

Εξελίξεις στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης

Από τη δημοσίευση των οδηγιών της Ενιαίας Εθνικής Επιτροπής των ΗΠΑ (JNC VI) και της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας/Διεθνούς Εταιρείας της Υπέρτασης (WHO/ISH) για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, έχουν δημοσιευθεί διάφορες μελέτες, οι οποίες κατά το πλείστον επιβεβαιώνουν τις αρχικές τοποθετήσεις, αλλά και δημιουργούν νέα ερωτήματα. Όσον αφορά τη μη φαρμακευτική παρέμβαση, επιβεβαιώνεται η υπεροχή του μεσογειακού προτύπου διατροφής στην πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων. Τα τελευταία δύο χρόνια έχουν έρθει στο φως τα πρώτα αποτελέσματα μελετών, που καταδεικνύουν το όφελος από τη χρήση των νεότερων ομάδων αντιυπερτασικών φαρμάκων (ανταγωνιστές ασβεστίου, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου), ενώ υπάρχουν ενδείξεις –αλλά όχι τελεσίδικες αποδείξεις– ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου μπορεί να διαθέτουν και άλλες δράσεις, που τους καθιστούν πιο αγγειοπροστατευτικούς από τα παλαιότερα φάρμακα. Η χορήγηση συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων σε χαμηλές δόσεις φαίνεται ότι κερδίζει έδαφος έναντι της αύξησης της δόσης του φαρμάκου, που δίνεται ως μονοθεραπεία, λόγω της καλύτερης συμμόρφωσης και του καλύτερου (ενδεχομένως) αντιυπερτασικού αποτελέσματος. Η θεραπεία της υπέρτασης των ηλικιωμένων με ανταγωνιστές ασβεστίου δείχθηκε ότι είναι ιδιαίτερα επωφελής, ενώ αξίζει να αναφερθεί ότι ενδεχομένως οι β-αποκλειστές είναι λιγότερο αποτελεσματικοί σ' αυτή την ηλικία. Στους διαβητικούς ασθενείς με υπέρταση φαίνεται να τεκμηριώνεται στις μεγάλες μελέτες η ασφάλεια των ανταγωνιστών ασβεστίου, ενώ προτείνονται ως φάρμακα πρώτης επιλογής οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου. Τα φάρμακα αυτά επίσης προτείνονται και ως θεραπεία επιλογής σε ασθενείς με ήπια-μέτρια νεφρική ανεπάρκεια και πρωτεϊνουρία. Ο μεγάλος αριθμός των εκτεταμένων μελετών, που αναμένεται να δημοσιευτούν τα επόμενα χρόνια, πιστεύεται ότι θα αποσαφηνίσει τη θέση των αντιυπερτασικών φαρμάκων μέσα στη συνοδική φαρμακευτική φαρέτρα, ενώ και άλλα ερωτηματικά (βέλτιστη επιδιωκόμενη τιμή αρτηριακής πίεσης, συσχέτιση και τροποποίηση καρδιαγγειακών δεικτών και καρδιαγγειακής νοσηρότητας κ.λπ.) αναμένεται να απαντηθούν.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Νοέμβριο του 1997 δημοσιεύτηκαν οι οδηγίες της Ενιαίας Εθνικής Επιτροπής των ΗΠΑ (JNC VI)¹ και περίπου ένα έτος αργότερα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας/Διεθνούς Εταιρείας της Υπέρτασης (WHO/ISH)² για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης. Τα δύο τελευταία έτη (1998–1999) δημοσιεύτηκαν εκατοντάδες μελετών, οι οποίες είτε επιβεβαίωσαν είτε επέκτειναν τις θεωρήσεις και τους προβληματισμούς γύρω από τη διάγνωση και θεραπεία της υπέρτασης. Είναι χαρα-

κτηριστικό ότι στα αποτελέσματα της αναζήτησης στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων MEDLINE με λήμματα: «αρτηριακή υπέρταση», «θεραπεία», «κλινικές μελέτες» περιλαμβάνονται 496 μελέτες για το έτος 1999. Μέσα σ' αυτόν τον ερευνητικό οργανισμό (και την πιθανή σύγχυση από την πληθώρα των πληροφοριών) κρίνεται απαραίτητη η κατά καιρούς συνοπτική κριτική παρουσίαση των κυριότερων απ' αυτές, για την απόκτηση σφαιρικής αντίληψης της εξέλιξης των γνώσεών μας. Η παρούσα ανασκόπηση θα προσπαθήσει να υπηρετήσει αυτόν το στόχο, παρουσιάζοντας τις κυριότερες από τις

Χ. Λυδάκης,¹
Α.Δ. Ευστρατόπουλος²

¹Β' Παθολογική Κλινική, Βενιζέλειο
Νοσοκομείο, Ηράκλειο, Κρήτη
²Γ' Παθολογική Κλινική
και Υπερτασιολογικό Ιατρείο, Γενικό
Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Recent developments
in the treatment of arterial
hypertension

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου
αγγειοτασίνης
Ανταγωνιστές ασβεστίου
Θεραπεία
Υπέρταση
Φαρμακευτική αγωγή

Υποβλήθηκε 14.3.2000
Εγκρίθηκε 26.9.2000

μελέτες αυτές στο χώρο της θεραπείας κατά την τελευταία διαιτία. Τα κριτήρια επιλογής των παρουσιαζομένων προοπτικών μελετών ήταν (α) η ύπαρξη ομάδας μαρτύρων με ή χωρίς τυχαιοποίηση, (β) η χρησιμοποίηση ικανού αριθμού ασθενών και (γ) η δημοσίευση σε αναγνωρισμένα περιοδικά. Για τις αναδρομικές μελέτες ίσχυσαν τα αναφερόμενα (β) και (γ) κριτήρια. Αναφέρονται επίσης και τα αποτελέσματα μερικών πρόσφατων μετα-αναλύσεων, που παρουσιάστηκαν σε έγκυρα περιοδικά.

2. ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Στις τελευταίες οδηγίες δίνεται ιδιαίτερη σημασία στα μη φαρμακευτικά μέτρα αντιμετώπισης της υπέρτασης και ιδιαίτερα στη δίαιτα. Στις οδηγίες της JNC VI γίνεται ειδική αναφορά στη μελέτη DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension),³ όπου φάνηκε ότι μια σύνθετη δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και στην οποία χρησιμοποιήθηκαν γαλακτοκομικά προϊόντα και ζωικές τροφές με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (με μείωση των κεκορεσμένων λιπών), είχε ευνοϊκότερο αποτέλεσμα στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) από άλλες διαιτητικές παρεμβάσεις (μείωση κατά 4,6/2,6 mmHg της συστολικής/διαστολικής πίεσης σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων). Η μείωση της ΑΠ ήταν μεγαλύτερη στα υπέρτασικά απ' ό,τι στα νορμοτασικά άτομα.⁴ Η μείωση αυτή της ΑΠ επιτεύχθηκε, ενώ η κατανάλωση του διαιτητικού αλατιού και το βάρος παρέμειναν σταθερά κατά τη διάρκεια λήψης της δίαιτας. Η δίαιτα της DASH έμοιαζε με τη μεσογειακή δίαιτα, η οποία θεωρείται παραδοσιακά ότι προστατεύει από καρδιαγγειακά νοσήματα και καρκίνο. Η πειραματική απόδειξη του οφέλους της μεσογειακής δίαιτας έγινε για πρώτη φορά στη Lyon Diet Heart Study,⁵ όπου δείχθηκε ότι ένα μεσογειακό πρότυπο διατροφής (απαλλαγμένο από πολλά λιπαρά, με κατανάλωση ελαιολάδου, πουλερικών και ψαριών, αντί βοείου και χοιρινού κρέατος, και αρκετών φρούτων και λαχανικών) μείωσε στατιστικώς σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου, κατά 65%, τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο κατά 61% και συνολικά τον κίνδυνο θανάτου κατά 62% σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου μετά από παρακολούθηση 4 ετών. Παρόλα τα θετικά αποτελέσματα από την εφαρμογή αλλαγών στις διαιτητικές συνήθειες, διατυπώνονται προβληματισμοί στο κατά πόσο θα πρέπει να επιμένει ο θεράπων ιατρός στις συστάσεις αυτές στην καθημερινή κλινική πράξη. Και τούτο διότι (α) παραμένει ατεκμηρίωτη η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα τέτοιων αλλαγών, (β) η συμμόρφωση των ασθενών της κοινότητας παραμένει χαμηλή, (γ) η αποτυχία προκαλεί αίθημα απογοήτευσης στους ασθενείς και (δ) η επιτυχα-

νόμην μείωση της ΑΠ θεωρείται ότι είναι μικρή.⁶ Ανεξάρτητα από αυτούς τους προβληματισμούς, ο ιατρός θα πρέπει να συνιστά στους υπέρτασικούς τροποποίηση της δίαιτας παράλληλα με οποιαδήποτε άλλη θεραπευτική παρέμβαση.

Η ευεργετική επίδραση της άσκησης επιβεβαιώθηκε σε μια μετα-ανάλυση,⁷ όπου φάνηκε ότι συνολικά σε 39 μελέτες η επιτευχθείσα μείωση της ΑΠ ήταν σημαντικότερη σε χαμηλής έως μέτριας έντασης άσκηση (τρεις φορές εβδομαδιαία για 50 min άσκηση, το πολύ), παρά σε εντονότερη άσκηση. Επίσης, τα ηλικιωμένα άτομα φάνηκε να ωφελούνται εξίσου με τα νεότερα. Οι αδυναμίες των μελετών της μετα-ανάλυσης ήταν (α) η έλλειψη ομάδας μαρτύρων σε πολλές από αυτές και (β) η έλλειψη στοιχείων για αλληλεπίδραση φαρμακευτικής αγωγής και άσκησης.

Η πρόσληψη ικανής ποσότητας καλίου (περί τα 90 mmol/ημέρα) με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών προτείνεται από την JNC VI ως ευεργετικό μέτρο στην πρόληψη της εμφάνισης υπέρτασης και στη βελτίωση του ελέγχου της ΑΠ σε υπέρτασικά άτομα. Το ευνοϊκό αποτέλεσμα της προσθήκης καλίου υπό τη μορφή δισκίων βραδείας αποδέσμευσης KCl στην ΑΠ φάνηκε και σε πρόσφατη μελέτη, αν και το μέγεθος του οφέλους ήταν μικρό [3,4/1,2 mmHg συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ)/διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) σε 24ωρη καταγραφή].⁸ Η χορήγηση δισκίων καλίου δεν συνιστάται από τις αντιυπερτασικές εταιρείες, παρά μόνο σε περιπτώσεις υποκαλιαιμίας (π.χ. από χρήση διουρητικών) και χρήζει ιδιαίτερης προσοχής η χρησιμοποίησή τους από άτομα με νεφρική ανεπάρκεια ή λαμβάνοντα ανταγωνιστή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.

Η μείωση της χρήσης καφεΐνης δεν φαίνεται, σε επιδημιολογικές μελέτες, να συσχετίζεται με μείωση της ΑΠ και ως εκ τούτου δεν προτείνεται από την JNC ως μέτρο ελέγχου της υπέρτασης. Παρόλα αυτά, πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι σε 11 επιλεγμένες με αυστηρά κριτήρια μελέτες υπήρχε σημαντική διαφορά (2,4/1,2 mmHg ΣΑΠ/ΔΑΠ) μεταξύ των καταναλωτών καφέ (διάμεση κατανάλωση 5 φλυτζάνια/ημέρα) και των μαρτύρων.⁹ Περισσότερες μελέτες της επίδρασης της διακοπής της κατανάλωσης καφέ στην ΑΠ είναι απαραίτητες για την τεκμηρίωση των οδηγιών στο μέλλον.

Η κατανάλωση μικρής ποσότητας αλκοόλ (1–2 μερίδες την ημέρα) θεωρείται ευεργετική στην πρόληψη στεφανιαίων και εγκεφαλικών επεισοδίων, σύμφωνα με τις οδηγίες της JNC VI και της WHO/ISH. Στην πρόσφατη μελέτη PATHS, διερευνήθηκε η επίδραση της μείωσης της κατανάλωσης αλκοόλ από μη εξαρτώ-

μενους χρήστες αλκοόλ (από αρχική κατανάλωση 4 ποτών περίπου, σε 2 περίπου ποτά ημερησίως) στην ΑΠ.¹⁰ Διαπιστώθηκε ότι η παρέμβαση αυτή οδήγησε σε μια ασήμαντη κλινικά μείωση της ΑΠ. Τα αποτελέσματα της μελέτης PATHS δεν συνηγορούν υπέρ της μείωσης της κατανάλωσης αλκοόλ σε μέτριους χρήστες ως μεμονωμένο μέτρο πρόληψης ή θεραπείας της υπέρτασης. Το ανώτερο συνηθισμένο όριο κατανάλωσης αλκοόλ από τις αντιυπερτασικές εταιρείες είναι 20–30 g αιθανόλης για τους άνδρες (2–3 συνήθειες μερίδες ποτού) και 10–20 g αιθανόλης για τις γυναίκες (1–2 συνήθειες μερίδες ποτού).

Η χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου συνδυάζεται με αυξημένη επίπτωση υπέρτασης στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες.¹¹ Αντίθετα, έχει δείξει ότι η διαιτητική προσθήκη ασβεστίου προκαλεί πολύ μικρή (κλινικά ασήμαντη) μείωση της ΑΠ,¹² έτσι ώστε αυτού του είδους η διαιτητική παρέμβαση να μην προτείνεται από την JNC VI ως μη φαρμακευτικό μέτρο γενικής εφαρμογής.¹ Σε μια πρόσφατη μελέτη εκτίμησης της μεταβολής της ΑΠ (με μέτρηση κατ' οίκον και με 24ωρη καταγραφή) κατόπιν διαιτητικής προσθήκης ασβεστίου, δείχθηκε ότι η μείωση της ΑΠ ήταν 1,2/1,1 mmHg (ΣΑΠ/ΔΑΠ) στις κατ' οίκον μετρήσεις (σημαντική διαφορά), ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις τιμές της 24ωρης καταγραφής.¹³ Επίσης, σε μια μετα-ανάλυση, όπου συνεκτιμήθηκαν τα αποτελέσματα 42 μελετών προσθήκης ασβεστίου, δείχθηκε ότι η μείωση της ΑΠ περιοριζόταν στα 1,44/0,84 mmHg (ΣΑΠ/ΔΑΠ).¹⁴ Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν τις τρέχουσες οδηγίες της JNC VI.

Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις συνηθίζονται και στην ομάδα των ηλικιωμένων υπερτασικών, αν και υπάρχει έλλειψη ικανών δεδομένων που να τεκμηριώνουν αυτή την οδηγία. Η πρόσφατη μελέτη TONE έδειξε ότι, σε ηλικιωμένα άτομα (60–80 ετών), τόσο η μείωση της κατανάλωσης άλατος, όσο και η απώλεια βάρους (σε υπέρβαρα άτομα) μείωσαν την επίπτωση της υπέρτασης κατά 31% σε ένα διάστημα παρακολούθησης 29 μηνών (διάμεση τιμή), χωρίς ανεπιθύμητα συμβάματα.¹⁵ Η σύσταση μη φαρμακευτικών μεθόδων αυτού του είδους σε ηλικιωμένους φάνηκε ότι αποτελεί αποτελεσματικό και ασφαλές μέτρο.

3. ΣΥΓΚΡΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΟΜΑΔΩΝ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ΝΕΟΤΕΡΑ ΕΝΑΝΤΙ ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ) – ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Οι μεγάλες μελέτες στο χώρο της υπέρτασης έχουν δείξει ότι η αντιυπερτασική αγωγή με τις παλαιότερες ομάδες φαρμάκων (διουρητικά και β-αποκλειστές) έχει

ως αποτέλεσμα τη μείωση του σχετικού κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 38% και για στεφανιαία νόσο κατά 16%.¹⁶ Όσον αφορά τα νεότερα φάρμακα [ανταγωνιστές ασβεστίου, αναστολείς μετατροπικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II (α-MEA), α-αποκλειστές, αναστολείς υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, διεγέρτες των I₁ υποδοχέων ιμιδαζολινίου κ.λπ.], θα πρέπει να δειχθεί σε καινούργιες μελέτες ότι είναι όχι μόνο εξίσου αποτελεσματικά, αλλά και ενδεχομένως ότι υπερέρχουν των παλαιότερων, για να δικαιολογηθεί το ακριβότερο κόστος τους. Η JNC VI εξακολουθεί να συνηθίζεται ως πρώτη επιλογή τα διουρητικά και τους β-αποκλειστές, όπου δεν υπάρχουν ειδικές αντενδείξεις ή ενδείξεις για άλλα φάρμακα. Παρόλα αυτά, η χρήση των ανταγωνιστών ασβεστίου και των α-MEA όλο και αυξάνεται και περιλαμβάνει σήμερα το 55% των συνταγών των αντιυπερτασικών φαρμάκων στις ΗΠΑ.¹⁷

Τα τελευταία δύο χρόνια έχουν αρχίσει να δημοσιεύονται μελέτες, που προσπαθούν να ρίξουν φως στα παραπάνω ερωτηματικά. Στη μελέτη Syst-Eur, επί 4.695 ασθενών, αποδείχθηκε ότι θεραπεία στηριζόμενη σε έναν ανταγωνιστή ασβεστίου (νιπρενιδίνη) σε ηλικιωμένους ασθενείς (>60 ετών) αποφέρει μείωση των εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 42% και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 26%.¹⁸ Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα αντίστοιχης μελέτης με το ίδιο φάρμακο, που έγινε στην Κίνα (Syst-China) σε 2.394 ασθενείς.¹⁹ Αμφότερες οι μελέτες αφορούσαν ηλικιωμένα άτομα με μεμονωμένη συστολική υπέρταση. Οι δύο αυτές μελέτες είναι από τις τελευταίες που γίνονται με χορήγηση εικονικού φαρμάκου στην ομάδα των μαρτύρων (καθότι η χορήγηση εικονικού φαρμάκου σε μελέτες υπέρτασης θεωρείται πλέον ως μη αποδεκτή, ηθικά και δεοντολογικά, πράξη) και υποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών ασβεστίου είναι συγκρίσιμη με αυτή των παλαιότερων φαρμάκων.

Σε άλλη μελέτη, σε 10.485 ασθενείς, που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε καπτοπρίλη είτε συμβατική αγωγή (διουρητικά ή β-αποκλειστές), διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα της καπτοπρίλης η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν (μη στατιστικώς σημαντικά) χαμηλότερη [σχετικός κίνδυνος: 0,77 (0,57–1,04), P=0,092], ενώ η επίπτωση του εγκεφαλικού επεισοδίου μεγαλύτερη [σχετικός κίνδυνος: 1,25 (1,01–1,55), P=0,044] (μελέτη CAPPP).⁴⁸ Η αυξημένη επίπτωση εγκεφαλικού επεισοδίου αποδόθηκε στη χαμηλότερη ΑΠ εισαγωγής στη μελέτη των ασθενών με συμβατική θεραπεία. Η μελέτη αυτή, συμπερασματικά, έδειξε ότι ένας α-MEA, όπως η καπτοπρίλη, δεν προσέφερε συνολικά περισσότερο

όφελος σε υπερτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με παλαιότερες θεραπείες.

Επίσης, σε μια γερμανική μελέτη (HANE study) σε 868 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες και έλαβαν ως μονοθεραπεία υδροχλωροθειαζίδη ή ατενολόλη ή νιτρενδιπίνη ή εναλαπρίλη, φάνηκε ότι, σε ένα έτος, το ποσοστό ανταπόκρισης στην ατενολόλη (48%) ήταν σημαντικά καλύτερο από τα αντίστοιχα της υδροχλωροθειαζίδης (35,4%) και της νιτρενδιπίνης (32,9%), αλλά όχι και από αυτό της εναλαπρίλης (42,7%).²⁰ Οι περισσότερες διακοπές της αγωγής διαπιστώθηκαν στην ομάδα που ελάμβανε νιτρενδιπίνη ($P < 0,001$). Συμπερασματικά, στη μελέτη δεν τεκμηριώθηκε, γενικά, υπεροχή των νεότερων ομάδων αντιυπερτασικών φαρμάκων, όσον αφορά τον έλεγχο της ΑΠ και την ανοχή τους από τους ασθενείς, σε σχέση με τις παλαιότερες ομάδες φαρμάκων.

Τέλος, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 6.614 υπερτασικούς (ηλικίας 70–84 ετών) (STOP-2), που αφορούσε σε σύγκριση παλαιότερων φαρμάκων (ατενολόλη, μετοπρολόλη, πινδολόλη ή υδροχλωροθειαζίδη με αμιλοριδίδη) με νεότερα (εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, φελοδιπίνη, ισαδιπίνη), δεν διαπιστώθηκε διαφορά στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.²¹

Συμπερασματικά, από τα στοιχεία των διαφόρων μελετών έως και σήμερα, φαίνεται ότι τα νεότερα φάρμακα είναι πιθανόν το ίδιο αποτελεσματικά με τα παλαιότερα, όσον αφορά τα “soft end points” («μαλακά τελικά σημεία»), όπως ο έλεγχος της ΑΠ, και τα “hard end points” («σκληρά τελικά σημεία»), όπως η θνησιμότητα, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ακόμα η υπεροχή τους.

Η ύπαρξη γραμμικής συσχέτισης μεταξύ τιμών ΑΠ και καρδιαγγειακού κινδύνου είναι πλέον τεκμηριωμένη, αλλά το παραμένον ερώτημα είναι έως πόσο χαμηλά διατηρείται αυτή η γραμμική σχέση ή, αλλιώς, ποιο είναι το κατώτερο επιδιωκόμενο όριο ΑΠ της θεραπείας για τη μεγιστοποίηση του θεραπευτικού οφέλους. Η απάντηση δόθηκε από μια μεγάλη μελέτη (HOT) με 18.790 ασθενείς, στην οποία καταγράφηκε η καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε τρεις ομάδες ασθενών με διαστολική πίεση-στόχο < 90 mmHg, < 85 mmHg ή < 80 mmHg, αντίστοιχα.²² Η ελάχιστη συχνότητα μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σημειώθηκε σε επίπεδο διαστολικής πίεσης 82,6 mmHg και σε επίπεδο συστολικής πίεσης 138,5 mmHg. Περαιτέρω μείωση της ΑΠ δεν είχε σημαντική επίδραση στον αριθμό των συμβαμάτων (άνευ οφέλους ή κινδύνου). Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε για πρώτη φορά το όφελος της χορήγησης ασπιρίνης (σε δόση 75 mg), καθότι δείχθηκε ότι η χρήση

της μείωσε το σχετικό κίνδυνο κατά 36% (χωρίς όμως να έχει αποτέλεσμα στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Ενώ με τη μελέτη HOT φάνηκε να επιλύεται το ερώτημα της καμπύλης “J” (δηλαδή, κατά πόσο υπάρχει ένα όριο ΑΠ, κάτω από το οποίο περαιτέρω μείωση οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου), πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια προοπτική πληθυσμιακή μελέτη, όπου παρατηρήθηκε ότι σε θεραπευόμενους υπερτασικούς με χαμηλή διαστολική πίεση υπήρχε μεγαλύτερος κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο.²³ Η οριστική απάντηση στο ερώτημα της καμπύλης “J” φαίνεται ότι δεν έχει ακόμα δοθεί οριστικά, αλλά πιθανόν σε μείωση της διαστολικής πίεσης σε επίπεδα κατώτερα από αυτά της τιμής-στόχου στην HOT study (δηλαδή κάτω από 75–80 mmHg) να εμφανίζεται αύξηση των επιπλοκών.

Σε μια άλλη μικρή, αλλά και καλά οργανωμένη μελέτη, διερευνήθηκε η ποικιλία του θεραπευτικού αποτελέσματος, όσον αφορά τη μείωση της ΑΠ, σε 53 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν 4 διαδοχικά σχήματα μονοθεραπείας (διουρητικό, β-αποκλειστή, ανταγωνιστή ασβεστίου και α-MEA), έτσι ώστε ο καθένας να αποτελεί μάρτυρα του εαυτού του.²⁴ Η τιμή-στόχος 140/90 mmHg (σύμφωνα με τις οδηγίες της JNC VI) επιτεύχθηκε με κάποια από τις μονοθεραπείες στο 73% των ασθενών, αλλά μόνο στο 39% των ασθενών κατά το πρώτο ληφθέν σχήμα μονοθεραπείας. Διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής της ΑΠ ανάμεσα στα σχήματα διουρητικού και ανταγωνιστή ασβεστίου ($r = 0,6$, $P = 0,001$), καθώς και ανάμεσα στα σχήματα β-αποκλειστή και α-MEA, αλλά όχι ανάμεσα στα υπόλοιπα συγκρινόμενα ζευγάρια μονοθεραπειών. Συμπερασματικά, διαπιστώθηκε μεγάλη ετερογένεια στην απάντηση των ασθενών σε διαφορετικά αντιυπερτασικά σχήματα. Εντούτοις, το υψηλό ποσοστό επιτυχούς θεραπευτικού αποτελέσματος, που επιτεύχθηκε με μονοθεραπεία, υποδηλώνει την ανάγκη να δοκιμάζονται διάφορα σχήματα επί ανεπαρκούς αποτελέσματος. Από τους ερευνητές προτείνεται η αρχική χορήγηση ενός φαρμάκου από ένα από των ζευγών διουρητικού/ανταγωνιστή ασβεστίου ή β-αποκλειστή/α-MEA και επί μη ικανοποιητικού αποτελέσματος η μετάβαση σε φάρμακο του άλλου ζεύγους.

Σε άλλες δύο μελέτες εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα (όσον αφορά τη μείωση της ΑΠ) του νέου σκευάσματος νιφεδιπίνης βραδείας αποδέσμευσης GITS (Gastrointestinal Therapeutic System) σε σχέση με το διουρητικό βενδροφλουαζίδη²⁵ (200 ασθενείς) και τον αναστολέα υποδοχέων αγγειοτασίνης II losartan²⁶ (149 ηλικιωμένοι ασθενείς). Η επιτευχθείσα μείωση της ΑΠ ήταν ίδια με όλες τις κατηγορίες φαρμάκων, ενώ παρατηρήθηκε μεγαλύτερη (στατιστικώς σημαντική)

συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως οίδημα σφυρών) στην ομάδα της GITS σε σχέση με την ομάδα του losartan.

Στις τελευταίες οδηγίες της JNC VI και της ISH/WHO διατυπώνεται σαφώς (σε σχέση με τις παλαιότερες) θετική στάση απέναντι στη χορήγηση συνδυασμών αντιυπερτασικών φαρμάκων. Η αναμενόμενη συνήθης μείωση της ΑΠ με μονοθεραπεία είναι περίπου 7–13/4–8 mmHg (ΣΑΠ/ΔΑΠ), ενώ με συνδυασμό φαρμάκων (σε πλήρεις δόσεις) η μείωση αναμένεται να είναι διπλάσια (12–22/7–14 mmHg ΣΑΠ/ΔΑΠ).² Στη μελέτη HOT απαιτήθηκε συνδυασμός φαρμάκων στο 70% των ασθενών για την επίτευξη στόχου ΔΑΠ μικρότερης από 90 mmHg.²² Οι συνδυασμοί φαρμάκων, εκτός από το εντονότερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα, μπορούν να έχουν και άλλα οφέλη σε σχέση με τις μονοθεραπείες. Για παράδειγμα, ο συνδυασμός α-MEA και μη διυδροπυριδινικού ανταγωνιστή ασβεστίου μπορεί να μειώσει περισσότερο την πρωτεϊνουρία από ό,τι κάθε φάρμακο ξεχωριστά¹ (χωρίς να είναι βέβαιο εάν αυτό οφείλεται σε ειδικές δράσεις του συνδυασμού ή απλά στην αθροιστική υποτασική δράση των φαρμάκων). Επίσης, ο συνδυασμός διυδροπυριδινικού ανταγωνιστή ασβεστίου και α-MEA προκαλεί λιγότερο συχνά οίδημα σφυρών από τη μονοθεραπεία με ανταγωνιστή ασβεστίου. Τέλος, και ίσως σημαντικότερο, ο συνδυασμός χαμηλών δόσεων φαρμάκων επιτρέπει την επίτευξη ικανοποιητικού αντιυπερτασικού αποτελέσματος με τις ελάχιστες δυνατές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως π.χ. ο συνδυασμός α-MEA με χαμηλή δόση διουρητικού,¹ δημιουργώντας έτσι τις προϋποθέσεις για καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών. Αρκετές πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν τις προηγούμενες θέσεις των αντιυπερτασικών εταιρειών. Σε μια μελέτη σύγκρισης συνδυασμού φελοδιπίνης-εναλαπρίλης (χαμηλών δόσεων) με μονοθεραπεία εναλαπρίλης σε υψηλότερη δόση (σε 217 άτομα), διαπιστώθηκε ότι στους ασθενείς όπου δεν επιτεύχθηκε η ΑΠ-στόχος με αρχική χαμηλή δόση μονοθεραπείας, ο συνδυασμός με δύο φάρμακα ήταν αποτελεσματικότερος από την αύξηση της δόσης του αρχικού φαρμάκου.²⁷ Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης (σε 871 άτομα), όπου φάνηκε ότι ο συνδυασμός υδροχλωροθειαζίδης και valsartan (αναστολέας της αγγειοτασίνης II) ήταν αποτελεσματικότερος, όσον αφορά τη μείωση της ΑΠ, από κάθε ένα από τα φάρμακα χορηγούμενα ξεχωριστά και μάλιστα με πολύ μικρότερη εμφάνιση υποκαλιαιμίας (σε σχέση με το απλό διουρητικό).²⁸ Τέλος, σε μια μετα-ανάλυση 82 μελετών σύγκρισης του συνδυασμού αμλοδιπίνης-μπενεζεπρίλης με 9 διάφορες μονοθεραπείες (καπτοπρίλη, ατενολόλη,

βεραπαμίλη, λισινοπρίλη, νιφεδιπίνη κ.λπ.), φάνηκε ότι η λισινοπρίλη και ο συνδυασμός είχαν τη μεγαλύτερη επιτυχία στη ρύθμιση της ΑΠ, ενώ η διακοπή της αγωγής, που οφειλόταν σε ανεπιθύμητες ενέργειες, ήταν ελάχιστη στους ασθενείς που ελάμβαναν το συνδυασμό αμλοδιπίνης-μπενεζεπρίλης.²⁹

4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Η υπέρταση είναι εξαιρετικά συχνή ανάμεσα στα ηλικιωμένα άτομα (άνω των 60% λευκών μη ισπανόφωνων Αμερικανών έχουν υψηλή ΑΠ, όπως έδειξε η μεγάλη μελέτη NHANES III)³⁰ και ορθά θεωρείται ως «η νόσος των ηλικιωμένων». Η αντιμετώπιση της υπέρτασης στους ηλικιωμένους είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, διότι ενώ η μείωση του σχετικού κινδύνου με την αντιυπερτασική αγωγή είναι η ίδια σε όλες τις ομάδες ηλικιών, το απόλυτο όφελος σε ζωές είναι πολύ μεγαλύτερο στους ηλικιωμένους από ό,τι στους νεότερους, λόγω του μεγαλύτερου απόλυτου κινδύνου στις μεγαλύτερες ηλικίες.

Η ομάδα φαρμάκων που συνιστά η JNC VI είναι τα διουρητικά, ενώ οι β-αποκλειστές δεν προτείνονται πλέον ως κατάλληλα φάρμακα για τους ηλικιωμένους, σε αντίθεση με τις προηγούμενες οδηγίες της JNC V.³¹ Η θέση αυτή της JNC VI επιβεβαιώθηκε σε μια συστηματική αμερικανική μετα-ανάλυση μελετών σύγκρισης διουρητικών και β-αποκλειστών σε ηλικιωμένα άτομα με υπέρταση, από το 1966 έως το 1998.³² Στα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι ικανοποιητικός έλεγχος της ΑΠ κατέστη δυνατός μόνο στο ένα τρίτο των ασθενών που έλαβαν β-αποκλειστές, ενώ ήταν εφικτός στα δύο τρίτα των ασθενών που έλαβαν διουρητικά. Τα διουρητικά ήταν αποτελεσματικά στην πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων [odds ratio (OR): 0,61], θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου (OR: 0,67), στεφανιαίας νόσου (OR: 0,74) και στη μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας (OR: 0,75) και της συνολικής θνησιμότητας (OR: 0,86). Αντίθετα, οι β-αποκλειστές ήταν αναποτελεσματικοί στην πρόληψη όλων των τελικών σημείων-στόχων, εκτός από την πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων (OR: 0,75). Ως πιθανή αιτία (σε παθοφυσιολογική βάση) της αποτυχίας των β-αποκλειστών στη μείωση της νοσηρότητας/θνησιμότητας στους ηλικιωμένους αναφέρεται η ανεπιθύμητη επίδραση στην αιμοδυναμική ισορροπία των ηλικιωμένων. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, η αιμοδυναμική κατάσταση των υπερτασικών ηλικιωμένων χαρακτηρίζεται από χαμηλή καρδιακή παροχή και αύξηση των συστηματικών περιφερικών αντιστάσεων.³³ Η χορήγηση των

περισσότερων β-αποκλειστών μειώνει ακόμη περισσότερο την καρδιακή παροχή και αυξάνει τις περιφερικές αντιστάσεις,³⁴ επιδεινώνοντας το αιμοδυναμικό προφίλ των υπερηλικών με υπέρταση.³⁵ Θα πρέπει να αναφερθεί ότι στις οδηγίες της WHO/ISH, που δημοσιεύθηκαν μεταγενέστερα από τις οδηγίες της JNC VI, δεν περιλαμβάνεται σύσταση σχετικά με την πιθανή μειωμένη αποτελεσματικότητα των β-αποκλειστών στους ηλικιωμένους, γεγονός που σηματοδοτεί κάποια επιφυλακτικότητα στη διεθνή αντιυπερτασική κοινότητα για την καθολική αποδοχή των αμερικανικών θέσεων.

Εκτός από τα διουρητικά, η JNC VI προτείνει τη χρησιμοποίηση των ανταγωνιστών ασβεστίου στην υπέρταση των ηλικιωμένων. Αυτή η οδηγία είναι βασισμένη στα αποτελέσματα της μελέτης Syst-Eur, όπου διαπιστώθηκε ότι αντιυπερτασική αγωγή βασισμένη στη νιρενδιπίνη προλαβαίνει 29 εγκεφαλικά επεισόδια και 53 μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα ανά 1.000 θεραπευόμενους ασθενείς για 5 χρόνια.¹⁷ Επίσης, στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι η αγωγή προλαβαίνει την εμφάνιση άνοιας (πρόληψη 19 περιπτώσεων ανά 1.000 ασθενείς σε 5 χρόνια).³⁴ Αυτό το ελπιδοφόρο μήνυμα της Syst-Eur έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της παλαιότερης μελέτης SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program),³⁶ όπου δεν φαίνεται μείωση της συχνότητας άνοιας. Νεότερες μελέτες με ειδικό σχεδιασμό για απάντηση του συγκεκριμένου ερωτήματος αναμένονται στο εγγύς μέλλον.

Άμεση σύγκριση της αποτελεσματικότητας παλαιότερων φαρμάκων (ατενολόλη, μετοπρολόλη, πινδολόλη ή υδροχλωροθειαζίδη με αμιλορίδη) με νεότερα (εναλαπρίλη, λισινοπρίλη, φελοδιπίνη ή ισραδιπίνη) στην υπέρταση των ηλικιωμένων έγινε στη μελέτη STOP-2.²¹ Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την καρδιαγγειακή θνητότητα ή νοσηρότητα μεταξύ των ομάδων φαρμάκων, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι το όφελος προκύπτει κατά μείζονα λόγο από τη μείωση της ΑΠ και όχι από το είδος του φαρμάκου.

Άλλες δύο μικρότερες μελέτες συνέκριναν τα αποτελέσματα της χορήγησης εναλαπρίλης με το eprosartan (σε 528 ηλικιωμένους ασθενείς)³⁷ και με το telmisartan (σε 278 ηλικιωμένους ασθενείς),³⁸ που ανήκουν στην τάξη των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Και στις δύο μελέτες, το αποτέλεσμα στη μείωση της ΑΠ ήταν παρόμοιο σε όλες τις ομάδες, αλλά η ομάδα που ελάμβανε τον α-MEA είχε μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης βήχα από την ομάδα του ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Τέλος, σε μια άλλη μελέτη σε 140 ηλικιωμένους με υπέρταση διαπιστώθηκε ότι το losartan (με ή χωρίς υδροχλωροθειαζίδη) είχε παρόμοιο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα με

τη νιφεδιπίνη GITS, αλλά με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (κυρίως οιδήματα σφυρών).²⁶ Οι μικρές αυτές μελέτες δίνουν ενθαρρυντικές ενδείξεις για τη δράση αυτής της νέας κατηγορίας φαρμάκων στην υπέρταση των ηλικιωμένων, αλλά παραμένει το ερώτημα εάν ο λόγος όφελος προς κόστος (σε σχέση με παλαιότερα φάρμακα) δικαιολογεί την επιλογή τους.

Οι οδηγίες της JNC VI είναι σχετικά ασαφείς σχετικά με το αν και υπό ποιες συνθήκες είναι εφικτή η μείωση ή η διακοπή της αντιυπερτασικής αγωγής (λόγω των σχετικά λίγων ερευνών στο θέμα αυτό). Πρόσφατα, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης TONE (Trial Of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly), όπου φάνηκε ότι ηλικιωμένα άτομα με ρυθμισμένη ΑΠ, που διέκοψαν την αγωγή, αλλά ακολούθησαν ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους και περιορισμού του αλάτος, είχαν κατά 45% λιγότερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιαγγειακό επεισόδιο ή να χρειαστεί να ξαναρχίσουν την αγωγή, σε σχέση με τα άτομα που δεν εφάρμοζαν ιδιαίτερες οδηγίες αλλαγής του τρόπου ζωής.³⁹ Οι παράγοντες που συσχετίζονταν με επιτυχή μη φαρμακευτικό έλεγχο της ΑΠ ήταν η χαμηλή αρχική συστολική πίεση, το βραχύ ιστορικό παρουσίας της υπέρτασης στο άτομο και η βραχεία περίοδος λήψης αντιυπερτασικής αγωγής και, τέλος, η απουσία καρδιαγγειακής βλάβης. Σε μια άλλη δημοσίευση από την ίδια μελέτη στους ίδιους ασθενείς, φάνηκε ότι η διακοπή της θεραπείας δεν οδήγησε σε αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων.⁴⁰ Στα συμπεράσματα της μελέτης διατυπώνεται η θέση ότι, σε ηλικιωμένους ασθενείς με καλά ρυθμισμένη ΑΠ (<150/90 mmHg) και απουσία καρδιαγγειακής νόσου, η αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να διακοπεί χωρίς να επέλθει αύξηση του κινδύνου υπερτασικών επιπλοκών, αρκεί να παρακολουθείται και να μην απορρυθμιστεί η ΑΠ.

Ένα τελευταίο ερώτημα, που περιμένει απάντηση, είναι η σκοπιμότητα χορήγησης αγωγής στα άτομα της λεγόμενης 4ης ηλικίας (άνω των 80 ετών). Μέχρι τώρα υπάρχει έλλειψη ερευνών που να απευθύνονται αποκλειστικά σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα. Σε μια μετα-ανάλυση που ανέλυσε τα στοιχεία 1.670 ασθενών με ηλικία άνω των 80 ετών, οι οποίοι συμμετείχαν σε διάφορες μελέτες, προέκυψε όφελος στους θεραπευόμενους ασθενείς κατά 34% και 22%, στην πρόληψη των εγκεφαλικών και των μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων, αντίστοιχα, αλλά όχι σημαντική διαφορά στην καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα.⁴¹ Οριστική απάντηση στο ζήτημα της ανάγκης χορήγησης θεραπείας στην ακραία αυτή ομάδα ηλικίας επιδιώκει να δώσει η HYVET study (Hypertension in the Very Old Trial), στην οποία ασθενείς άνω των 80 ετών τυχαίοποιούνται να λάβουν αγωγή βασισμένη σε διουρητικό, ανταγωνιστή ασβεστίου ή εικονικό φάρμακο.⁴²

5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η υπέρταση ανευρίσκεται 1,5–2 φορές συχνότερα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 από ό,τι στον υπόλοιπο πληθυσμό.² Στις οδηγίες της JNC VI, όταν συνυπάρχει υπέρταση και διαβήτης, προτείνονται ως φάρμακα επιλογής οι α-MEA, οι α-αποκλειστές, οι ανταγωνιστές ασβεστίου και τα διουρητικά, ενώ επί παρουσίας διαβητικής νεφροπάθειας, ως πρώτη επιλογή προτείνονται οι α-MEA και εναλλακτικά οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ή οι ανταγωνιστές ασβεστίου. Όσον αφορά τους β-αποκλειστές και τα διουρητικά, υπάρχουν στοιχεία ότι ασκούν δυσμενή επίδραση στο προφίλ της ινσουλινοευαισθησίας και στα επίπεδα των λιπιδίων, αλλά στην πράξη έχει διαπιστωθεί ότι το όφελος από τη χρήση των φαρμάκων αυτών στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι το ίδιο σε διαβητικούς και σε μη διαβητικούς ασθενείς (οδηγίες JNC VI, WHO/ISH).

Τα τελευταία δύο χρόνια έχουν δημοσιευθεί μελέτες, οι οποίες προσπαθούν να διαφωτίσουν περισσότερο τα ζητήματα που έχουν σχέση με τη δράση των νεότερων τάξεων αντιυπερτασικών φαρμάκων στους διαβητικούς ασθενείς με υπέρταση. Στη μελέτη FACET εκτιμήθηκε η δράση της αμλοδιπίνης (ανταγωνιστής ασβεστίου της τάξης των διυδροπυριδινών) σε σχέση με τη φοσινοπρίλη (α-MEA) σε 380 υπερτασικούς και διαβητικούς ασθενείς, με χρόνο παρακολούθησης 3,5 χρόνια.⁴³ Στην ομάδα της αμλοδιπίνης διαπιστώθηκε διπλάσια συχνότητα εμφάνισης αγγειακών επιπλοκών (αθροιστικά, έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και στηθάγχη χρήζουσα νοσηλείας) απ' ό,τι στην ομάδα της φοσινοπρίλης (hazards ratio: 0,49, 95% όρια αξιοπιστίας: 0,26–0,95). Επίσης, σε μια άλλη ανάλυση του διαβητικού υπερτασικού υποπληθυσμού 470 ασθενών της μελέτης ABCD, θεραπευόμενων είτε με νισολδιπίνη (ανταγωνιστής ασβεστίου της τάξης των διυδροπυριδινών), είτε με εναλαπρίλη (α-MEA) επί 5 χρόνια, διαπιστώθηκε μεγαλύτερη επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου στην ομάδα της νισολδιπίνης (risk ratio: 9,5, όρια αξιοπιστίας: 2,3–21,4), ενώ η συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της νισολδιπίνης, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.⁴⁴ Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών πρέπει να γίνει με κάποια προσοχή, καθότι η ανάλυση των καρδιαγγειακών επιπλοκών αποτελούσε δευτερογενή στόχο αμφοτέρων των μελετών, με συνέπεια την πιθανότητα ύπαρξης μεθοδολογικών ατελειών (bias), καθώς και ανεπαρκούς στατιστικής ισχύος (power) των αποτελεσμάτων τους. Επίσης, στις μελέτες αυτές δεν ήταν δυνατό να διευκρινιστεί αν

οι παρατηρούμενες διαφορές οφείλονταν στις ανεπιθύμητες δράσεις των ανταγωνιστών ασβεστίου ή, αντίθετα, στην επωφελή επίδραση των α-MEA (καθότι δεν υπήρχε ομάδα μαρτύρων χωρίς θεραπεία, δηλαδή placebo).

Σε αντίθεση με τις ανωτέρω μελέτες, σε μια άλλη επιμέρους ανάλυση του διαβητικού υποπληθυσμού της μελέτης Syst-Eur (επί ατόμων ηλικίας >60 ετών), φάνηκε ότι σε 492 διαβητικούς ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία βασισμένη στη νιπρενδιπίνη (ανταγωνιστής ασβεστίου) για 2 έτη επήλθε μείωση των συνολικών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 73% και των αγγειακών συμβαμάτων κατά 69%, ενώ οι αντίστοιχες μειώσεις στους 4.203 μη διαβητικούς ασθενείς ήταν 38% και 26%.⁴⁵ Η ολική θνησιμότητα στην ομάδα των διαβητικών ασθενών μειώθηκε κατά 55%. Συμπερασματικά, φάνηκε ότι η χορήγηση αγωγής βασισμένης στη νιπρενδιπίνη είναι ιδιαίτερα επωφελής σε ηλικιωμένους ασθενείς με συστολική υπέρταση και διαβήτη. Ενισχυτικά στοιχεία για το όφελος από τη χρήση των ανταγωνιστών ασβεστίου σε διαβητικούς με υπέρταση προκύπτουν και από τη μελέτη HOT, όπου διαπιστώθηκε ότι με σχήμα αγωγής βασισμένο στη φελοδιπίνη η μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας συσχετιζόταν με το μέγεθος της επιτυγχανομένης μείωσης της ΔΑΠ (παρατηρήθηκε υποτριπλασιασμός της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στην ομάδα με ΔΑΠ-στόχο <80 mmHg σε σχέση με την ομάδα με ΔΑΠ-στόχο 85–90 mmHg).⁴⁶ Συνολικά, από όλες τις πρόσφατες μελέτες διαπιστώνεται κάποια σύγχυση στη βιβλιογραφία για τη θέση των ανταγωνιστών ασβεστίου στη θεραπεία ασθενών με υπέρταση και διαβήτη, αν και με τις τελευταίες μεγάλες μελέτες Syst-Eur και HOT πρέπει να έχουν αρθεί πλέον οι επιφυλάξεις για την ασφάλεια χορήγησής τους, ενώ μένει να τεκμηριωθεί η υπεροχή τους ή όχι έναντι των άλλων τάξεων αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Όσον αφορά τους α-MEA, σε μια μεγάλη μελέτη 10.985 υπερτασικών ασθενών που παρακολουθήθηκαν για 6,1 χρόνια, παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση σακχαρώδους διαβήτη στην ομάδα που ελάμβανε καπτοπρίλη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, που ελάμβανε συμβατική αγωγή (μείωση του κινδύνου κατά 30%).⁴⁷ Επίσης, οι ασθενείς που ήταν διαβητικοί κατά την έναρξη της μελέτης και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν καπτοπρίλη, παρουσίασαν μείωση του κινδύνου εμφράγματος μυοκαρδίου και της ολικής θνησιμότητας κατά 66% και 46%, αντίστοιχα, σε σχέση με διαβητικούς υπό συμβατική αγωγή. Από την άλλη μεριά, όμως, στη μελέτη UKPDS 39 δεν τεκμηριώθηκε υπεροχή της καπτοπρίλης έναντι της ατενολόλης στη μείωση του κινδύνου μακρο- και μικροαγγειακών διαβητικών επι-

πλοκών.⁴⁸ Το εύρημα αυτό συννηγορεί υπέρ της άποψης ότι η μείωση της ΑΠ, αφευτικής, είναι σημαντικότερη παράμετρος, παρά η επιλογή αντιυπερτασικού φαρμάκου, για την πρόληψη των επιπλοκών σε διαβητικούς. Επίσης, στη μελέτη UKPDS 38 φάνηκε ότι η μείωση της ΑΠ είναι αποτελεσματικότερη, όσον αφορά τη μείωση των μακροαγγειακών επιπλοκών σε διαβητικούς, από ό,τι οι παρεμβάσεις για τον έλεγχο του σακχάρου του αίματος.⁴⁹ Για τους διαβητικούς προτείνονται χαμηλότερα επίπεδα-στόχοι ρύθμισης της ΑΠ. Η JNC VI προτείνει επίπεδα ΑΠ μικρότερα των 130/85 mmHg.

Εκτός από τις προαναφερθείσες μεγάλες μελέτες, που είχαν ως στόχους τα «σκληρά τελικά σημεία» (hard end points), όπως η νοσηρότητα ή η θνησιμότητα, υπάρχουν και άλλες με στόχους τα «μαλακά τελικά σημεία» (soft end points ή surrogate end points), όπως η επίδραση στη γλυκαιμική ρύθμιση, την ινσουλινοευσαιησιολογία, τα λιπίδια, την καρδιακή υπερτροφία, τους δείκτες νεφρικής λειτουργίας κ.λπ. Στη μελέτη FACET, μεταξύ των ομάδων ασθενών που θεραπεύονταν με αμλοδιπίνη ή με φουσινοπρίλη, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην κρεατινίνη ορού, στην HbA1c και στα τριγλυκερίδια, ενώ παρατηρήθηκε μικρή μείωση του ινωδογόνου στην ομάδα της φουσινοπρίλης.⁴³ Σε μια άλλη μελέτη 60 διαβητικών ασθενών θεραπευομένων με μετοπρολόλη ή κινναπρίλη για 6 μήνες, διαπιστώθηκε μείωση της ανοχής στη φόρτιση με γλυκόζη και (μη σημαντική) αύξηση της HbA1c στην ομάδα της μετοπρολόλης, ενώ η κινναπρίλη είχε ουδέτερη επίδραση στις μεταβολικές παραμέτρους.⁵⁰ Επίσης, η χορήγηση για 8 εβδομάδες τραντολαπρίλης (α-MEA) βρέθηκε να προκαλεί μετρίου βαθμού βελτίωση της ινσουλινοευσαιησιολογίας (μετρουμένης με τη μέθοδο του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναϊμικού clump), έναντι ουδέτερης επίδρασης της νιφεδιπίνης GITS σε ομάδα 90 υπέρβαρων υπερτασικών μη διαβητικών ατόμων.⁵¹ Σε άλλη μελέτη, που αφορούσε τη μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας σε 121 υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη, διαπιστώθηκε ότι η νιπρενδιπίνη προκάλεσε στατιστικώς σημαντική μείωση του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας κατά 5%, έναντι ουδέτερης επίδρασης της εναλαπρίλης και αύξησης κατά 9% στην ομάδα ελέγχου.⁵² Τέλος, σε βιοψική μελέτη νεφρικής ιστομορφολογίας σε 40 ασθενείς με διαβήτη και μικρολευκωματιουρία (με ή χωρίς υπέρταση), δείχθηκε ότι η θεραπεία με περινδροπρίλη (α-MEA) προκάλεσε σημαντική μείωση του βαθμού αύξησης της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης και (μη σημαντική) μείωση της διάμεσης ίνωσης στην ομάδα της περινδροπρίλης, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.⁵³

Συνολικά, οι τελευταίες μελέτες φαίνεται να ενισχύουν τις οδηγίες της JNC VI για τη θετική επίδραση των α-MEA σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη, παράλληλα όμως φαίνεται να τεκμηριώνεται και το όφελος από

τη χρήση των ανταγωνιστών ασβεστίου. Το ακριβές μέγεθος του οφέλους που προκύπτει από τη θεραπεία με κάθε μια από τις νεότερες ομάδες φαρμάκων παραμένει ανοικτό προς διερεύνηση.

Πρόσφατα, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης HOPE, στην οποία εκτιμήθηκαν τα οφέλη από τη χορήγηση ραμιπρίλης σε 651 ασθενείς με διαβήτη ή άλλη αγγειακή νόσο και έναν άλλο καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, σε σύγκριση με ομάδα 826 ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω υπεροχής της ραμιπρίλης (σχετικός κίνδυνος για καρδιαγγειακό θάνατο: 0,74, $P < 0,001$, για έμφραγμα μυοκαρδίου: 0,8, $P < 0,001$, για εγκεφαλικό επεισόδιο: 0,68, $P < 0,001$, για καρδιακή ανεπάρκεια: 0,77, $P < 0,001$ και για οποιαδήποτε αιτία θανάτου: 0,84, $P < 0,001$).⁵⁴ Η θεραπεία με ραμιπρίλη σε αυτούς τους ασθενείς με τις ποικίλες εκδηλώσεις αθηροσκληρυντικής νόσου φάνηκε να έχει ευνοϊκά αποτελέσματα, όσον αφορά την προστασία του αγγειακού δένδρου και του μυοκαρδίου. Τα αποτελέσματα αυτά δεν μπορούν να αποδοθούν στη μικρή μείωση της ΑΠ, που παρατηρήθηκε (3/2 mmHg ΣΑΠ/ΔΑΠ), αλλά πιθανόν να καταδεικνύουν την ωφέλεια από την αναστολή των τοπικών ιστικών συστημάτων ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης στο αγγειακό δένδρο.

6. Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Η υπέρταση είναι ταυτοχρόνως αιτία και συνέπεια νεφρικής νόσου. Ενώ η σοβαρή υπέρταση (π.χ. κακοήθης υπέρταση, σοβαρή νεφραγγειακή υπέρταση κ.λπ.) αποτελεί τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου για νεφρική ανεπάρκεια, ο ρόλος της ήπιας και μέτριας υπέρτασης είναι λιγότερο σαφής στην πρόκληση νεφρικής βλάβης.² Ανεξάρτητα, πάντως, από τον αιτιοπαθογενετικό ρόλο της υπέρτασης στη γένεση της νεφρικής βλάβης, υπάρχουν αδιαμφισβήτητες αποδείξεις ότι η σχολαστική ρύθμιση της ΑΠ, ανεξαρτήτως χρησιμοποιούμενου φαρμάκου, μειώνει το ρυθμό εξέλιξης της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Οι αντιυπερτασικές εταιρείες συνιστούν επίπεδα-στόχους ρύθμισης της ΑΠ σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και πρωτεϊνουρία > 1 g/ημέρα τα 125/75 mmHg και με πρωτεϊνουρία < 1 g/ημέρα τα 130/80, βασιζόμενες στα αποτελέσματα της μελέτης MDRD.⁵⁵

Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον έχει αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια για τους α-MEA, καθώς φαίνεται ότι ενδεχομένως ασκούν νεφροπροστατευτικές δράσεις ανεξάρτητα από τη μείωση της ΑΠ. Η JNC II συνιστά τους α-MEA ως θεραπεία πρώτης επιλογής σε ασθενείς

με ήπια–μέτρια χρονία νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη έως 3 mg/dL), εφόσον δεν υπάρχουν άλλες αντενδείξεις. Πράγματι, στη μελέτη REIN φάνηκε ότι από το σύνολο των 186 υπερτασικών ασθενών με μέτρια πρωτεϊνουρία, που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη ραμιπρίλης ή συμβατικής αγωγής (όπου συμπεριλαμβάνονταν και ανταγωνιστές ασβεστίου, όπως η νιφεδιπίνη), η ομάδα της ραμιπρίλης εμφάνισε περίπου 2,5 φορές μικρότερο κίνδυνο επιδείνωσης της πρωτεϊνουρίας ή κατάληξης σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια των 31 μηνών της παρακολούθησης.⁵⁶ Επίσης, το losartan φάνηκε να είναι αποτελεσματικότερο από την αμλοδιπίνη, σε μικρότερη μελέτη 48 μηνών διαβητικών ασθενών, σε σχέση με τη μείωση της μικρολευκωματινουρίας ή της ήπιας λευκωματουρίας.⁵⁷ Παρόμοια, η τραντολαπρίλη βρέθηκε να υπερέχει της βεραπαμίλης, σε άλλη μικρότερη μελέτη υπερτασικών ασθενών με μη διαβητικού τύπου νεφρική βλάβη, εμφανίζοντας στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη αντιπρωτεϊνουρική δράση από τον ανταγωνιστή ασβεστίου.⁵⁸

Ευνοϊκά, επίσης, αποτελέσματα είχε και η χορήγηση α-MEA σε υπερτασικούς με διαβητική νεφροπάθεια. Σε μια μελέτη φάνηκε ότι η πρωτεϊνουρία μειώθηκε με τη χορήγηση σιλαζαπρίλης, ενώ δεν μεταβλήθηκε με τη χορήγηση δοξαζοσίνης (α-αποκλειστής).⁵⁹ Σε μια άλλη μελέτη δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ ραμιπρίλης και νιτρενδιπίνης, όσον αφορά την αντιπρωτεϊνουρική δράση.⁶⁰

Συμπερασματικά, τα τελευταία δύο χρόνια, οι περισσότερες μελέτες εστιάζονται στην εκτίμηση της επίδρασης των διαφόρων τάξεων αντιυπερτασικών φαρμάκων σε παραμέτρους της νεφρικής λειτουργίας, όπως η πρωτεϊνουρία. Τα μέχρι τώρα υπάρχοντα δεδομένα επιβεβαιώνουν τη σύσταση της JNC VI για τη χορήγηση των α-MEA ως θεραπεία πρώτης επιλογής, ελλείπον όμως ακόμη οι μεγάλες προοπτικές μελέτες επιβίωσης ή μείζονος νοσηρότητας.

7. ΑΛΛΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Οι διαταραχές στο σύστημα της πήξης στους υπερτασικούς έχει προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον αρκετές φορές στη βιβλιογραφία, ιδιαίτερα τώρα με την πληθώρα των νέων φαρμάκων και την ενδεχόμενη διαφορετική επίδραση αυτών στη θρομβογένεση. Έχει προταθεί ότι ο ινωδολυτικός μηχανισμός ανεπαρκεί σε υπερτασικούς ασθενείς [υψηλότερη δραστηριότητα ανασταλτή του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) σε σχέση με τους νορμοτασικούς]. Η ανεπάρκεια αυτή διαπιστώθηκε ότι βελτιώνεται μετά από τη χορή-

γηση εναλαπρίλης, αλλά όχι νιτρενδιπίνης.⁶¹ Επίσης, η περινδροπρίλη βρέθηκε ότι προκαλεί μείωση του ινωδογόνου και της ινσουλινοαντοχής (μετρούμενης με τη μέθοδο του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναϊμικού clump), ενώ οι επιδράσεις του losartan ήταν στατιστικώς μη σημαντικές.⁶² Από την άλλη μεριά, οι ανταγωνιστές ασβεστίου φέρονται να διαθέτουν ενός βαθμού αντιαιμοπεταλιακή δράση. Σε μια μελέτη, διαπιστώθηκε ότι η αμλοδιπίνη, όχι όμως και η εναλαπρίλη, μειώνει την προσκολλητικότητα των αιμοπεταλίων, ασκώντας παράλληλα μια πιθανή ανασταλτική δράση στο μεταβολικό μονοπάτι του αραχιδονικού οξέος.⁶³

Η μείωση της ΑΠ σε χαμηλά επίπεδα όχι μόνο δεν επιδεινώνει, αλλά φαίνεται ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Όπως δείχθηκε στη μελέτη HOT, οι υπερτασικοί με τη μεγαλύτερη μείωση της διαστολικής ΑΠ (<80 mmHg) ανέφεραν βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.²²

Η ποιότητα της ζωής, ανάλογα με την ομάδα των αντιυπερτασικών φαρμάκων, είναι μια άλλη παράμετρος που έχει αποτελέσει αντικείμενο έρευνας σε μερικές πρόσφατες μελέτες. Σε μια μελέτη επίδρασης της ατενολόλης (β-αποκλειστής) και της λισινοπρίλης (α-MEA) στη σεξουαλική ζωή 90 υπερτασικών ανδρών, φάνηκε ότι η σεξουαλική δραστηριότητα μειώνεται αρχικά ισότιμα και στις δύο ομάδες ασθενών που πήραν τα φάρμακα, αλλά ανακάμπτει ακολούθως γρήγορα⁶⁴ στην ομάδα της λισινοπρίλης, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο στην ομάδα της ατενολόλης. Επίσης, σε μια άλλη μελέτη εκτίμησης της ποιότητας της ζωής, φάνηκε ότι αυτή δεν διέφερε μεταξύ δύο ομάδων ασθενών που ελάμβαναν βισοπρολόλη (β-αποκλειστής) ή βενδροφλουαζιδίνη (διουρητικό) (παράμετροι εκτίμησης ήταν ένας δείκτης κατάστασης της υγείας, “Health Status Index”, η γνωσιακή κατάσταση, τα σωματικά συμπτώματα, καταθλιπτικά ή αγχώδη συναισθήματα και η επιθετική συμπεριφορά).⁶⁵ Στις οδηγίες της ISH/WHO 1999 προτείνεται όπως τα διουρητικά αποτελούν σχετική αντένδειξη σε σεξουαλικά ενεργείς άνδρες, λόγω των διαταραχών που μπορεί να προκαλέσουν στη σεξουαλική δραστηριότητα.

8. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΑ ΠΕΔΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

Όσο επεκτείνονται οι γνώσεις μας πάνω στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης και τις αλληλεπιδράσεις των διαφόρων παραγόντων κινδύνου μεταξύ τους στη διαμόρφωση του τελικού συνολικού απόλυτου κινδύνου για το μεμονωμένο άτομο και όσο εμφανίζονται νέα φάρμακα με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (αλλά και με μεγαλύτερο κόστος), τόσο περισσότερο δημιου-

Πίνακας 1. Τρέχουσες μελέτες αντιυπερτασικών φαρμάκων.⁶⁶

| Μελέτη | Συντόμηση ονομασίας | Ασθενείς | Παρακολούθηση (έτη) | Φάρμακα τυχαιοποίησης | Ημερομηνία συμπλήρωσης μελέτης | Κριτήρια εισαγωγής | Υπολογιζόμενα στεφανιαία επεισόδια | Υπολογιζόμενα ΑΕΕ |
|--|---------------------|----------|---------------------|---|--------------------------------|---|------------------------------------|-------------------|
| Antihypertensive therapy and lipid lowering heart attack prevention trial | ALLHAT | 40.000 | 6 | α-MEA, α-αποκλειστής, ΔΑΑ, υπολιπιδαιμικός παράγοντας | 2002 | Υπέρταση και άλλοι παράγοντες κινδύνου | 2.580 | 2.790 |
| Anglo-scandinavian cardiac outcomes trial | ASCOT | 18.000 | 5 | ΔΑΑ με ή χωρίς α-MEA, β-αποκλειστής με ή χωρίς διουρητικό, υπολιπιδαιμικός παράγοντας | 2003 | Υπέρταση και άλλοι παράγοντες κινδύνου | 1.150 | 400 |
| Controlled onset verapamil investigation for cardiovascular endpoints | CONVINCE | 15.000 | 5 | ΜΔΑΑ, β-αποκλειστής/διουρητικό | 2001 | Υπέρταση και άλλοι παράγοντες κινδύνου | 1.250 | 750 |
| Hypertension in the very elderly trial | HYVET | 2.100 | 5 | α-MEA, διουρητικό, placebo | 2001 | Υπέρταση, ηλικία >80 | 683 | 341 |
| Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension | LIFE | 9.194 | 4 | ΑΑII, β-αποκλειστής | 2001 | Υπέρταση και υπερτροφία αριστερής κοιλίας | 693 | 347 |
| Ordic diltiazem study | NORDIL | 11.000 | 5 | ΜΔΑΑ, β-αποκλειστής/διουρητικό | 2002 | Υπέρταση | 360 | 180 |
| Perindopril protection against recurrent stroke study | PROGRESS | 6.000 | 5 | α-MEA, placebo | 2000 | ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ | 600 | 300 |
| Randomized evaluation of non insulin dependent diabetes mellitus with the angiotensin II antagonist losartan | RENAAL | 1.500 | 4 | ΑΑII, placebo | 2002 | Διαβήτης | 100 | 50 |
| Study of cognition and prognosis in elderly patients with hypertension | SCOPE | 4.000 | 2,5 | ΑΑII, placebo | 2003 | Υπέρταση, ηλικία >70 | 100 | 50 |
| International nifedipine gastrointestinal therapeutic system study intervention as a goal for hypertension therapy | INSIGHT | 6.592 | 3 | ΔΑΑ, διουρητικό | 1999 | Υπέρταση και άλλοι παράγοντες κινδύνου | 246 | 123 |
| Systolic hypertension in the elderly | SHELL | 4.800 | 3,5 | ΔΑΑ, διουρητικό | 1999 | Υπέρταση, ηλικία >60 | 101 | 50 |
| European lacidipine study of atherosclerosis | ELSA | 2.251 | 4 | ΔΔΑ, β-αποκλειστής | 2000 | Υπέρταση | 89 | 44 |
| Bergamo nephrology diabetes complication trial | BENEDICT | 2.4000 | 3 | α-MEA, ΜΔΑΑ, placebo | 2001 | Διαβήτης | 200 | 100 |
| Australian national blood pressure 2 | ANBP2 | 6.000 | 5 | α-MEA, διουρητικό | 2002 | Υπέρταση | 300 | 150 |
| Diabetes hypertension cardiovascular morbidity-mortality and ramipril | DIAB-HYCAR | 4.000 | 3 | α-MEA, placebo | 1999 | Διαβήτης και πρωτεϊνουρία | 300 | 150 |

ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, α-MEA: Αναστολέας μετααρτηρικού ενζύμου αγγειοσπαστής II, ΔΑΑ: διουρητικό, ΜΔΑΑ: μη διουρητικό αποκλειστής ασβεστίου, ΑΥII: Αποκλειστής Υποδοξέων αγγειοσπαστής II

ργούνται νέα ερωτηματικά, τα οποία χρήζουν απάντησης με νέες μελέτες. Για παράδειγμα, μερικά από τα τρέχοντα ζητήματα, τα οποία επιζητούν απαντήσεις με τρέχουσες μελέτες, είναι τα ακόλουθα:

- Ποιο είναι το όφελος ειδικών ομάδων υψηλού κινδύνου (διαβητικοί, νεφροπαθείς, άτομα με αγγειακή εγκεφαλοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια, κολπική μαρμαρυγή, υπερλιπιδαιμία, γυναίκες στην εμμηνόπαυση κ.λπ.) σε σχέση με τις διάφορες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων;
- Ποια είναι η βέλτιστη τιμή-στόχος ΑΠ με την αγωγή και ποια η επίδραση της χρήσης συνδυασμού φαρμάκων για την επίτευξη αυτού του στόχου;
- Ποια είναι η σημασία της επίδρασης των αντιυπερτασικών φαρμάκων πάνω στους διάφορους

δείκτες αγγειακής βλάβης (μικρολευκωματινουρία, αθηροσκληρώση καρωτίδων, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία) και πώς αυτή συσχετίζεται με τη μείωση του κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια;

- Ποια είναι η επίδραση πολύπλευρων παρεμβάσεων, π.χ. συνδυασμών αντιυπερτασικών φαρμάκων με υπολιπιδαιμικά, φυλλικού οξέος (για ελάττωση της ομοκυστεΐνης), αντιοξειδωτικών βιταμινών κ.λπ.;

Στον πίνακα 1 περιγράφονται μερικές από τις εν εξελίξει μελέτες, που προσπαθούν να απαντήσουν σε αυτά τα ερωτήματα. Το συνεχώς διογκούμενο ερευνητικό ενδιαφέρον του ιατρικού κόσμου δεν μπορεί παρά να σηματοδοτεί το γεγονός ότι συνειδητοποιείται πλέον πως η υπέρταση αποτελεί τον υπ' αριθμόν ένα τροποποιήσιμο παράγοντα για καρδιαγγειακή νόσο (μαζί, με το κάπνισμα).

ABSTRACT

Recent developments in the treatment of arterial hypertension

H. LYDAKIS, A.D. EFSTRATOPOULOS

¹“Venizelion” Hospital, Heraklion, Crete

²General Hospital of Athens “G. Gennimatas”, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(5):450–462

Since the publication in 1997 by the Joint National Committee VI and the WHO/International Society of Hypertension of the guidelines on high blood pressure treatment and control extensive research has extended our knowledge but at the same time new issues have emerged. The significant role of the mediterranean dietary pattern in the prevention of cardiovascular disease has been demonstrated in a recent study. In the last two years large studies were reported which showed the benefit of the newer classes of antihypertensive drugs, calcium channel blockers (CCB) and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) so far as hard end points (major morbidity and mortality) are concerned. Drug combinations are increasingly preferred because of maximum doses of monotherapy, the lower side effects and probably better therapeutic result. Treating hypertension in the elderly is especially rewarding. In this age group the CCBs have proved to be effective, which may not be the case with β -blockers. In diabetic hypertensive patients the administration of CCBs appears to be safe, although the ACEIs remain the first drug choice. The latter drugs are also consistently found to exert the best antiproteinuric effect in patients with mild–moderate renal failure and proteinuria. The great number of the ongoing studies are expected to give answers to new issues including further insight into the individualization of treatment, new targets for blood pressure values, new cardiovascular markers etc.

Key words: Angiotensin converting enzyme inhibitors, Calcium channel blockers, Drug treatment, Hypertension

Βιβλιογραφία

1. JNC VI. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997, 157:2413–2443
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999, 17:151–183
3. CONLIN PR, CHOW D, MILLER ER, SVETKEY LP, PAO-HWA LIN, HARSLIA DM ET AL. The effect of dietary patterns on blood pressure control in hypertensive patients: Results from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trial. *Am J Hypertens* 2000, 13:949–955
4. MOORE TJ, VOLLMER WM, APPEL LJ, SACKS FM, SVETKEY LP, VOGT TM ET AL. Effect of dietary patterns on ambulatory blood pressure: results

- from the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. DASH Collaborative Research Group. *Hypertension* 1999, 34:472-477
5. DE LORGERIL M, SALEN P, MARTIN JL, MONJAUD I, BOUCHER P, MAMELLE N. Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch Intern Med* 1998, 158:1181-1187
 6. FREIS ED. Improving treatment effectiveness in hypertension. *Arch Intern Med* 1999, 159:2517-2521
 7. PETRELLA RJ. How effective is exercise training for the treatment of hypertension? *Clin J Sport Med* 1998, 8:224-231
 8. KAWANO Y, MINAMI J, TAKISHITA S, OMAE T. Effects of potassium supplementation on office, home, and 24h blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998, 11:1141-1146
 9. JEE SH, HE J, WHELTON PK, SUH I, KLAG MJ. The effect of chronic coffee drinking on blood pressure: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension* 1999, 33:647-652
 10. CUSHMAN WC, CUTLER JA, HANNA E ET AL FOR THE PATHS GROUP. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): Effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998, 158:1197-1207
 11. CAPPUCIO FP, ELLIOTT P, ALLENDER PS, PRYER J, FOLLMAN DA, CUTLER JA. Epidemiologic association between dietary calcium intake and blood pressure: a meta-analysis of published data. *Am J Epidemiol* 1995, 142:935-945
 12. ALLENDER PS, CUTLER JA, FOLLMAN D, CAPPUCIO FP, PRYER J, ELLIOTT P. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 1996, 124:825-831
 13. KAWANO Y, YOSHIMI H, MATSOUOKA H, TAKISHITA S, OMAE T. Calcium supplementation in patients with essential hypertension: assessment by office, home and ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1998, 16:1693-1699
 14. GRIFFITH LE, GUYATT GH, COOK RJ, BUCHER HC, COOK DJ. The influence of dietary and non dietary calcium supplementation on blood pressure: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999, 12:84-92
 15. WHELTON PK, APPEL LJ, ESPELAND MA, APPLGATE WB, ETTINGER WH Jr, KOSTIS JB ET AL. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998, 279:839-846
 16. COLLINS R, McMAHON S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994, 50:272-298
 17. PICKERING T. Advances in the treatment of hypertension. *JAMA* 1999, 281:114-116
 18. STAESSEN JA, FAGARD R, THIJS L, CELIS H, ARABIDZE GG, BIRKENHAGER WH ET AL. For the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997, 350:757-764
 19. LIU L, WANG JG, GONG L, STAESSEN JA. For The Systolic Hypertension In China (Syst-China) collaborative group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998, 16:1823-1829
 20. PHILIPP T, ANLAUF M, DISTLER A, HOLZGREVE H, MICHAELIS J, WELLEK S. Randomized, double blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol, nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HANE study; HANE Trial Research Group. *Br Med J* 1997, 315:154-159
 21. HANSSON L, LINDHOLM LH, EKBOM T, DAHLF B, LANKE J, SCHERSTEN B ET AL. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity; the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999, 354:1751-1756
 22. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG, DAHLF B, EIMFELDT D, JULIUS S ET AL. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial: HOT Study Group. *Lancet* 1998, 351:1755-1762
 23. VOKO Z, BOTS ML, HOFMAN A, KOODSTAAL PJ, WITTEMAN JCM, BRETTELER MMB. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 1999, 34:1181-1185
 24. DICKERSON JE, HINGORANI AD, ASHBY MJ, PALMER CR, BROWN MJ. Optimization of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999, 353:2008-2013
 25. ISLES CG, KITCHIN NR. A randomized double-blind study comparing nifedipine GITS 20 mg and bendrofluzide 2.5 mg administered once daily in mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1999, 13:69-73
 26. CONLIN PR, ELKINS M, LISS C, VRESENAK AJ, EDELMAN BE. A study of losartan, alone or with hydrochlorothiazide vs nifedipine GITS in elderly patients with diastolic hypertension. *J Hum Hypertens* 1998, 12:693-699
 27. ELLIOTT WJ, MONTORO R, SMITH D, LEIBOWITZ M, HWANG C, GEADMAN AH ET AL. Comparison of two strategies for intensifying antihypertensive treatment: low-dose combination (enalapril+felodipine ER) versus increased dose of monotherapy (enalapril) (Lexus vs Enalapril) Study Group. *Am J Hypertens* 1999, 12:691-696
 28. BENZ JR, BLACK JR, GRAFF A, REED A, FITZSIMMONS S, SHI Y. Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. *J Hum Hypertens* 1998, 12:861-866
 29. HILLEMANN DE, RYSCHON KL, MOHIUDDIN SM, WURDEMAN RL. Fixed-dose combination vs monotherapy in hypertension: a meta-analysis evaluation. *J Hum Hypertens* 1999, 13:477-483
 30. BURT VL, WHELTON P, ROCCELLA EJ, BROWN C, CUTLER JA, HIGGINS M ET AL. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 1995, 25:305-313
 31. NATIONAL COMMITTEE ON PREVENTION, DETECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE. The Fifth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1993, 153:154-183
 32. MESSERLI FH, GROSSMAN E, GOLDBOURT U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998, 279:1903-1907
 33. MESSERLI FH, SUNDGAARD-RIISE K, VENTURA HO, DUNN FG, GLADE LB, FROHLICH ED. Essential hypertension in the elderly. *Lancet* 1983, ii:983-986
 34. LUND-JOHANSEN P. Hemodynamic consequences of long-term β -blocker therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1979, 1:487-495
 35. FORETTE F, SEUX ML, STAESSEN JA, THIJS L, BIRKENHAGER WH, BABAR-SKIENE M ET AL. On behalf of the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998, 352:1347-1351
 36. SHEP COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991, 265:3255-3264
 37. ARGENZIANO L, TRIMARCO B. Effect of eprosartan and enalapril in the treatment of elderly hypertensive patients: Subgroup analysis of a 26-week, double-blind, multicentre study. Eprosartan Multinational Study Group. *Curr Med Res Opin* 1999, 15:9-14
 38. KARLBERG BE, LINS LE, HERMANSSON K. Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT1 receptor antagonist, compared with enalapril

- in elderly patients with primary hypertension. *J Hypertens* 1999, 17:293–302
39. ESPELAND MA, WHELTON PK, KOSTIS JB, BAHNSON JL, ETTINGER WH, CUTLER JA ET AL. Predictors and mediators of successful long-term withdrawal from antihypertensive medications. TONE Cooperative Research Group. Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly. *Arch Fam Med* 1999, 8:228–236
 40. KOSTIS JB, ESPELAND MA, APPEL L, JOHNSON KC, PIERCE J, WOFFORD JL. Does withdrawal of antihypertensive medication increase the risk of cardiovascular events? Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE) Cooperative Research Group. *Am J Cardiol* 1998, 82:1501–1508
 41. GUEYFFIER F, BULPITT C, BISSEL JP, SCHRON E, EKBOM T, FAGARD R ET AL. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999, 353:793–796
 42. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood pressure lowering treatments. *J Hypertens* 1998, 16:127–137
 43. TATTI P, PAHOR M, BYINGTON RP, DI MAURO P, GUARISCO R, STROLLO G ET AL. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998, 21:597–603
 44. ESTACIO RO, JEFFERS BW, HIATT WR, BIGGERSTAFF SL, GIFFORD N, SCHRIER RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998, 338:645–652
 45. TUOMILEHTO J, RASTENYTE D, BIRKENHAGER WH, THIJS L, ANTIKAINEN R, BULPITT CJ ET AL. For the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999, 340:677–684
 46. HANSSON L. The Hypertension Optimal Treatment Study and the importance of lowering blood pressure. *J Hypertens* 1999, 17(Suppl):S9–S13
 47. HANSSON L, LINDHOLM LH, NISKANEN L, LANKE J, HEDNER T, NIKLASON A ET AL. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999, 353:611–616
 48. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998, 317:713–720
 49. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998, 317:703–713
 50. OSTMAN J, ASPLUND K, BYSTEDT T, DAHLOF B, JERN S, KJELSTROM T ET AL. Comparison of effects of quinapril and metoprolol on glycaemic control, serum lipids, blood pressure, albuminuria and quality of life in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with hypertension. Swedish Quinapril Group. *J Intern Med* 1998, 244:95–107
 51. GALLETTI F, STRAZZULLO P, CAPALDO B, CARRETTA R, FABRIS F, FERRARA LA ET AL. On behalf of the TRIS study group: Controlled study of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition versus calcium-entry blockade on insulin sensitivity in overweight hypertensive patients: Trandolapril Italian Study (TRIS). *J Hypertens* 1999, 17:439–445
 52. GERRITSEN TA, BAK AA, STOLK RP, JONKER JJ, GROBBEE DE. Effects of nitrendipine and enalapril on left ventricular mass in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *J Hypertens* 1998, 16:689–696
 53. NANKERVIS A, NISHOLLS K, KILMARTIN G, ALLEN P, RATNAIKE S, MARTIN FI. Effects of perindopril on renal histomorphometry in diabetic subjects with microalbuminuria: a 3-year placebo-controlled biopsy study. *Metabolism* 1998, 47:12–15
 54. THE HEARTS OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS. Effects of an angiotensin-enzyme-inhibitor ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000, 342:145–153
 55. 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, 123:754–762
 56. RUGGENENTI P, PERNA A, BENINI R, REMUZZI G. Effects of dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibition, and blood pressure control on chronic, nondiabetic nephropathies. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *J Am Soc Nephrol* 1998, 9:2096–2101
 57. FERNANDEZ-ANRADE C, RUSSO D, IVERSEN B, ZUCCHELLI P, ARANDA P, GUERRA L ET AL. Comparison of losartan and amlodipine in renally impaired hypertensive patients. *Kidney Int* 1998, 68(Suppl):S120–S124
 58. HEMMELDER MH, DE ZEEUW D, DE JONG PE. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14:98–104
 59. RACHMANI R, LEVI Z, SLAVACHEVSKY I, HALF-ONN E, RAVID M. Effect of an alpha-adrenergic blocker, and ACE inhibitor and hydrochlorothiazide on blood pressure and renal function in type 2 diabetic patients with hypertension and albuminuria. *Nephron* 1998, 80:175–182
 60. FOGARI R, ZOPPI A, CORRADI L, MUGELLINI A, LAZZARI P, PRETI P ET AL. Long-term effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with type II diabetes and impaired renal function. *J Hum Hypertens* 1999, 13:47–53
 61. SAKATA K, SHIROTANI M, YOSHIDA H, URANO T, TAKADA Y, TAKADA A. Differential effects of enalapril and nitrendipine on the fibrinolytic system in essential hypertension. *Am Heart J* 1999, 137:1094–1099
 62. FOGARI R, ZOPPI A, LAZZARI P, PRETI P, MUGELLINI A, CORRADI L ET AL. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998, 32:616–620
 63. HERNANDEZ-HERNANDEZ R, ARMAS-PADILLA MC, VELASCO M, CARVAJAL AR, ARMAS DE HERNANDES MJ, PAJUELO J ET AL. Effects of amlodipine and enalapril on platelet function in patients with mild to moderate hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999, 37:323–331
 64. FOGARI R, ZOPPI A, CORRADI L, MUGELLINI A, POLETTI L, LUSARDI P. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a crossover-study. *Am J Hypertens* 1998, 11:1244–1247
 65. VANMOLKOT FH, DE HOON JN, VAN DE VEN LL, VAN BORTEL LM. Impact of antihypertensive treatment on quality of life: comparison between bisoprolol and bendrofluzide. *J Hum Hypertens* 1999, 13:559–563
 66. WORLD HEALTH ORGANIZATION-INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood-pressure lowering treatments. *J Hypertens* 1999, 34:1181–1183
- Corresponding author:*
A.D. Efstratopoulos, 3rd Medical Department & Hypertension Unit, General Hospital of Athens "G. Gennimatas", 154 Mesogion Ave., GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: ardes@hol.gr