

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

# Επανεκτίμηση των κατευθυντηρίων οδηγιών για την αρτηριακή υπέρταση του έτους 2009, της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας από την Ομάδα Εργασίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης\*

**G. Mancia  
S. Laurent  
E. Agabiti-Rosei  
E. Ambrisioni  
M. Burnier  
M.J. Caulfield  
R. Cifkova  
D. Clement  
A. Coca  
A. Dominiczak  
S. Erdine  
R. Fagard  
C. Farsang  
G. Grassi  
H. Haller  
A. Heagerty  
S.E. Kjeldsen  
W. Kiowski  
J.M. Mallion  
A. Manolis  
K. Narkiewicz  
P. Nilsson  
M.H. Olsen  
K.H. Rahn  
J. Redon  
J. Rodicio  
L. Ruiloge  
R.E. Schmieder  
H.A.J. Struijker-Boudier  
P.A. van Zwieten  
M. Viigimaa  
A. Zanchetti**

### ΤΜΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΝΟΤΗΤΕΣ

- Εκτίμηση της υποκλινικής βλάβης οργάνων για την πλήρη αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου
- Θεραπευτικές Προσεγγίσεις
- Στρατηγικές Θεραπείας
- Θεραπευτική προσέγγιση σε ειδικές συνθήκες
- Η αντιμετώπιση των συνοδών παραγόντων κινδύνου
- Η ανάγκη νέων μελετών

Στα δύο χρόνια που μεσολάβησαν από τη δημοσίευση το 2007 των οδηγιών για την αντιμετώπιση της υπέρτασης από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (European Society of Hypertension: ESH) και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία καρδιολογίας (European Society of Cardiology: ESC) έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην έρευνα για την υπέρταση και έχουν ανακοινωθεί τα αποτελέσματα σημαντικών νέων μελετών (συμπεριλαμβανομένων και μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (randomized) ασθενών, για την αντιυπερτασική θεραπεία). Τα αποτελέσματα κάποιων από τις μελέτες αυτές ενίσχυσαν περαιτέρω τα δεδομένα στα οποία στηρίχθηκαν οι οδηγίες του 2007. Άλλες όμως μελέτες επιβάλλουν την τροποποίηση εκείνων των οδηγιών.

Σκοπός της παρούσας δημοσίευσης της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης είναι η εκ νέου θεώρηση των παλαιότερων οδηγιών με βάση τα αποτελέσματα των μελετών των δύο τελευταίων ετών. Η παρούσα δημοσίευση αποτελεί επίσης πιθανότατα πρόδρομο βήμα για τη σύνταξη της τρίτης αναθεωρημένης έκδοσης των Ευρωπαϊκών οδηγιών για την υπέρταση.

Τα θέματα που θα συζητηθούν απεικονίζονται στην Τμηματική Περίληψη 1.

\* Δημοσιεύτηκε στο Journal of Hypertension 2009; 27: 2121-2158.

Έκδοση της Ελληνικής Αντιυπερτασικής Εταιρείας στην ελληνική γλώσσα, με την έγκριση της European Society of Hypertension.

## ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ 1. ΘΕΜΑΤΑ

Εκτίμηση της υποκλινικής βλάβης οργάνων για την πλήρη αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου

1. Καρδιά
2. Αιμοφόρα αγγεία
3. Νεφροί
4. Επιπρόσθετες μετρήσεις
5. Η υποκλινική βλάβη οργάνων-στόχων ως δείκτης υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου
6. Ο προγνωστικός ρόλος των επαγομένων από τη θεραπεία μεταβολών στις βλάβες οργάνων
7. Συμπεράσματα

### Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

1. Πότε πρέπει να ξεκινά η αντιυπερτασική θεραπεία
2. Επιθυμητά επίπεδα αρτηριακής πίεσης
3. Post hoc ανάλυση των δεδομένων μελετών και των επιδράσεων στις βλάβες οργάνων-στόχων.
4. Το J-curve φαινόμενο
5. Ισχύουν, ακόμη, οι οδηγίες του 2007;

### Στρατηγικές Θεραπείας

1. Επιλογή αντιυπερτασικών φαρμάκων  
β-αποκλειστές  
θειαζιδικά διουρητικά  
αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου και ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης  
ανταγωνιστές ασβεστίου  
νέα αντιυπερτασικά φάρμακα
2. Η διαβάθμιση των αντιυπερτασικών φαρμάκων κατά σειρά επιλογής αποτελεί χρήσιμη τακτική ή παράγοντα σύγχυσης στην κλινική πράξη;
3. Προτιμώμενα φάρμακα
4. Μονοθεραπεία και θεραπεία συνδυασμού  
Μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης με τις δύο προσεγγίσεις  
Συνδυασμός δύο φαρμάκων σαν αρχική θεραπεία  
Προτιμώμενοι συνδυασμοί φαρμάκων  
Σταθεροί συνδυασμοί (fixed dose) φαρμάκων σε ένα σκεύασμα  
Συμπεράσματα

### Θεραπευτική προσέγγιση σε ειδικές συνθήκες

1. Ηλικιωμένοι ασθενείς
2. Διαβητικοί
3. Νεφρική νόσος

4. Αγγειακή εγκεφαλική νόσος
5. Στεφανιαία νόσος και καρδιακή ανεπάρκεια
6. Κολπική μαρμαρυγή
7. Υπέρταση στις γυναίκες
8. Στυτική δυσλειτουργία

Η αντιμετώπιση των συνοδών παραγόντων κινδύνου

1. Αντιπερλιπιδαιμικοί παράγοντες
2. Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία
3. Γλυκαιμικός έλεγχος
4. Το πολυχάπι

### Η ανάγκη νέων μελετών

Η αξιολόγηση της υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων για τη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Οι ESH/ESC οδηγίες του 2007 συνιστούσαν αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου πριν από τη λήψη αποφάσεων σχετικά τόσο με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, στα οποία πρέπει να ξεκινά θεραπεία, όσο και του ορισμού των επιπέδων-στόχος της αρτηριακής πίεσης, την επιλογή συνδυασμού δύο φαρμάκων σαν αρχική θεραπεία και την προσθήκη αντιπερλιπιδαιμικών και αντιαιμοπεταλικών παραγόντων στην αντιυπερτασική αγωγή<sup>1</sup>.

Μεταξύ των κριτηρίων, που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, η υποκλινική βλάβη των οργάνων-στόχων θεωρείται σημαντικός παράγοντας, δεδομένου ότι οι ασυμπτωματικές αλλοιώσεις του καρδιαγγειακού συστήματος και των νεφρών θεωρούνται κρίσιμα ενδιάμεσα στάδια στο συνεχές φάσμα της νόσου που αποτελούν το συνδυαστικό κρίκο μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και των εκδηλώσεων καρδιαγγειακής νόσου και θανάτου.

Με βάση πολλαπλά κριτήρια (προγνωστική σημασία, επιπολασμός στο γενικό πληθυσμό, διαθεσιμότητα και κόστος των μεθόδων αξιολόγησης κλπ.) η εκτίμηση της υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων θεωρείται σημαντική για τη διαγνωστική και προγνωστική αξιολόγηση των υπερτασικών ασθενών, σύμφωνα με τις οδηγίες του 2007.

Οι διάφορες μορφές της βλάβης των οργάνων-στόχων υποδιαιρούνται περαιτέρω σε:

- α) εκείνες που μπορεί να διαγνωστούν εύκολα, με σχετικά απλές και φτηνές μεθόδους (ηλεκτροκαρδιογράφημα, μέτρηση επιπέδων κρεατινίνης ορού, υπολογισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, μέτρηση της πρωτεΐνης των ούρων για

την εκτίμηση της μικροαλβουμινουρίας ή πρωτεϊνουρίας) που αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας στην αρχική αξιολόγηση του συνόλου των υπερτασικών ασθενών, και

β) εκείνες που απαιτούν περισσότερο πολύπλοκες μεθόδους και τεχνικές (υπέρηχος καρδιάς, Doppler καρωτίδων, ταχύτητα σφυγμικού κύματος) που συνιστώνται για την εις βάθος αξιολόγηση του υπερτασικού ασθενούς.

Νέες μελέτες έχουν προσθέσει αποδείξεις σχετικά με τη σημασία της αξιολόγησης της υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων στους υπερτασικούς ασθενείς, ενισχύοντας τις οδηγίες για εφαρμογή των ευκολότερων και φτηνότερων τεχνικών ως εξετάσεων ρουτίνας σε ασθενείς με υπέρταση.

### Καρδιά

Μικρός αριθμός πρόσφατων δημοσιεύσεων έχει αναξωογονήσει το ενδιαφέρον σχετικά με την αξία του ηλεκτροκαρδιογραφήματος στην πρόβλεψη του κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Σε μία προοπτική μελέτη σε 7495 ενήλικους αμερικανούς ασθενείς, ένας νέος δείκτης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, ο Novacode estimate of left ventricular mass index, που βασίζεται σε κριτήρια τόσο δυναμικού όσο και προτύπων strain της αριστερής κοιλίας, έχει αναφερθεί ότι συσχετίζεται ισχυρά με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε βάθος δεκαετίας<sup>2</sup>. Η σχέση αυτή παρέμεινε επίσης σημαντική μετά από προσαρμογές του δείγματος με βάση την ηλικία, τα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης, το κάπνισμα, τα επίπεδα χοληστερόλης και την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη.

Επιπλέον, στη μελέτη LIFE, οι ερευνητές ανακοίνωσαν ότι σε υπερτασικούς ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η παρουσία αποκλεισμού του αριστερού σκέλους σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά επεισόδια (hazard ratio 1.6), αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (hazard ratio 3.5) και νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (hazard ratio 1.7)<sup>3</sup>.

Άλλη, εξάλλου, προοπτική μελέτη<sup>4</sup> ανέφερε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ύψους του κύματος R στην aVL απαγωγή και της μάζας της αριστερής κοιλίας. Με βάση δε τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, το ύψος του κύματος R στην aVL απαγωγή συσχετίζεται ισχυρά με την επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε υπερτασικούς ασθενείς χω-

ρίς ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (9% υψηλότερος κίνδυνος για κάθε αύξηση 0.1 mV του κύματος R).

Επιπλέον δεδομένα σήμερα ενισχύουν τον προγνωστικό ρόλο των ευρημάτων του υπερηχοκαρδιογραφικού ελέγχου σε υπερτασικούς ασθενείς. Γιατί, μέσω των υπερήχων είναι δυνατός ο άμεσος και ακριβής προσδιορισμός της μάζας της αριστερής κοιλίας και της γεωμετρίας της υπερτροφίας της. Μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη παρέχει σημαντικές πληροφορίες για περισσότερους από 35000 νορμοτασικούς και υπερτασικούς που συμμετείχαν σ' αυτήν, με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης<sup>5</sup>.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, παρά τη φυσιολογική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως εκτιμάται από το φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης, ανωμαλία στη γεωμετρία της αριστεράς κοιλίας, βρέθηκε σε 46% των ασθενών (35% των ασθενών παρουσίασαν συγκεντρική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και 11% υπερτροφία της αριστερής κοιλίας), στους οποίους ο κίνδυνος θανάτου κάθε αιτιολογίας ήταν διπλάσιος σε σχέση με εκείνους με φυσιολογική γεωμετρία της αριστερής κοιλίας.

Όσο, σε άλλη μελέτη με πληθυσμό Αφροαμερικανών, η σχέση μεταξύ θνησιμότητας κάθε αιτιολογίας και γεωμετρίας της αριστερής κοιλίας ήταν σημαντικά αποδυναμωμένη μετά από προσαρμογή για βασικές μεταβλητές και διατηρήθηκε σημαντική μόνο σε άντρες ασθενείς<sup>6</sup>.

Η συσχέτιση μεταξύ υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου έχει επίσης επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες. Σε προοπτική μελέτη με 1652 Έλληνες υπερτασικούς που παρακολούθηθηκαν επί 6 χρόνια, η ηχοκαρδιογραφικά επιβεβαιωμένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε ισχυρά τόσο με όλα τα αίτια που συνθέτουν τη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας, συμπεριλαμβανομένων και των καρδιακών επεισοδίων (hazard ratio 1.53) όσο και με την ανάπτυξη αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (hazard ratio 2.01) μετά από προσαρμογή για τους μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>7</sup>. Επιπλέον, αναδρομική ανάλυση 1447 Ιαπώνων υπερτασικών ασθενών, που συμμετείχαν στη μελέτη CASE-J έδειξε σημαντική αύξηση κατά 2.6 φορές των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας μεγαλύτερο των 125 g/m<sup>2</sup> σε σχέση με εκείνους με χαμηλότερες τιμές του δείκτη αυτού<sup>8</sup>.

Στην μελέτη PAMELA, η παρουσία υπερτρο-

φίας της αριστερής κοιλίας, με βάση ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα, συσχετίστηκε με τετραπλάσια έως πενταπλάσια αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας μετά από προσαρμογή των δεδομένων για μεγάλο αριθμό παραγόντων, όπως τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο, στο σπίτι και κατά την άσκηση. Η αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας κατά 10% συσχετίστηκε με μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου όταν οι αρχικές τιμές της μάζας της αριστερής κοιλίας ήταν ήδη αυξημένες. Ωστόσο, αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε ακόμη και με φυσιολογικές αρχικές τιμές της μάζας της αριστερής κοιλίας<sup>9</sup>.

### Αιμοφόρα αγγεία

Η σχέση μεταξύ της πάχυνσης του μέσου-έσω χιτώνα των καρωτίδων και της αυξημένης επίπτωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων έχει αναφερθεί στις οδηγίες για την υπέρταση του 2007. Η σχέση αυτή έχει περαιτέρω ενισχυθεί με βάση τα ευρήματα της μελέτης ELSA<sup>10</sup>, σύμφωνα με τα οποία το πάχος του μέσου-έσω χιτώνα των καρωτίδων αποτελεί προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Το ίδιο, μάλιστα, ισχύει και για παχύνσεις στο επίπεδο τόσο του διχασμού των καρωτίδων όσο και της κοινής έσω καρωτίδας. Έτσι, επιβεβαιώνεται ότι τόσο η αθηρωσκλήρωση (με βάση την πάχυνση στο επίπεδο διχασμού των καρωτίδων) όσο και η υπερτροφία των αγγείων (με βάση την πάχυνση στο επίπεδο της κοινής καρωτίδας) ασκούν έντονα επιβαρυντική δράση, επιπρόσθετα εκείνης που εκδηλώνουν τα αυξημένα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.

Η μεγάλη δυσμενής προγνωστική σημασία αθηρωματικών πλακών των καρωτίδων (hazard ratio 2.3) αναφέρθηκε επίσης σε δείγμα κατοίκων της Κοπεγχάγης, στη μελέτη Copenhagen County, χωρίς έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο, που παρακολούθηθηκαν προοπτικά επί 13 έτη<sup>11</sup>. Το ίδιο, μάλιστα, απεδείχθη ότι ισχύει και με την αρτηριακή σκληρία. Στον πληθυσμό της Κοπεγχάγης, αυξημένα επίπεδα ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV > 12 m/s) συνδυάστηκαν με αύξηση κατά 50% του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>11</sup>. Επιπρόσθετα, η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ανάπτυξη καρδιαγγειακών επεισοδίων, όπως δείχνουν τα αποτελέσματα μελέτης σε Ιάπωνες ασθενείς, με περίοδο παρακολούθησης 8.2 έτη<sup>12</sup>.

Επιπλέον, τα αποτελέσματα δύο πρόσφατων μελετών αναφέρουν ότι άλλοι έμμεσοι δείκτες της σκληρίας (stiffness) των αρτηριών, όπως η κεντρική αορτική πίεση και ο αυξητικός δείκτης (augmentation index) αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες ανάπτυξης των καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>13,14</sup>. Ειδικότερα, σε μία από τις μελέτες αυτές σε 1272 νορμοτασικούς και μη θεραπευόμενους υπερτασικούς, μόνο η κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση συσχετίστηκε ισχυρά και ανεξάρτητα με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα μετά από προσαρμογή για ποικίλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου συμπεριλαμβανομένων και των τιμών της μάζας της αριστερής κοιλίας και του πάχους του μέσου-έσω χιτώνα των καρωτίδων<sup>14</sup>. Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι, στις περισσότερες από τις μέχρι τώρα μελέτες, ο επιπλέον προγνωστικός ρόλος της κεντρικής αορτικής πίεσης (επιπρόσθετα του προγνωστικού ρόλου της αρτηριακής πίεσης στο επίπεδο της βραχίου αρτηρίας) είναι περιορισμένος, γεγονός που αφήνει ακόμα αναπάντητο το ερώτημα αν η μέτρηση των επιπέδων της κεντρικής αορτικής πίεσης πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διερεύνηση της πλειονότητας των υπερτασικών ασθενών.

### Νεφροί

Μεγάλος αριθμός δεδομένων<sup>15</sup> υποστηρίζουν και επιβεβαιώνουν το βασικό προγνωστικό ρόλο του eGFR, ο οποίος έχει ήδη συμπεριληφθεί στις οδηγίες του 2007. Σε μελετηθέντα πληθυσμό ασθενών στο Gubbio Italy οι τιμές eGFR στα χαμηλότερα εκατοστιαία ποσοστά συσχετίστηκαν ισχυρά με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (hazard ratio 2.14). Στην ελληνική μελέτη<sup>7</sup>, μάλιστα, που αναφέρθηκε προηγουμένως, τιμές eGFR μεταξύ 15 και 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> συσχετίστηκαν με αύξηση κατά 66% της γενικής θνησιμότητας και των καρδιαγγειακών επεισοδίων, μετά από προσαρμογή για τους αρχικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ανεξάρτητα από την παρουσία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας<sup>7</sup>.

Επίσης, με βάση post hoc ανάλυση των δεδομένων από τη μελέτη VALUE, τα χαμηλά επίπεδα eGFR, υπολογιζόμενα με τη μέθοδο MDRD, ήταν ισχυρά προγνωστικά σημεία όλων των εκβάσεων, εκτός των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (hazard ratios μεταξύ 1.23 και 1.70) και αποτελούσαν περισσότερο ευαίσθητους προγνωστικούς δείκτες από την κάθαρση κρεατινίνης, υπολογιζόμενης με τη



μέθοδο Cockcroft-Gault, η οποία αποτελούσε προγνωστικό δείκτη μόνο για τη γενική θνησιμότητα.

Τα επίπεδα eGFR με βάση τη MDRD αποδείχθηκαν επίσης σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες για νεφρικά και καρδιαγγειακά συμβάματα σε μεγάλο αριθμό διαβητικών ασθενών (11140), που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ADVANCE ακόμα και μετά από προσαρμογές για ποικίλους πιθανούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων και των τιμών πρωτεΐνης των ούρων. Στη μελέτη αυτή, μείωση των τιμών eGFR κατά 50% συνοδευόταν από αύξηση κατά 2.2 φορές του κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια ενώ οι αντίστοιχες αυξήσεις για τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου και τον κίνδυνο νεφρικών επεισοδίων ήταν 3.6 και 63.6 φορές αντίστοιχα<sup>18</sup>.

Νεότερα δεδομένα έχουν επίσης συγκεντρωθεί, επιπρόσθετα των παλαιότερων, σχετικά με τον προγνωστικό ρόλο της μέτριας αύξησης της αποβολής λευκωματίνης στα ούρα (γνωστή σαν μικροαλβουμινουρία)<sup>19,20</sup>. Στις δύο προηγούμενες αναφερθείσες μελέτες στο Gubbio Italy<sup>16</sup> και στην Copenhagen County<sup>11</sup> η μικροαλβουμινουρία αποτελούσε σημαντικό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών επεισοδίων. Οι προσαρμοσμένοι hazard ratios ήταν 2.15 και 3.10 αντίστοιχα για τους ασθενείς με μικροαλβουμινουρία και εκείνους χωρίς μικροαλβουμινουρία. Στη μελέτη Gubbio, επιπλέον, ο συνδυασμός μικροαλβουμινουρίας με χαμηλά επίπεδα eGFR είχε πολλαπλασιαστική δράση στην αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων (hazard ratio 5.93).

Στη μελέτη ADVANCE<sup>18</sup>, η μετάβαση από το ένα κλινικό στάδιο αλβουμινουρίας στο άλλο συνοδεύτηκε από αυξήσεις κατά 1.6, 2.0 και 3,3 του προσαρμοσμένου για ποικίλους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών επεισοδίων, για θάνατο από καρδιαγγειακή νόσο και για νεφρικά συμβάματα αντίστοιχα. Αύξηση των ίδιων δεικτών κινδύνου παρατηρήθηκε επίσης και κατά τη μετάβαση από φυσιολογικά σε αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης ούρων. Οι επιδράσεις της αυξημένης αποβολής πρωτεΐνης στα ούρα και των χαμηλών επιπέδων eGFR ήταν ανεξάρτητες μεταξύ τους και μόνο ο συνδυασμός μικροαλβουμινουρίας και επιπέδων eGFR χαμηλότερων από 60 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup> επέφερε πολλαπλασιαστική αύξηση του κινδύνου: 3.2 για τα καρδιαγγειακά επεισόδια, 5.9 για την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και 22.2 για τα νεφρικά επεισόδια.

### **Επιπρόσθετες μετρήσεις της βλάβης των οργάνων-στόχων**

Οι οδηγίες του 2007 έκαναν επίσης αναφορά σε πολλές επιπρόσθετες μετρήσεις της βλάβης των οργάνων, για τον προγνωστικό ρόλο των οποίων υπήρχαν σαφείς αποδείξεις. Η ενσωμάτωση όμως αυτών των μετρήσεων στην κλινική πράξη δεν πρέπει να θεωρηθεί δεδομένη, λόγω αντικειμενικών δυσχεριών στην πρακτική εφαρμογή τους, όπως το υψηλό κόστος, η μειωμένη διαθεσιμότητα των απαιτούμενων συσκευών, η πολυπλοκότητα, η αυξημένη χρονική διάρκεια των μετρήσεων και οι διαφορετικές τιμές που αναφέρονται μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων και χωρών, για τις ίδιες παραμέτρους.

Με βάση τα νεότερα δεδομένα των δύο τελευταίων ετών, δεν μπορεί να υποστηριχθεί προσθήκη νέων μετρήσεων της βλάβης των οργάνων-στόχων στις ήδη αναφερόμενες μετρήσεις στις οδηγίες του 2007, αν και η μελλοντική προσθήκη μετρήσεων φαίνεται ιδιαίτερα πιθανή.

Στο σημείο αυτό πρέπει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά στη μέθοδο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (MRI). Μία πρόσφατη, μη προοπτική, μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός ως απεικονιστική μέθοδος σε ομάδα 142 υπερτασικών ασθενών χωρίς έκδηλη καρδιακή νόσο, έδειξε ότι οι σιωπηλές αγγειακών εγκεφαλικών βλαβών ήταν περισσότερο συχνές (44%) σε σχέση με σιωπηλές καρδιακές (21%) ή νεφρικές (26%) βλάβες και ότι τέτοιες βλάβες παρατηρούνται συχνά, χωρίς άλλα σημεία που να αποκαλύπτουν ύπαρξη βλαβών των οργάνων-στόχων<sup>21</sup>. Αυξανόμενα δεδομένα συσχετίζουν επίσης τις βλάβες αυτές με την έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας<sup>22,23</sup>. Το γεγονός αυτό είναι μεγάλης σημασίας, λόγω της προοδευτικής γήρανσης των πληθυσμών<sup>24</sup>. Δεδομένου, εν τω μεταξύ, ότι η εφαρμογή του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού αυξάνεται διαρκώς, η διερεύνηση των σιωπηλών αγγειακών εγκεφαλικών βλαβών είναι πιθανό να γίνει περισσότερο συχνή σε προοπτικές μελέτες και μελέτες παρέμβασης στο μέλλον.

Ο προγνωστικός ρόλος των δομικών αλλαγών σε μικρές υποδόριες αρτηρίες έχει πρόσφατα επιβεβαιωθεί σε δύο ανεξάρτητες μελέτες<sup>25,26</sup>. Ο επεμβατικός χαρακτήρας όμως της απαιτούμενης τεχνικής αποτρέπει την ευρεία εφαρμογή της στην κλινική πράξη. Μία νέα μη επεμβατική μέθοδος εκτίμησης της αναλογίας διαστάσεων μέσου αρτηρια-

κού χιτώννα/αρτηριακό αυλό στις μικρές αρτηρίες του αμφιβληστροειδούς, υπόσχεται πολλά για το μέλλον<sup>27</sup> αν και ο προγνωστικός της ρόλος μένει να ερευνηθεί.

Τα έως τώρα δεδομένα για τον προγνωστικό ρόλο της δυσλειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου, που αποτελεί δείκτη αγγειακής δυσλειτουργίας που έχει μελετηθεί έντονα κατά την προηγούμενη δεκαετία, δεν είναι οριστικά.

Σε δείγμα πληθυσμού ασθενών χωρίς έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο (67% με υπέρταση και 23% με σακχαρώδη διαβήτη) στη μελέτη Northern Manhattan η μέτρηση της ροο-ρυθμιζόμενης (flow-mediated) αγγειοδιαστολής, προέβλεπε την ανάπτυξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όμως δεν ήταν ανεξάρτητη των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>28</sup>.

Επιπλέον, η μέτρηση στους ηλικιωμένους αρωστούς της μεγάλης μελέτης Cardiovascular Health Study προσέθεσε πολύ λίγο στην προγνωστική ακρίβεια των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>29</sup>. Αντίθετα, οι Muiesan et al<sup>30</sup> ανέφεραν πρόσφατα ότι, σε μικρό δείγμα υπερτασικών ατόμων που παρακολουθηθήκαν επί χρονικό διάστημα 8 ετών, βρήκαν ότι τιμές της ροο-ρυθμιζόμενης αγγειοδιαστολής στη βραχιόνια αρτηρία χαμηλότερες από τις φυσιολογικές, συσχετίζονται με αυξημένη κατά 2.7 φορές επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ακόμα και μετά προσαρμογές για όλους τους μειζόντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι η ίδια ομάδα ερευνητών έχει επίσης ανακοινώσει ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στα υποδόρια αγγεία υπερτασικών ασθενών δεν προβλέπει αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>31</sup>, επειδή, ενδεχομένως, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε διαφορετικά αγγειακά δίκτυα πιθανώς έχει διαφορετική προγνωστική σημασία. Συνεπώς, είναι σαφές ότι η προγνωστική αξία της δυσλειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου στην αρτηριακή υπέρταση μένει να διαλευκανθεί πλήρως στο μέλλον.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι η προσθήκη νέων μετρήσεων της βλάβης των οργάνων-στόχων με στόχο την πληρέστερη εκτίμηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου απαιτεί όχι μόνο την εξακρίβωση και απόδειξη της προγνωστικής σημασίας των νέων μετρήσεων αλλά και τη βελτίωση της ακρίβειας στην πρόβλεψη της ανάπτυξης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η βελτίωση στην ακρίβεια της πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου με την προσθήκη νέων μετρήσεων είναι δύσκολο

να αποδειχθεί στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Σήμερα δε, παρ' ότι υπάρχουν δεδομένα για κάποιες μετρήσεις νέων παραγόντων κινδύνου, που εμφανίζουν ιδιαίτερη προγνωστική αξία, περιορίζονται στην εφαρμογή τους, επειδή αποτυγχάνουν να αυξήσουν την ακρίβεια στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου όταν προστίθενται στις λοιπές μετρήσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα επ' αυτού προσφέρουν τα ευρήματα της μελέτης Framingham, με βάση τα οποία η προσθήκη των δεικτών φλεγμονής στις μετρήσεις δεν βελτίωσε την ακρίβεια (ειδικότητα και ευαισθησία) της εκτίμησης του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>32</sup>.

### **Η υποκλινική βλάβη των οργάνων ως δείκτης υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου**

Παρ' ότι η υποκλινική βλάβη των οργάνων-στόχων αυξάνει χωρίς αμφιβολία το επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου, το ερώτημα που εγείρεται είναι αν η βλάβη αυτή κατατάσσει πάντα τον ασθενή στην ομάδα υψηλού κινδύνου, γεγονός που μεταφράζεται σε απόλυτο κίνδυνο 20 τουλάχιστον καρδιαγγειακών επεισοδίων ανά 100 ασθενείς σε βάθος δεκαετίας.

Οι ευρωπαϊκές οδηγίες του 2007 ταξινομούν τους υπερτασικούς ασθενείς με υποκλινική βλάβη οργάνων-στόχων στην ομάδα υψηλού ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Το στοιχείο αυτό υποστηρίζεται τώρα και από πρόσφατες αποδείξεις σχετικά με την συνεισφορά της υποκλινικής καρδιακής, νεφρικής και αγγειακής βλάβης στον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Σε σχέση με την υποκλινική καρδιακή βλάβη, η ανάλυση μερικών από τις σημαντικότερες προοπτικές μελέτες καταδεικνύει ότι σε υπερτασικούς ασθενείς η ηχοκαρδιογραφικά επιβεβαιωμένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, και ειδικότερα η συγκεντρικού τύπου, συνοδεύεται από αυξημένη κατά 20% τουλάχιστον συχνότητα καρδιαγγειακών επεισοδίων στα 10 χρόνια<sup>5,7,33</sup>. Επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων μεγαλύτερη από 20% στα δέκα χρόνια, σε σχέση με την παρουσία υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, έχει επίσης αναφερθεί για τους άντρες, και όχι για τις γυναίκες, στη μελέτη Framingham<sup>34</sup>. Στους υπερτασικούς ασθενείς εξάλλου, της μελέτης CASE-J η ηχοκαρδιογραφικά επιβεβαιωμένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, συσχετίστηκε με 10ετή επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων της τάξης του 24% έναντι 10% στους ασθενείς χωρίς υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Παρόμοια δεδομένα υπάρχουν επίσης και για την αγγειακή βλάβη. Στους ηλικιωμένους ασθενείς της Cardiovascular Health Study, η 10ετής επίπτωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν >20% στους ασθενείς με πάχος μέσου-έσω χιτώνα κοινής καρωτίδας 1.06 mm ή υψηλότερο και μόνο 10% σε ασθενείς με αντίστοιχο πάχος <0.87 mm. Στους υπερτασικούς ασθενείς της μελέτης ELSA<sup>10</sup> η 10ετής επίπτωση των μειζόνων και ελασσόνων καρδιακών συμβαμάτων ήταν >20% σε ασθενείς με πάχος μέσου-έσω καρωτιδικού χιτώνα (στο επίπεδο κοινής καρωτίδας και καρωτιδικού διχασμού) >1.16 mm ή επί παρουσίας μίας τουλάχιστον αθηρωματικής πλάκας. Στην ίδια μελέτη, η 10ετής επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων ήταν 10% στους ασθενείς με πάχος μέσου-έσω χιτώνα <0.98 mm. Σε υπερτασικούς, η 10ετής επίπτωση των μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων ήταν >20% στους ασθενείς με ταχύτητα σφυγμικού κύματος στην αορτή (αορτική σκληρία)  $\geq 16.3$  m/s και <10% στους ασθενείς με αορτική σκληρία. Επιπρόσθετα, η ύπαρξη ακόμα και ασυμπτωματικής περιφερικής αγγειακής νόσου, με βάση τις μετρήσεις του σφυροβραχιόνιου δείκτη, ABI (Ankle-Branchial Index), έχει αποδειχθεί ότι συνοδεύεται από 10ετή επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων που προσεγγίζει το 20%<sup>37,28</sup>.

Παράλληλα, πολλές μελέτες, παλαιότερες και νεότερες, έχουν δείξει ότι η παρουσία υποκλινικής νεφρικής βλάβης σε υπερτασικούς ασθενείς συνοδεύεται από  $\geq 20\%$  10ετή κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών επεισοδίων. Έχει επίσης αναφερθεί στο παρελθόν ότι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας οριζόμενη από επίπεδα κρεατινίνης ορού >1.5 mg/dl, συνοδεύεται από 10ετή επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων της τάξης του 20% ή περισσότερο. Στην πρόσφατη προοπτική ελληνική μελέτη που προαναφέρθηκε<sup>7</sup>, τα χαμηλά επίπεδα του eGFR συσχετιζόνταν με 10ετή επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων της τάξης του 20%, ενώ ακόμα υψηλότερη επίπτωση παρατηρούνταν επί συνύπαρξης χαμηλών επιπέδων eGFR και υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.

Επιπλέον, στους υπερτασικούς ασθενείς της μελέτης των Jensen et al<sup>41</sup>, η 10ετής επίπτωση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου ήταν 20% στους ασθενείς με μικροαλβουμινουρία και μόνο 5% σ' εκείνους χωρίς μικροαλβουμινουρία. Στους ασθενείς της μελέτης Gubbio, εξάλλου, στην οποία περισσότεροι από το 78% ήταν υπερτασικοί, η 10ετής επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν >20% στους ασθενείς με τα υψηλότερα επίπεδα

μικροαλβουμινουρίας σε συνδυασμό με χαμηλότερα επίπεδα eGFR<sup>16</sup>.

Οι οδηγίες του 2007 ταξινομούσαν τους ασθενείς με υποκλινική βλάβη οργάνων-στόχων στην ομάδα υψηλού κινδύνου ακόμα και όταν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης βρίσκονταν στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Ωστόσο, οι αποδείξεις για την ορθότητα αυτής της άποψης δεν είναι τελείως ξεκάθαρες.

Η προγνωστική αξία της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σε υπερτασικούς ασθενείς και σε νορμοτασικά άτομα δεν κατέστη δυνατόν να μελετηθεί στον πληθυσμό της μελέτης Framingham<sup>34</sup>. Επιπλέον, στον ίδιο πληθυσμό, η συσχέτιση μεταξύ νεφρικής ανεπάρκειας και αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου εξέλειπε, μετά από προσαρμογή για ποικίλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου συμπεριλαμβανόμενης και της αρτηριακής πίεσης<sup>42</sup>.

Στη μελέτη PREVEND<sup>43</sup> η μικροαλβουμινουρία (20-200 mg/l) συνοδεύονταν από καρδιαγγειακή θνησιμότητα 4.7%, τιμή που αντιπροσωπεύει μετρίου βαθμού απόλυτο κίνδυνο με βάση την SCORE ταξινόμηση<sup>44</sup>. Στον υποπληθυσμό των μη υπερτασικών μη διαβητικών ατόμων της μελέτης Framingham, επίπεδα μικροαλβουμινουρίας μεγαλύτερα από το μέσο όρο συνοδεύονταν από 8,8% 10ετή επίπτωση καρδιακών επεισοδίων ενώ τα επίπεδα μικροαλβουμινουρίας κάτω από το μέσο όρο συνδέονταν με μόλις 2,9% 10ετή επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων.

### **Η προγνωστική αξία των μεταβολών που προκαλεί η θεραπεία στην υποκλινική βλάβη των οργάνων**

Οι οδηγίες του 2007 υπογραμμίζουν ότι οι μεταβολές της υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων, που επέρχονται ως αποτέλεσμα θεραπείας, επηρεάζουν την επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και, ως εκ τούτου, η υποκλινική βλάβη των οργάνων-στόχων πρέπει να αξιολογείται και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Στις οδηγίες του 2007 γινόταν επίσης αναφορά στα αποτελέσματα της μελέτης LIFE<sup>46</sup>, με βάση τα οποία η επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένου και του αιφνιδίου θανάτου, ήταν μειωμένη στους υπερτασικούς ασθενείς, στους οποίους η θεραπεία επέφερε υποστροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας ή μείωση του ρυθμού αύξησης της καρδιακής μάζας σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους δεν παρατηρείτο υποστρο-



φή της υπερτροφίας ή καθυστέρηση στην αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας. Αναφορά γινόταν επίσης στα ευρήματα της μελέτης LIFE και άλλων μελετών<sup>48</sup>, με βάση τα οποία παρόμοια μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβαμάτων βρισκόταν στους ασθενείς, στους οποίους η θεραπεία μειώνει τα επίπεδα της πρωτεϊνουρίας σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στα επίπεδα της πρωτεϊνουρίας. Έτσι, σε σύγκριση με τους αρρώστους, των οποίων η θεραπεία εκδηλώνει μικρή ή καθόλου αντιπρωτεϊνουρική δράση, οι άρρωστοι των οποίων η πρωτεϊνουρία μειώνεται, εμφανίζουν λιγότερα καρδιαγγειακά επεισόδια και βραδύτερη εξέλιξη προς νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Στο διάστημα που μεσολάβησε από το 2007, προστέθηκαν νεότερα δεδομένα για τη σχέση μεταξύ των μεταβολών που επιφέρει η θεραπεία στην καρδιακή βλάβη και της καρδιαγγειακής προσασίας. Έτσι, από ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης LIFE αποδεικνύεται ότι οι μεταβολές που προκαλεί η θεραπεία τόσο στις διαστάσεις του αριστερού κόλπου<sup>49</sup> και στη γεωμετρία της αριστερής κοιλίας<sup>50</sup> όσο και στα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας<sup>51</sup> συνοδεύονται από μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Επιπλέον, αναφέρεται ότι περαιτέρω αυξήσεις της μάζας της αριστερής κοιλίας σε υπό θεραπεία υπερτασικούς συνοδεύονται από κακή καρδιαγγειακή πρόγνωση<sup>52</sup>.

Η προγνωστική ισχύς, εξάλλου, των μεταβολών λόγω της θεραπείας, στο πάχος του μέσου-έσω χιτώνα των καρωτίδων έχει μελετηθεί για πρώτη φορά με βάση τα δεδομένα της μελέτης ELSA. Η ανάλυση αυτή απέτυχε να καταδείξει προγνωστικό ρόλο για τις αλλαγές στο πάχος του μέσου-έσω καρωτιδικού χιτώνα, αλλά πρέπει να διευκρινισθεί ότι οι αλλαγές που επήλθαν, ήταν πολύ μικρές σε σχέση με τις μεγάλες αποκλίσεις που παρουσίαζαν μεταξύ τους οι αρχικές τιμές του πάχους του μέσου-έσω χιτώνα της καρωτίδας μεταξύ των ασθενών της μελέτης – κι αυτό καθιστά την οριστική διεξαγωγή συμπερασμάτων ιδιαίτερα δύσκολη<sup>10</sup>.

Η συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών, που επέρχονται από τη θεραπεία στα επίπεδα της μικροαλβουμινουρίας και της επίπτωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων αμφισβητήθηκε, με βάση κάποια από τα δεδομένα της μελέτης ONTARGET. Στη μελέτη αυτή, μεγάλος αριθμός υπερτασικών ασθενών υψηλού ή πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου έλαβε είτε θεραπεία συνδυασμού

αναστολέα μεταρρεπτικού ενζύμου και ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτασίνης είτε μονοθεραπεία με καθέναν από τους ίδιους παράγοντες. Καθ' όλη τη διάρκεια παρακολούθησης, η ομάδα των ασθενών που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία παρουσίασε μικρότερη αύξηση των επιπέδων της πρωτεϊνουρίας, που επιτυγχάνονται μετά από εφαρμογή αντιυπερτασικής θεραπείας σε σχέση με τις επιμέρους ομάδες μονοθεραπείας. Ωστόσο, το αντιπρωτεϊνουρικό αποτέλεσμα δεν συνοδευόταν από μειωμένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και επιπρόσθετα παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση νεφρικών συμβαμάτων στην ομάδα ασθενών που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία<sup>53</sup>. Το αποτέλεσμα αυτό δεν κλονίζει απαραίτητα την ισχύ της βασικής άποψης ότι οι μεταβολές στα επίπεδα πρωτεϊνουρίας, που επιτυγχάνονται μετά από εφαρμογή αντιυπερτασικής θεραπείας, προέρχονται ακριβώς ως αποτέλεσμα ευεργετικών επιδράσεων της εφαρμοζόμενης θεραπείας. Υπάρχουν, άλλωστε, εναλλακτικές εξηγήσεις των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης. Στη μελέτη ONTARGET η πλειονότητα των ασθενών εμφάνιζε φυσιολογική νεφρική λειτουργία και μόνο το 4% παρουσίαζε εμφανή πρωτεϊνουρία. Έτσι, δεν μπορούσε, παρά το τελικό σημείο να εμφανισθεί σε πολύ μικρό αριθμό περιπτώσεων, που ήταν η εξέλιξη σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Επιπρόσθετα, στον υπό μελέτη πληθυσμό υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου της ίδιας μελέτης, η ισχυρή αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης με το συνδυασμό των δύο παραγόντων μπορεί απ' εαυτής να εκδηλώσει ανεπιθύμητες ενέργειες που κάλυψαν το ευεργετικό αποτέλεσμα από τη μείωση της πρωτεϊνουρίας.

Η ευεργετική επίδραση της μείωσης της πρωτεϊνουρίας επιβεβαιώνεται επίσης από την ανάλυση των δεδομένων της μελέτης ADVANCE σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, σύμφωνα με την οποία τα επίπεδα της πρωτεϊνουρίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας συσχετίστηκαν ισχυρά και ανεξάρτητα με την επίπτωση των νεφρικών και καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η συσχέτιση μάλιστα αυτή, ήταν ανεξάρτητη από τις τιμές του ρυθμού σπειραματικής διήθησης<sup>18</sup>.

### Συμπεράσματα

Οι αποδείξεις για το σημαντικό προγνωστικό ρόλο της υποκλινικής βλάβης των οργάνων συνεχίζουν να αυξάνονται. Τόσο σε υπερτασικούς ασθενείς όσο και στο γενικό πληθυσμό, η παρουσία ηλε-



κτροκαρδιογραφικών και ηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, αθηρωματικών πλακών ή πάχυνσης των καρωτίδων, αυξημένης σκληρίας των αρτηριών, μειωμένων τιμών eGFR με βάση τη μέθοδο MDRD, και μικροαλβουμινουρίας ή πρωτεϊνουρίας αυξάνει σημαντικά τον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι ηλεκτροκαρδιογραφικές ή ηχοκαρδιογραφικές μεταβολές της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας που εμφανίζονται μετά από εφαρμογή θεραπείας σχετίζονται με αντίστοιχες μεταβολές στην επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων – κι αυτό επιτρέπει την ταυτοποίηση των ασθενών που προστατεύονται και ωφελούνται από την εφαρμοζόμενη θεραπευτική στρατηγική. Παρά την εμφάνιση, εν τω μεταξύ, κάποιων αντικρουόμενων αποτελεσμάτων<sup>53</sup>, το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για τις μειώσεις των επιπέδων της νεφρικής απέκκρισης πρωτεΐνης, που επιτυγχάνονται με την εφαρμογή αντιυπερτασικής θεραπείας. Ωστόσο, παραμένει ακόμη το πρόβλημα των αγγειακών μεταβολών, που μπορεί να προέλθουν από τη θεραπεία.

Γίνεται, συνεπώς, σαφές ότι η εκτίμηση της παρουσίας υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων είναι μεγάλης σημασίας για τον πληθυσμό των υπερτασικών ασθενών. Η εκτίμηση αυτή μπορεί να γίνει με τη χρήση απλών και φτηνών τεχνικών, που μπορεί εύκολα να επαναληφθούν κατά τη διάρκεια της εφαρμοζόμενης θεραπείας. Η περαιτέρω εκτίμηση της υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων απαιτεί την εφαρμογή περισσότερο πολύπλοκων τεχνικών που παρέχουν επιπλέον πληροφορίες για την κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος. Σε κάθε περίπτωση, η εκτίμηση της βλάβης πολλαπλών οργάνων-στόχων είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, δεδομένου ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι εξαιρετικά αυξημένος επί παρουσίας δύο παθολογικών μετρήσεων, ακόμα και αν αυτές αφορούν στο ίδιο όργανο.

Από τα μέχρι σήμερα δημοσιευμένα αποτελέσματα δεν είναι σαφές αν η παρουσία υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων κατατάσσει τους ασθενείς στην ομάδα υψηλού ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, όταν τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης βρίσκονται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Παρόλα αυτά, οι βλάβες των οργάνων-στόχων, ειδικά όταν είναι εκσεσημασμένες, αφορούν σε πολλαπλά όργανα ή συνοδεύονται από μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, σχετίζονται με διπλάσια ή τριπλάσια αύξηση του σχετικού κινδύνου σε ενήλικες με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης<sup>11,54-56</sup>. Γι' αυτό οι οδηγίες του 2007 συνιστούν θεώρηση

του σχετικού κινδύνου σαν οδηγό για την έναρξη θεραπείας σε άτομα νεαρής ή μέσης ηλικίας. Σε αυτό το πλαίσιο πρέπει να τονιστεί ότι η παρουσία υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων στους ασθενείς, τους οποίους οι γιατροί αποφασίζουν να αντιμετωπίσουν θεραπευτικά, εξηγεί πιθανώς τα παράδοξα ευρήματα αρκετών μελετών, σύμφωνα με τα οποία η επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι υψηλότερη στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά σε σχέση με εκείνους που δεν λαμβάνουν θεραπεία ακόμα και μετά από προσαρμογές για τους συνήθεις παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και το προηγούμενο κλινικό ιστορικό<sup>57-62</sup>. Αυτό συμφωνεί με την άποψη ότι η αντιυπερτασική αγωγή, ακόμα και στις περιπτώσεις που είναι ιδιαίτερα ευεργετική, δεν μπορεί να επαναφέρει έναν ασθενή από την υψηλή κατηγορία ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου στην κατηγορία χαμηλού κινδύνου<sup>63</sup>. Τα ίδια ευρήματα αυτά πρέπει να αποδοθούν και στην καθυστερημένη, συνήθως, έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής, η οποία, στην κλινική πράξη, αποφασίζεται να εφαρμοστεί πολλές φορές, αφού έχει προκύψει βλάβη των οργάνων, όποτε η πλήρης αντιστροφή της είναι αδύνατη<sup>63,64</sup>. Περισσότερο λεπτομερής, πάντως, εκτίμηση της υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων μπορεί να παρακινήσει προς την πιο έγκαιρη έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας, με τελικό αποτέλεσμα την εξασφάλιση μεγαλύτερων ευεργετημάτων για τους ασθενείς στο μέλλον.

Μερικά από τα θέματα που συζητήθηκαν σχετικά με την υποκλινική βλάβη των οργάνων-στόχων και τη σημασία της στην αξιολόγηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου συνοψίζονται στην τμηματική περίληψη 2.

## ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ 2

### *Ο ρόλος της υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων στην εκτίμηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου*

1. Η εκτίμηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την καλύτερη λήψη αποφάσεων σχετικά με την έναρξη, τη βαρύτητα και τους στόχους της αντιυπερτασικής θεραπείας.

2. Η εκτίμηση του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει να περιλαμβάνει διερεύνηση της υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων, οι οποίες είναι ιδιαίτερα συχνές σε υπερτασικούς ασθενείς και

αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ανάπτυξης καρδιαγγειακού επεισοδίου.

3. Η παρουσία υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων κατατάσσει συνήθως τους υπερτασικούς ασθενείς στην ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μεμονωμένη υποκλινική βλάβη των οργάνων-στόχων δεν είναι αφ' εαυτής επαρκής να οδηγήσει άτομα με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Η παρουσία, όμως, πολλαπλής βλάβης οργάνων-στόχων και μεταβολικού συνδρόμου κατατάσσει τα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης στην ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

4. Όπως έχει αναφερθεί λεπτομερέστερα στις ESH/ESC οδηγίες του 2007, πολλές μετρήσεις της νεφρικής, καρδιακής και αγγειακής βλάβης μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα επίπεδα της πρωτεΐνης ούρων (συμπεριλαμβανομένης και της μικροαλβουμινουρίας), ο υπολογισμός του eGFR με βάση την MDRD φόρμουλα και το ηλεκτροκαρδιογράφημα αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας για την εκτίμηση της υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων λόγω της ευκολίας στην εκτέλεσή τους, της ευρείας διαθεσιμότητάς τους και του δικαιολογημένου χαμηλού τους κόστους. Η χρήση του καρδιακού και αγγειακού υπέρηχου γίνεται ολοένα και πιο συχνή στην Ευρώπη και η εφαρμογή τους για την αξιολόγηση των υπερτασικών ασθενών πρέπει να ενθαρρύνεται.

5. Η υποκλινική βλάβη των οργάνων πρέπει να εκτιμάται τόσο κατά την αρχική επίσκεψη (screening) όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δεδομένου ότι οι μεταβολές που επιτυγχάνονται με τη θεραπεία επηρεάζουν την ανάπτυξη των νεφρικών και καρδιαγγειακών επεισοδίων. Οι μεταβολές μετά την έναρξη της θεραπείας παρέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την προστατευτική δράση των χορηγούμενων φαρμάκων στην εξέλιξη της υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων. Η προστατευτική δράση των φαρμάκων μπορεί επίσης να μεταφράζεται σε μειωμένη επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων.

6. Διάφορες άλλες μετρήσεις της υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων έχει αποδειχθεί ότι έχουν προγνωστική σημασία αλλά τόσο η πολυπλοκότητα των χρησιμοποιούμενων τεχνικών, όσο και η χαμηλή διαθεσιμότητά τους και το υψηλό κόστος τους, αποκλείουν την ευρεία κλινική τους χρήση. Η τεχνολογική πρόοδος είναι πολύ πιθανό να καταστήσει κάποιες από αυτές τις μετρήσεις περισσότε-

ρο προσεγγίσιμες στο μέλλον. Απαραίτητη προϋπόθεση για την ευρεία εφαρμογή μίας νέας μέτρησης είναι η ικανότητα της να αυξάνει τη συνολική ακρίβεια εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου όταν προστίθεται στις προϋπάρχουσες μετρήσεις.

### Θεραπευτική προσέγγιση

Οι κύριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης<sup>1,65-70</sup> συνιστούν την έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας σε όλους τους ασθενείς με επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης 140 mmHg ή υψηλότερα και/ή επίπεδα διαστολικής αρτηριακής πίεσης 90 mmHg ή υψηλότερα και τροποποίηση της αγωγής ώστε τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης να ρυθμίζονται σε χαμηλότερες τιμές από αυτές. Επιπλέον, συνιστούν έναρξη της θεραπείας σε επίπεδα συστολικής πίεσης μεταξύ 130 και 139 mmHg και επίπεδα διαστολικής μεταξύ 85 και 89 mm Hg σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή ιστορικό καρδιαγγειακής ή νεφρικής νόσου. Γι' αυτούς τους αρρώστους, ως επίπεδα-στόχος τίθενται τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης <130 mmHg και διαστολικής αρτηριακής πίεσης <80 mmHg.

Στις ESH/ESC οδηγίες του 2007<sup>1</sup> έχουν αξιοποιηθεί τα μέχρι τότε υπάρχοντα δεδομένα. Σ' αυτήν την αναθεώρηση, τώρα, αυτών των δεδομένων, αξιοποιούνται οι νεότερες πληροφορίες, που προέκυψαν από πρόσφατες μελέτες. Ο κύριος στόχος αυτής της αναθεώρησης είναι η ανάλυση, κατανόηση και διάδοση των υπαρχουσών γνώσεων, τις οποίες επεξεργάστηκαν τα μέλη της Task Force, που συνέταξαν αυτό το κείμενο. Παρουσιάζοντας αυτή την αναθεώρηση, η ESH ελπίζει ότι παρέχει σημαντική βοήθεια στο σχεδιασμό και τη διεξαγωγή μελλοντικών μελετών, που θα καλύψουν τα υπάρχοντα κενά.

### Πότε πρέπει να ξεκινή η αντιυπερτασική αγωγή;

Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με σταδίου 1 αρτηριακή υπέρταση (επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ 140 και 159 mmHg και επίπεδα διαστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ 90 και 99 mmHg) και χαμηλό ή μετρίου βαθμού καρδιαγγειακό κίνδυνο, εφόσον η προηγηθείσα μη φαρμακευτική παρέμβαση έχει αποδοχθεί αναποτελεσματική. Πρέπει, ωστόσο, να τονιστεί ότι οι αποδείξεις που στηρίζουν αυτή την άποψη είναι λίγες. Γιατί, οι παλαιότερες μελέτες για την «ήπια αρτηριακή υπέρταση» εστίαζονταν σε ασθενείς, στους οποίους τα επι-

πεδα αρτηριακής πίεσης ήταν υψηλότερα<sup>72,73</sup> ή οι ίδιοι βρίσκονταν σε ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>74</sup>. Ακόμα και η πρόσφατη μελέτη FEVER<sup>75</sup>, η οποία αναφέρεται στις οδηγίες του 2007 ώστε να ενισχυθούν οι αποδείξεις για την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με σταδίου 1 υπέρταση και χαμηλό ή μετρίου βαθμού καρδιαγγειακό κίνδυνο, δεν παρέχει οριστικές αποδείξεις. Γιατί, αφενός, η μέση αρχική αρτηριακή πίεση των ασθενών που συμμετείχαν σ' αυτήν ήταν μόλις χαμηλότερη από 160 mm Hg (159 mm Hg) και, αφετέρου, υψηλό ποσοστό (89%) των συμμετεχόντων εφαρμόζαν ήδη αντιυπερτασική θεραπεία κατά την έναρξη της μελέτης και σημαντικό ποσοστό μεταξύ αυτών εμφάνιζε ήδη βλάβες οργάνων-στόχων, οπότε κατατάσσονταν στην ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>71</sup>.

Οι οδηγίες υπογραμμίζουν επίσης ότι η συνιστώμενη ουδός για έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας δεν σχετίζεται με την ηλικία και ως εκ τούτου η θεραπεία πρέπει να αρχίζει σε επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης 140 mmHg και επίπεδα διαστολικής αρτηριακής πίεσης 90 mmHg και στους ηλικιωμένους ασθενείς. Παρόλα αυτά, όπως καταδεικνύεται και από τον πίνακα 1, δεν υπάρχει σήμερα μεμονωμένη έρευνα σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς που να έχει συμπεριλάβει ασθενείς με σταδίου 1 αρτηριακή υπέρταση<sup>71</sup>. Έτσι οι παρούσες οδηγίες για την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν στηρίζονται στα ευρήματα κλινικών μελετών, αλλά συνάγονται από λοιπά ευρήματα (βλέπε παρακάτω) και ενισχύονται από τα μεγάλα οφέλη από τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στους ηλικιωμένους ασθενείς σύμφωνα με όλες τις διαθέσιμες σήμερα μελέτες.

Το ίδιο, οι υπάρχουσες αποδείξεις είναι επίσης λίγες σχετικά με την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε διαβητικούς ασθενείς με επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Οι αποδείξεις γι' αυτό, προέρχονται κυρίως από τα αποτελέσματα της υποομάδας ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης της μελέτης ABCD<sup>86</sup>. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι στη μελέτη αυτή υπάρχουν βασικοί περιορισμοί. Γιατί, αφενός επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης χαμηλότερα από 160 mmHg οριζόνταν ως φυσιολογικά και αφετέρου, ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν μικρός και το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν οι μεταβολές στην κάθαρση κρεατινίνης (χωρίς να παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των επιμέρους ομάδων). Επιπλέον, στην ίδια μελέτη η στατιστικά σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, που επιτυγχανόταν με τη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, αφορούσε μόνο στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Επιπρόσθετες αποδείξεις προέρχονται επίσης από την ανάλυση υποομάδων δύο μεγάλων μελετών, της MICROHOPE<sup>87</sup> και της ADVANCE<sup>88</sup>. Στην MICROHOPE δεν αναφέρθηκαν τιμές της αρχικής αρτηριακής πίεσης και τα φυσιολογικά αρχικά επίπεδά της υπολογίζονταν με βάση το ιστορικό. Επίσης, δεν αναφέρθηκε ο βαθμός σημαντικότητας των διαφορών στην επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ομάδα ασθενών με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης.

Στη μελέτη ADVANCE, το όφελος από την αντιυπερτασική αγωγή ήταν σημαντικό στην ομάδα ασθενών με επίπεδα αρχικής αρτηριακής πίεσης 140 mmHg ή υψηλότερα ενώ δεν εμφανίστηκε όφε-

**Table 1.** SBP and DBP at randomization in antihypertensive treatment trials in the elderly

Trial	Recruitment BP criteria		Med BP at randomization	
	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
EWPHE	160-239	Or 90-119	183	101
Cooper/Warrender	>170	Or >105	196	99
SHEP	≥160	And <90	170	77
STOP-1	≥180	Or ≥105	195	94
MPC-elderly	160-209	And <115	185	91
Syst-Eur	160-219	And <95	174	85
Syst-China	160-219	And <95	171	86
SCOPE <sup>a</sup>	160-179	Or 90-99	166	90
HYVET	160-179	And <110	173	91
JATOS	≥160	And <120	171	89

BP, blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure. Modified with permission from<sup>71</sup>.

<sup>a</sup> In SCOPE, 50% of patients pretreated with low-dose thiazide.



λος στην ομάδα ασθενών με χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Τα ευρήματα ήταν παρόμοια μετά και από διαστρωμάτωση των ασθενών με βάση την παρουσία ή απουσία υπέρτασης από το κλινικό ιστορικό.

Σήμερα, επίσης, έχουν διατυπωθεί ισχυρές ενδείξεις για την ανάγκη έναρξης αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια και προηγούμενο ιστορικό αγγειακής εγκεφαλικής νόσου. Οι ενδείξεις αυτές βασίζονται στα αποτελέσματα της μελέτης PROGRESS<sup>89</sup>, στην οποία η μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενου αγγειακού εγκεφαλικού ή παροδικού ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου συνοδευόταν από σημαντική μείωση της ανάπτυξης νέων αγγειακών εγκεφαλικών και καρδιαγγειακών επεισοδίων σε υπερτασικούς ασθενείς και σε νορμοτασικά άτομα. Σ' αυτήν, ωστόσο, τη μελέτη, η υπέρταση οριζόταν ως επίπεδα αρτηριακής πίεσης υψηλότερα από 160 mm Hg ενώ μεταγενέστερη ανάλυση έδειξε ότι η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αφορούσε μόνο στην ομάδα ασθενών με αρχικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης υψηλότερα από 140 mm Hg<sup>90</sup>. Επιπρόσθετα, στη μελέτη PROGRESS οι τιμές της αρχικής αρτηριακής πίεσης αναφέρονταν ανεξάρτητα από τη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής (50% των ασθενών εφάρμοζαν αντιυπερτασική αγωγή) και ως εκ τούτου δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην λήψη αποφάσεων για την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς που δεν βρίσκονται ήδη υπό θεραπεία. Η βαρύτητα, εξάλλου, των αποτελεσμάτων της μελέτης PROGRESS δεν υποστηρίχθηκε από τα ευρήματα μίας περισσότερο πρόσφατης, ελγχόμενης με placebo, μελέτης σε υπερτασικούς ασθενείς με ιστορικό αγγειακής εγκεφαλικής νόσου (μελέτη PROFESS<sup>91</sup>).

Τα αποτελέσματα της PROFESS ήταν αρνητικά. Παρ' ότι υπάρχουν διάφορες εναλλακτικές εξηγήσεις<sup>71,92</sup> γι' αυτό, το εύρημα αυτό είναι σαφώς ανησυχητικό και απαιτείται περαιτέρω διερεύνησή του με σχεδιασμό απλούστερων μελετών στο μέλλον.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στις οδηγίες του 2007, και θα αναλυθεί περισσότερο εδώ, σήμερα επίσης δεν είναι σαφές αν η αντιυπερτασική αγωγή πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου και επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, παρ' ότι αυτό υποστηρίζεται από αποτελέσματα πέντε κλινικών με-

λετών<sup>93-97</sup>. Οι περισσότερες απ' αυτές τις μελέτες, όμως, επέμεναν στα πιθανά ειδικά ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας και όχι στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, στις ίδιες μελέτες, οι ασθενείς λάμβαναν ήδη αντιυπερτασική αγωγή και, επομένως, η κατάταξή τους με βάση τα αρχικά επίπεδα της αρτηριακής πίεσης δεν ήταν εφικτή. Γιατί η ομάδα των θεωρούμενων ως νορμοτασικών αντιπροσωπεύει, στην πραγματικότητα, ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Τα αναφερόμενα τέλος αποτελέσματα ήταν αλληλοσυγκρουόμενα ακόμα και μέσα στην ίδια μελέτη<sup>71</sup>.

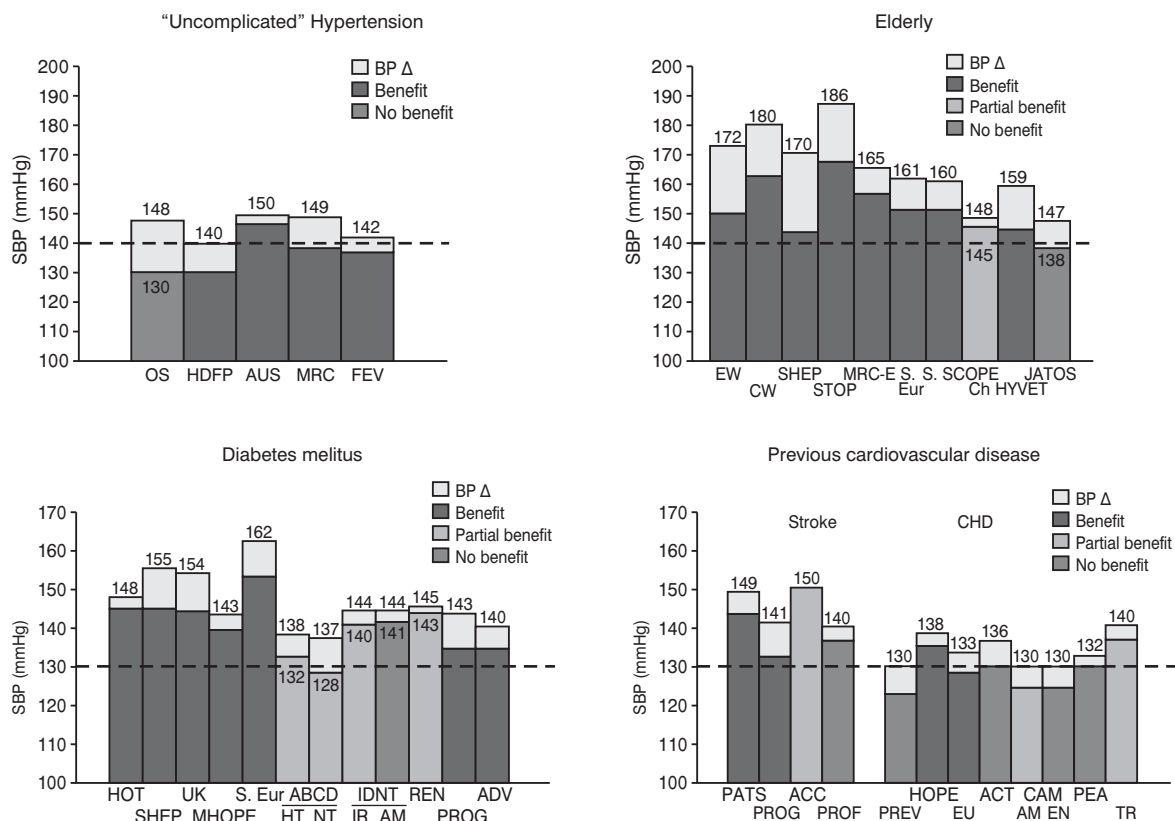
### Επίπεδα-στόχοι της αρτηριακής πίεσης

Οι υπάρχουσες σήμερα αποδείξεις για τα επιθυμητά επίπεδα αρτηριακής πίεσης στους υπό θεραπεία υπερτασικούς συνοψίζονται στην εικόνα 1. Όπως απεικονίζεται στο αριστερό άνω τμήμα της εικόνας, σε τέσσερις από τις πέντε μελέτες σε υπερτασικούς ασθενείς με απουσία επιπλοκών<sup>72-75, 98</sup>, τα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης μειώθηκαν σε τιμές χαμηλότερες από 140 mm Hg στην ομάδα που λαμβάνει αντιυπερτασική αγωγή, ενώ παρέμειναν στα ίδια ή υψηλότερα επίπεδα στην ομάδα που έπαιρνε placebo.

Σε τρεις από τις τέσσερις αυτές μελέτες, η διαφορά στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης πριν και μετά από τη θεραπεία συνοδευόταν από διαφορές στην πρόγνωση, ενώ στην μελέτη FEVER<sup>75</sup> αυτό παρατηρήθηκε για τιμές αρτηριακής πίεσης μετά από θεραπεία σε επίπεδα λίγο υψηλότερα ή χαμηλότερα από 140 mmHg.

Με τους περιορισμούς που έχουν προηγουμένως αναφερθεί (οι ασθενείς σταδίου 1 αρτηριακής υπέρτασης δεν άνηκαν πάντα στην ομάδα χαμηλού ή μετρίου βαθμού καρδιαγγειακού κινδύνου), τα αποτελέσματα των μελετών αυτών υποστηρίζουν τις συστάσεις για μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα από 140 mm Hg στον πληθυσμό των υπερτασικών ασθενών με σταδίου 1 και 2 αρτηριακή υπέρταση και μέτριο ή χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Αν αυτές οι οδηγίες πρέπει να εφαρμόζονται και στους ηλικιωμένους υπερτασικούς, δεν είναι σήμερα σαφές. Όπως απεικονίζεται στο άνω δεξιό τμήμα της εικόνας 1, σε όλες τις μέχρι σήμερα μελέτες<sup>76-84</sup>, εκτός από μία<sup>85</sup>, όλες οι ομάδες των ηλικιωμένων υπερτασικών που έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερα καρδιαγγειακά επεισόδια. Σε καμία όμως από αυτές τις



Achieved SBP in patients randomized to a more active (filled rectangles) or less active (open rectangles) treatment in trials on uncomplicated hypertension (left upper panel), elderly hypertensive patients (right upper panel), patients with diabetes mellitus (left lower panel) and patients with previous cardiovascular disease (CVD; right lower panel). The white part of the histogram indicated the between-group difference ( $\Delta$ ) in achieved SBP. The green, red and orange rectangles indicate, respectively, trials with significant benefits of more active treatment, trials without significant benefits, and trials with significant benefits of more active treatment limited to some secondary endpoints. CHD, coronary heart disease.

Abbreviation at the bottom of the rectangles indicate trials as follows: OS, OSLO study; HDFP, HDFP-stratum I; AUS, Australian; MRC, MRC-mild; FEV, FEVER; EW, EWPHE; CW, Coope and Warrander; SHEP, SHEP; STOP, STOP; MRC-e; MRC-elderly; S.Eur; Syst-Eur; S.Ch; Syst-China; SCOPE, SCOPE; HYVET, HYVET; JATOS, JATOS; HOT, HOT; UKPDS, UKPDS; M.HOPE; MICROHOPE; ABCD, ABCD (HT, hypertensives; NT, normotensives); IDNT, IDNT (IR, irbesartan; AM, amlodipine); REN, RENAAL; PROG, PROGRESS; ADV, ADVANCE; PATS, PATS; ACC, ACCESS; PROF, PROFESS; PREV, PREVENT; HOPE, HOPE; EU, EUROPA; ACT, ACTION; CAM, CAMELOG (AM, amlodipine; EN, enalapril); PEA, PEACE; TR, TRANSCOND; For trial acronym see Acronym List section, Modified with permission from<sup>71</sup>.

Εικόνα 1

μελέτες, εκτός εκείνης που κατέληξε σε αρνητικά αποτελέσματα, τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης μετά από θεραπεία μειώθηκαν σε τιμές χαμηλότερες από 140 mmHg. Έτσι, δεν υπάρχουν σήμερα αποδείξεις που να υποστηρίζουν την υιοθέτηση του στόχου για επίπεδα χαμηλότερα από 140 mm Hg σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς.

Από τα κάτω γραφήματα της εικόνας 1, προκύπτει ότι οι παρούσες οδηγίες για μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα από 130/80 mm Hg σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου δεν υποστηρίζονται από αδιάσειστες αποδείξεις, προ-

ερχόμενες από μελέτες. Για τους υπερτασικούς με σακχαρώδη διαβήτη, οι οδηγίες για περισσότερο εντατική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης προήλθαν μάλλον από τον ενθουσιασμό που δημιούργησαν κάποιες κλινικές μελέτες, όπως η HOT και Syst-Eur, οι οποίες έδειξαν ότι παρατηρείται μεγαλύτερη απόλυτη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με διαβήτη σε σχέση με μη διαβητικούς υπερτασικούς. Όπως είναι εμφανές από το αριστερό κάτω τμήμα της εικόνας 1, επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης χαμηλότερα από 130 mm Hg επιτεύχθηκαν σε μία μόνο μικρή μελέτη και συ-

νοδεύτηκαν από αμφίβολη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>86</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί και για τους ασθενείς με ιστορικό αγγειακής εγκεφαλικής ή στεφανιαίας νόσου, στους οποίους η μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε τιμές χαμηλότερες από 130 mmHg δεν συνοδεύτηκε από μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών ή αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

### **Δεδομένα από post hoc ανάλυση μελετών**

Πληροφορίες σχετικά με επίπεδα της αρτηριακής πίεσης στα οποία πρέπει να ξεκινά αντιυπερτασική αγωγή και τα επίπεδα-στόχος της αρτηριακής πίεσης μετά από την έναρξη της θεραπείας, παρέχονται επίσης από post hoc ανάλυση μελετών και από μελέτες σχετικά με την επίδραση της θεραπείας στις βλάβες των οργάνων-στόχων, παρ' ότι οι αποδείξεις από τις τελευταίες μελέτες είναι ασθενέστερες.

Post hoc ανάλυση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σχέση με την αρτηριακή πίεση πραγματοποιήθηκε σε μεγάλο αριθμό υπερτασικών ασθενών, τόσο στη μελέτη HOT όσο και στους ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, που στρατολογήθηκαν στις μελέτες VALUE, INVEST και ONTARGET και σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια στη μελέτη IDNT.

Στη HOT, η χαμηλότερη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων παρατηρήθηκε σε επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης 138 mmHg και διαστολικής 82 mmHg.

Στη μελέτη VALUE, οι υπερτασικοί των οποίων τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης ήταν χαμηλότερα από 140/90 mmHg, παρουσίασαν σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) σε σχέση με υπερτασικούς που είχαν υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, ανεξάρτητα από το είδος της χορηγούμενης θεραπείας.

Στην INVEST, τα καρδιαγγειακά επεισόδια μειώθηκαν σταδιακά καθώς αύξανε ο αριθμός των επισκέψεων κατά τις οποίες διαπιστωνόταν ρύθμιση της υπέρτασης (<140/90 mmHg) ακόμα και στις περιπτώσεις όπου τα δεδομένα προσαρμόζονταν για τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τις κλινικές νόσους και τις θεραπείες. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε τάση για περαιτέρω μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών

συμβαμάτων όταν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης προσεγγίζαν τα 130 mmHg.

Αντίθετα, στην ONTARGET, οφέλη από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκαν όταν τα αρχικά επίπεδα της αρτηριακής πίεσης ήταν μεγαλύτερα από 140 mmHg ακόμα και όταν γίνονταν προσαρμογές για πιθανούς παράγοντες κινδύνου. Παράλληλα, όσο μεγαλύτερη ήταν η μείωση της αρτηριακής πίεσης τόσο μεγαλύτερο ήταν το όφελος. Σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης 130 mmHg τα οφέλη ήταν λιγότερο σημαντικά και ορατά κυρίως για τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Παρόμοια αποτελέσματα έχουν πρόσφατα ανακοινωθεί από την υποομάδα των διαβητικών ασθενών, που μετείχαν στην ONTARGET.

Στους ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, εξάλλου, της IDNT, η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα από 120 mmHg συνοδεύεται από χαμηλότερη καρδιαγγειακή θνησιμότητα και από σταδιακή μείωση της πρωτεϊνουρίας και της επίπτωσης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου.

Για τη σχέση μεταξύ των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και της υποκλινικής βλάβης των οργάνων, δεδομένα από τη μελέτη LIFE έχουν καταδείξει ότι η επίπτωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας σχετίζεται γραμμικά με τις μεταβολές στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης<sup>119</sup>. Πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη ανέδειξε επίσης ότι η ηλεκτροκαρδιογραφικά επιβεβαιωμένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας μειώνεται με την αυστηρότερη ρύθμιση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με λιγότερο αυστηρή ρύθμισή τους (131.9/77.4 vs 135.6/78.7 mmHg) σε μη διαβητικούς υπερτασικούς<sup>120</sup>. Επιπλέον, μεγάλος αριθμός μελετών έχει δείξει ότι η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης συνοδεύεται από καθυστέρηση της εξέλιξης της πρωτεϊνουρίας, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αλβουμίνης ούρων, ακόμα και όταν η αρχική αρτηριακή πίεση είναι χαμηλότερη από 140/90 mmHg<sup>121,122</sup>. Τα περισσότερα πρόσφατα δεδομένα προέρχονται από τη μελέτη ADVANCE, η οποία απέδειξε ότι σε διαβητικούς ασθενείς, οι περισσότεροι από τους οποίους βρισκόνταν υπό αντιυπερτασική θεραπεία, περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης με την προσθήκη συνδυασμού α-MEA και διουρητικού μείωσε σε σημαντικό βαθμό την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, όπως αυτή εκτιμήθηκε με την εμφάνιση, εξέλιξη ή υποστροφή της αποβολής της πρωτεΐνης στα ούρα, με εύρος αρχι-



κών τιμών αρτηριακής πίεσης  $>160/100$  έως  $<120/70$  mmHg<sup>123</sup>. Η αναλογία κινδύνου (hazard ratio) για τη χρόνια νεφρική νόσο ήταν 0.81, 0.75, 0.85 και 0.70 στην ομάδα με ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου με αρχικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης  $>160$ , 159-140, 139-120, και  $<120$  mm Hg αντίστοιχα. Επιπλέον, post hoc ανάλυση της μελέτης ADVANCE έδειξε ότι ο προσαρμοσμένος κίνδυνος για ανάπτυξη νεφρικής νόσου μειωνόταν σταδιακά καθώς τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης μειώνονταν σε τιμές περίπου 110 mmHg<sup>123</sup>.

### Το φαινόμενο J-CURVE

Πρόσφατα επέρχεται μείωση του αρχικού, πιθανώς υπερβολικού, ενθουσιασμού για την επιθετική μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης με βάση τα αποτελέσματα κάποιων μελετών<sup>91,108</sup> και τις post hoc αναλύσεις άλλων μελετών σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>113, 115,124</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά έθεσαν το ερώτημα της πιθανής αύξησης των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, που αντιμετωπίζονται με επιθετική μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε τιμές κοντά ή χαμηλότερα από 120-125 mmHg για τη συστολική αρτηριακή πίεση και 70-75 mmHg για τη διαστολική. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως φαινόμενο J-curve. Σύμφωνα μ' αυτά, η υπόθεση ότι οι υπερβολικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου οδηγούν σε μειωμένη άρδευση των ζωτικών οργάνων και τελικά σε αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου θα πρέπει να εξεταστεί.

Το θέμα είναι σήμερα ανοικτό και υπόκειται στις ακόλουθες θεωρήσεις:

Πρώτον, αν και πρέπει να υπάρχουν κρίσιμα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, στα οποία παρατηρείται υπάρδευση των ζωτικών οργάνων, τα δεδομένα από μελέτες με ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο<sup>125</sup> υποστηρίζουν ότι η σχέση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι αναλογική, ακόμα και σε πολύ χαμηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης (110/70 mmHg), τα οποία σπάνια επιτυγχάνονται με αντιυπερτασική αγωγή.

Δεύτερον, σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, είναι πιθανόν οι βλάβες των ομοιοστατικών μηχανισμών της αιματικής ροής να αυξάνουν τα κρίσιμα επίπεδα αρτηριακής πίεσης (κάτω από τα οποία παρατηρείται υπάρδευση των ζωτι-

κών οργάνων) σε υψηλότερα επίπεδα<sup>96,126</sup>. Ωστόσο, το μέγεθος της αύξησης στα επίπεδα της κρίσιμης, για υπάρδευση των ζωτικών οργάνων, αρτηριακής πίεσης δεν έχει σαφώς καθοριστεί (και είναι πιθανόν να ποικίλλει μεταξύ των ασθενών ανάλογα με την έκταση της βλάβης των οργάνων και την ηλικία) με βάση μελέτες με ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Τρίτον, παρά τις αρχικές τροποποιήσεις του δείγματος για βασικούς δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες, η post hoc ανάλυση δεν μπορεί να αποκλείσει την πιθανότητα ύπαρξης υψηλού αρχικού καρδιαγγειακού κινδύνου στην ομάδα των ασθενών, στην οποία παρατηρήθηκε η μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης μετά από θεραπεία, ο οποίος μπορεί να προκάλεσε τόσο τη σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης όσο και την αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται επίσης από την ύπαρξη παρόμοιου J-CURVE φαινομένου στην ομάδα placebo σε ποικίλες μελέτες<sup>127</sup>.

Τέταρτον, όλες οι post hoc αναλύσεις δείχνουν επαναληπτικά ότι το ναδίρ των καρδιαγγειακών συμβαμάτων παρατηρείται σε ευρύ φάσμα τιμών αρτηριακής πίεσης, που εκτείνεται μεταξύ 120 και 140 mm Hg για τη συστολική και 70-80 mm Hg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση, γεγονός που υποδηλώνει ότι για το φάσμα αυτών των τιμών οι διαφορές στην επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι μικρές<sup>71</sup>. Το στοιχείο αυτό συμφωνεί με αποτελέσματα άλλων μελετών, τα οποία δείχνουν ότι η σχέση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι γραμμική. Η επίπτωση, άλλωστε, των καρδιαγγειακών επεισοδίων εκφράζεται σε λογαριθμική κλίμακα<sup>125</sup>, οπότε εκφράζονται μικρότερες απόλυτες διαφορές σε χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης.

### Οι οδηγίες του 2007 ισχύουν και σήμερα;

Παρ' ότι οι αποδείξεις από κλινικές μελέτες είναι λίγες, είναι λογικό να θεωρηθεί ότι σε σταδίου I υπερτασικούς ασθενείς χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου η φαρμακευτική θεραπεία πρέπει να αρχίζει όταν η αρτηριακή πίεση παραμένει σε επίπεδα ίσα ή υψηλότερα από 140/90 mmHg, μετά από επαρκές χρονικό διάστημα εφαρμογής αλλαγών του τρόπου ζωής.

Η έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας σε σταδίου I υπέρταση (χωρίς περαιτέρω αναμονή για επιπλέον αύξηση των επιπέδων ή ανάπτυξη βλά-

βης οργάνων) προτείνεται επίσης από όλες τις μεγάλες μελέτες με αντιυπερτασικά φάρμακα<sup>63</sup>. Η ίδια ανάλυση έχει επίσης δείξει ότι σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, ο υπολειπόμενος κίνδυνος ακόμα και μετά από εντατική θεραπεία (που συχνά συμπεριλαμβάνει αντιαιμοπεταλιακούς και αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες) μόνο πολύ σπάνια μπορεί να μειωθεί κάτω από υπάρχουσα ουδό. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι ακόμα και μειωμένος από εντατική θεραπεία, ο αρχικός υψηλός κίνδυνος παραμένει υψηλός.

Αντίθετα, σε μελέτες με ασθενείς με αρχικό χαμηλό ή ενδιάμεσο κίνδυνο, ο υπολειπόμενος κίνδυνος μπορούσε να μειωθεί σε λιγότερο από 10% σε βάθος δεκαετίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η έγκαιρη έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας, σ' αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να είναι ευεργετική. Δεδομένης της διάθεσης πολύ καλά ανεκτών αντιυπερτασικών φαρμάκων, η μείωση της αρτηριακής πίεσης δεν συνοδεύεται από αύξηση ανεπιθύμητων ενεργειών ή αυξημένο καρδιαγγειακό ή μη καρδιαγγειακό κίνδυνο λόγω της χρήσης των φαρμάκων.

Η έναρξη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής σε διαβητικούς με επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια δεν υποστηρίζεται σήμερα από δεδομένα κλινικών μελετών. Αυτό επίσης ισχύει για τα προτεινόμενα επίπεδα αρτηριακής πίεσης <130/80 mmHg σε διαβητικούς, τα οποία δεν έχουν ποτέ επιτευχθεί σε καμία κλινική μελέτη και επιτυγχάνονται ακόμα πιο σπάνια στην κλινική καθημερινή πράξη. Προς το παρόν, η παρακολούθηση της υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων και ειδικότερα της μικροαλβουμουρίας και πρωτεϊνουρίας φαίνεται να είναι ο καλύτερος οδηγός για την έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας και τον καθορισμό των θεραπευτικών στόχων. Πιθανόν, μέχρι τουλάχιστον την ολοκλήρωση μελετών όπως η ACCORD (στην οποία τα ευεργετικά αποτελέσματα της μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα από 130 ή 120 mmHg εξετάζονται σε προοπτική μελέτη) είναι χρήσιμο να προταθεί ότι η αρτηριακή πίεση σε διαβητικούς πρέπει να ρυθμίζεται σε επίπεδα πολύ χαμηλότερα από 140 mmHg χωρίς όμως να αναφέρονται συγκεκριμένα επιθυμητά επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Το στοιχείο αυτό συμφωνεί με τα αποτελέσματα της ADVANCE, στην οποία παρατηρήθηκαν σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις στις μικρο και μακροαγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα από 135 mmHg σε σχέση

με την ομάδα placebo, στην οποία η αρτηριακή πίεση παρέμεινε σε επίπεδα περίπου 140 mmHg.

Παρόμοιες προσεκτικές οδηγίες πρέπει επίσης να δίνονται σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, για τους οποίους τα δεδομένα από τις τρέχουσες μελέτες είναι αντικρουόμενα όσον αφορά τόσο στην έναρξη θεραπείας σε άτομα με επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, όσο και στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα από 130/80 mmHg.

Δεν έχει μέχρι σήμερα διεξαχθεί προοπτική μελέτη με ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως έχουν ταξινομηθεί στις ESH/ESC οδηγίες με βάση την παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου, μεταβολικού συνδρόμου ή υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων) με επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως, είναι δυνατόν, για τις τιμές αρτηριακής πίεσης περί τα ανώτερα θεωρούμενα ως φυσιολογικά επίπεδα, η παρουσία υποκλινικής βλάβης των οργάνων-στόχων να μην οδηγεί σε όλες τις περιπτώσεις σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Είναι, μάλιστα, άγνωστο πόσο συχνά μπορεί να συμβαίνει αυτό.

Δεδομένα που να ενισχύουν την άποψη υπέρ της περαιτέρω μείωσης των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε αυτή την ομάδα ασθενών προέρχονται από τις μελέτες TROPHY<sup>129</sup> και PHARAO<sup>130</sup>. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής καθυστερούσε την εμφάνιση υπέρτασης (την αύξηση δηλαδή των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα υψηλότερα από 140/90 mmHg). Δεν είναι, ωστόσο, σαφές αν ο παραπάνω στόχος πρέπει να επιτυγχάνεται με αλλαγές του τρόπου ζωής ή με χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής.

Πρέπει επίσης να τονιστεί, σε σχέση με τις συστάσεις για χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας ότι, για ποικίλους λόγους (κόστος, αυξανόμενος αριθμός ασθενών που εγκαταλείπουν τις μελέτες, δυσκολίες στην εφαρμογή μακροχρόνιας θεραπείας), οι προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες διαρκούν μόνο λίγα χρόνια και ως εκ τούτου η γενίκευση των αποτελεσμάτων τους για το πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα του προσδόκιμου επιβίωσης μπορεί να γίνει μόνο υπό περιορισμούς. Η γενίκευση αυτή είναι επίσης πιθανό να παραβλέπει το ότι η αντιυπερτασική θεραπεία μπορεί να καθίσταται περισσότερο αποτελεσματική με την πρόοδο του χρόνου, δεδομένου ότι η υποστρόφη των βλαβών των οργάνων-στόχων είναι βραδεία και εκ-

δηλώνεται παράλληλα με την αναδιαμόρφωση (remodeling) των μεγάλων και μικρών αρτηριών και της καρδιάς. Στις μελέτες SYST-EUR και SHEP οι επιδράσεις της αντιυπερτασικής θεραπείας στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων παρέμειναν σημαντικές ακόμα και χρόνια μετά από τον τερματισμό της κλινικής φάσης της μελέτης παρά το γεγονός ότι αντιυπερτασική θεραπεία είχε στο μεταξύ ξεκινήσει και στην ομάδα placebo<sup>132,133</sup>. Παρόμοιο φαινόμενο, που είναι γνωστό σαν το legacy effect (κληρονομική δράση) έχει επίσης αναφερθεί στη Steno 2<sup>134</sup>, στην οποία προέκυψε ευεργετική επίδραση στις μικρο- και μακρο-αγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II μετά από περίοδο παρακολούθησης 13.3 ετών από την έναρξη πολυπαραγοντικής φαρμακευτικής θεραπείας που περιελάμβανε και αντιυπερτασικά φάρμακα και στην UKPDS μελέτη<sup>135</sup> κατά την 10ετή περίοδο παρακολούθησης μετά από 10ετή εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο.

Τα κυριότερα συμπεράσματα σχετικά με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα οποία πρέπει να ξεκινά αντιυπερτασική αγωγή και τα επίπεδα-στόχος της αρτηριακής πίεσης μετά από την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής αναφέρονται στις τμηματικές περιλήψεις 3 και 4.

### ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ 3. ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1. Παρ' ότι οι αποδείξεις από κλινικές μελέτες είναι λίγες, θεωρείται λογικό να προταθεί η έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με σταδίου I αρτηριακή υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση 140-159 mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση 90-99 mmHg) και χαμηλό ή ενδιάμεσο καρδιαγγειακό κίνδυνο, εφόσον αποτύχουν οι αρχικές παρεμβάσεις αλλαγής του τρόπου ζωής. Ταχύτερη έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής συνιστάται στους ασθενείς με κατηγορίας I αρτηριακή υπέρταση και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και σε ασθενείς με υπέρταση σταδίου II και III.

2. Για τους ασθενείς με επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια (συστολική αρτηριακή πίεση 130-139 mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση 85-89 mmHg) χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη ή καρδιαγγειακής νόσου δεν υπάρχουν αποδείξεις για τα οφέλη της αντιυπερτασικής αγωγής, με εξαίρεση την αναστολή έναρξης υπέρτασης (υπέρβαση του ορίου 140/90 mmHg).

3. Η έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας σε

διαβητικούς με επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια δεν υποστηρίζεται επί του παρόντος από ευρήματα προοπτικών κλινικών μελετών. Σήμερα θεωρείται δόκιμη η σύσταση για έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε διαβητικούς ασθενείς με επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, εφόσον παρατηρείται υποκλινική βλάβη των οργάνων-στόχων (ειδικά μικροαλβουμινουρία και πρωτεϊνουρία).

4. Τα ευρήματα μελετών για την ανάγκη έναρξης αντιυπερτασικής θεραπείας σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης είναι αντικρουόμενα και απαιτείται η ολοκλήρωση επιπλέον μελετών πριν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.

5. Γενικά συνιστάται η έγκαιρη έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής πριν από την ανάπτυξη βλάβης των οργάνων-στόχων ή την εξέλιξη των βλαβών σε μη αντιστρεπτά στάδια ή τέλος την εκδήλωση καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεδομένου ότι, σε υπερτασικούς ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, ακόμα και η εντατικότερη θεραπεία (αν και ευεργετική) δεν μπορεί να επιφέρει μείωση του ολικού κινδύνου σε επίπεδα χαμηλότερα από την ουδό της ομάδας υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

### ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ 4. ΕΠΙΠΕΔΑ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. Συνολικά υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις που συνιστούν ότι τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης πρέπει να μειώνονται σε τιμές χαμηλότερες από 140 mmHg (και τα επίπεδα της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε τιμές χαμηλότερες από 90 mmHg) σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς, ανεξάρτητα από την ομάδα καρδιαγγειακού κινδύνου στην οποία ανήκουν. Αποδείξεις γι' αυτό παραπάνω λείπουν για την ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών, για τους οποίους το όφελος από τη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε τιμές χαμηλότερες από 140 mmHg δεν έχει ποτέ εξεταστεί σε κλινική μελέτη.

2. Η σύσταση των προηγούμενων οδηγιών για ρύθμιση των επιπέδων της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε τιμές χαμηλότερες από 130 mmHg σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (ιστορικό καρδιαγγειακών επεισοδίων), αν και μπορεί να είναι συνετή, δεν υποστηρίζεται αδιάσειστα από δεδομένα μελετών. Σε καμία τυχαιοποιημένη μελέτη σε διαβη-



τικούς ασθενείς (που να κατέδειξε οφέλη) δεν έχει επιτευχθεί μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε τιμές χαμηλότερες από 130 mmHg. Επιπλέον τα αποτελέσματα μελετών στις οποίες η αρτηριακή πίεση μειώθηκε σε επίπεδα χαμηλότερα από 130 mmHg σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ήταν αντικρουόμενα.

3. Post hoc αναλύσεις μελετών (παρά τους εμφανείς περιορισμούς τους και τη μικρότερη ισχύ των παρεχόμενων αποδείξεων από αυτές) υποδηλώνουν ότι παρατηρείται σταδιακή μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων με τη σταδιακή μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα περίπου 120 mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα 75 mmHg αν και το επιπρόσθετο όφελος καθίσταται μικρό στις χαμηλές τιμές της αρτηριακής πίεσης. Φαινόμενο J-curve είναι μάλλον απίθανο να παρατηρηθεί γι' αυτές τις ελάχιστες τιμές της αρτηριακής πίεσης με εξαίρεση βεβαίως τους ασθενείς με εκτεταμένες αθηρωματικές αλλοιώσεις.

4. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, ίσως είναι σκόπιμο να προταθεί μείωση των επιπέδων της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα 130-139/80-85 mm Hg (και πιθανότατα κοντά στα κατώτερα όρια) σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς. Απαιτούνται, όμως, γι' αυτό περισσότερα ισχυρές αποδείξεις από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

### Στρατηγικές Θεραπείας

Στις εκδόσεις του 2003 και 2007 οι ευρωπαϊκές οδηγίες για την υπέρταση εξέτασαν τα αποτελέσματα μεγάλου αριθμού κλινικών μελετών σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και τα οφέλη από τη χορήγηση διαφόρων ομάδων αντιυπερτασικών φαρμάκων (τμηματική περίληψη 5) και συμπέραναν ότι τα κύρια οφέλη από την αντιυπερτασική θεραπεία προκύπτουν μόνο από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης ανεξάρτητα από τη χρησιμοποιούμενη φαρμακευτική ουσία. Έτσι, τα θειαζιδικά διουρητικά (συμπεριλαμβανομένων και της χλωροθαλιδόνης και ινδαπαμίδης), οι β-αναστολείς, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης είναι εξίσου αποτελεσματικοί παράγοντες στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιαγγειακού κινδύνου. Όλες αυτές οι ομάδες φαρμάκων αποτελούν κατάλληλες επιλογές για την έναρξη και διατήρηση της αντι-

περτασικής θεραπείας είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμένη θεραπεία.

Η θεραπευτική ισοδυναμία των διαφόρων φαρμακευτικών κατηγοριών και των επιμέρους παραγόντων της ίδιας ομάδας αποτελεί αντικείμενο συζήτησης επί πολλά χρόνια. Η συζήτηση άρχισε στη δεκαετία του 1970, με την αναίτια υποψία για τον πιθανό ρόλο της ρεζερπίνης στον καρκίνο του μαστού<sup>137</sup> και συνεχίστηκε κατά τη δεκαετία του 1990, με την εκστρατεία εναντίον των ανταγωνιστών ασβεστίου ως υπευθύνων πρόκλησης στεφανιαίων και αιμορραγικών επεισοδίων και καρκίνου<sup>138,139</sup>. Μετά την «αθώωση» των ανταγωνιστών ασβεστίου από τους «κατηγορούς» αυτές, η επιστημονική προσοχή έχει επικεντρωθεί στην πιθανή θεραπευτική κατωτερότητα των β-αναστολέων και των διουρητικών και στην πιθανή θεραπευτική κατωτερότητα των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Προφανώς, οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι περιορισμοί στη χρήση των παλιών και νέων φαρμάκων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σοβαρά από τους κλινικούς ιατρούς και κλινικούς επιδημιολόγους όπως και από τα μέλη των επιτροπών για την έκδοση οδηγιών. Κατά αντίστροφο τρόπο, μη τεκμηριωμένες υποθέσεις δεν πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ούτε να αποτελούν αιτίες αποκλεισμού φαρμάκων, που στερούν από τους ασθενείς τα οφέλη, τα οποία μπορούν να τους εξασφαλίσουν τα φάρμακα αυτά.

### Β-αποκλειστές

Τα δεδομένα σχετικά με την αμφισβήτηση του ρόλου των β-αποκλειστών ως φαρμάκων πρώτης γραμμής στην αντιμετώπιση της υπέρτασης (140) και του πρόσφατου υποβιβασμού τους στις βρετανικές οδηγίες<sup>141</sup> συζητήθηκαν στις ευρωπαϊκές οδηγίες του 2007. Πρόσφατα, όμως, έχουν προκύψει νέες αμφισβητήσεις του ρόλου των β-αποκλειστών στη θεραπεία της υπέρτασης<sup>142-144</sup>. Σε πρόσφατη μεταανάλυση 9 (από 22 συνολικά) κλινικών μελετών, προέκυψε αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ του καρδιακού ρυθμού (μείωση της καρδιακής συχνότητας από την χορήγηση β-αναστολέων) και των καρδιαγγειακών επεισοδίων (π.χ. όσο χαμηλότερη ήταν η καρδιακή συχνότητα τόσο υψηλότερη ήταν η επίπτωση των καρδιακών επεισοδίων) όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η καρδια-

κή ανεπάρκεια, που προηγουμένως θεωρούνταν ότι επηρεάζονται ευμενώς από τους β-αποκλειστές<sup>146,147</sup>. Αντίθετα, τα αποτελέσματα πρόσφατης μεγάλης μεταανάλυσης 147 συνολικά κλινικών μελετών (η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μεταανάλυση) έδειξαν ότι οι β-αποκλειστές ήταν ελαφρώς κατώτεροι στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (17% μείωση στην επίπτωση σε σχέση με 29% μείωση με λοιπούς παράγοντες) αλλά θεραπευτικά ισοδύναμοι των λοιπών αντιυπερτασικών παραγόντων στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων και καρδιακής ανεπάρκειας και θεραπευτικά ανώτεροι των λοιπών παραγόντων σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου<sup>148</sup>. Επιπλέον, η πρόσφατη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της UKPDS μελέτης μετά από 20 χρόνια παρακολούθησης<sup>149</sup>, που συνέκρινε τη χορήγηση καπτοπρίλης και ατενολόλης σε διαβητικούς ασθενείς κατέδειξε παρόμοια επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων στις δύο ομάδες. Η γενική, όμως, θνησιμότητα ήταν μειωμένη στην ομάδα των β-αποκλειστών. Απ' αυτά, άλλωστε, τα δεδομένα, που προέρχονται από μεγάλο αριθμό ασθενών, που βρίσκονταν υπό θεραπεία με ποικίλους παράγοντες, προέκυψε ότι η επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έπαιρναν ατενολόλη σε σχέση με τις άλλες ομάδες ασθενών που έπαιρναν άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες.

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι δεν έχει διερευνηθεί συστηματικά η πιθανότητα ύπαρξης μικρότερων μειώσεων στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης στις μελέτες στις οποίες οι β-αποκλειστές αποδείχθηκαν λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της επίπτωσης των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, που παρατηρούνται στους αρρώστους που θεραπεύονται με τους δύο αυτούς συνδυασμούς.

Μικρότερες μειώσεις της αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκαν στη μελέτη ASCOT<sup>152</sup>, με το συνδυασμό β-αποκλειστή και διουρητικού σε σχέση με το συνδυασμό ανταγωνιστού ασβεστίου και αναστολέα μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (διαφορές της τάξης των 2.7 mmHg). Οι διαφορές αυτές έγιναν εμφανείς με τη μεταανάλυση των δεδομένων<sup>151</sup> και φαίνεται να δικαιολογούν τις διαφορές στην επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Συνολικά οι β-αποκλειστές δεν φαίνεται να είναι κατώτεροι των λοιπών κατηγοριών των αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Αυτό αποδεικνύεται

και από πρόσφατη ανάλυση δεδομένων από 40.000 υπερτασικούς ασθενείς που ακολουθούσαν μονοθεραπεία με ποικίλους παράγοντες. Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης οι β-αποκλειστές δεν ήταν κατώτεροι των λοιπών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων (μάλιστα παρουσίασαν και αριθμητικό πλεονέκτημα) στη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας<sup>153</sup>. Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα άλλων κλινικών μελετών, όπως η CAFÉ, υποστηρίζουν ότι για τα ίδια επίπεδα βραχιονίας αρτηριακής πίεσης τα επίπεδα της κεντρικής αορτικής πίεσης μπορεί να είναι υψηλότερα στην ομάδα υπό θεραπεία με β-αποκλειστές<sup>154</sup> λόγω μεγαλύτερου ανακλαστικού κύματος εξαιτίας της βραδυκαρδίας και/ή την περιφερικής αγγειοσυστολής. Αυτή η ενδιαφέρουσα παρατήρηση πρέπει να διερευνηθεί πλήρως αν και η κλινική της σημασία αναμένεται να είναι μικρή. Γιατί οι διαφορές στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης στη βραχιόνιο αρτηρία και την κεντρική αορτή μειώνονται με την ηλικία<sup>155,156</sup> και ο επιπολασμός της υπέρτασης όπως και της χορηγούμενης αντιυπερτασικής θεραπείας αυξάνει με την ηλικία.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τα διουρητικά και οι β-αποκλειστές, ειδικά όταν χορηγούνται σε συνδυασμό, παρουσιάζουν διαβητογόνο δράση διευκολύνοντας την έναρξη σακχαρώδους διαβήτη<sup>157,158</sup> σε ασθενείς με προδιάθεση, όπως εκείνους με μεταβολικό σύνδρομο και διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης<sup>55,159,160</sup>. Η σημασία του φαινομένου αυτού μπορεί να έχει υπερτονιστεί από τον τρόπο ανάλυσης των αποτελεσμάτων. Έτσι, πρόσφατη ανάλυση της μελέτης ELSA, που διήρκεσε επί 3,8 χρόνια έδειξε ότι οι περιπτώσεις νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδη διαβήτη στο τέλος της μελέτης σε αρρώστους χωρίς διαβήτη κατά την έναρξη τους στη μελέτη, συνοδεύονταν από αριθμό περιπτώσεων στις οποίες η παρουσία του σακχαρώδους διαβήτη κατά την έναρξη της μελέτης, δεν επιβεβαιωνόταν στο τέλος της. Ωστόσο, το συνολικό ισοζύγιο παραμένει θετικό<sup>160</sup>. Επιπλέον δεν είναι γνωστό αν ο φαρμακοεπαγόμενος σακχαρώδης διαβήτης έχει την ίδια κακή πρόγνωση με τον φυσικά παρατηρούμενο σακχαρώδη διαβήτη δεδομένου ότι αποτελέσματα κλινικών μελετών υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν μειωμένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων τόσο κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών όσο και μεταγενέστερα, παρ' ότι δεδομένα από άλλες μελέτες δηλώνουν το αντίθετο<sup>143,162-164</sup>.

Είναι επίσης γνωστό ότι οι β-αποκλειστές εί-

να λιγότερο αποτελεσματικοί από τους αναστολείς ΜΕΑ, τα διουρητικά, και τους ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης και ασβεστίου τόσο στην υποστροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας<sup>165</sup>, του πάχους του μέσω-έσω χιτώνα των καρωτίδων<sup>163</sup> και της αορτικής σκληρίας (aortic stiffness)<sup>131</sup> όσο τέλος στη βελτίωση του λόγου πάχους τοιχώματος/διάμετρος αυλού των μικρών αγγείων<sup>167-169</sup>. Όλα δε αυτά μπορεί να οδηγήσουν σε μικρότερη προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος μακροχρόνια.

Όταν όμως συζητούνται συνολικά οι β-αποκλειστές θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι αποτελούν ετερογενή ομάδα φαρμακευτικών παραγόντων και ότι εκείνοι που εκδηλώνουν αγγειοδιασταλτική δράση, όπως η σελιπρολόλη, καρβεδιλόλη και νεμπιβολόλη, δεν φαίνεται να παρουσιάζουν κάποιες από τις αρνητικές επιδράσεις που έχουν αναφερθεί για αυτή την ομάδα.

Για παράδειγμα, η σελιπρολόλη<sup>170</sup> μειώνει την αορτική σκληρία και την κεντρική πίεση σφυγμού ενώ η ατενολόλη όχι<sup>131</sup>. Η νεμπιβολόλη σε δόσεις που προκαλούν την ίδια μείωση αρτηριακής πίεσης εμφανίζει σημαντικά λιγότερο βραδυκαρδιακή δράση σε σχέση με την ατενολόλη<sup>171</sup>. Εξαιτίας δε τόσο αυτής της ιδιότητάς της όσο και της περιφερικής αγγειοδιαστολής που επιφέρει παρέχει καλύτερα αποτελέσματα στη ρύθμιση της κεντρικής αορτικής πίεσης<sup>172</sup>.

Στη μελέτη GEMINI<sup>173</sup> η καρβεδιλόλη παρουσίασε λιγότερο αρνητικές δράσεις στα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων σε σχέση με τη μετοπρολόλη και η νεμπιβολόλη, σε αντίθεση με την μετοπρολόλη, φαίνεται να βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη<sup>174</sup> και να παρουσιάζει τις ίδιες μεταβολικές δράσεις με τους αναστολείς ΜΕΑ<sup>175</sup>.

Τόσο η καρβεδιλόλη όσο και η νεμπιβολόλη έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στη μείωση της θνησιμότητας και της ανάγκης για νοσηλεία<sup>176</sup>.

Στη μελέτη COMET, η θεραπεία με καρβεδιλόλη συνοδευόταν από λιγότερες περιπτώσεις νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδους διαβήτη σε σχέση με την μετοπρολόλη<sup>177</sup> και στη μελέτη SENIORS η επίπτωση των νέων περιπτώσεων διαβήτη ήταν ίδια για την ομάδα ελέγχου και την ομάδα νεμπιβολόλης<sup>178</sup>. Όταν συγκρίθηκε με την μετοπρολόλη, η καρβεδιλόλη εμφάνισε σημαντικά λιγότερες περιπτώσεις μικροαλβουμινουρίας και εξέλξης σε πρω-

τεϊνουρία σε υπερτασικούς διαβητικούς<sup>173</sup> ενώ η νεμπιβολόλη έχει φανεί πρόσφατα ότι βελτιώνει τις στεφανιαίες εφεδρείες και την πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας σε υπερτασικούς ασθενείς<sup>179</sup>. Αν οι καρδιοπροστατευτικές αυτές δράσεις της καρβεδιλόλης και νεμπιβολόλης στην καρδιακή ανεπάρκεια επεκτείνονται και στην υπέρταση, μένει να αποδειχθεί με μελλοντικές μελέτες.

### Θειαζιδικά διουρητικά

Ο εξέχων ρόλος των διουρητικών στην αντιπερτασική θεραπεία, όπως έχει διαπιστωθεί στην έκθεση JNC-7<sup>66</sup>, αποτελεί αντικείμενο συνεχιζόμενων διαφωνιών<sup>143,161</sup>. Οι αποδείξεις ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης με τη χορήγηση διουρητικών συνοδεύεται από αντίστοιχες μειώσεις των καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι αδιάσειστες<sup>161</sup>. Πρέπει, όμως, να σημειωθεί ότι στην πλειονότητα των κλινικών μελετών, στις οποίες εγέρθηκαν αμφιβολίες για την κλινική αποτελεσματικότητα των β-αποκλειστών οι παράγοντες αυτή χορηγούνταν σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά. Έτσι, είναι δύσκολο να διαχωρισθεί ο ρόλος των δύο αυτών φαρμακευτικών κατηγοριών. Τα διουρητικά εμφανίζουν επίσης διαβητογόνο δράση. Όταν δε αυτή η δράση έχει μελετηθεί εξατομικευμένα οι παράγοντες αυτοί εμφανίζονται κατώτεροι από τους β-αποκλειστές<sup>157</sup>.

Τα διουρητικά, επίσης, σπανίως έχουν μελετηθεί σε βάθος σε σχέση με την ικανότητα τους να αναστέλλουν τη βλάβη οργάνων-στόχων. Όταν, ωστόσο, μελετήθηκαν, βρέθηκαν, πολλές φορές, κατώτερα από τους αναστολείς της αγγειοτασίνης και τους ανταγωνιστές ασβεστίου<sup>165,180,181</sup>. Επιπλέον, όλες οι μεγάλες μελέτες που διερεύνησαν την ανοχή σε ποικίλους αντιπερτασικούς παράγοντες, έχουν καταδείξει ότι τα διουρητικά μαζί με τους β-αποκλειστές ήταν τα λιγότερο καλά ανεκτά φάρμακα<sup>153</sup> και συνοδεύονταν από τη χαμηλότερη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία<sup>182,183</sup>.

Πρόσφατη μεταανάλυση, εξάλλου, ανέδειξε ευεργετική δράση, με χαμηλές, αλλά όχι υψηλές δόσεις διουρητικών<sup>184</sup>. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης ACCOMPLISH έχουν επίσης εγείρει ερωτήματα σχετικά με την προστατευτική δράση των θειαζιδικών διουρητικών όταν χορηγούνται σε συνδυασμένη θεραπεία (το θέμα αυτό συζητείται περαιτέρω στο κεφάλαιο της συνδυασμένης αντιπερτασικής θεραπείας)<sup>185</sup>.



### **Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης**

Τα αποτελέσματα κάποιων μετααναλύσεων<sup>148,186,187</sup> έθεσαν επανειλημμένα το θέμα πιθανής κατωτερότητας των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Έχει, μάλιστα, δοθεί παθοφυσιολογική εξήγηση γι' αυτό<sup>188</sup>. Αντίστροφα, έχει προταθεί ότι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης είναι κατώτεροι των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου στην πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>189,190</sup>.

Οι θεωρήσεις, όμως, αυτές αμφισβητούνται σοβαρά από τα αποτελέσματα της μελέτης ONTARGET, στην οποία συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης (telmisartan) σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου (ramipril)<sup>191</sup>. Η μελέτη ανέδειξε στατιστικά σημαντική κατωτερότητα της telmisartan σε σχέση με την ramipril όσον αφορά στη μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ενώ η αποτελεσματικότητα επί των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ήταν παρόμοια για τους δύο παράγοντες. Πρόσφατες μετααναλύσεις δεδομένων από παλαιότερες και περισσότερο πρόσφατες μελέτες επιβεβαίωσαν το συμπέρασμα ότι οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης είναι θεραπευτικά ισοδύναμοι στην πρόληψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>192,193</sup>.

Το απόλυτο όφελος από μικρές μειώσεις των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης είναι δύσκολο να υπολογιστεί στην ONTARGET δεδομένου ότι η μελέτη διεξήχθη σκόπιμα σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, στους οποίους, για ηθικούς λόγους, δεν επιτρεπόταν η συμμετοχή ομάδας placebo. Έτσι, το όφελος από μικρές μειώσεις στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης πρέπει να υπολογιστεί μετά από συγκρίσεις δεδομένων από την ομάδα placebo στην παλαιότερη μελέτη HOPE<sup>93</sup> ή στη σύγχρονη με την ONTARGET μελέτη TRANSCEND, που συμπεριέλαβε ασθενείς με δυσανεξία στους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου<sup>108</sup>. Η ομάδα των ασθενών που έπαιρνε placebo στη μελέτη TRANSCEND παρουσίασε λιγότερα καρδιαγγειακά επεισόδια σε σχέση με την αντίστοιχη ομάδα στη μελέτη HOPE είτε λόγω αυξημένης ταυτόχρονης χορήγησης άλλων θεραπειών είτε λόγω αυ-

ξημένης συμμετοχής γυναικών ασθενών.

Οι μελέτες ONTAGRET και TRANSCEND έχουν επίσης παράσχει επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με το ρόλο των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου και των ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Παρ' ότι ο ανταγωνιστής των υποδοχέων αγγειοτασίνης telmisartan έχει επανειλημμένα αποδειχθεί ότι εμφανίζει PPAR-γ δραστικότητα<sup>194</sup>, ή επίπτωση του νεοδιαγνωσθέντος σακχαρώδους διαβήτη δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ telmisartan και ramipril στην ONTARGET μελέτη<sup>191</sup>, ενώ υπήρξε μόνο μικρή διαφορά στατιστικώς μη σημαντική γι' αυτό στις μελέτες TRANSCEND<sup>108</sup> και PROFESS<sup>91</sup> σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των ασθενών έπαιρνε και άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες στις μελέτες αυτές – η δράση των οποίων θα μπορούσε να καλύψει πιθανή αντιδιαβητογόνο δράση της telmisartan. Παρά τις αρχικές θεωρήσεις, άλλωστε, η υπόθεση ότι η PPAR-γ δραστικότητα προσδίδει στην telmisartan μεγαλύτερη αντιδιαβητογόνο δράση πρέπει να διερευνηθεί περισσότερο στο μέλλον.

### **Ανταγωνιστές ασβεστίου**

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου έχουν «απαλλαγεί» από τις πρόσφατες υποψίες σχετικά με την πρόκληση καρδιαγγειακών επεισοδίων από τους ίδιους ερευνητές που τους κατηγορήσαν αρχικά<sup>195</sup>. Αποτελέσματα προσφάτων μετααναλύσεων<sup>148,186,187,196</sup> υποστηρίζουν ότι κάποιοι τουλάχιστον από αυτούς τους παράγοντες εμφανίζουν θεραπευτικό πλεονέκτημα στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων παρ' ότι δεν είναι σαφές εάν αυτό οφείλεται σε ειδική προστατευτική δράση ή σε καλύτερο έλεγχο των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης.

Παράλληλα, παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστο αν οι ανταγωνιστές ασβεστίου είναι λιγότερο αποτελεσματικοί στην προστασία από ανάπτυξη νέων περιπτώσεων (new-onset) καρδιακής ανεπάρκειας, όπως έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες και μεγάλες μετααναλύσεις<sup>148,186</sup>. Πρόσφατη μεταανάλυση από τον Law et al<sup>148</sup> έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών ασβεστίου στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν ελάχιστα χαμηλότερη από εκείνη των λοιπών αντιυπερτασικών παραγόντων (19 vs 24%).

Η κύρια ερώτηση που πρέπει να απαντηθεί εί-



ναι αν και κατά πόσο η εμφανιζόμενη κατωτέρωτητα των ανταγωνιστών ασβεστίου αποτελεί πραγματικό περιοριστικό παράγοντα στην καρδιοπροστατευτική τους δράση ή συνέπεια του σχεδιασμού των μελετών που απέκλεισαν τη χρήση διουρητικών και ΜΕΑ (παραγόντων που είναι βασικοί στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας) στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν μόνο ανταγωνιστές ασβεστίου. Πρέπει να αναφερθεί επίσης ότι στις μελέτες στις οποίες οι ανταγωνιστές ασβεστίου χορηγούνταν σε συνδυασμό με διουρητικό (FEVER)<sup>75</sup> ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ASCOT)<sup>197</sup> δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας στην ομάδα που έλαβε ανταγωνιστές ασβεστίου σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας βρέθηκε επίσης να είναι σημαντικά μειωμένη (-39%) σε υπερτασικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στη μελέτη ACTION<sup>96,198-200</sup>.

### Νέα αντιυπερτασικά φάρμακα

Η aliskiren αποτελεί νέο αντιυπερτασικό παράγοντα, ο οποίος δρα μέσω άμεσης (απευθείας) αναστολής της ρενίνης στο σημείο ενεργοποίησης της και είναι σήμερα διαθέσιμος στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ. Κατά την τελευταία διετία, οι διαθέσιμες γνώσεις για τον παράγοντα αυτόν έχουν αυξηθεί σημαντικά. Τα νέα δεδομένα για την aliskiren συνοψίζονται στα ακόλουθα:

Πρώτον, παρ' ότι τα πλεονεκτήματα από την άμεση αναστολή της ενεργοποίησης της ρενίνης δεν είναι ακόμα γνωστά<sup>201,202</sup> η aliskiren είναι αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, χορηγούμενη ως μονοθεραπεία μία φορά ημερησίως.

Δεύτερον, το φάρμακο είναι επίσης αποτελεσματικό σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά, ανταγωνιστές ασβεστίου, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης<sup>203-205</sup>.

Τρίτον, νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν τον προστατευτικό ρόλο της aliskiren έναντι της ανάπτυξης υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης. Σε πρόσφατη μελέτη με διαβητικούς υπερτασικούς με πρωτεϊνουρία, ο συν-

δυασμός αυτών των φαρμάκων συνδυάστηκε με μεγαλύτερη μείωση στην αποβολή πρωτεΐνης στα ούρα σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης<sup>206</sup>. Σε άλλη, ωστόσο, μελέτη με ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, ο συνδυασμός απέτυχε να προκαλέσει περαιτέρω υποστροφή της μάζας της αριστερής κοιλίας σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης<sup>207</sup>. Σε τρίτη μελέτη με ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο συνδυασμός των δύο παραγόντων ήταν σημαντικά ανώτερος από τη μονοθεραπεία με ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης στη μείωση των επιπέδων του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP)<sup>208</sup> που αποτελεί γνωστό προγνωστικό παράγοντα για την καρδιακή ανεπάρκεια<sup>209</sup>. Σήμερα δεν έχει επίσης αποδειχθεί αν περαιτέρω αυξήσεις στη δοσολογία των κλασικών αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης μπορούν να επιφέρουν αυξημένες δράσεις στις βλάβες των οργάνων-στόχων. Τα αποτελέσματα μελετών της aliskiren σε μονοθεραπεία ή συνδυασμένη θεραπεία που βρίσκονται σήμερα σε εξέλιξη αναμένονται με ενδιαφέρον. Με τα μέχρι σήμερα δεδομένα η εφαρμογή της aliskiren προτείνεται σε υπερτασικούς ασθενείς ως μονοθεραπεία ή συνδυασμένη θεραπεία με άλλους παράγοντες. Η σύσταση αυτή ενισχύεται περαιτέρω από τη χαμηλή συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η διάρροια που παρατηρείται όμως σε δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες<sup>203</sup>.

Νέοι αντιυπερτασικοί παράγοντες που βρίσκονται σήμερα υπό διερεύνηση είναι οι ενισχυτές (donors) νιτρικού οξέος, οι ανταγωνιστές βαζοπρεσίνης, οι αναστολείς της neutral endopeptidase, οι ανταγωνιστές των AT2 υποδοχέων της αγγειοτασίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης. Παρ' ότι ο μηχανισμός της δράσης των παραγόντων είναι πολλά υποσχόμενος για την αποτελεσματική μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και πιθανώς και την προστασία από τις βλάβες των οργάνων-στόχων τα φάρμακα αυτά βρίσκονται ακόμα στο πειραματικό στάδιο και πολύ μακριά από τη φάση κλινικής χρήσης τους. Συνεπώς, τα υπέρ και τα κατά από τη χορήγησή τους δεν μπορεί να εξακριβωθούν σε σχέση με τους κλασικούς αντιυπερτασικούς παράγοντες.

Εξαίρεση αποτελούν οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης δεδομένου ότι η darusentan, ένας ειδικός ανταγωνιστής των ETa υποδοχέ-

ων της ενδοθληλίνης, έχει πρόσφατα χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς στους οποίους η πίεση δεν μπορούσε να ελεγχθεί με συνδυασμό τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου και διουρητικού. Στην ομάδα αυτών των ασθενών η προσθήκη *darusentan* επιπρόσθετα της προϋπάρχουσας θεραπείας μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο και τη μέση 24ωρη αρτηριακή πίεση σε χρονικό διάστημα 14 εβδομάδων και διπλασίασε το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε ικανοποιητική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με μετρίου βαθμού αύξηση στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (κυρίως περιφερικό οίδημα και κατακράτηση νατρίου) σε σχέση με την ομάδα placebo<sup>210</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ιδιαίτερα σημαντικά, δεδομένου ότι το ποσοστό των ασθενών στους οποίους δεν επιτυγχάνεται ικανοποιητική ρύθμιση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης είναι σημαντικό και ανέρχεται σε 15-20%<sup>211</sup>.

### ***Η διαβάθμιση των αντιυπερτασικών παραγόντων κατά σειρά επιλογής συνιστά χρήσιμη τακτική ή παράγοντα σύγχυσης στην κλινική πράξη;***

Οι ευρωπαϊκές οδηγίες του 2007 απέφυγαν να ταξινομήσουν τους αντιυπερτασικούς παράγοντες σε σειρά επιλογής.

Η διαβάθμιση των αντιυπερτασικών παραγόντων προτάθηκε με την πρώτη αναφορά της Joint National Committee<sup>212</sup> και την αναφορά του WHO του 1978. Δικαιολογούνταν δε από το μικρό αριθμό των διαθέσιμων παραγόντων την περίοδο εκείνη, οι οποίοι διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους όσον αφορά στην ανεκτικότητα τους. Πολλοί, άλλωστε, από εκείνους τους παράγοντες, μπορούσαν να χορηγηθούν μόνο σε συνδυασμό με άλλους. Με την ανάπτυξη ποικίλων νέων κατηγοριών αντιυπερτασικών παραγόντων που ήταν καλά ανεκτοί από τους ασθενείς, η διαβάθμιση των αντιυπερτασικών συνεχίστηκε και ήταν για κάποιους λόγους (όπως η αναμονή για την παροχή αποδείξεων σχετικά με την αποτελεσματικότητα των νέων παραγόντων) καλά δικαιολογημένη ενώ για κάποιους άλλους λόγους (όπως το συνεχές ενδιαφέρον των φαρμακευτικών εταιριών για την ταξινόμηση των φαρμάκων τους ως φάρμακα πρώτης επιλογής ή την ικανοποίηση των ερευνητών με την αποτελεσματικότητα των μελετών τους σχετικά με την ταξινόμηση των υπό μελέτη φαρμάκων ως φάρμακα πρώτης επιλογής λι-

γότερο καλά δικαιολογημένη<sup>152</sup>.

Παρ' όλα αυτά, η διαπίστωση ότι ο κύριος μηχανισμός των ευεργετικών επιδράσεων των αντιυπερτασικών παραγόντων είναι η μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης<sup>1</sup> υπαγορεύει ότι η διαβάθμισή τους για γενική χρήση σε υπερτασικούς ασθενείς είναι μη απαραίτητη και πιθανώς δημιουργεί σύγχυση<sup>152</sup>. Παρόμοιες προσπάθειες διαβάθμισης κατά το παρελθόν κατέληξαν σε δημοσιεύσεις προειδοποιήσεις του κοινού από τους επιστήμονες στα μέσα μαζικής επικοινωνίας σχετικά με την επικινδυνότητα των β-αναστολέων, των ανταγωνιστών ασβεστίου ή των ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης, οι οποίες κλόνισαν την εμπιστοσύνη του κοινού στην ασφάλεια της αντιυπερτασικής θεραπείας. Συνεπώς, τέτοιες συμπεριφορές πρέπει να αποδοκιμάζονται. Ακόμα, άλλωστε, και θέματα κόστους των χορηγούμενων φαρμάκων, που συχνά αποτελούσαν εύλογους λόγους για τη διαβάθμιση των αντιυπερτασικών παραγόντων, έχουν σήμερα αποδυναμωθεί με την ανάπτυξη φτηνών ισοδυνάμων σκευασμάτων σε όλες τις κατηγορίες των αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Η επιτροπή που συνέταξε τις ευρωπαϊκές οδηγίες του 2007 κατέληξε, αντί να διαβαθμίσει τους ποικίλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, να προετοιμάσει πίνακα φαρμάκων που πρέπει να προτιμώνται υπό ειδικές συνθήκες. Η ενέργεια αυτή υποκινήθηκε από την άποψη ότι οι διαφορετικές ομάδες των αντιυπερτασικών φαρμάκων, και πολλές φορές και επιμέρους παράγοντες μέσα στην ίδια ομάδα, διαθέτουν διαφορετικές ιδιότητες που τους καθιστούν περισσότερο ή λιγότερο κατάλληλους για θεραπεία σε ειδικές συνθήκες. Ταυτίζεται δε απόλυτα με τη νοοτροπία των ευρωπαϊκών οδηγιών του 2007, των οποίων ο ρόλος είναι συμβουλευτικός και επ ουδενί δεσμευτικός ή υπαγορευτικός για την αντιμετώπιση των υπερτασικών ασθενών. Ισχύει, άλλωστε, η γενική αρχή ότι οι υπερτασικοί ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται εξατομικευμένα, γιατί διαφέρουν σημαντικά ως προς τα προσωπικά, ιατρικά και πολιτισμικά χαρακτηριστικά τους.

### ***Προτιμώμενα φάρμακα υπό ειδικές συνθήκες***

Ο πίνακας 11 των ευρωπαϊκών οδηγιών του 2007 αποτελεί τον πυρήνα της διαβάθμισης των αντιυπερτασικών φαρμάκων υπό ειδικές συνθήκες. Δεν προσυπογράφεται η γενική χρήση κανενός παράγοντα, αλλά κάποιοι παράγοντες μπορεί να συ-

νταγογραφηθούν επιλεκτικά σε συγκεκριμένες περιπτώσεις<sup>152</sup>. Με βάση τα σημερινά δεδομένα μόνο ασήμαντες αλλαγές μπορεί να προταθούν στις οδηγίες του 2007 κι αυτές συζητούνται στη συνέχεια.

### **Μονοθεραπεία και συνδυασμένη θεραπεία Η ρύθμιση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης με τις δύο προσεγγίσεις**

Οι ευρωπαϊκές οδηγίες του 2007 υπογραμμίζουν ότι, ανεξάρτητα από την κατηγορία των χορηγουμένων φαρμάκων, επαρκής ρύθμιση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης με μονοθεραπεία μπορεί να επιτευχθεί σε μικρό μόνο ποσοστό των υπερτασικών ασθενών, η πλειονότητα των οποίων απαιτεί συνδυασμό δύο τουλάχιστον παραγόντων<sup>1</sup> (Τμηματική περίληψη 6). Πρόσφατη μεταανάλυση 42 μελετών έδειξε ότι ο συνδυασμός δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων από οποιαδήποτε κατηγορία αυξάνει τη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από το διπλασιασμό της δόσης ενός μόνο παράγοντα<sup>153</sup>. Το εύρημα αυτό εξηγεί εν μέρει το γεγονός ότι σε ορισμένους ασθενείς, οποιoσδήποτε παράγοντας κι αν χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία εμφανίζεται αναποτελεσματικός ή ελάχιστα αποτελεσματικός για την επαρκή ρύθμιση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, οπότε απαιτείται η προσθήκη και άλλου παράγοντα. Αυτό βέβαια, μπορεί να υπαινίσσεται ότι στις περιπτώσεις χορήγησης συνδυασμένης θεραπείας ένας από τους χορηγούμενους παράγοντες είναι μειωμένης θεραπευτικής αξίας, αλλά από την άλλη πλευρά, η αναζήτηση του περισσότερο αποτελεσματικού παράγοντα σε μονοθεραπεία είναι επίπονη και μπορεί τελικά να απογοητεύει τους ασθενείς, ως προς τη συμμόρφωσή τους στη χορηγούμενη θεραπεία (η εξέλιξη της φαρμακογενετικής στο μέλλον αναμένεται να παράσχει σημαντική βοήθεια στο σημείο αυτό). Επιπλέον, φαρμακολογικές και φυσιολογικές συνέργειες δικαιολογούν αυξημένη αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης θεραπείας και πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψη στην επιλογή του συνδυασμού των αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Από την άποψη της δημόσιας υγείας είναι επιθυμητή η αύξηση στη συχνότητα χορήγησης συνδυασμένης θεραπείας που κυμαίνεται σε σχετικά χαμηλά επίπεδα σήμερα<sup>214</sup>. Η τακτική αυτή μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην αύξηση των ποσοστών επαρκούς ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στο μέλλον (σε παγκόσμια κλίμακα) σε σχέση με τα θεωρούμενα χαμηλά επίπεδα σήμερα<sup>215</sup>.

### **Συνδυασμός δύο φαρμάκων ως αρχική αντιυπερτασική θεραπεία**

Οι ευρωπαϊκές οδηγίες του 2007 συνιστούν συνδυασμό δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων ως αρχική θεραπεία σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης ή υψηλού/πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (με βάση την παρουσία βλάβης των οργάνων-στόχων, σακχαρώδους διαβήτη, νεφρικής νόσου, ή ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου).

Η σύσταση αυτή δεν βασίστηκε σε αποδείξεις από δεδομένα θνησιμότητας/ νοσηρότητας σε προοπτικές μελέτες, γιατί τέτοιες μελέτες δεν υπάρχουν. Η σύσταση, λοιπόν, αυτή, βασίστηκε στις ακόλουθες θεωρήσεις:

1. η συνδυασμένη θεραπεία μπορεί να επιφέρει μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε μικρότερο χρονικό διάστημα,
2. στους ασθενείς υψηλού κινδύνου απαιτείται ταχύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης δεδομένου ότι θανατηφόρα συμβάντα μπορεί να παρατηρηθούν ακόμα και σε μικρό χρονικό διάστημα,
3. από ποικίλες μελέτες έχει καταδειχθεί ότι ο προστατευτικός ρόλος της μείωσης της αρτηριακής πίεσης εκδηλώνεται ταχύτατα μετά την έναρξη της κατάλληλης αντιυπερτασικής αγωγής,
4. η αρχική συνδυασμένη θεραπεία μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία δεδομένου ότι οι διακοπές της αγωγής (φαινόμενο ιδιαίτερα συχνό),<sup>182,183,216</sup> οφείλονται επίσης και στην απογοήτευση των ασθενών από τη μη επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων της αρτηριακής πίεσης<sup>217</sup>.

Από post hoc ανάλυση της μελέτης VALUE<sup>109</sup> προέκυψε ότι η επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων ήταν μειωμένη, ανεξάρτητα από την εφαρμοζόμενη θεραπεία, στους ασθενείς στους οποίους η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (σε τιμές χαμηλότερες από 140/90 mmHg) επιτεύχθηκε σε χρονικό διάστημα μηνός. Αν και ενισχυτικά για τη συνδυασμένη θεραπεία αντιυπερτασικών φαρμάκων, τα αποτελέσματα της VALUE δεν παρέχουν αδιάσειστες αποδείξεις για το πλεονέκτημα της χορήγησης συνδυασμένης θεραπείας και είναι πιθανόν οι ασθενείς που ανταποκρίνονται ταχέως να ανήκουν σε ομάδες χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου – κι αυτό μπορεί επίσης να ευθύνεται για την ταχύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρήθηκε.

Με σκοπό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού με δύο αντιυπερ-



τασικούς παράγοντες, θα μπορούσε να διεξαχθεί μελέτη με υπερτασικούς ασθενείς, που θα συνέκρινε την ταχεία ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με συνδυασμό δύο παραγόντων με την περισσότερη αργή ρύθμιση με αρχική μονοθεραπεία που ακολουθείται από συνδυασμένη θεραπεία δύο παραγόντων στους ασθενείς στους οποίους απαιτείται. Η ανάγκη για μία τέτοια μελέτη παραμένει αμφίβολη και η επιλογή μεταξύ μονοθεραπείας και συνδυασμένης θεραπείας με δύο παράγοντες ως αρχική θεραπεία πρέπει να γίνεται με βάση την γνώση που παρέχουν τα τρέχοντα δεδομένα.

### **Προτιμώμενοι συνδυασμοί φαρμάκων**

Αποτελέσματα μεγάλων μελετών που δημοσιεύτηκαν κατά την τελευταία διετία, έχουν αυξήσει σε σημαντικό βαθμό τις γνώσεις σχετικά με τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των διαφόρων συνδυασμών δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων. Οι νέες αυτές αποδείξεις και οι επιπτώσεις τους στην αναθεώρηση των υπαρχουσών οδηγιών αναφέρονται στη συνέχεια.

### **Συνδυασμοί διουρητικού-αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης**

Ο συνδυασμός του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου perindopril με το διουρητικό indapamide έχει αποδειχθεί ανώτερος από τη μονοθεραπεία με perindopril στη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης PROGRESS. Ο ίδιος συνδυασμός εμφανίζει επίσης πολύ μεγαλύτερη προστατευτική δράση στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων<sup>89</sup>. Στη μελέτη ADVANCE, ο συνδυασμός perindopril- indapamide, χορηγούμενος σε διαβητικούς επιπρόσθετα της εφαρμοζόμενης θεραπείας για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 4 χρόνια, συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με την ομάδα placebo (διαφορές 5.6 και 2.2 mm Hg για τα επίπεδα της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης αντίστοιχα). Το αποτέλεσμα αυτό συνοδεύτηκε επίσης και από μείωση των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη (-9%) (σύνθετο τελικό σημείο μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών), ενώ επιπλέον, ο συνδυασμός βρέθηκε καλά ανεκτός, με μικρή μόνο αύξηση στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με την ομάδα placebo. Η ομάδα ασθενών που έλαβε το συνδυασμό εμφάνισε επίσης υψηλά ποσοστά συμμόρφωσης στη θεραπεία

(>80%) καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Παρόλα αυτά, στη μεγάλη πλειονότητα των ηλικιωμένων ασθενών της μελέτης HYVET, ο συνδυασμός perindopril- indapamide αποδείχθηκε ιδιαίτερα αποτελεσματικός στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και των καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>84</sup>.

### **Συνδυασμός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης-ανταγωνιστή ασβεστίου**

Ο συνδυασμός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και ανταγωνιστή ασβεστίου της οικογένειας των διυδροπυριδινών, ήταν ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος τόσο στις μελέτες Syst-Eur και Syst-China<sup>81,82</sup> όσο και στη μελέτη HOT<sup>99</sup>, με στόχο την επίτευξη χαμηλότερων επιπέδων αρτηριακής πίεσης.

Στη μελέτη INVEST, όπου συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού του μη διυδροπυριδινικού ανταγωνιστή ασβεστίου verapamil και του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου.

## **ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ 5. ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

1. Τα αποτελέσματα μεγάλων μετααναλύσεων επιβεβαιώνουν ότι όλες οι κύριες ομάδες αντιυπερτασικών φαρμάκων (τα διουρητικά, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης και οι β-αποκλειστές) δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ως προς τη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς.

2. Δεν υπάρχουν σήμερα αδιάσειστες αποδείξεις σχετικά με πιθανές διαφορές μεταξύ των κύριων ομάδων αντιυπερτασικών φαρμάκων ως προς την ικανότητα τους να προστατεύουν από τον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή ειδικά αγγειακά συμβλήματα, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Το συμπέρασμα που προέκυψε από τις ESH/ESC οδηγίες του 2007 και με βάση το οποίο τα διουρητικά, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης και οι β-αποκλειστές είναι όλοι κατάλληλοι παράγοντες για την έναρξη και συνέχιση της αντιυπερτασικής αγωγής, μπορεί επομένως να επιβεβαιωθεί.

3. Δεδομένου ότι παρατηρούνται ευρείες διαφορές μεταξύ των ασθενών όσον αφορά στην ανταπόκριση τους στην χορηγούμενη αντιυπερτασική थे-



ραπεία, η διατήρηση του αριθμού των θεραπευτικών επιλογών σε υψηλά επίπεδα αυξάνει την πιθανότητα ελέγχου των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε υψηλότερο ποσοστό υπερτασικών ασθενών. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, δεδομένου ότι η προστασία του καρδιαγγειακού από την αντιυπερτασική θεραπεία εξαρτάται θεμελιωδώς μόνο από τη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης ανεξάρτητα με τον τρόπο που αυτή επιτυγχάνεται.

4. Κάθε ομάδα αντιυπερτασικών φαρμάκων έχει αντενδείξεις όπως και ευεργετικά αποτελέσματα σε ειδικές κλινικές συνθήκες και η επιλογή των φαρμάκων πρέπει να γίνεται με βάση αυτό το κριτήριο. Η παραδοσιακή τακτική της διαβάθμισης των αντιυπερτασικών φαρμάκων σε φάρμακα πρώτης, δεύτερης και τρίτης επιλογής και η επακόλουθη επιλογή φαρμάκου έχοντας υπόψη το μέσο ασθενή ως σημείο αναφοράς κρίνεται σήμερα πρακτικά και επιστημονικά αδικαιολόγητη και πρέπει να αποφεύγεται.

5. Οι αναστολείς της ρενίνης αποτελούν τη μόνη καινούργια ομάδα αντιυπερτασικών φαρμάκων που έχει πρόσφατα εισαχθεί στην κλινική πράξη. Πολλές νέες ομάδες αντιυπερτασικών παραγόντων βρίσκονται σήμερα σε πρώιμα ερευνητικά στάδια. Οι ειδικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης αποτελούν υποσχόμενα φάρμακα για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς με ανθεκτική στη θεραπεία υπέρταση και λήψη πολλών φαρμάκων.

## ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ 6. ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. Με βάση συνεχώς αυξανόμενο όγκο δεδομένων, ο αποτελεσματικός έλεγχος των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, με συνδυασμό δύο τουλάχιστον αντιυπερτασικών φαρμάκων.

2. Η προσθήκη ενός επιπλέον φαρμάκου στο αρχικώς χορηγούμενο φάρμακο συνιστάται ως η ενδεδειγμένη στρατηγική θεραπείας, με εξαίρεση βέβαια τις περιπτώσεις, κατά τις οποίες το αρχικό φάρμακο πρέπει να αντικατασταθεί λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή μη αποτελεσματικότητας.

3. Ο συνδυασμός δύο αντιυπερτασικών παραγόντων παρέχει πλεονεκτήματα εφόσον χορηγηθεί ως αρχική θεραπεία, ειδικά στις περιπτώσεις ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, στους οποίους απαιτείται ταχύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

4. Όπου είναι δυνατόν, η χορήγηση συνδυασμού παραγόντων σε μεμονωμένο σκεύασμα πρέπει να προτιμάται γιατί η απλούστευση της θεραπείας αυξάνει τη συμμόρφωση των ασθενών σε αυτή.

5. Όπως έχει αναφερθεί στις ESH/ESC οδηγίες του 2007, πολλοί συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι κατάλληλοι για θεραπευτική χορήγηση. Ωστόσο, αποδείξεις για τη μείωση των συμβαμάτων έχουν προκύψει με την εφαρμογή του συνδυασμού διουρητικού με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου ή ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης ή ανταγωνιστή ασβεστίου και του συνδυασμού αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου με ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου. Ο συνδυασμός ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης με ανταγωνιστή ασβεστίου είναι επίσης αποτελεσματικός. Οι παραπάνω συνδυασμοί μπορεί να χρησιμοποιηθούν κατά προτίμηση.

6. Παρά την ύπαρξη αποδείξεων σχετικά με τη μείωση των συμβαμάτων από τη χορήγηση του συνδυασμού διουρητικού - β-αποκλειστή, ο συνδυασμός αυτός είναι διαβητογόνος και η χορήγησή του πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν υπάρχει ειδική ένδειξη. Η χορήγηση του συνδυασμού αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου/ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης συνοδεύεται από αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, με αμφίβολη αύξηση του θεραπευτικού οφέλους. Τα παρατηρούμενα από κάποιες μελέτες αυξημένα οφέλη από την εφαρμογή του συνδυασμού αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου/ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης σε ασθενείς με νεφρική νόσο και πρωτεϊνουρία (λόγω ανώτερης αντιπρωτεϊνουρικής δραστηριότητας) μένει να αποδειχθούν στο μέλλον.

7. Σε ποσοστό 15-20% των υπερτασικών ασθενών, η ρύθμιση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης δεν επιτυγχάνεται με συνδυασμό δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων. Όπου απαιτείται εφαρμογή συνδυασμού τριών φαρμάκων, ο συνδυασμός διουρητικού με ανταγωνιστή τασβεστίου και αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης αποτελεί τον προτιμώμενο συνδυασμό φαρμάκων (σε επαρκείς φυσικά δόσεις).

## Θεραπευτική προσέγγιση σε ειδικές συνθήκες Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι ευρωπαϊκές οδηγίες του 2003<sup>136</sup> και 2007<sup>1</sup> ανέφεραν ότι, παρά τον μεγάλο όγκο δεδομένων σχετικά με τα ευεργετικά αποτελέσματα από τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ηλικιωμένους, οι

αποδείξεις δεν ήταν αδιάσειστες για ασθενείς ηλικίας >80 ετών, για τους οποίους υπάρχουν αποτελέσματα μόνο από μία μεταανάλυση, με περιορισμένο αριθμό ασθενών<sup>236</sup> και την πιλοτική μελέτη HYVET<sup>237</sup>, τα οποία υποδηλώνουν ευεργετικά αποτελέσματα στη νοσηρότητα αλλά όχι και στη θνησιμότητα των ασθενών.

Το έλλειμμα δεδομένων έχει σήμερα καλυφθεί από τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης HYVET<sup>84</sup>. Στη μελέτη αυτή 3845 ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 80 ετών με αρχικά επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης 160 mm Hg ή υψηλότερα (μέση συστολική αρτηριακή πίεση 173 mm Hg) τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν placebo ή θεραπεία με indapamide (1.5 mg ημερησίως) με επιπρόσθετη χορήγηση του αναστολέα του μετααρτηρικού ενζύμου perindopril (σε δόσεις 2 και 4 mg ημερησίως), όταν ήταν απαραίτητο, ώστε να επιτευχθούν επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης χαμηλότερα από 150 mmHg. Ο συνδυασμός indapamide/perindopril (που χορηγήθηκε σε 75% του συνόλου των ασθενών) μείωσε τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σε μέσες τιμές 144/78 mmHg σε σχέση με μέσες τιμές 161/84 mmHg στην ομάδα placebo. Το αποτέλεσμα δε αυτό, συνοδεύτηκε από τόσο σαφή ευεργετικά αποτελέσματα ώστε η συμβουλευτική επιτροπή της μελέτης υποχρεώθηκε να προτείνει την πρόωγη διακοπή της. Έτσι, η μελέτη τερματίστηκε μετά από μέσο χρόνο παρακολούθησης των αρρώστων τα 2 χρόνια. Τα αποτελέσματα έδειξαν 30% μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (οριακό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας) και στατιστικά σημαντικές μειώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας (64%), των κύριων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της συνολικής θνησιμότητας (21%). Γίνεται, συνεπώς, σαφές ότι η αντιυπερτασική αγωγή ακόμα και στην ομάδα των υπέρτερων ασθενών όχι μόνο μειώνει την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων αλλά και αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης.

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης HYVET<sup>84</sup>, οι παρούσες οδηγίες συνιστούν με περισσότερο θετικό τρόπο τη χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας σε υπερτασικούς ασθενείς με ηλικία >80 έτη. Η γενίκευση όμως των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης στο γενικό πληθυσμό των υπερηλικών ασθενών απαιτεί προσοχή δεδομένης της μεγάλης ηλικίας και των συνοσηρών καταστάσεων στην ομάδα αυτή των ασθενών. Τα συμπεράσματα από τη μελέτη HYVET μπορεί με ασφάλεια να γενικευτούν μόνο στον πληθυσμό των υπερηλικών

ασθενών που παρουσιάζει τα ίδια χαρακτηριστικά με τον πληθυσμό των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη. Απαιτείται, συνεπώς, διεξοδικότερη αναφορά στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών της HYVET. Η μελέτη αυτή, λοιπόν, σκόπιμα συμπεριέλαβε ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο και με καλή φυσική και νοητική κατάσταση αποκλείοντας τους "εύθραστους" ηλικιωμένους (ομάδα ιδιαίτερα μεγάλη μεταξύ των υπερηλικών). Αν και η δυσλειτουργία των ανακλαστικών των ταυσευποδοχέων παρατηρείται συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς<sup>238</sup> οι συμμετέχοντες στην HYVET παρουσίαζαν παρόμοια επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε καθιστή και όρθια θέση, ακόμα και μετά από την έναρξη θεραπείας, γεγονός που επιβεβαιώνει την παρατήρηση ότι στη μελέτη συμμετείχαν υγιείς ηλικιωμένοι. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν χαμηλότερη στην ομάδα που ελάμβανε θεραπεία σε σχέση με την ομάδα placebo. Το δεδομένο αυτό αποδίδεται στην άριστη ασφάλεια των χορηγούμενων φαρμάκων και στην παρατήρηση ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πιθανότερο να οφείλονται στην συνυπάρχουσα υπέρταση και όχι στα χορηγούμενα φάρμακα. Ο πρόωρος, πάντως, τερματισμός της μελέτης, με τον βραχύ τελικό χρόνο παρακολούθησης (1.8 έτη), άφησε αναπάντητο το ερώτημα αν τα οφέλη από την αντιυπερτασική θεραπεία συνεχίζονται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Συμπερασματικά, σήμερα μπορεί να προταθεί ή έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής σε ηλικιωμένους ασθενείς με αρχικά επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης υψηλότερα από 160 mmHg, με στόχο να επιτευχθούν τιμές συστολικής αρτηριακής πίεσης χαμηλότερες από 150 mmHg. Λόγω όμως των μεγάλων διαφορών στο επίπεδο υγείας των ηλικιωμένων ασθενών, η απόφαση για έναρξη θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται και, σε κάθε περίπτωση, πρέπει να υπάρχει στενή ιατρική παρακολούθηση των ασθενών μετά από την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής.

Επιπρόσθετες χρήσιμες πληροφορίες έχουν επίσης προστεθεί στην ήδη υπάρχουσα γνώση σχετικά με την αντιμετώπιση της υπέρτασης σε ηλικιωμένους ασθενείς στο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τη δημοσίευση των οδηγιών για την υπέρταση το 2007. Πρόσφατα έχει δημοσιευθεί μεγάλη μεταανάλυση δεδομένων από μελέτες παρέμβασης, η οποία έδειξε ότι η μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης επιφέρει το ίδιο θεραπευτικό όφελος, ανεξάρτητα από την ηλικία των ασθενών.

νών και ότι δεν παρατηρείται υπεροχή κάποιας κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων σε σχέση με την ηλικία των ασθενών<sup>239</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν τις συστάσεις για έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής σε ηλικιωμένους ασθενείς με θειαζιδικά διουρητικά, ανταγωνιστές ασβεστίου, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης και β-αναστολείς, όπως έχει διατυπωθεί στις οδηγίες του 2007. Η μελέτη HYVET παρείχε επίσης επιπλέον αποδείξεις για το ρόλο των διουρητικών και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Για την αντιμετώπιση της μεμονωμένης συστολικής αρτηριακής υπέρτασης σε ηλικιωμένους ασθενείς έχουν μέχρι σήμερα διεξαχθεί τρεις μελέτες<sup>78,81,82</sup>, οι οποίες χρησιμοποίησαν διουρητικό<sup>78</sup> και ανταγωνιστή ασβεστίου<sup>81,82</sup> ως φάρμακα πρώτης επιλογής.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα μελέτη για την αντιμετώπιση της υπέρτασης σε ηλικιωμένους ασθενείς<sup>76-85</sup> που να συμπεριέλαβε υπερτασικούς ασθενείς με σταδίου Ι αρτηριακή υπέρταση (επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης 140-159 mmHg). Επιπλέον, επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης χαμηλότερα από 150 mmHg μετά από θεραπεία δεν έχουν επιτευχθεί σε καμία μελέτη με ηλικιωμένους ασθενείς, ενώ η μόνη μελέτη<sup>85</sup> η οποία συνέκρινε επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης υψηλότερα ή χαμηλότερα από 140 mm Hg<sup>85</sup> απέτυχε να καταδείξει αυξημένα οφέλη από την εντατικότερη θεραπεία της υπέρτασης, αν και η ισχύς της ήταν μικρή λόγω, του μικρού αριθμού συμβαμάτων.

Οι συστάσεις με βάση τις οδηγίες του 2007, για την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής στα ίδια επίπεδα αρτηριακής πίεσης για τους ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς (πχ συστολική αρτηριακή πίεση >140 mmHg) και η υιοθέτηση των ίδιων επιπέδων στόχων της αρτηριακής πίεσης στις δύο ομάδες ασθενών θεωρούνται ακόμα δόκιμες (παρά το γεγονός ότι δεν στηρίζονται σε οριστικές αποδείξεις) ειδικά στις περιπτώσεις όπου η χορηγούμενη θεραπεία είναι καλά ανεκτή. Παρά τούτο, όμως, απαιτείται σήμερα η διεξαγωγή κατάλληλα σχεδιασμένων μελετών για την παροχή οριστικών αποδείξεων προς αυτή την κατεύθυνση.

Ανασκόπηση των συστάσεων για την αντιμετώπιση της υπέρτασης σε ηλικιωμένους ασθενείς παρέχονται στην τμηματική περίληψη 7.

### Σακχαρώδης διαβήτης

Η επανεκτίμηση των δεδομένων σχετικά με την αντιμετώπιση της υπέρτασης σε διαβητικούς, έχει ενδυναμώσει τις 2007 ESH/ESC οδηγίες. Γιατί κατέδειξε ότι τα δεδομένα σχετικά με την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής σε διαβητικούς με υψηλά φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης είναι ελλιπή και ότι επιπλέον η ευεργετική επίδραση της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα από 130 mmHg είναι σχεδόν μη αποδεδειγμένη.

Δεδομένης της δυσκολίας επίτευξης επιπέδων αρτηριακής πίεσης χαμηλότερων από 130 mmHg σε διαβητικούς<sup>240</sup> η συμβουλή που συχνά δίνεται σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς για μείωση της αρτηριακής πίεσης σε όσο το δυνατόν χαμηλότερα επίπεδα από 140 mmHg είναι ρεαλιστική και σοφή και για τους διαβητικούς. Περισσότερο περιπλεγμένη είναι η απόφαση για έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας όταν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης βρίσκονται στα υψηλότερα φυσιολογικά επίπεδα. Εάν επιλεγεί η μη έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας λόγω της μη ύπαρξης αδιάσειστων αποδείξεων πρέπει πάντα ο κλινικός γιατρός να λαμβάνει υπόψη του τα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αντιυπερτασική αγωγή οδηγεί σε αναστολή της εξέλιξης ή αυξημένη υποστροφή της βλάβης των οργάνων-στόχων και ειδικά της μικροαλβουμινουρίας, που αποτελεί ιδιαίτερα κακό προγνωστικό παράγοντα σε διαβητικούς και ανακλά συνολικά αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>241</sup>.

Στο πλαίσιο αυτό είναι ενδιαφέροντα τα αποτελέσματα της μελέτης ADVANCE, στην οποία παρατηρήθηκε μείωση της μικροαλβουμινουρίας και πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης με καθαρή μείωση στην εμφάνιση νέας μικροαλβουμινουρίας της τάξης του -21%<sup>123</sup>. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν τις αποδείξεις σχετικά με την ικανότητα των αντιυπερτασικών παραγόντων να εκδηλώνουν προστατευτική δράση έναντι της διαβητικής νεφροπάθειας<sup>86,242,243</sup>. Ωστόσο, η έναρξη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής θεραπείας σε διαβητικούς με επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια και η πρόταση ότι τα επιθυμητά επίπεδα αρτηριακής πίεσης πρέπει να είναι χαμηλότερα στους διαβητικούς σε σχέση με τους λοιπούς υπερτασικούς ασθενείς πρέπει να διερευνηθούν στο μέλλον με κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες.



Ως προς την επιλογή αντιυπερτασικών παραγόντων σε διαβητικούς οι 2007 ESH/ESC οδηγίες καθορίζουν ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοσδήποτε παράγοντας που μειώνει αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση δεδομένου ότι αποτελέσματα από μεγάλη μεταανάλυση έδειξαν ότι όλοι οι αντιυπερτασικοί παράγοντες είναι ισοδύναμοι στην πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε διαβητικούς<sup>186</sup>. Η σύσταση αυτή εφαρμόζεται σε συνδυασμό με την προϋπάρχουσα σύσταση για χρήση συνδυασμού φαρμάκων που περιλαμβάνουν παράγοντες που αποκλείουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοστασίνης δεδομένης της ειδικής αποτελεσματικότητας που οι παραπάνω παράγοντες εμφανίζουν στη μείωση της πρωτεϊνουρίας και στη μακροχρόνια διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας.

Η μόνη μεγάλης κλίμακας μελέτη αποκλειστικά σε διαβητικούς (ADVANCE μελέτη, 88) ολοκληρώθηκε μετά την ανακοίνωση των οδηγιών του 2007. Στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός του διουρητικού indapamide και του α-MEA perindopril, συχνά επιπρόσθετα της εφαρμοζόμενης ήδη αντιυπερτασικής αγωγής, ώστε να επιτευχθεί περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης. Παρατηρήθηκε δε σημαντική, μετρίου όμως βαθμού (9%), μείωση των μικρο και μακροαγγειακών επιπλοκών, σημαντική μείωση (14%) στη συνολική θνησιμότητα και σημαντική μείωση 21% των νεφρικών συμβαμάτων όπως η πρωτεϊνουρία, η μικροαλβουμινουρία, ο διπλασιασμός των επιπέδων κρεατινίνης ορού και η ανάγκη για αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση νεφρών.

Η μελέτη ACCOMPLISH, αν και δεν ήταν αποκλειστικά αφιερωμένη σε διαβητικούς συμπεριέλαβε υψηλό ποσοστό διαβητικών (60%) επί συνόλου περισσότερων από 11000 ασθενών. Η μελέτη συνέκρινε το συνδυασμό του α-MEA benazepril με τον ανταγωνιστή ασβεστίου amlodipine σε σχέση με τον συνδυασμό benazepril/υδροχλωροθειαζιδης και ο πρώτος συνδυασμός απεδείχθη ανώτερος<sup>185</sup>.

Αν και οι εξαρτώμενες από το σακχαρώδη διαβήτη μικροαγγειακές επιπλοκές συνδέονται με ευρύ φάσμα τιμών αρτηριακής πίεσης<sup>224</sup>, η αντιυπερτασική αγωγή φαίνεται να τις επηρεάζει με διαφορετικό τρόπο. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης εκδηλώνει σημαντική προστατευτική δράση στις νεφρικές επιπλοκές. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης δεν φαίνεται να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη διαβητική νευροπάθεια<sup>245</sup> ενώ τα δεδομένα σε σχέση με τις οφθαλμικές επιπλοκές είναι συγκρουόμενα. Η UKPDS μελέτη<sup>246</sup> έχει αναφέρει μειωμένη επί-

πτωση ποικίλων οφθαλμικών επιπλοκών (και αντίστοιχων παρεμβάσεων) σε υπερτασικούς με διαβήτη τύπου 2 και στενή ρύθμιση των επιπέδων αρτηριακής πίεσης σε σχέση με εκείνους με λιγότερο αυστηρή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης κι' αυτό συμφωνούσε με τα αποτελέσματα μικρότερων μελετών<sup>86,247,248</sup>. Ωστόσο, δεν αναφέρθηκαν σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις σε σχέση με τις οφθαλμικές επιπλοκές σε υπερτασικούς διαβητικούς στη μελέτη ADVANCE<sup>88,249</sup>. Αντίθετα, σημαντικά αρνητικά αποτελέσματα προέκυψαν από τη μελέτη DIRECT σε διαβητικούς τύπου I και φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, στους οποίους η αρτηριακή πίεση μειώθηκε περαιτέρω με αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτασίνης<sup>250</sup>. Παρόμοια αλληλοσυγκρουόμενα αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί σχετικά με το ρόλο του εντατικού ελέγχου των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης στην επίπτωση των οφθαλμικών επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη με ευεργετικά αποτελέσματα να προκύπτουν στη μελέτη UKPDS<sup>251</sup> και αρνητικά στη μελέτη ADVANCE<sup>249</sup>. Η πιθανότητα να εκδηλώνεται προστατευτική δράση από τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και τον γλυκαιμικό έλεγχο στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια μόνο κατά τα πρώιμα στάδια της νόσου και μόνο όσον αφορά στην εμφάνιση και όχι και την εξέλιξη της μένει να διερευνηθεί σε μελλοντικές μελέτες.

Οι συστάσεις για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε διαβητικούς ασθενείς συνοψίζονται στην τμηματική περίληψη 8.

### Νεφρική νόσος

Κατά τα τελευταία δύο χρόνια, όπως έχει ήδη αναφερθεί, αυξήθηκε ο όγκος των δεδομένων που υποστηρίζουν ότι η μείωση των επιπέδων της μικροαλβουμινουρίας και πρωτεϊνουρίας με εφαρμογή κυρίως αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης επιφέρει μείωση της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Post hoc ανάλυση των δεδομένων από την RENAAL μελέτη κατέδειξε ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και της μείωσης τόσο της συστολικής αρτηριακής πίεσης όσο και των επιπέδων της αλβουμινουρίας. Συνεπώς, σε αρρώστους με διαβητική νεφροπάθεια απαιτείται διττή προσέγγιση που στοχεύει τόσο την αρτηριακή πίεση όσο και την αλβουμινουρία, ώστε να μειωθεί η συχνότητα εξέλιξης σε χρόνια νεφρική νόσο. Στους διαβητικούς τύπου 2 της μελέτης ADVANCE, η πρωτεϊ-



νουρία (αρχικές τιμές και τιμές μετά από θεραπεία) συσχετίστηκε στενά με την επίπτωση των μικρο και μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη (κύριο τελικό σημείο της μελέτης)<sup>18</sup>. Αντίθετα, όμως, είναι τα ευρήματα της ONTAGRET, σύμφωνα με τα οποία οι επιπλέον μικρές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης που επετεύχθησαν με τη χορήγηση του συνδυασμού telmisartan/ramipril σε πλήρεις δόσεις (σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καθέναν από αυτούς τους παράγοντες) επηρέασαν σε μικρό αλλά σημαντικό βαθμό την εξέλιξη της πρωτεϊνουρίας αλλά συνοδεύτηκαν από αυξημένη επίπτωση νεφρικών συμβαμάτων (κυρίως αύξηση της συχνότητας συνεδριών οξείας νεφρικής κάθαρσης και διπλασιασμό των τιμών κρεατινίνης ορού) χωρίς περαιτέρω μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>53,191</sup>. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, στη μελέτη ONTAGRET μόνο 4%, περίπου, των ασθενών εμφάνιζαν πρωτεϊνουρία κατά την έναρξη της ενώ η αύξηση της επίπτωσης των νεφρικών συμβαμάτων παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς χωρίς μικροαλβουμινουρία ή μακροαλβουμονουρία κατά την έναρξη της μελέτης, στους οποίους οι μεταβολές στην απεκκρινόμενη αλβουμίνη των ούρων με την έναρξη θεραπείας ήταν πολύ μικρές<sup>53</sup>. Επιπλέον οι διαφορές στα επίπεδα της απεκκρινόμενης πρωτεΐνης ούρων, συνεισπώς και στην επίπτωση των νεφρικών συμβαμάτων, ήταν πολύ μικρές για τα διάφορα σκέλη θεραπείας (2.03%, 2.21% και 2.49% για θεραπεία με ramipril, telmisartan και συνδυασμό τους αντίστοιχα). Είναι σαφές, λοιπόν, ότι ο πληθυσμός της μελέτης ONTAGRET δύσκολα μπορεί να συγκριθεί με πληθυσμούς με αυξημένη επίπτωση στους οποίους ο προγνωστικός ρόλος της αποβολής πρωτεΐνης στα ούρα στην εξέλιξη προς νεφρική νόσου τελικού σταδίου έχει κυρίως μελετηθεί. Όταν συγκρίθηκε η επίδραση της telmisartan έναντι του placebo στην επίπτωση των νεφρικών συμβαμάτων στη μελέτη TRANSCEND<sup>108</sup> δεν ανευρέθησαν σημαντικές διαφορές στο ρυθμό έκπτωσης του GFR ή στην επίπτωση της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου<sup>252</sup>. Δεδομένα σχετικά με την επίπτωση των νεφρικών συμβαμάτων δεν είναι τέλος διαθέσιμα από τη μελέτη PROFESS<sup>91</sup> που συνέκρινε επίσης την telmisartan με το placebo.

Οι ευρωπαϊκές οδηγίες του 2007, και άλλες, συνιστούν τη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα από 130/80 mmHg σε υπερτασικούς ασθενείς με νεφρική νόσο αν και αναγνωρίζουν ότι λείπουν αποδείξεις από κλινικές μελέτες προς την κατεύθυνση αυτή. Έκτοτε, δεν έχει προκύψει παρά μικρός μόνον όγκος δεδομέ-

νων υπέρ ή κατά αυτής της άποψης. Καμία μεγάλη μελέτη που να ολοκληρώθηκε κατά τα προηγούμενα δύο χρόνια δεν εστιάστηκε σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε καμία περίπτωση δεν έχουν επιτευχθεί σε μελέτη επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης χαμηλότερα από 130 mmHg. Μία μεταανάλυση μελετών αντιυπερτασικής θεραπείας σε ασθενείς υπό νεφρική κάθαρση παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Στην ανάλυση αυτή, η μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (29%), της ολικής θνησιμότητας (20%) και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (29%) με διαφορές στα επίπεδα της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης της τάξης του -4/5/-2.3 mmHg αντίστοιχα, σε σχέση με τα επίπεδα πριν από την έναρξη θεραπείας<sup>254</sup>. Δυστυχώς, τα απόλυτα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης πριν και μετά από τη θεραπεία δεν αναφέρθηκαν σ' αυτή τη μελέτη. Η ερμηνεία όμως αυτών των αποτελεσμάτων περιπλέκεται επίσης και από την ευρεία εφαρμογή αναστολέων του συστήματος ρενίνης αγγειοτασίνης σε ασθενείς με νεφρική νόσο (φαρμάκων με γνωστή νεφροπροστατευτική δράση) ώστε να είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ο μεμονωμένος βαθμός προστασίας από τη ρύθμιση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης.

### **Αγγειακή εγκεφαλική νόσος**

#### **Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και παροδικά ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα αποτελέσματα της μελέτης PROGRESS, με βάση τα οποία αποδείχθηκε καθαρό όφελος από τη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, δεν μπορεί να αποτελέσουν βάση για σύσταση έναρξης αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Γιατί, στη μελέτη αυτή, προστατευτικό όφελος παρατηρήθηκε μόνο στους ασθενείς με αρχικά επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης 140 mmHg ή υψηλότερα, οι οποίοι, μάλιστα, συχνά ελάμβαναν ήδη αντιυπερτασική αγωγή<sup>90</sup>. Σε άλλη παλαιότερη μελέτη, που έδειξε πρώτη τα οφέλη από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιστορικό αγγειακής εγκεφαλικής νόσου (μελέτη PATS 255), οι τιμές της συστολικής αρτηριακής πίεσης μετά θεραπεία παρέμειναν πολύ υψηλές (143 και 149 mmHg στις ομάδες ενεργού θεραπείας και placebo αντίστοιχα) ώστε να επιτρέψουν την εξα-

γωγή συμπερασμάτων σχετικά με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα οποία πρέπει να ξεκινά η θεραπεία και τα επίπεδα στόχος της αρτηριακής πίεσης στην ομάδα αυτών των ασθενών. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για τα αποτελέσματα της μελέτης ACCESS<sup>256</sup>. Το θέμα, μάλιστα, περιπλέκεται ακόμα περισσότερο με τη δημοσίευση των αρνητικών αποτελεσμάτων της μεγάλης μελέτης PROFESS<sup>91</sup>. Στη μελέτη αυτή, ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικών ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων η μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης σε τιμές 136 mmHg με την προσθήκη telmisartan (επίπεδα μέσης συστολικής αρτηριακής πίεσης 140 mmHg στην ομάδα placebo) δεν συνοδεύτηκε από σημαντικές μειώσεις των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ή των κυρίων μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Για την ερμηνεία αυτού του ευρήματος διατυπώθηκαν πολλές εναλλακτικές υποθέσεις, όπως: οι μικρές διαφορές μετά από τη θεραπεία στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης εξήγηση που υποστηρίζεται επίσης από τα αποτελέσματα της μελέτης PROGRESS στην οποία η χρήση μονοθεραπείας επέφερε μικρές μειώσεις στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης που δεν συνοδεύτηκαν από μείωση των συμβαμάτων κατά τη διάρκεια του μικρού χρόνου παρακολούθησης της μελέτης (2.5 έτη), η συχνή συγχορήγηση άλλων θεραπειών (όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και 50% με αντιυπερλιπιδαιμικούς παράγοντες), το υψηλό ποσοστό ασθενών που εγκατέλειψαν τη μελέτη, και η ένταξη στη μελέτη σε μικρό χρονικό διάστημα από το πλέον πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ανεξάρτητα, όμως, από αυτά, η μόνη βεβαιότητα είναι ότι τα αποτελέσματα της μελέτης PROFESS επ ουδενί βοήθησαν στη διαλεύκανση των θεμάτων που αφορούν στην αντιυπερτασική θεραπεία σε ασθενείς με ιστορικό αγγειακής εγκεφαλικής νόσου.

Μεγάλο ενδιαφέρον προκαλεί, επίσης, η ρύθμιση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης κατά την οξεία φάση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Προς αυτή την κατεύθυνση τα αποτελέσματα μιας μικρής μελέτης, της Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post Stroke (CHHIPS) υποδηλώνουν θεραπευτικό όφελος από τη χορήγηση lisinopril ή atenolol σε ασθενείς με οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης υψηλότερα από 160 mmHg. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμα πολλές αβεβαιότητες που θα πρέπει να διαλευκανθούν μελλοντικά.

### **Διαταραχές της γνωστικής λειτουργίας και άνοια**

Οι ευρωπαϊκές οδηγίες για την υπέρταση του 2007 τόνιζαν την ανάγκη εξακρίβωσης του ρόλου της υπέρτασης και της αντιυπερτασικής αγωγής στην ανάπτυξη γνωστικής δυσλειτουργίας και άνοιας και αναγνώριζαν ότι διαθέσιμα δεδομένα είναι λίγα και δημιουργούν σύγχυση<sup>1</sup>. Τα δεδομένα προς αυτή την κατεύθυνση, που έχουν συσσωρευθεί την τελευταία διετία, είναι λίγα και προέρχονται αποκλειστικά από τα αποτελέσματα της μελέτης HYVET σε υπερτασικούς υπερήλικες ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν σ' αυτήν υποβάλλονταν σε έλεγχο της γνωστικής λειτουργίας κατά την ένταξή τους στη μελέτη και μετά σε ετήσια βάση με το Mini-Mental State Exam. Οι ασθενείς δε με σκορ χαμηλότερο από 24 και εκείνοι με ετήσια έκπτωση του σκορ μεγαλύτερη από 3 μονάδες διερευνούνταν περαιτέρω για την παρουσία άνοιας. Τα αποτελέσματα έδειξαν μικρή, στατιστικώς μη σημαντική, τάση μείωσης του ρυθμού έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας με τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής (hazard ratio 0.86 95% CI 0.67-1.09)<sup>258</sup>. Τα αποτελέσματα της HYVET δεν διαφώτισαν το θέμα, κυρίως επειδή, ο σχεδιασμός της ήταν ακατάλληλος για τη διερεύνηση της άνοιας, δεδομένου ότι όλοι οι ασθενείς κατά την έναρξη της μελέτης ήταν υγιείς, με καλή γνωστική λειτουργία. Επιπλέον, ο μικρός χρόνος παρακολούθησης (μόνο 2 έτη) ήταν ανεπαρκής για την εκτίμηση παθολογικών καταστάσεων που εξελίσσονται αργά, όπως η έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας.

Η εξακρίβωση της σχέσης μεταξύ υπέρτασης, αντιυπερτασικής θεραπείας και έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας αποτελεί σημαντικό ζήτημα αλλά ο σχεδιασμός και η διεξαγωγή των καταλλήλων μελετών είναι ιδιαίτερα δύσκολα. Σε αυτό το πλαίσιο, τα αποτελέσματα από πρόσφατη μεταανάλυση που συμπεριέλαβε και την HYVET, με βάση τα οποία παρατηρήθηκε μικρή αλλά σημαντική (-13%) μείωση στην επίπτωση της άνοιας στους ασθενείς με λήψη αντιυπερτασικής αγωγής αποτελούν υποσχόμενο αλλά όχι αποδεικτικό εύρημα.

### **Στεφανιαία νόσος και καρδιακή ανεπάρκεια**

Η πρόσφατη σύσταση για μείωση των επιπέδων της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα χαμηλότερα από 130 mmHg έχει συζητηθεί προηγουμένως. Έχει επίσης τονιστεί ότι κάποιες αναλύσεις μελετών κατέδειξαν αυξημένη, παρά μειω-

μένη, επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>113, 115</sup> σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και επιθετική μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης (αν και οι παραπάνω αναλύσεις ήταν post hoc με γνωστούς περιορισμούς). Η επισκόπηση επίσης των δεδομένων από όλες τις μελέτες αντιυπερτασικής θεραπείας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο απέδωσε αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την ύπαρξη ή απουσία οφέλους από τη μείωση των επιπέδων της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε τιμές χαμηλότερες από 130 mmHg<sup>71</sup>. Μέχρι να προκύψουν περισσότερα στέρεα αποδείξεις από μελλοντικές μελέτες, φαίνεται εύλογη σήμερα η σύσταση για μείωση των επιπέδων της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε τιμές 130-139 mmHg σε ασθενείς με συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο.

Πρέπει να αναφερθεί εδώ<sup>259</sup> η αποτυχία μείωσης της επίπτωσης της καρδιακής ανεπάρκειας στη μελέτη I-PRESERVE. Στη μελέτη αυτή, 4000 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης υψηλότερο από 45% (88% των ασθενών ήταν υπερτασικοί) τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε θεραπεία με τον ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτασίνης irbesartan είτε placebo, με πρωτεύον τελικό σημείο την ολική θνησιμότητα και τις εισαγωγές σε νοσοκομείο για καρδιαγγειακά αίτια, με δευτερεύον τελικό σημείο τα σύνθετα επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν διαφορές στα κύρια και δευτερεύοντα τελικά σημεία παρά τη σημαντική μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης (διαφορά 3.5 και 2.0 mmHg για τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ των ομάδων irbesartan και placebo αντίστοιχα). Η μελέτη έγινε με πληθυσμό ασθενών που ήδη ελάμβανε εντατική αντιυπερτασική θεραπεία (ποσοστό ασθενών που ελάμβαναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου 25 % κατά την έναρξη της μελέτης και 39% κατά την διεξαγωγή της) με μέσα επίπεδα αρτηριακής πίεσης κατά την έναρξη 136/79 mmHg εγείροντας για μία ακόμα φορά, το ερώτημα σχετικά με την ύπαρξη οφέλους από τη μείωση των επιπέδων της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε τιμές κάτω από 140 mmHg. Θα πρέπει τέλος να σημειωθεί ότι 59% των ασθενών στην I-PRESERVE έπαιρναν αντιαρρυθμικά φάρμακα, 19% από του στόματος αντιπηκτικά και 30% αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα.

Η αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας έχει επίσης συζητηθεί στα πλαίσια των αποτελεσμάτων των μελετών TRAN-

SCEND<sup>108</sup> και PROFESS<sup>91</sup>. Και στις δύο αυτές τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με placebo μελέτες, η προσθήκη telmisartan δεν μείωσε την επίπτωση των εισαγωγών σε νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με το placebo, ενώ στην ONTAGRET<sup>191</sup> η συχνότητα των εισαγωγών σε νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ήταν μειωμένη (αν και σε στατιστικώς μη σημαντικό βαθμό) στην ομάδα της ramipril έναντι της telmisartan. Η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν χαμηλή σε όλες αυτές τις μελέτες, γεγονός που αποτρέπει την οριστική εξαγωγή συμπερασμάτων.

### Κολπική μαρμαρυγή

Στις ευρωπαϊκές οδηγίες του 2007 συνοψίζονται τα αποτελέσματα post hoc αναλύσεων για την καρδιακή ανεπάρκεια<sup>233,260,261</sup> και την υπέρταση<sup>262,263</sup>, που έδειξαν μειωμένη επίπτωση της πρωτοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς που έπαιρναν ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (και σε μία μελέτη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου). Παρ' ότι στις οδηγίες αυτές γίνεται προειδοποίηση για την πιθανότητα σφάλματος των post hoc αναλύσεων, η χορήγηση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου και των ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης συνιστάται στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κολπικής μαρμαρυγής. Πιθανή θεωρητική εξήγηση γι' αυτό αποτελεί η στενή συσχέτιση της διόγκωσης των κόλπων με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και η υποστροφία της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας με τη χορήγηση αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης<sup>49,264</sup>. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα δεδομένα της τελευταίας διαίτης δεν υποστηρίζουν αποφασιστικά αυτή τη σύσταση. Παρ' ότι στη μελέτη ONTAGRET<sup>191</sup> τα νέα περιστατικά της κολπικής μαρμαρυγής ήταν ελαφρώς μειωμένα στην ομάδα της telmisartan σε σχέση με την ομάδα της ramipril, από τη σχετική ανάλυση των μελετών TRANSCEND<sup>108</sup> και PROFESS<sup>91</sup> δεν προέκυψαν διαφορές στην ανάπτυξη της κολπικής μαρμαρυγής στις ομάδες telmisartan σε σχέση με την ομάδα placebo. Στην TRANSCEND ο hazard ratio ήταν 1.02 και στην PROFESS 81 ασθενείς αποχώρησαν λόγω κολπικής μαρμαρυγής από την ομάδα της telmisartan έναντι 50 από την ομάδα placebo. Στην I-PRESERVE<sup>259</sup>, εξάλλου, κολπική μαρμαρυγή παρατηρήθηκε σε 77 ασθενείς στην ομάδα με irbesartan και σε 68 ασθενείς στην ομάδα placebo.

Οι οδηγίες του 2007 έκαναν επίσης αναφορά



στα αποτελέσματα μικρών μελετών που υποστηρίζουν ότι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης μπορεί να εμφανίζουν προστατευτικό ρόλο στην υποτροπή των επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής<sup>265,266</sup>. Αυτό συμφωνεί με την αναφορά ότι η enalapril διευκολύνει τη διατήρηση φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς που έχουν δεχθεί καρδιομετατροπή<sup>267</sup>. Στις οδηγίες του 2007 έχει τονιστεί ότι η ισχύς αυτών των μελετών ήταν μικρή λόγω του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων και ότι απαιτούνται περισσότερα δεδομένα από μελέτες μεγάλης ισχύος που βρίσκονταν εκείνο το χρονικό διάστημα σε εξέλιξη. Δύο από αυτές τις μελέτες ολοκληρώθηκαν πρόσφατα (CAPRAF<sup>268</sup>, GISSI-AF<sup>269</sup>) και διαπιστώθηκε ότι τα αποτελέσματα τους δεν υποστηρίζουν προστατευτική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης στην υποτροπή επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής. Στη μελέτη GISSI-AF 1442 ασθενείς (85% των οποίων με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης) που είχαν εμφανίσει δύο τουλάχιστον επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής κατά το προηγούμενο εξάμηνο και είχαν υποβληθεί σε καρδιομετατροπή. (Οι ασθενείς αυτοί, μεγάλο ποσοστό των οποίων έπαιρνε αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και αντιαρρυθμικούς παράγοντες κατηγορίας I και III, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν valsartan 320 mg ημερησίως ή placebo και παρακολούθηθηκαν επί 223 ημέρες. Η επίπτωση ενός τουλάχιστον επεισοδίου κολπικής μαρμαρυγής ήταν 51.4% στην ομάδα valsartan και 52.1% στην ομάδα placebo (hazard ratio 0.99 p=0.84). Πρόσφατη μεταανάλυση όλων των μελετών δευτερογενούς πρόληψης της κολπικής μαρμαρυγής υποστηρίζει συνολικά οφέλη από τη χορήγηση αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης στην ομάδα αυτή των ασθενών (R. Schmieder et al, προσωπική επικοινωνία).

Πρέπει, ακόμη, να αναφερθεί ότι, σε πρόσφατη μεταανάλυση<sup>270</sup>, επί συνόλου 12000 περίπου ασθενών με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια και ανήκοντες, ως εκ τούτου, σε ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, οι β-αποκλειστές αποδείχθηκαν ιδιαίτερα αποτελεσματικοί στην μείωση της επίπτωσης της κολπικής μαρμαρυγής (μείωση περίπου 27%). Αυτό σημαίνει ότι η κολπική μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια ίσως αποτελεί ένδειξη για τη χορήγηση β-αποκλειστών.

### Υπέρταση στις γυναίκες

Πρόσφατη μεταανάλυση από τους Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration<sup>271</sup> ανέφερε παρόμοια οφέλη από τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε άντρες και γυναίκες ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στην απάντηση στη θεραπεία με διάφορους αντιυπερτασικούς παράγοντες.

### Υπέρταση και στυτική δυσλειτουργία

Η επίπτωση της στυτικής δυσλειτουργίας είναι υψηλή μεταξύ των υπερτασικών ασθενών και αποτελεί προγνωστικό παράγοντα μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η ανίχνευση και θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας βελτιώνει την αντιμετώπιση και των λοιπών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Μετά από την έναρξη θεραπείας με αναστολείς της 5-φωσφοδιεστεράσης, οι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να τεθούν υπό αντιυπερτασική θεραπεία και ο έλεγχος των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης γίνεται περισσότερο αποτελεσματικός. Τα παλαιότερα αντιυπερτασικά φάρμακα (β-αποκλειστές, διουρητικά, κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά) επηρεάζουν με αρνητικό τρόπο την στυτική λειτουργία ενώ τα νεότερα (ανταγωνιστές ασβεστίου, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, nebivolol) έχουν ουδέτερη ή και ευεργετική δράση<sup>273</sup>.

## ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ 7. ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

1. Τα αποτελέσματα πρόσφατων μεγάλων μετααναλύσεων κλινικών μελετών επιβεβαιώνουν ότι η αντιυπερτασική θεραπεία είναι ιδιαίτερα ευεργετική και στην περίπτωση των ηλικιωμένων ασθενών. Το αναλογικό επίσης όφελος από τη θεραπεία είναι παρόμοιο για τους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεαρότερους ασθενείς.

2. Δεδομένα μετααναλύσεων δεν υποστηρίζουν την άποψη ότι παρατηρούνται διαφορές μεταξύ των διαφόρων κατηγοριών των αντιυπερτασικών φαρμάκων σε σχέση με την ικανότητα τους να μειώνουν την αρτηριακή πίεση σε ηλικιωμένους και νεαρότερους ασθενείς. Η ηλικία δεν αποτελεί κριτήριο για την επιλογή του αντιυπερτασικού φαρμάκου. Έτσι, τα θειαζιδικά διουρητικά, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων



αγγειοτασίνης και οι β-αποκλειστές μπορεί να χορηγηθούν ως αρχική θεραπεία και θεραπεία διατήρησης των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και στους ηλικιωμένους ασθενείς.

3. Οι κλινικές μελέτες σε ηλικιωμένους έχουν συμπεριλάβει ασθενείς με αρχικά επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης τουλάχιστον 160 mmHg και σε καμιά μελέτη (στην οποία να καταδείχθηκε όφελος) δεν παρατηρήθηκαν επίπεδα αρτηριακής πίεσης, μετά από θεραπεία, χαμηλότερα από 140 mmHg. Απαιτούνται αποδείξεις από μελέτες που θα συμπεριλάβουν ασθενείς με χαμηλότερα αρχικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης και στις οποίες θα επιτευχθούν χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης μετά από θεραπεία. Ωστόσο, η κοινή λογική υπαγορεύει ότι και στους η ηλικιωμένους ασθενείς η αντιυπερτασική θεραπεία πρέπει να ξεκινά εφόσον οι τιμές της συστολικής αρτηριακής πίεσης είναι υψηλότερες από 140 mmHg, με στόχο να επιτευχθούν χαμηλότερα από 140 mmHg (με την προϋπόθεση βεβαία ότι ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να καταβάλλεται στην ανάπτυξη πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, των οποίων η επίπτωση είναι αυξημένη σε ηλικιωμένους ασθενείς).

4. Από τα αποτελέσματα της μελέτης HYVET έχει προκύψει όφελος από τη χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας σε υπερήλικες ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερη των 80 ετών. Η αντιυπερτασική αγωγή θα πρέπει επομένως να συνεχίζεται ή να ξεκινά και μετά την ηλικία των 80 ετών και η αρχική θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση ενός παράγοντα με επακόλουθη χορήγηση δεύτερου φαρμάκου εφόσον αυτό απαιτείται. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη HYVET ήταν σε καλή γενική κατάσταση και ως εκ τούτου είναι αβέβαιο αν τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης μπορεί να γενικευτούν και στον πληθυσμό των λιγότερο υγιών υπερηλίκων. Η απόφαση για θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης σε υπερήλικες ασθενείς πρέπει να είναι εξατομικευμένη και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά τόσο κατά την αρχική φάση τιτλοποίησης των φαρμάκων όσο και μεταγενέστερα.

## ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ 8. Η ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

1. Σε διαβητικούς αντιυπερτασική θεραπεία πρέπει πάντα να χορηγείται εφόσον η αρτηριακή πίεση είναι υψηλότερη από 140/90 mmHg. Η έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με τιμές αρτηριακής

πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα δεν υποστηρίζεται επαρκώς από δεδομένα κλινικών μελετών. Παρά τούτο, η έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής μπορεί να συστηθεί και στη περίπτωση αυτή, ειδικά για ασθενείς με μικροαλβουμινουρία, δεδομένου ότι, με βάση υπάρχουσες αποδείξεις, η μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης προκαλεί υποστροφή ή επιβραδύνει τον ρυθμό ανάπτυξης της μικροαλβουμινουρίας

2. Τα συνιστώμενα επίπεδα-στόχος της αρτηριακής πίεσης για τους διαβητικούς, δηλαδή επίπεδα αρτηριακής πίεσης χαμηλότερα από 130/80 mmHg, δεν υποστηρίζονται επίσης από δεδομένα κλινικών μελετών και επιπρόσθετα επιτυγχάνονται πολύ δύσκολα στην κλινική πράξη για την πλειονότητα των ασθενών. Έτσι, είναι περισσότερο ρεαλιστικό να προτείνεται σημαντική μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης στους διαβητικούς χωρίς όμως να θεσμοθετούνται επίπεδα-στόχος για τα οποία δεν υπάρχουν αποδείξεις.

3. Οι μεταανάλυσεις κλινικών μελετών κατέδειξαν ότι σε διαβητικούς όλες οι κύριες κατηγορίες των αντιυπερτασικών φαρμάκων επιφέρουν μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών, πιθανότατα μέσω της μείωσης των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Έτσι, όλες οι ομάδες αντιυπερτασικών παραγόντων μπορεί να χορηγηθούν σε διαβητικούς ασθενείς.

4. Στους διαβητικούς απαιτείται συχνά η χορήγηση συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων για την αποτελεσματική μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Αυτός ο συνδυασμός πρέπει να περιλαμβάνει πάντα αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης λόγω της υψηλότερης προσστασίας (με βάση τα αποτελέσματα κλινικών μελετών) που οι παράγοντες αυτοί παρέχουν στην αποτροπή της εμφάνισης ή εξέλιξης νεφρικής νόσου.

5. Ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος (επίπεδα HbA1c χαμηλότερα από 6.5%) έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε υπερτασικούς διαβητικούς ειδικά στην επίπτωση των μικροαγγειακών επιπλοκών. Ο συνδυασμός επαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου και αποτελεσματικής ρύθμισης των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, με βάση τα αποτελέσματα κλινικών μελετών, αυξάνει την προσστασία των οργάνων-στόχων και ιδιαίτερα των νεφρών.

6. Ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος πρέπει να επιτυγχάνεται σταδιακά και με στενή παρακολούθηση των ασθενών, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

7. Οι μικροαγγειακές επιπλοκές του σακχα-

ρώδους διαβήτη σε διάφορα όργανα επηρεάζονται σε διαφορετικό βαθμό από την εφαρμοζόμενη θεραπεία. Η αντιυπερτασική θεραπεία εμφανίζει ισχυρή προστατευτική δράση έναντι των νεφρικών επιπλοκών, ενώ οι αποδείξεις για παρόμοια επίδραση στις οφθαλμικές και νευρικές επιπλοκές είναι λιγότερο ισχυρές.

### **Η θεραπεία των συνοδών παραγόντων κινδύνου Αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα**

Τα οφέλη από το συνδυασμό στατίνης και αντιυπερτασικών φαρμάκων ήταν καλά εδραιωμένα με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης ASCOT-LLA<sup>274</sup> τα οποία έχουν συνοψιστεί στις οδηγίες του 2007. Τα αρνητικά αποτελέσματα με την εφαρμογή άλλης στατίνης που παρατηρήθηκαν στη μελέτη ALLHAT<sup>275</sup> μπορεί να αποδοθούν στην ανεπαρκή μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (11% μείωση στην ALLHAT και 20% μείωση στην ASCOT). Επιπλέον ανάλυση των δεδομένων της ASCOT έδειξε ότι η προσθήκη στατίνης σε amlodipine ήταν περισσότερο αποτελεσματική στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων από το συνδυασμό στατίνης – με atenolol<sup>276,277</sup>. Ο προστατευτικός ρόλος των στατινών σε ασθενείς χωρίς ιστορικό προηγούμενων καρδιαγγειακών συμβαμάτων έχει ενισχυθεί με βάση τα ευρήματα της μελέτης JUPITER<sup>278</sup> από την οποία προέκυψε ότι η μείωση των επιπέδων της LDL-C χοληστερόλης κατά 50% σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα χαμηλότερα από 130 mg/dl (3.4 mmol/l) και αυξημένα επίπεδα c-αντιδρώσας πρωτεΐνης μείωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 44%.

Συμπερασματικά, τονίζεται ότι, οι οδηγίες του 2007 για έναρξη θεραπείας με στατίνες σε υπερτασικούς ασθενείς που εμφανίζουν υπολογιζόμενο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων της τάξης του 20% ή υψηλότερο σε βάθος δεκαετίας, ισχύουν και σήμερα. Τα αποτελέσματα της μελέτης JUPITER<sup>278</sup> υποδηλώνουν επίσης ότι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα c-αντιδρώσας πρωτεΐνης και μέτριου βαθμού καρδιαγγειακό κίνδυνο (15% σε βάθος δεκαετίας) ωφελούνται επίσης από τη χορήγηση στατινών.

### **Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία**

Μεγάλη μεταανάλυση σχετικά με την επίπτωση τόσο των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων όσο και των επεισοδίων μειζονος αιμορραγίας

έχει πρόσφατα δημοσιευτεί με βάση δεδομένα από έξι μελέτες πρωτογενούς πρόληψης (95 000 ασθενείς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, 660.000 άτομα-έτη) και 16 μελέτες δευτερογενούς πρόληψης (17000 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, 43000 άτομα-έτη) στις οποίες συγκρίθηκαν η μακροχρόνια χορήγηση ασπιρίνης έναντι placebo<sup>279</sup>. Στην ομάδα μελετών πρωτογενούς πρόληψης η χορήγηση ασπιρίνης μείωσε την επίπτωση των κύριων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 12% (κυρίως την επίπτωση του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου). Ωστόσο, λόγω του χαμηλού αρχικού καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών, η απόλυτη μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν μόνο 0.06 επεισόδια ανά 100 ασθενείς-έτη. Αυτή, μάλιστα, η μείωση συνοδεύταν από απόλυτη αύξηση στην συχνότητα των μειζόνων επεισοδίων ενδοκράνιας αιμορραγίας και αιμορραγίας από το γαστρεντερικό της τάξης των 0.03 επεισοδίων ανά 100 ασθενείς-έτη. Στην ομάδα των μελετών της δευτερογενούς πρόληψης, η χορήγηση ασπιρίνης επέφερε μεγαλύτερη απόλυτη μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων (1.5 επεισόδια ανά 100 ασθενείς-έτη). Παρ' ότι λίγες μελέτες δευτερογενούς πρόληψης ανέφεραν δεδομένα σχετικά με την επίπτωση αιμορραγίας, τα υπάρχοντα δεδομένα δηλώνουν αύξηση των επεισοδίων εξωκράνιας αιμορραγίας της τάξης των 0.2 επεισοδίων ανά 100 ασθενείς-έτη. Εξάγεται, λοιπόν, το συμπέρασμα ότι η χορήγηση ασπιρίνης, ενώ στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο παρέχει καθαρό όφελος στην ομάδα ασθενών χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου που μετέχουν σε μελέτες πρωτογενούς πρόληψης, δεν προκαλεί παρά μικρό μόνο όφελος. Φυσικά, ο διαχωρισμός μεταξύ πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης είναι θεωρητικός και μάλλον αυθαίρετος. Γιατί ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακού επεισοδίου μπορεί να ανήκουν σε ομάδες διαφορετικού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η προσοχή των μελετών έχει επίσης εστιαστεί στον πιθανό προστατευτικό ρόλο της ασπιρίνης σε διαβητικούς που δεν έχουν ακόμα εκδηλώσει καρδιαγγειακή νόσο. Στους υπερτασικούς, διαβητικούς της μελέτης HOT, η μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων από τη χορήγηση ασπιρίνης δεν ήταν στατιστικώς σημαντική<sup>280,281</sup>, ενώ καθαρό όφελος από αυτήν δεν έχει επίσης προκύψει από τα αποτελέσματα άλλων μελετών στις οποίες συμπεριλήφθηκαν διαβητικοί<sup>281</sup>. Σε συμφωνία μ' αυτά είναι και τα αποτελέσματα πρόσφατης μεγάλης μελέτης πρωτογενούς

πρόληψης σε διαβητικούς ασθενείς στην Ιαπωνία, σύμφωνα με τα οποία η ασπιρίνη σε μικρή δόση δεν συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>282</sup>. Είναι σαφές, συνεπώς, ότι τα οφέλη από την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία μένει να εδραιωθούν.

Τα ευρήματα της μελέτης HOT, σύμφωνα με τα οποία το μεγαλύτερο όφελος και η υψηλότερη αναλογία οφέλους/κινδύνου παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης ορού υψηλότερα από 1.3 mg/dl<sup>280</sup>, έχουν επιπλέον αναλυθεί σε μελέτη της ασπιρίνης placebo σε ασθενείς με επίπεδα eGFR υψηλότερα από 60 ml/min/1.72 m<sup>2</sup>, μεταξύ 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> και επίπεδα χαμηλότερα από 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Από την διαστρωμάτωση του δείγματος των υπερτασικών με βάση τα επίπεδα eGFR, προέκυψε τάση αυξημένης μείωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με την προοδευτική μείωση των τιμών του eGFR. Η μείωση, μάλιστα, των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν ιδιαίτερα υψηλή στην ομάδα ασθενών με τα χαμηλότερα επίπεδα eGFR. Στην ίδια ομάδα ασθενών, ο κίνδυνος αιμορραγικών επεισοδίων κυμαινόταν σε μέτρια επίπεδα σε σχέση με το καρδιαγγειακό όφελος<sup>283</sup>.

Συμπερασματικά, οι οδηγίες του 2007, σύμφωνα με τις οποίες αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, και ειδικότερα ασπιρίνη σε χαμηλή δόση, θα πρέπει να χορηγείται σε υπερτασικούς ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης καρδιαγγειακής νόσου, μπορεί να επιβεβαιωθεί ότι ισχύουν και σήμερα. Η εφαρμογή αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας μπορεί επίσης να θεωρηθεί σε υπερτασικούς χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου αλλά με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Στους ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη ο κλινικός ιατρός θα πρέπει πάντα να έχει υπ' όψη του τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ειδικά από το γαστρεντερικό σύστημα.

### Γλυκαιμικός έλεγχος

Το 2007, οι Ευρωπαϊκές οδηγίες αναθεώρησαν τις προτάσεις σχετικά με τα επιθυμητά επίπεδα σακχάρου ορού και HbA1c σε διαβητικούς. Η κίνηση αυτή είχε και το παραπάνω μεγάλη πρακτική σημασία δεδομένης της στενής σχέσης μεταξύ σακχαρώδους διαβήτη τύπου II και της υπέρτασης. Οι οδηγίες εκείνες συνέστησαν αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο, με επιθυμητά επίπεδα σακχάρου χαμηλότερα από 6.0 mmol/l (108 mg/dl) και επίπεδα HbA1c χαμηλότερα από 6.5% ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι

σχετιζόμενες με το διαβήτη μικρο και μακροαγγειακές επιπλοκές<sup>1,284</sup>. Έκτοτε δύο μεγάλες, τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, η ADVANCE και ACCORD, εστιάστηκαν στα αποτελέσματα του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου σε σχέση με τον κλασικό γλυκαιμικό έλεγχο, χωρίς όμως τα αποτελέσματα τους να είναι σε πλήρη συμφωνία<sup>285,286</sup>. Στην ADVANCE εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου (επίπεδα HbA1c <6.5%) με τη gliclazide-MR και άλλες φαρμακολογικές θεραπείες σε σχέση με την αποτελεσματικότητα του κλασικού γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με ή χωρίς επιπρόσθετη χορήγηση του συνδυασμού idapamide/perindopril, όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως. Στους ασθενείς με αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο, τα μέσα επίπεδα HbA1c ήταν 6.5%, τιμή σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη που παρατηρήθηκε στην ομάδα με κλασικό γλυκαιμικό έλεγχο (7.3%). Ως αποτέλεσμα προέκυψε σημαντική, μετρίου όμως βαθμού (-10%), μείωση των μικρο- και μακροαγγειακών συμβαμάτων που αποτελούσαν και το πρωτεύον σύνθετο τελικό σημείο της μελέτης. Η μείωση αυτή οφειλόταν αποκλειστικά στη μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών δεδομένου ότι τα μακροαγγειακά τελικά σημεία δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων.

Στη μελέτη ACCORD, ο στόχος ήταν να μειωθούν τα επίπεδα της HbA1c σε τιμές μικρότερες από 6.0% γεγονός που οδήγησε σε μέσες τιμές HbA1c 6.5% στην ομάδα με αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο (σε σχέση με 7.5% στην ομάδα ελέγχου). Οι τιμές αυτές συνοδεύονταν από μείωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου, που συνοδεύονταν όμως από σημαντική αύξηση (+35%) της συνολικής θνησιμότητας στην ομάδα με αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο γεγονός που οδήγησε σε πρόωρο τερματισμό αυτού του σκέλους της μελέτης. Τα αίτια για τις παρατηρούμενες διαφορές στα αποτελέσματα των προηγούμενων κλινικών μελετών είναι ασαφή. Ωστόσο, αν η πιθανότερη αιτία αναφέρεται το γεγονός ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος επετεύχθη σε πολύ μικρότερο χρονικό διάστημα στη μελέτη ACCORD σε σχέση με την ADVANCE (6 μήνες vs 2 χρόνια) και με περισσότερο επιθετική χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων (thiazolidinediones 91.7 vs 16.8%, ινσουλίνη 77.3% vs 40.5%, και μετφορμίνη 86.6% vs 73.8%), η οποία, όμως, θα μπορούσε να αυξήσει τις υπογλυκαιμικές επιπλοκές — η συχνότητα των οποίων ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου.

Οι οδηγίες του 2007 σχετικά με το γλυκαιμικό



έλεγχο παραμένουν αναλλοίωτες, με την επιπλέον όμως σύσταση για σταδιακή μείωση των επιπέδων σακχάρου και αποφυγή τιμών HbA1c <6.5%. Επιπλέον δεδομένα έρχονται από τα αποτελέσματα της μελέτης ADVANCE, στην οποία παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερα οφέλη στην ομάδα με συνδυασμό αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου και αυστηρής ρύθμισης των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, όπως εκτιμήθηκε από τη σημαντική μείωση της συνολικής θνησιμότητας και τη μείωση της νεοεμφανιζόμενης μικροαλβουμινουρίας<sup>287</sup>. Πρέπει, ακόμη, να τονιστεί ότι σε πρόσφατη μεταανάλυση των δεδομένων από τις 4 μέχρι σήμερα τυχαιοποιημένες μελέτες αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου (ADVANCE, ACCORD, UKPDS, VADT<sup>285,286, 288,289</sup>), προέκυψε ότι η ομάδα εντατικής ρύθμισης, παρουσιάζει αυξημένο κατά 2.5 φορές κίνδυνο σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε σχέση με την ομάδα κλασικού γλυκαιμικού ελέγχου<sup>290</sup>. Το εύρημα αυτό, επισημαίνει την ανάγκη στενής παρακολούθησης των επιπέδων σακχάρου στην ομάδα των ασθενών με αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο.

### Το «πολυχάπι»

Πρόσφατη μελέτη<sup>291</sup> έχει εξετάσει την επίδραση, σε ποικίλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, της χορήγησης σκευάσματος που περιέχει τρεις αντιυπερτασικούς παράγοντες (αναστολέα του μεταπρεπτικού ενζύμου, β-αποκλειστή, και διουρητικό), στατίνη και ασπιρίνη σε χαμηλή δόση σε ασθενείς με απουσία καρδιαγγειακής νόσου αλλά επιβαρυνόμενους με έναν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Στο τέλος της περιόδου θεραπείας (διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδες) παρατηρήθηκε μείωση της αρτηριακής πίεσης, της χοληστερόλης ορού και θρομβοξάνης 2 των ούρων (δείκτης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας) όπως άλλωστε αναμενόταν από το συνδυασμό των επιμέρους ουσιών. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με την εφαρμογή πολλαπλών σκευασμάτων με τις μεμονωμένες ουσίες. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι ο λόγος της ανάπτυξης του σκευάσματος δεν είναι ο εύλογα αναμενόμενος (ο συνδυασμός δηλαδή παραγόντων διαφορετικών οικογενειών φαρμάκων με σκοπό την διευκόλυνση της θεραπείας σε ασθενείς με πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο που απαιτούν τη χορήγηση ουσιών από διάφορες κατηγορίες φαρμάκων)<sup>292</sup>. Η ανάπτυξη του σκευάσματος αυτού, όπως διατυπώθηκε από τους δημιουργούς του

(Wald και Law που κατοχύρωσαν την ευρεσιτεχνία) υποκινήθηκε από την αναζήτηση της δημιουργίας ενός προϊόντος με δυνατότητα να μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο περισσότερο από 80% σε όλους τους ενήλικες – και επομένως να μπορεί να χορηγείται σε όλα τα άτομα με ηλικία 55 ετών και άνω, ανεξάρτητα από την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου<sup>293</sup>. Η επιδίωξη, όμως, αυτή είναι ευάλωτη σε κριτική από πολλές απόψεις:

α) η χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου παρέχει μικρή μόνο καρδιοπροστασία με τον αυξημένο πάντα κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων<sup>279</sup>.

β) οι αντιυπερτασικοί παράγοντες προκαλούν μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μη υπερτασικούς ασθενείς (όπως επιβεβαιώθηκε και στην πρόσφατη μελέτη με το σκεύασμα πολλαπλών ουσιών)<sup>279</sup>, και

γ) οι στατίνες είναι γενικώς καλά ανεκτά φάρμακα αλλά περιστασιακά η χορήγησή τους μπορεί να συνοδεύεται από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και ως εκ τούτου το όφελος από αυτή σε άτομα χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου δεν έχει αποδειχθεί.

Επιπρόσθετα η τακτική της αντιμετώπισης του «καρδιαγγειακού κινδύνου» συνολικά χωρίς εξατομίκευση των επιμέρους παραγόντων κινδύνου είναι επιστημονικά αβάσιμη.

### Η ανάγκη για νέες μελέτες

Στα προηγούμενα 10-15 χρόνια έχουν ολοκληρωθεί πολλές μελέτες παρέμβασης στη θεραπεία της υπέρτασης. Η πλειονότητα των μελετών έχει κυρίως εστιαστεί σε συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών αντιυπερτασικών παραγόντων ή σε ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου. Αρχικά δε συχνά ο σχεδιασμός των μελετών ήταν ιδιαίτερα πολύπλοκος και περιλάμβανε εφαρμογή πολλαπλών διαδοχικών θεραπειών, γεγονός που κατέστησε την ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους δύσκολη και αμφισβητήσιμη (Τμηματική Περίληψη 9). Οι μελέτες αυτές πρόσφεραν χρήσιμες πληροφορίες, αλλά κύρια θέματα περί την υπέρταση δεν έχουν ακόμα διερευνηθεί ή έχουν εξεταστεί μερικώς. Έτσι, μεγάλος αριθμός σημαντικών αποφάσεων για την αντιυπερτασική θεραπεία λαμβάνεται με βάση τα αποτελέσματα post hoc αναλύσεων. Οι αναλύσεις αυτές συσχετίζουν την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς, κυρίως

λόγω της χαμηλής τυχαιοποίησης και των πιθανών διαφορών στα επίπεδα του αρχικού καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ των ασθενών, που παρουσιάζονται με διαφορετικές τιμές αρτηριακής πίεσης. Έτσι σήμερα είναι επιτακτική η ανάγκη διεξαγωγής προοπτικού τύπου τυχαιοποιημένων μελετών, που θα καλύψουν τα υπάρχοντα κενά γνώσης και θα επιτρέψουν την οριστική διεξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης στα οποία θα πρέπει να ξεκινά η αντιυπερτασική αγωγή και τα επίπεδα-στόχος της στις διάφορες ομάδες ασθενών.

Τα ακόλουθα ζητήματα χρήζουν άμεσης ανάγκης διερεύνησης με απλά σχεδιασμένες μελέτες:

1. Θα πρέπει να ξεκινά η αντιυπερτασική αγωγή σε όλους τους ασθενείς με σταδίου I αρτηριακή υπέρταση (επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης 140-159 mmHg ή διαστολικής αρτηριακής πίεσης 90-99 mmHg) ακόμα και στις ομάδες ασθενών με χαμηλό ή μετρίου βαθμού καρδιαγγειακό κίνδυνο; Είναι προφανές ότι η διεξαγωγή τυχαιοποιημένης μελέτης που θα συνέκρινε τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής με τη χορήγηση placebo με βάση την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με σταδίου I αρτηριακή υπέρταση είναι ιδιαίτερα δύσκολη λόγω της χαμηλής επίπτωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ομάδα ασθενών χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, με αποτέλεσμα να απαιτείται ιδιαίτερα μεγάλο μέγεθος δείγματος και/η μακρός χρόνος παρακολούθησης σε εξωπραγματικά επίπεδα. Η διεξαγωγή όμως μελέτης με χρήση ομάδας ελέγχου που θα μελετά ενδιάμεσα τελικά σημεία όπως την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, τη μικροαλβουμιουρία και λοιπές παραμέτρους της βλάβης των οργάνων-στόχων είναι εφικτή, ηθικά δόκιμη και κλινικώς πολύτιμη.

2. Θα πρέπει να χορηγούνται αντιυπερτασικά φάρμακα σε ηλικιωμένους ασθενείς με σταδίου I αρτηριακή υπέρταση και τα επίπεδα στόχοι της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να είναι χαμηλότερα από 140/90 mmHg και στους ηλικιωμένους ασθενείς; όλες οι ολοκληρωθείσες μέχρι σήμερα μελέτες σε υπερτασικούς ηλικιωμένους ασθενείς συμπεριέλαβαν ασθενείς με αρχικά επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης 160 mmHg ή υψηλότερα και στην πλειοψηφία τους η μέση αρχική συστολική αρτηριακή πίεση ήταν υψηλότερη από 170 mmHg. Κατά παρόμοιο τρόπο, σε όλες τις μέχρι σήμερα διεξαχθείσες μελέτες τα επιτυγχανόμενα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν πάντα υψηλότερα από 140 mmHg. Η επίπτωση των καρ-

διαγγειακών συμβαμάτων είναι υψηλότερη στην ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών (δεδομένου ότι αποτελούν ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου) και ως εκ τούτου οι μελλοντικές μελέτες μπορεί εύκολα να διεξαχθούν με χρήση ομάδας placebo και μελέτη της επίπτωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με αυστηρό τρόπο.

3. Όλες οι υπάρχουσες σήμερα οδηγίες συνιστούν έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής σε διαβητικούς και σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή αγγειακής εγκεφαλικής νόσου σε αρχικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια 130-139 mmHg για τη συστολική αρτηριακή πίεση και 85-89 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση) και επίσης προτείνουν επιθυμητά επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης χαμηλότερα από 130 mmHg. Οι παραπάνω συστάσεις αν και συνετές δεν στηρίζονται σε ευρήματα κλινικών μελετών και χαρακτηριστικό παράδειγμα του ανωτέρω αποτελεί το γεγονός ότι επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης χαμηλότερα από 130 mmHg δεν έχουν ποτέ επιτευχθεί σε κλινική μελέτη. Στην πλειοψηφία των κλινικών μελετών σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου η τυχαιοποιημένη αντιυπερτασική θεραπεία χορηγούνταν επιπρόσθετα της προϋπάρχουσας (συχνά πολλαπλής) θεραπείας λόγω της λανθασμένης υπόθεσης ότι το σύνολο των παραπάνω ασθενών απαιτούσε επιθετική μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης<sup>71</sup> και το παραπάνω επηρέαζε σημαντικά τα παρατηρούμενα αποτελέσματα. Σε άλλες μελέτες μεγάλο ποσοστό ασθενών έλαβε υποκείμενη θεραπεία με παράγοντες που πιθανώς επηρεάζουν την κλινική αποτελεσματικότητα των υπό μελέτη παραγόντων. Χαραριστικό παράδειγμα του παραπάνω αποτελεί η μελέτη I-PRESERVE<sup>259</sup> σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και καλή συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας στην οποία το 39% των ασθενών στους οποίους ελεγχόταν το θεραπευτικό αποτέλεσμα ανταγωνιστού των υποδοχέων αγγειοτασίνης ελάμβαναν επίσης αναστολέα του μεταπρεπτικού ενζύμου (χωρίς να υπάρχουν αποδείξεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα των αναστολέων του μεταπρεπτικού ενζύμου σε αυτόν τον τύπο καρδιακής ανεπάρκειας). Στο σημείο αυτό είναι προφανές ότι απαιτείται ο σχεδιασμός μίας μελλοντικής, σχετικά απλής μελέτης, που θα δώσει απάντηση στα παραπάνω ερωτήματα που αφορούν ασθενείς με ιστορικό αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, στεφανιαίας νόσου ή καρδιακής ανεπάρκειας διαστολικού τύπου.

4. Η εξακρίβωση των χαμηλότερων ασφαλών

επιπέδων αρτηριακής πίεσης σε διάφορες ομάδες ασθενών αποτελεί θέμα μεγάλης κλινικής σημασίας και θα πρέπει να μελετηθεί μελλοντικά με προοπτικού τύπου μελέτη που θα συγκρίνει την εντατική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με λιγότερο εντατική ρύθμιση σε ασθενείς με διαφορετικά επίπεδα καρδιαγγειακού κινδύνου.

5. Διάφορες τροποποιήσεις του τρόπου ζωής είναι αποτελεσματικές στη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της θνησιμότητας και νοσηρότητας των υπερτασικών ασθενών. Αν και ο μελλοντικός σχεδιασμός μελέτης που θα εξετάσει την επίδραση των αλλαγών του τρόπου ζωής στη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών με σταδίου I αρτηριακή υπέρταση, δεν αποτελεί εφικτό στόχο, η διεξαγωγή τυχαιοποιημένης μελέτης που θα εξετάζει ενδιάμεσα τελικά σημεία (εκτιμήσεις της βλάβης των οργάνων) φαίνεται εφικτή και επιθυμητή.

## ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ 9. Η ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΝΕΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Μεγάλος αριθμός σημαντικών αποφάσεων για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης έχουν ληφθεί σήμερα ελλείψει αποδείξεων, από μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Τα ακόλουθα, λοιπόν, σημεία χρήζουν άμεσης διαλεύκανσης με απλά σχεδιασμένες μελέτες:

1. Πρέπει να ξεκινά ανυπερτασική αγωγή σε όλους τους ασθενείς με σταδίου 1 αρτηριακή υπέρταση ακόμα και στις περιπτώσεις όπου ο ολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι χαμηλός ή μετρίου βαθμού; Προς την κατεύθυνση αυτή η διεξαγωγή ελεγχόμενων μελετών και εκτίμηση ενδιάμεσων τελικών σημείων της βλάβης των οργάνων-στόχων (με βάση δείκτες αποδεδειγμένης προγνωστικής σημασίας) είναι εφικτή, ηθικώς αποδεκτή και κλινικώς πολύτιμη.

2. Πρέπει η ανυπερτασική αγωγή να χορηγείται επίσης σε ηλικιωμένους ασθενείς με σταδίου 1 αρτηριακή υπέρταση; Κι ακόμη: Πρέπει και στην ομάδα αυτή των ασθενών, τα επιθυμητά επίπεδα της αρτηριακής πίεσης να είναι χαμηλότερα από 140/90 mmHg; Οι μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση θα μπορούσαν να μελετήσουν με αυστηρό τρόπο την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και να συμπεριλάβουν ομάδα ελέγχου.

3. Πρέπει η ανυπερτασική αγωγή να ξεκινά σε διαβητικούς ή ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής και αγγειακής εγκεφαλικής νό-

σου όταν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης είναι στα ανώτερα φυσιολογικά όρια και θα πρέπει τα επίπεδα-στόχος της αρτηριακής πίεσης να είναι χαμηλότερα από 130/80 mmHg στην ομάδα αυτή των ασθενών; Τα θέματα αυτά πρέπει να προσεγγιστούν με κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες με ομάδα ελέγχου εφόσον σήμερα δεν υπάρχουν αποδείξεις, βασισμένες σε μελέτες, σχετικά με τα οφέλη από τη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης όταν αυτή κυμαίνεται στα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα ή από την επίτευξη επιπέδων χαμηλότερων από 130/80 mmHg.

4. Ποια είναι τα καλύτερα ασφαλή επίπεδα της αρτηριακής πίεσης που μπορούν να επιτευχθούν με τη χορήγηση θεραπείας στις διάφορες ομάδες ασθενών; Το θέμα θα μπορούσε να προσεγγιστεί με μελέτες που θα συγκρίνουν τα αποτελέσματα περισσότερο ή λιγότερο έντονης αντιπερτασικής θεραπείας σε ασθενείς με διαφορετικά επίπεδα καρδιαγγειακού κινδύνου.

5. Είναι οι αλλαγές του τρόπου ζωής αποτελεσματικές, πέραν της ικανότητας να μειώνουν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, στη μείωση της θνησιμότητας και νοσηρότητας στην υπέρταση; Η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με εκτίμηση ενδιάμεσων τελικών σημείων (εκτίμηση της βλάβης των οργάνων-στόχων) σε ασθενείς με σταδίου 1 αρτηριακή υπέρταση ή επίπεδα αρτηριακής πίεσης στα ανώτερα φυσιολογικά όρια κρίνεται εφικτή και επιθυμητή.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
2. Havranek EP, Froshaug DB, Emserman CD, et al. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am J Med* 2008; 121: 870-5.
3. Li Z, Dahiof B, Okin PM, Kjeldsen SE, et al. Bundle branch block and cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension study. *J Hypertens* 2008; 26: 1244-9.
4. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2009; 27: 1697-704.
5. Miiani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction.



- Am J Cardiol 2006; 97: 959-63.
6. Taylor HA, Penman AD, Han H, et al. Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] study). Am J Cardiol 2007; 99: 1413-20.
  7. Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris D, et al. Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year-follow-up study. J Hypertens 2009; 27: 744-52.
  8. Yasuno S, Ueshima K, Oba K, et al. Clinical significance of left ventricular hypertrophy and changes in left ventricular mass in high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan trial. J Hypertens 2009; 27: 1705-12.
  9. Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in- and out-of office blood pressure values. J Hypertens 2009. [Epub ahead of print]
  10. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, et al. Baseline values but not treatment induced changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensives. Findings in the ELSA. Circulation 2009; 120: 1084-90.
  11. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? J Hypertens 2009; 27: 1165-71.
  12. Inoue M, Maeda R, Kawakami H, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. Circ J 2009; 73: 549-53.
  13. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, et al. Aortic blood pressure and survival study group. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. Hypertension 2008; 51: 848-55.
  14. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? J Hypertens 2009; 27: 461-7.
  15. Cuspid C. Cardio-renal organ damage and cardiovascular outcomes in hypertension. J Hypertens 2009; 27: 702-6.
  16. Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. Arch Intern Med 2008; 168: 617-24.
  17. Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, et al. VALUE Investigators. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. J Hypertens 2007; 25: 1473-9.
  18. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1813-21.
  19. Waeber B, de la Sierra A, Ruilope LM. Target organ damage: how to detect it and how to treat it? J Hypertens 2009; 27 (Suppl 3): S13-S18.
  20. de Zeeuw D. Albuminuria: a target for treatment of type 2 diabetic nephropathy. Semin Nephrol 2007; 27: 172-81.
  21. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hypointensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. Stroke 2009; 40: 1229-36.
  22. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. J Hypertens 2009; 27: 846-53.
  23. Stewart R, Xue QL, Masaki K, et al. Change in blood pressure and incident dementia. A 32-Year Prospective Study. Hypertension 2009; 54: 233-40.
  24. World Health Organization. Life in the 21st century: a vision for all: the World Health Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998.
  25. De Ciuceis C, Porteri E, Rizzoni D, et al. Structural alterations of subcutaneous small arteries may predict major cardiovascular events in hypertensive patients. Am J Hypertens 2007; 20: 846-52.
  26. Mathiassen ON, Buus NH, Sihm I, et al. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1021-6.
  27. Harazny JM, Ritt M, Baleanu D, et al. Increased wall-lumen ratio of retinal arterioles in male patients with a history of a cerebrovascular event. Hypertension 2007; 50: 623-829.
  28. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multiethnic cohort. Atherosclerosis 2007; 192: 197-203.
  29. Yeboah J, Grouse JR, Hsu F-C, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. Circulation 2007; 115: 2390-7.
  30. Muiesan ML, Salvetti M, Painsi A, et al. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients. J Hypertens 2008; 26: 1612-8.
  31. Rizzoni D, Porteri E, De Ciuceis C, et al. Lack of prognostic role of endothelial dysfunction in subcutaneous small resistance arteries of hypertensive patients. J Hypertens 2006; 24: 867-73.
  32. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. N Engl J Med 2006; 355: 2631-9.
  33. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med 1991; 114: 345-52.
  34. 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: 1561-6.
  35. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999; 340: 14-22.

36. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
37. Fowkes GF, and the Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197-200.
38. De Buyzere M, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Progress Cardiovasc Dis* 2008; 50: 238-63.
39. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-25.
40. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2459-64.
41. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903.
42. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-9.
43. Hillege HL, Rdlar V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
44. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
45. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in non-hypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-75.
46. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350-6.
47. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198-202.
48. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2100-5.
49. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007; 49: 31-6.
50. Gerds E, Cramariuc D, de Simone G, Wachtell K, Dahlof B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 809-15.
51. Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343-9.
52. Muiesan ML, Salvetti M, Pains A, Monteduro C, et al. Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2007; 49: 1077-83.
53. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-53.
54. Mancina G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-7.
55. Mancina G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term risk of diabetes, hypertension and left ventricular hypertrophy associated with the metabolic syndrome in a general population. *J Hypertens* 2008; 26: 1602-11.
56. Norton GR, Maseko M, Libhaber E, et al. Is prehypertension an independent predictor of target organ changes in young-to-middle-aged persons of African descent? *J Hypertens* 2008; 26: 2279-2987.
57. Isles CG, Walker LM, Beevers GD, et al. Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 1986; 4: 141-56.
58. Lindholm L, Ejlertsson G, Schersten B. High risk of cerebro-cardiovascular morbidity in well treated male hypertensives. A retrospective study of 40-59-year-old hypertensives in a Swedish primary care district. *Acta Med Scand* 1984; 216: 251-9.
59. Thurmer HL, Lund-Larsen PG, Tverdal A. Is blood pressure treatment as effective in a population setting as in controlled trials? Results from a prospective study. *J Hypertens* 1994; 12: 481-90.
60. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003; 21: 1635-40.
61. Almgren T, Persson B, Wilhelmsen L, Rosengren A, Andersson OK. Stroke and coronary heart disease in treated hypertension: a prospective cohort study over three decades. *J Intern Med* 2005; 257: 496-502.
62. Asayama K, Ohkubo T, Yoshida S, et al. Stroke risk and antihypertensive drug treatment in the general population: the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *J Hypertens* 2009; 27: 357-64.
63. Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 2009; 27: 1509-20.
64. Ibsen H. Antihypertensive treatment and risk of cardiovascular complications: is the cure worse than the disease? *J Hypertens* 2009; 27: 221-3.
65. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/ International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
66. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and

- Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
67. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007; 115: 2761-88.
  68. Sanchez RA, Ayala M, Baglivo H, et al. Latin American Guidelines on Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 905-22.
  69. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009; 32: 3-107.
  70. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Suppl 2): E1-E40.
  71. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27: 923-34.
  72. Medical Research Council trial of treatment of mild hypertension: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1985; 291: 97-104.
  73. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1261-7.
  74. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension: results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982; 307: 976-80.
  75. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157-72.
  76. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349-54.
  77. Coepe J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ (Clin Res Ed)* 1986; 293: 1145-51.
  78. 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: 3255-64.
  79. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-5.
  80. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-12.
  81. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
  82. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823-9.
  83. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
  84. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
  85. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31: 2115-27.
  86. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61: 1086-97.
  87. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
  88. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
  89. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
  90. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1201-8.
  91. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225-37.
  92. Zanchetti A, Mancia G, Black HR, et al. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 673-9.
  93. 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* 2002; 342: 145-53.
94. *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, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
  95. *Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al*. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMLOT study - a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217-25.
  96. *Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al*. A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-57.
  97. *The PEACE trial investigators*. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
  98. *Helgoland A*. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980; 69: 725-32.
  99. *Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, 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: 1755-62.
  100. *Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al*. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886-92.
  101. *UK Prospective Diabetes Study Group*. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
  102. *Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al*. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
  103. *Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW*. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B54-B64.
  104. *Lewis EJ, Hunsicker 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: 851-60.
  105. *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: 861-9.
  106. *Berthel K, Neal BC, Chalmers JP, et al*. Reductions in the risks of recurrent stroke in patients with and without diabetes: the PROGRESS Trial. *Blood Press* 2004; 13: 7-13.
  107. *Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al*. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102: 1503-10.
  108. *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators*. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174-83.
  109. *Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al*. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-51.
  110. *Mancia G, Messerli FH, Weber MA, et al*. Association between the proportion of time under blood pressure (BP) control and cardiovascular (CV) morbidity and mortality in the VALUE trial. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 4): S327.
  111. *Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al*. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
  112. *Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ*. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007; 50: 299-305.
  113. *Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al*. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144: 884-93.
  114. *Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al*. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004; 44: 637-42.
  115. *Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al*. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009; 27: 1360-9.
  116. *Redon J, Sleight P, Mancia G, Gao O, et al*. Safety and efficacy of aggressive blood pressure lowering among patients with diabetes: subgroup analyses from the ON-TARGET trial. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 4): S16.
  117. *Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al*. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2170-9.
  118. *Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al*. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3027-37.
  119. *Okin PM, Devereux RB, Jern S, et al*. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losar-

- tan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108: 684-90.
120. *Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al.* Usual versus tight control of systolic blood pressure in nondiabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 525-33.
  121. *The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group.* Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Int Med* 2001; 134: 370-9.
  122. *Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP.* Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 60: 228-34.
  123. *de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al.* Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 883-92.
  124. *Bangalore S, Messerli FH, Wun C, et al.* Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: A217.
  125. *Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.
  126. *Polese A, De Cesare N, Montorsi P, et al.* Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991; 83: 845-53.
  127. *Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP.* J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136: 438-48.
  128. *Buse JB, Bigger JT, Byington RP, et al.* Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99 (12A): 21 i-33i.
  129. *Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al.* Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685-97.
  130. *Luders S, Schrader J, Berger J, et al.* The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008; 26: 1487-96.
  131. *Laurent S, Briet M, Boutouyrie P.* Large/small artery cross talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 388-92.
  132. *Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al.* Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004; 22: 847-57.
  133. *Kostis JB, Wilson AC, Freudemberger RS, et al.* Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29-35.
  134. *Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pederson O.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-91.
  135. *Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA.* 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
  136. *Guidelines Committee.* 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
  137. *Jick H, Slone D, Shapiro S, et al.* Reserpine and breast cancer. *Lancet* 1974; 11: 669-77.
  138. *Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al.* The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.
  139. *Pahor M, Guralnik JM, Corti MC, Foley DJ, Carbonin P.* Long-term survival and uses of antihypertensive medications in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 49: 1191-7.
  140. *Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O.* Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
  141. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS; 2006. [www.nice.org.uk/CG034](http://www.nice.org.uk/CG034).
  142. *Opie LH.* Beta-blockade should not be among several choices for initial therapy of hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 161-3.
  143. *Messerli FH, Bangalore S, Julius S.* Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2706-15.
  144. *Mancia G.* Prevention of risk factors: beta-blockade and hypertension. *Eur Heart J Suppl* 2009; 11: A3-A8.
  145. *Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH.* Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1482-9.
  146. *Cucherat M.* Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in postmyocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007; 28: 3012-9.
  147. *Houghton T, Freemantle N, Cleland JG.* Are beta-blockers effective in patients who develop heart failure soon after myocardial infarction? A meta-regression analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 333-40.
  148. *Law MR, Morris JK, Wald NJ.* Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: 1665-83.
  149. *Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR.* Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565-76.
  150. *Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT, et al.* Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J Hypertens* 2007; 25: 1499-

- 505.
151. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
  152. *Mancia G, Zanchetti A*. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *J Hypertens* 2008; 26: 164-8.
  153. *Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ*. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290-300.
  154. *Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al*. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
  155. *Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD, et al*. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007; 49: 1242-7.
  156. *Mitchell GF, Conlin PR, Dunlap ME, et al*. Aortic diameter, wall stiffness, and wave "reflection" in systolic hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 105-11.
  157. *Elliott WJ, Meyer PM*. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
  158. *Mancia G, Grassi G, Zanchetti A*. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3-10.
  159. *Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH*. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1254-62.
  160. *Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, et al*. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lac/dipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 2007; 25: 2463-70.
  161. *Cutler JA, Davis BR*. Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2691-704.
  162. *Barr EL, Zinmet PZ, Welborn TA, et al*. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116: 151-7.
  163. *Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G, et al*. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet* 2007; 370: 667-75.
  164. *Alderman MH, Cohen H, Madhavan S*. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1130-4.
  165. *Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE*. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41-6.
  166. *Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al*. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) - a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-7.
  167. *Schiffrin EL, Deng LY*. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibition and beta-blockade for 2 years on function of small arteries from hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25 (4 Pt 2): 699-703.
  168. *Schiffrin EL, Pu Q, Park JB*. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 105-10.
  169. *Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Schiffrin EL, Ferrario CM*. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2: 165-72.
  170. *Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, et al*. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101: 2601-6.
  171. *Zanchetti A*. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press* 2004; 13 (Suppl 1): 18-33.
  172. *Dhakam Z, Yasmin, McEniery CM, Burton T, Brown MJ, Wilkinson IB*. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 351-6.
  173. *Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al*. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-36.
  174. *Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al*. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591-6.
  175. *Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT*. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24: 1397-403.
  176. *Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al*. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-89.
  177. *Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, et al*. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial



- (COMET). *Heart* 2007; 93: 968-73.
178. *Agabiti Rosei E, Rizzoni D.* Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67: 1097-107.
  179. *Galderisi M, D'Enrico A, Sidiropulos M, et al.* Nebivolol induces parallel improvement of left ventricular filling pressure and coronary flow reserve in uncomplicated arterial hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 2106-13.
  180. *Simon A, Garipey J, Moyse D, Levenson J.* Differential effects of nifedipine and co-amilozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103: 2949-54.
  181. *Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al.* Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS: a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807-12.
  182. *Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, et al.* Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008; 26: 819-24.
  183. *Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG.* Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens* 2006; 24: 1193-200.
  184. *Wright GM, Musini VM.* First-line drugs for hypertension. *Cochrane Library* 2009; CD001841: e1 -e59.
  185. *Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.* ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
  186. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.* Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-9.
  187. *Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke' prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386-92.
  188. *Boutitie F, Oprisiu R, Achard JM, et al.* Does a change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J Hypertens* 2007; 25: 1543-53.
  189. *Verma S, Strauss M.* Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 329: 1248-9.
  190. *Strauss MH, Hall AS.* Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006; 114: 838-854.
  191. *ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-59.
  192. *Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancina G, Verdecchia P.* Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26: 1282-9.
  193. *Volpe M, Tocci G, Sciarretta S, Verdecchia P, Trimarco B, Mancina G.* Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials. *J Hypertens* 2009; 27: 941-6.
  194. *Schupp M, Janke J, Oasen R, Unger T, Kintseher U.* Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004; 109: 2054-7.
  195. *The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.* Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
  196. *Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, et al.* Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009; 27: 1136-51.
  197. *Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
  198. *Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA, ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators.* Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005; 23: 641-8.
  199. *Fagard RH.* Benefits and safety of long-acting calcium antagonists in coronary artery disease: the ACTION Trial. *J Hypertens* 2005; 23: 489-91.
  200. *Sutton GC, Erik Otterstad J, Kirwan BA, et al.* ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. The development of heart failure in patients with stable angina pectoris. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 234-42.
  201. *Stanton A.* Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 389-94.
  202. *Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK.* Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens* 2006; 24: 243-56.
  203. *O'Brien E, Barton J, Nussberger J, et al.* Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49: 276-84.
  204. *Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al.* Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25: 217-26.
  205. *Littlejohn TW 3rd, Trenkwalder P, et al.* Long-term safety, tolerability and efficacy of combination therapy with aliskiren and amlodipine in patients with hypertension. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 951-9.

206. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.
207. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy (ALLAY) Trial Investigators. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119: 530-7.
208. Seed A, Gardner R, McMurray J, et al. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1120-7.
209. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24: 1735-43.
210. Weber MA, Black H, Bakris G, Krum H, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2009. [Epub ahead of print]
211. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749-57.
212. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA* 1977; 237: 255-61.
213. *Arterial hypertension*. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1978; 628: 7-56.
214. Amar J, Vaur L, Perret M, Bailleau C, et al. Hypertension in high-risk patients: beware of the underuse of effective combination therapy (results of the PRATIK study). *J Hypertens* 2002; 20: 779-84.
215. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
216. Nicotra F, Wettermark B, Sturkenboom MC, et al. Management of antihypertensive drugs in three European countries. *J Hypertens* 2009; 27: 1917-22.
217. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Anti-hypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000; 18: 1691-9.
218. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592-7.
219. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
220. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens* 2004; 22: 1605-12.
221. Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M, Kurauchi-Mito A, Kinouchi K, Itoh H. Add-on benefits of amlodipine and thiazide in nondiabetic chronic kidney disease stage 1 /2 patients treated with valsartan. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32: 51-8.
222. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 787-94.
223. Sanford M, Keam SJ. Olmesartan medoxornil/amlodipine. *Drugs* 2009; 69: 717-29.
224. Flack JM, Hilkert R. Single-pill combination of amlodipine and valsartan in the management of hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1979-94.
225. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-31.
226. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002; 20: 125-30.
227. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of . monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern A/fec/2008*; 148: 30-48.
228. Eijkelpamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1540-6.
229. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in nondiabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
230. Vogt L, Laverman GD, de Zeeuw D, Navis G. The COOPERATE trial. *Lancet* 2003; 361: 1055-6.
231. Kunz R, Wolbers M, Glass T, Mann JF. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371: 1575-6.
232. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. *Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators*. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-6.
233. Cohn JN, Tognoni G. *Valsartan Heart Failure Trial Investigators*. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
234. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
235. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713-9.

236. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999; 353: 793-6.
237. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21: 2409-17.
238. Brown CM, Hecht MJ, Weih A, Neundorfer B, Hilz MJ. Effects of age on the cardiac and vascular limbs of the arterial baroreflex. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 10-6.
239. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121-3.
240. Mancina G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461-4.
241. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281-7.
242. Viberti G, Wheeldon NM, *MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators*. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
243. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1241-8.
244. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9.
245. Watkins PJ, Edmonds ME. Diabetic autonomic failure. In: Mathias CJ, Bannister R, editors. *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford: University Press, 1999 pp. 378-86.
246. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1631-40.
247. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX: Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 237-43.
248. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-93.
249. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, et al. On behalf of the AdRem\* project team and ADVANCE management committee. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 2027-36.
250. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372: 1394-402.
251. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
252. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, et al. TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease) Investigators. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 1-10.
253. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)*. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5 Suppl 1): S1-S290.
254. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1009-15.
255. *PATS Collaborating Group*. Poststroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995; 108: 710-7.
256. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-703.
257. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 48-56.
258. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683-9.
259. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456-67.
260. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-31.
261. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86-92.
262. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712-9.
263. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008; 26: 403-11.
264. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, et al. 'Regression of



- electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296: 1242-8.
265. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331-6.
  266. Fogari R, Mugellini A, Destro M, et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 46-50.
  267. Ueng KG, Tsai TP, Yu WC, et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090-8.
  268. Tveit A, Grundvold I, Olufsen M, et al. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 120: 85-91.
  269. GISSI-AF investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 1606-17.
  270. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 457-62.
  271. Turnbull F, Woodward M, Neal B, et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29: 2669-2680.
  272. Scranton RE, Lawler E, Botteman M, et al. Effect of treating erectile dysfunction on management of systolic hypertension. *Am J Cardiol* 2007; 100: 552-3.
  273. Manolis A, Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. *J Hypertens* 2008; 26: 2074-84.
  274. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
  275. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
  276. Sever P, Dahlof B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2982-8.
  277. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, on behalf of the ASCOT Investigators. Antihypertensive therapy and the benefits of atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: lipid-lowering arm extension. *J Hypertens* 2009; 27: 947-54.
  278. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
  279. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
  280. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2301-07.
  281. Zanchetti A. Aspirin and antiplatelet drugs in the prevention of cardiovascular complications in diabetes. In Mogensen CE, editor. *Pharmacotherapy of diabetes: new developments*. New York: Springer; 2007; 19: 211-18.
  282. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134-41.
  283. Jardine MJ, Ninomiya T, Cass A, et al. Aspirin benefit increases with declining renal function among people with hypertension. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 4): S178; (abstract).
  284. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006; 295: 1688-97.
  285. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
  286. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
  287. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. The combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes; new results from ADVANCE. *Diabetes Care* 2009. [Epub ahead of print]
  288. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
  289. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.
  290. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-72.
  291. Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1341-51.
  292. Yusuf S. Two decades of progress in preventing cardiovascular disease. *Lancet* 2002; 360: 2-3.
  293. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.