

Ο Φαύλος Κύκλος της Υπέρτασης, της Κολπικής Μαρμαρυγής και της Καρδιακής Ανεπάρκειας

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ¹,
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΚΑΛΛΙΣΤΡΑΤΟΣ²,
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Ι. ΜΑΝΩΛΗΣ²

¹ Ασκληπιείο Βούλας, Καρδιολογική Κλινική

² Metropolitan Hospital, Β' Καρδιολογική Κλινική

Λέξεις ευρετηρίου

Κολπική μαρμαρυγή, υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια

Επικοινωνία

Νικόλαος Παπαϊωάννου

Τηλ.: 694 8600682

Email: nickpapaiwannou@hotmail.com

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η πιο συχνή κλινική καρδιακή αρρυθμία και ανεξάρτητα από την εκδήλωσή της, συμπτωματική ή όχι, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ). Εμφανίζεται στο 1-2% του γενικού πληθυσμού και αντιπροσωπεύει το ένα τρίτο όλων των εξιτηρίων σε ασθενείς με κύρια διάγνωση την αρρυθμία. Πολλοί παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η αποφρακτική υπνική άπνοια, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια και άλλοι συμβάλλουν στην ανάπτυξη των ΑΕΕ.^{1,2}

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι η πιο συχνή καρδιαγγειακή νόσος, που επηρεάζει έως και το 50% του ενήλικου πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες, παραμένοντας ο κύριος παράγοντας κινδύνου στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και θνητότητα. Σε αριθμούς, επηρεάζει περίπου ένα δισεκατομμύριο ενήλικες του πληθυσμού και ο αριθμός αυτός εκτιμάται ότι θα αυξηθεί σε πάνω από 1,5 δισεκατομμύριο μέχρι το 2025, ενώ περισσότεροι από 7,5 δισεκατομμύρια θάνατοι ετησίως συσχετίζονται με την ΑΥ.³

Σύμφωνα με τις πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες γραμμές της ESC/ESH για την υπέρταση, αυτή ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) 140 mmHg και άνω, ή διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) 90 mmHg και άνω, ή λήψη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής.⁴ Σε ορισμένες περιπτώσεις ωστόσο, όπως ηλικιωμένοι ή ασθενείς με συννοσηρότητες, τα όρια αυτά είναι πιο ευέλικτα.

Η μη θεραπευμένη υψηλή αρτηριακή πίεση εξελίσσεται και μπορεί να οδηγήσει σε δομικές και λειτουργικές οργανικές αλλαγές, οι οποίες αναφέρονται στις νέες κατευθυντήριες γραμμές της ESC/ESH για την υπέρταση ως “hypertension mediated organ damage” (ΗΜΟΔ, βλάβες οργάνων που προκαλούνται από την υπέρταση).

Υπέρταση και Κολπική Μαρμαρυγή

Η ΑΥ συχνά συνυπάρχει με την ΚΜ, ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα, αποτελώντας ταυτόχρονα τον ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλοαγγειακή νόσο.⁵ Η μακροχρόνια υπέρταση, ιδίως αν παραμένει αρρυθμιστη, μπορεί να οδηγήσει σε υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, διεύρυνση του αριστερού κόλπου, διαταραχές της κολπικής αγωγής και ίνωση, τα οποία μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής.⁶ Από παθοφυσιολογικής άποψης, ενώ η υπερτασική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η διεύρυνση του αριστερού κόλπου παραμένουν οι δύο κύριες οδοί για την ανάπτυξη της ΚΜ στους υπερτασικούς ασθενείς, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μπορεί επίσης να διαδραματίσει μείζονα ρόλο στην εμφάνιση της ΚΜ. Η προοδευτική αναδιαμόρφωση του κολπικού ιστού λόγω αυξημένων πιέσεων ή ίνωσης μπορεί να εκφυλίσει τα κολπικά κύτταρα και στη συνέχεια να μεταβάλει τις ιδιότητες ηλεκτρικής αγωγιμότητάς τους.⁷

Πρόσφατα μάλιστα, περιγράφηκε ο όρος "υπερτασική κολπική μυοκαρδιοπάθεια",⁸ με βάση τη μη φυσιολογική έκφραση ιοντικών διαύλων στο κολπικό ερεθισματοαγωγό σύστημα αγωγιμότητας, προκαλώντας έναν ευάλωτο κολπικό ιστό, ο οποίος οδηγεί σε υπερλειτουργία του RAAS και προσαρμόζεται αργά αλλά σταθερά στη διαστολική δυσλειτουργία του καρδιακού μυός. Υψηλότερα επίπεδα αγγειοτενσίνης II έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με AF και έχουν συσχετιστεί με προαρρυθμική επίδραση στον κολπικό ιστό μέσω μεσολαβτών φλεγμονής, όπως η ιντερλευκίνη-6, οι αυξητικοί παράγοντες και το αυξημένο ενδοκυττάριο ασβέστιο.⁹

Η συχνότητα εμφάνισης αρχικών και υποτροπιαζόντων εγκεφαλικών επεισοδίων αυξάνεται αναλογικά με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και η υπέρταση συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση ισχαιμικών και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε όλες τις ηλικίες.¹⁰

Διαχείριση των ασθενών με υπέρταση και κολπική μαρμαρυγή

Η συνύπαρξη της ΑΥ και της ΚΜ αποδείχθηκε πολύ συχνή και η διαχείρισή τους ακόμη πιο απαιτητική στην κλινική πράξη. Και ενώ η αντιμετώπιση της ΑΥ και της ΚΜ μπορεί να είναι πολύπλευρη, η χρήση του σκορ εκτίμησης θρομβωτικού κινδύνου CHA₂DS₂-VASc, αλλά και άλλων σκορ, αποδεικνύεται πολύ χρήσιμη για τον προσδιορισμό του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και την καθοδήγηση της αντιθρομβωτικής θεραπείας, με σεβασμό πάντα στον αιμορραγικό κίνδυνο που μπορεί να εκτιμηθεί με τη βαθμολογία HAS-BLED.

Η αντιμετώπιση της ΚΜ αποσκοπεί στη μείωση των συμπτωμάτων και την πρόληψη των συνεπειών που σχετίζονται με την ΚΜ και βασίζεται στον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου, όπως η ρύθμιση της ΑΥ, ο έλεγχος της κοιλιακής συχνότητας και η αντιθρομβωτική αγωγή.² Η αντιθρομβωτική θεραπεία παραμένει ορόσημο για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ΚΜ,¹² επιτυγχάνοντας σχεδόν 50% μείωση της επίπτωσης του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.¹³ Την τελευταία δεκαετία, η κύρια αντιθρομβωτική θεραπεία κινείται γύρω από τα νέα από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα (NOACs), όπως οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης (dabigatran) και οι άμεσοι αναστολείς του παράγοντα Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban), τα οποία κατάφεραν να ξεπεράσουν πολλά μειονεκτήματα της βαρφαρίνης.

Η υπεροχή των NOAC και η προτίμησή τους στην κλινική χρήση έναντι οποιασδήποτε άλλης αντιθρομβωτικής θεραπείας είναι καλά τεκμηριωμένη και αναμφισβήτητη, με 3 υπερπληθυσμιακές μελέτες (RE-LY για το dabigatran), (ROCKET για το rivaroxaban) και (ARISTOTLE για το apixaban) να δείχνουν πολύ ελπιδοφόρα αποτελέσματα, χωρίς να παραβλέπεται ωστόσο ο αιμορραγικός κίνδυνος που ενέχουν. Είναι γεγονός ότι από τις μελέτες αποκλείστηκαν ασθενείς με ενδοκρανιακή, ενδοφθalmιακή, σπονδυλική, οπισθοπεριτοναϊκή ή τραυματική ενδοαρθρική αιμορραγία, δημιουργώντας ένα θολό πεδίο γύρω από τη διαχείριση ενός ασθενούς με αιμορραγικό ιστορικό. Επιπλέον, τα επεισόδια ενδοκράνιας αιμορραγίας αυξήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν NOACs, γεγονός που υπενθυμίζει το κλινικό δίλημμα "αιμορραγία και/ή θρόμβος".

Η αντιυπερτασική θεραπεία σχετίζεται επίσης με σημαντική μείωση των επεισοδίων εγκεφαλικών επεισοδίων. Πολυάριθμες μεταanalύσεις μεγάλου αριθμού τυχαιοποιημένων μελετών έδειξαν ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται γραμμικά με την επίπτωση του εγκεφαλικού επεισοδίου, ανεξάρτητα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται,^{14,15} ενώ έχει αναφερθεί 40% χαμηλότερος κίνδυνος εγκεφαλοαγγειακού επεισοδίου για μειώσεις της διαστολικής και της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 5 και 10mmHg, αντίστοιχα.¹⁶ Έχει επίσης αποδειχθεί, ότι η αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να προσφέρει αποτελεσματικότερη προστασία έναντι του αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου τόσο σε αρχικά υψηλά όσο και σε αρχικά φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης,¹⁷ με συνολική μείωση του κινδύνου εγκεφαλικής αιμορραγίας κατά 50-70% για μειώσεις της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ κατά 12/4mmHg περίπου.^{17,18}

Ορισμένες πρόσφατες δημοσιεύσεις σχολιάζουν το ρόλο της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής στην αντιμετώπιση της επανεμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής ή ακόμη και στην πρόληψή της, καθώς ορισμένα αντιυπερτασικά φάρμακα όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACEIs), οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης (ARBs), οι β-αποκλειστές και οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου (CCBs) παίζουν σημαντικό ρόλο άμεσα ή έμμεσα στο κολπικό μηχανικό και ηλεκτρικό σύστημα.

Πρόσφατες μελέτες, έδειξαν την άμεση επίδραση των ACEIs και ARBs σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν ΚΜ, επιτυγχάνοντας μείωση του κινδύνου νέας εμφάνισης ΚΜ σε 28%, ωστόσο ήταν περιορισμένη σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας εξαιτίας υπερτροφίας αυτής.^{19,20} Είναι ενδιαφέρον ότι αποδείχθηκαν ακόμη πιο ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση. Όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη, δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που σχεδιάστηκαν σε υπερτασικούς ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης που έλαβαν ACEIs ή ARBs μετά από επιτυχή ηλεκτρική καρδιομετατροπή, έδειξαν σημαντική μείωση των υποτροπιάζοντων επεισοδίων ΚΜ.²¹

Οι β-αποκλειστές, έχουν τεκμηριωμένο ρόλο στον έλεγχο του ρυθμού της AF και στη διατήρηση

του φλεβοκομβικού ρυθμού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.²² Μια πρόσφατη μελέτη 5 εκατομμυρίων συμμετεχόντων στο Ηνωμένο Βασίλειο, έδειξε υπεροχή των β-αποκλειστών και των ACEIs/ARBs έναντι των CCBs, στη μείωση του κινδύνου AF.^{22,23}

Από την πλευρά των αναστολέων διαύλων ασβεστίου, οι μη διυδροπυριδίνες όπως η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη χρησιμοποιούνται ευρέως για την επιβράδυνση της κοιλιακής απάντησης στην κολπική μαρμαρυγή. Ειδικά η βεραπαμίλη έχει επίσης δείξει αποτελεσματικό ρόλο στη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού μετά από καρδιομετατροπή. Σε μια αναδρομική συγκριτική μελέτη σε 5.500 ασθενείς στις Ηνωμένες Πολιτείες, που έλαβαν θεραπεία για υπέρταση με ACE-I, έγινε σύγκριση με ισάριθμους αντίστοιχους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με CCB και σε 4 χρόνια παρακολούθησης, η επίπτωση της επανεμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ACE-I με HR 0,85 (0,74-0,97).²⁴

Τα διουρητικά, αν και ανήκουν στα φάρμακα πρώτης γραμμής στη θεραπεία της υπέρτασης, δεν έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στη διαχείριση ή την πρόληψη της ΚΜ.

Ωστόσο, δεν επηρεάζεται μόνο το ηλεκτρικό ερεθισματαγωγό σύστημα του καρδιακού μυός σε μια ανεξέλεγκτα αυξημένη αρτηριακή πίεση. Οι μηχανικές και δομικές μεταβολές που προκαλούνται από την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τις υποκλινικές βλάβες των οργάνων, όπως η μικροαλβουμινουρία, η αύξηση του πάχους του έσω χιτώνα, η χρόνια νεφρική νόσος, η υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια, μπορεί να οδηγήσουν σε αναδιαμόρφωση και μεταβολή της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και των αιμοφόρων αγγείων, με τελικό αποτέλεσμα την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο ή μειωμένο κλάσμα εξώθησης.²⁵

Υπέρταση και Καρδιακή Ανεπάρκεια

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της ESC για την καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), η ΚΑ είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια, οιδήματα κάτω άκρων και κόπωση), τα οποία μπορεί να συ-

νοδεύονται από σημεία (π.χ. αυξημένη πίεση σφαγιτίδων φλεβών, πνευμονική συμφόρηση και περιφερικά οιδήματα) που προκαλούνται από δομικές και/ή λειτουργικές καρδιακές μεταβολές, με αποτέλεσμα μειωμένη καρδιακή παροχή και/ή αυξημένες ενδοκαρδιακές πιέσεις σε ηρεμία ή κατά την κόπωση.²⁶

Διαφορετικές μελέτες έδειξαν συσχέτιση μεταξύ μακροχρόνιας υπέρτασης και καρδιακής ανεπάρκειας. Μια μετά-ανάλυση 23 δοκιμών που περιελάμβανε 193.424 ασθενείς με υπέρταση ή με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο με κυρίαρχη παρουσία υπερτασικών ασθενών έδειξε ότι το 28,9% εμφάνισε καρδιακή ανεπάρκεια, γεγονός που αντιστοιχεί σε 9,1 συμβάντα ανά 1.000 ασθενείς. Επιπλέον, η ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας ήταν αυξημένη σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (>65 ετών). Η ανάλυση αυτή έδειξε ότι η ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας παραμένει μείζον πρόβλημα στην υπέρταση.²⁷

Δεδομένα από την ίδια μετανάλυση σχολιάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, καθώς τα άτομα με ΑΠ $\geq 130/85$ mmHg παρουσίασαν τριπλάσιο κίνδυνο σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με ΑΠ $<120/80$ mmHg.²⁸ Επιπλέον, στοιχεία από τη μελέτη Framingham έδειξαν ότι το 91% των συμμετεχόντων με ΚΑ είχαν ιστορικό ΑΥ και σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς, εμφάνισαν 2 φορές αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και στη συνέχεια καρδιακή ανεπάρκεια για τους άνδρες και 3 φορές αυξημένο κίνδυνο για τις γυναίκες αντίστοιχα.²⁹

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΑ είναι 50% αυξημένος σε ασθενείς με αρτηριακή πίεση $>160/100$ mmHg, σε σύγκριση με εκείνους με αρτηριακή πίεση $<140/90$ mmHg.³⁰ Επιπλέον, ο διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία συχνά συνυπάρχουν με την ΑΥ,³¹ οι οποίες αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

Ο όρος υπερτασική καρδιακή νόσος-hypertensive heart disease (HHD) - (ΥΚΝ) εισάγεται την τελευταία δεκαετία στον ιατρικό κόσμο, σχολιάζοντας την καρδιακή αναδιαμόρφωση, λόγω αυξημένης υπερφόρτωσης πίεσης, η οποία οδηγεί σε διαστολική δυσλειτουργία και συγκεντρική υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (ΑΚ).³² Η ΗΚΝ διακρίνεται σε τέσσερα διαφορετικά στάδια, τα οποία περιλαμβάνουν την αμιγώς διαστολική

δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας με απουσία ή παρουσία υπερτροφίας αυτής (στάδιο I και II, αντίστοιχα), τις κλινικές εκδηλώσεις της ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (βαθμός III) και την έκκεντρη υπερτροφία της ΑΚ που συνοδεύεται από μειωμένο κλάσμα εξώθησης (βαθμός IV).^{32,33} Κατά τη διάρκεια του πρώτου σταδίου, η απομονωμένη διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας χαρακτηρίζεται από παθολογικές μεταβολές στη διαστολική πλήρωση της αριστεράς κοιλίας.³⁴ Η υπερφόρτωση πίεσης και όγκου στην υπέρταση οδηγεί σε δομικές και λειτουργικές αλλαγές γνωστές ως αναδιαμόρφωση, η οποία θεωρείται όχι μόνο προσαρμογή στις χρόνιες αλλαγές, αλλά και ως οιωνός για κυκλοφορικές διαταραχές.³⁵ Η καρδιακή αναδιαμόρφωση είναι διαφορετική, ανάλογα αν οφείλεται σε υπερφόρτωση πίεσης ή σε υπερφόρτωση όγκου. Στην πρώτη περίπτωση, τα μυοκαρδιακά κύτταρα αυξάνουν τη διάμετρο του βραχέος άξονα ως απάντηση στη συγκεντρική υπερτροφία της ΑΚ, ενώ στην περίπτωση υπερφόρτωσης όγκου η καρδιακή προσαρμογή χαρακτηρίζεται από αύξηση του μήκους των μυοκαρδιακών κυττάρων, η οποία συνοδεύεται από διαστολή της ΑΚ με λεπτά τοιχώματα, με αποτέλεσμα την έκκεντρη υπερτροφία της.^{36,37} Μόλις εγκαθιδρυθεί υπερτροφία της ΑΚ (Βαθμός II), αυξάνεται σημαντικά η πιθανότητα ανάπτυξης ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ και ΚΑ με επηρεασμένο ΚΕ. Η χρόνια υπέρταση οδηγεί συνήθως σε ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Βαθμός III), ωστόσο ισχαιμικά συμβάντα όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να επισπεύσουν την εξέλιξή της σε ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (Βαθμός IV).³⁸ Ωστόσο, όχι μόνο αυτοί οι χρόνιοι προσαρμοστικοί μηχανισμοί παίζουν ρόλο στη μετάβαση από την ΑΥ στην ΚΑ. Η υπερενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοστενσίνης-αλδοστερόνης, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η υπερδιέγερση του συμπαθητικού και άλλα συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ΑΥ³⁹ και όταν συνδυάζονται με την ανάπτυξη υπερτροφίας της ΑΚ, μυοκαρδιακής ίνωσης και αγγειακής δυσλειτουργίας δημιουργούν τις κατάλληλες συνθήκες για την εξέλιξη της υπέρτασης στην καρδιακή ανεπάρκεια.⁴⁰

Το παράδοξο όμως είναι ότι, παρά το γεγονός ότι η υπέρταση πυροδοτεί οξεία περιστατικά ΚΜ,

οι ασθενείς με "εγκατεστημένη" υπέρταση εμφανίστηκαν με βελτιωμένα αποτελέσματα. Πολλές μελέτες απέδειξαν ότι η υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση λειτουργεί ως προστατευτικός μηχανισμός στο ποσοστό επιβίωσης σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια ΚΑ,^{41,42} ενώ δεδομένα από τη μελέτη COPERNICUS (the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) σε 2.289 ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ανέφεραν ότι τα μειζονα κλινικά συμβάντα ήταν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν χαμηλότερη δόση αντιυπερτασικής αγωγής στα πλαίσια «προ-θεραπείας» για συστολική υπέρταση.⁴³

Διαχείριση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και υπέρταση

Η αντιμετώπιση της ΚΑ και της ΑΥ μπορεί να αποδειχθεί πολύ απαιτητική για τον κλινικό ιατρό, καθώς η κλινική εκδήλωση της ΚΑ, ανεξάρτητα από το διατηρημένο ή επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης, είναι συνήθως παρόμοια. Η θεραπευτική προσέγγιση, ωστόσο, είναι εντελώς διαφορετική σε κάθε περίπτωση και θα πρέπει πάντα να βασίζεται στα όρια της αρτηριακής πίεσης του ασθενούς. Συνήθως οι ασθενείς με ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως παρουσιάζουν ανεξέλεγκτη υπέρταση που απαιτεί αντιυπερτασική αγωγή. Από την άλλη πλευρά, η πλειονότητα των ασθενών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, γεγονός που καθιστά ακόμη πιο δύσκολη για τον ιατρό την εδραίωση μιας σταθερής αντιυπερτασικής αγωγής. Δεδομένα που αντλήθηκαν από το OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Life Saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με υψηλότερες μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, εμφανίστηκαν με χαμηλότερα ποσοστά ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας,⁴⁴ ενώ αντίθετα η χαμηλή συστολική ΑΠ ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με μειωμένο και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.⁴⁵

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC/ESH για την υπέρταση, που ακολουθούνται προτείνονται:

1) Οι ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο ΚΕ, θα πρέπει να λαμβάνουν αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή όταν η ΑΠ είναι >140/90 mmHg. (Εάν δεν έχει ακόμη ξεκινήσει.)

2) Οι ιδανικοί στόχοι των χαμηλότερων επιπέδων της ΑΠ δεν έχουν αποσαφηνιστεί.

3) Η χαμηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να δημιουργήσει κακές εκβάσεις για τους ασθενείς με ΚΑ, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να είναι σοφό να αποφεύγεται η ενεργητική μείωση της ΑΠ σε επίπεδα χαμηλότερα από <120/70 mmHg.⁴⁶ Και ενώ αυτές οι συστάσεις φαίνεται να μπορούν να εφαρμοστούν σε ασθενείς με διατηρημένο ΚΕ, οι ασθενείς με επηρεασμένο κλάσμα σπάνια έχουν επίπεδα ΣΑΠ >140 mmHg, γεγονός που, μόνο όταν τα επίπεδα της ΑΠ τους είναι πάνω από 95-100 mmHg, δίνει το «πράσινο φως» για να ξεκινήσουν φαρμακευτική αγωγή με RAAS και/ή β-αποκλειστές (σε χαμηλή δόση), χτίζοντας έτσι την θεραπεία της ΚΑ.

Τα ακόλουθα αντιυπερτασικά φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με ΚΑ και υπέρταση: διουρητικά, β-αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ), αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ΑΤΙΙ), ανταγωνιστές των υποδοχέων αλδοστερόνης (MRA's), αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και της νεπριλυσίνης (ARNI's), αναστολείς SGLT2 και ακόμη και υδρολαζίνη/νιτρικά.

Οι αΜΕΑ και ΑΤΙΙ, που χορηγούνται σε ασθενείς με ΚΑ, έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα, αυξάνουν την καρδιακή παροχή και μειώνουν τα συμφορητικά συμπτώματα. Σε περίπτωση που οι αΜΕΑ αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτοί, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ΑΤ ΙΙ. Και οι δύο κατηγορίες φαρμάκων πρέπει να αναβαθμίζονται στη μέγιστη ανεκτή δόση προκειμένου να επιτευχθεί επαρκής αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS). Οι αΜΕΑ συνιστώνται επίσης σε ασθενείς με ασυμπτωματική συστολική δυσλειτουργία της ΑΚ για τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΚΑ, νοσηλείας εξαιτίας ΚΑ και θανάτου. Και τα δύο φάρμακα θα πρέπει να διακόπτονται εφόσον υπάρχει διαταραχή των βιοδεικτών νεφρικής λειτουργίας και σημαντική αύξηση της κρεατινίνης πλάσματος.²⁶

Ο ρόλος των β-αναστολέων στην ΚΑ βασίζεται

στην επίτευξη βελτίωσης της συστολικής λειτουργίας και στην αναστροφή της καρδιακής αναδιαμόρφωσης. Μελέτες έδειξαν ότι η προσθήκη ενός β-αναστολέα επί της συνήθους θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της θνησιμότητας κατά 25-35% περίπου και μπορεί να ξεκινήσει μαζί με τους αΜΕΑ, μόλις τεθεί η διάγνωση της ΚΑ με μειωμένο κλάσμα.²⁶ Οι β-αποκλειστές πρέπει να ξεκινούν σε κλινικά σταθερούς ασθενείς σε χαμηλή δόση και να αυξάνονται σταδιακά στη μέγιστη ανεκτή δόση.

Οι ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης, η σπιρονολακτόνη και η απλερενόνη, συνιστώνται για ασθενείς με συμπτωματική ΚΑ με κλάσμα εξώθησης 35% ή λιγότερο. Αν και ο ρόλος των MRAs σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μεγαλύτερο από 35% δεν έχει ακόμη καθοριστεί, μπορεί να ωφελήσουν ασθενείς με συνυπάρχουσα υπέρταση ή νεφρική ανεπάρκεια, επίσης ως θεραπεία υπέρτασης 3ης ή 4ης γραμμής. Ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας ως παρενέργεια των MRA θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη.²⁶

Οι ARNI'S (αναστολείς των υποδοχέων της νεπριλυσίνης και της αγγειοτενσίνης) έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HF_rEF) με κλάση NYHA II, III ή IV. Οι ARNI's μπορούν να χρησιμοποιηθούν αντί των ACEI's ή ARB's, προσφέροντας επίσης αντιπερτασικές ιδιότητες. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την καρδιακή ανεπάρκεια του 2016,²⁶ οι ARNI συνιστώνται πλέον σε ασθενείς με χρόνια συμπτωματική ΚΑ με μειωμένο ΚΕ για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας (σύσταση κατηγορίας Ι).

Τα διουρητικά σε ασθενείς με υπέρταση είναι πολύ συνηθισμένα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες κατηγορίες φαρμάκων. Στην ΚΑ τα διουρητικά χρησιμοποιούνται ως συμπτωματική θεραπεία από τα συμφορητικά συμβάματα.

Οι αναστολείς SGLT2, που εισήχθησαν αρχικά ως από του στόματος αντιυπεργλυκαιμικά στην κλινική πράξη, αποδείχθηκαν επίσης ευεργετικοί για τους ασθενείς με ΚΑ με αντιπερτασική δράση. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των δύο μεγάλων μελετών (DAPA-HF και EMPEROR-Reduced), η εμπαγλιφλοζίνη ή η δαπαγλιφλοζίνη στην κορυφή της συνήθους θεραπείας για την HF, μείωσε τη συνολική θνησιμότητα και τον καρδιαγγειακό θάνατο και τις νοσηλείες για ΚΑ. Είναι

ενδιαφέρον ότι πολλές μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι η χορήγηση των αναστολέων SGLT2 σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 με ή χωρίς ΑΥ έχει θετική επίδραση στην ΑΠ ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας.

Βιβλιογραφία

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82:2N-9N.
2. Manolis, A.J., Kallistratos, M.S. & Poulimenos, L.E. Recent Clinical Trials in Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients. *Curr Hypertens Rep* 14, 350-359 (2012). <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0268-5>.
3. Keamy PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-223.
4. 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. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1; 40(5):475.
5. Manolis A, Doumas M, Poulimenos L, Kallistratos M, Mancia G. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens*. 2013 Nov;31(11):2109-17; discussion 2117.
6. Manolis AJ, Agabiti-Rosei E, Coca A, Cifkova R, Erdine S, Kjeldsen S, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention, and treatment. Position paper of the working group 'Hypertension, Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:239-252.
7. Kalogeropoulos AS, Tsiodras S, Rigopoulos AG, Sakadakis EA, Triantafyllis A, Kremastinos DT, Rizos I. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011 Dec 28;11:77.
8. 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(10):1455-1490.

9. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 18;41(12):2197-204.
10. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 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* 2007; 25:1105–1187.
11. Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. *Lancet* 2012; 370:604–618.
12. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131:492–50.
13. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e601S-e636S.
14. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet*. 2003 Nov 8;362(9395):1527-35.
15. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 2011 Jul;29(7):1253-69.
16. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1994 Apr;50(2):272-98.
17. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006 Jun;24(6):1201-8.
18. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*. 2001 Sep 29;358(9287):1033-41.
19. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jun 7;45(11):1832-9.
20. Kalus JS, Coleman CI, White CM. The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol*. 2006 Jan;46(1):21-8.
21. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marín I, Peña G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation*. 2002 Jul 16;106(3):331-6.
22. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007 Feb;28(4):457-62.
23. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med*. 2010 Jan 19;152(2):78-84.
24. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, Yu H, Guertin MC, Tardif JC. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jul 7;44(1):159-64.
25. Oh GC, Cho HJ. Blood pressure and heart failure. *Clin Hypertens*. 2020;26:1. Published 2020 Jan 2. doi:10.1186/s40885-019-0132-x
26. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al; 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.
27. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens*. 2008 Jul;26(7):1477-86.
28. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001 Nov 1;345(18):1291-7.

29. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996 May 22-29;275(20):1557-62.
30. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D; Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3068-72.
31. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, Rossing P, Zoungas S, Bakris G. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Sep;40(9):1273-1284.
32. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail*. 2017 Aug;5(8):543-551.
33. Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2019 Oct;15(4):531-541.
34. Sorrentino MJ. The Evolution from Hypertension to Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2019 Oct;15(4):447-453.
35. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med*. 1994 May 19;330(20):1431-8.
36. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Jul;15(7):387-407.
37. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 18;58(17):1733-40.
38. de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2008 Mar;29(6):741-7.
39. Sciarretta S, Paneni F, Palano F, Chin D, Tocci G, Rubattu S, Volpe M. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory processes in the development and progression of diastolic dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Mar;116(6):467-77.
40. Wright JW, Mizutani S, Harding JW. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy to heart failure. Treatment strategies. *Heart Fail Rev*. 2008 Sep;13(3):367-75.
41. R.S. Bhatia, J.V. Tu, D.S. Lee, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*, 355 (2006), pp. 260-269
42. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic Blood Pressure at Admission, Clinical Characteristics, and Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *JAMA*. 2006;296(18):2217-2226.
43. Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, Mohacsi P, Krum H, Katus HA, Fowler MB, Coats AJ, Castaigne A, Scherhag A, Holcslaw TL, Packer M; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1423-9.
44. Tsimploulis A, Lam PH, Arundel C, Singh SN, Morgan CJ, Faselis C, Deedwania P, Butler J, Aronow WS, Yancy CW, Fonarow GC, Ahmed A. Systolic Blood Pressure and Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2018 Apr 1;3(4):288-297.
45. Vidán MT, Bueno H, Wang Y, Schreiner G, Ross JS, Chen J, Krumholz HM. The relationship between systolic blood pressure on admission and mortality in older patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010 Feb;12(2):148-55.
46. Zhang Y, Wang C, Zhang J, Zhang H, Yin Z, Chen Y, Xie Q. Low systolic blood pressure for predicting all-cause mortality in patients hospitalized with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Mar;26(4):439-443.