

ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι υπερτασικές διαταραχές στην εγκυμοσύνη συγκαταλέγονται μεταξύ των κύριων αιτιών μητρικής θνητότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως και ευθύνονται άμεσα για το 14% των μητρικών θανάτων.

ΜΗΤΡΙΚΟΙ ΘΑΝΑΤΟΙ ΛΟΓΩ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

Judy AE et al. *Obstet Gynecol* 2019 Jun

Οι μητρικοί θάνατοι λόγω προεκλαμψίας οφείλονται σε σοβαρή υπέρταση και μπορούν να αποφευχθούν με την έγκαιρη χορήγηση αντιυπερτασικών. Στόχος της αναδρομικής ανασκόπησης ήταν να εντοπισθούν κενά στην αντιμετώπιση της υπέρτασης στην εγκυμοσύνη. Ερευνητές στην Καλιφόρνια μελέτησαν τους μητρικούς θανάτους που σχετίζονται με την προεκλαμψία από το 2002 μέχρι το 2007. Μεταξύ >3.300.000 γεννήσεων συνέβησαν 333 θάνατοι που σχετίζονταν με την εγκυμοσύνη. Από αυτούς οι 54 οφείλονταν σε προεκλαμψία (33 ειδικά σε ΑΕΕ). Οι μέσες πιέσεις ΑΠ πριν το ΑΕΕ ήταν 196 mm Hg (systolic) και 113 mm Hg (diastolic). Όλα τα ΑΕΕ σχετίστηκαν με ΑΠ systolic BP >160 mm Hg; Στο 73% των ΑΕΕ η diastolic BP ήταν >105 mm Hg. Όσον αφορά το χρόνο, το 33% των ΑΕΕ συνέβη πριν τον τοκετό, το 33% στη διάρκεια και το 46% μετά. Αρκετά ΑΕΕ πριν τον τοκετό (5/6) και μερικά μετά (3/12) συνέβησαν έξω από το νοσοκομείο. Μόνο το 48% των γυναικών που πέθαναν έπαιρνε αντιυπερτασικά πριν το ΑΕΕ. Για αυτή την αδυναμία το Αμερικάνικο κολλέγιο γυναικολόγων συνιστά έναρξη θεραπείας σε σοβαρή υπέρταση μέσα σε 30-60 λεπτά και αύξησή της μέχρι ότου η ΑΠ ρυθμιστεί ([Obstet Gynecol 2019; 133:e174](#)).

Σοβαρή υπέρταση στην εγκυμοσύνη:

Ποιο είναι το καλύτερο από του στόματος αντιυπερτασικό μεταξύ λαβεταλόλης, νιφεδιπίνης και μεθυλντόπα;

[Oral Antihypertensive Regimens \(Nifedipine Retard, Labetalol, and Methyldopa\) for Management of Severe Hypertension in Pregnancy:](#)

[An Open-Label, Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2019;Aug 1:\[Epub ahead of print\].](#)

Η μεθυλντόπα αποτελεί την πρώτη επιλογή αντιυπερτασικού στην εγκυμοσύνη για τον Έλληνα καρδιολόγο ή γυναικολόγο. Οι Αμερικανικές οδηγίες συνιστούν ενδοφλέβια λαβεταλόλη ή υδραλαζίνη. Το πρώτο δεν είναι διαθέσιμο στη χώρα μας (συνίσταται και στην υπέρταση στο διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής) αλλά με την υδραλαζίνη είχαμε καλή εμπειρία στα Γιάννενα.

Η μελέτη διεξήχθη στη Ινδία και είναι για πρώτη φορά στο είδος της. Υλικό της αποτέλεσαν 894 γυναίκες, 1413 αποκλείσθηκαν γιατί δεν πληρούσαν τα κριτήρια, αρνήθηκαν να συμμετάσχουν, λόγω επικείμενης εκλαμψίας ή τοκετού σε εξέλιξη. Στην 28η εβδομάδα με σοβαρή υπέρταση (systolic blood pressure ≥ 160 mm Hg or diastolic ≥ 110 mm Hg). Η τυχαιοποίηση έγινε σε νιφεδιπίνη 10 mg(33%) λαβεταλόλη 200 mg(33%) και μεθυλντόπα 1000 mg(33%). Την νιφεδιπίνη και την λαβεταλόλη μπορούσαν να τις αυξήσουν στη διάρκεια της μελέτης ενώ τη μεθυλντοπα όχι. Το καταληκτικό σημείο ήταν ο έλεγχος της ΑΠ σε 6 ώρες χωρίς παρενέργειες (defined as systolic blood pressure 120-150 mm Hg and diastolic blood pressure 70-100 mm Hg). Ο έλεγχος έγινε καλύτερα με την νιφεδιπίνη έναντι της μεθυλντοπα (249 [84%] vs. 320 [76%]; $p = 0.03$), αλλά όχι έναντι της λαβεταλόλης (249 [84%] vs. 228 [77%]; $p = 0.05$). Οι παρενέργειες ήταν σπάνιες (<1% στην ομάδα της λαβεταλόλης σπασμός και 1% νεογνών χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των φαρμάκων).

Πρόκειται για χρήσιμη πληροφορία που μπορεί να βοηθήσει σε αυτή την επείγουσα κατάσταση σε μέρη που δεν είναι διαθέσιμη η ενδοφλέβια αντιυπερτασική θεραπεία. Επίσης για πρώτη φορά γίνεται σύσταση για νιφεδιπίνη.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ: ΠΟΙΑ ΠΙΕΣΗ ΕΙΝΑΙ Η ΠΙΟ ΚΑΚΗ

Flint AC et al. Effect of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2019 Jul 18; 381:243

Στο συχνό ερώτημα ποια αρτηριακή πίεση (διαστολική ή συστολική) είναι χειρότερη για καρδιαγγειακά επεισόδια, η συνήθης απάντηση από τους ειδικούς ήταν η διαστολική. Πρόσφατα άρχισαν να απαντούν ότι ίσως και η συστολική παρότι οι οδηγίες συνιστούν αντιμετώπιση και των δύο. Μια μεγάλη ανάλυση έδειξε ότι και οι δυο μετρήσεις είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για ανεπιθύμητες εκβάσεις. Σε ένα εκατομμύριο ενήλικες μέσης ηλικίας 53 έτη μελέτησαν τη σχέση μεταξύ ΑΠ και έκβασης (έμφραγμα ή εγκεφαλικό) μετά από 8 χρόνια παρακολούθησης (22 μετρήσεις ανά άτομο κατά μέσο όρο). Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση τόσο η συστολική όσο και η διαστολική ΑΠ σχετίσθηκαν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο για ΚΑ συμβάματα με μεγαλύτερη όμως δράση της συστολικής. Για συστολικές ΑΠ 136 και 160 mm Hg, ο 8ετής προγνωστικός κίνδυνος ήταν 1.9% και 4.8%, αντίστοιχα. Για διαστολικές ΑΠ 81 και 96 mm Hg, η συχνότητα των ΚΑ επεισοδίων ήταν 1.9% και 3.6%, αντίστοιχα.

ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΙΑΚΟΠΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΜΗ ΠΡΟΚΛΗΤΗ ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΒΙΤΙΔΑ

Khan F, Rahman A, Carrier M, et al.

[Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. BMJ 2019; 366:l4363](#)

Σύμφωνα με μετά ανάλυση 18 μελετών, περισσότεροι από το 1/3 από τους 7500 ασθενείς με αρχικά φλεβική θρομβοεμβολή χωρίς εμφανή προκλητό παράγοντα (unprovoked) (βλ πίνακα) θα εκδηλώσει υποτροπή την επόμενη δεκαετία αν διακόψει την αντιπηκτική αγωγή μετά τους 3 μήνες τουλάχιστον.

Τον πρώτο χρόνο μετά τη διακοπή της θεραπείας ο κίνδυνος υποτροπής ήταν 10%, αγγίζοντας συνολικό κίνδυνο 16% στα δυο χρόνια, 25% στα 5 και 36% στα 10 χρόνια. Ο κίνδυνος υποτροπής ήταν

μικρότερος σε άπω θρομβοφλεβίτιδες (1.9% στον 1 χρόνο). Οι άνδρες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τις γυναίκες. Το 4% των υποτροπών ήταν θανατηφόρο.

Box 1: International Society on Thrombosis and Haemostasis definition of unprovoked venous thromboembolism

VTE is defined as unprovoked if the following provoking risk factors are absent:

Persistent

Active cancer, defined as:

- cancer that has not received potentially curative treatment, or
- treatment is ongoing, or
- evidence that treatment has not been curative

Major transient

Surgery with general anaesthesia for more than 30 minutes

Confined to bed (only “bathroom privileges”) for at least three days with an acute illness

Caesarean section

Minor transient

Surgery with general anaesthesia for less than 30 minutes

Admission to hospital for fewer than three days with an acute illness

Oestrogen treatment

Pregnancy or puerperium

Confined to bed out of hospital for at least three days with an acute illness

Leg injury associated with reduced mobility for at least three days

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΙΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ (ΝΑΣΑ)

James D. Douketis , Alex C. Spyropoulos, Joanne Duncan, et al

[Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. JAMA Intern Med 2019 . Published online](#)

Η περιεγχειρητική διαχείριση των αντιπηκτικών αποτελεί μεγάλο πονοκέφαλο για τον κλινικό γιατρό. Το σχήμα δείχνει συνοπτικά πώς να τα διαχειριζόμαστε. Οι κρίσιμες ερωτήσεις είναι πότε ο ασθενής

πήρε την τελευταία δόση, ποια είναι η νεφρική λειτουργία και ποιος ο αιμορραγικός κίνδυνος της επέμβασης. Θεραπεία γέφυρας με ηπαρίνη δεν χρειάζεται σχεδόν ποτέ. Όλα αυτά είναι όμως εμπειρικά και λείπουν εμπεριστατωμένες μελέτες. Αυτό το κενό ήρθαν να καλύψουν οι συνάδελφοι της διασποράς Δουκέτης και Σπυρόπουλος. Δημοσίευσαν τη μελέτη PAUSE (για να ευλογήσουμε τα γένια μας την πρωτοπαρουσίασαν τον Μάρτιο 2019 στο ALPIC στο Μέτσοβο) που σαν αντικείμενο έχει την περιεπεμβατική διαχείριση των ΝΑΣΑ. Η μελέτη διεξήχθη από το 2014 μέχρι το 2018. Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 3007 ασθενείς (μέση ηλικία 72.5, άνδρες 66.% που έπαιρναν ΝΑΣΑ και είχαν προγραμματισθεί για εκλεκτική επέμβαση ή δοκιμασία. 1257 (41.8%) τυχαιοποιήθηκαν σε απιξαμπάνη, 668 (22.2%) σε δαμπιγκατράνη, και 1082 (36.0%) σε ριβαροξαμπάνη. 1007 (36%) ασθενείς χαρακτηρίστηκαν υψηλού αιμορραγικού κινδύνου). Τα ΝΑΣΑ διακόπτονταν για μια ημέρα αν η επέμβαση ήταν χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου και 2-3 ημέρες αν ήταν υψηλού. Η επανέναρξη γινόταν 1 ημέρα μετά (<24 ώρες) αν ήταν χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου και 2-3 ημέρες αν ήταν υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.

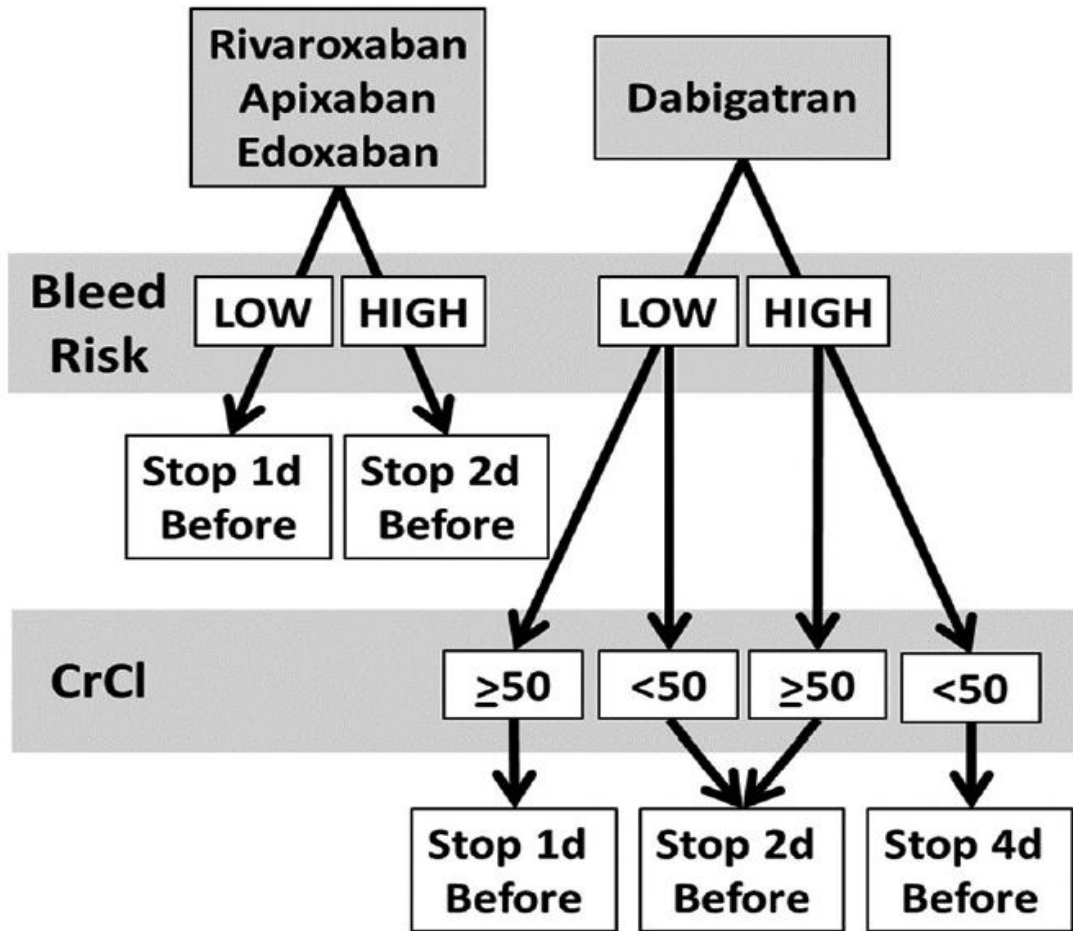
Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν σοβαρή αιμορραγία και θρομβοεμβολικό (ισχαιμικό ΑΕΕ, συστηματικό έμβολο, παροδικό ΑΕΕ) και το ποσοστό των ασθενών με μη ανιχνεύσιμο (undetectable) ή ελάχιστο υπολειπόμενο επίπεδο αντιπηκτικού (<50 ng/mL) στην ώρα της επέμβασης. Το ποσοστό των σοβαρών αιμορραγιών στις 30 ημέρες ήταν 1.35% (95% CI, 0%-2.00%) στην ομάδα της απιξαμπάνης, 0.90% (95% CI, 0%-1.73%) στην ομάδα της δαμπιγκατράνης, και 1.85% (95% CI, 0%-2.65%) στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης. Τα αντίστοιχα ποσοστά αρτηριακών θρομβοεμβολών ήταν 0.16% (95% CI, 0%-0.48%), 0.60% (95% CI, 0%-1.33%), και 0.37% (95% CI, 0%-0.82%). Επίσης τα ποσοστά των σοβαρών αιμορραγιών στην ομάδα υψηλού αιμορραγικού κινδύνου ήταν 2.96% (95% CI, 0%-4.68%) για την απιξαμπάνη και 2.95% (95% CI, 0%-4.76%) για την ριβαροξαμπάνη.

Η μελέτη έδειξε για πρώτη φορά ότι η διακοπή των ΝΑΣΑ περιεπεμβατικά για προγραμματισμένο χειρουργείο χωρίς γέφυρα με ηπαρίνη ή δοκιμασίες λειτουργιών πήξης σχετίζεται με χαμηλό ποσοστό θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών συμβαμάτων.

DOAC type	Surgery/procedure bleed risk	Pre-procedure interruption timing of DOAC					Day 0
		Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1	
Dabigatran (CrCl ≥50 mL/min)	High	→					No DOAC taken on the day of surgery/proce- dure
	Low	→					
Dabigatran (CrCl <50 mL/min)	High	→					
	Low	→					
Rivaroxaban	High	→					
	Low	→					
Apixaban	High	→					
	Low	→					

DOAC type	Surgery/procedure bleed risk	Day 0	Post-procedure resumption timing of DOAC				
			Day +1 [†]	Day +2 [‡]	Day +3	Day +4	Day +5
Dabigatran (CrCl ≥50 mL/min)	High	No DOAC taken on the day of surgery or procedure	→				
	Low		→				
Dabigatran (CrCl <50 mL/min)	High		→				
	Low		→				
Rivaroxaban	High		→				
	Low		→				
Apixaban	High		→				
	Low		→				

Discontinuation of DOAC Flow Diagram



ΑΙΜΟΚΑΘΕΡΟΜΕΝΟΙ (GFR <15 ml/min)

Στην Ελλάδα σε αιμοκάθαρση υποβάλλονται περίπου 10.000 ασθενείς και σε περιτοναικες πλύσεις περίπου 1000. Οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένη θνητότητα (συχνά αιφνίδιο θάνατο), αυξημένο κινδύνο θρομβοεμβολικής νόσου και κολπικής μαρμαρυγής. Για τους τελικού σταδίου ΧΝΑ δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα. Ενδεικτικά είναι τα ακόλουθα. Σε μετά ανάλυση 45 μελετών ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο με 34.082 συμμετέχοντες που έπαιρναν αντιπηκτικά μόνο σε 8 μελέτες συμμετείχαν 685 αιμοκαθερόμενοι ασθενείς. Το συμπέρασμα της μετά ανάλυσης ήταν ότι τα ΝΑΣΑ υπερέχουν της βαρφαρίνης στα πρώιμα στάδια της νόσου ενώ για τους αιμοκαθερόμενους δεν μπορούν να βγουν ασφαλή συμπεράσματα για την αξία των ΝΑΣΑ ή της βαρφαρίνης.

Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, et al. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019. [Epub ahead of print]

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΣΕ ΑΙΜΟΚΑΘΕΡΟΜΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΜ

Το θέμα χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής σε αιμοκαθερόμενους παραμένει ανοικτό και γενικά επικρατεί απροθυμία μεταξύ των νεφρολόγων και η χρήση τους ποικίλει. Οι Αμερικάνικες αναθεωρημένες οδηγίες του 2019 για την ΚΜ συνιστούν βαρφαρίνη ή απιξαμπάνη με ασθενή ένδειξη IIB.

Οι νέες συστάσεις για την απιξαμπάνη οφείλονται σε αναδρομική ανάλυση δεδομένων. Ο Κ. Σιόντης και οι συνεργάτες του μελέτησαν την αξία της απιξαμπάνης συγκριτικά με την βαρφαρίνη σε 25.523 αιμοκαθερόμενους (μέση ηλικία 68 ± 10 έτη, 45.7% γυναίκες) και 1377 (5.4%) ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναικές πλύσεις. Το 3% είχε ιστορικό ΑΕΕ, το 10% αιμορραγιών και το μέσο CHA₂DS₂VASc ήταν 5.2 ± 1.8 . Οι 2.351 (11.3%) λάμβαναν απιξαμπάνη και οι υπόλοιποι βαρφαρίνη. Η μέση παρακολούθηση για την απιξαμπάνη ήταν 105 ημέρες και για τη βαρφαρίνη 157 ημέρες. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο (ΑΕΕ/ συστηματικό έμβολο) μεταξύ απιξαμπάνης και βαρφαρίνης ήταν ίδιο (12.4 and 11.8 per 100 patient-years, HR 0.88, 95% CI 0.69-1.12; P=0.29). Οι αιμορραγίες ήταν λιγότερες στην ομάδα της απιξαμπάνης παρότι τα ποσοστά και στις δυο ομάδες ήταν υψηλά (19.7 and 22.9 per 100 patient-years (HR 0.72, 95% CI 0.59-0.87; P<0.001). Τάση για λιγότερες αιμορραγίες σημειώθηκε και στις αιμορραγίες του γαστρεντερικού.

Siontis KC, Zhang X, Eckard A,.

[Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519-1529](#)

Νέα αναδρομική ανάλυση δεδομένων έδειξε ότι η ριβαροξαμπάνη (n=1896, 39% <20 mg) σε σύγκριση με την βαρφαρίνη (n: 4848 δεν μείωσαν σημαντικά τα ΑΕΕ/ Συστηματικά έμβολα (HR=0.55, 95%CI=0.27-1.10) ή ισχαιμικά ΑΕΕ (HR=0.67, 95%CI=0.30-1.50 αλλά σχετίσθηκε με σημαντική μείωση σοβαρών αιμορραγιών κατά 32% (95%CI=1-53%). Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1.4 χρόνια και η διάρκεια λήψης αντιπηκτικού 112 ημέρες.

Craig I. Coleman, PharmDa,b; Reinhold Kreutz

Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients with Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis Am J Med 2019

- Stage 1: eGFR \geq 90 ml/min/1.73 m² (with evidence of kidney damage present, such as albuminuria)
- Stage 2: 90 > eGFR \geq 60 ml/min/1.73 m² (with evidence of kidney damage present, such as albuminuria)
- Stage 3: 60 > eGFR \geq 30 ml/min/1.73 m²
 - 3a: 60 > eGFR \geq 45 ml/min/1.73 m²
 - 3b: 45 > eGFR \geq 30 ml/min/1.73 m²
- Stage 4: 30 > eGFR \geq 15 ml/min/1.73 m²
- Stage 5: eGFR < 15 ml/min/1.73 m², or undergoing dialysis

Οι αυτόματοι απινιδωτές δεν βοηθάνε προληπτικά τους αιμοκαθερόμενους

188 αιμοκαθερόμενοι και σε περιτοναικές πλύσεις ασθενείς με ΚΕ >35% σε μια 10ετία τυχαιοποιήθηκαν σε τοποθέτηση ή μη αυτόματου απινιδωτή. Η παρακολούθηση διήρκεσε διάμεσος 6.8 χρόνια. Η συνολική θνητότητα ήταν >50% και στις δυο ομάδες ένω η επίπτωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου που ήταν ο ΑΚΘ ήταν 9.7%

στην ομάδα του απινιδωτή και 7.9% στην ομάδα χωρίς απινιδωτή παρότι στους ασθενείς με απινιδωτή σημειώθηκαν 13.8% πρόσφορες εκφορτίσεις για κοιλιακές αρρυθμίες. Όπως συμβαίνει και με όλες τις εμφυτευμένες συσκευές οι επιπλοκές (λοιμώξεις, μη λειτουργία καλωδίου) ήταν αυξημένες.

Jukema JW, Timal RJ, Rotmans JI

[ICD2 Trial Investigators. Prophylactic use of implantable cardioverter defibrillators in the prevention of sudden cardiac death in dialysis patients: the prospective, randomized, controlled ICD2 Trial. Circulation. 2019;139:2628–2638](#)

TAVI σε αιμοκαθρόμενους

Σε μελέτη βασισμένη σε καταγραφή οι ασθενείς υπο αιμοκάθαρση που υποβλήθηκαν σε εμφύτευση διαδερμικά αορτικής βαλβίδας (TAVI ή TAVR) είχαν διπλάσια θνητότητα 37% στον πρώτο χρόνο σε σύγκριση με τους μη αιμοκαθαιρόμενους.

Από τη βάση δεδομένων της Society of Thoracic Surgeons (STS)/American College of Cardiology TVT Registry από 72.631 περιπτώσεις μεταξύ 2011-2016 οι **3053 (4.2%)** υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση. Οι με τελικού σταδίου ΧΝΑ ήταν νεότεροι (76 έναντι 82 έτη) είχαν περισσότερες συννοσηρότητες και υψηλότερο χειρουργικό κίνδυνο (STS's Predicted Risk of Mortality scores, 13.5% vs. 6.2%). Αναλυτικά η ετήσια θνητότητα των ασθενών σε αιμοδιάλυση ήταν 37%, σε όχι αιμοδιάλυση creatinine ≥ 2 mg/dL, 31% και creatinine < 2 mg/dL, 18%.

Szerlip M et al.

[J Am Coll Cardiol 2019 ; 73: 2806-15](#) Bayliss G. [J Am Coll Cardiol 2019 Jun 11](#)