

Πρόληψη στεφανιαίας νόσου με την αντιυπερτασική αγωγή. Ιδανικό αντιυπερτασικό φάρμακο ή ιδανική αντιυπερτασική στρατηγική;

Γ.Χ. Αντωνακούδης
Χ.Γ. Αντωνακούδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου και προκαλεί μεγάλη αύξηση όλων των κλινικών εκδηλώσεων μειωμένης αιμάτωσης του μυοκαρδίου όπως έμφραγμα, στηθάγχη, αιφνίδιος θάνατος, καρδιακή ανεπάρκεια. Η στενή αυτή συσχέτιση γίνεται ακόμη οξύτερη όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου που ατυχώς είναι ο κανόνας και όχι η εξαίρεση. Εξακολουθεί να υπάρχει το ερώτημα αν ο στεφανιαίος κίνδυνος μειώνεται με την αντιυπερτασική αγωγή και η αμφισβήτηση αυτή υπάρχει επειδή παλαιότερες μελέτες είχαν δείξει σημαντική μείωση εγκεφαλικών επεισοδίων όχι όμως στον ίδιο βαθμό και της στεφανιαίας νόσου. Γεγονός είναι ότι ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί ακόμη περισσότερο. Φαίνεται ότι αυτό μπορεί να επιτευχθεί όχι με κάποιο ιδανικό αντιυπερτασικό φάρμακο αλλά με την εφαρμογή μιας ιδανικής αντιυπερτασικής στρατηγικής. Βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών, έγκαιρη εντόπιση και έναρξη της θεραπείας των υπερτασικών, επιλογή της κατάλληλης αγωγής, αντιμετώπιση συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου είναι μερικοί από τους στόχους μιας τέτοιας στρατηγικής και σε αυτούς αναφέρεται η παρούσα ανασκόπηση.

Η αθηροσκληρωση ευθύνεται για τη στεφανιαία νόσο (ΣΝ), το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), την περιφερική αγγειοπάθεια και χαρακτηρίζεται από ένα πολύ μακρύ διάστημα από την έναρξή της μέχρι την εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων. Αν και τα πρώτα πρόδρομα στάδια των αθηροσκληρωτικών βλαβών εμφανίζονται ήδη στην εμβρυϊκή ηλικία, η αθηρογένεση στους νέους και τους ενήλικες σαφώς καθοδηγείται από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου (ΠΚ) και είναι εξαιρετικά πολύπλοκη διαδικασία¹⁻³.

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί σημαντικό ΠΚ για ΣΝ ανεξάρτητα από φύλο ή ηλικία, ανεξάρτητα αν αφορά συστολική (ΣΑΠ) ή διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) ή ενδεχομένως και το εύρος πίεσης⁴⁻⁶.

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα κεφάλαια της Ιατρικής. Η «Υπερτασιολογία» είναι ήδη ανεξάρτητη ιατρική ειδικότητα, η ΑΥ είναι η πρώτη αιτία ιατρικών

Καρδιολογική Κλινική
Ασκληπείου Βούλας
Αθήνα

επισκέψεων και η πρώτη παθολογική αιτία θανάτου παγκοσμίως (μετά τον υποσιτισμό και το κάπνισμα) και η αντιυπερτασική αγωγή κατέχει ίσως την πρώτη θέση σε αριθμό συνταγών. Όλα αυτά καθώς και η αυξημένη νοσηρότητα καθιστούν την ΑΥ σοβαρότατο ιατρικό, κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι υπάρχει ισχυρή θετική συσχέτιση ΑΥ/ΣΝ, η οποία γίνεται ακόμη πιο στενή όταν συνυπάρχουν και άλλοι ΠΚ, που δυστυχώς στην ΑΥ είναι ο κανόνας και όχι η εξαίρεση^{7,8}. Διχογνωμία όμως υπήρχε επί χρόνια ως προς το εάν η αντιυπερτασική θεραπεία μπορεί να μειώσει το στεφανιαίο κίνδυνο⁹. Τα ερωτηματικά δημιουργούνται από παλαιότερες μελέτες θεραπείας της ΑΥ όπου φάνηκε σημαντικό όφελος ως προς τη μείωση εγκεφαλικών επεισοδίων και καρδιακής ανεπάρκειας όχι όμως στον αναμενόμενο βαθμό και της ΣΝ¹⁰. Σήμερα δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η μείωση της ΑΥ συνεπάγεται και μείωση του εμφράγματος. Η μείωση αυτή κυμαίνεται περί το 20% σε μεσήλικες, ηλικιωμένους καθώς και σε άτομα ανεξαρτήτως ηλικίας με υψηλό συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο^{9,10}.

Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται να δοθεί απάντηση σε τρία ερωτήματα που υπάρχουν σχετικά με τη δυνατότητα περαιτέρω μείωσης του κινδύνου και είναι τα ακόλουθα:

Α. Είναι δυνατή η μείωση του κινδύνου με όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα;

Η απάντηση στο ερώτημα αυτό είναι απλή, είναι θετική, είναι ΝΑΙ. Με όλα τα φάρμακα ή και με τους κατάλληλους συνδυασμούς μπορεί να μειωθεί ο στεφανιαίος κίνδυνος, επειδή η ρύθμιση της ΑΥ είναι η βασική αιτία μείωσης του κινδύνου. Υπάρχει σημαντικός αριθμός μελετών που το αποδεικνύει¹¹⁻¹³.

Β. Μπορεί ο κίνδυνος των υπό θεραπεία υπερτασικών ασθενών να φθάσει στα επίπεδα των νορμοτασικών ατόμων;

Η απάντηση στο ερώτημα αυτό είναι απλή, είναι όμως αρνητική, είναι ΟΧΙ. Τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι ο κίνδυνος των υπερτασικών δεν μπορεί να φθάσει τον επίπεδο κινδύνου του γενικού πληθυσμού⁹.

Γ. Ποιες στρατηγικές μπορεί να εφαρμοστούν ούτως ώστε να επιτύχουμε το καλύτερο αποτέλεσμα ως προς τη μείωση του κινδύνου;

Η απάντηση στο δεύτερο ερώτημα καθιστά το ερώτημα αυτό ιδιαίτερα σημαντικό και κρίσιμο. Το θέμα γίνεται ακόμη πιο ενδιαφέρον από το γε-

γονός ότι σήμερα από πολλές μελέτες έχει φανεί σημαντικότερο όφελος με την επιθετική μείωση της υπέρτασης σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με υψηλό συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως σε ασθενείς με προηγούμενο έμφραγμα, εγκεφαλικό επεισόδιο ή βλάβη των οργάνων στόχων¹⁴⁻¹⁷. Μια τέτοια στρατηγική με προοπτική τη μείωση του κινδύνου πρέπει να απευθύνεται στους εξής τέσσερες τομείς.

1. Συμμόρφωση των ασθενών. Ατυχώς η αντιμετώπιση της υπέρτασης ακόμη και σήμερα φαίνεται ότι αποτελεί μία παγκόσμια ιατρική αποτυχία¹⁸. Στο συνολικό υπερτασικό πληθυσμό ο έλεγχος της ΑΥ είναι φτωχός. Με κριτήριο - στόχο επίπεδα αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) τα 140/90 mmHg στις ΗΠΑ το ποσοστό των υπερτασικών με ελεγχόμενη υπέρταση φθάνει μόλις το 27%, στην Αγγλία το 6%, στο Ζαΐρ το 0%^{19,20}. Ακόμη και με στόχο το επίπεδο των 165/95 mmHg τα ποσοστά είναι παρόμοια: Γερμανία 23%, Ισπανία 20%, Αυστραλία 19%, Ινδία 9%. Στη μελέτη PAMELA διαστολική και συστολική ΑΥ ήταν ρυθμισμένες στο 15.4% και 8.9% των υπερτασικών αντίστοιχα²¹. Στα ίδια περίπου επίπεδα ήταν και ο έλεγχος της ΑΥ σε ασθενείς με ΣΝ στη μελέτη Euroaspire, στους οποίους ο έλεγχος της ΑΥ ασφαλώς και είναι κριτικής σημασίας²². Δεν έχουμε ακριβή στοιχεία για την Ελλάδα αλλά πρέπει όμως να αναφέρουμε τη μελέτη «Δίδυμα» στην οποία φάνηκε ότι το ποσοστό των υπερτασικών υπό αγωγή με σωστά ρυθμισμένη υπέρταση ήταν 27%²³. Μία παράμετρος ενδεικτική της αποτυχίας είναι ο μη ικανοποιητικός έλεγχος της στεφανιαίας νόσου αφού στις ΗΠΑ τα στεφανιαία επεισόδια αυξήθηκαν ελαφρά τα τελευταία χρόνια παρά τις προόδους αντιυπερτασικής και υπολιπιδαιμικής αγωγής. Πάντως πρέπει να αναφερθεί ότι η αντιυπερτασική αγωγή έχει μειώσει κατά 50% την καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), 40% τα εγκεφαλικά επεισόδια, μόνο 16% τα στεφανιαία συμβάμματα ενώ και η νεφρική ανεπάρκεια δεν φαίνεται να μειώνεται.

Η μη συμμόρφωση των ασθενών στην αντιυπερτασική αγωγή είναι ένας παράγοντας που ευθύνεται για τον μη ικανοποιητικό έλεγχο της ΑΥ και των επιπλοκών της. Η μικρότερη ευθύνη γι' αυτό αναλογεί στον ίδιο τον ασθενή αφού είναι δύσκολο να λαμβάνει κανείς εφ' όρου ζωής φάρμακα για μία πάθηση που δεν έχει ενοχλήματα. Ευθύνη αναλογεί και στο σύστημα περίθαλψης που θα πρέπει να διευκολύνει πολύ τον ασθενή στη λήψη του φαρμάκου. Μεγαλύτερη ευθύνη

αναλογεί στο φάρμακο που λόγω των παρενεργειών οδηγεί τον ασθενή στην διακοπή αλλά και στο θεράποντα ιατρό²⁴. Η ευθύνη των γιατρών αφορά 2 τομείς. Ορισμένοι γιατροί αγνοούν ή αδιαφορούν για τις υπάρχουσες οδηγίες των υπεύθυνων ιατρικών εταιρειών. Είναι ενδιαφέρον και περίεργο να πούμε ότι ακόμη και στις ΗΠΑ σημαντικός αριθμός γιατρών αγνοεί ή δεν ενδιαφέρεται για τις κυβερνητικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης²⁵. Από την άλλη μεριά φαίνεται ότι ο γιατρός πρέπει να διαθέσει περισσότερο χρόνο τουλάχιστον στην αρχική επίσκεψη του ασθενούς για να του εξηγήσει τη σημασία της υπέρτασης και της αντιυπερτασικής αγωγής και να πείσει τον ασθενή να λαμβάνει την αγωγή. Μια στρατηγική με στόχο τους τομείς που αναφέρθηκαν θα μπορούσε να βοηθήσει σημαντικά στη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών και επομένως τον καλύτερο έλεγχο της ΑΥ και κατά συνέπεια στη μείωση των επιπλοκών.

2. Η καθυστέρηση της διάγνωσης και έναρξης της ιατρικής παρέμβασης. Ως γνωστόν, η ΣΝ αρχίζει πολύ νωρίς στην παιδική ηλικία, την τρίτη δεκαετία της ζωής έχει ήδη συμπληρωθεί ο σχηματισμός του αθηρώματος και την τέταρτη δεκαετία της ζωής συμβαίνουν τα αιφνίδια, απρόβλεπτα και πολλές φορές μοιραία καρδιαγγειακά συμβλήματα. Είναι προφανές και πασιφανές ότι ο μόνος ρεαλιστικός και αποτελεσματικός τρόπος αντιμετώπισης της ΣΝ είναι η πρόληψη. Η καθυστέρηση και η μη πρόωμη εντόπιση των υπερτασικών και επομένως ανάλογη καθυστέρηση στην έναρξη αγωγής είναι μία από τις αιτίες που η ΣΝ δεν μπορεί να προληφθεί και να ελεγχθεί ικανοποιητικά. Το ίδιο ισχύει και για την υπέρταση. Η πρόληψη των ΠΚ είναι μία νέα κατεύθυνση στον τομέα της προληπτικής ιατρικής. Η πρόληψη της υπέρτασης και των επιπλοκών της είναι ένα πολύ σημαντικό θέμα αφού αποδεδειγμένα η καρδιακή λειτουργία είναι επηρεασμένη σε πολύ πρώιμες φάσεις της υπέρτασης, ενώ ακόμη και η λεγόμενη ανώτερη φυσιολογική ΑΠ συνδέεται με σημαντική αύξηση καρδιαγγειακής νοσηρότητας-θνησιμότητας. Η ανίχνευση και εντόπιση υπέρτασης για πρώτη φορά σε άτομα ηλικίας 40-50 ετών δεν σημαίνει ότι τότε άρχισε η υπέρταση. Υπέρταση υπήρχε και πολλά χρόνια πριν. Μάλιστα σήμερα πιστεύεται ότι τα άτομα αυτά πιθανόν και στην παιδική ηλικία να είχαν επίπεδα ΑΠ ανώτερα από τα φυσιολογικά για την ηλικία αυτή. Ακόμη είναι αποδεδειγμένο ότι στα παιδιά αυτά υπάρχει πλήθος παθοφυσιολογικών

διαταραχών από την ηλικία 5-6 ετών που μπορεί να οδηγήσει στην υπέρταση. Το σύνολο των διαταραχών αυτών αναφέρεται ως **προϋπόθεση** και είναι: ινσουλινοαντίσταση, υπερβάλλον βάρος, δυσλιπιδαιμία, υψηλός αιματοκρίτης, χαμηλός όγκος πλάσματος, ταχυκαρδία, ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, αύξηση αγγειακού τόνου⁷. Η έγκαιρη εντόπιση των υπερτασικών και η πρόωμη έναρξη της αγωγής είναι βασική παράμετρος που μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη της ΣΝ. Με ενδιαφέρον αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης TROPHY, που διερευνά τη σημασία της πολύ πρώιμης χορήγησης καντεσαρτάνης στην πρόληψη των επιπλοκών της ΑΥ.

3. Η επιλογή της σωστής αγωγής είναι η τρίτη παράμετρος. Η ΑΥ θεωρείται από πολλούς σαν μία γενετικά καθοδηγούμενη διεργασία για την οποία κάθε φάρμακο που μειώνει την πίεση είναι κατάλληλο ανεξάρτητα από τον τρόπο που το επιτυγχάνει. Μάλιστα τα τελευταία χρόνια επεκράτησε η άποψη ότι όσο χαμηλότερη η ΑΠ τόσο καλύτερα, ιδίως σε ορισμένες ομάδες ασθενών όπως οι διαβητικοί. Φθάσαμε στο σημείο τα επίπεδα – στόχος να είναι τόσο χαμηλά που δεν επιτυγχάνονται ούτε σε καλά σχεδιασμένες μεγάλες μελέτες²⁶ πολύ περισσότερο δεν μπορεί να επιτευχθούν στο γενικό υπερτασικό πληθυσμό. Οι προσπάθειες της φαρμακοβιομηχανίας για την ανακάλυψη ιδανικών αντιυπερτασικών φαρμάκων και ο μεταξύ τους ανταγωνισμός οδηγεί το μάρκετινγκ που απευθύνεται στους γιατρούς σε προσπάθειες προβολής ορισμένων ιδιαίτερων και μοναδικών χαρακτηριστικών πλεονεκτημάτων ενός συγκεκριμένου φαρμάκου έναντι των άλλων της ίδια κατηγορίας ή για κάθε κατηγορία φαρμάκου. Μία στρατηγική που χρησιμοποιούν κάποιες εταιρείες είναι να δώσουν έμφαση στο γεγονός ότι το δικό τους φάρμακο πλεονεκτεί έναντι των άλλων σε συγκεκριμένη ομάδα ασθενών (ηλικιωμένοι, παχύσαρκοι ...). Αυτές όμως οι διαφορές, αν υπάρχουν, πρέπει γενικά να είναι μικρές και το βλέπουμε στην πράξη καθώς ένας παχύσαρκος υπερτασικός για παράδειγμα ανταποκρίνεται σε ένα φάρμακο ο επόμενος δεν ανταποκρίνεται στην ίδια αγωγή.

Κάτω από αυτή την πίεση στο γιατρό δημιουργείται σύγχυση και χάος καθώς καλείται να επιλέξει ανάμεσα στις 6 κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων και στα άπειρα σκευάσματα που υπάρχουν παγκοσμίως. Κάτι τέτοιο όμως δεν πρέπει να δημιουργείται αφού πρακτικά έχουμε να επιλέξουμε ανάμεσα σε 2 κατηγορίες φαρμάκων

καθώς όλα τα φάρμακα δρουν ή μέσω του παράγοντα νατρίου (sodium-volume drugs) ή μέσω του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-ΣΡΑ- (antirenin drugs)¹⁸.

Στις οδηγίες WHO/ISH 1999 αναφέρεται ότι οι μέχρι τότε τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά από μείωση της υψηλής ΑΠ με τα αντιυπερτασικά φάρμακα και ότι δεν υπήρχαν ως τότε στοιχεία που να δείχνουν ότι το αδιαμφισβήτητο όφελος της θεραπείας της υπέρτασης οφείλεται σε κάποια ιδιότητα του φαρμάκου και όχι στη μείωση της ΑΠ. Σήμερα όμως είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε όλοι ότι η μείωση της ΑΠ μόνο δεν είναι αρκετή για την πρόληψη των επιπλοκών της υπέρτασης. Ένα από τα συμπεράσματα της πολύ γνωστής μελέτης HOPE είναι ότι το μεγάλο όφελος από την αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο από τη μείωση της ΑΠ.²⁸ Πρόσφατες μελέτες IDNT και IRMA-2 έδειξαν ότι η μείωση της μικρολευκωματουρίας σε υπερτασικούς με διαβήτη τύπου 2 και με τον ΑΤ₁ αποκλειστή ιρπεσαρτάνη ήταν ανεξάρτητη από τα επίπεδα μείωσης της υπέρτασης.^{15,17} Ακόμα στην πρόσφατη μελέτη LIFE φάνηκε μεγαλύτερο όφελος της αντιυπερτασικής αγωγής με λοζαρτάνη έναντι της ατενολόλης ως προς την υπερτροφία και τα καρδιαγγειακά συμβλήματα παρά το γεγονός ότι το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα ήταν το ίδιο. Η ιδανική αντιυπερτασική αγωγή πρέπει επιπλέον να έχει τη δυνατότητα να προλαμβάνει το έμφραγμα, την καρδιακή ανεπάρκεια, το εγκεφαλικό επεισόδιο, τη νεφρική ανεπάρκεια, καταστάσεις που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής και μικραίνουν τη διάρκεια ζωής των υπερτασικών. Φαίνεται ότι ο ιδανικός τρόπος να πετύχουμε και τους δύο αυτούς στόχους (μείωση ΑΠ, μείωση επιπλοκών) είναι ο αποκλεισμός του ΣΡΑ, όπου αυτό και αν υπάρχει, και ότι αν υπάρχει ένα ιδανικό αντιυπερτασικό φάρμακο αυτό θα πρέπει να είναι ένα φάρμακο που να αποκλείει ιδανικά το ΣΡΑ για τους εξής 3 λόγους όπως υποστηρίζει ο J Laragh:

α) το ΣΡΑ ενοχοποιείται-συμμετέχει στην παθογένεια στην πλειονότητα των υπερτασικών,

β) σήμερα διαθέτουμε φάρμακα με υψηλή ειδικευση-αποτελεσματικότητα στον αποκλεισμό του συστήματος. Υπάρχουν τρεις φαρμακολογικοί οδοί αποκλεισμού του ΣΡΑ και επομένως τρεις κατηγορίες αποτελεσματικών αντιυπερτασικών φαρμάκων: 1) οι β-αποκλειστές, 2) οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-

ΜΕΑ) και 3) οι αποκλειστές των ΑΤ₁ υποδοχέων της αγγειοτενσίνης·

γ) επειδή σήμερα πλείστα δεδομένα δείχνουν ότι ακόμη και ήπια μακρόχρονη αύξηση ρενίνης-αγγειοτενσίνης δεν προκαλεί μόνο αύξηση της πίεσης, αλλά είναι και ιδιαίτερα επιβλαβής και τοξική στα αγγεία καρδιάς, εγκεφάλου και νεφρών¹⁸ με τελικό αποτέλεσμα την προαγωγή της αθηροσκλήρωσης.

Ο εντοπισμός του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) οδήγησε στην παρασκευή φαρμάκων αποκλειστών του ΜΕΑ (αΜΕΑ) και οι έρευνες του Έλληνα Χ. Γαβρά, προέδρου σήμερα της Αμερικανικής Εταιρείας Υπέρτασης, ήταν πρωτοπόρες στην προσπάθεια αυτή²⁹. Η σημασία των φαρμάκων που αποκλείουν το ΣΡΑ (β-αποκλειστές, α-ΜΕΑ, ΑΤ₁ αποκλειστές) είναι πολύ μεγαλύτερη σήμερα αφού έχει αποδειχθεί ότι η ΑΠ δεν είναι απλά μία αγγειοσυσπαστική ορμόνη αλλά έχει πολύ σημαντική επίδραση στην καρδιακή-αγγειακή αναδιαμόρφωση (remodelling), τη θρομβογένεση, τη φλεγμονώδη αντίδραση, τις οξειδωτικές διαδικασίες, την αθηροσκλήρωση. Είναι σημαντικότερη η σημασία της στην αύξηση του οξειδωτικού στρες που αποτελεί το έναυσμα για την έναρξη της αθηροσκλήρωσης με αποτέλεσμα να θεωρείται σήμερα η ΑΠ σαν «το σπίρτο που ανάβει τη φωτιά», στην έναρξη της αθηροσκλήρωσης³⁰. Ο πλήρης αποκλεισμός του ΣΡΑ με τους ΑΤ₁ αναστολείς ίσως αποδειχθεί ότι πλεονεκτεί έναντι των α-ΜΕΑ αφού παρέχει καλύτερο αποκλεισμό καθώς σήμερα είναι γνωστό ότι ΑΠ παράγεται όχι μόνο μέσω ΜΕΑ αλλά και μέσω χυμικών με σημαντικότερη το chymostatin-sensitive angiotensin II generating enzyme (CAGE)³¹. Η «διαφυγή» αυτή της ΑΠ με τους α-ΜΕΑ έχει πολύ μεγαλύτερη σημασία ειδικά αν αποδειχθεί ότι η ΑΠ που παράγεται από άλλες οδούς – μέσω χυμικών – έχει διαφορετική και μεγαλύτερη όπως πιστεύεται σημασία στην καρδιαγγειακή παθολογία³¹. Εάν δεχθούμε ότι υπάρχει σήμερα ένα ιδανικό αντιυπερτασικό φάρμακο αυτό θα πρέπει να είναι κάποιο από την κατηγορία των φαρμάκων που αποκλείουν το ΣΡΑ με τον καλύτερο δυνατό τρόπο, τόνισε πρόσφατα ο ίδιος ο J. Laragh¹⁸.

4. Συγχορήγηση στατινών ή ασπιρίνης. Σήμερα πολλές μελέτες διερευνούν την πιθανότητα μεγαλύτερου οφέλους όταν παράλληλα με την αντιυπερτασική αγωγή χορηγείται και υπολιπιδαιμική αγωγή³². Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από σημαντικά παθοφυσιολογικά δεδομένα. Σήμερα πι-

στεύεται ότι υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ ΑΠ και οξειδωμένης LDL ως προς την παραγωγή και τη δράση τους. Η υπερχοληστερολαιμία αυξάνει την έκφραση των ΑΤ₁ υποδοχέων και η δράση αυτή αναστέλλεται με τις στατίνες ενώ αντίστροφα η ΑΠ αυξάνει την έκφραση των υποδοχέων οξειδωμένης της LDL και η δράση αυτή φαίνεται να αναστέλλεται με τους ΑΤ₁ αποκλειστές. Ένα από τα προωμότερα φαινόμενα στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης είναι η οξειδωση της LDL και για να γίνει η οξειδωση αυτή χρειάζεται ΑΠ. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει τη σημασία του αποκλεισμού του ΣΡΑ στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου³⁰.

Τέλος η χρησιμότητα της συγχροήγησης ασπιδίνης με την αντιυπερτασική αγωγή έχει αποδειχθεί στη μελέτη HOT¹².

Όμως τονίσθηκε ήδη η σημασία της προϋπέρτασης, της έγκαιρης ανίχνευσης της ΑΥ, έγκαιρης έναρξης της αγωγής καθώς και η σημασία της συμμόρφωσης για την οποία ευθύνονται και άλλοι παράγοντες εκτός από τα φάρμακα. Γι' αυτό σήμερα που διαθέτουμε τόσο αποτελεσματικά φάρμακα που πέρα της αποτελεσματικότητάς που έχουν προστατεύουν τα όργανα στόχους, έχουμε περισσότερη ανάγκη από μία ιδανική αντιυπερτασική στρατηγική, που θα μπορούσε να θεωρηθεί η συνέχεια του αντιυπερτασικού αγώνα της δεκαετίας του 1960, και η οποία στρατηγική πρέπει να περιλαμβάνει:

- υγιεινό τρόπο ζωής δια βίου με έναρξη από την παιδική ηλικία,
- στρατηγικές πρόωμης ανίχνευσης - εντοπισμού υπερτασιών,
- πρόωμη έναρξη αγωγής,
- επιθετική μείωση της ΑΥ και επίτευξη των στόχων ιδιαίτερα σε άτομα υψηλού κινδύνου,
- επιλογή της κατάλληλης αντιυπερτασικής αγωγής με διπλό στόχο: μείωση ΑΥ και προστασία οργάνων-στόχων. Ο πλήρης αποκλεισμός του ΣΡΑ έχει προτεραιότητα και είναι ίσως η καλύτερη επιλογή,
- συγχροήγηση υπολιπιδαιμικής ή και αντιθρομβωτικής ενδεχομένως αγωγής,
- η ιατρική κοινότητα και όλοι οι αρμόδιοι φορείς έχουν ευθύνη σ' αυτό το θέμα.

SUMMARY

Antonakoudis GH, Antonakoudis HG. Prevention of coronary artery disease by antihypertensive treatment. Ideal drug or ideal strategy? Arterial Hyperten-

sion 2001; 10: 44-49.

Hypertension is a major coronary risk factor as it is accompanied by a large increase in virtually all clinical manifestations of a reduced myocardial perfusion, i.e myocardial infarction, angina pectoris, sudden death and heart failure as a consequence of of ischemia. This relation is more steeper when hypertension occurs together with other risk factors, such as hypercholesterolemia and diabetes mellitus, a concomitance which is more the rule than the exception. There is still the question on whether coronary risk is reversible by antihypertensive drug treatment. This issue is of controversy for many years, because earlier studies had apparently shown a significant benefit on stroke but no significant benefit on coronary heart disease. It is now clear, however, that lowering an elevated blood pressure does reduce the incidence of coronary disease in an order of 20% in some categories of patients. It is clear that in order to further reduce this risk we don't need more new drugs but we need new strategies. Special focus must be given on awareness, compliance and blood pressure control improvement, early and appropriate drug treatment initiation, aggressive blood pressure control in high risk patients. However the new drugs blocking renin angiotensin system may have a priority as nowadays has been proven that angiotensin II has many deleterious effects beyond its effect on blood pressure control. There is also the possibility of a greater benefit when antihypertensive treatment is combined with lipid lowering treatment, an approach which is already supported by pathophysiological data and significant evidence as well.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ikari Y, McManus B, Kenyon J, Schwartz SM. Neonatal intima formation in the human coronary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2036-2040.
2. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youths (PDAY) Research Group.* Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. Findings from the PDAY study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1291-1298.
3. Berenson GS, Srinivasan SR, Baow, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656.
4. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Heart Study. *Am j Hypertens* 2000; 13: 3S-10S.
5. Mancia G, Seravalle G, Grassi G. Systolic blood pressure: an underestimated cardiovascular risk factor. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl 5): S21-S27.
6. Benetos A. Pulse pressure and cardiovascular risk. *J Hy-*

- pertens 1999; 17(Suppl 5): S21-S24.
7. *Kannel WB*. Hypertension and other risk factor in coronary heart disease. *Am Heart J* 1987; 114: 918-925.
 8. *Collins R, Peto R, McMahon S, et al*. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
 9. *Staessen JA, Wang JG, Thijs L*. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-1315.
 10. *Neal B, MacMahon S, Chapman N*. Effects Of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Blood Pressure Lowering treatment Trialists' Collaborarion*. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
 11. *Ruilope LM, Schiffrin EL*. Blood pressure control and benefits of antihypertensive therapy: does it make a difference which agent we use? *Hypertension* 2001; 38: 537-542.
 12. *Hanson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al for the HOT Study Group*. Effects on intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
 13. *Brown MJ, Palmer CR, Castaigne P, et al*. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-372.
 14. *Progress Collaborative Group*. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
 15. *Lewis EJ, Hunzicker LG, Clarke WR, 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: 851-860.
 16. *Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al*. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type-2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
 17. *Parving HH, Lehnert H, Mortensen J, et al*. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type-2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
 18. *Laragh's Lessons in Pathophysiology and clinical Pearls for treating Hypertension (Review Course)*: treatment of Hypertension a worldwide failure *AJH* 2001; 14: 84-89.
 19. *Burt VI, Cutler JA, Higgins M, et al*. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adults US population: data from the examination surveys 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60-69.
 20. *Colhoun Hm, Dong W, Poulter NR*. Blood pressure screening, management and control in England: results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1998; 16: 747-752.
 21. *Mancia G, Bombelli M, Lanzarotti A, et al*. Systolic vs diastolic blood pressure control in the hypertensive patients of the PAMELA population. *Arch Intern Med* 2002; 162: 582-586.
 22. *Euroaspire II Study Group*. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EURO-ASPIRE II Euro Heart Survey Programme *Eur Heart J* 2001; 22: 554-572.
 23. *Stergiou G, et al*. Prevalence, Awareness, Treatment, and control of Hypertension in Greece-Didyma Study. *Am J Hypertens* 1999, 12: 959-965.
 24. *Αντωνακούδης Χ, Γουδέβενος Ι*. Η μη-συμμόρφωση των ασθενών στην αντιυπερτασική αγωγή. *Αρτηριακή Υπέρταση* 1998; 7: 97-106.
 25. *The Sixth report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Risk Blood Pressure ARCH INTERN MED* 1997; vol 157: 2413-2446.
 26. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Tight Blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
 27. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension. Guidelines subcommittee *J Hypertens* 1999; 151-183.
 28. *Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Pegemais G*. Effects of angiotensin enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high risk patients. *The Hope Study*. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
 29. *Gavras H, Brunner H, Laragh J, Sealey J, Gavras I, Vukovitch R*. Am angiotensin converting anzyme inhibitor to indentify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. *N Engl J Med* 1974; 291: 817-821.
 30. *Victor J Dzau*. Tissue Angiotensin and Pathophysiology of vascular disease. *Hypertension* 2001; 37: 1047-1052.
 31. *Kikuo Arakawa, Urata H*. Hypothesis regarding the pathophysiological role of angiotensin II formation in atherosclerosis. *Hypertens* 2000; 36: 638-641.
 32. *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart attack Trial (ALLHAT) Collaborative Research Group*. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone; *JAMA* 2000; 283; 1967-1975.