων και η μέτρια προς σοβαρή πρωτεϊνουρία⁸.

Ο επιπολασμός των φαινοτύπων της υπέρτασης ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη μέθοδο μέτρησης της ΑΠ και τον ορισμό της υπέρτασης⁹. Σε μία προοπτική μελέτη που περιέλαβε 333 βετεράνους με ΧΝΝ σταδίου 2-4, οι οποίοι είχαν ελεγχόμενη ΑΠ ιατρείου ($< 140/90$ mmHg), ο επιπολασμός της συγκαλυμμένης υπέρτασης είχε σημαντική μεταβολή ανάλογα με τον ορισμό της περιπατητικής υπέρτασης. Ειδικότερα, ο επιπολασμός ήταν 26,7% όταν η υπέρταση ορίστηκε ως ημερήσια περιπατητική ΑΠ $\geq 135/85$ mmHg και 32,8% όταν ορίστηκε ως 24ωρη περιπατητική ΑΠ $\geq 130/80$ mmHg ή ως νυχτερινή ΑΠ $\geq 120/70$ mmHg¹⁰. Όταν η μέση εβδομαδιαία ΑΠ στο σπίτι χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό της υπέρτασης ($\geq 135/85$ mmHg), ο επιπολασμός της συγκαλυμμένης υπέρτασης ήταν 50,8%¹⁰. Η παρατήρηση ότι ο επιπολασμός της συγκαλυμμένης υπέρτασης διπλασιάστηκε όταν οι μετρήσεις ΑΠ κατά την περίοδο της νύχτας συμπεριλήφθηκαν στον ορισμό της υπέρτασης δεν αποτελεί έκπληξη. Η κιρκάδια διακύμανση της ΑΠ διαταράσσεται και η μεμονωμένη νυχτερινή υπέρταση είναι ένας κοινός φαινότυπος στη ΧΝΝ¹¹. Σε αυτήν την ομάδα ασθενών, η νυχτερινή αύξηση της ΑΠ ήταν η αποκλειστική διαταραχή σχεδόν στο 50% των συμμετεχόντων στη μελέτη¹¹.

Η διάγνωση της συγκαλυμμένης υπέρτασης στη ΧΝΝ έχει υψηλή αναπαραγωγιμότητα. Για την αξιολόγηση της αναπαραγωγιμότητας της διάγνωσης της συγκαλυμμένης υπέρτασης, οι μετρήσεις ΑΠ εντός και εκτός ιατρείου επαναλήφθηκαν σε 4 εβδομάδες στους ασθενείς που πήραν μέρος σε αυτήν τη μελέτη. Η ομοφωνία στη διάγνωση της συγκαλυμμένης υπέρτασης ήταν 75%-78% (k co-efficient: 0,44-0,51) με τη χρήση της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ, αλλά μόνο 63% (k co-efficient: 0,25) με μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι¹⁰. Οι research-grade μετρήσεις ΑΠ ιατρείου ήταν ένας ισχυρός καθοριστής της συγκαλυμμένης υπέρτασης. Ο επιπολασμός της συγκαλυμμένης υπέρτασης αυξήθηκε, όσο αυξανόταν και η ΑΠ ιατρείου, όντας μόνο 2% και 17% στις υποομάδες των ασθενών με ΣΑΠ ιατρείου 90-110 mmHg και 110-119 mmHg, ενώ ήταν 34% και 66% στους ασθενείς με ΣΑΠ ιατρείου 120-129 mmHg και 130-139 mmHg, αντίστοιχα. Επομένως, η κλινική υποψία της συγκαλυμμένης υπέρτασης θα πρέπει να αυξάνεται όταν η research-grade ΑΠ ια-

τρείου κυμαίνεται στο εύρος της προ-υπέρτασης και η διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με περιπατητική καταγραφή της ΑΠ. Δημιουργεί έκπληξη το γεγονός ότι η ΣΑΠ στο σπίτι δεν ήταν ανώτερη της research-grade ΣΑΠ ιατρείου στη διάγνωση της συγκαλυμμένης υπέρτασης¹⁰. Μια πιθανή ερμηνεία για αυτό το εύρημα μπορεί να είναι ότι οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι δεν λαμβάνονται συχνά με την ίδια προσοχή στη λεπτομέρεια, όπως για παράδειγμα μετά από 5λεπτη ανάπαυση του ασθενούς σε καθιστή θέση.

Υπάρχει μία καθιερωμένη άποψη ότι η βαρύτητα της υπέρτασης είναι ανάλογη με τη βαρύτητα ή το στάδιο της ΧΝΝ. Υπάρχουν όμως δεδομένα που δείχνουν ότι η πρωτεϊνουρία –όχι ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR)– σχετίζεται πιο στενά με τη βαρύτητα της υπέρτασης. Σε μία μελέτη χρονικής τομής που περιέλαβε 232 βετεράνους με ΧΝΝ διερευνήθηκε η συσχέτιση 17 παραγόντων κινδύνου με τη βαρύτητα της υπέρτασης. Ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων (UACR) αποτελούσε τον ισχυρότερο καθοριστή της ΣΑΠ, και μάλιστα ανεξάρτητα από τη μέθοδο μέτρησης της ΑΠ¹². Ωστόσο, η ισχύς της συσχέτισης μεταξύ του UACR και της βαρύτητας της υπέρτασης ήταν υψηλότερη όταν η ΣΑΠ μετρήθηκε στο σπίτι ή με 24ωρη περιπατητική καταγραφή σε σχέση με τις μετρήσεις ΑΠ ιατρείου. Αντιθέτως, ο eGFR δεν ήταν ανεξάρτητος καθοριστής της βαρύτητας της υπέρτασης με καμία τεχνική μέτρησης της ΑΠ¹². Μία μεταγενέστερη ανάλυση 336 βετεράνων με ή χωρίς ΧΝΝ έδειξε μία κλιμακούμενη σχέση της πρωτεϊνουρίας και του eGFR με τα μέσα επίπεδα 24ωρης περιπατητικής ΣΑΠ¹³. Ωστόσο, όταν και οι 2 παράγοντες αναλύθηκαν μαζί στο ίδιο μοντέλο, η πρωτεϊνουρία –όχι ο eGFR– παρέμεινε ανεξάρτητα σχετιζόμενη με τη βαρύτητα της υπέρτασης. Επιπλέον, σε σύγκριση με το στάδιο της ΧΝΝ, μικρή αύξηση στα επίπεδα της πρωτεϊνουρίας είχε ισχυρότερη επίδραση τόσο στη διαταραχή της κιρκάδιας διακύμανσης όσο και στα μέσα επίπεδα της 24ωρης περιπατητικής ΣΑΠ¹³.

Στους ασθενείς με ΧΝΝ υπάρχει μία στενή συσχέτιση της βλάβης των οργάνων-στόχων με τη βαρύτητα της υπέρτασης, με πιο σοβαρή βλάβη στους ασθενείς με συγκαλυμμένη και μη ελεγχόμενη υπέρταση. Σε μία μελέτη χρονικής τομής που περιέλαβε 29 νορμοτασικούς μάρτυρες και 289 υπερτασικούς ασθενείς με ΧΝΝ, η συσχέτιση του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας και της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος στην αορτή με την ταξινόμηση της

βαρύτητας της υπέρτασης εξαλείφθηκε μετά από στάθμιση των μοντέλων για την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και για μια σειρά παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και για τη θεραπεία αυτών των παραγόντων. Αντίθετα, η σχέση του UACR με τη βαρύτητα της υπέρτασης παρέμεινε στατιστικά σημαντική στα πλήρως σταθμισμένα μοντέλα¹⁴. Αν αυτή η σχέση είναι αιτιολογική, τότε νεφρικοί μηχανισμοί παρά η καρδιαγγειακή βλάβη φαίνεται να έχουν πιο σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της συγκαλυμμένης και της μη ελεγχόμενης υπέρτασης στη ΧΝΝ.

Προοπτικές μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι στους ασθενείς με ΧΝΝ, αυξήσεις στην 24ωρη, στην ημερήσια και τη νυχτερινή περιπατητική ΑΠ σχετίζονται ισχυρά με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών. Αντιθέτως, οι μετρήσεις ιατρείου μόνες τους δεν μπορούν να προβλέψουν τον καρδιονεφρικό κίνδυνο¹⁵⁻¹⁷. Η ταξινόμηση της βαρύτητας της υπέρτασης με ταυτόχρονη μέτρηση της ΑΠ εντός και εκτός ιατρείου επιτρέπει την καλύτερη διαστρωμάτωση του καρδιονεφρικού κινδύνου. Ως παράδειγμα, σε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης, 489 υπερτασικοί ασθενείς με ΧΝΝ ταξινομήθηκαν σε 4 φαινοτύπους σύμφωνα με τα επίπεδα ελέγχου της ΑΠ ιατρείου (<140/90 mmHg) και της περιπατητικής ΑΠ (ημερήσια <135/85 mmHg και νυχτερινή <120/70 mmHg)¹⁸. Μετά από μία μέση περίοδο παρακολούθησης 5,2 ετών, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ελεγχόμενη υπέρταση, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας δεν ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλούζας [hazard ratio (HR): 1,55, 95% confidence interval (CI): 0,75-3,19], αλλά ήταν αυξημένος στους ασθενείς με συγκαλυμμένη υπέρταση (HR: 3,17, 95% CI: 1,50-6,59) και με μη ελεγχόμενη υπέρταση (HR: 2,83, 95% CI: 1,50-5,34)¹⁸. Σε σύγκριση με την ομάδα της ελεγχόμενης υπέρτασης, ο κίνδυνος εξέλιξης της ΧΝΝ προς το τελικό στάδιο δεν ήταν αυξημένος στην ομάδα της υπέρτασης λευκής μπλούζας (HR: 1,24, 95% CI: 0,67-2,27), αλλά ήταν σημαντικά υψηλότερος στις ομάδες της συγκαλυμμένης (HR: 3,59, 95% CI: 2,05-6,27) και της μη ελεγχόμενης υπέρτασης (HR: 2,96, 95% CI: 1,83-4,78). Αυτές οι συσχετίσεις παρέμειναν σημαντικές ακόμα και μετά από στάθμιση των μοντέλων για διάφορους παράγοντες κινδύνου. Επομένως, ενώ η υπέρταση λευκής μπλούζας αντικατοπτρίζει έναν φαινότυπο χαμηλού κινδύνου, ο καρδιονεφρικός κίνδυνος που σχετίζεται με τη συγκαλυμμένη υπέρταση είναι ίδιος ή ακόμα ξεπερνά τον κίνδυνο που παρατηρείται στη μη ελεγχόμενη υπέρταση.

ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Ως ανθεκτική υπέρταση ορίζεται η μη ελεγχόμενη ΑΠ παρά τη λήψη 3 τουλάχιστον διαφορετικών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου ενός μακράς διάρκειας δράσης ανταγωνιστή ασβεστίου, ενός αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και ενός διουρητικού, κάθε ένα από τα οποία θα πρέπει να χορηγείται στις μέγιστες ανεχτές δόσεις¹⁹. Ασθενείς των οποίων η ΑΠ ελέγχεται με ≥ 4 αντιυπερτασικά φάρμακα ταξινομούνται, επίσης, ότι πάσχουν από ανθεκτική υπέρταση¹⁹.

Σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης είναι 2 έως 3 φορές υψηλότερος στους ασθενείς με ΧΝΝ²⁰. Σε μία μεταανάλυση 91 μελετών, που συμπεριέλαβε δεδομένα από ένα δείγμα 3.207.901 υπερτασικών ασθενών, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό εκτιμήθηκε στο 14,7% (95% CI: 13,1-16,3)²¹. Αντιθέτως, ανάμεσα στους ασθενείς με ΧΝΝ, ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης ήταν 28,8% (95% CI: 17,5-41,7)²¹. Ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης αυξάνεται παράλληλα με τη μείωση του eGFR, καθώς και παράλληλα με την αύξηση της λευκωματουρίας. Σε μία ανάλυση 10.700 υπερτασικών ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS)²², ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης ήταν 15,8% στην ομάδα ασθενών με eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m², 24,9% στην ομάδα ασθενών με eGFR 45-59 ml/min/1,73m² και 33,4% στους ασθενείς με eGFR <45ml/min/1,73m². Μία βαθμιαία αύξηση στον επιπολασμό της ανθεκτικής υπέρτασης παρατηρήθηκε, επίσης, αναλογικά με τη βαρύτητα της λευκωματουρίας: 12,1%, 20,8%, 27,7% και 48,3% για ασθενείς με UACR 10-30, 30-300 και ≥ 300 mg/g, αντίστοιχα²². Μετά από ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 6,4 ετών, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ανθεκτική υπέρταση, οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση παρουσίαζαν 6,32 φορές υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης ΧΝΝ τελικού σταδίου (HR: 6,32, 95% CI: 4,30-9,30)²³.

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τον αποκλεισμό κοινών αιτιών ψευδο-ανθεκτικής υπέρτασης για τη διάγνωση της αληθούς ανθεκτικής υπέρτασης¹⁻². Ο επιπολασμός και η προγνωστική σημασία της αληθούς ανθεκτικής υπέρτασης μελετήθηκε σε μια προοπτική μελέτη 436 υπερτασικών ασθενών με ΧΝΝ υπό νεφρολογική παρακολούθηση στην Ιταλία²⁴. Χρησιμοποιώντας το όριο 125/75 mmHg για την 24ωρη περιπατητική ΑΠ σε συνδυα-

σμό με την απουσία ή παρουσία ανθεκτικής υπέρτασης (που ορίστηκε ως ΑΠ ιατρείου $\geq 130/80$ mmHg παρά τη συμμόρφωση σε θεραπεία με ≥ 3 αντιυπερτασικά φάρμακα ή θεραπεία με ≥ 4 αντιυπερτασικά φάρμακα ανεξάρτητα από επίπεδα της ΑΠ ιατρείου), οι ασθενείς ταξινομήθηκαν στους ακόλουθους φαινοτύπους: 27,1% είχαν ελεγχόμενη υπέρταση, 7,1% είχαν υπέρταση της λευκής μπλούζας, 42,9% είχαν μη ελεγχόμενη υπέρταση, ενώ ο επιπολασμός της αληθούς ανθεκτικής υπέρτασης ήταν 22,9%²⁴. Σε σύγκριση με την ελεγχόμενη υπέρταση, ο κίνδυνος θανατηφόρου και μη θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου δεν αυξήθηκε στην ομάδα της υπέρτασης της λευκής μπλούζας (HR: 1,24, 95% CI: 0,55-2,78) ή ακόμα και στην ομάδα της μη ελεγχόμενης υπέρτασης (HR: 1,11, 95% CI: 0,67-1,84), αλλά αυξήθηκε στους ασθενείς με αληθή ανθεκτική υπέρταση (HR: 1,98, 95% CI: 1,14-3,43)²⁴. Χρησιμοποιώντας τους ασθενείς με ελεγχόμενη υπέρταση ως ομάδα αναφοράς, ο κίνδυνος ΧΝΝ τελικού σταδίου ή θανάτου δεν αυξήθηκε στους ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλούζας (HR: 1,18, 95% CI: 0,45-3,13), αλλά αυξήθηκε στη μη ελεγχόμενη (HR: 2,14, 95% CI: 1,35-3,40) ή στην αληθή ανθεκτική υπέρταση (HR: 2,66, 95% CI: 1,62-4,37)²⁴. Για μια ακόμη φορά, η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ έδωσε τη δυνατότητα καλύτερης διαστρωμάτωσης του καρδιονεφρικού κινδύνου των υπερτασικών ασθενών με ΧΝΝ.

Η refractory υπέρταση αντιπροσωπεύει έναν σπάνιο αλλά σοβαρό φαινότυπο πλήρους αποτυχίας της αντιυπερτασικής θεραπείας, που ορίστηκε σε πληθυσμιακές μελέτες ως μη ελεγχόμενη ΑΠ παρά τη χρήση ≥ 5 αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου ενός διουρητικού²⁵⁻²⁶. Ο ορισμός της refractory υπέρτασης δεν είναι ενιαίος στις έως τώρα διαθέσιμες μελέτες, αλλά οι ΑΗΑ/ ΑCG κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 ορίζουν ως refractory υπέρταση την αποτυχία ρύθμισης της ΑΠ, παρά τη χρήση ≥ 5 διαφορετικών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου ενός μακράς διάρκειας δράσης θειαζιδικού διουρητικού, όπως η χλωροθαλιδόνη και ενός ανταγωνιστή αλδοστερόνης, όπως η σπειρονολακτόνη¹. Ο επιπολασμός και οι κλινικές συσχετίσεις της refractory υπέρτασης διερευνήθηκαν στους 8 κύκλους της μελέτης National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) κατά την περίοδο 1999-2014²⁷. Ανάμεσα στους υπερτασικούς υπό φαρμακευτική αγωγή, η refractory υπέρταση είχε επιπολασμό μόλις 0,6% (95% CI: 0,5-0,7). Ανάμεσα στους ασθενείς

με ανθεκτική υπέρταση, ο επιπολασμός της refractory υπέρτασης ήταν 6,2% (95% CI: 5,1-7,6)²⁷. Οι ασθενείς με αυτήν τη μορφή υπέρτασης ήταν πιο συχνά διαβητικοί και είχαν πιο συχνά καρδιαγγειακή και νεφρική νόσο σε σχέση με τους υπερτασικούς ασθενείς με μη ελεγχόμενη ή ανθεκτική υπέρταση²⁷. Η υπόθεση ότι ο φαινότυπος της refractory υπέρτασης σχετίζεται με ακόμη υψηλότερο καρδιονεφρικό κίνδυνο σε σύγκριση με την ανθεκτική υπέρταση πρέπει να διερευνηθεί σε προοπτικές μελέτες παρατήρησης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΧΝΝ

Τα επίπεδα της ΑΠ τα οποία θα πρέπει να αποτελούν στόχο της θεραπείας στους ασθενείς με ΧΝΝ παραμένουν ένα πεδίο διαμάχης²⁸⁻³⁰. Οι κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύθηκαν την τελευταία δεκαετία πρότειναν διαφορετικούς στόχους για τη ρύθμιση της ΑΠ στη ΧΝΝ (Πίνακας 2)^{1,2,31-33}.

Τρεις σημαντικές κλινικές δοκιμές πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ΧΝΝ με στόχο να συγκρίνουν την εντατική έναντι της συμβατικής ρύθμισης της ΑΠ (Πίνακας 3). Στη μελέτη Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)³⁴, 840 ασθενείς, κατά βάση μη διαβητικοί, με GFR 13-55 ml/min/1,73m² τυχαιοποιήθηκαν σε δίαιτα φυσιολογικής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη ή σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη και σε συμβατική έναντι εντατικής ρύθμισης της ΑΠ (μέση ΑΠ ≤ 107 έναντι ≤ 92 mmHg) σε έναν σχεδιασμό 2x2 factorial. Ο ρυθμός μείωσης του GFR δεν διέφερε στις ομάδες της εντατικής και συμβατικής αντιυπερτασικής θεραπείας μέσα σε διάστημα παρακολούθησης 2,2 ετών³⁴. Η μελέτη African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) ακολούθησε επίσης σχεδιασμό 3x2 factorial. Στην AASK, 1.094 Αфро-Αμερικανοί ασθενείς με υπερτασική νεφροσκλήρυνση (GFR: 20-65 ml/min/1,73m²) τυχαιοποιήθηκαν σε δύο επίπεδα ρύθμισης της ΑΠ (μέση ΑΠ: 102-107 έναντι ≤ 92 mmHg) και σε αρχική θεραπεία με 3 αντιυπερτασικά φάρμακα (μετοπρολόλη: 50-200 mg/ημέρα ή ραμπρζίλη 2,5-10 mg/ημέρα ή αμλοδιπίνη 5-10 mg/ημέρα)³⁵. Τα αποτελέσματα ήταν σε συμφωνία με τη MDRD. Δεν υπήρχε διαφορά στη μείωση του GFR μέσα σε διάστημα παρακολούθησης 4 ετών μεταξύ των ομάδων της εντατικής και της συμβατικής ρύθμισης της ΑΠ. Η εντατική αντιυπερτασική θεραπεία δεν είχε κάποιο όφελος στο σύνθετο καταληκτικό σημείο της $\geq 50\%$ μείωσης του GFR, της εμφάνισης ΧΝΝ τελικού σταδίου ή

Πίνακας 2. Προτεινόμενοι στόχοι ΑΠ για ασθενείς με διαβητική και μη διαβητική ΧΝΝ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες

	<i>ESH/ESC (2018)²</i>	<i>AHA/ACG (2017)¹</i>	<i>JNC8 (2014)³²</i>	<i>ESH/ESC (2013)³³</i>	<i>KDIGO (2012)³¹</i>
Μη διαβητική ΧΝΝ					
χωρίς λευκοκυτταροφάνια	130-139/70-79	<130/80	<140/90	<140/90	<140/90
λευκοκυτταροφάνια*	130-139/70-79	<130/80	<140/90	<140/90	<130/80
Διαβητική ΧΝΝ					
χωρίς λευκοκυτταροφάνια	130-139/70-79	<130/80	<140/90	<140/85	<140/90
λευκοκυτταροφάνια*	130-139/70-79	<130/80	<140/90	<140/85	<130/80
Τάξη/Επίπεδο σύστασης	1Α/ΙΙαΒ για τον στόχο ΣΑΠ/ΔΑΠ	ΙΒ για τον στόχο ΣΑΠ και ΙC για ΔΑΠ	Expert Opinion	ΙΙα/Β	ΙΒ/ΙΙD για την παρουσία/απουσία λευκοκυτταροφάνιας

Συντομογραφίες: AHA/ACC= American Heart Association / American College of Cardiology, ESH/ESC= European Society of Hypertension / European Society of Cardiology, JNC8= Eighth Joint National Committee, KDIGO= Kidney Disease Improving Global Outcomes, ΔΑΠ= διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ= συστολική αρτηριακή πίεση, ΧΝΝ= χρόνια νεφρική νόσος
 * Αποβολή αλβουμίνης στα ούρα ≥ 30 mg το 24ωρο ή ισοδύναμη αποβολή σε πηχίο πρωινό δείγμα ούρων

Πίνακας 3. Κύριες τυχαioποιημένες κλινικές δοκιμές που αξιολόγησαν θεραπευτικούς στόχους για την υπέρταση σε ασθενείς με ΧΝΝ

Μελέτη	Έτος	Πληθυσμός	N	Στόχοι ΑΠ	Επίδραση στο νεφρικό καταλκτικό σημείο	Περίοδος παρακολούθησης
MDRD ³⁴	1994	Μη διαβητικοί με GFR 13-55 ml/min/1,73m ²	844	Μέση ΑΠ: ≤ 92 έναντι ≤ 107 mmHg	Χωρίς διαφορά μεταξύ των ομάδων στον κίνδυνο ΧΝΝ τελικού σταδίου ή θανάτου (RR: 0,85, 95% CI: 0,60-1,22). Η εντατική αντιπυρετασική θεραπεία δεν μείωσε τον κίνδυνο $> 50\%$ μείωσης του GFR, ΧΝΝ τελικού σταδίου ή θανάτου (μείωση κινδύνου: 2%, 95% CI: -22 έως 21%).	2,2 έτη (μέση)
AASK ³⁵	2002	Αφροαμερικανοί με υπερετασική ΧΝΝ και GFR 20-65 ml/min/1,73m ²	1.994	Μέση ΑΠ: < 92 έναντι 102-107 mmHg	Χωρίς διαφορά στις 2 ομάδες στον κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ (HR: 1,00, 95% CI: 0,61-1,64). Χωρίς διαφορά στις 2 ομάδες στον κίνδυνο $> 50\%$ μείωσης στον eGFR ή ΧΝΝ τελικού σταδίου (HR: 0,90, 95% CI: 0,44-1,83).	3-6,4 έτη
REIN- ²³⁶	2005	Μη διαβητική ΧΝΝ με λευκοκυτταροφάνια > 1 g/24ωρο	338	130/80 έναντι διαστολικής < 90 mmHg	Χωρίς διαφορά στις 2 ομάδες στον κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ (HR: 1,00, 95% CI: 0,61-1,64).	19 μήνες (διάμεση)
SPRINT ⁴³ (ομάδα ΧΝΝ)	2017	Μη διαβητικοί ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και eGFR 20-60 ml/min/1,73m ²	2.646	Συστολική ΑΠ < 120 έναντι < 140 mmHg	Χωρίς διαφορά στις 2 ομάδες στον κίνδυνο $> 50\%$ μείωσης στον eGFR ή ΧΝΝ τελικού σταδίου (HR: 0,90, 95% CI: 0,44-1,83).	3,3 έτη (μέση)

Συντομογραφίες: AASK= African American Study of Kidney Disease and Hypertension, CI= confidence interval, GFR= glomerular filtration rate, HR= hazard ratio, MDRD= Modification of Diet in Renal Disease, REIN-2= Ramipril Efficacy in Nephropathy-2, RR= relative risk, SPRINT= Systolic Blood Pressure Intervention Trial, ΑΠ= αρτηριακή πίεση, ΧΝΝ= χρόνια νεφρική νόσος

του θανάτου από κάθε αιτία (μείωση κινδύνου: 2%, 95% CI: -22% έως 21%)³⁵. Στη μελέτη Ramipril Efficacy in Nephropathy 2 (REIN-2)³⁶, 338 μη διαβητικοί ασθενείς με πρωτεϊνουρική XNN (μέσο GFR: $34,1 \pm 18,1$ ml/min/1,73m²) τυχαιοποιήθηκαν σε συντηρητική (διαστολική ΑΠ <90 mmHg) ή εντατική ρύθμιση της ΑΠ (<130/80 mmHg). Αν και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο είχε οριστεί ως ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη σε XNN τελικού σταδίου σε διάστημα 36 μηνών, η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω ματαιότητας. Μέσα σε διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 19 μηνών, η εξέλιξη της XNN στο τελικό στάδιο ήταν ακριβώς παρόμοια στις δύο ομάδες (HR: 1,00, 95% CI: 0,61-1,64)³⁶.

Αξιολογώντας συνολικά αυτές τις 3 μελέτες, μέχρι την ολοκλήρωση της τυχαιοποιημένης φάσης τους, καμία από αυτές δεν έδειξε όφελος της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας στα νεφρικά καταληκτικά σημεία. Επιπλέον, καμία από τις μελέτες αυτές δεν έδειξε σημαντικό όφελος στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα με την επίτευξη ενός πιο αυστηρού στόχου ρύθμισης της ΑΠ. Ένα άλλο ζήτημα είναι ο αποκλεισμός των διαβητικών ασθενών, που δεν επιτρέπει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών σε ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο, παρότι η διαβητική νεφροπάθεια αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με XNN και την πιο συχνή αιτία XNN τελικού σταδίου παγκοσμίως³⁷.

Λιγότερο ισχυρά δεδομένα από post-hoc αναλύσεις αυτών των μελετών έδειξαν ότι το επίπεδο της πρωτεϊνουρίας κατά την έναρξη της μελέτης μπορεί να δρα ως παράγοντας τροποποίησης της επίδρασης της θεραπείας³⁸. Στη μελέτη MDRD, υπήρχε όφελος της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας στην επιβράδυνση του ρυθμού έκπτωσης του GFR, όφελος το οποίο ήταν ισχυρότερο στους ασθενείς με πρωτεϊνουρία >3g/24ωρο, μέτριο σε επίπεδα πρωτεϊνουρίας 1-3g/24ωρο και ανύπαρκτο σε επίπεδα πρωτεϊνουρίας <1g/24ωρο³⁴. Μετά την ολοκλήρωση της τυχαιοποιημένης φάσης της AASK, η παρακολούθηση των ασθενών συνεχίστηκε σε μία εκτεταμένη μελέτη παρατήρησης, με την περίοδο παρακολούθησης να ποικίλλει από 8,8 έως 12,2 έτη³⁹. Σε ανάλυση που περιέλαβε τόσο την τυχαιοποιημένη φάση όσο και τη μεταγενέστερη περίοδο παρακολούθησης, ο κίνδυνος για το σύνθετο καταληκτικό σημείο του διπλασιασμού της κρεατινίνης ορού, της XNN τελικού σταδίου ή του θανάτου δεν διέφερε ανάμεσα στους ασθενείς που αρχικά είχαν τυχαιοποιηθεί σε εντατική έναντι συμβατικής ρύθ-

μιση της ΑΠ (HR: 0,91, 95% CI: 0,77-1,08)³⁹. Ωστόσο, υπήρχε μία σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του επιπέδου της πρωτεϊνουρίας και της ομάδας τυχαιοποίησης για το σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο. Στους ασθενείς με UACR $\leq 0,22$ κατά την έναρξη της μελέτης, η εντατική αντιυπερτασική θεραπεία δεν βελτίωσε το σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο (HR: 1,18, 95% CI: 0,93-1,50). Στους ασθενείς με αρχικά επίπεδα UACR >0,22, η τυχαιοποίηση στην ομάδα της εντατικής θεραπείας συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση του σύνθετου νεφρικού καταληκτικού σημείου κατά 27% (HR: 0,73, 95% CI: 0,58-0,93)³⁹. Ένα μακροπρόθεσμο νεφροπροστατευτικό όφελος της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας υποστηρίχθηκε και από μία post-hoc ανάλυση 840 ασθενών της MDRD μετά από εκτεταμένη περίοδο παρακολούθησης 10,7 ετών μετά το τέλος της τυχαιοποιημένης φάσης της μελέτης⁴⁰. Στη συνολική ανάλυση, η αρχική τυχαιοποίηση στην ομάδα της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας συσχετίστηκε με 32% μείωση στον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας (HR: 0,68, 95% CI: 0,57-0,82) και με 23% μείωση στο σύνθετο τελικό σημείο της νεφρικής ανεπάρκειας ή του θανάτου (HR: 0,77, 95% CI: 0,65-0,91)⁴⁰.

Με βάση τα ανώτερα δεδομένα, οι κατευθυντήριες οδηγίες Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) του 2012 διαφοροποίησαν τους στόχους της ΑΠ ανάλογα με την παρουσία λευκωματουρίας, συστήνοντας πιο εντατικό στόχο <130/80 mmHg για ασθενείς με XNN και λευκωματουρία ≥ 30 mg/24ωρο³¹. Αντιθέτως, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH/ESC του 2013 και το JNC8 το 2014 συνέστησαν έναν ενιαίο στόχο <140/80 mmHg ανεξάρτητα από τα επίπεδα λευκωματουρίας^{32,33}. Αναλύοντας πιο στενά τα δεδομένα, όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν την περίοδο 2012-2014 αναγνώρισαν την έλλειψη ισχυρών δεδομένων που αποδεικνύουν ότι η εντατική ρύθμιση της ΑΠ είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική για τη βελτίωση του καρδιονεφρικού κινδύνου. Ακόμη και στις KDIGO οδηγίες του 2012, η σύσταση για εντατική αντιυπερτασική θεραπεία σε ασθενείς με πρωτεϊνουρική XNN ήταν σε επίπεδο 2 και η ισχύς των δεδομένων που υποστήριξαν μία τέτοια σύσταση αξιολογήθηκε σε επίπεδο D³¹. Στην πραγματικότητα, ο στόχος ΑΠ <130/80 mmHg ήταν μόνο μία σύσταση που βασίστηκε σε μη ισχυρά δεδομένα από post-hoc αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, δηλαδή δεδομένα που δεν μπορούν να τεκμηριώσουν άμεσα

αιτιολογική συσχέτιση^{41,42}.

Η επίδραση της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα, στη θνητότητα και στην εξέλιξη της ΧΝΝ διερευνήθηκε σε μία προκαθορισμένη υπο-ανάλυση 2.646 ασθενών της SPRINT με eGFR 20-60ml/min/1,73m² στην έναρξη της μελέτης⁴³. Μετά από 3,3 έτη παρακολούθησης, σε σχέση με τον συμβατικό συστολικό στόχο ΑΠ <140 mmHg, η εντατική ρύθμιση της ΣΑΠ σε επίπεδα <120 mmHg οδήγησε σε μείωση κατά 19% του σύνθετου πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (HR: 0,81, 95% CI: 0,63-1,05) και σε μείωση κατά 28% στον κίνδυνο θανάτου από κάθε αιτία (HR: 0,72, 95% CI: 0,53-0,99)⁴³. Η επίδραση της εντατικής μείωσης της ΑΠ δεν τροποποιήθηκε από το επίπεδο του eGFR στην έναρξη της μελέτης. Παρά τη βελτίωση των καρδιαγγειακών συμβάντων και της ολικής θνητότητας, η εντατική αντιυπερτασική θεραπεία δεν είχε όφελος στην αναστολή της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης. Ωστόσο, τα νεφρικά συμβάματα που καταγράφηκαν στη μελέτη SPRINT ήταν πολύ λίγα. Το προκαθορισμένο σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο της >50% μείωσης του eGFR ή της ΧΝΝ τελικού σταδίου παρατηρήθηκε σε μόλις 15 ασθενείς στην ομάδα της εντατικής αντιυπερτασικής θεραπείας έναντι μόλις 16 ασθενών στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας (HR: 0,90, 95% CI: 0,44-1,83)⁴³.

Τα αποτελέσματα αυτής της υπο-ανάλυσης από τη SPRINT ερμηνεύτηκαν ως μία ισχυρή απόδειξη της καρδιοπροστατευτικής επίδρασης της εντατικής ρύθμισης της ΑΠ στη ΧΝΝ, ένα όφελος που δεν συνοδεύτηκε από αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής βλάβης προς ΧΝΝ τελικού σταδίου. Με βάση κυρίως τα αποτελέσματα της μελέτης SPRINT³, οι AHA/ACG κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 αναθεώρησαν τον ορισμό της υπέρτασης και έκαναν σύσταση για πιο αυστηρό στόχο στην αντιυπερτασική θεραπεία σε επίπεδα <130/80 mmHg για την πλειοψηφία των ενηλίκων με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με ΧΝΝ¹. Πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί ότι αυτή η σύσταση μπορεί να μην αφορά το σύνολο των ασθενών με ΧΝΝ. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν μπορούν να γενικευτούν σε ομάδες ασθενών, οι οποίοι είχαν αποκλειστεί από τη μελέτη SPRINT (π.χ., ασθενείς με διαβητική νεφρική νόσο, ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ σταδίου 4+ ή ασθενείς με πρωτεϊνουρία >1g/24ωρο)⁴³. Η σχέση οφέλους/κινδύνου από την εντατική αντιυπερτασική θεραπεία σε αυτές τις υποομάδες ασθενών δεν έχει έως σήμερα διευκρινιστεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

Μία άλλη ανησυχία είναι ο αλγεβρικός χειρισμός του εντατικού συστολικού στόχου στην ομάδα της εντατικής θεραπείας στη μελέτη SPRINT. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η εντατικοποίηση της αντιυπερτασικής θεραπείας στη μελέτη αυτή καθοδηγήθηκε από research-grade μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο, οι AHA/ACG κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 αύξησαν κατά 10 mmHg τον εντατικό συστολικό στόχο που είχε εφαρμοστεί στη μελέτη SPRINT¹. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESH/ESC του 2018 ακολουθήσαν μία ακόμη πιο συντηρητική προσέγγιση, συστήνοντας ότι στους ασθενείς με ΧΝΝ, ο συστολικός στόχος θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 130 έως 139 mmHg². Ωστόσο, μία υψηλότερη ή χαμηλότερη αλγεβρική προσαρμογή για τη μέση διαφορά εξακολουθεί να είναι ανεπαρκής να αντισταθμίσει τη μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών ανάμεσα στις research-grade και τις συμβατικές μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο⁴⁴. Μελέτες διαγνωστικής ακρίβειας έδειξαν ότι η research-grade ΣΑΠ ιατρείου υποεκτιμά τη συμβατική ΣΑΠ στο ιατρείο κατά -12,7 mmHg, αλλά τα 95% διαστήματα ομοφωνίας ανάμεσα σε αυτές τις τεχνικές μέτρησης είναι ευρέα και ποικίλλουν από -46,1 mmHg έως 20,7 mmHg⁵. Σε αυτή τη βάση, η εφαρμογή εντατικών στόχων ΑΠ στην καθημερινή κλινική πράξη μπορεί να είναι προβληματική, εάν η αξιολόγηση και η διαχείριση της υπέρτασης βασίζονται σε συμβατικές τεχνικές μέτρησης της ΑΠ. Η μελέτη SPRINT είχε θέσει ως στόχο επίπεδα ΣΑΠ <120 mmHg στην ομάδα της εντατικής θεραπείας. Αν η ΑΠ στην κλινική πράξη αξιολογείται με τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη SPRINT, πιστεύουμε ότι ο στόχος της ΣΑΠ σε ασθενείς με όμοια χαρακτηριστικά με αυτά των συμμετεχόντων στη SPRINT πρέπει να είναι επίσης <120 mmHg.

SUMMARY

E.I. Georgiou, K. Markakis, P.I. Georgiou, P.E. Zebekakis

Hypertension in CKD: diagnosis, classification and therapeutic targets

Arterial Hypertension 2021; 30: 150-160.

Blood pressure (BP) in the office is often recorded without standardization of the technique of measurement. When office BP measurement is performed with a research-grade methodology, it can inform better ther-

apeutic decisions. The reference-standard method of ambulatory BP monitoring together with the assessment of BP in the office enables the identification of white-coat and masked hypertension, facilitating the stratification of cardiorenal risk. Compared with general population, the prevalence of resistant hypertension is 2- to 3-fold higher among patients with chronic kidney disease (CKD). The use of ambulatory BP monitoring is mandatory in order to exclude the white-coat effect, a common cause of pseudoresistance, and confirm the diagnosis of true-resistant hypertension. After the premature termination of SPRINT due to an impressive cardioprotective benefit of intensive BP-lowering, the 2017 AHA/ACC guideline reappraised the definition of hypertension and recommended a tighter BP target of <130/80 mmHg for the majority of adults with a high cardiovascular risk profile, inclusive of patients with CKD. However, the benefit/risk ratio of intensive BP-lowering in particular subsets of patients with CKD (i.e. those with diabetes or more advanced CKD) continues to be debated. We explore the controversial issue of BP targets in CKD, providing a critical evaluation of the available clinical-trial evidence and guideline recommendations. We argue that the systolic BP target in CKD, if BP is measured correctly, should be <120 mmHg.

Key-words: blood pressure, chronic kidney disease, white-coat hypertension, masked hypertension, resistant hypertension, therapeutic targets

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13-e115.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36(10): 1953-2041.
- Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2103-16.
- Drawz PE, Pajewski NM, Bates JT, et al. Effect of Intensive Versus Standard Clinic-Based Hypertension Management on Ambulatory Blood Pressure: Results From the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Ambulatory Blood Pressure Study. *Hypertension* 2017; 69(1): 42-50.
- Agarwal R. Implications of Blood Pressure Measurement Technique for Implementation of Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Am Heart Assoc* 2017; 6(2): e004536.
- Georgianos PI, Agarwal R. Review: Automated office BP measures are similar to awake ambulatory BP and lower than other office BP measures. *Ann Intern Med* 2019; 170(2): JC69.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32(7): 1359-66.
- Drawz PE, Brown R, De NL, et al. Variations in 24-Hour BP Profiles in Cohorts of Patients with Kidney Disease around the World: The I-DARE Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(9): 1348-57.
- Bangash F, Agarwal R. Masked hypertension and white-coat hypertension in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(3): 656-64.
- Agarwal R, Pappas MK, Sinha AD. Masked Uncontrolled Hypertension in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(3): 924-32.
- Agarwal R. Regulation of circadian blood pressure: from mice to astronauts. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19(1): 51-8.
- Agarwal R, Andersen MJ. Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertension* 2005; 46(3): 514-20.
- Agarwal R, Light RP. GFR, proteinuria and circadian blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(8): 2400-6.
- Agarwal R. Albuminuria and masked uncontrolled hypertension in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(12): 2058-65.
- Agarwal R, Andersen MJ. Blood pressure recordings within and outside the clinic and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26(5): 503-10.
- Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69(2): 406-11.
- Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011; 171(12): 1090-8.
- Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: a multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(5): 744-52.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2018; 72(5): e53-e90.
- Georgianos PI, Agarwal R. Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Prevalence, Treatment Particularities, and Research Agenda. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22(10): 84.
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart* 2019; 105(2): 98-105.
- Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(9): 1583-90.
- Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Incident ESRD

- and treatment-resistant hypertension: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(5): 781-8.
24. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(24): 2461-7.
 25. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14(1): 7-12.
 26. Armario P, Calhoun DA, Oliveras A, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Refractory Hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(12): e007365.
 27. Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens* 2019; 37(9): 1797-1804.
 28. Chang AR, Loser M, Malhotra R, et al. Blood Pressure Goals in Patients with CKD: A Review of Evidence and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(1): 161-9.
 29. Modi GK, Agarwal R. What Are Optimal Blood Pressure Targets for Patients with Hypertension and Chronic Kidney Disease? *Curr Cardiol Rep* 2015; 17(11): 101.
 30. Georgianos PI, Vaios V, Zebekakis PE, Liakopoulos V. Blood pressure targets in patients with chronic kidney disease: A critical evaluation of clinical-trial evidence and guideline recommendations. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22(5): 924-8.
 31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group: KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 337-414.
 32. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC, Jr., Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Jr., Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507-520.
 33. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(7): 1281-1357.
 34. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330(13): 877-84.
 35. Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288(19): 2421-31.
 36. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9463): 939-46.
 37. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382(9888): 260-72.
 38. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, et al. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154(8): 541-8.
 39. Appel LJ, Wright JT, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363(10): 918-29.
 40. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142(5): 342-51.
 41. Schillaci G, Battista F, Pucci G. Are observational studies more informative than randomized controlled trials in hypertension? Con side of the argument. *Hypertension* 2013; 62(3): 470-76.
 42. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, et al. Statistics in medicine—reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2189-94.
 43. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(9): 2812-23.
 44. Stergiou G, Kollias A, Parati G, et al. Office Blood Pressure Measurement: The Weak Cornerstone of Hypertension Diagnosis. *Hypertension* 2018; 71(5): 813-5.

Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών την εποχή της πανδημίας COVID-19, σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση: επιδημιολογική μελέτη σε δείγμα του ελληνικού πληθυσμού

Α. Καραγιαννίδη, Δ. Παναγιωτάκος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι διατροφικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, σε ομάδες πληθυσμού με υποκείμενα νοσήματα, αποτέλεσε ένα ζήτημα που απασχολεί την επιστημονική κοινότητα. Σκοπός της εργασίας ήταν η μελέτη της τάσης κατανάλωσης λαχανικών και φρούτων εν μέσω COVID-19, και ειδικότερα σε πάσχοντες από αρτηριακή πίεση, οι οποίοι θεωρήθηκαν από τους ειδικούς ομάδα υψηλού κινδύνου.

Υλικό και Μέθοδος: Συγχρονική, διαδικτυακή επιδημιολογική μελέτη, που διεξήχθη τον Δεκέμβριο 2020, μέσω συμπλήρωσης ανώνυμων ερωτηματολογίων. Συμμετείχαν 2.135 άνδρες και γυναίκες, με μέση ηλικία 35,5 (18) έτη, από όλη την Ελλάδα. Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα STATA/SE 16.1.

Αποτελέσματα: Κατά τη διάρκεια της πανδημίας παρατηρήθηκε αύξηση στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σε ένα ποσοστό από το 30% των ερωτώμενων, ενώ 16,6% δήλωσαν ότι μείωσαν την κατανάλωσή τους. Το 10,23% των ερωτώμενων δήλωσε ότι έχει αρτηριακή υπέρταση (το 21% εξ αυτών δεν ελάμβανε καμία φαρμακευτική ή διατροφική αγωγή). Το 32% των συμμετεχόντων με αρτηριακή υπέρταση δήλωσε ότι αύξησε την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών ($p=0,007$).

Συμπεράσματα: Μόλις το ένα τρίτο των συμμετεχόντων δήλωσε ότι άλλαξε προς το καλύτερο τις διατροφικές συνήθειές του αναφορικά με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, γνωστών για τις αντιοξειδωτικές τους δράσεις. Αίσθηση προκαλεί το ότι δεν παρατηρήθηκε ιδιαίτερη αύξηση στους συμμετέχοντες που πάσχουν από χρόνια νοσήματα, όπως η υπέρταση, η οποία έχει συσχετιστεί με σοβαρότερη λοίμωξη.

Λέξεις-κλειδιά: Φρούτα, λαχανικά, SARS-CoV-2, αρτηριακή πίεση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τη δύσκολη περίοδο που διανύουμε έχουν παρατηρηθεί εμφανείς αλλαγές στην καθημερινή δραστηριότητα που επηρεάζεται από τις νέες συνθήκες εγκλεισμού στις οποίες έχει υποβληθεί ο ελληνικός πληθυσμός. Οι αλλαγές αυτές δεν θα μπορούσαν να αφήσουν ανεπηρέαστες και τις διατροφικές συνήθειες. Ειδικά στη διατροφή του πληθυσμού πα-

ρατηρήθηκαν αλλαγές στην κατανάλωση διαφόρων τροφίμων, είτε λόγω μη εύκολης εύρεσης, είτε για άλλους αδιευκρίνιστους λόγους. Αν ληφθεί μάλιστα υπόψη η ισχυρή σχέση της διατροφής στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού, αυτό λαμβάνει ιδιαίτερη σημασία και χρήζει μεγαλύτερης προσοχής, ειδικότερα την περίοδο της πανδημίας της λοίμωξης που προκαλεί ο νέος κορωνοϊός.^[1]

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

✉ **Αλληλογραφία:** Αθανασία Καραγιαννίδη, Ελ. Βενιζέλου 70, Καλλιθέα 176 76, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθήνα, Ελλάδα • Τηλ.: 6946100767 • E-mail: at.karagiannidi@gmail.com

Είναι γνωστό ότι τα λαχανικά και τα φρούτα είναι τροφές πλούσιες σε βιταμίνη C, E και A, καθώς και σε καροτενοειδή, και δρουν προστατευτικά έναντι σε χρόνιες και φλεγμονώδεις παθήσεις, και ειδικότερα στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, διαβήτη τύπου II και νεφρικής νόσου.^[2] Έχουν προταθεί διάφορες δίαιτες με κύρια συστατικά τους τα φρούτα και τα λαχανικά με γνωστότερη αυτών τη δίαιτα Dietary Approach for Stopping Hypertension (DASH). Η δίαιτα DASH δίνει έμφαση στην πρόσληψη καλίου από τις τροφές, ειδικά τα φρούτα και λαχανικά. Μια διατροφή πλούσια σε κάλιο μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση. Τονίζεται ότι η πρόσληψη πρέπει να γίνει από τροφές και όχι από συμπληρώματα διατροφής. Τροφές πλούσιες σε κάλιο είναι: το σπανάκι, οι φρέσκιες ντόματες, τα αγγούρια, τα μανιτάρια, τα κολοκύθια, οι μπανάνες, τα πορτοκάλια, τα μήλα, τα βερίκοκα.^[3] Η δίαιτα DASH επίσης συσχετίστηκε με χαμηλότερο σχετικό υπερκορεσμό για οξαλικό ασβέστιο άρα και μείωση του κινδύνου σχηματισμού πέτρας στα νεφρά. Υπάρχει συσχέτιση του όξινου φορτίου μιας δίαιτας με υψηλότερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενης νεφρολιθίασης, επειδή το όξινο φορτίο της δίαιτας σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την έκκριση κιτρικού στα ούρα. Η δίαιτα αυτή, όπως και άλλες δίαιτες που βασίζονται στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, αποσκοπούν στη μείωση του όξινου φορτίου και την ενίσχυση του ανοσοποιητικού.^[4]

Σκοπός της εργασίας ήταν η μελέτη της τάσης κατανάλωσης λαχανικών και φρούτων εν μέσω της πανδημίας της COVID-19, και ειδικότερα σε πάσχοντες από αρτηριακή υπέρταση, ένα νόσημα που συσχετίστηκε με αυξημένη βαρύτητα της νόσου COVID-19.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Σχεδιασμός

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ειδικά διαμορφωμένων, ανώνυμων ερωτηματολογίων, που διανεμήθηκαν μέσω διαδικτύου, από «γνωστό»-σε-«γνωστό», σε εθελοντές και των δύο φύλων από 18 ετών και άνω, από όλη την Ελλάδα. Οι συμμετέχοντες, μεταξύ άλλων, κλήθηκαν να απαντήσουν σε ερωτήσεις για τις διατροφικές τους συνήθειες (συμπεριλαμβανομένης της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών) και τις μεταβολές που παρατήρησαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Επίσης ρωτήθηκε το ιατρικό ιστορικό τους.

Δείγμα

Συνολικά 2.135 άτομα συμμετείχαν εθελοντικά στην έρευνα. Από αυτούς, 854 (40%) ήταν άνδρες με μέση ηλικία 37,5 (18) ετών (εύρος 18-92 ετών) και 1.281 (60%) ήταν γυναίκες με μέση ηλικία 34,2 (18) ετών (εύρος 18-92 χρόνια).

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το STATA/SE 16.1 και η βάση δεδομένων που προέκυψε από τις απαντήσεις των εθελοντών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όπως προέκυψε από την ανάλυση των στοιχείων, 48 (2,26%) εκ των συμμετεχόντων έχουν αυξημένη αρτηριακή πίεση (υπέρταση) και λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή και 180 (8,47%) έχουν αρτηριακή υπέρταση, αλλά δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή ή/και δεν ακολουθούν κάποια ειδική δίαιτα.

Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η τάση κατανάλωσης λαχανικών και φρούτων στους συμμετέχοντες, υγιείς και μη, όσον αφορά την αρτηριακή υπέρταση, κατά τη διάρκεια της πανδημίας, ξεχωριστά για άνδρες και γυναίκες. Περίπου το 32% των συμμετεχόντων με αρτηριακή υπέρταση δήλωσε ότι αύξησε την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών ($p=0,007$). Συγκεκριμένα, από τους συμμετέχοντες που έχουν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή το ποσοστό αυτών που ανέφεραν αύξηση στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών ήταν 29,17%, ενώ αυτών που ανέφεραν μείωση ανέρχεται στο 25%. Τέλος, όσον αφορά τους έχοντες αρτηριακή υπέρταση και δεν λαμβάνουν φαρμακευτική ή και διαιτητική αγωγή, το ποσοστό εκείνων που αύξησαν τη συχνότητα κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών ήταν 35%, ενώ αυτοί που μείωσαν την κατανάλωση ήταν 8,33%.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες συνήθως συμβαίνουν αργά και για μεγάλα χρονικά διαστήματα, και πολλές φορές θα πρέπει να έχει μεσολαβήσει ένα σημαντικό γεγονός, π.χ., αλλαγή στην κατάσταση υγείας ή έντονη επιθυμία απώλειας βάρους κ.λπ., και ίσως μια υγειονομική κρίση που αγγίζει μεγάλες ομάδες του πληθυσμού ή και ολόκληρους πληθυσμούς, όπως η σύγχρονη πανδημία της COVID-19 που ξεκίνησε περί τα τέλη Φεβρουαρίου του 2020 και στην Ελλάδα, και διαρκεί ακόμα.

Ευρήματα από επιδημιολογικές μελέτες σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες έδειξαν στροφή προς μία

Πίνακας 1. Αλλαγές στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 2.118 εθελοντών, όλων των ηλικιακών κατηγοριών, στην Ελλάδα, ανάλογα με το ιατρικό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και νεφρικής νόσου.

	Άνδρες			Γυναίκες		
		Καμία αλλαγή	Αύξηση		Καμία αλλαγή	Αύξηση
Αλλαγές στην κατανάλωση λαχανικών και φρούτων	<i>Μείωση</i>			<i>Μείωση</i>		
Χωρίς αρτηριακή πίεση	203 (17,2%)	522 (44,24%)	455 (38,56%)	122 (17,23%)	356 (50,28%)	230 (32,49%)
Αρτηριακή πίεση με φαρμακευτική αγωγή	4 (21%)	9 (47,37%)	6 (31,58%)	8 (27,59%)	13 (44,83%)	8 (27,59%)
Αρτηριακή πίεση χωρίς φαρμακευτική αγωγή	4 (5,2%)	42 (54,55%)	31 (40,26%)	11 (10,68%)	60 (58,25%)	32 (31%)
Χωρίς νεφρική νόσο	207 (16,45%)	567 (45%)	484 (38,47%)	138 (17%)	408 (50,31%)	265 (32,68%)
Νεφρική νόσος με φαρμακευτική αγωγή	3 (21,43%)	5 (35,71%)	6 (42,86%)	3 (25%)	7 (58,33%)	2 (16,67%)
Νεφρική νόσος χωρίς φαρμακευτική αγωγή	0 (0%)	1 (33,33%)	2 (66,67%)	0 (0%)	14 (82,35%)	3 (17,65%)

πιο υγιεινή διατροφική καθημερινότητα την περίοδο της πανδημίας, με αύξηση στην πρόσληψη φρούτων και λαχανικών,^[5] και πιο κοντά στις συνιστώμενες διατροφικές προσλήψεις.^[6] Υπάρχουν όμως και μελέτες που έδειξαν τα αντίθετα αποτελέσματα, με αύξηση στην πρόσληψη σακχάρων, κορεσμένου λίπους και τηγανητών,^[7,8] και κάποιες άλλες που δεν έδειξαν σημαντικές αλλαγές στη διατροφή του πληθυσμού εν μέσω πανδημίας.^[9] Η πλειοψηφία των εθελοντών στην παρούσα πανελλαδική έρευνα δεν ανέφερε μεγάλες διαφορές στην κατανάλωση λαχανικών και φρούτων κατά τη διάρκεια της πανδημίας σε σχέση με την προπανδημική περίοδο. Παρατηρήθηκε, επίσης, ότι τα άτομα που δεν είχαν αρτηριακή υπέρταση ήταν και εκείνα που αύξησαν περισσότερο την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συγκριτικά με τους έχοντες υπέρταση. Τη μεγαλύτερη μείωση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών κατά τη διάρκεια της πανδημίας την εμφάνισαν τα άτομα που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, άτομα στα οποία πιθανολογείται ότι η νόσος εμφανίζεται με μεγαλύτερη βαρύτητα. Δεδομένα για την πανδημία της COVID-19, αρχικά από την Κίνα, και μετέπειτα από άλλες χώρες του κόσμου, έδειξαν ότι οι ασθενείς που είχαν σοβαρή μόλυνση ή που απεβίωσαν από τον κορωνοϊό ήταν κατά βάση μεγάλης ηλικίας (άνω των 80), ή και είχαν άλλες συννοσηρότητες, κυρίως αρτηριακή υπέρταση σε ποσοστό

(30%-50%) ή και σακχαρώδη διαβήτη. Η αναφερόμενη συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης και της COVID-19 είναι πολύ πιθανό να οφείλεται στην επίδραση συγγενικών παραγόντων, όπως είναι η ηλικία μια και γνωρίζουμε ότι η αρτηριακή υπέρταση είναι πολύ συχνότερη στους ηλικιωμένους και συνδέεται συχνότερα με τη συνύπαρξη άλλων συννοσηροτήτων (όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η στεφανιαία νόσος κ.λπ.). Οι επιστήμονες πάντως υποστήριξαν ότι δεν υφίσταται καμία ισχυρά τεκμηριωμένη θέση για το πώς η αρτηριακή υπέρταση συσχετίζεται με επιρρέπεια ως προς την προσβολή και μόλυνση από την COVID-19. Παράλληλα, διατυπώθηκε η άποψη ότι ίσως η συσχέτιση αυτή να επηρεάζεται από τον ρόλο ενός ειδικού ενζύμου (του ACE-2) που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης και το οποίο παίζει καθοριστικό ρόλο τόσο στην αρτηριακή υπέρταση όσο και στη λοίμωξη.

Σε κάθε περίπτωση όμως, θα ήταν εύλογο άτομα με αρτηριακή υπέρταση να είχαν υιοθετήσει έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής εισάγοντας σε συχνότερη και μεγαλύτερη βάση τα φρούτα και τα λαχανικά στη διατροφή τους, τη στιγμή που η κοινωνία βιώνει μια άνευ προηγουμένου κατάσταση στην οποία ο μέσος άνθρωπος περνά πολύ περισσότερο χρόνο στο σπίτι.

Τα φρούτα και τα λαχανικά έχουν μελετηθεί εκτενώς λόγω της ευεργετικής τους ιδιότητας απέ-

ναντι σε φλεγμονώδεις και χρόνιες παθήσεις του ανοσοποιητικού. Αυτό συμβαίνει κυρίως λόγω των φυτοχημικών που περιέχουν, τα οποία προστατεύουν τον οργανισμό από παθήσεις οφειλόμενες στο οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες, το οποίο απελευθερώνει ελεύθερες ρίζες στο σώμα, έχει συσχετιστεί με έναν μεγάλο αριθμό παθήσεων συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, διαφόρων μορφών καρκίνου καθώς και μεταβολικών και αυτοάνοσων νοσημάτων. Έτσι τα φυτοχημικά αυτά δρουν ως αντιοξειδωτικά εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες του οργανισμού. Αυτό επιτυγχάνεται όταν τα αντιοξειδωτικά δωρίσουν ένα από τα δικά τους ηλεκτρόνια, ώστε να σταματήσουν οι ελεύθερες ρίζες να παίρνουν ηλεκτρόνια από άλλες χημικές ενώσεις, με σκοπό να σταθεροποιηθούν. Μάλιστα, έχει αποδειχθεί ότι αντιοξειδωτικά όπως η βιταμίνη Ε και το β-καροτένιο βοηθούν σε γενικότερες διαταραχές του ανοσοποιητικού, επεκτείνοντας το χρονικό διάστημα μεταξύ της λοίμωξης και της εμφάνισης κλινικών συμπτωμάτων. Τα πιο ευρέως διαδεδομένα αντιοξειδωτικά στα φρούτα και στα λαχανικά είναι οι φυτικές ίνες, οι πολυφαινόλες, τα φλαβονοειδή, τα συζευγμένα ισομερή του λινολενικού, οι τοκοφερόλες, οι βιταμίνες Α, Β, C, Ε, το ασβέστιο, το σελήνιο και τα σουλφίδια.^[10] Λαχανικά πλούσια σε βιταμίνη Α βοηθούν στη μείωση του ενδοκυτταρικού λίπους, στην ινσουλινοαντίσταση, καθώς και στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης, εμποδίζοντας έτσι την εμφάνιση διαβήτη και βοηθώντας στη διατήρηση φυσιολογικού βάρους. Σε περιστατικά χρόνιας πνευμονοπάθειας, τα φρούτα και τα λαχανικά βοηθούν στη μείωση του οξειδωτικού στρες και των φλεγμονών, βελτιώνοντας έτσι τη λειτουργία των πνευμόνων. Στη χρόνια νεφροπάθεια, τα φλαβονοειδή των λαχανικών και των φρούτων, προστατεύουν τα ήδη δυσλειτουργικά νεφρά από ανεπιθύμητες φλεγμονές.^[11] Είναι, λοιπόν, εμφανής η συνεισφορά των φρούτων και των λαχανικών στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού, επομένως και στην αντιμετώπιση χρόνιων παθήσεων, συμβάλλοντας στην εξομάλυνση των επιπλοκών τους και, σε ορισμένες περιπτώσεις, στη θεραπεία τους.

Το αν η πανδημία έχει αλλάξει τον τρόπο με τον οποίο οι άνθρωποι προσεγγίζουν τη διατροφή τους, είναι πολύ νωρίς για να ειπωθεί. Η ανάγκη για οδηγίες διατροφής κατά τη διάρκεια της πανδημίας παραμένει επιτακτική και είναι κάτι στο οποίο η πολιτεία και οι οργανισμοί υγείας πρέπει να δώσουν πολύ μεγαλύτερη προσοχή.

SUMMARY

A. Karagiannidi, D. Panagiotakos

Consumption of fruits and vegetables during the COVID-19 pandemic, among patients with hypertension: an epidemiological study on a sample of the Greek population

Arterial Hypertension 2021; 30: 161-165.

Introduction: Dietary changes during COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus have been an issue of concern in the scientific community. The purpose of this study was to assess changes in eating behaviours regarding vegetables and fruits, among people with high blood pressure, a morbidity that has been associated with complications of COVID-19.

Material and Method: A cross-sectional, online epidemiological study was conducted during December 2020, by completing an anonymized questionnaire. 2.135 men and women, with an average age of 35.5 (18) years, from all over Greece participated. STATA / SE 16.1 was used for data analysis.

Results: During the pandemic, 30% of the participants reported an increase in the consumption of fruits and vegetables, while 16.6% stated that they reduced their consumption. Moreover, 10.23% of the participants stated that they have high blood pressure (21% of them did not receive any medication or nutritional treatment). Only 32% of the participants with hypertension reported that they increased their consumption of fruits and vegetables ($p = 0.007$).

Conclusions: Only one third of the participants stated that they have increased their eating habits regarding the consumption of fruits and vegetables, strong antioxidants that may protect against severe infection. A similar percent was observed among people with high blood pressure, a morbidity that has been linked to severe infections.

Key-words: fruits, vegetables, SARS-CoV-2, blood pressure

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Mazzocchi, Leone, Agostoni, & Pali-Schöll. The Secrets of the Mediterranean Diet. Does [Only] Olive Oil Matter? *Nutrients* 2019; 11(12): 2941.
2. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Cinelli G, ... De Lorenzo A. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *Journal of Translational Medicine* 2020; 18(1).
3. Damasceno MM, de Araújo MF, Freire de Freitas RW, de Almeida PC, & Zanetti ML. The association between blood pressure in adolescents and the consumption of fruits, vegetables and fruit juice - an exploratory study. *Journal of Clinical Nursing* 2011; 20(11-12): 1553-60.
4. Mitchell T, Kumar P, Reddy T, Wood KD, Knight J, Assimos DG, & Holmes RP. Dietary Oxalate and Kidney

- Stone Formation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2018.
5. Rodríguez-Pérez C, Molina-Montes E, Verardo V, Artacho R, García-Villanova B, Guerra-Hernández E.J, Ruiz-López M.D. Changes in Dietary Behaviours during the COVID-19 Outbreak Confinement in the Spanish COVIDiet Study. *Nutrients* 2020; 12, 1730.
 6. Christianne de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FFZ, Prado CMM, Laviano A, Mota JF. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutr Rev.* 2020; 12: 6-9.
 7. Reyes-Olavarría D, Latorre-Román PÁ, Guzmán-Guzmán IP, Jerez-Mayorga D, Caamaño-Navarrete F, & Delgado-Floody P. Positive and Negative Changes in Food Habits, Physical Activity Patterns, and Weight Status during COVID-19 Confinement: Associated Factors in the Chilean Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020; 17(15): 5431.
 8. Pellegrini M, Ponzo V, Rosato R, Scumaci E, Goitre I, Benso A, ... Bo S. Changes in Weight and Nutritional Habits in Adults with Obesity during the “Lockdown” Period Caused by the COVID-19 Virus Emergency. *Nutrients* 2020; 12(7), 2016.
 9. Webster A. A second look at Covid-19s impact on food purchasing, eating behaviors and perceptions of food safety. *International Food Information council* 2020.
 10. Kaur C, & Kapoor HC. Antioxidants in fruits and vegetables - the millennium's health. *International Journal of Food Science & Technology* 2008; 36(7): 703-25.
 11. Moreb, N., Albandary, A., Jaiswal, S., Jaiswal, A. Fruits and Vegetables in the Management of Underlying Conditions for COVID-19 High Risk Groups. *Foods* 2021 2020; 10(2): 389.

Η επίδραση των ανθρακυκλινών στην αορτική σκλήρυνση και την αρτηριακή πίεση – Βιβλιογραφική ανασκόπηση

**Ε. Σολωμού
Δ. Τερεντές-Πρίντζιος
Β. Κατσή
Κ. Τσιούφης**

**Ν. Ιωακειμίδης
Β. Γαρδικιώτης
Δ. Τούσουλης
Χ. Βλαχόπουλος**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κακοήθειες και η καρδιαγγειακή νόσος είναι τα δυο συχνότερα αίτια θνητότητας παγκοσμίως. Η πρόοδος στη θεραπεία των ογκολογικών ασθενών έχει βελτιώσει την επιβίωση, ωστόσο παρατηρείται αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό το οποίο εν μέρει οφείλεται στις θεραπείες αυτές. Οι ανθρακυκλίνες αποτελούν μια καθιερωμένη ομάδα χημειοθεραπευτικών, ωστόσο είναι γνωστή η μη αναστρέψιμη καρδιοτοξικότητα που μπορεί να προκαλέσουν με τρόπο δόσοεξαρτώμενο. Την ίδια στιγμή δεν υπάρχουν παρά ελάχιστες αναφορές στις επιπτώσεις των ανθρακυκλινών στα αγγεία των ασθενών. Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα νεότερα δεδομένα σε ό,τι αφορά τις επιδράσεις των ανθρακυκλινών στην αγγειακή λειτουργία, την αρτηριακή σκλήρυνση και την αρτηριακή υπέρταση. Με βάση μικρές μη τυχαιοποιημένες μελέτες, διαφαίνεται η επίδραση της χημειοθεραπείας με ανθρακυκλίνες στις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων, η οποία μπορεί να είναι αναστρέψιμη, μόνιμη ή και να εκδηλωθεί όψιμα μετά τη θεραπεία. Επίσης παρουσιάζεται συσχέτιση μεταξύ αυξημένης αρτηριακής σκλήρυνσης και εμφάνισης καρδιοτοξικότητας η οποία μπορεί να εκδηλωθεί σε δεύτερο χρόνο συγκριτικά με την αύξηση της αρτηριακής σκλήρυνσης. Επιπλέον, έχει αναδειχθεί αύξηση επίπτωσης καρδιοτοξικότητας σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ανθρακυκλίνες και θα ήταν πολύ χρήσιμη κλινική πληροφορία η συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης, επίπτωσής της στην αρτηριακή σκλήρυνση και τελικά εκδήλωσης καρδιοτοξικότητας. Κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω έρευνα στο πεδίο προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι μηχανισμοί πρόκλησης και η παρουσία αναστρεψιμότητας ή και πρόληψης της αγγειακής τοξικότητας, προκειμένου να ελεγχθούν καλύτερα οι αγγειακές επιπλοκές στους επιζήσαντες ογκολογικούς ασθενείς.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Ανθρακυκλίνες, αρτηριακή σκλήρυνση, αρτηριακή υπέρταση, χημειοθεραπεία, καρδιοτοξικότητα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κακοήθειες και η καρδιαγγειακή νόσος είναι τα δυο συχνότερα αίτια θνητότητας παγκοσμίως¹. Η πρόοδος στη θεραπεία των ογκολογικών ασθενών με όλο και περισσότερες επιλογές χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, έχει βελτιώσει την επιβίωση των

ασθενών αυτών, ωστόσο παρατηρείται αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Μέρος αυτής της αύξησης αποδίδεται στις παρενέργειες των θεραπειών αυτών, με κυριότερες τις επιπλοκές στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η επίδραση των χημειοθεραπευτικών στο

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Ειρήνη Σολωμού, Ειδικευμένη Καρδιολόγος, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο • E-mail: eirinisol@hotmail.com

Χαράλαμπος Βλαχόπουλος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο, Αθήνα • E-mail: vlachop@otenet.gr

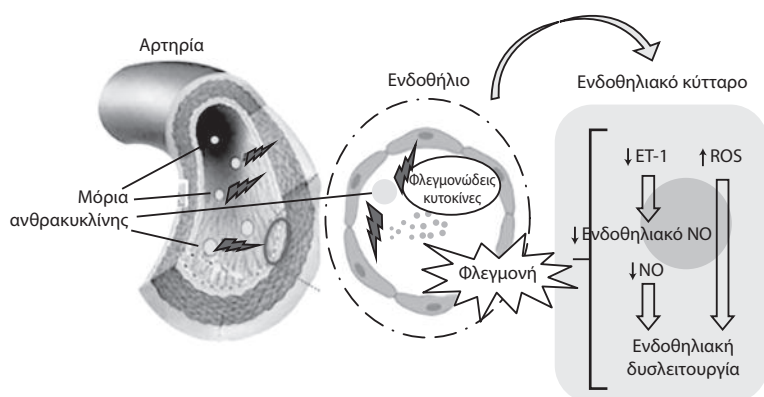
καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να είναι είτε άμεση, επηρεάζοντας την καρδιακή λειτουργία και δομή, ή έμμεση, μέσω επιτάχυνσης διεργασιών που προκαλούν καρδιαγγειακή νόσο, ειδικά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

Στην έως σήμερα βιβλιογραφία, υπάρχει εκτεταμένη αναφορά στις καρδιοτοξικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας στη συστολική και διαστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας. Μάλιστα το 2016 δημοσιεύτηκε μια δήλωση επιστημονικής καθοδήγησης στο *European Heart Journal* όπου ορίζεται με σαφήνεια η παρουσία καρδιοτοξικότητας από τα χημειοθεραπευτικά με βάση την έκπτωση του κλάσματος εξωθήσεως και τη μείωση της ολικής επιμήκους παραμόρφωσης της αριστερής κοιλίας². Την ίδια στιγμή δεν υπάρχουν παρά ελάχιστες αναφορές στις επιπτώσεις των χημειοθεραπευτικών στα αγγεία των ασθενών.

Οι ανθρακυκλίνες αποτελούν μια καθιερωμένη ομάδα χημειοθεραπευτικών για πολλές ομάδες νεοπλασιών από το 1950. Ωστόσο είναι γνωστή η τύπου I, δηλαδή μη αναστρέψιμη, καρδιοτοξικότητα που προκαλούν, η οποία μάλιστα είναι δόσοεξαρτώμενη³. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου προκαλούν απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων έγκειται σε δράσεις οι οποίες προκαλούν βλάβη στο DNA των κυττάρων. Αρχικά αναστέλλουν την τοποϊσομεράση II η οποία φυσιολογικά αναστέλλει την υπερβολική αναδίπλωση του DNA στη φάση της αντιγραφής. Επιπλέον επάγουν τη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου οι οποίες παρεμβαίνουν άμεσα και προκαλούν βλάβη στη δομή του DNA ενώ η παρουσία τους επάγει και την υπεροξείδωση των λιπιδίων⁴. Επιπρόσθετα, η επαγωγή των φλεγμονωδών κυτοκινών στα ενδοθηλιακά κύτταρα και

η μείωση του νιτρικού οξειδίου οδηγούν σε δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα να υπονομεύεται η λειτουργική ακεραιότητα του ενδοθηλίου⁵. Οι μηχανισμοί αυτοί που οδηγούν σε απώλεια της σωστής λειτουργίας του ενδοθηλίου και της ικανότητάς του να ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο των λείων μυϊκών κυττάρων ευθύνονται και για την αύξηση της αρτηριακής σκληρότητας^{6,7}. Οι πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μετά από λήψη ανθρακυκλινών παρουσιάζονται στην **εικόνα 1**.

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί έναν σχετικά νέο όρο που περιγράφει τις μεταβολές του μέσου χιτώνα του ενδοθηλίου των αγγείων που έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος και κατ'επέκταση μείωση της ρυθμιστικής ικανότητας των αγγείων να ενισχύουν την καρδιακή ώση⁸. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι η παρουσία σκληρίας σε ελαστικά αγγεία όπως η αορτή, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου^{9,10,11}. Η εξέταση εκλογής για τη μέτρηση της αορτικής σκληρίας είναι η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (carotid femoral pulse wave velocity – cfPWV)¹² η οποία υπολογίζεται ως ο λόγος της απόστασης μεταξύ της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας, προς τον χρόνο που απαιτείται για τη μετάδοση της ώσης από το ένα σημείο στο άλλο¹³. Υπάρχει ποικιλία μεθόδων μέτρησης του PWV, επεμβατικών και μη επεμβατικών, συμπεριλαμβανομένων της τονομετρίας, του υπερήχου, της παλμομέτρησης και της μαγνητικής τομογραφίας. Το 2006 δημοσιεύτηκε ένα έντυπο συναίνεσης από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία¹⁴, το οποίο αναφέρθηκε για πρώτη φορά στην οργανωμένη προσέγγιση της αρ-



Εικόνα 1. Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας των ανθρακυκλινών.
 Ενδοθηλίνη-1, ROS: reactive oxygene species (ελεύθερες ρίζες οξυγόνου), NO: nitric oxide (μονοξείδιο του αζώτου).

τηριακής σκληρίας και έκτοτε έχουν δημοσιευτεί διεθνή πρότυπα αναφοράς¹⁵ καθώς και δηλώσεις επιστημονικής καθοδήγησης από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία Υπέρτασης¹⁶, προκειμένου να βελτιώσουν τη διαχείριση της κλινικής πληροφορίας που παρέχεται από αυτόν τον νέο δείκτη.

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης, είναι να συνοψίσει τα νεότερα δεδομένα σε ό,τι αφορά τις επιδράσεις των ανθρακυκλινών στην αγγειακή λειτουργία και την αρτηριακή σκληρία.

Ανθρακυκλίνες και αγγειακή λειτουργία

Μια προοπτική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2010, μελέτησε 53 άτομα από τα οποία τα 40 αποτελούσαν ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνη για καρκίνο του μαστού, λέμφωμα ή λευχαιμία και τα 13 άτομα αποτέλεσαν πληθυσμό ελέγχου του οποίου τα χαρακτηριστικά της ηλικίας και του φύλου προεπιλέχθηκαν προκειμένου να ταιριάζουν με του πάσχοντα πληθυσμού. Κάθε συμμετέχοντας υπεβλήθη σε εκτίμηση του PWV με μαγνητική τομογραφία ενώ εκτιμήθηκε και η αορτική διατασιμότητα (aortic distensibility, AoD) στη θωρακική αορτή πριν την έναρξη θεραπείας και 4 μήνες μετά την έναρξη των θεραπειών. Στους 4 μήνες παρατηρήθηκε ότι η αορτική σκληρία παρέμεινε σταθερή στον πληθυσμό ελέγχου, ενώ στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ανθρακυκλίνες παρατηρήθηκε επιδείνωση των ελαστικών ιδιοτήτων των αγγείων, όπως αυτό διαπιστώθηκε από τη μείωση του AoD ($p < 0,001$) και ταυτόχρονα αύξηση του PWV ($p < 0,0001$). Αυτές οι αλλαγές στην αορτική σκληρία ήταν ανεξάρτητες από συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η φαρμακευτική αγωγή και οι προδιαθεσικοί παράγοντες όπως η υπέρταση και ο διαβήτης ($p < 0,0001$)¹⁷.

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2017, εκτιμήθηκε η μακροπρόθεσμη επίδραση των ανθρακυκλινών στους παράγοντες καρδιαγγειακής σκληρίας. Μετρήθηκε το PWV σε 59 επιζήσαντες από καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνη στην παιδική ηλικία. Επιπλέον εκτιμήθηκε το κεντρικό augmentation index (C-AI75) και το augmentation pressure (C-AP75) τα οποία φυσιολογικοποιήθηκαν βάσει καρδιακής συχνότητας (στις 75 bpm). Επιπλέον μετρήθηκε το central Buckberg sub-endocardial viability ratio (SEVR) ως παράμετρος διαστολικής λειτουργίας των αγγείων. 248 υγιή άτομα των οποίων η ηλικία προεπιλέχθηκε προκειμένου να ταιριάζει με το πάσχοντα πληθυσμού, χρησιμοποιήθηκαν ως πληθυσμός ελέγχου. Τόσο οι ασθενείς όσο και ο πληθυσ-

μός ελέγχου χωρίστηκαν σε τρεις ηλικιακές ομάδες (13-15, 16-18 και 19-24 ετών). Τα C-AI75 και C-AP75 ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στους επιζήσαντες από καρκίνο συγκριτικά με τον πληθυσμό ελέγχου στις ηλικιακές ομάδες 16-18 και 19-24 ετών υποδεικνύοντας ότι οι τοξικές επιδράσεις των ανθρακυκλινών στην αορτική σκληρία παραμένουν χρόνια μετά το πέρας της χορήγησης τους. Επιπλέον το SEVR ήταν μειωμένο στους ασθενείς συγκριτικά με τον πληθυσμό ελέγχου στην ηλικιακή ομάδα των 19-24 ετών. Αυτές οι υποκλινικές διαφορές μεταξύ των ατόμων που έλαβαν στο παρελθόν θεραπεία με ανθρακυκλίνες και του πληθυσμού ελέγχου καταδεικνύουν την πιθανή αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ενήλικες που έλαβαν αγωγή με ανθρακυκλίνη στην παιδική ηλικία¹⁸.

Μια δημοσίευση του 2013 επίσης υποστηρίζει τη συσχέτιση μεταξύ χορήγησης ανθρακυκλινών και υποκλινικής καρδιαγγειακής βλάβης. Συγκεκριμένα 53 ασθενείς με καρκίνο του μαστού, λευχαιμία ή λέμφωμα υπεβλήθησαν σε εκτίμηση ποικίλων παραμέτρων αγγειακής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένου και του PWV, 1, 3 και 6 μήνες μετά τη λήψη χαμηλής δόσης ανθρακυκλινών. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι το PWV αυξήθηκε στους 6 μήνες μετά το πέρας της αγωγής ($6,7 \pm 0,5$ σε $10,1 \pm 1$ m/sec, $p = 0,0006$) το οποίο καταδεικνύει την πιθανή υποκλινική αρτηριακή δυσλειτουργία μετά τη χορήγηση ακόμη και χαμηλών δόσεων ανθρακυκλινών¹⁹.

Η πλέον πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της επίδρασης των χημειοθεραπευτικών παραγόντων στην αρτηριακή σκληρία²⁰, αναφέρει 14 μελέτες που ερεύνουν την επίδραση της ομάδας των ανθρακυκλινών στις αγγειακές ιδιότητες. Συγκεκριμένα 9 μελέτες εξέτασαν την οξεία μεταβολή της αρτηριακής σκληρίας (σε < 1 χρόνο) συγκρίνοντας τη βασική μέτρηση με τις μετρήσεις μετά την ολοκλήρωση του χημειοθεραπευτικού σχήματος σε ένα χρονικό διάστημα μεταξύ 1 και 9 μηνών. Από αυτές, όλες εκτός από 2 μελέτες ανέδειξαν σημαντική αύξηση της αρτηριακής σκληρίας σε άλλοτε άλλο βαθμό ειδικά στην οξεία φάση. Πιθανοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν το πόσο θα επιδεινωθούν οι ελαστικές ιδιότητες των αγγείων είναι η προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή κατάσταση των ασθενών, η πιθανή συγχρόνηση και άλλων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, η ταυτόχρονη συγχρόνηση καρδιοπροστατευτικών θεραπειών, αλλά και η μέθοδος μέτρησης που χρησιμοποιείται σε κάθε μελέτη για να αξιολογηθεί η αρτηριακή σκληρία. Τα αποτελέσματα μιας εκ των προαναφερθεισών

μελετών έδειξαν ότι δεν παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στην αρτηριακή σκληρία, ωστόσο στη συγκεκριμένη μελέτη μεγάλο ποσοστό ασθενών λάμβανε αγωγή σχετιζόμενη με καρδιαγγειακές παθήσεις ενώ αρκετοί από αυτούς έλαβαν αγωγή και με ταμοξιφαίνη. Και οι δυο αυτές επιπλέον θεραπευτικές αγωγές ασκούν προστατευτικό ρόλο στο καρδιαγγειακό^{21,22,23,24} και θα μπορούσαν να έχουν επηρεάσει θετικά ή τουλάχιστον προστατευτικά τις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων, εξουδετερώνοντας τις πιθανές αρνητικές επιπτώσεις των ανθρακυκλινών.

Σε ό,τι αφορά τις χρόνιες επιπτώσεις των ανθρακυκλινών στις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων, η συστηματική ανασκόπηση εντοπίζει 4 μελέτες σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά που έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνες στην παιδική ηλικία. Και οι 4 αυτές μελέτες καταδεικνύουν σημαντική αύξηση της αρτηριακής σκληρίας συγκριτικά με πληθυσμούς ελέγχου αντίστοιχης ηλικίας, ενώ η διάρκεια παρακολούθησης κυμαίνεται από 1 έως 20 χρόνια.

Σε προκλινικό επίπεδο, μια μελέτη του 2004 ανέδειξε ότι η χορήγηση μιας και μόνο δόσης δοξορουβικίνης σε αρουραίους, οδηγεί σε αύξηση μεταλλοπρωτεασών στο ενδοθήλιο της αορτής σε 1-4 ημέρες μετά τη θεραπεία, το οποίο υποδεικνύει το αγγειακό remodeling που λαμβάνει χώρα αμέσως μετά τη χορήγηση ανθρακυκλινών²⁵.

Συμπερασματικά, η λιγοστή υπάρχουσα βιβλιογραφία υποστηρίζει πως οι ανθρακυκλίνες φαίνεται να επηρεάζουν δυσμενώς την αγγειακή λειτουργία και τις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων και αυξάνουν την αρτηριακή σκληρία. Αυτές οι επιπτώσεις μπορεί να είναι παρωδικές ή να εμμένουν μετά τη διακοπή της θεραπείας. Καταδεικνύεται έτσι η ανάγκη για μελέτες μεγαλύτερου πληθυσμού προκειμένου να αποσαφηνισθεί αυτή η πληροφορία.

Ανθρακυκλίνες και αρτηριακή πίεση

Η αρτηριακή υπέρταση έχει αναγνωριστεί ως η πιο κοινή συν-νοσηρότητα στις βάσεις δεδομένων των καρκινοπαθών²⁶. Μια αναδρομική ανάλυση 43.338 γυναικών με καρκίνο μαστού που δημοσιεύτηκε το 2007, ανέδειξε ότι από τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνες, αυτές που έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση είχαν 58% υψηλότερο κίνδυνο να εκδηλώσουν καρδιακή ανεπάρκεια. Ομοίως, η μελέτη αυτή ανέδειξε ότι η υπέρταση αποτέλεσε ισχυρό προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας που έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνες (hazard ratio = 1,45).

Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης που δη-

μοσιεύτηκε το 2008, μελέτησε 9.438 ασθενείς με διάχυτο non-Hodgkin λέμφωμα από β κύτταρα. Από αυτούς τους ασθενείς το 42% έλαβε θεραπεία με δοξορουβικίνη ενώ το 72% αυτών έπασχε από υπέρταση. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης προτείνουν την επιθετική αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με δοξορουβικίνη, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι καρδιοτοξικές επιπτώσεις της²⁷.

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης των προγνωστικών παραγόντων της καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνες, φάνηκε ότι παρ'όλο που η αθροιστική δόση της ανθρακυκλίνης είναι ο πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης, η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης κατέχει επίσης έναν αποδεκτό προγνωστικό ρόλο²⁸.

Οι Szmít et al. μελέτησαν 208 ασθενείς με non-Hodgkin λέμφωμα που έλαβαν θεραπευτικό σχήμα R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) αναζητώντας δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας αμέσως μετά τη χημειοθεραπεία (μείωση του κλάσματος εξώθησης <50% ή κατά τουλάχιστον κατά 10% από την αρχική εκτίμηση). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ασθενείς με προϋπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση παρουσίαζαν πιο συχνά δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (19,7%) συγκριτικά με τους μη υπέρτασικούς ασθενείς (6,6%). Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την πιο συχνή καθυστέρηση θεραπειών, μείωση δόσεων, ακόμη και διακοπή της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπέρταση. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την αρνητική επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης στην πρόγνωση και τη θεραπεία των ασθενών που χρήζουν αντιμετώπισης με ανθρακυκλίνες²⁹.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η καρδιαγγειακή προστασία είναι μια ανερχόμενη ανάγκη για τους ασθενείς με κακοήθειες που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνες. Η εκτίμηση της αγγειακής λειτουργίας πριν τη θεραπεία σε συνδυασμό με τη διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου θα μπορούσε να αποτελέσει μια πολύ χρήσιμη στρατηγική προκειμένου να αναγνωρισθεί έγκαιρα τόσο η καρδιακή όσο και η αγγειακή τοξικότητα από τη χημειοθεραπεία αλλά και για να ληφθούν καρδιοπροστατευτικά μέτρα. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε αποφυγή της διακοπής της χημειοθεραπείας αλλά και σε μακροπρόθεσμη αποφυγή καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε αυτή την κατεύθυνση, το 2015 δημοσιεύτηκε από την ARTERY Society (Association for Research into Arterial Structure and

Physiology) μια πρόταση ειδικών, που τονίζει τον ρόλο των αγγειακών βιοδεικτών για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου³⁰.

Η υποκλινική ανεύρεση επιδείνωσης της αρτηριακής σκληρίας θα μπορούσε να αποτελέσει δείκτη προκειμένου να γίνει έγκαιρη έναρξη καρδιοπροστατευτικών στρατηγικών, με χορήγηση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACEi)³¹, αναστολέων υποδοχέων αλδοστερόνης (MRAs) ή αντιαμιοπεταλιακών. Μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2016 ανέδειξε ότι η θεραπεία με ACEi σε 437 ασθενείς με καρκίνο που είχαν αυξημένα επίπεδα τροπονίνης πέτυχε την πρόληψη εκδήλωσης καρδιοτοξικότητας. Επιπλέον έχειδειχθεί ότι η αγωγή με ACEi μειώνει την αρτηριακή σκληρία σε υπερτασικούς ασθενείς ανεξάρτητα από την αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της αρτηριακής πίεσης³². Τα αντιαμιοπεταλιακά φάρμακα επίσης φαίνεται να μειώνουν την αρτηριακή σκληρία. Μια πολύ πρόσφατη μελέτη από την ερευνητική μας ομάδα που δημοσιεύτηκε το 2019, ανέδειξε ότι η θεραπεία με τικαγρελόρη μειώνει την αρτηριακή σκληρία στην οξεία φάση χορήγησης καθώς και μετά από 1 μήνα θεραπείας³³. Επιπλέον και η ασπιρίνη φαίνεται να μειώνει την αρτηριακή σκληρία στους υπερτασικούς ασθενείς³⁴. Παρ' όλα αυτά η χρήση αντιαμιοπεταλιακών παραγόντων στους ογκολογικούς ασθενείς μπορεί να έχει σοβαρούς περιορισμούς λόγω του αυξημένου αιμορραγικού κινδύνου. Μια άλλη πιθανή στρατηγική καρδιο- και αγγειο-προστασίας θα μπορούσε να αποτελέσει η χορήγηση ρανολαζίνης^{35,36}.

Η τρέχουσα στρατηγική παρακολούθησης των χημειοθεραπευόμενων με ανθρακκίνες που προτείνεται και από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική εταιρεία, περιλαμβάνει την εκτίμηση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας πριν, κατά τη διάρκεια των θεραπειών αλλά και μετά το πέρας της θεραπείας³⁷. Η αρτηριακή σκληρία θα μπορούσε να αποτελέσει έναν επιπλέον δείκτη παρακολούθησης ο οποίος μάλιστα θα μπορούσε να αναδείξει και υποκλινικά σημεία καρδιαγγειακής τοξικότητας και να αποτελέσει ένδειξη για έναρξη καρδιοπροστατευτικών στρατηγικών και επαναπροσαρμογή των αντινεοπλασματικών θεραπειών.

Παρ' όλα αυτά, η χρήση της αρτηριακής σκληρίας στην καθημερινή κλινική πράξη είναι περιορισμένη λόγω τεχνικών δυσκολιών. Συγκεκριμένα απαιτείται εξειδικευμένη συσκευή και λογισμικό, ενώ και η ακριβής μέτρηση εξαρτάται από τον χειριστή. Επιπλέον, ο χρόνος που απαιτείται προκειμένου να γίνει σωστή καταγραφή των σφυγμικών κυμάτων

δεν είναι αμελητέος. Προκειμένου να ξεπεραστούν αυτοί οι περιορισμοί, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η χρήση παλμογράφου ή υπερήχου για τη μέτρηση του cPWV είναι ισάξια του τονόμετρου και είναι αντίστοιχα αναπαραγωγίμες και ακριβείς^{38,39}.

Επιπλέον όπως προκύπτει και από τις προαναφερόμενες μελέτες, έχει αναδειχθεί η αύξηση επίπτωσης καρδιοτοξικότητας σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ανθρακκίνες, και θα ήταν πολύ χρήσιμη κλινική πληροφορία η συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης, επίπτωσής της στην αρτηριακή σκληρία και τελικά εκδήλωσης καρδιοτοξικότητας.

Η αξονική τομογραφία με εκπομπή ποσιτονίων και χορήγηση 18 φλουοροδοξυγλυκόζης (18 FDG PET-CT), μια ανερχόμενη απεικονιστική τεχνική που αποτελεί τόσο διαγνωστικό εργαλείο όσο και εργαλείο παρακολούθησης ογκολογικών ασθενών, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ερευνητικά για την αναγνώριση αρτηριακής φλεγμονής και αθηρογένεσης. Η χρήση της αυτή βασίζεται στο ότι η αθηροσκληρωτική πλάκα εμπεριέχει μακροφάγα που μεταβολίζουν γλυκόζη^{40,41}. Ενδιαφέρον προκαλεί το εύρημα ότι οι διαβητικοί ασθενείς που έλαβαν αγωγή με λιναγλιπτίνη παρουσίασαν μείωση αρτηριακής φλεγμονής με συνοδό μείωση στην αρτηριακή σκληρία σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2018⁴². Αυτή η συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής σκληρίας και αρτηριακής φλεγμονής θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για τη δημιουργία ενός απεικονιστικού δείκτη που θα αναγνωρίζει την αγγειακή φλεγμονή και θα μπορεί να ενσωματωθεί στην κλινική πράξη, ειδικά σε ογκολογικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε 18 FDG PETCT κατά την διάρκεια της διερεύνησης αλλά και της παρακολούθησης της νόσου τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τη βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση και με βάση μικρές μη τυχαιοποιημένες μελέτες, διαφαίνεται η επίδραση της χημειοθεραπείας με ανθρακκίνες στις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων, η οποία μπορεί να είναι αναστρέψιμη, μόνιμη ή και να εκδηλωθεί όψιμα μετά τη θεραπεία. Επίσης παρουσιάζεται συσχέτιση μεταξύ αυξημένου PWV και εμφάνισης καρδιοτοξικότητας η οποία μπορεί να εκδηλωθεί σε δεύτερο χρόνο συγκριτικά με την αύξηση της αρτηριακής σκληρίας. Επιπρόσθετα είναι δύσκολο να διαπιστωθεί κατά πόσο ευθύνεται η θεραπεία, η ίδια η νόσος ή και οι δύο για τις επιδράσεις αυτές στις ελαστικές ιδιότητες των αγγείων.

Κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω έρευνα στο

πεδίο προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι μηχανισμοί πρόκλησης και η παρουσία αναστρεψιμότητας ή και πρόληψης της αγγειακής τοξικότητας, προκειμένου να ελεγχθούν καλύτερα οι αγγειακές επιπλοκές στους επιζήσαντες ογκολογικούς ασθενείς. Επιπλέον η έρευνα θα πρέπει να εστιάσει σε ανεύρεση βιοδεικτών που θα καταδεικνύουν την αγγειακή τοξικότητα καθώς και στην ανάπτυξη πιο ειδικών απεικονιστικών τεχνικών για να ενισχύσουν τους ήδη γνωστούς δείκτες αρτηριακής σκληρίας. Αυτές είναι απαραίτητες πληροφορίες προκειμένου να υπάρξει σχεδιασμός κατευθυντήριων οδηγιών για την πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών και την ανάπτυξη καρδιαγγειακών risk scores σε επιζήσαντες ογκολογικούς ασθενείς με στόχο τη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής τους.

SUMMARY

E. Solomou, N. Ioakeimidis, D. Terentes-Printzios, B. Gardikioti, B. Katsi, D. Tousoulis, K. Tsioufis, C. Vlachopoulos

Anthracyclines' effects on arterial stiffness and arterial pressure – literature review

Arterial Hypertension 2021; 30: 166-173.

Malignancies and cardiovascular disease are the two main causes of mortality worldwide. Treatment progress in oncology has improved patients' survival, however there has been increased morbidity in this population compared to healthy individuals due to increased incidence of cardiovascular events. Anthracyclines are an established group of chemotherapy agents that are also known for the dose dependant non-reversible cardio-toxicity they may cause. At the same time there are but a few reports on the anthracyclines' effects on patients' vascular properties. The purpose of this review article is to summarize the most recent research on anthracyclines' effects on arterial function, arterial stiffness and blood pressure. Based on small non randomized trials, anthracycline chemotherapy seems to affect arterial properties either in a reversible or permanent way. Furthermore, some studies have demonstrated a late onset of deterioration of arterial properties. There has also been demonstrated association of increased arterial stiffness with manifestation of cardio-toxicity. Increased cardio-toxicity has also been reported in hypertensive patients that were treated with anthracyclines and it would be of great value to further assess these patients in order to investigate whether there has been arterial stiffness as a precursor to cardio-toxicity manifestation.

Further research is mandated in order to clarify the mechanisms that lead to arterial stiffness as well as the possible reversibility of these effects in order to prevent vascular toxicity and better control vascular complications in cancer survivors.

Key-words: anthracyclines, arterial stiffness, arterial hypertension, chemotherapy, cardio-toxicity

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 33-944.
2. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) Jose Luis Zamorano Patrizio Lancellotti et al *European Heart Journal*, Sep 2016; 37(36): 2768-801.
3. Volkova M, Russell R 3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7(4): 214-20. doi:10.2174/157340311799960645
4. Vejpangsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014 Sep 2; 64(9): 938-45. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1167. Review. PubMed PMID: 25169180
5. Duquaine D, Hirsch G, Chakrabarti A, Han Z, Kehrer C, Brook R, Joseph J, Schott A, Kalyanaraman B, Vasquez-Vivar J, Rajagopalan S. Rapid-onset endothelial dysfunction with adriamycin: Evidence for a dysfunctional nitric oxide synthase. *Vascular medicine* (London, England) 2003; 8: 101-7. doi:10.1191/1358863x03vm4760a
6. Jenei Z, Bárdi E, Magyar MT, Horváth A, Paragh G, Kiss C. Anthracycline causes impaired vascular endothelial function and aortic stiffness in long term survivors of childhood cancer. *Pathol Oncol Res* 2013 Jul; 19(3): 375-83. doi: 10.1007/s12253-012-9589-6. Epub 2012 Dec 16. PubMed PMID: 23242567
7. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. ed 6. London: Hodder Arnold; 2011.
8. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Gannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588-2605
9. Husmann, Marc & Jacomella, et al, 2015. Markers of arterial stiffness in peripheral arterial disease. *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 44. 341-348. doi:10.1024/0301-1526/a000452.
10. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010 Oct; 31(19): 2338-50.
11. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos

- JA, Cockcroft JR, Heffernan KS, Lakatta EG, McEniery CM, Mitchell GF, Najjar SS, Nichols WW, Urbina EM, Weber T, American Heart Association Council on Hypertension. *Hypertension* 2015 Sep; 66(3): 698-722.
12. Chaosuwanakit N, D'Agostino R Jr, Hamilton CA, et al. Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28(1): 166-72. doi:10.1200/JCO.2009.23.8527
13. Budinskaya K, Puchnerová V, Svačinová J, Novák J, Hrstková H, Nováková M, Pekařová A, Pekař M, Nováková Z. Non-invasive assessment of vascular system function and damage induced by anthracycline treatment in the pediatric cancer survivors. *Physiol Res* 2017 Dec 30; 66(Supplementum 4): S553-S560. PubMed PMID: 29355384
14. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(8): 877-85. doi:10.1016/j.jcmg.2012. 11.017
15. Shannon K. Parr, Jia Liang, Keri L. Schadler, et al, Anticancer Therapy-Related Increases in Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta Analysis. Originally published 10 Jul 2020 <https://doi.org/10.1161/JA-HA.119.015598> *Journal of the American Heart Association* 2020; 9: e015598.
16. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension* 2001; 38: 914-21.
17. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME; REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very low dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922-26. Crossref Medline Google Scholar
18. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-92.
19. Stamatelopoulos KS, Lekakis JP, Poulakaki NA, Papamichael CM, Venetsanou K, Aznaouridis K, Protogerou AD, Papaioannou TG, Kumar S, Stamatelopoulos SF. Tamoxifen improves endothelial function and reduces carotid intima-media thickness in postmenopausal women. *Am Heart J* 2004; 147: 1093-99.
20. Bai P, Mabley JG, Liaudet L, Virag L, Szabo C, Pacher P. Matrix metalloproteinase activation is an early event in doxorubicin induced cardiotoxicity. *Oncol Rep* 2004; 11: 505-8.
21. Jain M, Townsend RR. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Current Hypertension Reports* 2007; 9(4): 320-328. doi: 10.1007/s11906-007-0058-7
22. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(19): 3159-65. doi: 10.1200/jco.2007. 14.1242
23. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *American Journal of Cardiology* 2013; 112(12): 1980-1984. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.026
24. Szmít S, Jurczak W, Zaucha JM. et al. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma, *Journal of the American Society of Hypertension Volume* November 2014; 8(11): 791-9.
25. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015 Aug; 241(2): 507-32. doi: 10.1016/j. atherosclerosis.2015.05.007. Epub 2015 May 16. Review. PubMed PMID: 26117398
26. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, Martinelli G, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006 Dec 5; 114(23): 2474-81. Epub 2006 Nov 13. PubMed PMID: 17101852.
27. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012 Mar; 221(1): 18-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis. 2011.12.005. Epub 2011 Dec 9. Review. PubMed PMID:22209214
28. Vlachopoulos C, Georgakopoulos C, Pietri P, et al. Effect of Ticagrelor Versus Clopidogrel on Aortic Stiffness in Patients With Coronary Artery Disease 5 Jun 2019 <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012521> *Journal of the American Heart Association* 2019; 8.
29. Pietri P, Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, et al. Beneficial effects of low-dose aspirin on aortic stiffness in hypertensive patients. *Vasc Med* 2014 Dec; 19(6): 452-7. doi: 10.1177/1358863X14556695. Epub 2014 Oct 31. PubMed PMID: 25362110
30. Cappetta D, Esposito G, Coppini R, Piegari E, Russo R, Ciuffreda LP, Rivellino A, Santini L, Rafaniello C, Scavone C, Rossi F, Berrino L, Urbanek K, De Angelis A. Effects of ranolazine in a model of doxorubicin-induced left ventricle diastolic dysfunction. *Br J Pharmacol* 2017 Nov; 174(21): 3696-712. doi: 10.1111/bph.13791. Epub 2017 May 16. PubMed PMID: 28320043; PubMed Central PMCID: PMC5647186
31. Corradi F, Paolini L, De Caterina R. Ranolazine in the prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Pharmacol Res* 2014 Jan; 79: 88-102. doi: 10.1016/j.phrs.2013.11. 001. Epub 2013 Nov 21. Review. PubMed PMID: 24269342.
32. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 229-67.
33. Jordi Calabia, Pere Torguet, Maria Garcia, et al, Doppler

- ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior method. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011; 9: 13. Published online 2011 Apr 15. doi: 10.1186/1476-7120-9-13 PMID: PMC3098145
34. Reshetnik A, Gohlisch C, Tölle, et al. Oscillometric assessment of arterial stiffness in everyday clinical practice. *Hypertens Res* 2017 Feb; 40(2): 140-5. doi: 10.1038/hr.2016.115. Epub 2016 Sep 8. PubMed PMID: 27604342
35. McKenney-Drake ML, Moghbel MC, Paydary K, et al, 18F-FDG as molecular probes in the evaluation of atherosclerosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018 Jul 6.
36. Toutouzas K, Koutagiar I, Benetos G, et al. Inflamed human carotid plaques evaluated by PET/CT exhibit increased temperature: insights from an in vivo study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017 Nov 1; 18(11): 1236-44.
37. Boer SA, Heerspink HJ, Lefrandt JD, et al. Linagliptin Reduces Arterial Stiffness and Arterial Inflammation in Persons With Early Type 2 Diabetes: a Double-blind, Randomized Controlled Trial Originally published 29 Mar 2018 *Circulation* 2016; 134: A12647



Μελέτη της τριχοειδικής πυκνότητας και των μεταβολών της μετά από αρτηριακή απόφραξη και κατά τη διάρκεια φλεβικής συμφόρησης σε ασθενείς με διαβητική και μη διαβητική χρόνια νεφρική νόσο

**Μ. Σχοινά¹
Ε. Μέμμος¹
Ε. Παγκοπούλου²
Α. Γαρύφαλλος²
Π. Σαραφίδης¹**

**Χ. Λουτράδης¹
Ε. Τριανταφυλλίδου²
Θ. Δημητρώλης²
Α. Παπαγιάννη¹**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι διαταραχές στη δομή και λειτουργία της τριχοειδικής κυκλοφορίας συνδέονται με αυξημένη καρδιαγγειακή και ολική θνητότητα. Τόσο ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) όσο και η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) εμφανίζουν μικροαγγειακές βλάβες^{1,2}. Η βιντεο-τριχοειδοσκόπηση στην κοίτη του όνυχος αποτελεί μία έγκυρη, μη επεμβατική, δυναμική μέθοδο άμεσης αξιολόγησης, τόσο της δομικής όσο και της λειτουργικής τριχοειδικής κατάστασης και παρέχει τη δυνατότητα εκτίμησης της τριχοειδικής πυκνότητας και των λειτουργικών μεταβολών της μικροκυκλοφορίας³. Καμία μελέτη έως τώρα δεν εξέτασε εάν η παρουσία του ΣΔ επιδεινώνει περαιτέρω την ενδοθηλιακή τριχοειδική λειτουργία σε ασθενείς με XNN. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει συγκριτικά παραμέτρους μικροαγγειακής λειτουργίας σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με XNN χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της βιντεο-τριχοειδοσκόπησης όνυχος.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 48 διαβητικοί και 48

μη διαβητικοί ενήλικες με XNN (eGFR: ≥ 15 και < 90 mL/min/1,73m²) σταθμισμένοι σε αναλογία 1:1 για το φύλο, την ηλικία και το eGFR για καθένα από τα εξεταζόμενα στάδια της XNN (2, 3α, 3β και 4). Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε βιντεο-τριχοειδοσκόπηση, η οποία πραγματοποιήθηκε σε ήσυχο θάλαμο με θερμοκρασία δωματίου 21-24 °C, σύμφωνα με τις παρακάτω αρχές^{3,4}. Τα τριχοειδή αγγεία απεικονίστηκαν στο δέρμα των άπω φαλάγγων της ραχιαίας περιοχής του τρίτου και τέταρτου δακτύλου του δεξιού άνω άκρου με τη χρήση μιας ψηφιακής βιντεοκάμερας (OptiPix Capillaroscopy Clinic 1.7.x, μεγέθυνση 200x). Η απεικόνιση έγινε περίπου 4,5 mm εγγύς της τερματικής σειράς των τριχοειδών στο μέσο της κοίτης του όνυχος. Ο εξεταστής επέλεξε μία περιοχή δέρματος 1 mm² και στη συνέχεια μέτρησε την τριχοειδική πυκνότητα (μέσος όρος των δύο πεδίων) στις παρακάτω συνθήκες: (α) τριχοειδική πυκνότητα αναφοράς (base-line capillary density), η οποία ορίζεται ως ο αριθμός των συνεχώς πληρούμενων τριχοειδών με ερυθροκύτταρα ανά 1 mm² δέρματος μετρούμενων για 15 δευτερόλεπτα, (β) τριχοειδική πυκνότητα κατά τη

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

¹Νεφρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη ²Δ' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Π. Σαραφίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας, Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Κωνσταντινουπόλεως 49, Τ.Κ. 54642, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 2310 892030 • e-mail: psarafidis11@yahoo.gr

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

Σύνολο			
Παράμετρος	Διαβητικοί ασθενείς	Μη διαβητικοί ασθενείς	p
N	48	48	
Ηλικία (έτη)	69,4±9,7	68,4±10,5	0,602
Άρρεν φύλο (n, %)	29 (60,4%)	29 (60,4%)	1,000
Ύψος (cm)	166,7±9,3	169,3±9,3	0,174
Βάρος (kg)	82,7±17,3	84,2±16,9	0,673
BMI (kg/m ²)	29,9±6,5	29,5±6,1	0,733
Ενεργός καπνιστής (n, %)	12 (25,0%)	9 (18,8%)	0,459
Πρώην καπνιστής (n, %)	2 (4,2%)	2 (4,2%)	1,000
Υπέρταση (n, %)	47 (97,9%)	47 (97,9%)	1,000
Στεφανιαία νόσος (n, %)	10 (20,8%)	7 (14,9%)	0,450
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (n, %)	4 (8,3%)	2 (4,2%)	0,677
Περιφερική αγγειακή νόσος (n, %)	5 (10,4%)	8 (16,7%)	0,371
Καρδιακή ανεπάρκεια (n, %)	1 (2,1%)	3 (6,3%)	0,617
Δυσλιπιδαιμία (n, %)	39 (81,3%)	30 (62,5%)	0,041
Λήψη αντιυπερτασικών (n, %)	47 (97,9%)	47 (97,9%)	1,000
ACEI ή ARB (n, %)	36 (75,0%)	26 (54,2%)	0,435
Διουρητικά (n, %)	33 (68,8%)	26 (54,2%)	0,142
CCB (n, %)	38 (79,2%)	33 (68,8%)	0,352
B – αναστολέας (n, %)	28 (58,3%)	24 (50,0%)	0,413
Στατίνη (n, %)	37 (77,1%)	29 (60,4%)	0,078
EPO (n, %)	2 (4,2%)	3 (6,3%)	0,646
Hb (gr/dL)	13,3±1,5	13,3±1,5	0,810
Ht (%)	40,1±4,5	40,4±4,2	0,730
HbA1c (%)	7,0±0,7	5,6±0,4	<0,001
Γλυκόζη (mg/dL)	140,9±40,5	89,7±11,1	<0,001
Ουρία (mg/dL)	69,5±33,0	57,9±25,3	0,056
Κρεατινίνη (mg/dL)	1,6±0,7	1,6±0,6	0,854
eGFR (ml/min/1,73m ²)	46,7±18,6	46,8±17,9	0,981
Ουρικό οξύ (mg %)	6,6±1,7	6,3±1,4	0,450
Κάλιο (mEq/L)	4,7±0,5	4,6±0,4	0,071
Νάτριο (mEq/L)	138,6±2,8	138,8±2,6	0,705
Ασβέστιο (mg/dL)	9,3±0,8	9,5±0,4	0,126
Φώσφορος (mg/dL)	3,6±0,5	3,3±0,6	0,017
PTH (pg/mL)	57,7±57,7	62,5±34,9	0,892
Λεύκωμα ούρων 24ώρου (mg/24h)	185,8±1203,1	179,0±554,7	0,235

Συντομογραφίες: BMI: body mass index – δείκτης μάζας σώματος, ACEI: angiotensin-converting-enzyme inhibitors – αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ARB: angiotensin II receptor blockers – αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, CCB: calcium channel blockers – αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, EPO: erythropoietin – ερυθροποιητίνη, Hb: hemoglobin – αιμοσφαιρίνη, Ht: hematocrit – αιματοκρίτης, HbA1c: hemoglobin A1c – γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, eGFR: estimated glomerular filtration rate – εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, PTH: parathyroid hormone – παραθορμόνη.

διάρκεια της αντιδραστικής υπεραιμίας μετά από αρτηριακή απόφραξη, η οποία αξιολογήθηκε μετά από 4 λεπτά αρτηριακής απόφραξης (postocclusive reactive hyperemia) [χρησιμοποιήθηκε μικροσκοπική μανσέτα δακτύλου που εφαρμόστηκε στη βάση του υπό μελέτη δακτύλου και «πληρώθηκε» σε υπερ-συστολική πίεση (260 mmHg) για 4 λεπτά]. Αμέσως μετά την απελευθέρωση της μανσέτας μετρήθηκαν όλα τα (διαρκώς και διακεκομμένα) πληρούμενα

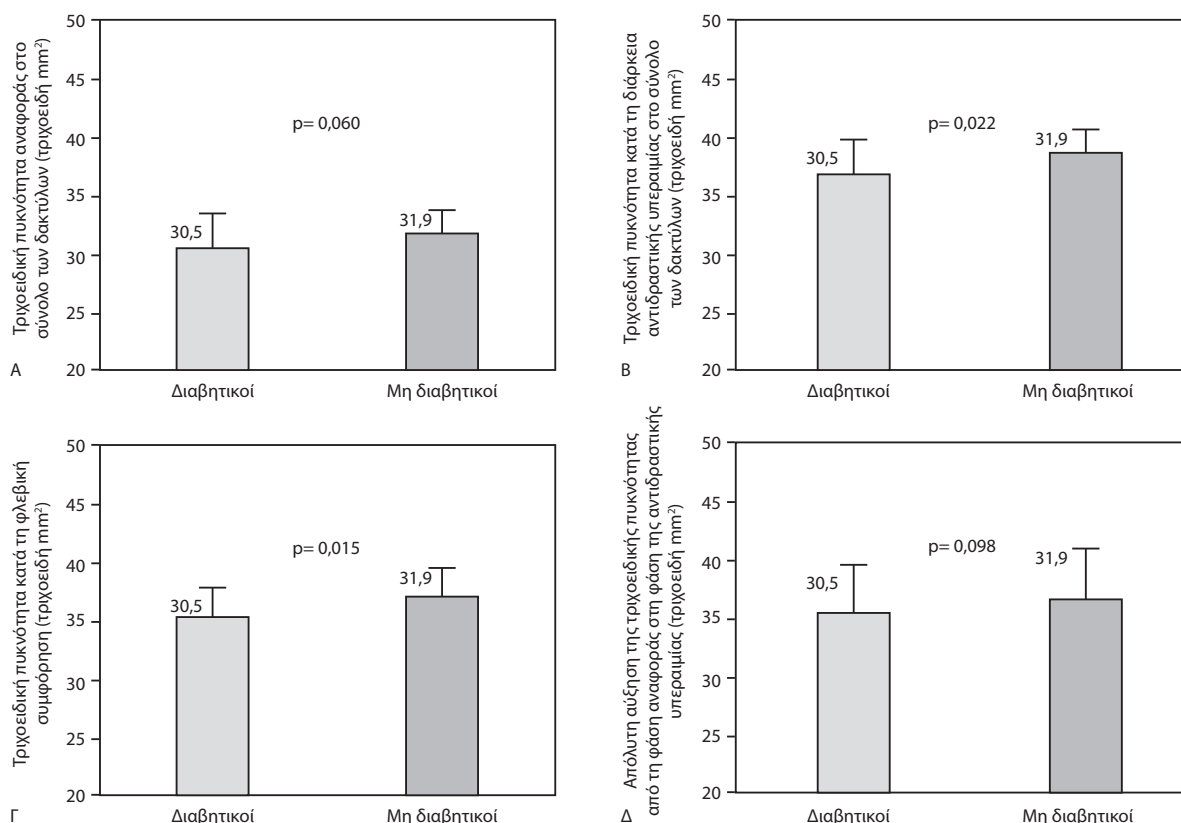
τριχοειδή για 15 δευτερόλεπτα, (γ) τριχοειδική πυκνότητα κατά τη φλεβική συμφόρηση (venous congestion), με μανσέτα στα 60 mmHg για 2 λεπτά και στη συνέχεια, μετρήθηκαν όλα τα (διαρκώς και διακεκομμένα πληρούμενα) τριχοειδή για 15 δευτερόλεπτα, (δ) απόλυτη αύξηση της τριχοειδικής πυκνότητας από τη φάση αναφοράς στη φάση μετά από αντιδραστική υπεραιμία, η οποία υπολογίστηκε από την αφαίρεση της τριχοειδικής πυκνότητας μετά από

αρτηριακή απόφραξη μείον την τριχοειδική πυκνότητα αναφοράς, και (ε) % τριχοειδική επαναπλήρωση (capillary recruitment), η οποία υπολογίστηκε από τη διαίρεση της απόλυτης αύξησης της τριχοειδικής πυκνότητας κατά τη διάρκεια της υπεραιμίας μετά από αρτηριακή απόφραξη, με την τριχοειδική πυκνότητα αναφοράς και πολλαπλασιάζοντας $\times 100$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 96 ασθενείς με ΧΝΝ (58 άνδρες και 38 γυναίκες) με μέση ηλικία 69,4 και 68,4 για διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς αντίστοιχα, ενώ παρατηρήθηκαν παρόμοια βασικά δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών συνολικά και ανά στάδιο ΧΝΝ. Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης, η τριχοειδική πυκνότητα αναφοράς ήταν οριακά χαμηλότερη στους διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ

σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς (διαβητικοί $30,5 \pm 3,6$, μη διαβητικοί $31,9 \pm 3,6$ τριχοειδή/ mm^2 , $p=0,06$) (Εικόνα 1Α). Ωστόσο, οι διαβητικοί ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερη τριχοειδική πυκνότητα κατά τη διάρκεια της αντιδραστικής υπεραιμίας μετά από αρτηριακή απόφραξη (διαβητικοί $36,3 \pm 3,8$, μη διαβητικοί $38,3 \pm 4,3$ τριχοειδή/ mm^2 , $p=0,022$) (Εικόνα 1Β) και κατά τη διάρκεια της φλεβικής συμφόρησης (διαβητικοί $37,8 \pm 4,0$, μη διαβητικοί $39,8 \pm 4,2$ τριχοειδή/ mm^2 , $p=0,015$) (Εικόνα 1Γ) σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς. Η απόλυτη αύξηση της τριχοειδικής πυκνότητας από τη φάση αναφοράς στη φάση μετά από αντιδραστική υπεραιμία (διαβητικοί $5,8 \pm 1,5$, μη διαβητικοί $6,4 \pm 1,7$ τριχοειδή/ mm^2 , $p=0,098$) (Εικόνα 1Δ), καθώς επίσης και η % τριχοειδική επαναπλήρωση (διαβητικοί $19,3 \pm 5,5$ %, μη διαβητικοί $20,1 \pm 5,4$ %, $p=0,51$) δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Κατά την εξέταση των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων εντός του κάθε σταδίου ΧΝΝ, όλες οι παράμετροι της τριχοειδοσκοπίας που μελετήθηκαν ήταν αριθμητικά ελαττωμένες στους διαβητικούς σε σύγκριση



Εικόνα 1. Τριχοειδική πυκνότητα στις διάφορες φάσεις της βιντεο-τριχοειδοσκοπίας όνυχος σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ: (Α) φάση αναφοράς, (Β) φάση αντιδραστικής υπεραιμίας, (Γ) φάση φλεβικής συμφόρησης και (Δ) απόλυτη αύξηση της τριχοειδικής πυκνότητας από τη φάση αναφοράς στη φάση μετά από αντιδραστική υπεραιμία.

με τους μη διαβητικούς ασθενείς. Στα στάδια 2, 3α και 4 δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, πιθανώς λόγω του μικρού αριθμού ασθενών σε κάθε ομάδα. Στο στάδιο 3β, ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερη τριχοειδική πυκνότητα στους διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς, κατά τη φάση αναφοράς ($31,1 \pm 2,8$ έναντι $33,4 \pm 3,4$ τριχοειδών/ mm^2 , $p=0,044$), κατά τη διάρκεια της αντιδραστικής υπεραιμίας ($36,8 \pm 2,7$ έναντι $40,0 \pm 4,3$ τριχοειδών/ mm^2 , $p=0,037$) και κατά τη φλεβική συμφόρηση ($38,3 \pm 2,8$ έναντι $41,5 \pm 3,5$ τριχοειδών/ mm^2 , $p=0,022$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εξετάζει τις διαφορές στην τριχοειδική πυκνότητα με τη μέθοδο της βιντεο-τριχοειδοσκόπησης στην κοίτη του όνυχος σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ. Η τριχοειδική πυκνότητα κατά τη διάρκεια της αντιδραστικής υπεραιμίας μετά από αρτηριακή απόφραξη και κατά τη φλεβική συμφόρηση είναι ελαττωμένη στους διαβητικούς σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ, ένα εύρημα που αποτελεί ένδειξη ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας επιπλέον παράγοντας που συμβάλλει στη μικροαγγειακή βλάβη της ΧΝΝ, επιδεινώνει δηλαδή περαιτέρω τη δομική και λειτουργική τριχοειδική πυκνότητα στους ασθενείς αυτούς. Σε κάθε στάδιο της ΧΝΝ που μελετήθηκε, οι διαβητικοί ασθενείς εμφάνισαν μεγαλύτερες διαταραχές της δομικής και λειτουργικής τριχοειδικής πυκνότητας σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Αυτές οι διαφορές ήταν πε-

ρισσότερο εμφανείς στο στάδιο 3β, όπου οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντικές. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη μειωμένη ισχύ αυτής της πιλοτικής προσπάθειας για την εκτίμηση των διαφορών μεταξύ των υποομάδων της ΧΝΝ. Ωστόσο, δεν μπορεί κανείς να αποκλείσει το γεγονός ότι μία επιπρόσθετη επιβλαβής επίδραση του διαβήτη είναι πιο εμφανής γύρω από το στάδιο 3, ενώ στο στάδιο 4 οι διαφορές μεταξύ των διαβητικών και των μη διαβητικών ασθενών εξασθενούν, καθώς η επίδραση της ελαττωμένης νεφρικής λειτουργίας στη μικροκυκλοφορία επικαλύπτει την επίδραση άλλων βλαπτικών παραγόντων, όπως έχει παρατηρηθεί και με άλλες επιπλοκές της ΧΝΝ⁵.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. van Sloten TT, Henry RM, Dekker JM, et al. Endothelial dysfunction plays a key role in increasing cardiovascular risk in type 2 diabetes: the Hoorn study. *Hypertension* 2014; 64: 1299-305.
2. Afsar B, Afsar RE, Dägel T, et al. Capillary rarefaction from the kidney point of view. *Clin Kidney J* 2018; 11: 295-301.
3. Serne EH, Gans RO, ter Maaten JC, Tangelder GJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension* 2001; 38: 238-42.
4. van Sloten TT, Czernichow S, Houben AJ, et al. Association Between Arterial Stiffness and Skin Microvascular Function: The SUVIMAX2 Study and The Maastricht Study. *Am J Hypertens* 2015; 28: 868-76.
5. Loutradis C, Skodra A, Georgianos P, et al. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study. *World J Nephrol* 2016; 5: 358-66.



Αρτηριακή Υπέρταση και Νόσος Parkinson: Μια δύσκολη θεραπευτική εξίσωση

Κ. Ζέρβα
Δ. Παπαδόπουλος

Η. Σανίδας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση εμφανίζουν συχνά συννοσηρότητες που επηρεάζουν την κλινική τους πορεία αλλά και την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Η νόσος του Parkinson είναι μια συχνή νευροεκφυλιστική διαταραχή. Οι βασικές επιδράσεις της νόσου Parkinson στο καρδιαγγειακό σύστημα προκύπτουν από την καρδιακή και εξω-καρδιακή απονεύρωση αλλά και από τη διαταραχή αρτηριακών τασεοϋποδοχέων. Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι δύσκολη και να περιπλέκεται από την υπόλοιπη παθολογία. Οι κύριες νοσολογικές οντότητες που μπορεί να προκύπτουν στους ασθενείς με νόσο Parkinson είναι ορθοστατική και μεταγευματική υπόταση, μεγάλες διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, υπέρταση κατά την κατάκλιση (Supine hypertension), ενώ συχνά αναφέρουν εύκολη κόπωση και μειωμένη ανοχή στην άσκηση. Η αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο Parkinson και υπέρταση παραμένει ένα απαιτητικό ερώτημα για τον κάθε κλινικό ιατρό και πρέπει να γίνεται πάντα με προσοχή και συχνή επανεκτίμηση.



Λέξεις-κλειδιά: Αρτηριακή υπέρταση, νόσος Parkinson, ορθοστατική υπόταση, υπέρταση κατά την κατάκλιση

Είναι πλέον κοινός τόπος ότι ο σύγχρονος κλινικός ιατρός απαιτείται να ανταποκρίνεται σε πιο σύνθετα περιστατικά από παλαιότερα, να εξετάζει και να αντιμετωπίζει ασθενείς με συννοσηρότητες, καθώς και να απαντά συχνά σε ερωτήματα που δεν αφορούν την κύρια ειδικότητά του και μόνο. Στα πλαίσια αυτά αλλά και λόγω της αύξησης του προσδόκιμου ζωής οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση εμφανίζουν συχνά συννοσηρότητες που επηρεάζουν την κλινική τους πορεία αλλά και την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Μια τέτοια μεγάλη ομάδα ασθενών είναι και οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και νόσο Parkinson.

Η νόσος Parkinson εμφανίζεται με συχνότητα 0,3% στον γενικό πληθυσμό, ενώ υπολογίζεται ότι περισσότερα από 127.000 άτομα πάσχουν από τη νόσο στη Μεγάλη Βρετανία¹. Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται με την ηλικία (συνήθως πρόκειται για ασθενείς >50 ετών), ενώ σε 10%-20% των περιπτώσεων υπάρχει σαφές οικογενειακό ιστορικό.

Παρά τις παλαιότερες παρατηρήσεις τα νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η νόσος έχει την ίδια επίπτωση και στα δύο φύλα και προκαλεί σημαντική επιδείνωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών².

Η νόσος του Parkinson (PD) είναι μια συχνή νευροεκφυλιστική διαταραχή. Ενώ υπάρχουν συχνά και ορισμένες μη κινητικές εκδηλώσεις, τα τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν διαταραχή κινητικότητας που αποτελείται από βραδυκίνηση, τρόμο ηρεμίας και ακαμψία, με αστάθεια στάσης να εμφανίζεται σε μεταγενέστερο στάδιο. Η αιτία της νόσου δεν είναι γνωστή, αλλά έχουν οριστεί ορισμένοι γενετικοί παράγοντες κινδύνου, καθώς και πολλά γονίδια που προκαλούν σπάνιες οικογενείς μορφές PD³. Το κλινικό σύνδρομο της νόσου έχει χαρακτηριστικές κλινικές εκφάνσεις με κυριότερες τις εξής:

Βραδυκίνηση: Χαρακτηριστικό είναι το περπάτημα: στην αρχή ο ασθενής δυσκολεύεται να ξε-

κινήσει (σαν να είναι κολλημένος στο πάτωμα) και το βάδισμά του είναι με μικρά-συρτά βήματα, σκύβοντας μπροστά σαν να κυνηγάει το κέντρο βάρους του.

Τρόμος ηρεμίας: Συνήθως εμφανίζεται σε ένα χέρι αρχικά και μοιάζει «σαν να μετράει κανείς τα λεφτά του». Πρόκειται για τρόμο ηρεμίας (resting tremor), ο οποίος εμφανίζεται όταν τα χέρια είναι, π.χ., πάνω στα γόνατα και δεν κάνουν κάτι.

Δυσκαμψία: Ο ασθενής νιώθει τα χέρια και τα πόδια του βαριά και δυσκίνητα. Ορισμένες φορές αυτό σημαίνει και πόνο στα άκρα. Το πρώτο σύμπτωμα που παρατηρεί κανείς στον ασθενή, είναι ότι όταν περπατάει δεν αιωρούνται τα χέρια του, αλλά μένουν κρεμασμένα κάτω.

Απώλεια των αυτόματων κινήσεων: Ο ασθενής δεν μπορεί να εκτελέσει κινήσεις καθημερινές όπως το ανοιγοκλείσιμο των ματιών, το χαμόγελο, οι γκριμάτσες κ.λπ. Σε προχωρημένα στάδια το πρόσωπο του ασθενούς είναι «σαν μάσκα».

Δυσκολία στην ομιλία: Ο ασθενής μπορεί να τραυλίζει, να μιλάει μονότονα (χωρίς χρωματισμό στη φωνή), να μην βρίσκει τις λέξεις κ.λπ.

Άνοια: Σε όψιμα στάδια, διαταράσσεται η μνήμη, η οργανωμένη σκέψη, η λήψη αποφάσεων κ.λπ.

Μπορεί όμως η νόσος να περιγραφεί με μόνο το κλινικό σύνδρομο του παρκινσονισμού;

Στην πραγματικότητα, υπάρχει ένα ολόκληρο πλέγμα από μη κινητικά συμπτώματα που συνιστούν, μαζί με τα κινητικά, το πλαίσιο της νόσου. Έχει προταθεί λοιπόν ο όρος “Parkinson’s Complex” για να περιγράψει αυτό το πιο σύνθετο μείγμα σημείων και συμπτωμάτων. Αυτά τα μη κινητικά συμπτώματα είναι σημαντικά, επειδή επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, μπορεί να βοηθούν στη διάγνωση και διαφορική διάγνωση, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί και να προηγούνται των κινητικών συμπτωμάτων⁴. Τα μη κινητικά συμπτώματα μπορεί να αφορούν απώλεια της όσφρησης, προβλήματα ύπνου, κατάθλιψη και άγχος, απώλεια βάρους, γαστρεντερικά συμπτώματα, ουρολογικά προβλήματα, διαταραχές της εφίδρωσης, διαταραχές της όρασης και σοβαρή ορθοστατική υπόταση⁵.

Η παθοφυσιολογία της νόσου Parkinson αφορά κυρίως την απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στο ΚΝΣ και την παθολογική εμφάνιση των σωματιών του Lewis ενώ νευροτοξίνες και φλεγμονή προάγουν την εξέλιξη της νόσου. Η διαταραχή της ντοπαμινεργικής νεύρωσης φαίνεται να μην αφορά μόνο το ΚΝΣ αλλά και τους περιφερικούς ιστούς

και να απεικονίζεται και στη νεύρωση του καρδιαγγειακού συστήματος. Από το 1998 μετά από τη μελέτη σπινθηρογραφμάτων με 6-[¹⁸F]fluorodopamine σε ασθενείς με δυσавтоνομία είχε διαπιστωθεί ότι εμφανίζονται διαταραχές των υποδοχέων ντοπαμίνης νωρίς στην πορεία των δυσавтоνομιών⁶. Όσον αφορά τις καρδιαγγειακές κλινικές εκφάνσεις της νόσου πριν την εκδήλωση των νευρολογικών συμπτωμάτων φαίνεται να αφορούν στένωση καρωτίδων (σε >50% των ασθενών) καθώς και διαταραχές στο ΗΚΓ (ποικίλου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, διαταραχές επαναπόλωσης, κολπική μαρμαρυγή κ.ά.)⁷.

Οι βασικές επιδράσεις λοιπόν της νόσου Parkinson στο καρδιαγγειακό σύστημα προκύπτουν από την καρδιακή και εξωκαρδιακή απονεύρωση αλλά και από τη διαταραχή αρτηριακών τασεοϋποδοχέων. Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης λοιπόν σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι δύσκολη και να περιπλέκεται από την υπόλοιπη παθολογία. Οι κύριες νοσολογικές οντότητες που μπορεί να προκύπτουν στους ασθενείς με νόσο Parkinson είναι ορθοστατική και μεταγευματική υπόταση, μεγάλες διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, υπέρταση κατά την κατάκλιση (Supine hypertension), ενώ συχνά αναφέρουν εύκολη κόπωση και μειωμένη ανοχή στην άσκηση⁸.

Ορθοστατική υπόταση και νυχτερινή υπέρταση: Οι δύο όψεις του ίδιου νομίσματος

Η ορθοστατική υπόταση είναι ένα συνηθισμένο μη κινητικό χαρακτηριστικό της νόσου του Parkinson που μπορεί να προκαλέσει ανεξήγητες πτώσεις, συγκοπή, ζάλη, γνωστική εξασθένηση, δύσπνοια και εύκολη κόπωση. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης πρέπει να γίνονται σε ύπτια θέση και 3 λεπτά μετά την έγερση για ανίχνευση ορθοστατικής υπότασης. Εάν αφαιρεθεί χωρίς θεραπεία, η ορθοστατική υπόταση επηρεάζει τη δραστηριότητα της καθημερινής ζωής και αυξάνει τον κίνδυνο συγκοπής και πτώσης. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει την ορθοστατική υπόταση ως παράγοντα κινδύνου για θνησιμότητα ιδίως με την αύξηση της ηλικίας. Οι ασθενείς που εμφανίζουν ορθοστατική υπόταση φαίνεται επίσης να οδηγούνται συχνά στην πολυφαρμακία, σε πολλαπλές συν-νοσηρότητες καθώς και σε συχνή χρήση του συστήματος υγείας⁹.

Σε περίπου 50% των ασθενών με νευρογενή ορθοστατική υπόταση και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μπορεί να παρατηρηθεί υπέρταση στην ύπτια θέση, η οποία μπορεί να είναι

σοβαρή και να διαρκέσει αρκετές ώρες κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου¹⁰. Η υπέρταση κατά τη διάρκεια της κατάκλισης και του ύπνου είναι μια άλλη συχνή ανεπιθύμητη δράση της νόσου του Parkinson. Συνήθως είναι ασυμπτωματική, αλλά μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο υπερτασικών κρίσεων κατά τη νύχτα¹¹. Μακροπρόθεσμα, ο συνδυασμός πολύ χαμηλών και πολύ υψηλών τιμών αρτηριακής πίεσης μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα όργανα-στόχους σε καρδιαγγειακό, νεφρικό και κεντρικό νευρικό σύστημα¹².

Η αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο Parkinson και αρτηριακή υπέρταση είναι λοιπόν ένα σύνθετο κλινικό πρόβλημα με πολλές παραμέτρους που πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσοχή και συχνή επανεκτίμηση. Σε αυτή τη μάχη πολύτιμος σύμβουλος συνεχίζει να είναι η 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, μιας και συνήθως η απλή μέτρηση της πίεσης ιατροείου δεν μπορεί να αποκαλύψει τις πολλές διακυμάνσεις στην αρτηριακή πίεση των ασθενών αυτών. Ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο Parkinson παραμένει η τήρηση γενικότερων μέτρων προστασίας προς αποφυγή της ορθοστατικής υπότασης και την πρόληψη των πτώσεων. Έτσι η αντιμετώπιση της πιθανής αναιμίας και της αφυδάτωσης, η μείωση ή αποφυγή φαρμάκων που επιδρούν αρνητικά [alpha-blockers (BPH), phosphodiesterase-5 inhibitors (ED), alpha2 agonists (clonidine) and tricyclic antidepressants], η αποφυγή έκθεσης σε υψηλές θερμοκρασίες, σε έντονη άσκηση και σε μεγάλα γεύματα και η ενθάρρυνση για επαρκή ενυδάτωση παίζουν σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της ρύθμισης των ασθενών αυτών¹³.

Ειδικά για την υπέρταση κατά την κατάκλιση παραμένει το κλινικό ερώτημα της αντιμετώπισής της. Και εδώ θα πρέπει να προτείνονται γενικά μέτρα που έχουν σημαντική αποτελεσματικότητα. Πολύ σημαντική είναι η ανύψωση κεφαλής κατά την κατάκλιση, η οποία μπορεί να χρειαστεί να είναι και έως 30°. Όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή έχουν προταθεί Patch νιτροδών κατά την κατάκλιση με αφαίρεση τουλάχιστον 30 min προ της έγερσης καθώς και προ του ύπνου φάρμακα όπως CCBs με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, υδραλαζίνη ή λοσαρτάνη¹⁴.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο Parkinson και υπέρταση παραμένει ένα απαιτητικό ερώτημα για τον κάθε κλινικό ιατρό και πρέπει να γίνεται πάντα με προσοχή και συχνή επανεκτίμηση. Οι επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα εμφανίζονται

στην πλειοψηφία των ασθενών με νόσο Parkinson και μπορεί να εμφανίζονται νωρίτερα από τα νευρολογικά συμπτώματα, καθώς η επίδραση στην καρδιακή νεύρωση (Lewy-formations) αναπτύσσεται νωρίς στη φυσική πορεία της νόσου. Τα φάρμακα αντιμετώπισης της νόσου μπορεί να παρεμβαίνουν και αυτά στο καρδιαγγειακό με πιο χαρακτηριστική την επίδραση της λεβοντόπα που αυξάνει την αρτηριακή σκληρία και επιτείνει τη διαστολική δυσλειτουργία. Τέλος, η εμφάνιση συμπτωματικής ορθοστατικής υπότασης αυξάνει 1,6 φορές την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε αυτούς τους ασθενείς και 3,2 φορές τη γενική τους θνησιμότητα και άρα θα πρέπει να βρίσκεται πάντα στο κέντρο των σύνθετων κλινικών ερωτημάτων που θα πρέπει να απαντηθούν.

SUMMARY

K. Zerva, E. Sanidas, D. Papadopoulos

Hypertension and Parkinson's disease: a difficult equation

Arterial Hypertension 2021; 30: 178-181.

Patients with hypertension often develop comorbidities that affect their clinical course and the treatment of hypertension. Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder. The main effects of Parkinson's disease on the cardiovascular system result from cardiac and extracardiac denervation but also from the disruption of arterial receptors. Regulating blood pressure in these patients can be difficult and complicated by the rest of their clinical status. The main disease entities that may occur in patients with Parkinson's disease are orthostatic hypotension, large fluctuations in blood pressure, supine hypertension, fatigue and decreased exercise tolerance. The treatment of patients with Parkinson's disease and hypertension remains a demanding question for any clinician and should always be done with caution and frequent reassessment.

Key-words: Hypertension, Parkinson's disease, Orthostatic Hypotension, Supine Hypertension

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <https://www.parkinsons.org.uk/>
2. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med* 2019 Jul; 132(7): 802-7.
3. Antonina Kouli, Kelli M. Torsney, and Wei-Li Kuan. Chapter 1 Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*
4. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri RK, Fytche DH, Weintraub D, Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017 Apr; 13(4): 217-31.

5. Goldman JG, Vernaleo BA. et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *NPJ Parkinsons Dis* 2018; 4: 19. Published online 2018 Jun 26.
6. Goldstein DS, Holmes C, et al. Sympathetic Cardioneuropathy in Dysautonomias. *N Engl J Med* 1997; 336: 696-702.
7. Jain S, Goldstein DS. What ARE Parkinson disease? Non-motor features transform conception of the shaking palsy. *Neurobiol Dis* 2012 Jun; 46(3): 505-7.
8. Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2020; 10(s1): S57-S64.
9. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008; 358: 615-24.
10. Fanciulli A, Gobel G, Ndayisaba JP, Granata R, Duerr S, Strano S, Colosimo C, Poewe W, Pontieri FE, Wenning GK. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 2016; (26) 97-105.
11. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RM. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 724-9.
12. Ten Harmsen BL, van Rumund A, Aerts MB, Bergkamp MI, Esselink RAJ, Richard E, Meijer FJA, Bloem BR, van Wamelen DJ. Clinical correlates of cerebral white matter abnormalities in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 49: 28-33.
13. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, Karabin B, Kuritzky L, Lew M, Low P, Mehdiraz A, Raj SR, Vernino S, Kaufmann H. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol* 2017; 264: 1567-82.
14. Jordan J, Fanciulli A, Tank J, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, Eschlboeck S, Grassi G, Hilz MJ, Kaufmann H, Lahrmann H, Mancina G, Mayer G, Norcliffe-Kaufmann L, Pavy-Le Traon A, Raj SR, Robertson D, Rocha I, Reuter H, Struhal W, Thijs RD, Tsioufis KP, Gert van Dijk J, Wenning GK, Biaggioni I. Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: Scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2019; 37: 1541-6.

Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση

Ελένη Τριανταφυλλίδη

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟ

Το Αντιυπερτασικό Ιατρείο της Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών ιδρύθηκε το έτος 2004 παράλληλα με την έναρξη λειτουργίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΤΤΙΚΟΝ.

Από την έναρξή του έως σήμερα (2021), το ιατρείο λειτουργεί υπό τη διεύθυνση της κας Ελένης Τριανταφυλλίδη, Διευθύντριας ΕΣΥ Καρδιολογίας. Κύρια στελέχη του ιατρείου αποτελούν η κα Παρασκευή Τριβήλου (Επεμβατική Καρδιολόγος), ο κος Αντώνης Σχοινάς (Νεφρολόγος), ο κος Δημήτριος Μπενάς (Καρδιολόγος), η κα Αναστασία Φάμπρη (Καρδιολόγος), η κα Ευθυμία Βαρυτιμάδη (Επεμβατική Καρδιολόγος) και η κα Διονυσία Μπίρμπα (Καρδιολόγος) ενώ σημαντική είναι και η συμβολή της νοσηλεύτριας ΤΕ κας Κωνσταντίνας Σιούλα. Ταυτόχρονα, το 2014 το ιατρείο αναγνωρίστηκε ως Ευρωπαϊκό Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση καθώς πληρούσε όλες τις κατάλληλες προϋποθέσεις (European Society of Hypertension Excellence Centre).

Το ιατρείο λειτουργεί τρεις φορές την εβδομάδα έχοντας ασχοληθεί με τη διάγνωση, θεραπεία και παρακολούθηση >3.000 υπερτασικών ασθενών, στελεχώνεται από άριστα κατηρτισμένο επιστημονικό προσωπικό και επικουρείται από ειδικευμένους καρδιολόγους καθώς και ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, οι οποίοι εξειδικεύονται στην αρτηριακή υπέρταση. Ασχολείται με τη διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση ενός μεγάλου αριθμού ασθενών με συστηματική αρτηριακή υπέρταση, την ανίχνευση των βλαβών των οργάνων-στόχων στο πλαίσιο της αξιολόγησης και αντιμετώπισης ασθενών με πρωτοδιαγνωσθείσα αρτηριακή υπέρταση, με τη διερεύνηση της αρτηριακής υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους, με τη διερεύνηση τυχόν αιτίων δευτεροπαθούς υπέρτασης και, τέλος, με την αντιμετώπιση ασθενών με ανθεκτική υπέρταση. Οι ασθενείς

παρακολουθούνται και αντιμετωπίζονται βάσει των εκάστοτε πλέον πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Αντιυπερτασικής Εταιρείας. Δίδεται τεράστια σημασία στην εφαρμογή των προτεινόμενων υγιεινοδιαιτητικών οδηγιών και στη βελτίωση της συμμόρφωσης των υπερτασικών ασθενών. Η λειτουργία του ιατρείου εντός ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου επιτρέπει την αλληλεπίδραση με τις άλλες ιατρικές ειδικότητες και την παροχή συμβουλευτικών υπηρεσιών σε μεγάλο αριθμό νοσηλευόμενων ασθενών και άλλων κλινικών πλην της Καρδιολογικής καθώς και τη δυνατότητα διενέργειας διαγνωστικών εξετάσεων υψηλού επιπέδου.

Η υλικοτεχνική υποδομή του Αντιυπερτασικού Ιατρείου περιλαμβάνει πέντε συσκευές 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης (Spacelab) και επτά συσκευές εβδομαδιαίας μέτρησης της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι (Omron), η χρήση των οποίων συμβάλλει καταλυτικά στη διαχείριση και σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση των υπερτασικών ασθενών. Η τοποθέτηση και ανάλυση των αποτελεσμάτων της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης (έως σήμερα > 5.000 εφαρμογές) θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση σωστής παρακολούθησης ιδίως των πρωτοδιαγνωσθέντων υπερτασικών ασθενών. Με τόση συσσωρευμένη εμπειρία, το κέντρο μας ανήκει στα κέντρα αναφοράς ως προς τη σωστή αξιολόγηση της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης.

Το ιατρείο συνδέεται άμεσα με το εργαστήριο Προληπτικής Καρδιολογίας όπου γίνεται η πλήρης αγγειολογική αξιολόγηση των ασθενών (αορτική σκληρία, μελέτη ενδοθηλιακής λειτουργίας) καθώς και με το υπερηχοκαρδιογραφικό εργαστήριο (Διευθυντής Καθηγητής Ιγνάτιος Οικονομίδης) όπου εκτιμώνται υπερηχοκαρδιογραφικά οι υπερτασικοί ασθενείς (έλεγχος υπερτροφίας και στεφανιαίας εφεδρείας της αριστερής κοιλίας).

Ερευνητικά, το Αντιυπερτασικό Ιατρείο παρουσιάζει δυναμική παρουσία κυρίως στον χώρο της εκτίμησης των βλαβών οργάνων-στόχων σε πρωτοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς με την παρουσίαση των ερευνητικών αποτελεσμάτων του σε ελληνικά και διεθνή ιατρικά συνέδρια καθώς και δημοσιεύσεις σε ελληνικά και ξενόγλωσσα ιατρικά περιοδικά. Στο χρονικό διάστημα της λειτουργίας του ιατρείου έχουν ολοκληρωθεί 4 διδακτορικές διατριβές, βρίσκονται σε εξέλιξη άλλες 5 καθώς και ένας μεγάλος αριθμός μεταπτυχιακών εργασιών έχει ήδη παρουσιαστεί. Ταυτόχρονα το ιατρείο μας συμμετέχει σε μεγάλες διεθνείς και ελληνικές πολυκεντρικές μελέτες με επακόλουθη δημοσίευση των αποτελεσμάτων αυτών.

Η πρωτότυπη και αποκλειστική συμβολή του Αντιυπερτασικού Ιατρείου στον χώρο της έρευνας διεθνώς εστιάζεται αφενός στην εφαρμογή της μεθόδου της διήθησης του σφηνοϋπερωίου γαγγλίου για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης καθώς στη σύνδεση της εκτίμησης της συστηματικής κυκλοφορίας με την πνευμονική σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (αναφέρονται επιλεγμένες δημοσιεύσεις).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bilateral sphenopalatine ganglion block reduces blood pressure in never treated patients with essential hypertension. A randomized controlled single-blinded study. *Triantafyllidi H, Arvaniti C, Schoinas A, Benas D, Vlachos S, Palaiodimos L, Pavlidis G, Ikonomidis I, Batistaki C, Voumvourakis C, Lekakis J.* Int J Cardiology 2018; 250:233-239.
2. Infiltration of the sphenopalatine ganglion decreases blood pressure in newly diagnosed and never treated patients with essential hypertension. *Triantafyllidi H, Arvaniti C, Palaiodimos L, Vlachos S, Schoinas A, Batistaki C, Kostopanagiotou G, Lekakis J.* Int J Cardiology 2016; 223:345-351.
3. Systemic endothelial glycocalyx and aortic stiffness are preserved in pulmonary arterial hypertension. *Triantafyllidi H, Apostolopoulou O, Benas D, Ikonomidis I, Varoudi M, Tsagkaris I, Anthi A, Rallidis L, Kostantonis D, Frantzeskaki F, Pavlidis G, Palaiodimos L, Schoinas A, Armaganidis A, Lekakis J, Orfanos SE.* Hellenic J Cardiol. 2020; 61(4):288-290.
4. May we use non-invasive indices of aortic stiffness and endothelial glycocalyx as biomarkers for idiopathic pulmonary artery hypertension follow-up? *Triantafyllidi H, Birmpa D, Benas D, Ikonomidis I, Schoinas A, Trivilou P, Frantzeskaki F, Orfanos SE.* Medicina 2021; (accepted for publication).

