

Υπέρταση και Στεφανιαία Νόσος

Δ.Γ. Τσαγκαδόπουλος
Ι.Κ. Παπαργυρίου

Καρδιολογική Κλινική
Νοσοκομείου «ΣΩΤΗΡΙΑ»
Α' Προπαιδευτικής Κλινικής
Πανεπιστημίου Αθηνών,
ΓΝΑ Λαϊκό

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Υπέρταση είναι μείζων και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου Στεφανιαίας Νόσου και η συχνότητά της είναι πολύ μεγάλη στο γενικό πληθυσμό και ακόμη περισσότερο σε ασθενείς με Στεφανιαία Νόσο. Ο κίνδυνος Στεφανιαίας Νόσου αυξάνεται σημαντικά από τη συνύπαρξη και άλλων παραγόντων κινδύνου, καθώς και από το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η Υπέρταση προκαλεί Στεφανιαία Νόσο είναι πολλοί. Οι μη επεμβατικές διαγνωστικές τεχνικές είναι συχνά ανεπαρκείς για τη διάγνωση της Στεφανιαίας Νόσου επί Υπέρτασης. Η αντιυπερτασική θεραπεία μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση και να παίξει σημαντικό ρόλο στην πρωτογενή και στη δευτερογενή πρόληψη της Στεφανιαίας Νόσου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ) είναι μείζων παράγοντας κινδύνου (ΠΚ) καρδιαγγειακών νοσημάτων, και ειδικά Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ)¹, που είναι η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως και αναμένεται δυστυχώς να αυξηθεί τις επόμενες δεκαετίες, παρά τις προόδους της ιατρικής². Μεταξύ των διαφόρων ΠΚ της ΣΝ, η ΑΥ παίζει σημαντικό ρόλο λόγω της μεγάλης συχνότητάς και παθογένειάς της. Η ΑΥ είναι ποσοτικά ο συχνότερος ΠΚ για τη συχνότερη αιτία θανάτου (ΣΝ) και αυξάνει τον κίνδυνο ΣΝ κατά 2-3 φορές. Έτσι, περίπου 15%-20% του ενήλικου γενικού πληθυσμού παγκοσμίως, ειδικά του ανδρικού, πάσχει από ΑΥ, και 25% των ασθενών με ΣΝ έχουν ΑΥ¹. Η ΣΝ είναι η πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς με ΑΥ. Σύμφωνα με τη μελέτη Euroaspire στο σύνολο των ασθενών με γνωστή ΣΝ (ΟΕΜ, μυοκαρδιακή ισχαιμία, CABG, PTCA) παρατηρείται ΑΥ (>140/90) σε υψηλό ποσοστό (>50%) συγκριτικά με τους υπόλοιπους ΠΚ²³.

Διάφοροι άλλοι ΠΚ της ΣΝ, όπως η δυσλιπιδαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η έλλειψη άσκησης και διάφορες γενετικές διαταραχές συνοδεύονται συχνά από ΑΥ³. Επιπλέον, οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν περισσότερους ΠΚ (δηλ. μεγαλύτερο συνολικό κίνδυνο ΣΝ) από τους νορμοτασικούς ασθενείς. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι οι άλλοι δύο κύριοι ΠΚ, το κάπνισμα και η υπερχοληστερολαιμία, αυξάνουν τον κίνδυνο από την ΑΥ κατά τρόπο πολλαπλασιαστικό παρά αθροιστικό⁴. Επίσης, αν και η ΑΥ μεμονωμένα είναι ασθενής προγνωστικός ατομικός παράγοντας κινδύνου ΣΝ, η

τιμή της Αρτηριακής Πίεσης (ΑΠ) και ο κίνδυνος ΣΝ είναι ανεξάρτητα από άλλους ΠΚ⁵ (Πίν. 1).

Πίνακας 1. Επιδημιολογία ΑΥ- ΣΝ

- Η ΑΥ είναι μείζων παράγοντας κινδύνου ΣΝ (15%-20% του γενικού πληθυσμού έχει ΑΥ και 25% των ασθενών με ΣΝ έχουν ΑΥ).
- Πολλοί ΠΚ συνυπάρχουν με ΑΥ και πολλοί ασθενείς με ΑΥ έχουν πολλούς ΠΚ, που δρουν πολλαπλασιαστικά.
- Η ΑΥ, και ειδικά η τιμή της ΑΠ, είναι ανεξάρτητος ΠΚ για ΣΝ.

ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η παρουσία της ΑΥ αυξάνει τον κίνδυνο της ΣΝ όχι μόνο στον πληθυσμό που βρίσκεται σε κίνδυνο αλλά και στο γενικό πληθυσμό. Η επίπτωση της ΣΝ συσχετίζεται ισχυρά με τις τιμές της ΑΠ. Δηλαδή, όσο υψηλότερη είναι η ΑΠ τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΝ και αυτό ισχύει και για τις δύο πιέσεις, συστολική και διαστολική, και για όλες τις ηλικίες, ακόμα και στο επίπεδο της υψηλής φυσιολογικής ΑΠ. Ειδικά η συστολική ΑΠ είναι πιο ακριβής δείκτης ΣΝ, επειδή οι υψηλές ΑΠ κατά τη συστολή επιβαρύνουν άμεσα την καρδιά (π.χ. για κάθε αύξηση 1 mmHg της ΣΑΠ >110/70 mmHg - προκαλείται αύξηση της συνολικής θνητότητας 1%). Αυτό φάνηκε σε μελέτες με κλινικές μετρήσεις της ΑΠ αλλά και με 24ωρη καταγραφή ΑΠ (ΑΒΡΜ)⁵. Με άλλες λέξεις, η αύξηση της πίεσης σφυγμού είναι προγνωστικός ΠΚ θνησιμότητας από ΣΝ^{6,7}. Σύμφωνα με μελέτες ΑΒΡΜ, οι non-dipper υπερτασικοί ασθενείς (νυκτερινή μείωση της ΑΠ <10%) έχουν 3πλάσιο καρδιαγγειακό κίνδυνο, και ειδικά κίνδυνο ΣΝ⁹.

Η συσχέτιση της τιμής της ΑΠ και της ΣΝ φαίνεται πως είναι γραμμική, συνεχής και ανεξάρτητη⁸. Εξάλλου, η καμπύλη J της συσχέτισης μεταξύ τιμής της ΑΠ και του κινδύνου ΣΝ προέρχεται από αναδρομικές μελέτες σε ασθενείς με καρδιαγγειακά επεισόδια πριν την έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας. Προοπτικές μελέτες θεραπείας δεν έδειξαν αύξηση του κινδύνου ΣΝ σε μικρότερες τιμές ΑΠ. Η μείωση της ΑΠ με τη θεραπεία συνοδεύεται από μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, περισσότερο όμως για τα εγκεφαλικά παρά για τα στεφανιαία επεισόδια. Έτσι, μείωση της διαστολικής ΑΠ κατά 5 mmHg μειώνει τον κίν-

δυνο ΣΝ κατά 1/5 και μείωση κατά 10 mmHg μειώνει τον κίνδυνο ΣΝ κατά 1/3. Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση σε 37.000 ασθενείς μετά από παρακολούθηση επί 5 έτη, η θεραπεία της μέτριας ΑΥ μείωσε κατά 14% τη στεφανιαία νοσηρότητα και θνησιμότητα στην πρωτογενή πρόληψη¹⁰. Παρομοίως, η μετα-ανάλυση των MacMahon και συν., έδειξε ότι η μείωση της ΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς άνω των 60 ετών μείωσε κατά 19% τα μείζονα στεφανιαία επεισόδια¹¹, όπως θα συζητηθεί λεπτομερέστερα πιο κάτω (Πίν. 2).

Πίνακας 2. Τιμές ΑΠ και κίνδυνο ΣΝ

- Η τιμή της ΑΠ (ειδικά της συστολικής ή πίεσης σφυγμού), είναι προγνωστικός παράγοντας στεφανιαίας θνησιμότητας.
- Η σχέση τιμής ΑΠ και ΣΝ είναι γραμμική, συνεχής και ανεξάρτητη.
- Η μείωση της τιμής της ΑΠ με θεραπεία μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα (περισσότερο τα ΑΕΕ παρά της ΣΝ, και αμφισβητείται η καμπύλη J).

Μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου (ΕΜ), η πρόγνωση επηρεάζεται και από τις προηγούμενες και από τις μετέπειτα τιμές της ΑΠ. Η συνολική θνητότητα, τα πρώτα 5 χρόνια μετά από ΕΜ ήταν 58% σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΑΥ και 49% στους νορμοτασικούς. Δεύτερο ΕΜ υπέστησαν 43% των Υ και 31% των νορμοτασικών¹². Εξάλλου, αύξηση της θνητότητας μετά από ΕΜ παρατηρήθηκε μεταξύ ασθενών στους οποίους η ΑΠ μειώθηκε σημαντικά, πιθανόν λόγω του περιορισμού της λειτουργίας της καρδιάς ως αντλίας. Από την άλλη πλευρά, αν η ΑΠ των ατόμων αυτών παραμείνει υψηλή, η πρόγνωση είναι ακόμα χειρότερη, γεγονός που πιθανόν να αντανακλά μεγάλη επιβάρυνση του προσβεβλημένου μυοκαρδίου. Έτσι, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή μετά από ΕΜ είτε η ΑΠ είναι χαμηλή είτε αυξημένη. Επίσης, ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται με τη θρομβολυτική θεραπεία που εφαρμόζεται σε ΟΕΜ, επειδή υπάρχει κίνδυνος ΑΕΕ λόγω της ΑΥ. Στη μελέτη GUSTO-1 η επίπτωση του ΑΕΕ αυξήθηκε από 1.2% στους νορμοτασικούς σε 3.4% στους ασθενείς με συστολική ΑΠ. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι: «σε υπερτασικούς ασθενείς χαμηλού κινδύνου για θάνατο από καρδιακή αιτία, δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ κινδύνου-ωφέλειας της θρομβολυτικής αγωγής, αφού σε κάθε 13 ζώες που σώζονται/1000 ασθενείς αντιστοιχούν 13 πιθανές ενδοκρανιακές αιμορραγίες»¹³.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την ΑΥ και οδηγούν στην ανάπτυξη ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Αυτοί δρουν προκαλώντας διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παροχής και της πρόσληψης του οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Η ΑΥ μειώνει την παροχή και αυξάνει τις απαιτήσεις σε O_2 και μπορεί εύκολα να ανατρέψει αυτή την ισορροπία. Η ΑΥ συνοδεύεται από διαταραχές της αιμάτωσης του μυοκαρδίου ακόμα επί απουσίας συμπτωματικής ΣΝ, αλλά και από μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία, ακόμη και επί απουσίας νόσου των επικαρδιακών αγγείων¹⁴. Η παρουσία της υποβόσκουσας ισχαιμίας του μυοκαρδίου μπορεί επίσης να ερμηνεύσει την αυξημένη επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής, κοιλιακών αρρυθμιών, ΕΜ & αιφνίδιου θανάτου, που διαφορετικά θα αποδίδονταν σε Υπερτασική Καρδιοπάθεια^{6,8}.

Μεταξύ των πολλαπλών παραγόντων που επιταχύνουν την εξέλιξη της ΣΝ, κυριότεροι είναι:

Επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης

Η ΑΥ είναι σημαντικός ΠΚ αθηροσκλήρωσης σε όλα τα αγγεία και ειδικότερα στις στεφανιαίες αρτηρίες. Η μείωση του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών από τις αθηρωματικές πλάκες μειώνει τη ροή του αίματος στο μυοκάρδιο ευνοώντας έτσι την ισχαιμία. Οι πλάκες αυτές μπορούν τελικά να ραγούν και να δημιουργήσουν περιφερικά έμβολα, ή συχνότερα, τοπικό θρόμβο από συσσώρευση αιμοπεταλίων, που είναι υπεύθυνα για οξεία στεφανιαία επεισόδια. Η επιτάχυνση της στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών λόγω της αθηροσκλήρωσης μπορεί να υποδηλώνεται με την παρουσία αυξημένης εναπόθεσης ασβεστίου στα στεφανιαία¹⁵. Επιδημιολογικά δεδομένα έδειξαν μεγάλη συσχέτιση μεταξύ ΑΥ και αθηροσκλήρωσης, αλλά μόνο το 1/4 του κινδύνου ανάπτυξης ΣΝ μπορεί να αποδοθεί στην ΑΥ.

Υπερτροφία Αριστεράς κοιλίας

Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (ΥΑΚ) είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου ΣΝ και αιφνίδιου θανάτου, ανεξαρτήτως της τιμής της ΑΠ¹⁶. Η ΥΑΚ μειώνει τη στεφανιαία ροή και ευνοεί την ανάπτυξη κοιλιακών αρρυθμιών. Η μείωση αυτή της στεφανιαίας ροής προέρχεται από δομικές και λειτουργικές διαταραχές

του μυοκαρδίου (μυοκαρδιακή συμμετοχή), των αρτηριών (αγγειακή συμμετοχή), όπως επίσης και διαταραχών του ελέγχου της στεφανιαίας ροής (νευρική συμμετοχή). Η ΥΑΚ αυξάνει τη ζήτηση του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και μεταβολικά παράγωγα και τις αντιστάσεις των στεφανιαίων αγγείων μειώνοντας τις εφεδρείες της στεφανιαίας ροής. Αυτό συνοδεύεται από διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας που οδηγεί σε μειωμένη αιμάτωση του μυοκαρδίου. Επιπλέον, η ΥΑΚ είναι υπεύθυνη για δυσλειτουργία των τασεοϋποδοχέων της αριστερής κοιλίας οδηγώντας έτσι σε ανωμαλίες του τόνου των στεφανιαίων αγγείων¹⁷.

Διαταραχές της μικροκυκλοφορίας

Η ΑΥ συνοδεύεται από διαταραχές της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας λόγω περιαγγειακής ίνωσης, υπερτροφίας του μέσου χιτώνα, μείωσης του αριθμού των τριχοειδών ανά γραμ. μυϊκού ιστού και σμίκρυνσης του αγγειακού αυλού. Παθολογικά αυξημένη αντίσταση των μικρών κλάδων των στεφανιαίων παρατηρείται ακόμη και χωρίς να υπάρχει ΥΑΚ¹⁸.

Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Η ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή μεταβάλλεται στην ΑΥ¹⁹. Αυτό αποδείχθηκε με μείωση της αγγειοδιασταλτικής απάντησης μετά ενδοαρτηριακή έγχυση ακετυλοχολίνης σε υπερτασικούς ασθενείς ενώ η απάντηση σε νιτρικά παράγωγα δεν μεταβαλλόταν²⁰. Αυτή η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία επηρεάζει πολλές διαμεσολαβητικές ουσίες όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO), τις προστακυκλίνες, παράγοντες δρώντες στη διαφοροποίηση και αύξηση των λειών μυϊκών κυττάρων των αγγείων ή τον εξαρτώμενο από την κυκλο-οξυγενάση αγγειοσυσταλτικό παράγοντα. Οι διαταραχές της ενδοθηλιακής λειτουργίας εξηγούν εν μέρει την αύξηση του κινδύνου της ΣΝ στην ΑΥ αφού ευνοούν την αγγειοσύσπαση, τη θρομβογένεση και τη δράση πολλαπλασιαστικών ουσιών.

Αντίσταση στην Ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη απαντάται συχνά σε ιδιοπαθή ΑΥ. Αυτή οδηγεί σε υπερινσουλινισμό που είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου ΣΝ. Η αντίσταση στην ινσουλίνη συ-

νοδεύεται συχνά από χαμηλές τιμές της HDL-χοληστερόλης και αυξημένες τιμές τριγλυκεριδίων. Αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την επιτάχυνση της αθηροσκληρωτικής διεργασίας. Εξάλλου, και άλλες διαταραχές του Μεταβολικού Συνδρόμου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, οι διαταραχές θρομβογένεσης, κ.α, συμβάλλουν στη δημιουργία της ΣΝ²¹.

Διέγερση του Συμπαθητικού

Η ροή του αίματος στο μυοκάρδιο εξαρτάται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Η ΑΥ συνοδεύεται από υπερβολική απάντηση του συμπαθητικού σε φυσιολογικά ερεθίσματα που ευνοούν την ισχαιμία του μυοκαρδίου²².

Άλλοι μηχανισμοί, όπως το Σύστημα Ρενίνης, Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης, φλεγμονώδεις παράγοντες, κ.α, μπορούν επίσης να συμβάλλουν στη δημιουργία ΣΝ επί ΑΥ (Πίν. 3).

Πίνακας 3. Παθογένεια ΣΝ στην ΑΥ

- Επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης
- Υπερτροφία Αριστεράς κοιλίας
- Διαταραχές της μικροκυκλοφορίας
- Δυσλειτουργία ενδοθηλίου
- Αντίσταση στην Ινσουλίνη
- Διέγερση του Συμπαθητικού
- Άλλοι μηχανισμοί

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΕΠΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Μεσολαβεί ένα πολύ μακρύ χρονικό διάστημα από την έναρξη της ΑΥ μέχρι την εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων αυτής, όπως και της ΣΝ. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που προέρχεται από την ΑΥ είναι τελικό αποτέλεσμα της βλάβης των οργάνων-στόχων (ΒΟΣ), που μπορεί να διακριθεί σε 2 ειδών: κλινικά έκδηλη νόσο (όπως ΑΕΕ ή ΣΝ) και υποκλινική ή σιωπηρή ΒΟΣ (που η σημασία της έγκειται στο ότι η ανίχνευσή τους προσφέρει τη θεωρητική πιθανότητα πρόληψης της προόδου σε κλινικά έκδηλη νόσο). Γι' αυτό οι συστάσεις για την ΑΥ τονίζουν και τον υπολογισμό της ΒΟΣ σαν αναπόσπαστο μέρος της εκτίμησης του υπερτασικού ασθενούς (υπολογισμό της ΥΑΚ, πρωτεϊνουρία, αθηροσκλήρωση με υπερήχους ή ακτινολογικά, αμφιβληστροειδοπάθεια, κ.α)^{34,58}.

Αποδείχθηκε ότι περίπου το 20-30% των υπερτασικών έχουν σιωπηρά επεισόδια ισχαιμίας

του μυοκαρδίου, λόγω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και των διαταραχών του αυτονόμου νευρικού συστήματος. Η σιωπηρή ισχαιμία μπορεί να είναι ΠΚ για ΣΝ (ΟΕΜ, αλλά και ανώδυνου ΕΜ) και αιφνίδιου θανάτου. Αυτή διαγιγνώσκεται με Holter ρυθμού αλλά και με μέτρηση της διασποράς του QT (QT dispersion-, υπολογιζόμενης με ψηφιακό ΗΚΓ), και είναι δείκτης αυξημένης περιοχικής ετερογένειας της επαναπόλωσης αλλά και δείκτης επιρρέπειας σε κοιλιακές αρρυθμίες και αιφνίδιο θάνατο²⁴. Η σιωπηρή ισχαιμία είναι συχνότερη σε άνδρες με πλημμελώς ρυθμιζόμενη ΑΥ, και προγνωστικός δείκτης θανατηφόρων επεισοδίων. Η παρουσία της δεν σημαίνει ότι υπάρχει απαραίτητα ΣΝ, και μπορεί να είναι αποτέλεσμα αλλαγών της κοιλιακής γεωμετρίας και δυσλειτουργίας από την ΑΥ²⁵.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η προϋπάρχουσα ΑΥ μπορεί να διαλάβει της προσοχής σε άτομα που εξετάζονται για πρώτη φορά μετά από ΕΜ. Αν και η ΑΠ μπορεί να αυξηθεί απότομα μετά την εμφάνιση ισχαιμικού άλγους, συνήθως πέφτει αμέσως μετά το ΕΜ, αν είναι επηρεασμένη η λειτουργία της καρδιάς ως αντλίας, και οι περισσότεροι ασθενείς επανεμφανίζουν ΑΥ μέσα στους επόμενους 3 μήνες²⁶.

Οι διαταραχές της επαναπόλωσης συναντώνται συχνά στο ΗΚΓ των υπερτασικών ασθενών, ειδικά τα αρνητικά κύματα T στις πλάγιες επαγωγές, ένδειξη συστολικής υπερφόρτωσης της αριστερής κοιλίας, που συχνά συνοδεύεται με ΥΑΚ²⁷.

Το ΗΚΓ κατά τη δοκιμασία κόπωσης είναι δύσκολο να ανιχνεύσει ισχαιμία επί ΑΥ, αφού πτώση του ST στις επαγωγές V5 και V6 είναι συχνή, ειδικά επί παρουσίας ΥΑΚ. Τα ευρήματα αυτά είναι χαμηλής ειδικότητας για ισχαιμία του μυοκαρδίου. Η διαγνωστική ακρίβεια της πτώσης του ST σε ασθενείς με ΗΚΓ αλλαγές λόγω ΥΑΚ είναι 59% έναντι 90% των ατόμων χωρίς ΗΚΓ αλλαγές ηρεμίας²⁷, και αυτό μειώνει την ειδικότητα, ενώ η ευαισθησία επηρεάζεται οριακά σε δοκιμασία κόπωσης σε υπερτασικούς ασθενείς με προκάρδιο άλγος²⁸. Το σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου και το υπερηχοκαρδιογράφημα με δοκιμασία κόπωσης ή με δυπιριδαμόλη, αδενοσίνη και δοβουταμίνη, που έχουν γενικά μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια, είναι επίσης συχνά παθολογικά στην ΑΥ λόγω της ΥΑΚ και των διαταραχών της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας^{29,30}.

Αν υπάρχει διαγνωστική αμφιβολία μετά από μία δοκιμασία κόπωσης ή ένα σπινθηρογράφημα

του μυοκαρδίου σε υπερτασικούς ασθενείς με θωρακικό άλγος, συχνά είναι απαραίτητη η στεφανιογραφία.

Η υπερηχογραφική ή ακτινολογική ανίχνευση αθηροσκληρωτικών πλακών και η εναπόθεση Ca^{++} στα στεφανιαία αγγεία, που συνοδεύεται από μελλοντικά καρδιακά επεισόδια θα μπορούσε να ανιχνευθεί με υπολογιστική (MRI) ή με πολυτομική υπολογιστική τομογραφία (MSCT), αλλά δεν εφαρμόζονται στην καθ' ημέρα πράξη³¹.

Η πρωτεΐνουρία και οι βιοχημικοί δείκτες όπως τα ANP, BNP, vWF, ICAM, VCAM, E-selectin κ.α, και οι τιμές τους ή των μεταβολιτών τους στο πλάσμα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν δείκτες ΣΝ ή δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου³²⁻³⁴ (Πίν. 4).

Πίνακας 4. Διάγνωση της ΣΝ στον Υπερτασικό ασθενή.

- Ηλεκτροκαρδιογράφημα (διαταραχές επαναπόλωσης-αρν. T- και YAK)
- Δοκιμασία κοπώσεως (μικρή ειδικότητα)
- Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (μικρή ειδικότητα)
- Στεφανιογραφία (M30% των Υ έχουν σιωπηρή ισχαιμία)
- Άλλες διαγνωστικές μέθοδοι ήσσονος σημασίας (βιοχημικές, MRI, κλπ)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΕΠΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Η αντιυπερτασική θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο ΑΕΕ 35-40%, OEM 20-25% & ΚΑ >50%. Αν ληφθούν κατάλληλα μέτρα πρόληψης και θεραπείας για όλους τους ΠΚ θα μειωθεί η επίπτωση της ΑΥ και ΣΝ κατά 20-50% ή ακόμη και θα υποστραφεί εγκατεστημένη νόσος⁵.

Βασικός στόχος στην αντιμετώπιση του ασθενούς με ΑΥ με ΣΝ είναι η μείωση του απόλυτου καρδιαγγειακού κινδύνου, με ειδική προσοχή στη συνδυασμένη αντιμετώπιση της ΑΠ και των ισχαιμικών συμπτωμάτων. Για να επιτύχουμε το ιδανικό όφελος, η μείωση της ΑΠ θα πρέπει να συνδεθεί με μη φαρμακευτικές και φαρμακευτικές θεραπευτικές στρατηγικές. Παράγοντες που ελαττώνουν τις απαιτήσεις του O_2 ή αυξάνουν την αιματική ροή είναι οι παράγοντες επιλογής για τη θεραπεία της ΑΥ και της ΣΝ, π.χ. οι β-αναστολείς (β-α) και οι ανταγωνιστές (α - Ca^{++}) για στηθάγχη. Οι δομικές, λειτουργικές και μηχανικές αλλαγές των αρτηριών και αρτηριολίων (αγγείων αντιστάσεως,

που αφορούν και τη στεφανιαία μικροκυκλοφορία), φαίνεται να συμβάλλουν στην εμφάνιση των επιπλοκών της ΑΥ (και της μειωμένης αγγειακής εφεδρείας)¹. Καρδιά και αγγεία πρέπει να θεωρούνται ως ενιαίο λειτουργικό όργανο και η ΑΥ προκαλεί καρδιακή και αγγειακή αναδιαμόρφωση (remodeling) και υπερτροφία³⁶. Μείωση μόνο της ΑΥ χωρίς υποστροφή (επαναδιάταξη) και αυτών θα οδηγούσε σε μειωμένη αγγειακή εφεδρεία (π.χ. των στεφανιαίων αρτηριών) και επιδείνωση. Άρα, στόχος της αντιυπερτασικής θεραπείας είναι και αυτός. Έτσι, οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (α -ΜΕΑ) αποτελούν την ιδανική επιλογή όχι μόνο σε μειωμένη απόδοση Ακλ μετά OEM, αλλά και σε ασυμπτωματικούς μετεμφραγματικούς με διατηρημένη λειτουργικότητα της Αριστεράς κοιλίας, στους οποίους φαίνεται ότι ελαττώνουν τη θνησιμότητα, συχνότητα επανεμφράγματος, αλλά και τη συχνότητα των στεφανιαίων επεισοδίων³⁵.

Πρέπει να επισημανθεί ότι η ρύθμιση της ΑΠ θα πρέπει να γίνεται αργά, σταδιακά και προστατευτικά διότι η μυοκαρδιακή νέκρωση, η YAK και η στεφανιαία αθηρωμάτωση «μειώνουν» ή «τροποποιούν» τη στεφανιαία αυτορρύθμιση και έτσι κινδυνεύει η αιμάτωση ζωτικών οργάνων^{37,38}. Είναι γεγονός ότι η αυτορρύθμιση της αιμάτωσης ζωτικών οργάνων, π.χ. του εγκεφάλου, διατηρείται, ενώ στα στεφανιαία αγγεία με αθηροσκλήρωση μπορεί να μην υπάρχουν αξιόλογες εφεδρείες αυτορρύθμισης και οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ΣΝ να είναι πολύ περισσότερο επιρρεπείς σε υπενδοθηλιακή ισχαιμία, όταν μειώνεται η ΑΠ, και να ισχύει η καμπύλη J. Εξάλλου, επειδή το υπερτροφικό μυοκάρδιο δεν μπορεί να αποκομίσει παρά ελάχιστα περισσότερο O_2 απ' ό,τι σε φυσιολογικές συνθήκες, γίνεται κατανοητό γιατί οι ασθενείς αυτοί είναι τόσο ευπαθείς σε ισχαιμία του μυοκαρδίου, όταν η ΑΠ μειώνεται κάτω από ένα κρίσιμο όριο που απαιτείται για τη διατήρηση επαρκούς αιμάτωσης. Γενικά προφυλάσσονται οι ιστοί που δέχονται χαμηλές πιέσεις. Όσο πιο πολύ μειώνεται η ΑΠ, τόσο μεγαλύτερη είναι η προστάσια που παρέχεται έναντι των καρδιαγγειακών επιπλοκών, αλλά άλλες μελέτες έδειξαν ότι το επιπρόσθετο όφελος είναι μικρό ή ανύπαρκτο, ή ότι με την ακόμη μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ εμφανίζονται επιπρόσθετοι κίνδυνοι. Έτσι, υπάρχουν ενδείξεις υπέρ και κατά της σιγμοειδούς καμπύλης³⁵. Οι Mac-Mahon S et al. σημειώνουν ότι: «οι υπό μορφή σιγμοειδούς (J) και παραβολικής (U) κα-

μπύλης συσχετίσεις μεταξύ της ΑΠ και των κινδύνων επανεμφάνισης ΑΕΕ και ΕΜ, κατά πάσα πιθανότητα, δείχνουν ότι η χαμηλή ΑΠ δεν έχει επιβλαβείς επιπτώσεις. Επιπλέον, δείχνουν ότι η σταθερά χαμηλή ΑΠ, πιθανόν, να είναι ευεργετική σε πολλούς ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο. Για να αποδειχθεί, όμως, ότι η μείωση της ΑΠ μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής του ΕΜ και ΑΕΕ απαιτούνται στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες³⁷. Το θέμα διευκρινίστηκε τελικά κυρίως από τη μελέτη HOT που έδειξε ότι δεν υφίσταται κίνδυνος όταν η ΑΠ < 130/85 mmHg, ειδικά αν συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης, αν και είναι φρόνιμο να αποφεύγουμε μείωση της διαστολικής ΑΠ < 80 mmHg σε ασθενείς με σημαντικό βαθμού ΣΝ⁵².

Η μεμονωμένη πτώση της ΑΠ με τη θεραπεία δεν μειώνει πλήρως τον κίνδυνο ΣΝ στην ιδιοπαθή ΑΥ. Αυτό επιβεβαιώνει την περίπλοκη σχέση μεταξύ ΣΝ και ΑΥ αφού πολλοί παράγοντες πλην της ΑΥ εμπλέκονται, όπως συζητήθηκε προηγουμένως. Η θεραπεία της ΑΥ σε ασθενείς με ΣΝ πρέπει να είναι πιο επιθετική παρά επί απουσίας ΣΝ. Πράγματι, ο κίνδυνος υποτροπής στεφανιαίου επεισοδίου (π.χ. OEM, επανεμφράγματος) και καρδιαγγειακής θνησιμότητας στον πληθυσμό αυτό είναι πολύ υψηλός και πρέπει να εξαντλούνται όλα τα μέσα με σκοπό να μειωθεί η ΑΠ, ειδικά αφού αναμένεται και καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία μετά από ένα στεφανιαίο επεισόδιο.

Στην **πρωτογενή πρόληψη**, πολλές παλαιότερες μελέτες έδειξαν το όφελος των θειαζιδικών διουρητικών και των β-α στα καρδιαγγειακά επεισόδια. Ακολούθως, οι α-Ca⁺⁺ και οι α-MEA έδειξαν αποτελεσματικοί στην ίδια κατάσταση και πιο πρόσφατα οι ανταγωνιστές ΑΠ (α-ΑΠ) σε νεότερες μελέτες (όπως η LIFE, VALUE, κτλ)⁴⁰. Όλες αυτές οι θεραπείες έδειξαν παρόμοια δράση στην πτώση της ΑΠ και στο ποσοστό των ανταποκριθέντων^{41,42}. Τα θειαζιδικά διουρητικά, οι β-α, οι α-Ca⁺⁺ και οι α-MEA έχουν παρόμοιο αποτέλεσμα στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας⁵¹. Τα ίδια φάρμακα οδηγούν σε μία μέτρια μείωση των στεφανιαίων επεισοδίων της τάξης του 20%. Αν και δεν έχει αποδειχθεί οριστικά, η υποστοροφή της ΥΑΚ με την αντιυπερτασική θεραπεία βελτιώνει την αιμάτωση του μυοκαρδίου μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο ΣΝ. Από αυτή την άποψη, οι α-MEA ή α-ΑΠ μπορεί να έχουν πιο αξιολογικό αποτέλεσμα παρά οι άλλες τάξεις θεραπευτικών παραγόντων όσον αφορά την υποστοροφή της ΥΑΚ⁴³. Τελικά, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου

ανάπτυξης ΣΝ, αντιυπερτασικά πρώτης επιλογής είναι οι α-MEA ή μακράς δράσεως οι α-Ca⁺⁺³⁹.

Όσον αφορά τη **δευτερογενή πρόληψη**, δεν υπάρχουν μελέτες με τα διουρητικά. Η μόνη τάξη θεραπευτικών παραγόντων που αποδείχθηκε ότι προλαμβάνει την υποτροπή των στεφανιαίων επεισοδίων, είτε σχετιζόμενα με ΑΥ είτε όχι, είναι οι β-α^{44,46}, οι α-MEA^{47,49} και οι α-Ca⁺⁺, όπως η Βεραπαμίλη, σε περίπτωση αντένδειξης των β-α, μόνη ή σε συνδυασμό με α-MEA π.χ. Τραντολαπρόλη⁵⁰.

Λεπτομερέστερα, σε ασθενείς με **σταθερή στηθάγχη** αντιυπερτασικά πρώτης επιλογής είναι β-α ή επί αντένδειξης (π.χ. σε ασθενείς με σπασμό των στεφανιαίων), μακράς δράσης α-Ca⁺⁺. Σε ασθενείς με **οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ασταθή στηθάγχη, NSTEMI ή STEMI)**, τα αντιυπερτασικά πρώτης επιλογής είναι β-α ή, επί αντένδειξης, μακράς δράσης α-Ca⁺⁺ (Βεραπαμίλη ή Διλτιαζέμη) επί απουσίας σοβαρής δυσλειτουργίας της ΑΚΛ.

Μετά από OEM διάφορες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων έδειξαν καρδιοπροστασία. Σε μετεμφραγματικούς ασθενείς, οι α-MEA, οι β-α, και οι ανταγωνιστές Αλδοστερόνης αποδείχθηκαν πιο ωφέλιμοι^{58,59}. Η ΑΥ, που επιμένει μετά το ΕΜ, αντιμετωπίζεται προτιμότερα με ένα β-α χωρίς εγγενή συμπαθομιμητική δράση και, αν υπάρχει χαμηλό κλάσμα εξώθησης, με έναν α-MEA^{38,53-56}.

Επίσης ενδείκνυται εντατική λιπιδαιμική θεραπεία (στατίνες)^{51,58} και θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά π.χ. ασπιρίνη (αφού μειωθεί η ΑΠ < 150/90 mmHg)^{52,58}. Ίσως δεν είναι μακριά η εφαρμογή του πολυφαρμάκου και στους υπερτασικούς ασθενείς με ΣΝ⁵⁹.

Συμπερασματικά, σήμερα πλέον, δεν υπάρχει διχογνωμία ότι η αντιυπερτασική θεραπεία μπορεί να μειώσει το στεφανιαίο κίνδυνο³⁹, αν και δεν μπορεί να φθάσει στα επίπεδα των νορμοτασικών. Όλοι συμφωνούν ότι η θεραπεία καθοδηγείται από την τιμή του καρδιαγγειακού κινδύνου⁵⁸. Υπάρχουν, όμως, προβληματισμοί όσον αφορά τις (ιδανικές) θεραπευτικές στρατηγικές που πρέπει να εφαρμοσθούν για καλύτερο αποτέλεσμα, όπως η συμμόρφωση των ασθενών, η καθυστέρηση της διάγνωσης και έναρξης της ιατρικής παρέμβασης και η επιλογή της σωστής αγωγής. Πρέπει να τονισθεί ότι οι αλλαγές του τρόπου ζωής σε όλους τους ασθενείς με ΑΥ και ΣΝ είναι απαραίτητη θεραπευτική παρέμβαση⁵⁹ και ότι πρέπει να δοκιμασθούν συστηματικότερα νεότερες στρατηγικές, όπως π.χ. η καρδιακή τηλε-αποκατάσταση (Tele-Rehabilitation)⁵⁷ (Πίν. 5).

Πίνακας 5. Θεραπεία της ΑΥ επί ΣΝ

-
- Η μεμονωμένη μείωση της ΑΠ με τη θεραπεία δεν μειώνει πλήρως τον κίνδυνο ΣΝ
 - Η θεραπεία της ΑΥ σε ασθενείς με ΣΝ πρέπει να είναι πιο επιθετική
 - Η συμμόρφωση στη θεραπεία των Υπερτασικών με ΣΝ είναι καλύτερη
 - Πρωτογενής πρόληψη: όλα τα αντιυπερτασικά έχουν παρόμοια μείωση ($\approx 20\%$) στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα
 - Δευτερογενής πρόληψη: ευνοϊκότεροι οι β-α, α-MEA, α-Ca⁺⁺, α-αλδοστερόνης. Ενδείκνυται η συγχορήγηση υπολιπιδαιμικών - ασιριίνης
-

SUMMARY

Tsagadopoulos DG, Papargyriou KJ. Hypertension and Coronary Artery Disease. Arterial Hypertension 2005; 14: 134-142.

The Hypertension (HT) is a major and independent risk factor for Coronary Artery Disease (CHD) and its prevalence is very high in the general population and more so in patients with CHD. The risk for CHD increases significantly with the coincidence of other risk factors, as well as, of the level of blood pressure (BP). The mechanisms by which HT favors the development of CHD are multiple. Non-invasive diagnostic tests for CHD are often inadequate in HT. The anti-hypertensive treatment can be partially reverse BP and have a vital role in primary and secondary prevention of the CHD.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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.
2. Anonymous. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertension* 1999; 17:151-183.
3. Kaplan NM. Multiple risk factors for coronary heart disease in patients with hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(suppl 2): S1-S5.
4. McInnes GT. Hypertension and coronary artery disease: cause and effect. *J Hypertens* 1995; 13(suppl 2): S49-S56.
5. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-1576
6. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
7. De Simone G, Roman MJ, Koren MJ, et al. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 800-805.
8. McMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part I: effects of prolonged differences in blood pressure. Evidence from nine prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
9. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
10. Collins R, Peto R, McMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein K, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part II: short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838
11. McMahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomised controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15: 967-978
12. Hertiz J, Bang A, Karlson BW. Five year prognosis after acute myocardial infarction in relation to a history of Hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9: 70-76.
13. Aylard PE, Wilcox RG, Horgan JH, et al. Relation of increased arterial blood pressure to mortality and stroke in the context of contemporary thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1996; 125: 891-900.
14. Brush JE, Cannon Ro, Shenke WH, et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1302-1307.
15. Megnien JL, Simon A, Lemarié M, et al. Hypertension promotes coronary calcium deposits in asymptomatic men. *Hypertension* 1996; 27: 949-954.
16. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
17. Lembo G, Morisco C, Lanni F, Barbato E, Vecchione C, Fratta L, et al. Systemic hypertension and coronary artery disease: the link. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2H-7H.
18. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; 88: 993-1003.
19. Antony I, Lerebours G, Nitenberg A. Loss of flow-dependent coronary artery dilation in patients with hypertension. *Circulation* 1995; 91: 1624-1628.
20. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-27.
21. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991; 121: 1283-1288.

22. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Earthquake-induced potentiation of acute risk factors in hypertensive elderly patients: possible triggering of cardiovascular events after a major earthquake. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 926-933.
23. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997; 18(10):1569-1582.
24. Tomiyama H, Doba N, Fu Y, et al. Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in borderline and mild hypertension: their evolution and regression. *Am J Hypertension* 1998; 11: 286-292.
25. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-352.
26. Astrup J, Bisgaard-Frantzen HO, Kvetny J. Masked hypertension in myocardial infarction. *Dan Med Bull* 1978; 25: 206-208.
27. Meyers DG, Bendon KA, Hankins JH, Strabucker RA. The effect of baseline electrocardiographic abnormalities on the diagnostic accuracy of exercise induced ST segment changes. *Am J Heart* 1990; 119:272-276.
28. Toumanidis ST, Pantelia MI, Trika CO, et al. Detection of coronary artery disease in the presence of left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 1996; 57: 245-255.
29. Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Prisant M. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 43-51.
30. Τούτουζας ΠΚ, Στεφανάδης ΧΙ, Μπουντούλας Χ. Καρδιακές Παθήσεις. Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, 2001: 1467-1507.
31. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancina G, et al. Role of echocardiography and ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20(7): 1307-1314.
32. Buemi M, Allegra A, Aloisi C, et al. Cold pressor test raises serum concentrations of ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin in normotensive and hypertensive patients. *Hypertension* 1997; 30: 845-847.
33. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertension* 1998; 16: 1325-1333.
34. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
35. Schiffrin EL. Vascular protection with newer antihypertensive agents. *J Hypertens* 1998; 16(Suppl 5): S25-S29.
36. Αντωνακούδης Χ. Παθοφυσιολογία καρδιάς και αγγείων στην υπέρταση. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2004; 3: 75-83.
37. Mac-Mahon S, Rodgers A, Neal B, Chalmers J. Blood pressure lowering for prevention of myocardial infarction and stroke. *Hypertension* 1997; 29: 537-538.
38. Gruppo Italiano per lo Studio delle Sopravvivenza nell' Infarto Miocardio. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
39. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21(6): 1055-1076.
40. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for end-point reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
41. Materson BJ, Reda OJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-921.
42. Neaton JO, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of mild hypertension study Final results. *J Am Med Ass* 1993; 270: 713-724.
43. Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 597-604.
44. First international study of infarct survival collaborative group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; 2: 57-66.
45. The beta-blocker pooling project research group. The beta-blocker pooling project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9 8-16.
46. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *J Am Med Ass* 1988; 260: 2088-2093.
47. The SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
48. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
49. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study) *Lancet* 2003; 362: 782-788.
50. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international verapamil-trandolapril study (INVEST): a randomised controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-

- 2816.
51. 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.
 52. *Hanson I, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.* For the HOT Study Group. Effects on intensive blood and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
 53. *O'Rourke RA.* Beta-adrenergic blocking agents or angiotensin-converting enzyme inhibitors, or both, for post-infarction patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 237-239.
 54. *Chrysant GS, Oparil S.* Treatment of hypertension in the patient with cardiovascular disease. In: Antman EM, ed. *Cardiovascular Therapeutics*. 2nd ed. Philadelphia, FA: W.B. Saunders Company 2002:768-795.
 55. *DeQuattro V, Li D, Wei H, Feng M.* A review of hypertension clinical trials on morbidity/ mortality. *Cardiology Special Edition* 2001; 7: 57-70.
 56. *Staessen LA, Wang I-G, Thijs L.* Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-1315.
 57. *Rogers MA, Small D, Buchan DA, Butch CA, Stewart CM, Krenzer BE, et al.* Home monitoring service improves mean arterial pressure in patients with essential hypertension. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134:1024-1032.
 58. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
 59. The JNC 7 Report. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.