



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Αντιυπερτασική δράση και νεφρο-καρδιαγγειακή προστασία υπερτασικών
ασθενών με τη χορήγηση αλισκιρένης**

Γεώργιος Σπανός

Νεφρολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Αντιυπερτασική δράση και νεφρο-καρδιαγγειακή προστασία υπερτασικών
ασθενών με τη χορήγηση αλισκιρένης**

Γεώργιος Σπανός

Νεφρολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32 άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Ημερομηνία αίτησης του κ. Σπανού Γεωργίου: 14-4-2009

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 662^α/26-5-2009

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας

Μέλη

Κατωπόδης Κωνσταντίνος Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας

Μηλιώνης Χαράλαμπος Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

Ανασύσταση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 697^α/7-12-2010

Επιβλέπων

Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας

Μέλη

Μηλιώνης Χαράλαμπος Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

Νάκα Αικατερίνη Λέκτορας Καρδιολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 13-12-2010

«Αντιϋπερτασική δράση και νεφρο-καρδιαγγειακή προστασία υπερτασικών ασθενών με τη χορήγηση αλισκιρένης»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 818^α/7-7-2017

1. Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος, Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Κατσούρας Χρήστος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Νάκα Αικατερίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Ευαγγέλου Ευάγγελος, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Κλινική και Μοριακή Επιδημιολογία, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Ντουνούση Ευαγγελία, Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας με έμφαση στις Μεταμοσχεύσεις, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 11-10-2017

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πασχόπουλος Μηνάς

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Η Γραμματέας του Τμήματος


ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ



στην οικογένεια μου

Πρόλογος

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει ως σκοπό τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της δράσης του αναστολέα ρενίνης αλισκιρένη σε σύγκριση με ένα αντιπροσωπευτικό ανταγωνιστή των υποδοχέων AT1 της αγγειοτενσίνης II, τη βαλσαρτάνη στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και τη λευκωματουρία.

Εκπονήθηκε στο Ερευνητικό Εξωτερικό Ιατρείο Υπέρτασης, τα Εξωτερικά Ιατρεία Χρόνιας Νεφρικής Νόσου και τη Νεφρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κατά το χρονικό διάστημα 2010-2014.

Την επίβλεψη και άμεση καθοδήγηση είχε ο ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, υπεύθυνος του Ερευνητικού Ιατρείου Υπέρτασης και Διευθυντής της Νεφρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κ. Κωνσταντίνος Σιαμόπουλος. Η επιστημονική και ηθική υποστήριξη που μου παρείχε κατά τη διάρκεια της εκπόνησης αυτής της διατριβής ήταν καθοριστική. Τον ευχαριστώ, επίσης, θερμά για τη σύλληψη της ιδέας αυτής της διατριβής και την επίβλεψη και καθοδήγησή του σε όλες τις φάσεις εκπόνησης της, από τη συγγραφή του ερευνητικού πρωτοκόλλου και την εκτέλεση του κλινικοεργαστηριακού μέρους έως και τη συγγραφή του παρόντος πονήματος.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον τ. Επίκουρο Καθηγητή Νεφρολογίας κ. Κωνσταντίνο Κατωπόδη, αρχικά μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής μέχρι την αναχώρησή του από το ΠΓΝΙ, για τη πολύτιμη βοήθεια του. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Καρδιολογίας κ. Αικατερίνη Νάκα και τον Καθηγητή Παθολογίας κ. Χαράλαμπο Μηλιώνη, μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής για τις εποικοδομητικές συμβουλές και παρατηρήσεις τους.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής και ιδιαίτερα στην Επίκουρη Καθηγήτρια Νεφρολογίας με έμφαση στις Μεταμοσχεύσεις κ. Ευαγγελία Ντουνούση για την πολυεπίπεδη υποστήριξη κατά τη διάρκεια της συνεργασίας μας στο ΠΓΝΙ, για την παρότρυνση

και ενθάρρυνση που μου παρείχε, καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές και τις υποδείξεις της κατά την συγγραφή της παρούσας διδακτορικής διατριβής, καθώς και στον Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής με έμφαση στην Κλινική και Μοριακή Επιδημιολογία κ. Ευάγγελο Ευαγγέλου, για την καθοριστική συμβολή στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

Οφείλω τις θερμότερες ευχαριστίες στον Διευθυντή ΕΣΥ Νεφρολόγο κ. Ρήγα Καλαϊτζίδη που υπήρξε ο πιο βασικός και άμεσος συνεργάτης κατά τη διάρκεια εκπόνησης αυτής της διατριβής. Η συμβολή του ήταν καταλυτική και τον ευχαριστώ θερμά για την υπομονή, την καθοδήγηση και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω επίσης για την καθοριστική συμβολή του στον κλινικό σχεδιασμό της παρούσας διατριβής και για τη βοήθειά του στην επεξεργασία, ερμηνεία, συγγραφή και δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά του χώρου της υπέρτασης. Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να κάνω, επίσης, στους συναδέλφους που εργαστήκαμε μαζί στο Ερευνητικό Ιατρείο Υπέρτασης για το όμορφο κλίμα συνεργασίας και τη βοήθειά τους.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της Νεφρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και ιδιαίτερα της Μονάδας Περιτοναϊκής Κάθαρσης για το αμέριστο ενδιαφέρον, τη συμπαράστασή τους και τη διάθεση του απαραίτητου χώρου για την πραγματοποίηση των κλινικών διεργασιών της διατριβής και για την αρίστη συνεργασία τους σε όλα τα προβλήματα που ανέκυψαν στη φάση πραγματοποίησης των μετρήσεων του πρωτοκόλλου.

Πίνακας Περιεχομένων

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Εισαγωγή – Ταξινόμηση	σελ 9
Επιπολασμός	σελ 10
Παθοφυσιολογία	σελ 10

ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ

Ρενίνη	σελ 13
Ρύθμιση της έκκρισης της ρενίνης	σελ 13
Το σύστημα ρενίνης αγγιοτενσίνης	σελ 14
Υποδοχείς της αγγιοτενσίνης II	σελ 16
Ρόλος του κλασικού ενδοκρινή δρόμου βιοσύνθεσης της αγγιοτενσίνης	σελ 17

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΑΝΑΣΤΕΛΛΟΥΝ ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ

Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου - Ανταγωνιστές των υποδοχέων AT ₁ της αγγιοτενσίνης II	σελ 20
Αλισκιρένη	σελ 21
Αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης	σελ 22

ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ

Παράγοντες που επηρεάζουν απέκκριση και μέτρηση	σελ 25
Ορισμοί	σελ 27
Επίπτωση	σελ 28
Λευκωματουρία και δυσλειτουργία των οργάνων στόχων	σελ 28
Η λευκωματουρία ως δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου	σελ 29
Αντιυπερτασική αγωγή και λευκωματουρία	σελ 30

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Σφυγμικό κύμα και η ταχύτητα μετάδοσης του σελ 33

Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας σελ 35

Η αρτηριακή σκληρία ως προγνωστικός δείκτης σελ 39

Αρτηριακή σκληρία και αρτηριακή υπέρταση σελ 41

Ο ρόλος του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης στην παθογένεια της αρτηριακής σκληρίας σελ 42

Ο ρόλος της αντι-υπερτασικής θεραπείας στη μείωση της αρτηριακής σκληρίας με αναστολή του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης σελ 43

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ σελ 47

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σύνοψη πρωτοκόλλου σελ 51

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς σελ 53

Σχεδιασμός μελέτης σελ 53

Εργαστηριακές μετρήσεις σελ 57

Αιμοδυναμικές μετρήσεις σελ 57

Μέτρηση αρτηριακής σκληρίας και κεντρικής πίεσης σελ 57

Μέτρηση περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης σελ 59

Μέτρηση της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος – αλδοστερόνης σελ 59

Στατιστική ανάλυση σελ 60

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αποτελεσματικότητα της αλισκιρένης σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη σελ 63

Αποτελεσματικότητα της αλισκιρένης σε παρ' ημέρα χορήγηση σελ 73

Ανεπιθύμητες ενέργειες σελ 78

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Μέθοδοι σελ 79

Εξαγωγή δεδομένων και αξιολόγηση ποιότητας δεδομένων σελ 80

Σύνθεση και ανάλυση δεδομένων	σελ 80
Αποτελέσματα	σελ 80
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	σελ 85
Συμπεράσματα	σελ 93
Περιορισμοί	σελ 93
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ 95
SUMMARY	σελ 97
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ 99

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Εισαγωγή – Ταξινόμηση

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι μια νοσολογική οντότητα με παγκόσμια πληθυσμιακή κατανομή (1). Η συνεχής συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και των καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων κάνει το διαχωρισμό μεταξύ νορμοτασικού και υπερτασικού ατόμου δύσκολη όταν βασίζεται σε μια ορισμένη τιμή αρτηριακής πίεσης (2, 3). Ο διαχωρισμός αυτός γίνεται ακόμη πιο δύσκολος, γιατί στο γενικό πληθυσμό τόσο η συστολική όσο και η διαστολική αρτηριακή πίεση έχουν κανονική κατανομή (3, 4). Στην καθημερινή κλινική πράξη όμως, παγκοσμίως cut-off τιμές αρτηριακής πίεσης χρησιμοποιούνται τόσο για να απλοποιηθεί η διαγνωστική προσέγγιση αλλά και για να κάνει πιο εύκολη την απόφαση για έναρξη θεραπείας.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσαν από κοινού η Ευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία (European Society of Hypertension - European Society of Cardiology) το 2013 (5), η ιδανική αρτηριακή πίεση, συστολική και διαστολική αντίστοιχα, θεωρείται μικρότερη από 120 mmHg και 80 mmHg. Φυσιολογική θεωρείται η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) έως 129 mmHg η συστολική και/ή 84 mmHg η διαστολική, ενώ ανώτερη φυσιολογική ορίστηκε έως 139 mmHg η συστολική και/ή 89 mmHg η διαστολική. Αυτή η ταξινόμηση δεν έχει αλλάξει από το 1999 (6) με όρια που έθεσε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και η Διεθνής Εταιρία Υπέρτασης (World Health Organization - International Society of Hypertension).

Επίπεδα αρτηριακής πίεσης μεγαλύτερα των ανωτέρω θεωρούνται παθολογικά και οριοθετούν την αρτηριακή υπέρταση (πίνακας 1). Η ταξινόμηση της αρτηριακής πίεσης καθορίζεται από το υψηλότερο επίπεδο είτε της συστολικής, είτε της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Μεμονωμένη συστολική υπέρταση πρέπει να διαβαθμίζεται σε 1ου, 2ου, 3ου βαθμού, ανάλογα με το επίπεδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης.

	Συστολική		Διαστολική
Ιδανική	<120	και	<80
Φυσιολογική	120-129	και/ή	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139	και/ή	85-89
Υπέρταση 1 ^{ου} βαθμού	140-159	και/ή	90-99
Υπέρταση 2 ^{ου} βαθμού	160-179	και/ή	100-109
Υπέρταση 3 ^{ου} βαθμού	≥ 180	και/ή	≥ 110
Μεμονωμένη συστολική υπέρταση	≥ 140	και	<90

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης μετρημένης στο ιατρείο (mmHg)

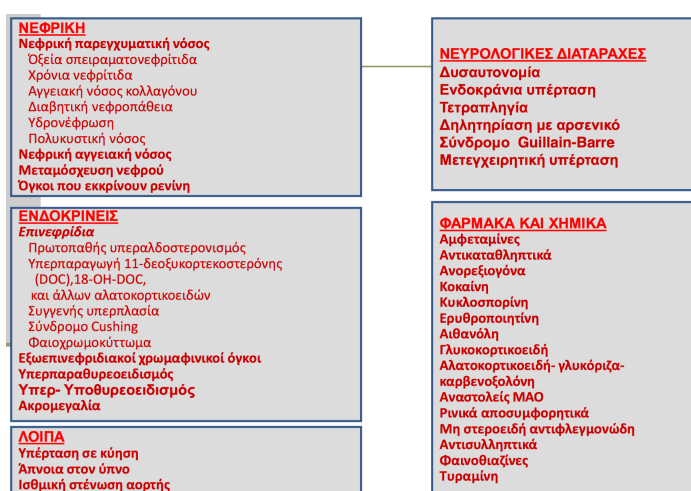
Επιπολασμός

Συνολικά ο επιπολασμός της υπέρτασης φαίνεται να είναι περίπου στο 30-45% του γενικού πληθυσμού, με τάση αύξησης στις μεγαλύτερες ηλικίες (7). Επίσης φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στα μέσα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης στις διάφορες χώρες, χωρίς σημαντική τάση αλλαγής των τιμών αυτών μέσα στην τελευταία δεκαετία (5). Παρόμοια στοιχεία υπάρχουν και από τον ελληνικό χώρο όπου ο επιπολασμός της ΑΥ αναφέρεται 30-40%, ενώ σε άτομα άνω των 65 ετών είναι άνω του 60% (8-11). Όσον αφορά στον επιπολασμό της ΑΥ σε σχέση με τα δύο φύλα στην Ελλάδα, ανευρίσκεται σχεδόν σταθερά ότι υπερβαίνει στους άντρες έναντι των γυναικών, χωρίς να υπάρχει πάντα στατιστικά σημαντική διαφορά (12). Οι άντρες εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ σε σχέση με το γυναικείο πληθυσμό μέχρι την ηλικία των 55 (33% έναντι 27%) ενώ μετά τα 50 έτη οι υπέρτασικές γυναίκες εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα.

Παθοφυσιολογία

Υπάρχει ακόμη αβεβαιότητα όσον αφορά στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών εμφανίζεται υποκείμενος αιτιολογικός παράγοντας στον οποίο οφείλεται η υπέρταση, ασθενείς οι οποίοι χαρακτηρίζονται ότι πάσχουν από δευτεροπαθή υπέρταση (εικόνα 1). Στο μέγιστο ποσοστό των

ασθενών προφανής αιτιολογικός παράγοντας δεν ανευρίσκεται και η νοσολογική οντότητα περιγράφεται ως ιδιοπαθής υπέρταση. Ένας αριθμός φυσιολογικών μηχανισμών έχουν συσχετισθεί με τη διατήρηση της πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα ενώ η διαταραχή αυτών μπορεί εν δυνάμει να θεωρηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας για την παθογένεια της υπέρτασης.



Εικόνα 1: Αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης

Είναι πολλοί και διαφορετικοί οι μηχανισμοί που εμπλέκονται και ευθύνονται για την παρουσία της αυξημένης αρτηριακής πίεσης σε κάθε ασθενή. Ανάμεσα στους παράγοντες που έχουν ερευνηθεί ιδιαίτερα είναι η πρόσληψη άλατος και η σχετική αδυναμία νεφρικής απέκκρισης, η παχυσαρκία, το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Τα τελευταία χρόνια και άλλοι παράγοντες έχουν αναγνωρισθεί, όπως γενετικοί παράγοντες, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (όπως αυτή εμφανίζεται με τις αλλαγές της ενδοθηλίνης, του νιτρικού οξέος), το χαμηλό σωματικό βάρος γέννησης, η διατροφή του εμβρύου και οι νευροαγγειακές ανωμαλίες (13).

ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ

Το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης (RAS) παίζει ένα καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της υπέρτασης και αποτελεί ένα βασικό στόχο στη θεραπεία αυτής. Το μπλοκάρισμα του άξονα του RAS θεωρείται σήμερα από τους πρώτους στόχους σε υπερτασικούς ασθενείς (5, 14).

Ρενίνη

Ο καταρράκτης του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης ξεκινά με τη βιοσύνθεση της ρενίνης από τα επιθηλιοειδή κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής (ΠΣ) που βρίσκονται στο προσαγωγό (και ενίοτε και στο απαγωγό) αρτηριόλιο του νεφρικού σπειράματος (15). Η ρενίνη συντίθεται ως προπροορμόνη, ενώ η ώριμη (ενεργός) ρενίνη διαμορφώνεται από την πρωτεολυτική διάσπαση / αφαίρεση 43 αμινοξέων από το αμινοτελικό άκρο της προρενίνης, το προ-ένζυμο ή πρόδρομο ρενίνης (16). Η ενεργός ρενίνη αποθηκεύεται σε κοκκία των κυττάρων της ΠΣ και απελευθερώνεται με εξωκύττωση. Επιπρόσθετα με τη ρυθμιζόμενη οδό (regulated pathway), έχει φανεί πως ο νεφρός απελευθερώνει μη επεξεργασμένη προρενίνη μέσω ιδιοσυστατικής οδού (constitutive pathway) (17, 18). Στην πραγματικότητα η προρενίνη μετρά περίπου στο 70 με 90% της άνοσο-ενεργού ρενίνης στην κυκλοφορία (19). Η δυνητική βιολογική αξία του συγκεκριμένου ευρήματος δεν έχει ακόμη αναδειχθεί.

Ρύθμιση της έκκρισης της ρενίνης

Η έκκριση της ενεργού ρενίνης ρυθμίζεται κυρίως από 4 ανεξάρτητους παράγοντες (20-22).

1. Νεφρικούς πιεσο-υποδοχείς στο προσαγωγό αρτηρίδιο οι οποίοι αντιλαμβάνονται τη διαφορά της πίεσης στη νεφρική αιμάτωση.
2. Μεταβολές στη συγκέντρωση του χλωριούχου νατρίου (NaCl) (της συγκέντρωσης του χλωρίου) στα κύτταρα της πυκνής κηλίδας του

απαγωγού σωληναρίου (τα οποία βρίσκονται κοντά στα ΠΣ κύτταρα και με τα οποία αποτελούν την ΠΣ συσκευή).

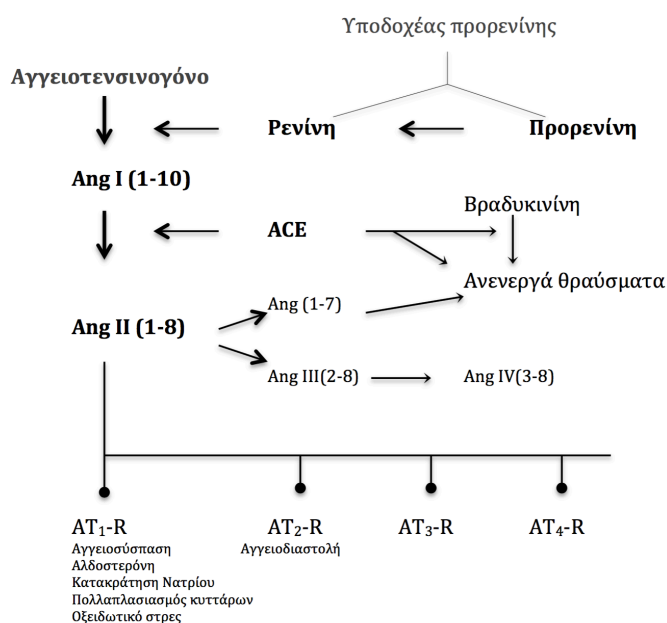
3. Διέγερση του συμπαθητικού μέσω β_1 αδρενεργικών υποδοχέων και
4. Αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση μέσω της άμεσης δράσης της αγγιοτενσίνης II στα κύτταρα ΠΣ.

Η έκκριση της ρενίνης διεγείρεται από την πτώση της πίεσης αιμάτωσης ή της συγκέντρωσης NaCl και την αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας. Η ρενίνη επίσης συντίθεται και σε άλλους ιστούς όπως ο εγκέφαλος, τα επινεφρίδια, οι ωοθήκες και ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός και ίσως η καρδιά και τα αγγεία (23-27). Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη σύνθεση και πιθανά τη δράση της ρενίνης στους ιστούς δεν είναι πλήρως κατανοητές.

Το σύστημα ρενίνης αγγιοτενσίνης (RAS)

Η ρύθμιση της έκκρισης της ρενίνης είναι καθοριστικός παράγοντας για την δραστηριότητα του RAS. Η ρενίνη είναι το αρχικό περιοριστικό βήμα για το RAS, διασπά το αμινοτελικό άκρο μίας μεγάλου μοριακού βάρους πρωτεΐνης, του αγγιοτενσινογόνου, για να δημιουργηθεί το βιολογικά αδρανές δεκαπεπίδιο αγγιοτενσίνη (Ang) I ή Ang (1-10) όπως φαίνεται στην εικόνα 2 (28).

Το αγγιοτενσινογόνο παράγεται κατά κύριο λόγο από το ήπαρ. Το mRNA όμως του αγγιοτενσινογόνου έχει ανιχνευθεί και σε άλλους ιστούς όπως ο νεφρός, η καρδιά, ο εγκέφαλος, τα αγγεία, τα επινεφρίδια, οι ωοθήκες, ο πλακούντας και ο λιπώδης ιστός (29). Το αγγιοτενσινογόνο παράγεται με σταθερό ρυθμό από το ήπαρ, οπότε τα επίπεδά του στο αίμα παραμένουν σταθερά και δεν παρουσιάζουν διακυμάνσεις. Παρόλα αυτά, τόσο η ηπατική όσο και η εξωηπατική σύνθεση έχει φανεί ότι αυξάνονται σε απάντηση σε γλυκοκορτικοειδή, οιστρογόνα, άλλα στεροειδή, θυρεοειδική ορμόνη, κυτοκίνες φλεγμονής (ιντερλευκίνη 1, παράγοντα νέκρωσης όγκου), και Ang II (30). Η ανεπάρκεια επινεφριδίων, η ορχεκτομή, ο υποθυρεοειδισμός και η ανεπάρκεια ινσουλίνης σχετίζονται με πτώση των επιπέδων στο πλάσμα, αλλά και την παρουσία του mRNA στους ιστούς του αγγιοτενσινογόνου (30)



Εικόνα 2. Σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης

Ang: Αγγειοτενσίνη, ACE: μετατρεπτικό ένζυμο της Αγγειοτενσίνης, AT_x-R: υποδοχέας AT της αγγειοτενσίνης II

Το ανενεργό δεκαπεπτιδίο Ang I υδρολύεται από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης I (ΜΕΑ), το οποίο απομακρύνει το καρβοξυτελικό άκρο και έτσι δημιουργείται το οκταπεπτιδίο Ang II / Ang (1-8), μια βιολογικά ενεργή, ισχυρά αγγειοσυσπαστική πρωτεΐνη (31, 32). Το ΜΕΑ είναι μια εξωπεπτιδάση που εντοπίζεται στις μεμβράνες διαφόρων κυττάρων όπως ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και νευροεπιθηλιακά κύτταρα (33). Αυτό το διαμεμβρανικό ΜΕΑ θεωρείται ότι είναι βιολογικά σημαντικό. Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης υπάρχει ακόμη σε υδατοδιαλυτή μορφή στο πλάσμα, ενώ μεταβολίζει έναν αριθμό άλλων πεπτιδίων όπως τα αγγειοδιασταλτικά πεπτιδία βραδυκίνηνη, καλλιδίνη σε ανενεργούς μεταβολίτες (29, 34). Λειτουργικά λοιπόν οι ενζυματικές δράσεις του ΜΕΑ αυξάνουν την αγγειοσύσπαση και μειώνουν την αγγειοδιαστολή.

Αν και η AngII είναι το κύριο ενεργό παράγωγο του RAS υπάρχουν ενδείξεις ότι και άλλοι μεταβολίτες της AngI και AngIII μπορεί να έχουν μεγάλη βιολογική αξία ειδικότερα στους ιστούς (35, 36). Η Ang III και IV δημιουργείται από την αποκοπή αμινοξέων από το αμινοτελικό άκρο της AngII με τη δράση αμινοπεπτιδασών (29). Το πιο πιθανό είναι ότι παράγονται στους ιστούς όπου υπάρχουν αυξημένα επίπεδα αμινοπεπτιδασών όπως ο εγκέφαλος και ο νεφρός (37).

Υποδοχείς της αγγειοτενσίνης II

Η αγγειοτενσίνη II είναι ο πιο δραστικός παράγοντας του RAS. Δρα μέσω τεσσάρων υποδοχέων που ανήκουν στην κατηγορία των διαμεμβρανικών υποδοχέων (AT₁-AT₄), με σημαντικότερο τον AT₁ υποδοχέα (19). Ο υποδοχέας τύπου 1 (AT₁) είναι υπεύθυνος για τις κύριες παθοφυσιολογικές δράσεις της AngII. Αυτές συμπεριλαμβάνουν δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα (αγγειοσύσπαση, αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένη καρδιακή συστατικότητα, υπερτροφία της καρδιάς και των αγγείων), στο νεφρό (σωληναριακή επαναρρόφηση νατρίου, αναστολή της έκκρισης ρενίνης), στο συμπαθητικό και τα επινεφρίδια (σύνθεση της αλδοστερόνης) (38). Ο AT₁ υποδοχέας επίσης είναι υπεύθυνος για την αύξηση των κυττάρων και την κυτταρική διαφοροποίηση, τη φλεγμονώδη απάντηση και το οξειδωτικό στρες (39).

Ο υποδοχέας τύπου 2 (AT₂) είναι άφθονος κατά τη διάρκεια ζωής του εμβρύου στον εγκέφαλο, νεφρό και άλλα σημεία αλλά τα επίπεδα αυτού μειώνονται δραματικά κατά την πρώτη νεογνική περίοδο (40). Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι παρά τα χαμηλά επίπεδα στον ενήλικα οι AT₂ υποδοχείς μπορεί να έχουν ήπιες αγγειοδιασταλτικές, αντί-υπερπλαστικές δράσεις στα λεία μυϊκά κύτταρα και να αναστέλλουν την αύξηση και την αναδιαμόρφωση (remodeling) των καρδιακών κυττάρων (29, 41, 42). Στο νεφρό, υπάρχει η υπόθεση ότι η ενεργοποίηση των AT₂ υποδοχέων μπορεί να επηρεάσει την επαναρρόφηση του νατρίου στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (29, 39). Παρόλα αυτά η σημασία αυτών των δράσεων των AT₂ υποδοχέων δεν έχει πλήρως αναγνωριστεί.

Ρόλος του κλασικού ενδοκρινή δρόμου της βιοσύνθεσης της αγγειοτενσίνης

Ο κλασικός ενζυματικός καταρράκτης του RAS φαίνεται στην εικόνα 2. Η μείωση της πίεσης νεφρικής αιμάτωσης στο προσαγωγό αρτηρίδιο που προκαλείται για παράδειγμα από τη μείωση του κυκλοφορούντος όγκου προκαλεί το έναυσμα για την απελευθέρωση της ρενίνης από τα κύτταρα της ΠΣ. Αυτός ο μηχανισμός ενισχύεται από τη μείωση του NaCl στο σωληναριακό υγρό, όπως αυτό γίνεται αντιληπτό από τα κύτταρα της πυκνής κηλίδας στο άπω σωληνάριο και κάποιες φορές από αύξηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στο νεφρό.

Παρά το γεγονός ότι το κλασικό RAS έχει χαρακτηριστεί και συστηματικό / κυκλοφορούν δεν πρέπει να παρεξηγηθεί και να υπονοηθεί ότι η Ang II είναι μια κυκλοφορούσα ορμόνη. Αυτό δεν είναι δυνατόν αφού τόσο η Ang I όσο και η Ang II έχουν πολύ μικρό χρόνο ημισείας ζωής, και πιθανότατα συντίθενται πολύ κοντά στον τόπο δράσης τους, με τη ρενίνη να δρα ως ορμονικό σινιάλο το οποίο δίνει το έναυσμα, τροφοδοτεί την έναρξη αυτού του δρόμου σε τοπικό επίπεδο.

Οι διάφορες δράσεις της Ang II σχετίζονται με τον υποδοχέα AT₁, ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στο να αποκαθιστά και να συντηρεί την ομοιόσταση. Επιπρόσθετα ενεργοποιώντας την παραγωγή και την απελευθέρωση της αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια, η Ang II προκαλεί την αγγειοσύσπαση των νεφρικών και συστηματικών αρτηριολίων και την επαναρρόφηση του νατρίου στο εγγύς τμήμα του νεφρώνα. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και όγκου, έχει ως αποτέλεσμα τις δράσεις της Ang II και της αλδοστερόνης στα όργανα στόχος που έχουν ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση της νεφρικής αιματικής ροής και τη μείωση κατ' αυτόν τον τρόπο της παραγωγής της ρενίνης. Αν και το RAS παίζει ένα σημαντικότερο ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης της αιματικής κυκλοφορίας, συνεχής και μη παραγωγική ενεργοποίηση αυτού του μηχανισμού συμβάλει στην παθογένεση διαφόρων παθήσεων όπως η αρτηριακή υπέρταση και η καρδιακή ανεπάρκεια.

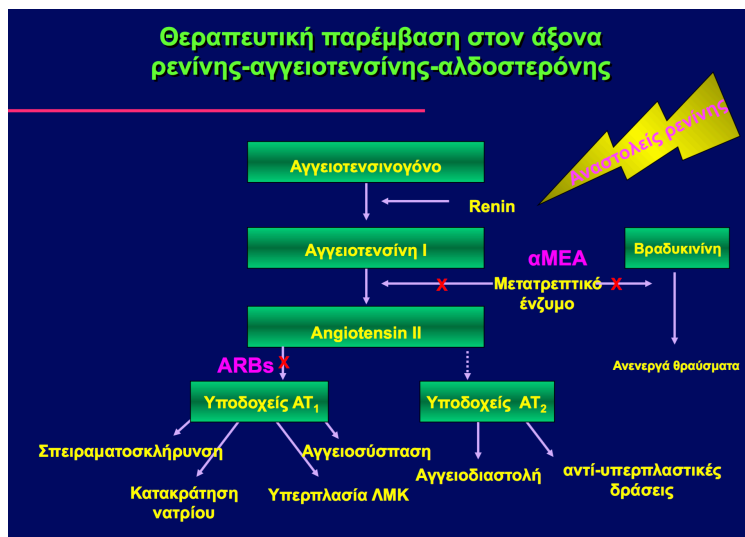
Η διαπίστωση ότι ορισμένα από τα συστατικά του συστήματος παράγονται σε κύτταρα διάφορων ιστών αποτέλεσε την αρχή της θεωρίας ότι εκτός από το

κυκλοφορούν RAS σε διάφορα όργανα του ανθρώπου σχηματίζονται τα τοπικά/ιστικά RAS (43). Γενικά, πιστεύεται ότι ο ρόλος του ιστικού RAS είναι συμπληρωματικός προς το κυκλοφορούν RAS και χρησιμεύει ως μηχανισμός για μακροπρόθεσμη διατήρηση της ισορροπίας ή ομοιοστασίας στο επίπεδο των ιστών (44). Ενδεχομένως, όταν τα συστατικά του RAS υπερεκφράζονται ή αναστέλλεται η δράση τους, να συμβαίνουν οι παθοφυσιολογικές διεργασίες που αναφέρονται παραπάνω και με αυτόν τον τρόπο διαταράσσεται η περίπλοκη ισορροπία αυτού του ρυθμιστικού συστήματος.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΑΝΑΣΤΕΛΛΟΥΝ ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΡΕΝΙΝΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΗΣ

Η φαρμακολογική αναστολή του RAS μπορεί να επιτευχθεί μέσω τριών διαφορετικών βασικών μηχανισμών (45):

1. αναστολή της παραγωγής Ang II από Ang I, που επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής του μετατρεπτικού ενζύμου (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης –αΜΕΑ)
2. αναστολή της δράσης της Ang II στο επίπεδο του υποδοχέα AT₁ (ανταγωνιστές των υποδοχέων AT₁ της αγγειοτενσίνης II - ARBs) και
3. αναστολή της παραγωγής Ang I από αγγειοτενσινογόνο που λαμβάνεται με άμεση αναστολή της ρενίνης (αναστολείς ρενίνης) (εικ 3)



Εικόνα 3 Φαρμακολογική αναστολή του RAS

αΜΕΑ: αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης – ARBs: ανταγωνιστές των υποδοχέων AT₁ της αγγειοτενσίνης II – ΛΜΚ: λεία μυϊκά κύτταρα

Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου - Ανταγωνιστές των υποδοχέων AT₁ της αγγειοτενσίνης II

Αρκετές μελέτες έδειξαν όχι μόνο τη χρησιμότητά των αΜΕΑ και των ARBs στη μείωση της ΑΠ, αλλά επίσης και οφέλη πέρα από τον έλεγχο της ΑΠ, όπως η πρόληψη της εξέλιξης της νεφρικής νόσου (46), η μείωση των καρδιαγγειακών παθήσεων, η μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας (47, 48). Οι αΜΕΑ μπλοκάρουν τη δράση του μετατρεπτικού ενζύμου με συνέπεια το μη σχηματισμό της Ang II από την μη ενεργή Ang I. Οι αΜΕΑ λοιπόν αναστέλλουν το κλασικό RAS και με τον τρόπο αυτό οι προαναφερθείσες γνωστές δράσεις της Ang II, όπως η αγγειοσύσπαση, η διέγερση του φλοιού των επινεφριδίων με αποτέλεσμα την έκκριση αλδοστερόνης, και η αύξηση του συμπαθητικού αναστέλλονται. Είναι ενδιαφέρον όμως ότι με τη μακροχρόνια χρήση των αΜΕΑ, τα επίπεδα της Ang II στο πλάσμα σταδιακά επιστρέφουν στις προηγούμενη τιμές (πριν τη χορήγηση αΜΕΑ), ενώ η ΑΠ παραμένει μειωμένη, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αντιυπερτασική δράση μπορεί να περιλαμβάνει και άλλους μηχανισμούς (49). Η χρήση των αΜΕΑ στη θεραπεία της υπέρτασης σταδιακά έχει επεκταθεί καθώς έχει δειχθεί ότι έχουν πλειότροπες δράσεις και παρέχουν ειδικά πλεονεκτήματα σε μια μεγάλη ομάδα υπερτασικών ασθενών.

Οι ARBs εκτοπίζοντας την Ang II από ειδικό υποδοχέα AT₁ ανταγωνίζονται όλες τις γνωστές επιδράσεις της με αποτέλεσμα τόσο τη δοσοεξαρτώμενη πτώση των περιφερειακών αντιστάσεων όσο και μία μικρή αλλαγή στον καρδιακό ρυθμό - καρδιακή παροχή (50). Ως συνέπεια παρά τα επίπεδα της κυκλοφορούσας Ang II, ο αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι πληρέστερος και συμπεριλαμβάνει αποκλεισμό οποιασδήποτε Ang II που μπορεί να έχει παραχθεί μέσω οδών που δεν περιλαμβάνουν ΜΕΑ. Μια σημαντική και προφανής διαφορά μεταξύ αΜΕΑ και ARB είναι η απουσία της αύξησης στα επίπεδα της κινίνης που μπορεί να είναι υπεύθυνη για μερικές από τις παρενέργειες των αΜΕΑ (51) αλλά και τη μείωση της ΑΠ (52, 53) .

Αλισκιρένη

Η αλισκιρένη είναι ο πρώτος μη πεπτιδικός, από το στόματος δραστικός, ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας της ρενίνης (54, 55) που έχει εγκριθεί για χρήση στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης. Σχεδιασμένη με τη βοήθεια συνδυασμού τεχνικών μοριακής μοντελοποίησης και διευκρίνησης κρυσταλλικών δομών, η αλισκιρένη είναι ένας ισχυρός και ειδικός αναστολέας της ανθρώπινης ρενίνης *in-vitro* (55, 56). Η χορήγηση από το στόμα της αλισκιρένης σε πειραματόζωα και υγιείς εθελοντές προκάλεσε πλήρη αναστολή της δραστηριότητας της ρενίνης και παρατεταμένη μείωση της ΑΠ (55). Η αλισκιρένη έχει βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα 2,5%, μακρό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 40 ώρες και εκκρίνεται κυρίως μέσω χολής και της πεπτικής οδού (57, 58). Σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα δεν έχουν ακόμη εντοπιστεί (59) και δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική νόσο (60) ή σε ασθενείς με νεφρική νόσο (61).

Παρεμβαίνει στην αρχή του καταρράκτη της βιοσύνθεσης της Ang II καθώς συνδέεται ισχυρά με το ενεργό μέρος της ρενίνης. Με αυτό τον τρόπο αναστέλλεται ο σχηματισμός της Ang I από το αγγειοτενσινογόνο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, σε αντίθεση με τους αΜΕΑ την απόλυτη αναστολή του RAS, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο τα επίπεδα της Ang II (62). Το γεγονός ότι η ρενίνη είναι το πρώτο και καθοριστικό ενζυματικό βήμα του καταρράκτη του RAS και έχει μεγάλη ειδικότητα για το αγγειοτενσινογόνο έκανε την παραγωγή και εμφάνιση της αλισκιρένης το 2007 να αναμένεται ως ένα μεγάλο βήμα για τον έλεγχο της ΑΠ (63). Σε αντίθεση με τη ρενίνη το μετατρεπτικό ένζυμο έχει πολλά πεπτιδικά αλληλόμορφα, συμπεριλαμβανομένου και αυτού που εμπλέκεται στη απενεργοποίηση της βραδυκίνης (34).

Η αλισκιρένη δείχνει μια δόσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων Ang II και αντιυπερτασική δράση σε δόσεις μεταξύ 75-600 mg (64). Η μικρή αποτελεσματικότητα της δόσης των 75 mg και η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών χωρίς πρόσθετο όφελος από τη δόση των 600 mg οδήγησε στην κλινική χρήση δοσολογιών 150 και 300 mg (65). Αν και η χορήγηση αλισκιρένης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης ρενίνης

πλάσματος (plasma renin concentration - PRC) μεγαλύτερη από την αύξηση που προκαλείται από αΜΕΑ και ARBs, καταστέλλει σημαντικά την δραστικότητα της ρενίνης (plasma renin activity - PRA), σε αντίθεση με τους άλλα φάρμακα που αναστέλλουν το RAS, και αυτή η αύξηση στη PRC δεν συνδέεται με παράδοξες αυξήσεις της ΑΠ σε ασθενείς με υπέρταση (66). Επίσης, η αναστολή της ρενίνης με τη χορήγηση αλισκιρένης φτάνει πάνω από το 99% στις πρώτες ώρες μετά τη χορήγηση και παραμένει πάνω από 95% 24 ώρες αργότερα (67).

Αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης

Έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν την αντιυπερτασική δράση της αλισκιρένης, χορηγούμενης μια φορά την ημέρα, συγκρινόμενη με τη ραμιπρίλη (68), λοσαρτάνη (69), ιρμπεσαρτάνη (70) και την υδροχλωροθειαζίδη (71). Σε αυτές τις μελέτες σε ασθενείς που έπασχαν από ήπια και μέτρια ιδιοπαθή υπέρταση, η αλισκιρένη οδήγησε σε μείωση της αρτηριακής πίεσης παρόμοια ή ακόμη και μεγαλύτερη συγκρινόμενη με τα παραπάνω σκευάσματα, με προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με αυτό των ARB. Σαν αποτέλεσμα αυτών και άλλων μελετών η αλισκιρένη πήρε έγκριση για τη θεραπεία της ΑΥ από τον ευρωπαϊκό και τον αμερικανικό οργανισμό φαρμάκων.

Επιπρόσθετα η αλισκιρένη όταν προστέθηκε σε ασθενείς που ήδη λάμβαναν υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη, και βαλσαρτάνη έδειξε επιπλέον αντιυπερτασική δράση (69-72). Σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη ο συνδυασμός της αλισκιρένης με τη βαλσαρτάνη μείωσε την ΑΠ σημαντικά περισσότερο από ότι η μονοθεραπεία με βαλσαρτάνη ή αλισκιρένη (72). Αποτέλεσμα το οποίο επιβεβαιώθηκε και με τη χρησιμοποίηση καταγραφής του 24ωρου προφίλ ΑΠ.

Μεταάνάλυση 10 μελετών με 3.732 ασθενείς που σύγκριναν τη χορήγηση αλισκιρένης με τη χορήγηση ARBs έδειξε ότι η αλισκιρένη είναι τόσο δραστική όσο οι ARBs (λοσαρτάνη, βαλσαρτάνη, και ιρμπεσαρτάνη) στη ρύθμιση της ΑΠ και δε διαφέρει ούτε και στις ανεπιθύμητες ενέργειες (73). Παρόλο που μέχρι σήμερα έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες κλινικές μελέτες και μετα-αναλύσεις, το γεγονός ότι η αλισκιρένη είναι ο νεότερος αντιυπερτασικός παράγοντας που διατίθεται στην

αγορά, αυξάνει την ανάγκη για δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, σε ανεξέλεγκτες συνθήκες στο πλαίσιο της καθημερινής κλινικής πρακτικής. Σε βελγική προοπτική μελέτη παρατήρησης, 1695 ασθενείς των οποίων η προηγούμενη θεραπεία ήταν ανεπαρκής ή μη καλά ανεκτή, ολοκλήρωσαν θεραπεία 180 ημερών με αλισκιρένη με αποτέλεσμα τη μείωση της ΑΠ κατά 20/10mmHg (74). Σε δεδομένα που προέρχονται από ιταλικό μητρώο, η αλισκιρένη μείωσε επαρκώς την ΑΠ με μικρό ποσοστό αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (75) ενώ παράλληλα μελέτες παρατήρησης αναφέρουν πολύ καλή συμμόρφωση των ασθενών (76, 77).

Την τελευταία δεκαετία σχεδιάστηκαν και διεξήχθησαν μακροχρόνιες κλινικές μελέτες μεγάλης κλίμακας ενώ διερευνήθηκαν ο πιθανός ρόλος της αλισκιρένης στην πρόληψη των βλαβών στα όργανα στόχος και τα αποτελέσματα στη νοσηρότητα και θνητότητα πέραν των επιπτώσεων της αλισκιρένης στη μείωση της ΑΠ σε συγκεκριμένους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (78-85). Αν και τα πρώιμα δεδομένα φαινόταν πολύ ελπιδοφόρα, τα πιο πρόσφατα δημοσιευμένα στοιχεία έθεσαν πολλά ερωτήματα και νέες ανησυχίες που πρέπει να αντιμετωπιστούν σε περαιτέρω δοκιμές στο μέλλον (πίνακας 2).

Επιπρόσθετα μεταναάλυση που συμπεριέλαβε μελέτες που σύγκριναν τα αποτελέσματα της αλισκιρένης σε σκληρά καταληκτικά σημεία, έδειξε ότι η χορήγηση της αλισκιρένης δεν είχε καμία επίδραση σε σημαντικά καρδιαγγειακά συμβάματα συνολικής θνησιμότητας καρδιακό θάνατο έμφραγμα μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο (86).

Μελέτη	Σκέλη	Ασθενείς	Αποτελέσματα
AVOID (2008) (82)	ALI/LOS; Placebo/LOS	599 με ΣΔ και ΧΝΝ.	Η ALI μείωσε σημαντικά το uACR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Και τα δύο σκέλη έδειξαν παρόμοιες μειώσεις της ΑΠ
AVANT GARDE-TIMI 43 (2010) (83)	ALI; VAL; ALI/VAL; Placebo	1101 μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς εμφανή ΚΑ.	Όλες οι ομάδες έδειξαν παρόμοιες μειώσεις των επιπέδων NT-proBNP. Οι ομάδες ενεργού θεραπείας είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΑΕ και παρόμοια κλινική έκβαση.
ASPIRE (2011) (84)	ALI; Placebo	820 μετά από έμφραγμα, LVEF ≤ 45%, και ανωμαλίες κινητικότητας τοιχωμάτων.	Δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στον τελικοσυστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας όταν προστέθηκε ALI στην τυπική θεραπεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.
ALTITUDE (2012) (81)	ACEI or ARB/ALI; ACEI or ARB/Placebo	8562 με ΣΔ, και ΧΝΝ η/και ΚΑΝ.	Πρόωρη διακοπή λόγω μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισης ΑΕ και μη θανατηφόρων εγκεφαλικών επεισοδίων στον βραχίονα ALI.
AQUARIUS (2013) (80)	ALI 300; Placebo	613 με ΣΝ, προϋπέρταση και δύο επιπλέον παράγοντες ΚΑΝ .	Η ALI σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο δεν βελτίωσε ή επιβράδυνε την πρόοδο της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης.
APOLLO (2014) (85)	ALI/HCTZ or AML; ALI/Placebo; HCTZ or AML/Placebo; Placebo/Placebo	1759 ηλικιωμένοι , ΣΑΠ≥130mmHg and <160mmHg.	Πρόωρη διακοπή. Μπορεί να υπάρχει ένα όφελος για σημαντική μείωση καρδιαγγειακής νόσου με τη χρήση πολλαπλών αντιυπερτασικών φαρμάκων σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς.
ASTRONAUT (2013) (78)	ALI 150→300; Placebo	1639 με EF≤ 40%, BNP ≥ 400 pg/mL or NT-proBNP ≥ 1600 pg/mL, και συμπτώματα υπερυδάτωσης	Η προσθήκη ALI, δε μειώνει τον καρδιαγγειακό θάνατο ήταν νοσηλεία για ΚΑ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, + υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης των ΑΕ.
ATMOSPHERE (2016) (79)	ENA 5 or 10; ALI 300; ENA/ALI	7016 με ΚΑ και μειωμένο EF	ΔΕΝ αποδείχθηκε μη κατωτερότητα όταν η ALI συγκρίνεται με ENA για την έκβαση θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια ή νοσηλεία για ΚΑ.

Πίνακας 2: Περίληψη των μελετών

ALI: αλίσκιρηνη, LOS: λοσαρτάνη, VAL: βαλσαρτάνη, ACEI: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ARB: ανταγωνιστές των υποδοχέων AT₁ της αγγειοτασίνης II, HCTZ: υδροχλωροθειαζίδη, AML: αμλοδιπίνη, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, EF: κλάσμα εξώθησης, ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος, ΑΕ: ανεπιθύμητες ενέργειες

ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑ

Το λεύκωμα των ούρων σε φυσιολογικές συνθήκες, αποτελείται από 20% χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες, 40% Tamm-Horsfall πρωτεΐνη, που προέρχεται από την αγκύλη του Henle και 40% αλβουμίνη (87). Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία η συνηθισμένη απώλεια είναι λιγότερο από 30mg αλβουμίνης το 24ωρο. Παροδική απώλεια αλβουμίνης μεγαλύτερης από 30mg/24ωρο έχει παρατηρηθεί σε αρκετές περιπτώσεις, ανάμεσα στις οποίες περιλαμβάνονται η ορθοστασία, ο πυρετός από οποιαδήποτε αιτία, διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως αρθρίτιδες, λοιμώξεις, το κάπνισμα και η άσκηση.

Παράγοντες που επηρεάζουν απέκκριση και μέτρηση της αλβουμίνης στα ούρα

Αν και η ανεύρεση αλβουμινουρίας αποτελεί ένδειξη βλάβης του σπειράματος του νεφρού (σπειραματονεφρίτιδα), είναι αρκετοί οι παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση του λευκώματος στα ούρα (Πίνακας 3) καθώς και τη μέτρηση του λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη [Urine Albumin to Creatinine Ratio (uACR)] (Πίνακας 4).

Πίνακας 3: Καταστάσεις που αυξάνουν την απέκκριση της αλβουμίνης στα ούρα

Λοιμώξεις ουροποιητικού
 Παροδική υπεργλυκαιμία
 Μη ελεγχόμενη υπέρταση
 Αιματουρία
 Καρδιακή ανεπάρκεια
 Οξεία εμφάνιση πυρετού
 Εξαντλητική άσκηση

Έχουν αναφερθεί αρκετές μέθοδοι για τον υπολογισμό της αλβουμινουρίας. Ο παραδοσιακός τρόπος απαιτεί τη συλλογή των ούρων ενός εικοσιτετραώρου. Ένας γρήγορος και ακριβής τρόπος για τη μέτρηση της, είναι ο υπολογισμός του

λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε δείγμα πρωινών ούρων με τον ασθενή να βρίσκεται σε νηστεία (88). Με τον λόγο uACR μπορούμε εύκολα να εντοπίσουμε μικρές ποσότητες αλβουμίνης στα ούρα μεταξύ 30-299mg/g. Είναι όμως επίσης σημαντικό, όταν χρησιμοποιούμε αυτόν τον τρόπο μέτρησης, να γνωρίζουμε και τους παράγοντες που τον επηρεάζουν (89).

Πίνακας 4: Παράγοντες που επηρεάζουν τη μέτρηση του uACR

Αρτηριακή Πίεση
Πρόσληψη άλατος
Ενδοαγγειακός όγκος
Λήψη δείγματος σε συνθήκες νηστείας ή όχι
Ωρα της ημέρας που συλλέγεται το δείγμα

Ο ρυθμός αποβολής αλβουμίνης στα ούρα δεν είναι σταθερός όλο το 24ωρο (90). Η παρατηρούμενη ημερήσια διακύμανση της αλβουμινουρίας φαίνεται να εξηγείται εν μέρει από τους μηχανισμούς που σχετίζονται με την ορθοστασία, και εν μέρει από την ημερήσια διακύμανση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και τη συγκέντρωση αλβουμίνης ορού. (90-93). Μπορεί επίσης, να υπάρχει διακύμανση της αλβουμινουρίας κατά 40% - 100% σε διάφορες καταστάσεις όπως για παράδειγμα, σε καταστάσεις που υπάρχει φλεγμονή και σε περιπτώσεις αυξημένης πρόσληψης νατρίου ή πρωτεΐνης. Άτομα με αυξημένη μυϊκή μάζα όπως οι άνδρες και οι Αφρο-Αμερικανοί μπορεί να έχουν αυξημένα επίπεδα αποβολής κρεατινίνης και ο λόγος να υποεκτιμάται (94). Οι σύγχρονες οδηγίες συστήνουν τη μέτρηση του λόγου uACR αντί της μέτρησης της αλβουμινουρίας σε χρονομετρημένη συλλογή ούρων. Καλύτερος τρόπος για να αξιολογηθεί η αλβουμινουρία ενός ασθενούς είναι η μέτρηση του λόγου uACR τρεις φορές στη διάρκεια δύο-τριών μηνών (89). Τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν μετρήσεις πολύ πιο οικονομικές που πιθανά θα μπορούσαν να ενταχθούν σε έλεγχο ρουτίνας και να γίνονται και σε υγιή πληθυσμό (95). Σήμερα πλέον οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν μετρήσεις για την ύπαρξη λευκώματος στα ούρα σε υπερτασικά άτομα (96) και ειδικότερα σε αυτά με συνυπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη (97) και πρώιμη νεφρική νόσο (98).

Ορισμοί

Η ορολογία ‘νορμοαλβουμινουρία’, ‘μικροαλβουμινουρία’, και ‘μακροαλβουμινουρία’ είναι μια αυθαίρετη ονομασία που αφορά την ποσότητα απέκκρισης της αλβουμίνης στα ούρα. Ως μικροαλβουμινουρία ορίζεται η αποβολή λευκώματος με ρυθμό ανάμεσα στα 30 και 300 mg/24ωρο (0.03 και 0.3 g/day) όταν η μέτρηση γίνεται σε συλλογή ούρων 24ώρου, 20 και 200 µg/min όταν η μέτρηση γίνεται στη διάρκεια του χρόνου, και 30-300 mg/g (0.03 και 0.3g/g) όταν η μέτρηση γίνεται με την χρήση του λόγου uACR. Ύπαρξη λευκώματος σε ποσότητες μικρότερες από τις προαναφερθείσες ορίζονται ως νορμοαλβουμινουρία ενώ μεγαλύτερες τιμές (>300mg/day) αφορούν την κλινική λευκωματουρία ή μακροαλβουμινουρία. Για τους ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) το 2013, αν και τα όρια δεν έχουν αλλάξει, έχει αλλάξει η ονομασία της μικροαλβουμινουρίας, και μακροαλβουμινουρίας και πλέον αναφέρεται ως μετρίως και σοβαρά αυξημένη αλβουμινουρία (πίνακας 5) (99). Όπως αναφέρουν και οι συγγραφείς των παραπάνω οδηγιών η επιλογή του αριθμού των κατηγοριών και οι τιμές/όρια που τεθήκαν είναι πλήρως αυθαίρετες.

Πίνακας 5. Κατηγορίες αλβουμινουρίας σε ασθενείς με ΧΧΝ

Κατηγορία	AER	uACR		Ορολογία
	(mg/24h)	mg/mmol	mg/g	
A1	<30	<3	<30	Φυσιολογική προς ελαφρά αυξημένη
A2	30-300	3-30	30-300	Μετρίως αυξημένη
A3	>300	>30	>300	Σοβαρά αυξημένη

XNN: Χρόνια Νεφρική Νόσος, AER: ρυθμός έκκρισης αλβουμίνης,

uACR: Urine Albumin to Creatinine Ratio

Επίπτωση

Η μικροαλβουμινουρία εμφανίζεται στο 30% των ατόμων μέσης ηλικίας με σακχαρώδη διαβήτη και στο 10-15% των ατόμων χωρίς διαβήτη (100). Αντίθετα η συχνότητα της κλινικής αλβουμινουρίας είναι περίπου 1.3% στον γενικό πληθυσμό (101). Είναι συχνότερη με την αύξηση της ηλικίας (101) και πολύ πιο συχνή στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση (102).

Η ύπαρξη μικροαλβουμινουρίας είναι ένδειξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (103) και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε άτομα με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Πρέπει να τονισθεί ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν πως η παρουσία της μικροαλβουμινουρίας αποτελεί δείκτη νεφρικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, η αύξηση της στη διάρκεια του χρόνου, ενώ η ΑΠ ρυθμίζεται ικανοποιητικά υποδηλώνει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (104). Περίπου το 80% των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και το 20-40% των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μικροαλβουμινουρία, όταν μείνουν χωρίς θεραπεία, θα εξελιχθούν σε ασθενείς με κλινική λευκωματουρία σε χρονικό διάστημα 10-15 έτη (97).

Η παρουσία κλινικής αλβουμινουρίας είναι δείκτης νεφρικής βλάβης, με αυξημένη πιθανότητα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ακόμη και όταν αρχικά τα άτομα αυτά έχουν φυσιολογικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) (104). Η ύπαρξη μάκροαλβουμινουρίας σχετίζεται με μεγαλύτερη και πιο ταχεία μείωση του GFR σε σύγκριση με την ύπαρξη μικροαλβουμινουρίας ή τη νορμοαλβουμινουρία (105, 106).

Λευκωματουρία και δυσλειτουργία οργάνων στόχων

Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορες υποθέσεις για το πώς η μικροαλβουμινουρία εξελίσσεται σε μακροαλβουμινουρία. Επίσης, τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στη βιβλιογραφία να κατανοηθούν οι συνέπειες της αλβουμινουρίας στο σπειραματικό φραγμό και το σωληνάριο. Έχει υποστηριχθεί ότι η αυξημένη και συνεχής διήθηση της αλβουμίνης, έχει βλαπτική επίδραση στο φραγμό διήθησης στο επίπεδο των ποδοκυττάρων, και τοξική

δράση στα σωληναριακά κύτταρα (107). Έτσι προκαλείται αύξηση της διάμεσης φλεγμονής και ίνωσης που οδηγούν στη βλάβη του σωληναρίου. Υποστηρίζεται παράλληλα ότι η μικροαλβουμινουρία είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου (108, 109). Έτσι θεωρητικά, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μπορεί να συμμετέχει στην αποβολή λευκώματος επειδή αυξάνει την ενδοσπειραματική πίεση και με τον τρόπο αυτόν επηρεάζει τη διαπερατότητα (110).

Σύμφωνα με άλλη υπόθεση η αλβουμινουρία αντανακλά συστηματική διαρροή αλβουμίνης από τα αγγεία, η οποία προδιαθέτει σε διείσδυση λιποπρωτεϊνών στο τοίχωμα των αγγείων που προάγουν την αθηροσκλήρωση (111). Το ερώτημα όμως που προκύπτει για το εάν η μικροαλβουμινουρία συσχετίζεται με μια συγκεκριμένη φάση της αθηροθρομβωτικής διαδικασίας, όπως έχει υπαινιχθεί από μελετητές που ανέλυσαν τη χρονική συσχέτιση μεταξύ μικροαλβουμινουρίας και καρδιαγγειακών συμβαμάτων (110), δεν έχει ακόμη απαντηθεί. Υπάρχουν επίσης δεδομένα που δείχνουν πως η μικροαλβουμινουρία στα πέντε πρώτα έτη και όχι μετά από αυτά συσχετίζεται με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ενώ συμμετέχει και στην αθηροθρομβωτική διεργασία (112).

Η αλβουμινουρία ως δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου

Η αύξηση της μικροαλβουμινουρίας στη διάρκεια του χρόνου είναι δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και συσχετίζεται με την επιδείνωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και των αγγείων του νεφρού δεδομένου ότι είναι ένα από τα όργανα του σώματος με αυξημένη αγγείωση (108, 113). Η μικροαλβουμινουρία έχει αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για καρδιαγγειακή νόσο τόσο σε διαβητικούς (108) όσο και σε ασθενείς χωρίς διαβήτη (113).

Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάματα σε υπερτασικούς ασθενείς με μικροαλβουμινουρία σε σύγκριση με υπερτασικούς ασθενείς χωρίς μικροαλβουμινουρία φάνηκε να είναι αυξημένος κατά 3,5 με 4 φορές (113, 114). Η συσχέτιση μεταξύ αποβολής της αλβουμίνης στα ούρα και της καρδιαγγειακής νόσου ισχύει και όταν η αλβουμινουρία ξεπερνάει το ποσό των 300mg/24ωρο (115). Η πιο ισχυρή ένδειξη πως η αλβουμινουρία είναι προγνωστικός παράγοντας για καρδιακό σύμβαμα σε διαβητικούς και μη ασθενείς προέρχεται

από τη μελέτη HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation). Η μελέτη συμπεριέλαβε περισσότερους από 9000 ασθενείς και έδειξε ότι η παρουσία μικροαλβουμινουρίας αύξανε τον κίνδυνο για τελικό καρδιαγγειακό σύμβαμα (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακό θάνατο) τόσο στους διαβητικούς όσο και στους μη διαβητικούς ασθενείς (116).

Είναι επίσης ενδιαφέρον να τονίσουμε πως η συσχέτιση μεταξύ αλβουμίνης ούρων και κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο δεν αρχίζει στα παραδοσιακά όρια των 30 mg/g αλλά σε πολύ μικρότερα όρια, αρχίζοντας από τιμές κάτω του 10 mg/g (117, 118). Οποιαδήποτε μείωση της αποβολής της αλβουμίνης στα ούρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συσχετίστηκε με ανάλογη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακό σύμβαμα (έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακό θάνατο) ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης (119).

Η συσχέτιση αυτή φαίνεται να υπάρχει και στο γενικό πληθυσμό. Η μικροαλβουμινουρία αναγνωρίστηκε ως σημαντικός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υγιείς ενήλικες (120, 121). Ο κίνδυνος σε άτομα με μικροαλβουμινουρία σε σύγκριση με άτομα χωρίς μικροαλβουμινουρία ήταν δύο με τρεις φορές μεγαλύτερος. Μετα-ανάλυση από τον οργανισμό KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 21 μελετών σε γενικό πληθυσμό με περισσότερα από ένα εκατομμύριο άτομα έδειξε ότι ο λόγος uACR συσχετίστηκε με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε λογαριθμική κλίμακα χωρίς την ύπαρξη ενός κατώτερου σημείου (cut-off) (122).

Αντιυπερτασική αγωγή και αλβουμινουρία

Σε ασθενείς με αλβουμινουρία, η αγωγή με σκευάσματα που επιδρούν στο RAS φαίνεται να είναι η θεραπεία εκλογής (5, 14, 123). Η αντιυπερτασική αγωγή που δεν επιδρά στο RAS μπορεί να μειώνει την αρτηριακή πίεση στον ίδιο βαθμό, αλλά δε μειώνει τη λευκωματουρία ή την εξέλιξη της νεφρικής νόσου ανεξάρτητα από την μείωση των επιπέδων της πίεσης (115).

Οι πρώτες μελέτες που έδειξαν την ευεργετική δράση στη μείωση της αλβουμινουρίας ακόμη και σε σοβαρού βαθμού νεφροπάθεια ήταν με τη χρήση αΜΕΑ (124). Η αντιπρωτεϊνουρική δράση του αποκλεισμού του RAS επιβεβαιώθηκε αργότερα και με τους ARBs (125, 126). Επιπρόσθετα, μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών υποστηρίζει ότι, η δράση των δύο κατηγοριών των σκευασμάτων αυτών είναι ισοδύναμη (127).

Από τις άλλες κατηγορίες φαρμάκων, οι ανταγωνιστές ασβεστίου είναι γνωστά αποτελεσματικά αντιυπερτασικά φάρμακα στους ασθενείς με ΧΝΝ. Έχει ωστόσο υποστηριχθεί η χρήση μόνο των μη διυδροπυριδινών (βεραπαμίλη και διλτιαζέμη) ως εναλλακτική λύση για τη μείωση της αλβουμινουρίας σε ασθενείς, ακόμη και με σοβαρού βαθμού νεφροπάθεια, που δεν ανέχονται τα σκευάσματα που αναστέλλουν τον RAS (128, 129). Για τις άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων που δεν αναφέρονται, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη μείωση της αλβουμινουρίας σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο.

Η αλβουμινουρία είναι γνωστός δείκτης της εξέλιξης της νεφρικής νόσου. Δεν υπάρχουν μεγάλες προοπτικές μελέτες που να υποστηρίζουν ότι ανεξάρτητα από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης η μείωση της μικροαλβουμινουρίας οδηγεί στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αναδρομικές μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς με νεφροπάθεια, υποστηρίζουν ότι η μείωση της αλβουμινουρίας οδηγεί στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και έδειξαν ότι επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης ανάμεσα σε 136 και 140 mmHg, και μία κατά 30-35% μείωση της αλβουμινουρία σχετιζόταν με επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης ή της ένταξης στην εξωνεφρική κάθαρση.

Η μικροαλβουμινουρία είναι δείκτης της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας και απαιτείται επιθετική θεραπεία όταν συνυπάρχει αλβουμινουρία. Τα δεδομένα δείχνουν ότι, πρέπει να υποστηρίζεται η μείωση της ΑΠ σε επίπεδα συστολικής ΑΠ 130mmHg ή και χαμηλότερα στα άτομα με αλβουμινουρία για την επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος, για τη μείωση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου και μάλιστα ανεξάρτητα από το εάν η νεφροπάθεια σχετίζεται με την ύπαρξη ή όχι σακχαρώδη διαβήτη (130). Σε πιο πρακτικό επίπεδο, η μείωση της αλβουμινουρίας απαιτεί μια πολυπαραγοντική προσέγγιση με

εξατομικευμένη θεραπεία έτσι ώστε να οδηγήσει στη μείωση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Οι αρτηρίες έχουν την ικανότητα να προσαρμόζονται στον όγκο παλμού που εξωθείται από την αριστερή κοιλία και η ικανότητα αυτή περιγράφεται με τους όρους αρτηριακή ευενδοτότητα και αρτηριακή σκληρία. Η απόλυτη μεταβολή του όγκου (ΔV) οποιασδήποτε αρτηρίας ανά μονάδα μεταβολής πίεσης (ΔP) καλείται αρτηριακή ευενδοτότητα (compliance, $C = \Delta V / \Delta P$). Το αντίστροφο πηλίκο της ευενδοτότητας είναι η ανελαστικότητα ή σκληρία.

Όταν η ευενδοτότητα είναι φυσιολογική το αρτηριακό τοίχωμα προβάλλει μικρή αντίσταση στη διάταση και η προκαλούμενη αύξηση της πίεσης ελαχιστοποιείται. Αντίθετα, όταν η αρτηριακή σκληρία είναι αυξημένη τότε ο εξωθούμενος όγκος παλμού ρέει κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου στους περιφερικούς ιστούς μόνο κατά τη συστολική φάση του καρδιακού κύκλου με αποτέλεσμα δύο βασικές επιπτώσεις: τη διαλείπουσα έναντι συνεχούς αιματικής ροής και το μικρό σε διάρκεια χρόνο τριχοειδικής αιματικής ροής, φαινόμενο που οδηγεί σε μειωμένη άρδευση των περιφερικών ιστών.

Σφυγμικό κύμα και η ταχύτητα μετάδοσής του

Η αρτηριακή σκληρία είναι όρος που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των ελαστικών ιδιοτήτων του τοιχώματος των αγγείων ενώ παράλληλα καθορίζει και την ταχύτητα διάδοσης του κύματος πίεσης από την κεντρική αορτή στα περιφερικά αγγεία. Ως ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) ορίζεται η ταχύτητα μετακίνησης του κύματος παλμού κατά μήκος του αρτηριακού τοιχώματος και αντιπροσωπεύει την ταχύτητα διάδοσης ενέργειας και όχι την μετατόπιση μάζας (131, 132). Ο προσδιορισμός της PWV είναι ο πιο αξιόπιστος τρόπος αξιολόγησης της αρτηριακής σκληρίας. Η ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου είναι σταθερά ανάλογη της αρτηριακής σκληρίας. Πρέπει να τονιστεί ότι η PWV αντιπροσωπεύει την ταχύτητα μετάδοσης της ενέργειας κατά μήκος του αρτηριακού τοιχώματος, ενώ η ταχύτητα της αιματικής ροής εκφράζει τη μετατόπιση μάζας. Η PWV κυμαίνεται φυσιολογικά από 4 έως 5 m/sec στην κεντρική αορτή και από 9 έως 12 m/sec στην περιφέρεια.

Το σφυγμικό κύμα δημιουργείται στην αορτική ρίζα από την εξώθηση της αριστερής κοιλίας, στη φάση της συστολής, και μεταδίδεται προς την περιφέρεια κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου. Η αύξηση της PWV από την αορτή προς τις περιφερικές αρτηρίες διαδίδει ταχύτατα την κλίση πίεσης κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου, προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο μια ταχύτατη κινητοποίηση του αίματος στο κυκλοφορικό σύστημα. Η προοδευτική αύξηση της σκληρίας, παράλληλα με τις μεταβολές στα γεωμετρικά χαρακτηριστικά των αρτηριών δημιουργεί ανάκλαση του προσπίπτοντος σφυγμικού κύματος, προς την αντίθετη κατεύθυνση, από την περιφέρεια στην κεντρική αορτή. Σε άτομα με χαμηλή PWV, το ανακλώμενο σφυγμικό κύμα φτάνει στην κεντρική αορτή στο τέλος της συστολικής και στη διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου και αυξάνει την αορτική πίεση στην αρχή της διαστολής, αλλά όχι στη διάρκεια της συστολής. Σε άτομα με αυξημένη PWV, το ανακλώμενο κύμα διαδίδεται ταχύτερα και επιστρέφει νωρίτερα από την περιφέρεια στην αορτή και τις κεντρικές αρτηρίες, αυξάνοντας την αορτική πίεση και τις πιέσεις της αριστερής κοιλίας στη συστολική φάση του καρδιακού κύκλου και μειώνοντας τις πιέσεις στη φάση της διαστολής (131).

Οι κυριότεροι παράγοντες που διαμορφώνουν το σφυγμικό κύμα είναι η συστολή της αριστερής κοιλίας και η ευενδοτότητα των τοιχωμάτων του αρτηριακού συστήματος (133). Έχουν αναφερθεί πολλοί παράγοντες που δυνητικά επηρεάζουν την ευενδοτότητα των αρτηριών όπως η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή πίεση. Αυτοί οι παράγοντες προκαλούν αλλαγές στην ευενδοτότητα του αρτηριακού δέντρου και την επερχόμενη σκλήρυνση των αγγείων (αρτηριοσκλήρυνση).

Η σκλήρυνση των τοιχωμάτων των αρτηριών μεταβάλλει την ελαστικότητα και οδηγεί εν μέρει σε αυξημένες τιμές ΑΠ (132). Η ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με την απώλεια της ελαστικότητας των αγγείων και οδηγεί σε αύξηση της ΑΣ. Η διαδικασία σε υπερτασικούς ασθενείς επιταχύνεται διότι προκαλείται σκλήρυνση μέσω λειτουργικών αρχικά και δομικών αργότερα μεταβολών στο τοίχωμα των αρτηριών.

Επιπρόσθετα τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ με την πάροδο του χρόνου προκαλούν αναδιαμόρφωση των αγγείων, υπερτροφία, υπερπλασία του τοιχώματος και δομικές αλλαγές που έχουν ως αποτέλεσμα την ΑΣ. Οι κλινικές συνέπειες της αυξημένης ΑΣ εν συνεχεία είναι η αύξηση της συστολικής ΑΠ, η διεύρυνση της πίεσης σφυγμού, μεταβολές που σχετίζονται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα (134).

Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας

Η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος αποτελεί την πλέον αξιόπιστη μέθοδο για την εκτίμηση της αρτηριακής ανελαστικότητας ενώ έχει αναδειχθεί ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, μεγαλύτερης αξίας από άλλους παραδοσιακούς όπως η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στη βραχιόνια αρτηρία (135). Μολονότι η αρτηριακή σκληρία μπορεί να προσδιοριστεί σε οποιαδήποτε αρτηρία ή τμήμα του αρτηριακού δέντρου, η συνηθέστερη μέθοδος είναι η μέτρηση της PWV μεταξύ καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας. Η τονομετρία επιπέδωσης (applanation tonometry) είναι η επικρατέστερη τεχνική που χρησιμοποιείται για να προσδιοριστεί η κυματομορφή του σφυγμικού κύματος στη μηριαία αρτηρία και στην κοινή καρωτίδα με ταυτόχρονη καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει την καταγραφή του αρτηριακού σφυγμικού κύματος πίεσης με κατάλληλη κεφαλή (τονόμετρο) που περιέχει ειδικό αισθητήρα, στον οποίο μεταδίδεται η ενδοαρτηριακή πίεση μέσω αρτηριακού τοιχώματος και μετατρέπεται σε κυματομορφή με τη χρήση ειδικού λογισμικού κατάλληλων συσκευών.

Στο εμπόριο υπάρχουν αρκετές διαθέσιμες συσκευές για τον προσδιορισμό της PWV, οι οποίες διαφέρουν ως προς τον τύπο του σήματος καταγραφής και στο αν καταγράφουν ταυτόχρονα το σφυγμικό κύμα και στα δύο σημεία ή αν χρησιμοποιούν ταυτόχρονη καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος για το συγχρονισμό και τον υπολογισμό του χρόνου μετάδοσης. Όταν οι συσκευές διαθέτουν μετατροπέα υψηλής ευκρίνειας του καταγραφόμενου σήματος, τότε παρέχεται η δυνατότητα ανάλυσης του κύματος και ο προσδιορισμός των

παραμέτρων που αφορούν το κύμα ανάκλασης [(δείκτης ενίσχυσης, Augmentation index – (Aix)].

Έχει αποδειχθεί ότι η PWV αποτελεί περισσότερο ευαίσθητο και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών επεισοδίων συγκριτικά με τη πίεση παλμού (ΠΠ) και τη συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) σε υπερτασικούς ασθενείς (136) και σε ασθενείς με τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (137). Στο γενικό πληθυσμό, η ΣΑΠ και η ΠΠ αυξάνονται προς την περιφέρεια του αρτηριακού δέντρου, λόγω της αύξησης προοδευτικά της αρτηριακής σκληρίας κατά μήκος του (138). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τις υψηλότερες τιμές των περιφερικών μυϊκών αρτηριών, σε σχέση με τις κεντρικές ελαστικές αρτηρίες. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως ενίσχυση της ΠΠ (139). Επομένως το σχήμα της κυματομορφής της ΑΠ μεταβάλλεται σημαντικά καθώς το σφυγμικό κύμα μεταδίδεται κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου (140).

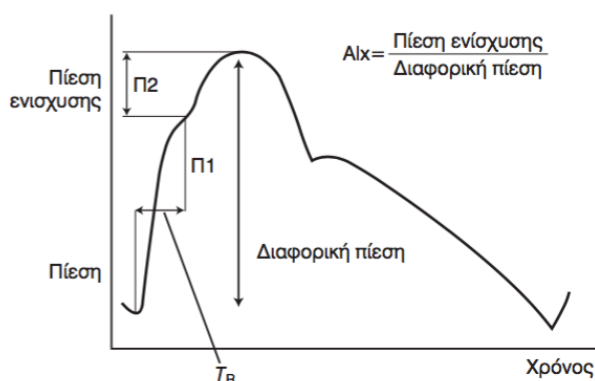
Η ενίσχυση της ΠΠ οφείλεται κυρίως στα κύματα ανάκλασης και στις διαφορές των ελαστικών ιδιοτήτων μεταξύ των κεντρικών και των περιφερικών αρτηριών (140). Όταν οι μεγάλες αρτηρίες είναι ελαστικές, όπως σε υγιή νέα άτομα, η κυματομορφή της ΑΠ ενισχύεται προς την περιφέρεια. Λόγω της σχετικά χαμηλής PWV, το κύμα ανάκλασης επιστρέφει στην αορτή στη φάση της διαστολής, με αποτέλεσμα την αύξηση της διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) και ταυτόχρονη βελτίωση της αιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων (138, 141). Με την πάροδο όμως της ηλικίας, η αύξηση της σκληρίας των κεντρικών αρτηριών υπερβαίνει εκείνη των περιφερικών αρτηριών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η ενίσχυση να μειώνεται προς την περιφέρεια (142). Στην περίπτωση αυτή η αύξηση της PWV οδηγεί σε πρόωρη επιστροφή στη φάση της συστολής του ανακλώμενου κύματος στην αορτή, προκαλώντας έτσι αύξηση της τελοσυστολικής ΑΠ, της κεντρικής ΑΠ, και του Aix. Ο δείκτης ενίσχυσης εκφράζει την αύξηση της κεντρικής ΣΑΠ οφειλόμενη στα πρόωρα κύματα ανάκλασης και εκφραζόμενη ως ποσοστό της ΠΠ και κατά συνέπεια αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας και ελάττωση της διαστολικής πλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων (138, 141).

Η PWV είναι μια απλή αποδεκτή μέθοδος για εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας με μεταβλητότητα μικρότερη του 5% (143). Υπάρχουν όμως καταστάσεις

που περιορίζουν την ποιότητα της μέτρησης όπως η στένωση λαγόνιας / μηριαίας αρτηρίας, η περιφερική αγγειακή νόσος, ο διαβήτης και η παχυσαρκία (144, 145). Μη ακριβείς μετρήσεις προκύπτουν επίσης σε άνδρες με κοιλιακή παχυσαρκία ή γυναίκες με μεγάλη περιφέρεια στήθους (144, 146).

Σε ασθενείς με αρτηριακό δέντρο που διατηρεί την ελαστικότητα του οι μετρήσεις της PWV είναι χαμηλές επειδή το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει στην αορτική ρίζα κατά τη διάρκεια της διαστολής. Αντίθετα όταν παρουσιάζεται σκλήρυνση των αγγείων, το ανακλώμενο κύμα έχει μεγαλύτερη ταχύτητα και σαν αποτέλεσμα επιστρέφει νωρίτερα στην αορτική ρίζα κατά το τέλος της συστολής, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της ΑΠ.

Ο AIx αντιπροσωπεύει την αρτηριακή κυματομορφή που δημιουργείται από τη σύνθεση του προωθούμενου και του κύματος ανάκλασης που επιστρέφει από την περιφέρεια (εικόνα 5) (133, 147). Η καμπύλη Π1 αντιπροσωπεύει το ύψος της αιχμής από τη τελευταία συστολή και η καμπύλη Π2 την πίεση ενίσχυσης. Ο λόγος της πίεσης ενίσχυσης προς την πίεση παλμού εκφράζει σε ποσοστιαία αναλογία τον δείκτη ενίσχυσης.



Εικόνα 5. Δείκτης Ενίσχυσης (Aix)

Η αρτηριακή ευενδοτότητα είναι η ποσοτική έκφραση της ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος και αντιπροσωπεύει τις αλλαγές της αρτηριακής πίεσης στη διάρκεια της συστολής. Η μέτρηση γίνεται συνήθως στη δεξιά καρωτίδα (133).

Η αρτηριακή διατασιμότητα είναι μία άλλη ποσοτική αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας (148) . Είναι γνωστό ότι η μεταβολή της διαμέτρου μιας αρτηρίας συσχετίζεται με τη διάτασή της κατά τη διάρκεια της συστολής. Μικρές μεταβολές της διαμέτρου μιας αρτηρίας σε μια περιοχή σχετίζονται με την υπάρχουσα ΑΣ στο συγκεκριμένο σημείο.

Στην πράξη, ο προσδιορισμός της PWV επιτυγχάνεται μέσω των κυματομορφών που λαμβάνονται από την καρωτίδα και τη μηριαία αρτηρία. Η PWV σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο αναφέρεται σήμερα ως η πλέον αξιόπιστη μέθοδος για την άμεση εκτίμηση της αορτικής σκληρίας (147, 149). Η PWV θα μπορούσε να μετρηθεί μεταξύ δυο οποιωνδήποτε σημείων του αρτηριακού δένδρου και έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες και άλλες ψηλαφητές αρτηρίες. Το μειονέκτημα πιθανών άλλων συνδυασμών σε σχέση με την PWV σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο, είναι ότι παρεμβάλλονται περιφερικές αρτηρίες μυϊκού τύπου σε αντίθεση με τις κεντρικές ελαστικές αρτηρίες, γεγονός που καθιστά τις μετρήσεις λιγότερο αξιόπιστες για τον προσδιορισμό της αορτικής σκληρίας. Αυτό δεν ισχύει με την PWV σε σφυρο-βραχιόνιο επίπεδο, μεταξύ βραχιόνιας και οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας (brachial-ankle PWV, baPWV) που προβάλλει ως αξιόπιστη μέθοδος σε πληθυσμούς στην νοτιοανατολική Ασία. Ερευνητές συνέκριναν την PWV σε καρωτιδο-μηριαίο και σε σφυρο-βραχιόνιο επίπεδο και διαπίστωσαν συγκρίσιμη συσχέτιση με παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και καρδιαγγειακά συμβάματα (150). Νεότεροι δείκτες έχουν προταθεί τα τελευταία χρόνια, όπως οι Ambulatory Arterial Stiffness Index AASI και Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI, οι οποίοι στερούνται ακόμα επαρκών επιδημιολογικών δεδομένων σε σχέση με τον αντίστοιχο προγνωστικό τους ρόλο (151-154). Στην κλινική πράξη, ο υπολογισμός της PWV κατά μήκος της κατιούσας αορτής είναι η κυρία μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της αρτηριακής σκληρίας (147).

Στις κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση του 2007 μετρήσεις $PWV > 12\text{m/s}$ σχετίζονται με την ύπαρξη υποκλινικής βλάβης σε όργανα στόχο (96), ενώ οι πιο πρόσφατες του 2013 μειώνουν το όριο κάτω από τα 10m/s (5) μετά από ομοφωνία εμπειρογνομόνων σχετικά με τη μέτρηση των αρτηριακής σκληρίας στην καθημερινή κλινική πρακτική χρησιμοποιώντας ταχύτητα

σφυγμικού κύματος σε καρωτίδο-μηνιαίο επίπεδο και την τυποποίηση της μεθόδου και του τρόπου μέτρησης αυτής (149). Παράλληλα τιμές μεγαλύτερες από 13 m/s αποτελούν ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε υπερτασικούς ασθενείς ακόμη και χωρίς εμφανή αρτηριοσκλήρυνση.

Η αρτηριακή ελαστικότητα καθορίζεται κυρίως από δομικά στοιχεία του αγγειακού τοιχώματος, όπως το κολλαγόνο και η ελασίνη, και από την πίεση διάτασης που ασκείται στο αγγειακό τοίχωμα (155). Η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, που παρατηρείται με την πρόοδο της ηλικίας, οφείλεται στην αποδόμηση των ελαστικών στοιχείων του αγγειακού τοιχώματος και επιδεινώνεται ακόμη περισσότερο με την εμφάνιση της ΑΥ (156). Κατά την εξέλιξη της υπερτασικής νόσου αναπτύσσονται σημαντικές δομικές μεταβολές κατά μήκος του καρδιαγγειακού, που χαρακτηρίζονται κυρίως από αύξηση του λόγου της διαμέτρου του μέσου χιτώνα προς τον αυλό, ενδεικτική υπερτροφικής αναδιαμόρφωσης του μέσου χιτώνα (157, 158). Οι παραπάνω μεταβολές προκαλούν σκλήρυνση του αγγειακού τοιχώματος και σημαντική μείωση της αρτηριακής διατασιμότητας. Ως αποτέλεσμα παρατηρείται περαιτέρω αύξηση της ΣΑΠ και η εμφάνιση σοβαρών κλινικών συνεπειών, όπως η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η πρόωρη αθηρωμάτωση.

Η αρτηριακή σκληρία ως προγνωστικός δείκτης

Από το 2001 η ταχύτητα σφυγμικού κύματος αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την καρδιαγγειακή θνητότητα και τη θνητότητα σχετιζόμενη με κάθε άλλη αιτία. Σε μια αναδρομική μελέτη σε 1980 υπερτασικούς ασθενείς χρησιμοποιώντας πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης λογιστικής παλινδρόμησης και ανεξάρτητα από την ύπαρξη καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ηλικία και το διαβήτη φάνηκε συσχέτιση της PWV με την θνητότητα (135). Αντίθετα, η πίεση παλμού δε φάνηκε να συνδέεται σημαντικά και ανεξάρτητα με τη θνησιμότητα. Μια δεκαετία αργότερα μια ομάδα από την Ελλάδα προχώρησε σε μετα-ανάλυση 17 μελετών παρατήρησης που αξιολογήσαν την PWV και παρακολούθησαν 15.877 άτομα για μια μέση τιμή παρακολούθησης

πάνω από επτά έτη. Με βάση τα αποτελέσματά αυτής της μετα-ανάλυσης η αρτηριακή σκληρία όταν εκφράζεται με την PWV αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα και όλα τα αίτια θνητότητας ενώ η προγνωστική ικανότητα της αρτηριακής σκληρίας είναι υψηλότερη σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά την έναρξη της παρακολούθησης (159). Από τα αποτελέσματα άλλης μετα-ανάλυσης αναγνωρίστηκε η PWV να έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία σε ασθενείς μικρότερης ηλικίας (160).

Παράλληλα η αρτηριακή σκληρία έχει βρεθεί να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της λειτουργικής έκβασης σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (161), βελτιώνει την πρόβλεψη σε πάνω από τους μισούς ασθενείς με ασυμπτωματική στεφανιαία νόσο πέρα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου (162) ενώ είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (163) και μεταμόσχευση νεφρού (164).

Η αξία της αρτηριακής σκληρίας στην κλινική πράξη επιτρέπει την καλύτερη ταυτοποίηση των πληθυσμών υψηλού κινδύνου που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από την πιο επιθετική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Έχει φανεί ότι το 14.3% των ασθενών με ενδιάμεσο κίνδυνο επαναταξινομήθηκαν σε πιο υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά όταν προτέθηκε η PWV στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου στους ασθενείς της Framingham Heart Study (165), περίπου 20% ασθενών με ενδιάμεσο κίνδυνο επαναταξινομήθηκαν σε πιο υψηλό ή πιο χαμηλό κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (160), και σχεδόν 30% για θνητότητα από κάθε αίτιο (163).

Σε εξέλιξη βρίσκεται η μελέτη (Statégie de Prévention Cardiovasculaire Basée sur la Rigidité Arterielle Study) SPARTE στη Γαλλία που θέλει να ελέγξει την υπόθεση ότι ένα θεραπευτικό πλάνο που στοχεύει στην ομαλοποίηση της αρτηριακής σκληρίας είναι πιο αποτελεσματικό στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων από συνήθη κλινική πρακτική (166). Ο σχεδιασμός της μελέτης με διάρκεια παρακολούθησης τα 4 έτη, προβλέπει ότι στόχος στην ομάδα ελέγχου είναι ο έλεγχος της ΑΠ σε επίπεδα χαμηλότερα από 140/90mmHg ενώ στην ομάδα

παρέμβασης στόχος θα είναι ο έλεγχος της αρτηριακής σκληρίας σε επίπεδα PWV κάτω από 10 m/sec. Τα αποτελέσματα της μελέτης αναμένεται να ανακοινωθούν τα προσεχή έτη και η προσδοκία είναι ότι θα δώσουν μια πιο καταληκτική απάντηση αναφορικά με την επίδραση της μείωσης της αρτηριακής σκληρίας στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Αρτηριακή Σκληρία και Αρτηριακή Υπέρταση

Με το πέρασμα του χρόνου έγινε αντιληπτό ότι για τη μελέτη του τοιχώματος των αρτηριών δεν αρκεί η κατανόηση των μηχανικών ιδιοτήτων του αλλά και η κατανόηση των δομικών χαρακτηριστικών του. Η ανάγκη αυτή έγινε εντονότερη με την ανάπτυξη φαρμακολογικών παραγόντων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να τροποποιήσουν τις ιδιότητες αυτές (167, 168) Μελέτες έχουν δείξει ότι όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν έχουν την ίδια επίδραση στην κεντρική συστολική ΑΠ και την πίεση παλμού παρά το γεγονός ότι μπορεί να έχουν παρόμοια αντιυπερτασική δράση (169, 170).

Η μακροχρόνια αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με την εμφάνιση δομικών και μηχανικών μεταβολών κατά μήκος του καρδιαγγειακού συστήματος, που οδηγούν σε μείωση της ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος (138). Επίσης η αρτηριακή σκληρία έχει πλέον αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε υπερτασικούς ασθενείς (135). Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι ορισμένες από τις επιπλοκές συνδέονται με την περίσσεια της Ang II και τον υπεραλδοστερονισμό. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και οι βλάβες των οργάνων στόχων, συσχετίζονται άμεσα με την παθογένεια της αρτηριακής σκληρίας (138, 139, 171). Οι ακριβείς μηχανισμοί που συνδέουν το RAS με την αύξηση της ανελαστικότητας των μεγάλων αρτηριών παραμένουν ασαφείς. Ωστόσο, πειραματικές και κλινικές μελέτες αποδεικνύουν ότι ο αποκλεισμός του RAS υποστρέφει τις δομικές μεταβολές των μεγάλων αγγείων και βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου ανεξάρτητα από τις μεταβολές της ΑΠ (138).

Ο ρόλος του RAS στην παθογένεια της αρτηριακής σκληρίας

Οι ακριβείς μηχανισμοί που συνδέουν το RAS με την αρτηριακή σκληρία δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Είναι γνωστό ότι η AngII προάγει το σχηματισμό του κολλαγόνου, προκαλεί αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας, υπερτροφία του αγγειακού τοιχώματος, μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου ενώ αυξάνει το οξειδωτικό στρες και μειώνει τη σύνθεση της ελαστίνης (139). Η αλδοστερόνη παράλληλα, προάγει την αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, διεγείροντας την υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων στο τοίχωμα των αγγείων, και την ίνωση ενώ προκαλεί αύξηση της ΑΠ μέσω της λειτουργίας της ως αλατοκορτικοειδές, αλλά και μέσω απελευθέρωσης βαζοπρεσίνης (139)

Ο αποκλεισμός του RAS οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής πίεσης λόγω της ελάττωσης του δραστικού συστατικού τόνου των λείων μυϊκών κυττάρων. Ωστόσο φαίνεται ότι η μείωση της αρτηριακής σκληρίας δεν εξηγείται απλά από την ελάττωση της ΑΠ. Τα νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι ο αποκλεισμός του RAS εμπλέκεται και σε μηχανισμούς μεταβολής της δομής και της σύνθεσης του αγγειακού τοιχώματος και σε μηχανισμούς μεταβολής της δραστηριότητας των λείων μυϊκών κυττάρων, που οδηγούν σε μείωση της αρτηριακής σκληρίας, ανεξάρτητα από τις μεταβολές της ΑΠ (139). Υπάρχουν δεδομένα που υποδηλώνουν ότι τόσο οι αΜΕΑ όσο και οι ARBs ασκούν μακροπρόθεσμα ευεργετική επίδραση στην ευενδοτότητα του τοιχώματος των μεγάλων αγγείων και ενδέχεται μερικά να υποστρέφουν την υπερτροφία του μέσου χιτώνα των αρτηριών (138, 155).

Η AngII συμμετέχει πιθανά στην αύξηση της αρτηριακής σκληρίας που εμφανίζεται μετά από ενεργοποίηση του RAS. Έγχυση AngII σε υγιή άτομα οδηγεί σε αύξηση της αορτικής PWV, μέσω μηχανισμού που εξαρτάται μερικώς από την αύξηση της ΑΠ (139). Παράλληλα, αυξάνει τον Aix και την κεντρική ΠΠ, χωρίς να επηρεάζει την περιφερική ΠΠ. Σε παλιότερη δημοσίευση που αφορούσε υπέρτασικούς ασθενείς η αυξημένη δραστηριότητα της AngII σε ιστικό επίπεδο φάνηκε να προκαλεί υπερτροφία του μέσου μυϊκού χιτώνα των μεγάλων αρτηριών

(172), αλλά τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής φαίνεται τώρα να αμφισβητούνται (173). Οι βλαπτικές αγγειακές δράσεις της AngII οφείλονται στην αύξηση της τοπικής παραγωγής ελευθέρων ριζών, λόγω αδρανοποίησης του μονοξειδίου του αζώτου σε τοπικό επίπεδο (174). Η αλδοστερόνη παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση καρδιαγγειακής βλάβης, μέσω μιας σειράς ανεπιθύμητων φαινομένων που αφορούν στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την ίνωση, τη φλεγμονώδη αντίδραση, και το αυτόνομο νευρικό σύστημα (175). Συμμετέχει στην αναδιαμόρφωση αρτηριών και μυοκαρδίου, ρυθμίζοντας το “turnover” του κολλαγόνου, το σχηματισμό ινικής, ενώ παράλληλα ασκεί άμεσες δράσεις που προκαλούν αγγειοσύσπαση (175, 176). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, η αυξημένη συγκέντρωση αλδοστερόνης σχετίζεται με μειωμένη αορτική ευενδοτότητα και την άμβλυση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων, γεγονός που ενισχύει τη συσχέτιση της αλδοστερόνης με την αορτική σκληρία (177).

Ο ρόλος της αντι-υπερτασικής θεραπείας στη μείωση της αρτηριακής σκληρίας με αναστολή του RAS

Στη μελέτη REASON (Regression of Arterial Stiffness with Perindopril/Indapamide Fixed Low-Dose Combination) (178) ο συνδυασμός αΜΕΑ με διουρητικό (περινδοπρίλη/ινδαπαμίδη) σε σύγκριση με τη χορήγηση ατενολόλης προκάλεσε σημαντική μείωση της κεντρικής ΣΑΠ και της ΠΠ ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα επίπεδα της περιφερικής ΑΠ. Ο ίδιος συνδυασμός αΜΕΑ με διουρητικό συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σε σύγκριση πάντα με την ατενολόλη, παρά την παρόμοια επίδραση στην ΑΠ (179). Οι διαφορές στην μάζα της αριστερής κοιλίας συνοδεύτηκαν και με μεταβολές στην ΠΠ.

Οι Guerin και συν. απέδειξαν την μεγάλη σημασία που έχει η αρτηριακή σκληρία στην θνησιμότητα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση (137). Ο σκοπός της μελέτης ήταν η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της θνητότητας με θεραπευτικό σχήμα που περιλάμβανε αρχικά μείωση της πρόσληψης άλατος και νερού σε συνδυασμό με αιμοκάθαρση σε τεχνητό νεφρό.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αΜΕΑ ή αναστολείς διαύλων ασβεστίου και τέλος σε συνδυασμό των δυο φαρμάκων σε σύγκριση με την χορήγηση ενός β-αποκλειστή. Κατά την διάρκεια της παρακολούθησης (51 μήνες), η επακόλουθη μείωση της μέσης ΑΠ συσχετίστηκε με την ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας που επηρεάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στην μελέτη φάνηκε ότι υπήρξε μείωση της μέσης ΑΠ, της περιφερικής ΠΠ όσο και της ΡWV. Σε αντίθεση στους ασθενείς που απεβίωσαν από καρδιαγγειακό σύμβαμα, η μέση ΑΠ είχε μειωθεί όσο και στην ομάδα των επιζώντων, ωστόσο δεν φάνηκε μείωση ούτε στην βραχιόνιο ΠΠ ούτε στην ΡWV από την τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή. Φάνηκε τελικά ότι η αρτηριακή σκληρία είναι ένας παράγοντας κινδύνου που συμβάλει στην ανάπτυξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά και ότι η επιβίωση είναι πιο στενά συνδεδεμένη με την χρήση των αΜΕΑ.

Πρέπει να τονιστεί ότι και η χρήση ARBs έχει παρόμοια αποτελέσματα και βελτιώνει και ομαλοποιεί την αντίσταση των μικρών αρτηριών, ενώ ταυτόχρονα ελαττώνει το κύμα αντανάκλασης (142, 180). Μελέτες με την χορήγηση σκευασμάτων που μπλοκάρουν το RAS όπως η λοσαρτάνη (139), η βαλσαρτάνη (51) ο αναστολέας της ρενίνης, αλισκερένη (181) καθώς και φάρμακα όπως η σπειρολακτόνη (182) και η επλερενόνη (183) είχαν ευεργετική επίδραση, προκάλεσαν ελάττωση των δεικτών και βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας.

Συνδυασμοί φαρμάκων επιβεβαιώνουν την ευεργετική δράση της αντι-υπερτασικής αγωγής στην μείωση της σκληρίας. Στην μελέτη CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation) (170) φάνηκε ότι διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων μπορούν να προκαλέσουν διαφορετικές επιδράσεις στην κεντρική αορτική πίεση με διαφορετικά αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό σύστημα παρά την παρόμοια μείωση στην περιφερική ΑΠ. Η μελέτη ήταν υπό-μελέτη της μελέτης ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Σε 2199 ασθενείς έγινε χορήγηση είτε ατενολόλης με ή χωρίς τη χορήγηση διουρητικού είτε χορήγηση αμλοδιπίνης με ή χωρίς την χορήγηση περινδροπρίλης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 4 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν θεραπεία συνδυασμού. Παρά τις παρόμοιες μειώσεις στην περιφερική ΣΑΠ, υπήρξε σημαντική μείωση της κεντρικής αορτικής πίεσης με την θεραπεία που είχε βάση την αμλοδιπίνη. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης η κεντρική αορτική

πίεση θα μπορούσε να είναι ο κυριότερος παράγοντας που προσδιορίζει τα καρδιαγγειακά συμβάματα ενώ οι διαφορές στην κεντρική αρτητική πίεση ίσως είναι ένας πιθανός μηχανισμός που να μπορεί να εξηγήσει την διαφορά στα κλινικά αποτελέσματα ανάμεσα στις δυο ομάδες θεραπείας.

Σε μία άλλη προοπτική ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη που περιέλαβε 207 υπερτασικούς ασθενείς, χορηγήθηκε ολμεσαρτάνη για 12 εβδομάδες και ακολούθως αζελνιδιπίνη στους μισούς, και υδροχλωροθειαζιδη στους άλλους μισούς, για περίοδο παρακολούθησης 24 εβδομάδων. Ο συνδυασμός ARB/ αναστολέα διαύλων ασβεστίου είχε σημαντικά καλύτερο αποτέλεσμα στην κεντρική αρτητική πίεση και στην αρτηριακή σκληρία, παρά τις παρόμοιες μειώσεις της ΑΠ. Η επίδραση της αναστολής του RAS με αΜΕΑ σε ασθενείς με στηθάγχη και καλή λειτουργία αριστεράς κοιλίας, αξιολογήθηκε σε μια υπομελέτη της μελέτης PEACE (a Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition) (184). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αιμοδυναμικές μελέτες για περίοδο παρακολούθησης 52 μηνών, αφού τυχαιοποιήθηκαν σε τραντολαπρίλη ή εικονικό φάρμακο στην ήδη χορηγούμενη αντιυπερτασική θεραπεία. Η τραντολαπρίλη προκάλεσε μέτρια ελάττωση της PWV σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο, αλλά σημαντική σε σχέση με τη μείωση της ΑΠ και τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών (184).

Στο σύνολο τους τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αντι-υπερτασική αγωγή και ιδιαίτερα ο αποκλεισμός του άξονα RAS ασκεί ευεργετική επίδραση στη ευενδοτότητα των αρτηριών και οδηγεί στην αποτελεσματική ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας (185).

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ

Η υπέρταση έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο (KAN), που επηρεάζει μεγάλο ποσοστό του ενήλικου πληθυσμού στο δυτικό κόσμο (7). Από την άλλη η μικροαλβουμινουρία είναι ένας πρώιμος δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και ισχυρός προγνωστικός δείκτης της KAN και θνητότητας (5). Τα τελευταία χρόνια μεγάλη έμφαση δίνεται στο ρόλο της αρτηριακής σκληρίας και της εξέλιξης της KAN και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση (AY) (5). Επιπλέον έχει φανεί ότι έχει καλύτερη προγνωστική αξία από πιο παραδοσιακούς δείκτες κινδύνου της KAN.

Το σύστημα ρενίνης αγγιοτενσίνης παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια της υπέρτασης και γι' αυτό αποτελεί ένα βασικό στόχο στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης. Το μπλοκάρισμα του άξονα ρενίνης αγγιοτενσίνης είναι από τους πρώτους στόχους σε υπερτασικούς ασθενείς. Η παρουσία της αλβουμινουρίας σε ασθενείς με υπέρταση αποτελεί σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες πρώτη επιλογή για την ανεύρεση του κατάλληλου αντιυπερτασικού σκευάσματος (5, 14).

Η αλισκιρένη, ο μοναδικός χορηγούμενος από του στόματος αναστολέας της ρενίνης, εμφανίζει αντιυπερτασική δράση παρόμοια ή και καλύτερη από αυτήν των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων που αποκλείουν το RAS όπως οι αΜΕΑ και οι ARBs (186). Σημαντική είναι επίσης και η αντιπρωτεϊνουρική της δράση σε διαβητικούς ή όχι ασθενείς (82, 187, 188).

Από τα αναφερόμενα πλεονεκτήματα του φαρμάκου, σε σύγκριση με τους αΜΕΑ και ARBs, είναι τα μειωμένα επίπεδα της δραστικότητας της ρενίνης του πλάσματος (PRA), μιας παραμέτρου που θεωρείται παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ επίσης σημαντική είναι η παρατήρηση του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου που ξεπερνάει τις 40 ώρες. Η ιδιότητα αυτή σε συνδυασμό με το εύρημα της πολύ καλής 24ωρης αποτελεσματικότητας καθώς και της συνεχιζόμενης, για περίπου 2 εβδομάδες, αντιυπερτασικής δράσης της μετά την διακοπή του φαρμάκου, διευκολύνει την θεραπευτική αγωγή σε περίπτωση απώλειας κάποιων καθημερινών δόσεων (82, 186).

Πρωτεύων σκοπός της διατριβής είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της δράσης της αλισκιρένης σε σύγκριση με ένα αντιπροσωπευτικό ARB, την βαλσαρτάνη στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (μέσω της επίδρασής της τόσο στην ΑΠ όσο και στην αρτηριακή σκληρία) και τη λευκωματουρία (νεφροπροστασία). Δευτερεύων σκοπός της μελέτης είναι να διαπιστώσουμε την αντιυπερτασική δράση του φαρμάκου σε πρόγραμμα παρ' ημέρα χορήγησης χορηγούμενο είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σύνοψη πρωτοκόλλου

Τίτλος πρωτοκόλλου:	Αντιυπερτασική δράση και νεφρο-καρδιαγγειακή προστασία υπερτασικών ασθενών με τη χορήγηση αλισκιρένης
Πρωτεύων σκοπός:	Η αποτελεσματικότητα της δράσης της αλισκιρένης σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και τη λευκωματουρία
Δευτερεύων σκοπός:	Η διαπίστωση της αντιυπερτασική δράσης του φαρμάκου σε πρόγραμμα παρ' ημέρα χορήγησης, χορηγούμενο είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.
Σχεδιασμός μελέτης	
Ασθενείς:	Ασθενείς με υπέρταση που δε λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή καθώς και ασθενείς σε θεραπεία με αντι-υπερτασικά φάρμακα που δεν αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης –αγγειοτενσίνης των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται στα προαποφασισμένα επίπεδα στόχο (επίπεδα στόχος ΑΠ <140/90 mmHg σε περιπτώσεις ανεπίπλεκτης υπέρτασης, επίπεδα στόχος ΑΠ <130/80 mmHg σε περιπτώσεις ατόμων με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο και νεφρική νόσο).
Δόσεις φαρμάκου:	Η αλισκιρένη (Rasilez) θα χορηγείται σε δόση 300 mg/24ωρο και η βαλσαρτάνη (Diovan) θα χορηγείται σε δόση 320 mg/24ωρο σε περιπτώσεις μονοθεραπείας ενώ η έναρξη σε περιπτώσεις συνδυασμού θα γίνεται με 150 mg/24ωρο για την αλισκιρένη (Rasilez) και για τη βαλσαρτάνη (Diovan) με 160 mg/24ωρο. Σε περίπτωση ΑΠ> 160/100 mmHg στην φαρμακευτική αγωγή θα προστίθεται και διλτιαζέμη (Tildiem) σε δόση 200 mg/24ωρο. Εάν δεν επιτυγχάνεται ο στόχος θα χορηγείται και ως τρίτο αντιυπερτασικό ο αγγειοεκλεκτικός β-αναστολέας νεμπιβολόλη ή θειαζιδικό διουρητικό ανάλογα με τις ιατρικές ενδείξεις.
Χρόνος μελέτης:	12 μήνες

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Πιθανοί ασθενείς θα έπρεπε να είναι ηλικίας 18 ετών και άνω, με διάγνωση ΑΥ σταδίου I ή II, με λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα ούρων ανώτερο του 17mg/g σε άνδρες και 25mg/g σε γυναίκες και λιγότερο του 1g/g. Βασικά κριτήρια αποκλεισμού ήταν η υπερκαλιαιμία, η δευτεροπαθής υπέρταση βάση κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων, η κολπική μαρμαρυγή ή άλλες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού και η εγκυμοσύνη.

Σχεδιασμός μελέτης

Αυτή είναι μια μονοκεντρική τυχαιοποιημένη ανοικτή, προοπτική μελέτη παράλληλων ομάδων. Οι ασθενείς που ήδη λάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία διέκοψαν τα φάρμακα που λάμβαναν για μια περίοδο έκπλυσης (wash-out) τριών – τεσσάρων εβδομάδων κατά την οποία όλοι οι ασθενείς λάμβαναν κλονιδίνη 300-600mcg ανά ημέρα ανάλογα με τις ανάγκες. Στο τέλος αυτής της περιόδου η χορήγηση της κλονιδίνης σταμάτησε και οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν τυφλά 1 προς 1 χρησιμοποιώντας πίνακες τυχαίων αριθμών, να λαμβάνουν αλισκιρένη 150mg ή βαλσαρτάνη 160mg ανά ημέρα. Μετά από 2 εβδομάδες η αλισκιρένη και η βαλσαρτάνη τιτλοποιήθηκαν σε 300mg και 320mg ανά ημέρα αντίστοιχα. Εάν η ΑΠ δε ρυθμιζόταν καλά (αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση >140/90mmHg) μετά την 4η εβδομάδα από την τυχαιοποίηση διλτιαζέμη 300mg ή νεμπιβολόλη 5mg προστίθεται ανάλογα με τις ιατρικές ενδείξεις. Το τρίτο αντιυπερτασικό σκεύασμα το οποίο οι ασθενείς λάμβαναν εάν ήταν αναγκαίο ήταν υδροχλωροθειαζίδη 12.5mg ανά ημέρα.

Κανένα άλλο αντιυπερτασικό σκεύασμα δε χορηγήθηκε στους ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης καθώς θα μπορούσε να παρέμβει στις εκτιμήσεις που θα προκύπτανε από τη μελέτη και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Παρόλα αυτά αν η συστολική και/ή η διαστολική αρτηριακή πίεση των ασθενών σε καθιστή θέση ξεπερνούσε τις τιμές ασφαλείας των 180mmHg και 110mmHg αντίστοιχα, σε οποιαδήποτε στιγμή της μελέτης οι ασθενείς αποσύρονταν από τη μελέτη και η

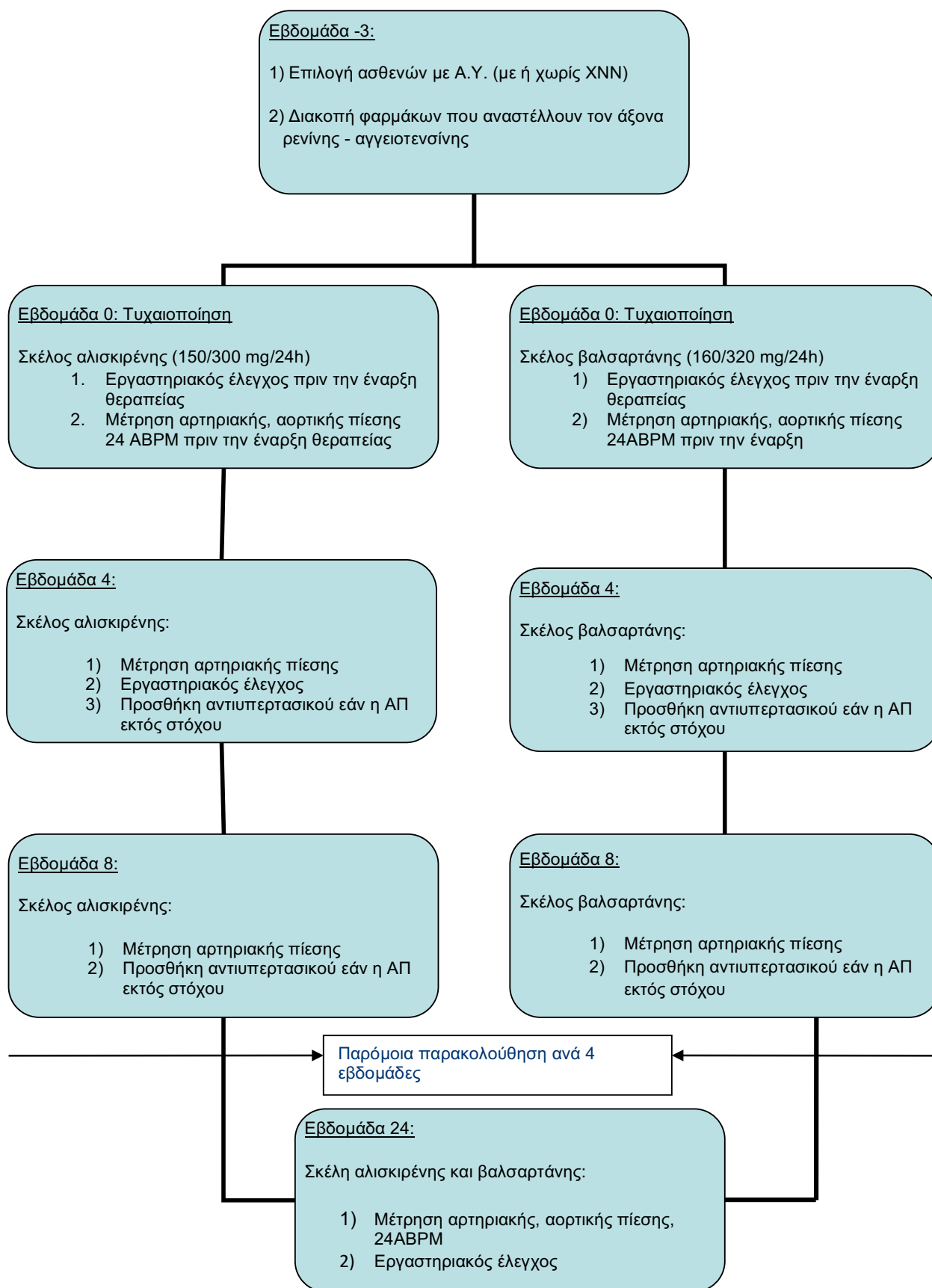
ενδεδειγμένη θεραπεία δινόταν ανάλογα. Παρόμοια αν η συστολική και/ή η διαστολική πίεση των ασθενών ήταν χαμηλότερη των 110mmHg και/ή 60mmHg αντίστοιχα οι ασθενείς διέκοπταν τη μελέτη για λόγους ασφαλείας.

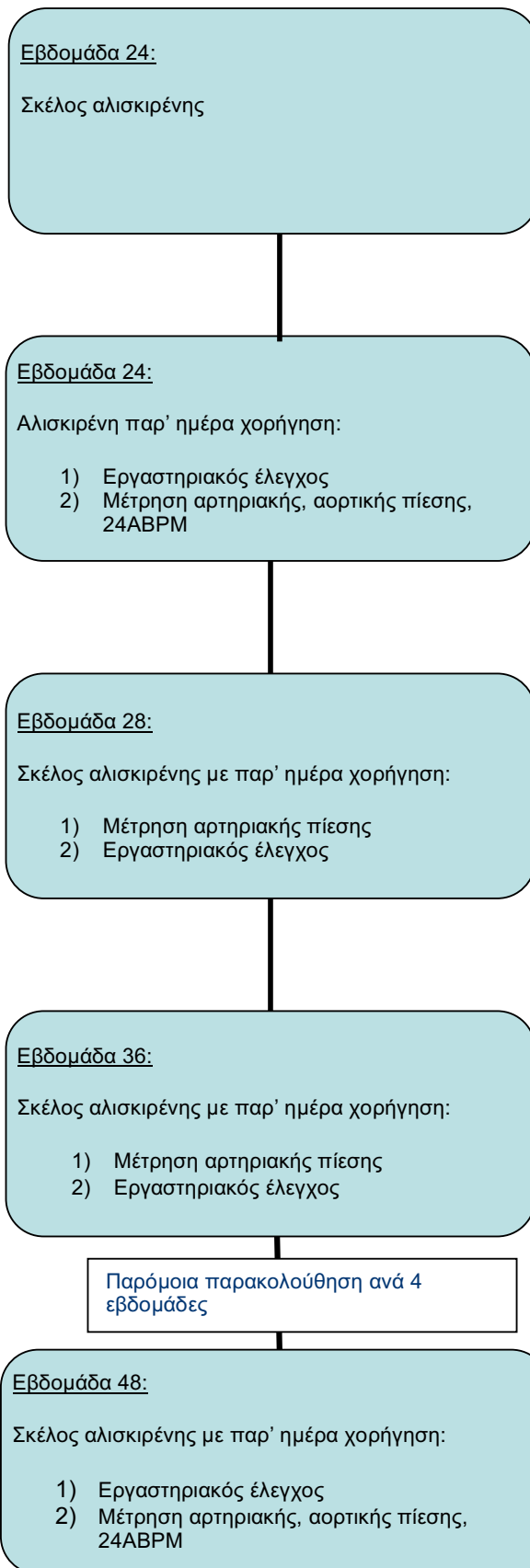
Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στα δύο σκέλη της μελέτης παρακολούθηθηκαν για 24 εβδομάδες. Μετά το πέρας των 24 εβδομάδων στο σκέλος των ασθενών που λάμβανε αλισκιρένη έγινε αλλαγή του τρόπου χορήγησης της σε παρ' ημέρα, και η παρακολούθηση συνεχίστηκε για άλλες 24 εβδομάδες. Στους ασθενείς αυτούς δόθηκε η οδηγία να λαμβάνουν την αλισκιρένη κάθε 48 ώρες, το πρωί.

Η παρακολούθηση των ασθενών με μέτρηση της καθιστής ΑΠ στο ιατρείο γινόταν στην αρχική επίσκεψη – επίσκεψη διαλογής (screening), στην τυχαιοποίηση και από εκεί και μετά κάθε 4 εβδομάδες. Από την άλλη, η μέτρηση 24/48ωρης περιπατητικής παρακολούθησης αρτηριακής πίεσης [(ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)], η μέτρηση των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας και οι εργαστηριακές μετρήσεις, αίμα και ούρα, γινόταν στη φάση της τυχαιοποίησης την 24^η και 48^η εβδομάδα.

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη προήλθαν από τα Εξωτερικά Ιατρεία Αρτηριακής Υπέρτασης και Χρόνιας Νεφρικής Νόσου του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους στη μελέτη αυτή.

Ο σχεδιασμός της μελέτης φαίνεται στα παρακάτω διαγράμματα:





Εργαστηριακές Μετρήσεις

Όλες οι εργαστηριακές μετρήσεις έγιναν στα εργαστήρια του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Ο βιοχημικός αναλυτής που χρησιμοποιήθηκε ήταν Olympus AU 600 (Olympus Diagnostica, Hamburg Germany). Τα δείγματα αίματος λήφθηκαν μετά από 12 ώρες νηστεία των ασθενών.

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Cockcroft-Gault $eGFR=(140+ηλικία) \times \text{βάρος σώματος} / (72 \times \text{κρεατινίνη ορού})$, όπου το βάρος σώματος μετράται σε κιλά, η ηλικία σε χρόνια και η κρεατινίνη ορού σε mg/dl. Για τις γυναίκες το αποτέλεσμα πολλαπλασιάζεται με το 0.85 για τη διόρθωση της μικρότερης μυϊκής μάζας.

Για τον καθορισμό της αλβουμίνης ούρων χρησιμοποιήθηκε ανοσολογική δοκιμή φθορισμού στερεάς φάσης (Solid phase fluorescence immunoassay) και όλες οι μετρήσεις έγιναν με το καθορισμένο πρωτόκολλο το οποίο έχει επιβεβαιωθεί από διεθνή και καθορισμένα κριτήρια.

Αιμοδυναμικές μετρήσεις

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε σε καθιστή θέση μετά 5 λεπτά ανάπαυση. Η βραχιόνια ΑΠ μετρήθηκε τρεις φορές με δυο λεπτά μεταξύ των μετρήσεων με ημιαυτόματο σφυγμομανόμετρο Omron (Digital Blood Pressure Monitor 705-IT; Omron Health Care, Kyoto, Japan). Ο μέσος όρος μεταξύ των δυο τελευταίων μετρήσεων τόσο για τη συστολική αρτηριακή πίεση όσο και για τη διαστολική χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό αυτής. Η βραχιόνια πίεση παλμού υπολογίσθηκε ως η διαφορά της ΣΑΠ με τη ΔΑΠ.

Μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας και της κεντρικής πίεσης

Η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας έγινε σε ύπτια θέση μετά από 5 λεπτά ανάπαυση. Η ενδοαρτηριακή πίεση και η αρτηριακή σκληρία αξιολογήθηκαν με το τονόμετρο Sphygmocor (Atcor Sydney, Australia)

Μετά από τρεις συνεχόμενες μετρήσεις, καθεμία διάρκειας 10 δευτερολέπτων, κυματομορφές πίεσης της κερκιδικής αρτηρίας καθορίστηκαν με τη βοήθεια τονόμετρου επιπέδωσης (Millar tonometer, Millar Instruments, Houston, TX) του συστήματος Sphygmocor (Atcor, Sydney, Australia). Δεδομένα τα οποία συμβαδίζουν με τα αυτοματοποιημένα κριτήρια ελέγχου από το λογισμικό της Sphygmocor χρησιμοποιήθηκαν για να τον καθορισμό/υπολογισμό της κυματομορφής της κεντρικής αορτικής πίεσης από προηγούμενα επικυρωμένη γενικευμένη συνάρτηση μεταφοράς από την οποία η κεντρική αορτική ΣΑΠ, ΔΑΠ και ΠΠ υπολογίστηκαν. Η βραχιόνια αρτηριακή ΑΠ χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της κερκιδικής πίεσης παλμού. Οι κυματομορφές της αορτικής πίεσης υπέστησαν ανάλυση από το λογισμικό της Sphygmocor για τον υπολογισμό του AIX. Ο δείκτης ενίσχυσης ορίζεται ως η αύξηση της πίεσης από το πρώτο “συστολικό γόνατο” (σημείο καμπής) ως το ανώτερο τμήμα της πίεσης από την κυματομορφή της αορτικής πίεσης, εκφράζεται ως ποσοστό (του ανώτερου τμήματος της κυματομορφής) και δίνει ένα ποσοτικό μέγεθος της αύξησης της κεντρικής ΑΠ. Ο δείκτης ενίσχυσης διορθώθηκε για καρδιακό ρυθμό 75 παλμών το λεπτό.

Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο καθορίζεται από τις κυματομορφές της καρωτιδικής και μηριαίας πίεσης που λαμβάνεται μη-επεμβατικά με τη βοήθεια του τονόμετρου επιπέδωσης (Millar tonometer, Millar Instruments, Houston, TX) του συστήματος Sphygmocor (Atcor, Sydney, Australia). Οι κυματομορφές παραπέμφθηκαν σε ταυτόχρονα καταγραφόμενο ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπολογίσθηκε ο χρόνος που απαιτείται για τη μετάδοση μεταξύ της καρωτίδας και μηριαίας (ΔT) υπολογίσθηκε από τη διαφορά χρόνου μεταξύ των κυματομορφών μεταξύ καρωτίδας και μηριαίας. Η απόσταση μεταξύ του σημείου μέτρησης της σφαγιτιδικής εντομής και της καρωτίδας (df) και της μηριαίας (dc) χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της απόστασης μεταξύ των δύο αρτηριών ($L=df-dc$) και το PWV σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο υπολογίσθηκε ως $L/\Delta T$.

Μέτρηση της περιπατητικής παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης

Η 24ωρη και 48ωρη ABPM διενεργήθηκε μη-επεμβατικά στο μη-επικρατούν άκρο, χρησιμοποιώντας συσκευή SpaceLabs (model 90207; Spacelabs Healthcare, Snoqualmie, Washington, USA). Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις κάθε 15 λεπτά στην περίοδο της ημέρας και 20 λεπτά την περίοδο της νύχτας. Οι ασθενείς είχαν οδηγία να συνεχίσουν κανονικά τις καθημερινές τους δραστηριότητες, να έχουν το χέρι στο οποίο γινόταν η μέτρηση σταθερό κατά τη διάρκεια της μέτρησης και να επιστρέψουν στο ιατρείο μετά τη λήξη των 24 ή 48 ωρών αντίστοιχα. Για τη συγκεκριμένη μελέτη επιτύχει θεωρήθηκαν όσες μετρήσεις είχαν τουλάχιστον 70% επιτύχεις μετρήσεις. Όλες οι επιτύχεις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν και ο μέσος όρος αυτών υπολογίσθηκε για τη μέση 24ωρη, 48ωρη ημερήσια, νυκτερινή, ΣΑΠ και ΔΑΠ. Η μέση τιμή των παραπάνω μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση αυτής της μελέτης.

Μέτρηση της δραστικότητα ρενίνης πλάσματος - αλδοστερόνης

Η δραστικότητα ρενίνης πλάσματος (PRA) υπολογίσθηκε με ποσοτικό προσδιορισμό της Ang I σε δείγματα πλάσματος. Η Ang I υπολογίσθηκε σε δύο δείγματα του ίδιου δείγματος, το ένα επώασθηκε στους 37 °C για την παραγωγή της Ang I κάτω από συνθήκες που εμποδίζουν την αποδόμηση της Ang I (παρουσία αναστολέων όπως η φαινυλμεθυλσουλφονυλικού φθορίου) και θεωρείται πως είναι πιο κατάλληλο για τη εκτίμηση της δραστικότητας της ρενίνης ενώ το άλλο το οποίο είναι σε θερμοκρασία 4 °C. Τα επίπεδα της Ang I του πλάσματος υπολογίσθηκαν χρησιμοποιώντας ραδιοανοσοπροσδιορισμό (DiaSorin, Stillwater, Minnesota, USA) και η PRA υπολογίσθηκε χρησιμοποιώντας την παρακάτω φόρμουλα:

$$PRA = 1.12 \times (\text{Ang I στους } 37^{\circ}\text{C} - \text{Ang I στους } 4^{\circ}\text{C}) / \text{ώρες επώασης}$$

Τα επίπεδα της αλδοστερόνης ορού υπολογίσθηκαν με τη βοήθεια ανταγωνιστικής ραδιοανοσοδοκιμασίας (ZenTech, Liege, Belgium). Οι μετρήσεις της ενεργού ρενίνης υπολογίσθηκαν σε δείγματα πλάσματος και χρησιμοποιώντας

δύο θέσεων ανοσοραδιομετρική δοκιμασία (Immunotech; Beckman Coulter, Prague, Czech Republic).

Στατιστική ανάλυση

Για κάθε μεταβλητή που μελετήθηκε υπολογίσθηκαν τα βασικά περιγραφικά στατιστικά μέτρα, δηλαδή ο μέσος όρος, η σταθερά απόκλιση, ο διάμεσος και διατεταρτημοριακό εύρος. Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση για συνεχείς παραμέτρους με κανονική κατανομή, διάμεση τιμή (πρώτο τεταρτημόριο, τρίτο τεταρτημόριο) για συνεχείς παραμέτρους με μη κανονική κατανομή και ως απόλυτος αριθμός και ποσοστό για μη συνεχείς παραμέτρους.

Έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής για κάθε παράμετρο υπό μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Η βασική υπόθεση μηδέν (null hypothesis) στην παρούσα μελέτη ήταν ότι η μεταβολή της PWV σε καρωτιδομηριαίο επίπεδο με τη χορήγηση της αλίσκιρένης για την περίοδο παρατήρησης δε διαφέρει σημαντικά με την μεταβολή της PWV σε καρωτιδομηριαίο επίπεδο με τη χορήγηση βαλσαρτάνης για την περίοδο παρατήρησης. Η εναλλακτική υπόθεση (alternative hypothesis) ήταν ότι η μεταβολή της PWV σε καρωτιδομηριαίο επίπεδο με τη χορήγηση της αλίσκιρένης συγκριτικά με τη βαλσαρτάνη διαφέρουν μεταξύ τους σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο.

Για τις συγκρίσεις των μεταβλητών αναμεσα στην έναρξη και τη λήξη της περιόδου παρατήρησης χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t του student για συζευγμένα δείγματα (paired-samples Student's t test), ή η αντίστοιχη μη παραμετρική δοκιμασία signed-ranks του Wilcoxon (Wilcoxon's signed-ranks test), με βάση την κανονικότητα της κατανομής για κάθε μεταβλητή. Οι συγκρίσεις των μεταβολών των υπό μελέτη παραμέτρων πραγματοποιήθηκαν με τη δοκιμασία t του student για ανεξάρτητα δείγματα (independent-samples Student's t test), ή με την αντίστοιχη μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney, με βάση την κανονικότητα της κατανομής. Ο υπολογισμός του βαθμού συσχέτισης μεταξύ δύο μεταβλητών έγινε με τον προσδιορισμό του συντελεστή γραμμικής συσχέτισης του Spearman (Spearman's rank correlation coefficient).

Για όλες τις στατιστικές δοκιμασίες που εφαρμόστηκαν, επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$, ή μικρότερο θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 (SPSS PC Inc, Chicago, Illinois, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αποτελεσματικότητα της αλισκιρένης σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη

Τριάντα τέσσερις ασθενείς (70,6% άρρενες) με μέσο όρο ηλικίας τα 55,7 έτη έδωσαν συγκατάθεση και συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Ο Δείκτη μάζας σώματος τους ήταν $29.3 \pm 4.3 \text{ kg/m}^2$, ενώ ο μέσος όρος της αρτηριακή τους πίεσης ήταν $142 \pm 15 / 82 \pm 15 \text{ mmHg}$. Οκτώ είχαν ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη ενώ εννιά ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.

Τα βασικά δημογραφικά στοιχεία, τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και παράμετροι των ασθενών που πήραν μέρος στην παρούσα διατριβή απεικονίζονται στον πίνακα I. Οι αιματολογικές και βιοχημικές παράμετροι των ασθενών πριν τη φαρμακευτική παρέμβαση παρουσιάζονται στον πίνακα II.

Πίνακας I: Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Χαρακτηριστικό	Τιμή
N	34
Ηλικία (έτη)	55.7±14.7
Φύλο	
Άνδρες, (%)	24/34 70.6%
Γυναίκες,(%)	10/34 29.4%
Σωματικό βάρος (kg)	82.9±16.4
Ύψος (m)	1,69±0.9
BMI (kg/m ²)	29.3±4.3
WHR	1.01±0.1
Ιστορικό ΚΑΝ	9/34, 26.5%
Διαβήτης	8/34, 23.5%
Κάπνισμα	7/34, 20.6%
SBP (mmHg)	141.6±15.2
DBP (mmHg)	81.8±14.7
Σφύξεις (/min)	70.9±12.8

KAN: ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, BMI: body mass index - δείκτη μάζας σώματος, WHR: waist to hip ratio - λόγος περιμέτρου μέσης / ισχίων, SBP: μέση συστολική αρτηριακή πίεση στο ιατρείο, DBP: μέση διαστολική αρτηριακή πίεση στο ιατρείο

Πίνακας II: Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών πριν τη φαρμακευτική παρέμβαση

Παράμετρος	Τιμή
N	34
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	14,8±1,1
Αιματοκρίτης (%)	43,7±2,7
Γλυκόζη ορού (mg/dl)	115,4±29,1
Ουρία ορού (mg/dl)	42,3±21,8
eGFR (ml/min/1.73m ²)	82± 25
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	1,1±0.4
Ολικά λευκώματα (g/dl)	7,6±0,5
Αλβουμίνη ορού (g/dl)	4,2±0,5
Ασβέστιο ορού (mg/dl)	9,0±0,8
Φωσφόρος ορού (mg/dl)	3,8±0,7
TChol (mg/dl)	204.7±39,6
LDL (mg/dl)	131,7±36,2
HDL (mg/dl)	52,4±13,7
Trg (mg/dl)	121,1±51,3
uACR (mg/g)	147.3 (48, 351)

eGFR: ρυθμός πειραματικής διήθησης (εξίσωση Cockcroft-Gault), uACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων, TChol: Ολική χοληστερόλη ορού, Trg: τριγλυκερίδια, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας,

Η τυχαιοποίηση ήταν ένας προς έναν και δεκαεπτά ασθενείς μπήκαν σε κάθε σκέλος του πρωτοκόλλου. Συνολικά εικοσιεννιά από αυτούς τους ασθενείς ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο της μελέτης και ήταν κατάλληλοι για ανάλυση. Οι πέντε ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο και απορρίφθηκαν κατά την επεξεργασία των δεδομένων ήταν για τους κάτωθι λόγους: μη συμμόρφωση (ένας ασθενής), μη-ελεγχόμενη υπέρταση (ένας ασθενής) απώλεια παρακολούθησης - lost follow-up (τρεις ασθενείς). Δεκαπέντε ασθενείς (δέκα άρρενες) τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της αλίσκιρηνης και δεκατέσσερεις (δέκα άρρενες) στο σκέλος της βαλσαρτάνης.

Τα δύο γκρουπ είχαν παρόμοια ανθρωπομετρικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά (πίνακας III). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις βασικές βιοχημικές παραμέτρους οι οποίες αναλύθηκαν στη μελέτη (πίνακας IV).

Πίνακας III: Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών των δύο ομάδων

	Aliskiren group	Valsartan group	p
N	15	14	ns
Φύλο (M/F)	(10/5)	(10/4)	ns
Κάπνισμα	3	3	ns
Διαβήτης	3	3	ns
KAN	2	3	ns
Ηλικία (έτη)	55±13	60±17	ns
BMI (kg/m ²)	29.6±4.4	27.5±3.4	ns

M: άρρεν, F: θήλυ, KAN: ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, BMI: body mass index - δείκτη μάζας σώματος, ns: μη σημαντικό

Πίνακας IV: Βιοχημικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων

	Aliskiren group	Valsartan group	p
eGFR (ml/min/1.73m ²)	88± 23	73± 28	ns
uACR (mg/g)	171 (57, 326)	138 (85, 383)	ns
TChol (mg/dl)	219± 45	202± 36	ns
Trg (mg/dl)	110± 58	119± 53	ns
HDL (mg/dl)	59± 14	51± 9	ns
LDL (mg/dl)	137± 39	131± 33	ns
Ht (%)	43.8± 3.1	43.5±2.5	ns
Hb (g/dl)	14.9±1.2	14.7±0.9	ns

eGFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης (εξίσωση Cockcroft-Gault), uACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων, TChol: Ολική χοληστερόλη ορού, Trg: τριγλυκερίδια, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, Ht: αιματοκρίτης, Hb: αιμοσφαιρίνη, ns: μη σημαντικό

Σε επτά ασθενείς κάθε ομάδας δόθηκαν επιπλέον αντιυπερτασικά σκευάσματα για τον έλεγχο της ΑΠ σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης. Ο μέσος όρος των αντιυπερτασικών σκευασμάτων που χρησιμοποιήθηκαν ανά ασθενή ήταν 1.6 στο σκέλος της αλισκιρένης (διλτιαζέμη σε έξι ασθενείς, διουρητικό σε δύο ασθενείς, νεμπιβολόλη σε ένα ασθενή) και 1.56 στο σκέλος της βαλσαρτάνης (διλτιαζέμη σε πέντε ασθενείς, διουρητικό σε τρεις ασθενείς).

Η μέση ΣΑΠ και ΔΑΠ ήταν παρόμοιες στην αρχή της μελέτης και στα δύο γκρουπ , ΣΑΠ: 138 ± 12 mmHg vs 143 ± 14 mmHg ($p=ns$) στο σκέλος της αλισκιρένης και το σκέλος της βαλσαρτάνης, και ΔΑΠ: 83 ± 13 vs 76 ± 10 mmHg ($p=ns$), αντίστοιχα (πίνακας V). Από την ανάλυση των δεδομένων της 24ωρης ABPM φάνηκε σημαντικά μικρότερη μέση 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση ABPM [81 ± 9 vs 73 ± 8 mmHg ($p=0.011$)], μέση ημερήσια συστολική αρτηριακή πίεση ABPM [85 ± 9 vs 74 ± 8 mmHg ($p=0.003$)] στο σκέλος της βαλσαρτάνης κατά την έναρξη της παρακολούθησης. Ταυτόχρονα η μέση κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν στατιστικά χαμηλότερη στο σκέλος της βαλσαρτάνης [88 ± 7 vs 80 ± 10 mmHg ($p=0.02$)].

Μετά από 24 εβδομάδες θεραπευτικής παρέμβασης μη στατιστικά σημαντική μεταβολή παρατηρήθηκε στη μετρημένη στο ιατρείο ΣΑΠ και ΔΑΠ και στις δύο θεραπευτικές ομάδες (πίνακας VI). Από την ανάλυση των δεδομένων των κεντρικών πιέσεων φάνηκε μείωση της μέσης κεντρική διαστολική αρτηριακής πίεσης μετά από 24 εβδομάδες χορήγησης αλισκιρένης [88 ± 7 vs 82 ± 6 mmHg ($p=0.035$)] και μείωση της μέσης κεντρική συστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από 24 εβδομάδες χορήγησης βαλσαρτάνης [136 ± 18 vs 128 ± 17 mmHg ($p=0.031$)].

Όταν συγκρίθηκε το αποτέλεσμα της χορήγησης των δυο σκευασμάτων μετά από 24 εβδομάδες θεραπευτικής παρέμβασης δε βρέθηκε σημαντική διαφορά σε καμία από τις μετρούμενες παραμέτρους. Συγκεκριμένα για την αρτηριακή πίεση μετρούμε η στο ιατρείο παρατηρήθηκε μείωση κατά 5.1/1.1 mmHg και 2.9/3.7 mmHg παρατηρήθηκε στην ΣΑΠ και ΔΑΠ στις ομάδες της αλισκιρένης και βαλσαρτάνης αντίστοιχα. Μεταξύ των ομάδων μελέτης δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση της ΣΑΠ και ΔΑΠ (πίνακας VII).

Πίνακας V: Αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης

	Aliskiren group	Valsartan group	p
SBP (mmHg)	138±12	143±14	ns
DBP (mmHg)	83±13	76±10	ns
PP (mmHg)	57±10	67±16	ns
HR (bpm)	71±10	72±10	ns
ovSBP (mmHg)	132±10	130±6	ns
ovDBP (mmHg)	81±9	73±8	0.011
ovPP (mmHg)	51±8	58±11	ns
daySBP (mmHg)	136±8	132±6	ns
dayDBP (mmHg)	85±9	74±8	0.003
sSBP (mmHg)	127±15	127±6	ns
sIDBP (mmHg)	75±11	69±10	ns
cSBP (mmHg)	131±15	136± 18	ns
cDBP (mmHg)	88±7	80±10	0.02
cPP (mmHg)	44±12	56±17	ns
AIx (%)	30.3±8.8	29.1±13.2	ns
c-r PWV (m/s)	8.6±1.6	7.5±1.2	0.03
c-f PWV (m/s)	9.5±2.1	11.1±1.7	0.01

SBP: μέση συστολική αρτηριακή πίεση στο ιατρείο, DBP: μέση διαστολική αρτηριακή πίεση στο ιατρείο, PP: μέση πίεση παλμού στο ιατρείο, HR: μέσοι καρδιακοί παλμοί στο ιατρείο, ovSBP: μέση 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση ABPM, ovDBP: μέση 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση ABPM, ovPP: μέση 24ωρη πίεση παλμού ABPM, daySBP: μέση ημερήσια συστολική αρτηριακή πίεση ABPM, dayDBP: μέση ημερήσια διαστολική αρτηριακή πίεση ABPM, sSBP: μέση νυχτερινή συστολική αρτηριακή πίεση ABPM, sIDBP: μέση νυχτερινή διαστολική αρτηριακή πίεση ABPM, cSBP: μέση κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση, cDBP: μέση κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση, cPP: μέση κεντρική πίεση παλμού, AIx: augmentation index, c-r PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε καρωτιδο-κερκιδικό επίπεδο, c-f PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο, ns: μη σημαντικό

Πίνακας VI: Αποτελέσματα μετά από 24 εβδομάδες θεραπευτικής παρέμβασης στις δύο ομάδες μελέτης

	Aliskiren group			Valsartan group		
	Baseline	24 weeks	p	baseline	24 weeks	p
SBP (mmHg)	138±12	133±6	ns	143±14	140±6	ns
DBP (mmHg)	83±13	82±6	ns	76±10	72±10	ns
PP (mmHg)	57±10	52±6	ns	67±16	68±19	ns
HR (bpm)	70±10	66±9	ns	72±10	64±7	ns
onSBP (mmHg)	133±10	128±8	ns	130±6	126±10	ns
onDBP (mmHg)	81±9	78±8	ns	72±8	71±8	ns
daySBP (mmHg)	136±9	131±7	ns	132±6	128±10	ns
dayDBP (mmHg)	84±10	81±9	ns	74±8	73±8	ns
sSBP (mmHg)	126±16	122±10	ns	127±6	123±12	ns
sDBP (mmHg)	73±11	71±8	ns	69±10	66±8	ns
cSBP (mmHg)	131±15	125±10	ns	136± 18	128±17	0.031
cDBP (mmHg)	88±7	82±6	0.035	80±11	74±11	ns
cPP (mmHg)	44±12	43±10	ns	56±17	54±18	ns
AIx (%)	30.3±8.8	28.0±11	ns	29.1±13	29.3±13	ns
c-r PWV (m/s)	8.6±1.6	8.2±1.7	ns	7.5±1.3	7.1±1.2	ns
c-f PWV (m/s)	9.4±2.1	9.5±2.2	ns	11.1±1.7	10.0±1.6	0.02
uACR (mg/g)	171 (57,326)	64 (32,181)	0.006	138 (85,383)	84 (42,225)	0.04

SBP: μέση συστολική αρτηριακή πίεση στο ιατρείο, DBP: μέση διαστολική αρτηριακή πίεση στο ιατρείο, PP: μέση πίεση παλμού στο ιατρείο, HR: μέσοι καρδιακοί παλμοί στο ιατρείο, onSBP: μέση 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση ABPM, onDBP: μέση 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση ABPM, daySBP: μέση ημερήσια συστολική αρτηριακή πίεση ABPM, dayDBP: μέση ημερήσια διαστολική αρτηριακή πίεση ABPM, sSBP: μέση νυχτερινή συστολική αρτηριακή πίεση ABPM, sDBP: μέση νυχτερινή διαστολική αρτηριακή πίεση ABPM, cSBP: μέση κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση, cDBP: μέση κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση, cPP: μέση κεντρική πίεση παλμού, AIx: augmentation index, c-r PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε καρωτιδο-κερκιδικό επίπεδο, c-f PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε καρωτιδο-μηνιαίο επίπεδο, uACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων, ns: μη σημαντικό

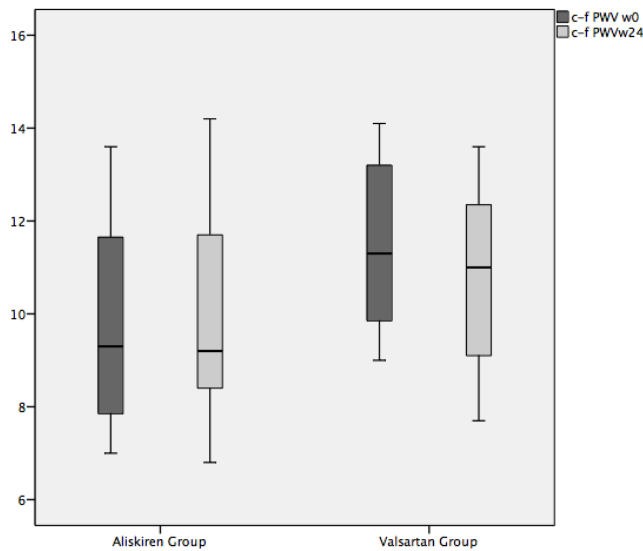
Πίνακας VII: Απόκριση μετά από 24 εβδομάδες θεραπευτικής παρέμβασης

	Aliskiren group	Valsartan group	p
SBP (mmHg)	-5.1 ± 11.3	-2.9 ± 14.1	ns
DBP (mmHg)	-1.1 ± 11.9	-3.7 ± 6.8	ns
PP (mmHg)	-5.1 ± 8.2	+0.8 ± 12.3	ns
HR (bpm)	-4 ± 13.5	-7.7 ± 11.3	ns
onSBP (mmHg)	-4.4 ± 8.9	-3.9 ± 11.9	ns
onDBP (mmHg)	-2.5 ± 5.8	-1.75 ± 5.2	ns
daySBP (mmHg)	-5.3 ± 8.5	-3.7 ± 11.4	ns
dayDBP(mmHg)	-3.5 ± 6.4	-1.8 ± 5.5	ns
sSBP (mmHg)	-3.8 ± 14.8	-4.2 ± 13.1	ns
sIDBP (mmHg)	-2.2 ± 9.2	-2.3 ± 5.6	ns
cSBP (mmHg)	-6.6 ± 12.5	-7.7 ± 11.4	ns
cDBP (mmHg)	-6.0 ± 9.5	-5.7 ± 10.6	ns
cPP (mmHg)	-1.7 ± 9.6	-1.8 ± 15.7	ns
Aix (%)	-2.33 ± 7.68	+0.02 ± 8.64	ns
c-r PWV (m/s)	-0.40 ± 1.48	-0.35 ± 0.95	ns
c-f PWV (m/s)	+0.05 ± 1.63	-1.07 ± 1.44	ns
uACR	-107 (25, 141)	-54 (41, 158)	ns

SBP: μέση συστολική αρτηριακή πίεση στο ιατρείο, DBP: μέση διαστολική αρτηριακή πίεση στο ιατρείο, PP: μέση πίεση παλμού στο ιατρείο, HR: μέσοι καρδιακοί παλμοί στο ιατρείο, onSBP: μέση 24ωρη συστολική αρτηριακή πίεση ABPM, onDBP: μέση 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση ABPM, daySBP: μέση ημερήσια συστολική αρτηριακή πίεση ABPM, dayDBP: μέση ημερήσια διαστολική αρτηριακή πίεση ABPM, sSBP: μέση νυχτερινή συστολική αρτηριακή πίεση ABPM, sIDBP: μέση νυχτερινή διαστολική αρτηριακή πίεση ABPM, cSBP: μέση κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση, cDBP: μέση κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση, cPP: μέση κεντρική πίεση παλμού, Aix: augmentation index, c-r PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε καρωτιδο-κερκιδικό επίπεδο, c-f PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο, uACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων, ns: μη σημαντικό

Οι κυματομορφές εκφραζόμενες με τον AIX παρουσίασαν μια στατιστικά μη σημαντική διαφορά και στις δύο ομάδες μετά από 24 εβδομάδες παρατήρησης [30.3 ± 8.8 vs 28.0 ± 11 στην έναρξη και το τέλος της περιόδου παρατήρησης αντίστοιχα για το σκέλος της αλίσκιρηνης ($p=ns$) και 29.1 ± 13 vs 29.3 ± 13 στην έναρξη και το τέλος της περιόδου παρατήρησης αντίστοιχα για το σκέλος της βαλσαρτάνης ($p=ns$)] (πίνακας VI). Το PWV σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ομάδα της αλίσκιρηνης, αλλά βρέθηκε μειωμένη στην ομάδα της βαλσαρτάνης [11.1 ± 1.7 vs 10.0 ± 1.6 m/s στην έναρξη και το τέλος της περιόδου παρατήρησης αντίστοιχα ($p=0.02$)] . (εικόνα 6).

Όταν συγκρίθηκε το αποτέλεσμα της χορήγησης των δυο σκευασμάτων στις παραμέτρους της αρτηριακής σκληρίας μετά από 24 εβδομάδες θεραπευτικής παρέμβασης δε βρέθηκε σημαντική διαφορά σε καμία από τις μετρούμενες παραμέτρους (πίνακας VII). Συγκεκριμένα η διαφορά της ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο μετά από 24 εβδομάδες θεραπευτικής παρέμβασης ήταν [$+0.05 \pm 1.63$ vs -1.07 ± 1.44 m/s για το σκέλος της αλίσκιρηνης και το σκέλος της βαλσαρτάνης αντίστοιχα ($p=ns$)]. Η διαφορά για το δείκτη ενίσχυσης AIX μετά από 24 εβδομάδες θεραπευτικής παρέμβασης ήταν [-2.33 ± 7.68 vs $+0.02 \pm 8.64$ m/s για το σκέλος της αλίσκιρηνης και το σκέλος της βαλσαρτάνης αντίστοιχα ($p=ns$)].



Εικ 6: Διαφορές ρων μετά από 24 εβδομάδες

c-f PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο, *w0*: έναρξη μελέτης παρακολούθησης, *w24*: τέλος μελέτης παρακολούθησης

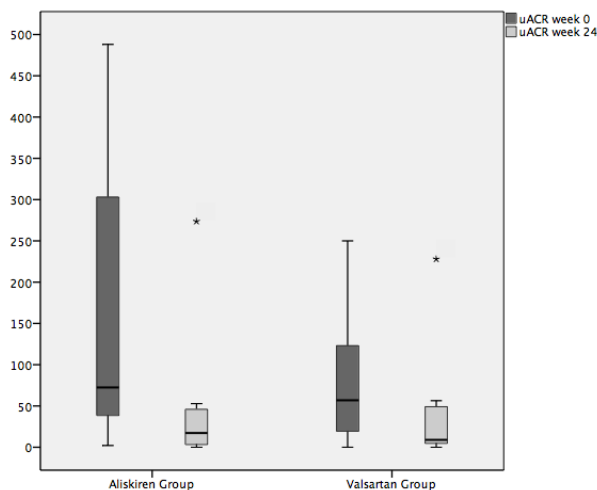
Επιπρόσθετα ο αριθμός των ασθενών με τιμή PWV σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο κάτω του 10m/s αυξήθηκε στο γκρουπ της αλισκιρένης κατά ένα ενώ στο γκρουπ της βαλσαρτάνης κατά 4 μετά από 6 μήνες θεραπευτικής παρέμβασης (πίνακας VIII).

Πίνακας VIII: Ταξινόμηση ασθενών σε 3 υποκατηγορίες ανάλογα με τις μετρήσεις της ταχύτητας σφυγμικού κύματος

	Aliskiren group		Valsartan group	
	baseline	24 weeks	Baseline	24 weeks
c-f PWV < 10m/s	10	11	3	7
c-f PWV :10-11.9m/s	2	1	6	3
c-f PWV >12m/s	3	3	5	4

c-f PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο

Μετά τις 24 εβδομάδες θεραπευτικής παρέμβασης η αλβουμινουρία όπως αυτή εκφράζεται από το λόγο της αλβουμίνης προς κρεατινίνης σε πρωινό δείγμα ούρων u-ACR μειώθηκε στατιστικά σημαντικά και στις δυο θεραπευτικές ομάδες (εικόνα 7). Συγκεκριμένα στην ομάδα της αλισκιρένης το u-ACR μειώθηκε κατά 56% (107mg/g) και κατά 38% στην ομάδα της βαλσαρτάνης (54mg/g). Επιπρόσθετα δε φάνηκε καμία διαφορά όταν συγκρίθηκαν οι μειώσεις της u-ACR μεταξύ των δυο ομάδων (πίνακας VII).



Εικ 6: Διαφορές λόγου αλβουμίνης προς κρεατινίνη μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας uACR: λόγος της αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων, week0: έναρξη μελέτης παρακολούθησης, week24: τέλος μελέτης παρακολούθησης

Αποτελεσματικότητα της αλισκιρένης σε παρ' ημέρα χορήγηση

Δεκαπέντε ασθενείς συμμετείχαν αρχικά στο πρωτόκολλο της μέρα παρ' ημέρα χορήγησης της αλισκιρένης μετά την είκοσι τεσσάρων εβδομάδων περίοδο παρακολούθησης. Συνολικά 13 ασθενείς ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο των 48 εβδομάδων και συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση των αποτελεσμάτων. Στους δυο ασθενείς δόθηκε οδηγία να αυξήσουν τα αντιυπερτασικά φάρμακα που λάμβαναν πέρα από αυτά που επέτρεπε το πρωτόκολλο λόγω μη-ελεγχόμενης υπέρτασης κατά την περίοδο της παρ' ημέρα χορήγησης της αλισκιρένης.

Επιπλέον αντιυπερτασικά φάρμακα σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης λάμβαναν 7 ασθενείς για τη σωστή διαχείριση της αρτηριακής τους πίεσης, πριν την αλλαγή τους σε πρόγραμμα παρ' ημέρα χορήγησης. Διλτιαζέμη χορηγήθηκε σε 6 ασθενείς, διουρητικό σε δύο και νεμπιβολόλη σε έναν.

Ο πίνακας α παρουσιάζει τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Πίνακας α Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την έναρξη παρακολούθησης

Ασθενείς	13
Άρρεν	9 (69%)
Κάπνισμα	3 (23%)
Ηλικία (έτη)	47 (42-65)
Βάρος (kg)	83 (74.5-99)
Σακχαρώδη Διαβήτης	2 (15%)
BMI (kg/m²)	28.7 (26.7-33)

BMI: δείκτη μάζας σώματος

Η χορήγηση της αλισκιρένης σε καθημερινή βάση σε υπερτασικούς ασθενείς με αλβουμιουρία λιγότερη από 500mg ανά ημέρα οδήγησε σε μείωση της διάμεσης τιμής του UACR 80%, 103mg/g ($p=0.001$). Στο πρόγραμμα της παρ' ημέρα χορήγησης, η αλισκιρένη φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική. Η μείωση της αλβουμιουρίας φαίνεται να παραμένει σταθερή με μείωση κατά 102mg/g, $p=0.003$, όταν συγκρίθηκε με την έναρξη της περιόδου παρατήρησης (πίνακας β).

Πίνακας β. Βιοχημικά χαρακτηριστικά

	Baseline	Week 24	Week 48
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	1.1 (1.05-1.4)	1.05 (1-1.35)	1.125 (0.95-1.35)
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	91.9 (72.2-112.7)	87.5 (69.2-120.3)	85.2 (69.5-108.9)
K (meq/L)	4.6 (4.3-4.75)	4.65 (4.0-4.895)	4.625(4.225-4.8)
u-ACR (mg/g)	128 (53.5-326)	25 (4.5-40) *	26 (11-76) *

eGFR: ρυθμός πειραματικής διήθησης (εξίσωση Cockcroft-Gault), uACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων, K: κάλιο ορού, * = $p<0.05$ compared to baseline

Η μέση ΣΑΠ στο ιατρείο παρουσιάζει στατιστικά σημαντική μείωση στο τέλος της περιόδου των 24 εβδομάδων (134/79 mmHg vs 143/82 mmHg, $p=0.023$), μείωση που συνεχίστηκε να παρατηρείται μετά το τέλος των 48 εβδομάδων (132/81, $p=0.025$) όταν η αλισκιρένη ήταν σε πρόγραμμα παρ' ημέρα χορήγησης (πίνακας γ) Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων ΣΑΠ και ΔΑΠ στην εβδομάδα 24 και 48 (πίνακας γ).

Πίνακας γ. Μετρήσεις ΑΠ και ABPM (mmHg)

(mmHg)	Baseline	Week 24	Week 48
Office SBP	143 (129-148)	134 (127.5-138)*	132 (125-140)*
Office DBP	82 (74-88.5)	79 (73.5-87.5)	81 (74-83.75)
Office PP	60 (49.5-72)	51 (49-58)	52.5 (44.25-59.5)
ABPM SBP	132 (125.5-138.5)	128 (120-130)*	128 (120-134.5)
ABPM DBP	82 (76-85.5)	82 (68.5-84.5)*	78 (71-82.5)*

*SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση, PP: πίεση παλμού, ABPM: περιπατητική παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης, * = $p < 0.05$ σε σύγκριση με την τιμή στην αρχή της παρακολούθησης*

Η ανάλυση των δεδομένων της ABPM φαίνεται στους πίνακες γ και δ . Τόσο η μέση ΣΑΠ και ΔΑΠ μειώθηκαν σημαντικά συγκρινόμενες με την περίοδο έναρξης (128/82 mmHg vs 132/82 mmHg, $p < 0.05$) (πίνακας γ). Η μείωση της μέσης 48ωρης ABPM στο τέλος των 48 εβδομάδων, όταν συγκρίθηκε με την έναρξη της μελέτης ήταν εμφανής (128/78 mmHg) αλλά όχι στατιστικά σημαντική ($p > 0.05$) (πίνακας δ)

Όταν η 48ωρη ABPM χωρίστηκε σε δύο 24ωρες περιόδους, την πρώτη οπότε και η αλίσκιρένη λαμβανόταν και τη δεύτερη όταν ο ασθενής δε λάμβανε το σκεύασμα φάνηκε ότι η μέση 24ωρη ΣΑΠ, η μέση ημερήσια ΣΑΠ και η ΔΑΠ ήταν σημαντικά μικρότερες το πρώτο 24ωρο (περίοδο όπου η αλίσκιρένη λαμβανόταν) ($p < 0.011$, $p < 0.016$, $p < 0.009$) αντίστοιχα (πίνακας δ).

Πίνακας δ Ανάλυση της 48ωρης ABPM που τέθηκε την εβδομάδα 48 (το πρώτο 24ωρο ήταν αυτό κατά το οποίο ο ασθενής λάμβανε την αλισκιρένη)

(mmHg)	1 st 24h ABPM	2 nd 24h ABPM	p
Mean 24h SBP	127 (121.5-130)	128 (124-137.5)	0.011
Mean 24h DBP	78 (71-82.5)	78 (72-86.5)	ns
Mean Daytime SBP	129 (124.25-134.25)	133.25 (126.5-140.75)	0.016
Mean Daytime DBP	80 (75.5-84.75)	83.75 (77.5-92)	0.009
Mean Nighttime SBP	120.25 (114.5-128.75)	121.5 (117.25-132.5)	ns
Mean Nighttime DBP	73.5 (65.5-77.5)	70.5 (66.25-78.25)	ns

SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση, ABPM: περιπατητική παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης,

Κεντρικές ΑΠ αποτελέσματα του Alx και της PWV φαίνονται στον πίνακα ε. Δεν παρουσιάζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις παραπάνω μετρήσεις κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατήρησης.

Πίνακας ε Αιμοδυναμικές μετρήσεις κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης

	Baseline	Week 24	Week 48
Central SBP (mmHg)	133.5 (115.5-147)	127 (114-131.5)	129 (121-138.5)
Central DBP (mmHg)	83 (76-90)	80 (74-85)	84.25 (75.5-91.25)
Central PP (mmHg)	45 (34.5-64.5)	41 (35.5-47)	44.5 (37.25-54)
Alx	34.5 (18.5-37.5)	32 (15.5-38)	35.5 (25.5-41.75)
Alx 75%	28.7 (14.2-31.9)	27.3 (11.8-32.3)	30.9 (20.9-35.9)
PWV c-r (m/s)	8.5 (7.05-8.9)	8.15 (6.55-8.75)	8.08 (7.43-8.75)
PWV c-f (m/s)	9.1 (8-9.8)	9.1 (7.45-9.6)	9.53 (8.03-9.95)

SBP: συστολική αρτηριακή πίεση, DBP: διαστολική αρτηριακή πίεση, PP: πίεση παλμού, Alx: δείκτης ενίσχυσης, PWV: ταχύτητα σφυγμικού κύματος, c-r: καρωτιδο-κερκιδικό επίπεδο, c-f: καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο

Η PRA, η PRC και τα επίπεδα της αλδοστερόνης ορού μετρήθηκε στους ασθενείς που μπήκαν σε πρωτόκολλο παρ' ημέρα χορήγησης αλισκιρένης και παρουσιάζονται στον πίνακα στ. Μια αναμενόμενη μείωση της PRA, και αύξηση της PRC είναι εμφανής από τα αποτελέσματα αλλά πιθανά λόγω του μικρού αριθμού δεν είναι στατιστικά σημαντική. Εννέα από τους 13 ασθενείς είχαν επίσης μετρήσεις αλδοστερόνης σε όλα τα χρονικά σημεία. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι 3 από αυτούς (33.3%) παρουσιάζουν αύξηση των επιπέδων της αλδοστερόνης, ένα φαινόμενο που ονομάζεται breakthrough αλδοστερόνης (πίνακας ζ). Συγκεκριμένα τρεις τελευταίοι ασθενείς του πίνακα ζ αύξησαν τα επίπεδα της αλδοστερόνης κατά 30%, 125%, και 34% αντίστοιχα.

Πίνακας στ. Μετρήσεις PRA-Ρενίνης-Αλδοστερόνης

	Baseline	Week 24	Week 48
PRA όρθια θέση (pg/ml)	0.8 (0.23-1.66)	0.03 (0.01-0.19)	0.12 (0.05-0.21)
PRA ύπτια θέση (pg/ml)	0.17 (0.09-0.41)	0.10 (0.01-2.48)	0.1 (0.03-0.19)
PRC όρθια θέση (pg/ml)	9.71 (5.04-12.89)	37.43 (12.44-45.10)	50.78 (41.72-95.31)
PRC ύπτια θέση (pg/ml)	6.13 (4.33-9.47)	31.79 (10.89-58.33)	34.90 (28.35-58.37)
Aldosterone όρθια θέση (pg/ml)	200.24 (118.73-279.24)	130.53 (102.48-238.98)	184.74 (90.24-416.41)

PRA: δραστηκότητα ρενίνης πλάσματος, PRC: συγκέντρωση ρενίνης πλάσματος

Πίνακας ζ. Breakthrough αλδοστερόνης

Patient code	Sex	Age	Baseline office BP (mmHg)	Baseline aldosterone (pg/ml)	w24 aldosterone (pg/ml)	w48 aldosterone (pg/ml)
BN	M	49	143/111	198.64	151.26	205.71
TS	M	67	163/89	64.04	79.52	82.78
RK	M	46	126/81	242.14	124.06	184.74
DL	M	64	125/66	312.01	126.75	163.76
NA	M	71	144/63	120.98	80.89	112.60
LX	F	46	143/83	116.47	130.53	57.03
KG	M	47	148/88	246.46	249.33	318.65
SX	F	73	135/70	200.24	228.62	450.00
AS	M	62	128/83	335.24	263.40	449.00

BP: αρτηριακή πίεση, w24: εβδομάδα 24, w48: εβδομάδα 48, M: άρρεν, F: θήλυ

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δε παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση των σκευασμάτων στη συγκεκριμένη κοόρτη ασθενών. Η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη δε επηρεάστηκαν κατά την περίοδο παρατήρησης (πίνακας β) .

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει ενδιαφέρον στη βιβλιογραφία για τη σχέση που έχει η χορήγηση της αλισκιρένης συγκριτικά με άλλα σκευάσματα που αναστέλλουν τον άξονα RAS με την αρτηριακή σκληρία και έχει δημοσιευθεί ένας αριθμός μελετών αλλά με μικρό αριθμό ασθενών. Για να διευκρινιστεί λοιπόν η σχέση αυτή έγινε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση των δημοσιευμένων μελετών.

Μέθοδοι

Στρατηγική αναζήτηση

Στοιχεία ελήφθησαν από τις διαθέσιμες στο διαδίκτυο βάσεις δεδομένων PubMed (MEDLINE) και την Cochrane Library (CENTRAL) μέχρι τις 01 Μαρτίου 2017. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι όροι: aliskiren + arterial stiffness ή pulse wave velocity (αλισκιρένη, αρτηριακή σκληρία, ταχύτητα σφυγμικού κύματος). Οι μελέτες περιορίστηκαν σε κλινικές μελέτες που έγιναν σε ανθρώπους και δημοσιεύτηκαν στην αγγλική γλώσσα.

Κριτήρια εισόδου αποκλεισμού

Συμπεριελήφθησαν μελέτες που πληρούσαν τα εξής κριτήρια:

- i) τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε ενήλικες υπερτασικούς ασθενείς,
- ii) σύγκριση αλισκιρένης με άλλα φάρμακα που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ ή ARB)
- iii) αναφερόμενα στοιχεία για ΑΠ, PWV, AIx
- iv) διάρκεια μελέτης πάνω από 4 εβδομάδες

Μελέτες που αποκλείστηκαν ήταν μελέτες με ελλιπή στοιχεία, μελέτες που δεν συνέκριναν την αλισκιρένη με άλλο φάρμακο, δημοσιεύσεις που αφορούσαν τον ίδιο πληθυσμό ασθενών και μελέτες που δεν ήταν δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα.

Εξαγωγή Δεδομένων και Αξιολόγηση Ποιότητας Δεδομένων

Τα ακόλουθα δεδομένα ελήφθησαν από κάθε άρθρο: πρώτος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης, σχεδιασμός μελέτης, πληθυσμός μελέτης, παρέμβαση της μελέτης, δόση και διάρκεια της θεραπείας, τύπος της συσκευής που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων και πρωτογενή και δευτερογενή δεδομένα καταληκτικών σημείων.

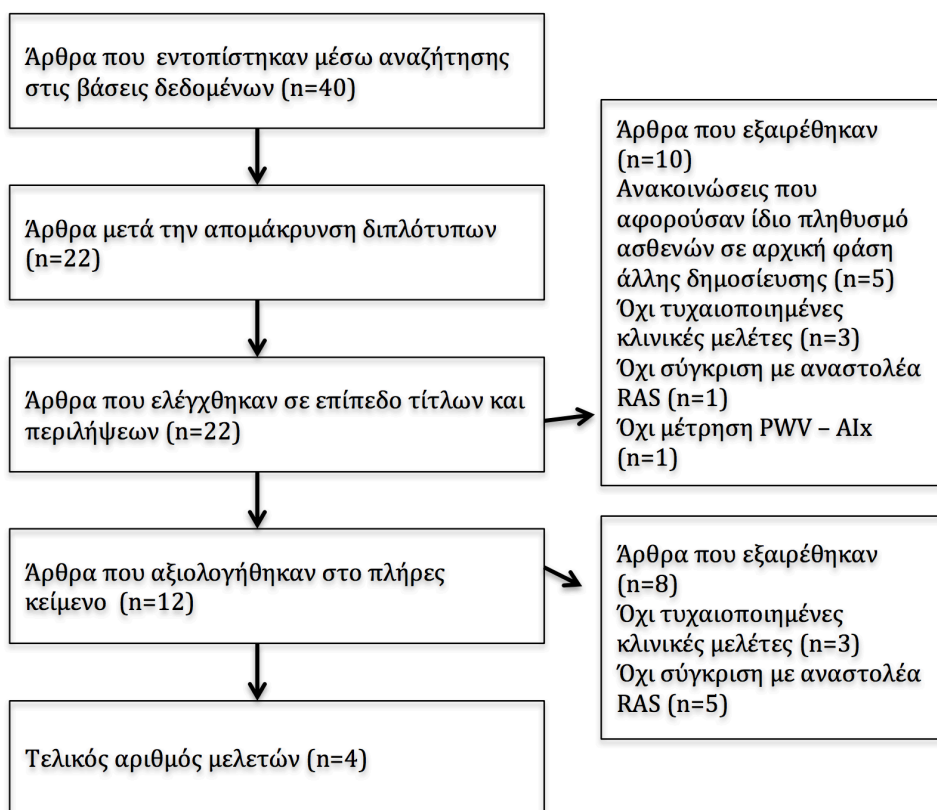
Δεδομένα κατά την έναρξη και μετά την παρέμβαση με τυπική απόκλιση ή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (ανάλογα με το τι ήταν διαθέσιμο).

Σύνθεση και Ανάλυση Δεδομένων

Υπολογίστηκε η συνοπτική τυποποιημένη διαφορά μέσου (standardized mean difference - SMD) από όλες τις μελέτες χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random-effects model) χρησιμοποιώντας μια αντίστροφη προσέγγιση διακύμανσης. Η ετερογένεια ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το μοντέλο I^2 που κυμαίνεται μεταξύ 0-100% και περιγράφει το ποσοστό της μεταβλητότητας στις εκτιμήσεις αποτελέσματος (π.χ. τυποποιημένο σημαίνει διαφορές στην περίπτωση μας) που οφείλεται στην ετερογένεια παρά στην τύχη. Οι τιμές >50% αντιπροσωπεύουν σημαντική ετερογένεια.

Αποτελέσματα

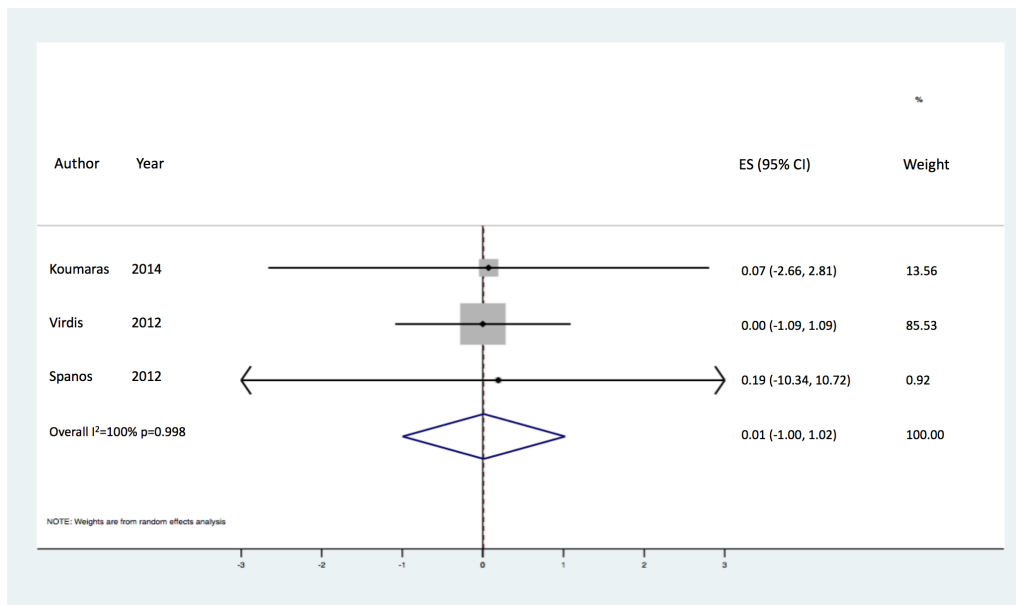
Συνολικά 40 άρθρα εντοπίστηκαν μέσω της αναζήτησης των βάσεων δεδομένων. Δώδεκα σχετικά άρθρα αξιολογήθηκαν σε βάθος αφού ανακτήθηκαν τα πλήρη κείμενα. Αυτά τα άρθρα περιλάμβαναν 4 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 160 συμμετέχοντες, οι οποίες πληρούσαν όλα τα προκαθορισμένα κριτήρια (189-192). Ο παρακάτω αλγόριθμος δείχνει τα αποτελέσματα της αναζήτησης των άρθρων και ο πίνακας δείχνει τα χαρακτηριστικά των μελετών που περιλήφθηκαν.



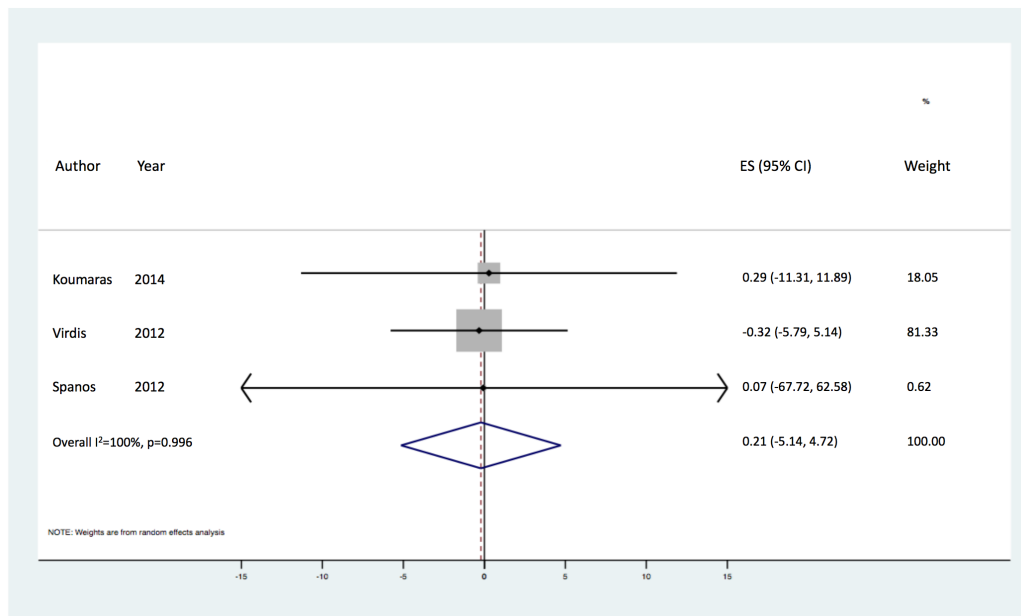
Συγγραφείς	Έτος	Πληθυσμός μελέτης	Φάρμακο μελέτης	Δόση	Μέγεθος δείγματος (Ανδρες)	Ηλικία	Διάρκεια μελέτης (Εβδομάδες)	Έκβαση
Koumaras et al (190)	2014	Υπερτασικοί	Aliskiren vs quinapril	150mg vs 20mg	38 (63%)	48	10	Cf-PWV Aix
Guo et al (189)	2013	Υπερτασικοί	Aliskiren vs ramipril	150mg vs 5 mg	37 (62%)	47	8	Ba-PWV Aix
Virdis et al (192)	2012	Υπερτασικοί	Aliskiren vs ramipril	150/300mg vs 5/10mg	50 (70%)	45	12	Cf-PWV Aix
Spanos et al (191)	2012	Υπερτασικοί	Aliskiren vs valsartan	300mg vs 360mg	34 (70%)	56	24	Cf-PWV Aix

Η υπολογιζόμενη SMD δεν κατέδειξε σημαντικές διαφορές με συνοπτική εκτίμηση, συμπεριλαμβανομένης της μηδενικής. Ειδικότερα, για το μέγεθος PWV η συνοπτική εκτίμηση (εικ i) που προέρχεται από το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων ήταν 0.01 (95% CI: -1.00- 1.02) χωρίς να παρατηρηθεί ετερογένεια ($I^2 = 0\%$). Για τον AIX το συνοπτικό αποτέλεσμα (εικ ii) ήταν -0.21 (95% CI: -5.14-4.72) χωρίς να παρατηρηθεί ετερογένεια ($I^2 = 0\%$).

Από τη συστηματική ανασκόπηση προέκυψε μια επιπλέον μελέτη, η οποία δε χρησιμοποιήθηκε στην μετα-ανάλυση καθώς δε παρείχε επαρκή στοιχεία για τον υπολογισμό της διασποράς. Η συγκεκριμένη μελέτη των Guo και συνεργατών έδειξε πως η αλισκιρένη βελτιώνει την αρτηριακή σκληρία όπως η ραμιπρίλη σε υπερτασικούς ασθενείς σταδίου I και II και ανεξάρτητα από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, η αλισκιρένη είχε ευεργετική επίδραση στην αγγειακή προστασία.



εικ i: Συνοπτική εκτίμηση από το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για PWV σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο.



εικ ii: Συνοπτική εκτίμηση από το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για A1x

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αναστολή του RAS προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα στην αντιμετώπιση των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση και μικρό- ή μακρο-αλβουμινουρία (104). Ωστόσο, η καρδιονεφρική προστασία που προκαλείται με τη χορήγηση αναστολέων του RAS μπορεί να οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρει, στις θετικές επιδράσεις αυτής της κατηγορίας φαρμάκων στην αρτηριακή σκληρία και τη λευκωματουρία.

Στη μελέτη μας, τα αντιυπερτασικά σκευάσματα αλισκιρένη και βαλσαρτάνη έδειξαν παρόμοια αντιυπερτασική δράση σε μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο και μετρήσεις ABPM. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι στη συγκεκριμένη κοόρτη ασθενών η ΑΠ κατά την τυχαιοποίηση ήταν καλά ελεγχόμενη. Σε αυτό πιθανά να οφείλεται και η μικρή πτώση που παρουσιάστηκε στα επίπεδα της ΑΠ στα δύο γκρουπ των ασθενών. Και τα δύο φάρμακα μείωσαν τα επίπεδα της ΑΠ και στις δύο ομάδες ασθενών και επιπλέον δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ τους στη μείωση της ΑΠ.

Τα αποτελέσματα μας επιβεβαιώνουν δύο μελέτες που έδειξαν ανάλογες μειώσεις στην ΑΠ μελετώντας τη χορήγηση μονοθεραπείας αλισκιρένης σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη σε ασθενείς με υπέρταση (72, 193).

Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία είναι ένας ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για πρόωρη θνητότητα και παρέχει πληροφορίες πέρα και πάνω από τους παραδοσιακούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης, η ηλικία, το φύλο, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και τα επίπεδα της χοληστερόλης. (194, 195). Η PWV σε καρωτίδο-μηριαίο επίπεδο θεωρείται χρυσό πρότυπο, “gold-standard” για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας (147). Υπάρχουν πολλά δεδομένα που δείχνουν ότι η τιμή της PWV μπορεί να θεωρηθεί ως ενδιάμεσο τελικό σημείο για καρδιαγγειακά συμβάντα, θανατηφόρα ή μη, (136, 147, 196), ενώ σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή διαταραγμένη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας (197). Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης προτείνουν όχι μόνο τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, αλλά θέτουν την τιμή

των 10 m/s για την PWV σε καρωτίδο-μηριαίο επίπεδο ως όριο για την εκτίμηση της υποκλινικής βλάβης των οργάνων στόχος (5).

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η PWV σε καρωτίδο-μηριαίο επίπεδο μετά από περίοδο της παρακολούθησης των 24 εβδομάδων μειώθηκε σημαντικά σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα μόνο στην ομάδα της βαλσαρτάνης, ενώ η αλισκιρένη δεν έχει καμία επίδραση στην PWV, σε ασθενείς των οποίων το επίπεδο της ΑΠ παραμένει σταθερό. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μέση τιμή της PWV σε καρωτίδο-μηριαίο επίπεδο ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της αλισκιρένης.

Αλλαγές στους δείκτες αρτηριακής σκληρίας με τη χρήση της αλισκιρένης, έχουν συζητηθεί σε πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες (181, 189, 191, 192, 198-202). Μία από τις δημοσιεύσεις που προέκυψε από την παρούσα μελέτη ήταν η πρώτη στη βιβλιογραφία που ερεύνησε τη δράση της αλισκιρένης στην αρτηριακή σκληρία σε υπερτασικούς ασθενείς με λευκωματουρία (191).

Η πρώτη δημοσιευμένη πιλοτική μελέτη που εξετάζει τις αλλαγές της αρτηριακής σκληρίας με τη χορήγηση της αλισκιρένης ήταν σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (181). Στη μελέτη αυτή, χρησιμοποιώντας αλισκιρένη 30 ημέρες σε θεραπευτική δόση η PWV μειώθηκε κατά 12,8% ενώ οι ασθενείς βρισκόταν σε κατάσταση υπεργλυκαιμίας. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν διαφορετικά από αυτά που βρήκαμε στη μελέτη μας, όπου η αλισκιρένη δεν έδειξε καμία μεταβολή στην αρτηριακή σκληρία μετά από έξι μήνες θεραπείας. Στην παραπάνω μελέτη, οι ασθενείς που συμμετείχαν ήταν μη-υπερτασικοί, χωρίς μικρολευκωματουρία ενώ παρουσίασαν σημαντική μείωση της ΑΠ με τη χορήγηση αλισκιρένης μέσα σε ένα μήνα.

Δύο μελέτες επιβεβαίωσαν το γεγονός ότι η αλισκιρένη βελτιώνει τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας σε υπερτασικούς ασθενείς που βρισκόταν ήδη σε θεραπεία με αντιυπερτασικά (198) ή και σε ασθενείς χωρίς θεραπεία (200). Όταν η αλισκιρένη συγκρίθηκε με αΜΕΑ όπως η ραμιπρίλη (189, 192, 202), ή η κιναπρίλη (190) σε υπερτασικούς ασθενείς παρουσίασε συγκρίσιμα θετικά αποτελέσματα. Σε όλες τις παραπάνω μελέτες υπήρξε ταυτόχρονα σημαντική μείωση της ΑΠ πίεσης των ασθενών.

Στη μελέτη μας, θα μπορούσε κανείς να υποστηρίξει ότι ο αριθμός των ασθενών με PWV σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο μικρότερο από 10 m/s αυξήθηκε στην ομάδα της αλισκιρένης κατά ένα σε σχέση με τέσσερις στην ομάδα βαλσαρτάνης μετά την περίοδο θεραπείας έξι μηνών, πράγμα που θα μπορούσε να αξιολογηθεί ότι η βαλσαρτάνη μπορεί να έχει καλύτερη αποτελεσματικότητα στη μείωση της PWV.

Οι αλλαγές στη PWV πιστεύεται ότι προκαλούνται από μακροπρόθεσμες δομικές αλλοιώσεις που εξαρτώνται από το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης. Η εξέλιξη αυτή μπορεί να επιβραδυνθεί αλλά δεν αντιστρέφεται με τη φαρμακοθεραπεία. (203). Η ομάδα των ασθενών μας είχαν ΑΠ καλά ελεγχόμενη από την έναρξη της παρακολούθησης, ενώ υποβλήθηκαν σε θεραπεία για ένα σύντομο χρονικό διάστημα (24 εβδομάδες). Ακόμη και έτσι η PWV μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα βαλσαρτάνης.

Στη μελέτη μας, σημαντική μείωση στην κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση βρέθηκε στην ομάδα της βαλσαρτάνης, ενώ ο A1x εμφάνισε μια μη σημαντική μείωση και στα δύο σκέλη. Η κεντρική αορτική πίεση και οι μετρήσεις του A1x δεν απηχούν κατ' ανάγκη τις ίδιες ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος, όπως η PWV, που αντιστοιχεί σε αλλαγές στην αντανάκλαση του κύματος πίεσης από απομακρυσμένες περιοχές του αγγειακού δέντρου. Οι ανακλαστικές ιδιότητες των αγγείων διαμορφώνονται ανεξάρτητα της αρτηριακής σκληρίας (203, 204). Σε μια μελέτη, χαμηλότερη κεντρική αορτική πίεση ανεξάρτητα της μείωσης του επιπέδου της αρτηριακής πίεσης οδήγησε σε λιγότερα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα (170)

Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη που σύγκρινε την αλισκιρένη με τη ραμιπρίλη, τα δύο φάρμακα μείωσαν σημαντικά την PWV και η αλισκιρένη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση A1x συγκριτικά με τη ραμιπρίλη (192). Τα αποτελέσματα αφορούσαν υπερτασικούς ασθενείς, στους οποίους η ΑΠ μειώθηκε στατιστικά σημαντικά κατά τη διάρκεια παρακολούθησης. Από την άλλη πλευρά, η βαλσαρτάνη μειώνει την PWV όταν χορηγηθεί σε υπερτασικούς ασθενείς με λευκωματουρία. Υπάρχουν αναφορές ότι η βαλσαρτάνη μειώνει την Ba-PWV σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση συγκρινόμενη με αποκλειστή των

διαύλων ασβεστίου, παρά την παρόμοια βραχιόνια ΑΠ κατά την έναρξη της παρακολούθησης (205). Στη μελέτη αυτή η Ba-PWV δε μειώθηκε στους ασθενείς που λάμβαναν αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου. Επιπλέον η PWV σε καρωτίδο-μηριαίο επίπεδο, ως μέτρο της αρτηριακής σκληρίας, δεν αξιολογήθηκε. Σε μια άλλη μελέτη θεραπεία με βαλσαρτάνη και υδροχλωροθειαζίδη η PWV σε καρωτίδο-μηριαίο επίπεδο μειώθηκε κατά 0,9 m/s περισσότερο συγκρινόμενη με την αμλοδιπίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, συστολική υπέρταση και λευκωματουρία, παρά την επίτευξη παρόμοιας μείωσης βραχιόνιας και κεντρικής αρτηρικής πίεσης παλμού στις δύο ομάδες ασθενών στο τέλος της μελέτης (206).

Στη μελέτη μας, το uACR μειώθηκε σημαντικά και στις δύο θεραπευτικές ομάδες. Ο αποκλεισμός του RAS έχει αποδειχθεί ότι παρέχει σημαντική νεφρική προστασία όσον αφορά τη μείωση της λευκωματουρίας και την επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου, όταν χορηγείται σε ασθενείς με λευκωματουρία.

Η μείωση της λευκωματουρίας που επιτυγχάνεται με αποκλεισμό του RAS μπορεί να είναι ένα κρίσιμο βήμα προς την επίτευξη νεφροπροστασίας. Το μέγεθος της μείωσης της λευκωματουρίας κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας με έναν αποκλειστή RAS σε ασθενείς με διαβητική και μη-διαβητική νόσο σχετίζεται γραμμικά με τον ρυθμό της απώλειας του ρυθμού σπειραματικής διήθησης κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης (207-209).

Η βαλσαρτάνη είναι ένας αποδεκτός αντιυπερτασικός παράγοντας που χρησιμοποιείται με επιτυχία για περισσότερα από 15 χρόνια, (210, 211) ενώ οι ARBs έχουν δείξει ότι μειώνουν τη λευκωματουρία κατά περίπου 35% (127).

Η αλισκιρένη, από την άλλη πλευρά, από την πρώτη δημοσίευση που περιγράφηκε η αντιυπερτασική της δράση (69), εμφανίστηκε ως πολλά υποσχόμενο σκεύασμα για αντιμετώπιση της υπέρτασης και ως ένας εναλλακτικός αντιυπερτασικός παράγοντας επειδή αποκλείει τη δράση της ρενίνης στην αρχή του RAS, παρέχοντας μεγάλες δυνατότητες για πληρέστερη αναστολή RAS. Οι δύο κατηγορίες φαρμάκων έχουν αντίθετες επιδράσεις στις συγκεντρώσεις της αγγειοτενσίνης II και κατάληψη του υποδοχέα I της αγγειοτενσίνης II.

Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αλισκιρένη έχει επίσης νεφροπροστατευτικές επιδράσεις σε διαβητικά, καθώς και μη-διαβητικά πειραματικά μοντέλα της νόσου των νεφρών (212, 213). Η υπόθεση έχει δοκιμαστεί στο παρελθόν από τον Parving και συνεργάτες (82) οι οποίοι έδειξαν ότι η συνδυασμένη θεραπεία με αλισκιρένη και λοσαρτάνη ήταν ανώτερη από μονοθεραπεία με λοσαρτάνη ή το εικονικό φάρμακο, όπως φαίνεται από τη μείωση κατά 20% στη λευκωματουρία συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο, και μείωση κατά 50% ή περισσότερο σε 24,7% των ασθενών. Προτάθηκε ότι η νεφροπροστατευτική δράση της αλισκιρένης ήταν ανεξάρτητη του επιπέδου της ΑΠ. Μια άλλη μικρότερη μελέτη (214) χρησιμοποιώντας ιρμπεσαρτάνη αντί λοσαρτάνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και λευκωματουρία πάνω από 100 mg/ημέρα επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της προηγούμενης στο ότι η συνδυασμένη θεραπεία με ιρμπεσαρτάνη και αλισκιρένη μείωσε τη λευκωματουρία κατά 71%, έναντι 48% και 58% με αλισκιρένη και ιρμπεσαρτάνη ως μονοθεραπεία, αντίστοιχα.

Πριν λίγα χρόνια, η μελέτη ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints) διακόπηκε μετά από απόφαση του συμβουλίου παρακολούθησης ασφάλειας επειδή “η ομάδα θεραπείας παρουσίασε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, νεφρικών επιπλοκών, υπερκαλιαιμίας και υπόταση σε περίοδο παρακολούθησης 18 έως 24 μηνών” (215). Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς ήταν απίθανο να ωφεληθούν από τη λήψη της αλισκιρένης όταν προστεθεί στην υπάρχουσα αντιυπερτασική αγωγή, και η αλισκιρένη σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ή GFR <60 ml/min/1.72m² δε συνιστάται (81).

Ως αποτέλεσμα, το 2013 οι Κατευθυντήριες οδηγίες για τη Διαχείριση της Υπέρτασης της Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης / Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESH / ESC) δε συνιστούν τη χρήση της αλισκιρένης σε συνδυασμό με αναστολείς του συστήματος RAS (5). Μετά από περαιτέρω ανάλυση φάνηκε ότι η αλισκιρένη δεν έδειξε ευεργετική επίδραση σε σκληρά νεφρικά η καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία, αλλά καθυστερεί την εξέλιξη της νορμοαλβουμινουρίας σε μικροαλβουμινουρία και μακροαλβουμινουρία (216-218).

Ο δευτερεύων σκοπός της μελέτης ήταν ο έλεγχος της αλισκιρένης σε πρόγραμμα χορήγησης ανά 48 ώρες. Τα αποτελέσματα δείξαν ότι η αλισκιρένη σε παρ' ημέρα χορήγηση οδηγεί σε λιγότερο επαρκή έλεγχο της ΑΠ. Ωστόσο, στη μείωση της λευκωματουρίας, η αλισκιρένη ήταν εξίσου αποτελεσματική με τους δύο τρόπους θεραπείας: καθημερινή ή παρ' ημέρα χορήγηση.

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία υποστηρίζει την ιδέα ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής της αλισκιρένης στο πλάσμα υπερβαίνει της 24 ώρες σε υγιή άτομα (64, 219) και μπορεί να είναι μέχρι και 40 ώρες μετά από πολλαπλές δόσεις (220). Δεδομένα παρουσιάζουν την αλισκιρένη να προκαλεί μια σημαντική μείωση στην ΑΠ, η οποία διατηρείται για αρκετές ημέρες μετά την διακοπή της (65, 221) ενώ το φάρμακο παρέχει μια σταθερή μείωση της ΑΠ πέρα από τις 24 ώρες (222). Ωστόσο, τα δεδομένα μας διαφοροποιούνται από την υπάρχουσα βιβλιογραφία, καθώς δείξαμε ότι στην καθ' ημέρα κλινική πράξη η αλισκιρένη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη μείωση της ΑΠ σε παρ' ημέρα χορήγηση, γεγονός που θα μπορούσε δυνητικά να οδηγήσει σε ένα χαμηλότερο κόστος της θεραπείας. Αυτό το συμπέρασμα ενισχύεται από το γεγονός ότι δύο ασθενείς διέκοψαν τη παρακολούθηση της μελέτης λόγω μη ελεγχόμενης υπέρτασης κατά τη διάρκεια της περιόδου χορήγησης της αλισκιρένης κάθε 48 ώρες.

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που χορήγησε την αλισκιρένη κάθε 48 ώρες (223). Από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σε ασθενείς με υπέρταση, υπάρχουν μόνο λίγες μελέτες, κυρίως με τη χρήση διουρητικών, σε πρωτόκολλο με παρ' ημέρα χορήγηση του φαρμάκου (224-226). Οι μελέτες αυτές είχαν στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και την πιθανή μείωση των παρενεργειών των σκευασμάτων, με διάφορα αποτελέσματα. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν αλλά δημοσιευμένα στοιχεία για την αλισκιρένη. Με βάση τα αποτελέσματά μας, η παρ' ημέρα χορήγηση της αλισκιρένης δεν οδήγησε σε μια σταθερή μείωση των επιπέδων της ΑΠ.

Παρά το γεγονός ότι αλισκιρένη απέτυχε να διατηρήσει την αντιυπερτασική της δράση σε αυτό το πρωτόκολλο των 48 εβδομάδων, φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική όσον αφορά την πρωτεϊνουρία τόσο σε παρ' ημέρα όσο και σε καθημερινή χορήγηση. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η αλισκιρένη θα

μπορούσε να παρέχει μια πιο ολοκληρωμένη και συνεπώς πιο αποτελεσματική αναστολή του RAS. Πιθανά λόγω της νεφρικής αγγειοδιαστολής που παρατηρείται με τη χορήγηση της αλισκιρένης, δράση που παρατηρήθηκε στο παρελθόν με αναστολείς MEA και ARBs (62). Σαφείς ενδείξεις αυτού του αποκλεισμού φάνηκαν 48 ώρες μετά από μία μόνο δόση, και το αποτέλεσμα αυτό ήταν δοσοεξαρτώμενο (64). Το αποτέλεσμα αυτό ήταν σύμφωνο με μελέτες σε ζωικά μοντέλα, οι οποίες έχουν δείξει ότι σε αρουραίους, η αλισκιρένη συσσωρεύτηκε στα σπειράματα των νεφρών (212). Η προσθήκη της αλισκιρένης σε ασθενείς που λάμβαναν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση του ARB και τη συνήθη δόση της αμλοδιπίνης είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση της λευκωματουρίας και το οξειδωτικό στρες σε διαβητικούς, υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (227).

Η μείωση της ΑΠ και της λευκωματουρίας είναι ανεξάρτητοι στόχοι της θεραπείας για την προστασία των νεφρών, αλλά αν αυτό απαιτεί μια διαφορετική δόση φαρμάκου είναι άγνωστο. Στη μελέτη των Laverman και συνεργατών (228), διαπιστώθηκε ότι η απουσία απάντησης της ΑΠ σε χορήγηση ARB (λοσαρτάνη) δεν αποκλείει τη μείωση της λευκωματουρίας, ενώ μεγαλύτερη μείωση της λευκωματουρίας μπορεί να απαιτεί αυξημένη δόση πέραν του προκαθορισμένου στόχου για την ΑΠ. Όλοι οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται με τον ίδιο τρόπο στον αποκλεισμό του RAS όσον αφορά τη μείωση της ΑΠ και τη λευκωματουρία. Οι Weir και συνεργάτες (229) έδειξαν ότι η μείωση της ΑΠ έχει μεγαλύτερη σημασία στο αντιπρωτεϊνOURικό αποτέλεσμα με χορήγηση βαλσαρτάνης τόσο σε αυτούς που ανταποκρίθηκαν άμεσα όσο και σε αυτούς που ανταποκρίθηκαν καθυστερημένα στη θεραπεία.

Έχει επιβεβαιωθεί ότι η αλισκιρένη έχει δυνατότητες για καλύτερη καταστολή του RAS και μπορεί επίσης να έχει θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με άλλους παράγοντες που διεγείρουν σημαντικά την PRA, όπως διουρητικά, αγγειοδιασταλτικά, αναστολείς MEA και ARBs (230). Στη μελέτη μας, η PRA, η συγκέντρωση της ρενίνης του πλάσματος και τα επίπεδα της αλδοστερόνης δε δείχνουν σημαντικές διακυμάνσεις. Τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα στη βιβλιογραφία που δείχνουν ότι μια αντιδραστική αύξηση της συγκέντρωσης ρενίνης πλάσματος που εμφανίζεται με τη

χορήγηση της αλισκιρένης, σε αντίθεση με αναστολείς MEA και ARBs, επειδή η δράση της αλισκιρένης αναστέλλει τη ρενίνη μειώνει την PRA (64).

Αξίζει να σημειωθεί τέλος ότι το φαινόμενο της διαφυγής (breakthrough) και η αύξηση των επιπέδων της αλδοστερόνης παρατηρήθηκε στο 33,3% των ασθενών μας. Αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης του πλάσματος μπορούν να επιδεινώσουν τη σπειραματοσκλήρυνση, να επιδεινώσουν την πρωτεϊνουρία (231), και συνδέονται επίσης με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα (232). Κάποιος θα μπορούσε να ισχυριστεί ότι η αλισκιρένη, μειώνοντας την PRA, θα μπορούσε να μη σχετίζεται με το breakthrough της αλδοστερόνης (233). Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη από τον Bomback και συνεργάτες η αλισκιρένη, σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό, δε μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης breakthrough της αλδοστερόνης σε υπερτασικούς ασθενείς και λευκωματουρία (234). Το φαινόμενο συνέβη ακριβώς όπως συμβαίνει στη μελέτη μας σε ~ 30% των ασθενών. Στην προαναφερθείσα μελέτη, μία μη σημαντική τάση μείωσης στην αρτηριακή πίεση με αντιυπερτασική θεραπεία βρέθηκε, αλλά δεν συνδέθηκε με συνοδό αλλαγή στα επίπεδα της πρωτεϊνουρίας. Ωστόσο, στα αποτελέσματά μας, μόνο ένας ασθενής (KG) με breakthrough της αλδοστερόνης είχε επίσης συνοδό πρωτεϊνουρία πάνω από 300 mg/ημέρα. Εάν το breakthrough της αλδοστερόνης έχει κλινική σημασία μένει να αποδειχθεί. Ωστόσο, τα δεδομένα μας ταιριάζουν με την προαναφερθείσα μελέτη.

Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η αλισκιρένη και βαλσαρτάνη έχουν παρόμοια αντιυπερτασική και αντιπρωτεϊνουρική δράση σε μια κοόρτη υπερτασικών ασθενών και αλβουμιουρία. Όσον αφορά τις παραμέτρους αρτηριακής σκληρίας, μια σημαντική μείωση παρατηρήθηκε στην κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση και την PWV σε καρωτίδο-μηριαίο επίπεδο στην ομάδα βαλσαρτάνης. Συνολικά τόσο η αλισκιρένη όσο και η βαλσαρτάνη φαίνεται να έχουν παρόμοια αποτελέσματα στους δείκτες αρτηριακής σκληρίας. Ωστόσο, αυτή ήταν μια ανοικτή μελέτη σε μικρό δείγμα ασθενών, πράγμα το οποίο περιορίζει την έκταση στην οποία θα πρέπει να γενικευθούν τα αποτελέσματα. Συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση της βιβλιογραφίας επιβεβαιώνει αυτά τα αποτελέσματα. Η χορήγηση αλισκιρένης σε παρ' ημέρα πρόγραμμα παρέχει λιγότερο επαρκή έλεγχο της ΑΠ από την καθημερινή χορήγηση, παρά το γεγονός ότι από την άποψη της μείωσης της αλβουμιουρίας, φαίνεται να είναι αποτελεσματική.

Περιορισμοί

Οι περιορισμοί της μελέτης που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι το μικρό μέγεθος του δείγματος της μελέτης μας και το σύντομο χρονικό διάστημα παρακολούθησης σε σχέση με πιθανά αποτελέσματα στα μεγάλα αγγεία. Παράλληλα πρέπει να αναφερθεί πως υπάρχουν πολλαπλές συγκρίσεις χωρίς να έχει γίνει διόρθωση για το γεγονός αυτό, για το λόγο αυτό οριακά αποτελέσματα πρέπει να αξιολογηθούν με προσοχή. Ένας επιπλέον περιορισμός αφορά στην παρατηρούμενη διαφορά στην ηλικία των ασθενών στις δύο ομάδες ασθενών, αν και μη στατιστικά σημαντική, αλλά στην στατιστική διαφορά ως προς τον PWV σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο κατά την έναρξη της παρακολούθησης. Η διαφορά αυτή καταγράφηκε και αξιολογήθηκε κατάλληλα στην επεξεργασία των δεδομένων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της AII (αΜΕΑ) και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 της AII (ARBs) είναι φάρμακα πρώτης επιλογής στην πρόληψη και τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης και της καρδιαγγειακής νόσου. Η αλισκιρένη, ο μοναδικός από το στόμα αναστολέας της ρενίνης, εμφανίζει αντιυπερτασική δράση παρόμοια ή και καλύτερη από αυτήν των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων που αποκλείουν τον άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης όπως οι αΜΕΑ και οι ARBs. Επίσης συγκρίσιμη είναι η αντιπρωτεϊνουργική της δράση με τους αΜΕΑ και τους ARBs. Λίγα όμως είναι τα δεδομένα για την επίδραση της στην ευενδότητα των αγγείων και την αρτηριακή σκληρία. Επιπρόσθετα έχει παρατηρηθεί πως ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου ξεπερνά τις 40 ώρες ενώ διατηρεί την αντιυπερτασική του δράση μετά από μία χαμένη δόση.

Πρωτεύων σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν η αλισκιρένη σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη μπορεί να βελτιώσει την αρτηριακή σκληρία σε υπερτασικούς ασθενείς με λευκωματουρία που βρίσκονται ήδη στην αντιυπερτασική αγωγή. Επιπλέον εξετάσαμε την υπόθεση αν η παρ' ημέρα χορήγηση της αλισκιρένης έχει τα ίδια αποτελέσματα με την άπαξ ημερησίως σε υπερτασικούς ασθενείς με λευκωματινουρία.

Τριάντα τέσσερις ασθενείς με υπέρταση και λευκωματουρία λιγότερο από 1000 mg/g, μετά από μια περίοδο έκπλυσης, τυχαιοποιήθηκαν στην αλισκιρένη ή βαλσαρτάνη σε μια 24-εβδομάδων τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων. Μια μη σημαντική διαφορά στην αρτηριακή πίεση παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες θεραπείας κατά την περίοδο της παρακολούθησης. Η λευκωματουρία μειώθηκε στατιστικά σημαντικά και στις δύο ομάδες (56% για την ομάδα αλισκιρένη, $p < 0,05$, και 38% για την ομάδα βαλσαρτάνη, $p < 0,05$). Η βαλσαρτάνη αλλά όχι η αλισκιρένη μείωσε σημαντικά ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε καρωτίδο-μηριαίο επίπεδο ($-1,1 \pm 0,8$ m/s ($p = 0.02$) για τη βαλσαρτάνη και $0,1 \pm 0,7$ m/s (ns) για την αλισκιρένη, αντίστοιχα). Μετά από περίοδο παρακολούθησης 24 εβδομάδων δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στη μεταβολή των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας.

Δεκατρείς ασθενείς από την ομάδα της αλισκιρένης μετά την ολοκλήρωση της περιόδου παρακολούθησης των 24 εβδομάδων συνέχισαν την παρακολούθηση και πέρασαν σε πρόγραμμα παρ' ημέρα χορήγησης της αλισκιρένης για ένα επιπλέον χρονικό διάστημα 24 εβδομάδων. Στο τέλος της παρακολούθησης αξιολογήθηκε 48ωρη περιπατητική παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης σε δύο περιόδους. Η μέση συστολική 24ωρη αρτηριακή πίεση, και η μέση ημερήσια συστολική και διαστολική 24ωρη αρτηριακή πίεση ήταν σημαντικά χαμηλότερα ($p < 0,05$) στο πρώτο 24h (όταν ο ασθενής λάμβανε την αλισκιρένη) συγκριτικά με το δεύτερο 24ωρο. Οι δείκτες της αρτηριακής σκληρίας δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η χορήγηση της αλισκιρένης εξακολούθησε να έχει την ίδια επίδραση στην πρωτεϊνουρία στο πρωτόκολλο της παρ' ημέρα χορήγησης. Οι διαφορές στην δραστικότητα της ρενίνης του πλάσματος, στη συγκέντρωση ρενίνης στο πλάσμα, και στις μετρήσεις της αλδοστερόνης δεν ήταν σημαντικές.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μάς έδειξαν ότι η βαλσαρτάνη βελτιώνει την ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε μεγαλύτερο βαθμό από την αλισκιρένη, παρά την παρόμοια αντιυπερτασική και αντιπρωτεϊνουρική δράση. Συνολικά όμως τόσο η αλισκιρένη όσο και η βαλσαρτάνη φαίνεται να έχουν παρόμοια επίδραση στους δείκτες της αρτηριακής σκληρίας. Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιβεβαιώνει αυτά τα αποτελέσματα. Η αντιυπερτασική δράση της χορήγησης αλισκιρένης κάθε 48 ώρες, αν και επαρκής, είναι λιγότερο αποτελεσματική παρά την ικανοποιητική αντιπρωτεϊνουρική της δράση.

SUMMARY

Antihypertensive effect and cardio-renal protection in hypertensive patients with the use of aliskiren

Georgios Spanos

Inhibition of the renin-angiotensin system (RAS) is a critical approach in the management of arterial hypertension, especially in patients with albuminuria. It is well proven that the direct renin inhibitor aliskiren shows comparable clinical efficacy to the angiotensin II receptor blocker valsartan on blood pressure control and albuminuria. However, there is only limited data on the effect of these two RAS blockers in improving arterial stiffness. It has been also suggested that aliskiren has a long half-life and maintains a blood pressure lowering effect following a missed dose.

Primary aim of this thesis was to investigate whether aliskiren or valsartan could improve arterial stiffness in hypertensive patients with albuminuria who are already on antihypertensive therapy. In addition, we tested the hypothesis that every other day (eod) administration of aliskiren has the same effects as the once daily (od) dosing in albuminuric hypertensive patients.

Thirty-four patients with hypertension and albuminuria less than 1000 mg/g, after a washout period, were randomized to aliskiren or valsartan in a 24-week randomized parallel-group study. A nonsignificant difference in blood pressure was seen between the two treatment groups. Albuminuria was significantly reduced in both groups (56% for the aliskiren group, $p < 0.05$, and 38% for the valsartan group, $p < 0.05$). Only valsartan but not aliskiren significantly reduced carotid-femoral pulse wave velocity (-1.1 ± 0.8 m/s ($p = 0.02$) for valsartan and $+0.1 \pm 0.7$ m/s (ns) for aliskiren). No significant difference was found between the groups in arterial stiffness indices after the 24-week treatment period. Thirteen patients from the aliskiren group after the completion of the first 24-week follow up period were switched to an alternate day regime of aliskiren administration for an additional period of 24 weeks. At the end of the study, the 48-h ambulatory BP monitoring was divided into two 24 h periods. The mean 24h systolic BP, and the mean

daytime systolic and diastolic BP were significantly lower ($P < 0.05$) in the first 24h (when aliskiren was administered) compared with the second period. Central hemodynamics showed no significant differences at any time during monitoring. Administration of aliskiren continued to have the same anti proteinuric effect on the alternate day protocol. Differences in plasma renin activity, plasma renin concentration, and aldosterone level measurements were not significant.

The results of this study showed that valsartan improves the pulse wave velocity to a greater extent than aliskiren, despite similar antihypertensive and antiproteinuric effect. Overall aliskiren and valsartan appear to have a similar effect on the indices of arterial stiffness. Systematic review of the literature confirms these results. The BP lowering effect of the administration of aliskiren every 48 hours, although adequate, is less efficient compared with once daily administration, despite the fact that in terms of reducing albuminuria, it appears to be effective.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22(1):11-9.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
3. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
4. Pickering G. Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med*. 1972;52(5):570-83.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, 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). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
6. Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens*. 1999;21(5-6):1009-60.
7. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
8. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratisstas FA, Kirlas DE, Kontoyannis JT, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens*. 2006;19(1):53-60.
9. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, et al. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens*. 2003;21(8):1483-9.
10. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol*. 2004;33(6):1345-52.
11. Sarafidis PA, Lasaridis A, Gousopoulos S, Zebekakis P, Nikolaidis P, Tziolas I, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in employees of factories of Northern Greece: the Naoussa study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(9):623-9.
12. Γκιάτα Ο ΠΜ, Παπουλίδου Φ, Λαζαρίδης Α. Επιδημιολογικές μελέτες της υπέρτασης στην Ελλάδα. Θέματα πληθυσμού, αντιπροσωπευτικού δείγματος και επιλογής ασθενών Αρτηριακή Υπέρταση. 2011;20(2-3):117-24.
13. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med*. 2003;139(9):761-76.

14. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
15. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest*. 2002;109(11):1417-27.
16. Hsueh WA, Baxter JD. Human prorenin. *Hypertension*. 1991;17(4):469-77.
17. Persson PB. Renin: origin, secretion and synthesis. *J Physiol*. 2003;552(Pt 3):667-71.
18. Pratt RE, Flynn JA, Hobart PM, Paul M, Dzau VJ. Different secretory pathways of renin from mouse cells transfected with the human renin gene. *J Biol Chem*. 1988;263(7):3137-41.
19. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(8 Suppl B):9-20.
20. Brown M. Direct renin inhibition — a new way of targeting the renin system. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2006;7(no. 2 suppl):S7-S11.
21. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int*. 2006;69(1):105-13.
22. DiBona GF. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;279(5):R1517-24.
23. Deschepper CF, Mellon SH, Cumin F, Baxter JD, Ganong WF. Analysis by immunocytochemistry and in situ hybridization of renin and its mRNA in kidney, testis, adrenal, and pituitary of the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(19):7552-6.
24. Genain CP, Van Loon GR, Kotchen TA. Distribution of renin activity and angiotensinogen in rat brain. Effects of dietary sodium chloride intake on brain renin. *J Clin Invest*. 1985;76(5):1939-45.
25. Parmentier M, Inagami T, Pochet R, Desclin JC. Pituitary-dependent renin-like immunoreactivity in the rat testis. *Endocrinology*. 1983;112(4):1318-23.
26. Tang SS, Stevenson L, Dzau VJ. Endothelial renin-angiotensin pathway. Adrenergic regulation of angiotensin secretion. *Circ Res*. 1990;66(1):103-8.
27. Saito H, Nakamaru M, Ogihara T, Rakugi H, Kumahara Y, Inagami T, et al. Effect of vasodilator prostaglandins on the vascular renin-angiotensin system. *Life Sci*. 1988;43(19):1557-63.
28. Hunt MK, Ramos SP, Geary KM, Norling LL, Peach MJ, Gomez RA, et al. Colocalization and release of angiotensin and renin in renal cortical cells. *Am J Physiol*. 1992;263(3 Pt 2):F363-73.
29. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev*. 2003;24(3):261-71.
30. Morgan L, Broughton Pipkin F, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol*. 1996;28(11):1211-22.

31. Sibony M, Gasc JM, Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Gene expression and tissue localization of the two isoforms of angiotensin I converting enzyme. *Hypertension*. 1993;21(6 Pt 1):827-35.
32. Skeggs LT, Jr., Kahn JR, Shumway NP. The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. *J Exp Med*. 1956;103(3):295-9.
33. Kierszenbaum AL. *Histology and cell biology: an introduction to pathology* 2007.
34. Imig JD. ACE Inhibition and Bradykinin-Mediated Renal Vascular Responses: EDHF Involvement. *Hypertension*. 2004;43(3):533-5.
35. Chappell MC, Allred AJ, Ferrario CM. Pathways of angiotensin-(1-7) metabolism in the kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 1:22-6.
36. Ferrario C. Angiotensin formation and degradation. 2nd ed ed. Izzo JL BH, editor. Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins; 1999.
37. Reudelhuber TL. The renin-angiotensin system: peptides and enzymes beyond angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14(2):155-9.
38. Stroth U, Unger T. The renin-angiotensin system and its receptors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33 Suppl 1:S21-8; discussion S41-3.
39. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2006;7(1):3-14.
40. Allen AM, Zhuo J, Mendelsohn FA. Localization of angiotensin AT1 and AT2 receptors. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10 Suppl 11:S23-9.
41. Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3(6):389-94.
42. Chung O, Kuhl H, Stoll M, Unger T. Physiological and pharmacological implications of AT1 versus AT2 receptors. *Kidney Int Suppl*. 1998;67:S95-9.
43. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006;86(3):747-803.
44. Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation*. 1988;77(6 Pt 2):14-13.
45. Skeggs LT, Jr., Kahn JR, Lentz K, Shumway NP. The preparation, purification, and amino acid sequence of a polypeptide renin substrate. *J Exp Med*. 1957;106(3):439-53.
46. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;127(5):337-45.
47. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;148(1):16-29.
48. McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, Gyenes G, Tsuyuki RT. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: systematic review. *BMJ*. 2005;331(7521):873.

49. Forclaz A, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Angiotensin II receptor blockade: is there truly a benefit of adding an ACE inhibitor? *Hypertension*. 2003;41(1):31-6.
50. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000;355(9204):637-45.
51. Klingbeil AU, John S, Schneider MP, Jacobi J, Handrock R, Schmieder RE. Effect of AT1 receptor blockade on endothelial function in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(2):123-8.
52. Bonner G, Preis S, Schunk U, Toussaint C, Kaufmann W. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;15 Suppl 6:S46-56.
53. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*. 1998;97(14):1411-20.
54. Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension*. 1998;32(3):387-92.
55. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, Grutter MG, Cohen NC, Rasetti V, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;308(4):698-705.
56. Rahuel J, Rasetti V, Maibaum J, Rueger H, Goschke R, Cohen NC, et al. Structure-based drug design: the discovery of novel nonpeptide orally active inhibitors of human renin. *Chem Biol*. 2000;7(7):493-504.
57. Limoges D, Dieterich HA, Yeh CM, Vaidyanathan S, Howard D, Dole WP. A study of dose-proportionality in the pharmacokinetics of the oral direct renin inhibitor aliskiren in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(5):252-8.
58. Waldmeier F, Glaenzel U, Wirz B, Oberer L, Schmid D, Seiberling M, et al. Absorption, distribution, metabolism, and elimination of the direct renin inhibitor aliskiren in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(8):1418-28.
59. Vaidyanathan S, Maboudian M, Warren V, Yeh CM, Dieterich HA, Howard D, et al. A study of the pharmacokinetic interactions of the direct renin inhibitor aliskiren with metformin, pioglitazone and fenofibrate in healthy subjects. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(8):2313-26.
60. Vaidyanathan S, Warren V, Yeh C, Bizot MN, Dieterich HA, Dole WP. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the oral Renin inhibitor aliskiren in patients with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(2):192-200.
61. Vaidyanathan S, Bigler H, Yeh C, Bizot MN, Dieterich HA, Howard D, et al. Pharmacokinetics of the oral direct renin inhibitor aliskiren alone and in combination with irbesartan in renal impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):661-75.
62. Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, Dole WP, Hollenberg NK. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation*. 2008;117(25):3199-205.
63. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet*. 2006;368(9545):1449-56.

64. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension*. 2002;39(1):E1-8.
65. Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(11):1157-63.
66. Stanton AV, Gradman AH, Schmieder RE, Nussberger J, Sarangapani R, Prescott MF. Aliskiren monotherapy does not cause paradoxical blood pressure rises: meta-analysis of data from 8 clinical trials. *Hypertension*. 2010;55(1):54-60.
67. Danser AH, Charney A, Feldman DL, Nussberger J, Fisher N, Hollenberg N. The renin rise with aliskiren: it's simply stoichiometry. *Hypertension*. 2008;51(4):e27-8; author reply e9.
68. Baschiera F, Chang W, Brunel P, Group AS. Effects of aliskiren- and ramipril-based treatment on central aortic blood pressure in elderly with systolic hypertension: a substudy of AGELESS. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:389-97.
69. Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension*. 2003;42(6):1137-43.
70. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*. 2005;111(8):1012-8.
71. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, Gorostidi M, Smith B, Weissbach N, et al. Long-term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren: a 12-month randomized, double-blind comparator trial with hydrochlorothiazide. *Circulation*. 2009;119(3):417-25.
72. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2007;370(9583):221-9.
73. Gao D, Ning N, Niu X, Wei J, Sun P, Hao G. Aliskiren vs. angiotensin receptor blockers in hypertension: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*. 2011;24(5):613-21.
74. Verpooten GA, Aerts A, Coen N, Vancayzeele S, Hermans C, Bowles J, et al. Antihypertensive effectiveness of aliskiren for the 'real-world' management of hypertension: multilevel modelling of 180-day blood pressure outcomes (the Belgian DRIVER Study). *Int J Clin Pract*. 2011;65(1):54-63.
75. Volpe M, Tocci G, Bianchini F, De Rosa M, Fedozzi E, Covezzoli A, et al. Use of aliskiren in a 'real-life' model of hypertension management: analysis of national Web-based drug-monitoring system in Italy. *J Hypertens*. 2012;30(1):194-203.
76. Maddury SR, Pande A, Haque KM, Echtay A, Go L, Gulzar T, et al. Effectiveness and safety of aliskiren and aliskiren hydrochlorothiazide (HCT) in a multiethnic, real-world setting. *Adv Ther*. 2013;30(2):176-89.
77. Zeymer U, Dechend R, Riemer T, Kaiser E, Senges J, Pittrow D, et al. 1-Year outcomes of hypertension management in 13,000 outpatients under practice conditions: prospective 3A registry. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):589-94.

78. Gheorghiadu M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA*. 2013;309(11):1125-35.
79. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, Dickstein K, Kober LV, Desai AS, et al. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1521-32.
80. Nicholls SJ, Bakris GL, Kastelein JJ, Menon V, Williams B, Armbrecht J, et al. Effect of aliskiren on progression of coronary disease in patients with prehypertension: the AQUARIUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(11):1135-44.
81. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204-13.
82. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, Investigators AS. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433-46.
83. Scirica BM, Morrow DA, Bode C, Ruzyllo W, Ruda M, Oude Ophuis AJ, et al. Patients with acute coronary syndromes and elevated levels of natriuretic peptides: the results of the AVANT GARDE-TIMI 43 Trial. *Eur Heart J*. 2010;31(16):1993-2005.
84. Solomon SD, Shin SH, Shah A, Skali H, Desai A, Kober L, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J*. 2011;32(10):1227-34.
85. Teo KK, Pfeffer M, Mancia G, O'Donnell M, Dagenais G, Diaz R, et al. Aliskiren alone or with other antihypertensives in the elderly with borderline and stage 1 hypertension: the APOLLO trial. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1743-51.
86. Zhang JT, Chen KP, Guan T, Zhang S. Effect of aliskiren on cardiovascular outcomes in patients with prehypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:1963-71.
87. Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician*. 2000;62(6):1333-40.
88. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1997;20(4):516-9.
89. Bakris G. Microalbuminuria. Marker of kidney and cardiovascular disease. London: Current Medicine Group; 2007.
90. Benjamin AM, Quastel JH. Fate of L-glutamate in the brain. *J Neurochem*. 1974;23(3):457-64.
91. Fagerstrom P, Sallsten G, Akerstrom M, Haraldsson B, Barregard L. Urinary albumin excretion in healthy adults: a cross sectional study of 24-hour versus timed overnight samples and impact of GFR and other personal characteristics. *BMC Nephrol*. 2015;16:8.
92. Watts GF, Morris RW, Khan K, Polak A. Urinary albumin excretion in healthy adult subjects: reference values and some factors affecting their interpretation. *Clin Chim Acta*. 1988;172(2-3):191-8.

93. Hansen HP, Hovind P, Jensen BR, Parving HH. Diurnal variations of glomerular filtration rate and albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002;61(1):163-8.
94. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, Chavers B, Coresh J, Engलगau M, et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(3):445-59.
95. Tugirimana PL, Delanghe JR. Development of an affordable dye-stained microalbuminuria screening test. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(5):1485-90.
96. 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(6):1105-87.
97. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S79-83.
98. Kidney Disease Outcomes Quality I. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
99. Group KDIGOKCW. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kindy Inter.* 2013;Suppl 2013(3):1-150.
100. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, Comaschi M, Ceriello A, Cucinotta D, et al. Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of reNal and cardiovascular risk in Diabetes) Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1278-84.
101. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):180-8.
102. Atkins RC, Polkinghorne KR, Briganti EM, Shaw JE, Zimmet PZ, Chadban SJ. Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study. *Kidney Int Suppl.* 2004(92):S22-4.
103. Wachtell K, Olsen MH. Is it time to change the definition of normal urinary albumin excretion? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(12):650-1.
104. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Should proteinuria reduction be the criterion for antihypertensive drug selection for patients with kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18(5):386-91.
105. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, Marcantoni C, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int.* 2001;60(3):1131-40.
106. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 1995;123(10):754-62.
107. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med.* 1998;339(20):1448-56.

108. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med.* 1997;157(13):1413-8.
109. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ.* 1996;313(7060):779-84.
110. Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):2106-11.
111. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia.* 1989;32(4):219-26.
112. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Morgensen CE. Prognostic value of urinary albumin excretion rate and other risk factors in elderly diabetic patients and non-diabetic control subjects surviving the first 5 years after assessment. *Diabetologia.* 1993;36(10):1030-6.
113. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):617-24.
114. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension.* 2000;35(4):898-903.
115. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Pennert K, Berglund G. Prognostic factors in treated hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1985;3(3):S497-500.
116. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286(4):421-6.
117. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2005;112(7):969-75.
118. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation.* 2004;110(1):32-5.
119. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens.* 2004;22(9):1805-11.
120. Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med.* 2008;168(6):617-24.

121. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J Hypertens.* 2009;27(6):1165-71.
122. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-81.
123. Group KDIGO KBPW. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter.* 2012;Suppl. 2012(2):337-414.
124. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, 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.
125. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-9.
126. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-60.
127. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(1):30-48.
128. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli F, Phillips RA, et al. Differential effects of beta-blockers on albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Hypertension.* 2005;46(6):1309-15.
129. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(1):12-26.
130. Khosla N, Bakris G. Lessons learned from recent hypertension trials about kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(2):229-35.
131. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(12):3815-23.
132. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension.* 1995;26(1):2-9.
133. Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(7):647-51.
134. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(6):965-77.
135. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37(5):1236-41.
136. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* 2003;34(5):1203-6.

137. 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(7):987-92.
138. Safar ME. Can antihypertensive treatment reverse large-artery stiffening? *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(1):47-51.
139. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2004;5(3):102-8.
140. Protogerou AD, Papaioannou TG, Lekakis JP, Blacher J, Safar ME. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part I: (Patho)-physiology, rationale and perspective on pulse pressure amplification. *Curr Pharm Des*. 2009;15(3):267-71.
141. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension*. 2007;50(1):154-60.
142. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107(22):2864-9.
143. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26(3):485-90.
144. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD, et al. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):875-82.
145. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*. 2004;43(2):176-81.
146. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):445-52.
147. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
148. Nichols WW, Nichols WW, McDonald DA. McDonald's blood flow in arteries : theoretic, experimental, and clinical principles. 6th ed. London: Hodder Arnold; 2011. xiv,755 p. p.
149. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8.
150. Tanaka H, Munakata M, Kawano Y, Ohishi M, Shoji T, Sugawara J, et al. Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *J Hypertens*. 2009;27(10):2022-7.

151. Hansen TW, Li Y, Staessen JA, Jeppesen J, Rasmussen S, Wang JG, et al. Independent prognostic value of the ambulatory arterial stiffness index and aortic pulse wave velocity in a general population. *J Hum Hypertens*. 2008;22(3):214-6.
152. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Ambulatory arterial stiffness index, pulse wave velocity and augmentation index--interchangeable or mutually exclusive measures? *J Hypertens*. 2008;26(3):529-34.
153. Kips JG, Vermeersch SJ, Reymond P, Boutouyrie P, Stergiopoulos N, Laurent S, et al. Ambulatory arterial stiffness index does not accurately assess arterial stiffness. *J Hypertens*. 2012;30(3):574-80.
154. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924-38.
155. Safar ME, Jankowski P. Antihypertensive therapy and de-stiffening of the arteries. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(16):2625-34.
156. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985;71(2):202-10.
157. Safar ME, Rizzoni D, Blacher J, Muiesan ML, Agabiti-Rosei E. Macro and microvasculature in hypertension: therapeutic aspects. *J Hum Hypertens*. 2008;22(9):590-5.
158. Williams B. Mechanical influences on vascular smooth muscle cell function. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt 2):1921-9.
159. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
160. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46.
161. Gasecki D, Rojek A, Kwarciany M, Kubach M, Boutouyrie P, Nyka W, et al. Aortic stiffness predicts functional outcome in patients after ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(2):543-4.
162. Calvet D, Touze E, Laurent S, Varenne O, Sablayrolles JL, Boutouyrie P, et al. Aortic stiffness measurement improves the prediction of asymptomatic coronary artery disease in stroke/transient ischemic attack patients. *Int J Stroke*. 2014;9(3):291-6.
163. Karras A, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, et al. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012;60(6):1451-7.
164. Verbeke F, Marechal C, Van Laecke S, Van Biesen W, Devuyst O, Van Bortel LM, et al. Aortic stiffness and central wave reflections predict outcome in renal transplant recipients. *Hypertension*. 2011;58(5):833-8.

165. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.
166. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. *Hypertension*. 2012;60(2):518-22.
167. Huijberts MS, Wolffenbuttel BH, Boudier HA, Crijns FR, Kruseman AC, Poitevin P, et al. Aminoguanidine treatment increases elasticity and decreases fluid filtration of large arteries from diabetic rats. *J Clin Invest*. 1993;92(3):1407-11.
168. Levy BI, Duriez M, Phillippe M, Poitevin P, Michel JB. Effect of chronic dihydropyridine (isradipine) on the large arterial walls of spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 1994;90(6):3024-33.
169. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens*. 2004;17(2):118-23.
170. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213-25.
171. Hatakeyama H, Miyamori I, Fujita T, Takeda Y, Takeda R, Yamamoto H. Vascular aldosterone. Biosynthesis and a link to angiotensin II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 1994;269(39):24316-20.
172. Ahimastos AA, Natoli AK, Lawler A, Blombery PA, Kingwell BA. Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture. *Hypertension*. 2005;45(6):1194-9.
173. Notice of Retraction. *Hypertension*. 2016;67(1):e1.
174. Prasad A, Tupas-Habib T, Schenke WH, Mincemoyer R, Panza JA, Waclawin MA, et al. Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2000;101(20):2349-54.
175. Arima S, Kohagura K, Xu HL, Sugawara A, Uruno A, Satoh F, et al. Endothelium-derived nitric oxide modulates vascular action of aldosterone in renal arteriole. *Hypertension*. 2004;43(2):352-7.
176. Farquharson CA, Struthers AD. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(4):425-31.
177. Veglio F, Molino P, Cat Genova G, Melchio R, Rabbia F, Grosso T, et al. Impaired baroreflex function and arterial compliance in primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 1999;13(1):29-36.
178. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME, Investigators RP. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):92-9.

179. de Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME, Investigators RP. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens.* 2004;22(8):1623-30.
180. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol.* 1971;27(4):335-46.
181. Cherney DZ, Lai V, Scholey JW, Miller JA, Zinman B, Reich HN. Effect of direct renin inhibition on renal hemodynamic function, arterial stiffness, and endothelial function in humans with uncomplicated type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Care.* 2010;33(2):361-5.
182. Mahmud A, Feely J. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18(1):50-5.
183. Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension.* 2008;51(2):432-9.
184. Mitchell GF, Dunlap ME, Warnica W, Ducharme A, Arnold JM, Tardif JC, et al. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension.* 2007;49(6):1271-7.
185. Karasavvidou D SG, Kalaitzidis RG. Arterial stiffness and hypertension. *Hellenic Nephrology* 2012;24(1):37-46.
186. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens.* 2006;24(2):243-56.
187. Lizakowski S, Tylicki L, Renke M, Rutkowski P, Heleniak Z, Slawinska-Morawska M, et al. Effect of aliskiren on proteinuria in non-diabetic chronic kidney disease: a double-blind, crossover, randomised, controlled trial. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(6):1763-70.
188. Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, Juhl T, Tarnow L, Stehouwer CD, et al. Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2008;73(12):1419-25.
189. Guo JQ, Wang HY, Sun NL. Effect of aliskiren on arterial stiffness, compared with ramipril in patients with mild to moderate essential hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(7):1242-6.
190. Koumaras C, Tziomalos K, Stavrinou E, Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP, et al. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8(2):74-82.
191. Spanos G, Kalaitzidis R, Karasavvidou D, Pappas K, Siamopoulos KC. Efficacy of aliskiren and valsartan in hypertensive patients with albuminuria: a randomized parallel-group study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013;14(4):315-21.
192. Virdis A, Ghiadoni L, Qasem AA, Lorenzini G, Duranti E, Cartoni G, et al. Effect of aliskiren treatment on endothelium-dependent vasodilation and aortic stiffness in essential hypertensive patients. *Eur Heart J.* 2012;33(12):1530-8.
193. Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, et al. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens.* 2007;20(1):11-20.

194. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
195. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113(5):664-70.
196. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5.
197. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085-90.
198. Bonadei I, Vizzardì E, D'Aloia A, Sciatti E, Raddino R, Metra M. Role of aliskiren on arterial stiffness and endothelial function in patients with primary hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(3):202-6.
199. Cherney DZ, Scholey JW, Jiang S, Har R, Lai V, Sochett EB, et al. The effect of direct renin inhibition alone and in combination with ACE inhibition on endothelial function, arterial stiffness, and renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2324-30.
200. Kanaoka T, Tamura K, Ohsawa M, Wakui H, Maeda A, Dejima T, et al. Effects of aliskiren-based therapy on ambulatory blood pressure profile, central hemodynamics, and arterial stiffness in nondiabetic mild to moderate hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(8):522-9.
201. Raptis AE, Markakis KP, Mazioti MC, Ikonomidis I, Maratou EP, Vlahakos DV, et al. Effect of aliskiren on circulating endothelial progenitor cells and vascular function in patients with type 2 diabetes and essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2015;28(1):22-9.
202. Andreadis EA, Angelopoulos ET, Kolyvas GN, Agaliotis GD, Mousoulis CG, Mousoulis GP. The effect of aliskiren versus ramipril-based treatment on the Ambulatory Arterial Stiffness Index in hypertensive patients. *Int Angiol*. 2014;33(1):78-83.
203. Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension*. 2001;37(6):1429-33.
204. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38(3):434-8.
205. Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, Sakuma T, Kato H, Yoshinaga K, et al. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2004;17(11 Pt 1):1050-5.
206. Karalliedde J, Smith A, DeAngelis L, Miranda V, Kandra A, Botha J, et al. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension*. 2008;51(6):1617-23.
207. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. Short-term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long-term GFR decline in patients with non-diabetic renal disease. *Kidney Int Suppl*. 1994;45:S174-8.

208. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(5):1540-6.
209. Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving HH. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia*. 1994;37(5):511-6.
210. Corea L, Cardoni O, Fogari R, Innocenti P, Porcellati C, Provvidenza M, et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: a comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60(3):341-6.
211. Oparil S, Dyke S, Harris F, Kief J, James D, Hester A, et al. The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of patients with essential hypertension. *Clin Ther*. 1996;18(5):797-810.
212. Feldman DL, Jin L, Xuan H, Contrepas A, Zhou Y, Webb RL, et al. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats. *Hypertension*. 2008;52(1):130-6.
213. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratzke P, et al. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension*. 2005;46(3):569-76.
214. Persson F, Rossing P, Reinhard H, Juhl T, Stehouwer CD, Schalkwijk C, et al. Renal effects of aliskiren compared with and in combination with irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1873-9.
215. ALTITUDE's Data Safety Monitoring Board. 2012 [Available from: <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2011/1572562.shtml>].
216. Heerspink HJ, Ninomiya T, Persson F, Brenner BM, Brunel P, Chaturvedi N, et al. Is a reduction in albuminuria associated with renal and cardiovascular protection? A post hoc analysis of the ALTITUDE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(2):169-77.
217. Heerspink HJ, Persson F, Brenner BM, Chaturvedi N, Brunel P, McMurray JJ, et al. Renal outcomes with aliskiren in patients with type 2 diabetes: a prespecified secondary analysis of the ALTITUDE randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(4):309-17.
218. Jhund PS, McMurray JJ, Chaturvedi N, Brunel P, Desai AS, Finn PV, et al. Mortality following a cardiovascular or renal event in patients with type 2 diabetes in the ALTITUDE trial. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2463-9.
219. Vaidyanathan S, Jermany J, Yeh C, Bizot MN, Camisasca R. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, exhibits similar pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62(6):690-8.
220. Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Narita T, Kinouchi K, Bokuda K, et al. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: characteristics and usefulness of the direct renin inhibitor aliskiren. *J Pharmacol Sci*. 2010;113(4):296-300.

221. Dusing R, Brunel P, Baek I, Baschiera F. Sustained blood pressure-lowering effect of aliskiren compared with telmisartan after a single missed dose. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(1):41-7.
222. Palatini P, Jung W, Shlyakhto E, Botha J, Bush C, Keefe DL. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. *J Hum Hypertens*. 2010;24(2):93-103.
223. Spanos G, Kalaitzidis RG, Karasavvidou DP, Zikou X, Siamopoulos KC. Aliskiren in an alternate-day administration schedule in hypertensive albuminuric patients. *Blood Press Monit*. 2014;19(6):359-65.
224. Girvin B, Johnston GD. A randomized comparison of a conventional dose, a low dose and alternate-day dosing of bendrofluazide in hypertensive patients. *J Hypertens*. 1998;16(7):1049-54.
225. Inaba M, Noguchi Y, Yamamoto T, Imai T, Hatano M, Yagi S, et al. Effects of a low dose of indapamide, a diuretic, given daily or every-other-day on blood pressure and metabolic parameters. *Hypertens Res*. 2004;27(3):141-5.
226. Yamada H, Mishiroy Y, Kusunose K, Sata M. Effects of additional administration of low-dose indapamide on patients with hypertension treated with angiotensin II receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15(2):145-50.
227. Abe M, Maruyama N, Suzuki H, Fujii Y, Ito M, Yoshida Y, et al. Additive renoprotective effects of aliskiren on angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker treatments for type 2 diabetic patients with albuminuria. *Hypertens Res*. 2012;35(8):874-81.
228. Laverman GD, Andersen S, Rossing P, Navis G, de Zeeuw D, Parving HH. Renoprotection with and without blood pressure reduction. *Kidney Int Suppl*. 2005(94):S54-9.
229. Weir MR, Hollenberg NK, Remuzzi G, Zappe DH, Meng X, Parving HH. Varying patterns of the antihypertensive and antialbuminuric response to higher doses of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in albuminuric hypertensive type 2 diabetes mellitus patients. *J Hypertens*. 2011;29(10):2031-7.
230. Morganti A, Lonati C. Aliskiren: the first direct renin inhibitor available for clinical use. *J Nephrol*. 2011;24(5):541-9.
231. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int*. 2004;66(1):1-9.
232. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Morganti A, Grammer T, Amrein K, et al. Associations of plasma renin with 10-year cardiovascular mortality, sudden cardiac death, and death due to heart failure. *Eur Heart J*. 2011;32(21):2642-9.
233. Schrier RW. Aldosterone 'escape' vs 'breakthrough'. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(2):61.
234. Bomback AS, Rekhman Y, Klemmer PJ, Canetta PA, Radhakrishnan J, Appel GB. Aldosterone breakthrough during aliskiren, valsartan, and combination (aliskiren + valsartan) therapy. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(5):338-45.

