

ΤΟ ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Γεώργιος Σ. Στεργίου
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας
Κέντρο Υπέρτασης, Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
Νοσοκομείο Σωτηρία, Αθήνα.
E-Mail: gstergi@med.uoa.gr

Ο ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΤΟ ΟΦΕΛΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Εδώ και μερικές δεκαετίες έχει αναγνωριστεί ότι η υπέρταση αποτελεί τον ισχυρότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και έναν από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου [1]. Πρόσφατη μεταανάλυση 61 μελετών με δεδομένα από 1.000.000 άτομα που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και καρδιαγγειακού κινδύνου έδειξε ότι, στις προηγούμενες αναλύσεις επιδημιολογικών μελετών, ο κίνδυνος που προέρχεται από την υπέρταση είχε υποτιμηθεί [2]. Η νέα μεταανάλυση έδειξε ότι για κάθε 20 mmHg αύξησης της συστολικής πίεσης ή, αντίστοιχα, 10 mmHg της διαστολικής, ο κίνδυνος τόσο για θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό, όσο και για θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο διπλασιάζεται [2]. Το εντυπωσιακότερο εύρημα της μεταανάλυσης είναι το ότι η σχέση αυτή πίεσης και κινδύνου παραμένει και σε επίπεδα πίεσης χαμηλότερα των 140/90 mmHg, μέχρι τα 120/80 mmHg [2]. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται και από πρόσφατη δημοσίευση της μελέτης Framingham Heart Study που έδειξε ότι άτομα με αρτηριακή πίεση 130-139/85-89 mmHg διατρέχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο από αυτά με χαμηλότερες τιμές πίεσης [3].

Μεταανάλυση των μακροχρόνιων μελετών φαρμακευτικής παρέμβασης στην υπέρταση μέχρι το 1992 έδειξε ότι η αντιυπερτασική φαρμακοθεραπεία μειώνει τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά περίπου 40%, για στεφανιαία νόσο κατά 25% και για καρδιακή ανεπάρκεια κατά 50% [4]. Η μείωση αυτή αντιστοιχεί σε πλήρη εξουδετέρωση του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο που αποδίδεται στην υπέρταση και κατά 2/3 εξουδετέρωση του αντίστοιχου κινδύνου για στεφανιαίο επεισόδιο [4]. Σε ασθενείς με βλάβη οργάνων-στόχων ή καρδιαγγειακή νόσο, το απόλυτο όφελος της θεραπείας είναι μεγαλύτερο από το αντίστοιχο σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη υπέρταση. Το εντυπωσιακό αυτό όφελος της αντιυπερτασικής θεραπείας οφείλεται βέβαια στη μείωση της αρτηριακής πίεσης αυτής καθ' εαυτής. Παραμένει όμως το κρίσιμο ερώτημα αν, για την ίδια μείωση της πίεσης, κάποια αντιυπερτασικά φάρμακα πλεονεκτούν ως προς την καρδιαγγειακή προστασία. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μεγάλη συζήτηση, αλλά και μεγάλη προσπάθεια μέσω συγκριτικών μελετών επιβίωσης, για την αναγνώριση της άριστης αντιυπερτασικής φαρμακοθεραπείας [5].

ΤΟ «ΚΑΛΥΤΕΡΟ» ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ: ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ

Η σύγχρονη φαρμακοθεραπεία της υπέρτασης βασίζεται σε μια εντυπωσιακά μεγάλη βάση δεδομένων από μελέτες έκβασης και ως εκ τούτου αποτελεί άριστο παράδειγμα εφαρμογής της «ιατρικής με βάση τις ενδείξεις» (evidence based medicine). Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί τα αποτελέσματα συνολικά 30 μεγάλων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών επιβίωσης που σχεδιάστηκαν κυρίως για να αξιολογήσουν (και σε πολλές μελέτες να συγκρίνουν) την αποτελεσματικότητα των διαφόρων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων [6-37]. Οι μελέτες αυτές περιέλαβαν συνολικά 180.956 υπερτασικά άτομα με μέση παρακολούθηση πάνω από 4 χρόνια και κατά τη διεξαγωγή τους συνέβησαν 19.550 μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια (πίνακες 1 και 2). Τα δεδομένα των μελετών αυτών διαμόρφωσαν τις σύγχρονες απόψεις για την αντιυπερτασική θεραπεία και την επιλογή φαρμάκων, οι οποίες δεν αναμένεται να αλλάξουν σημαντικά μέσα τα επόμενα χρόνια.

Η μεγαλύτερη από της μελέτες αυτές (ALLHAT, 2002 [23]) περιέλαβε 42.418 υπερτασικά άτομα και σύγκρινε ένα κλασικό θειαζιδικό διουρητικό, έναν ανταγωνιστή ασβεστίου, έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (MEA) και έναν α₁-αποκλειστή. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 4,9 χρόνια και στο διάστημα αυτό παρατηρήθηκαν 5.437 καρδιαγγειακά επεισόδια.

Στις περισσότερες συγκριτικές μελέτες επιβίωσης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των αντιυπερτασικών φαρμάκων ως προς τα κύρια καταληκτικά σημεία (συνήθως στεφανιαία ή όλα τα

μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια). Εξαιρέσεις αποτελούν η μελέτη ALLHAT [37] όπου ο α_1 -αποκλειστής αποδείχθηκε λιγότερο αποτελεσματικός από το διουρητικό στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας και η Αυστραλιανή μελέτη ANBP-2 [28] που έδειξε λιγότερα καρδιαγγειακά επεισόδια με έναν αναστολέα MEA συγκριτικά με ένα διουρητικό. Άλλες διαφορές αφορούσαν συνήθως δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία των μελετών και σε πολλές περιπτώσεις αποδόθηκαν σε διαφορές στη μείωση της πίεσης μεταξύ των ομάδων υπό διαφορετική θεραπεία. Η σημαντικότερη πληροφορία από την ALLHAT [23], που αποκλήθηκε λόγω της μεγάλης στατιστικής ισχύος της μελέτης, είναι το ότι αποκλείστηκε η πιθανότητα διαφοράς μεταξύ κατηγοριών φαρμάκων πάνω από 10% ως προς την καρδιαγγειακή προστασία (με βάση τα 95% όρια αξιοπιστίας των διαφορών στην καρδιαγγειακή προστασία μεταξύ φαρμάκων).

Πρόσφατη ανάλυση των μελετών επιβίωσης ως προς τη σχέση μεταξύ της μείωσης της αρτηριακής πίεσης και της μείωσης των καρδιαγγειακών επεισοδίων επίσης οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το όφελος της αντιυπερτασικής θεραπείας προέρχεται κυρίως από τη μείωση της συστολικής πίεσης [38]. Παρατηρήθηκε δηλαδή σχεδόν γραμμική συσχέτιση μεταξύ μείωσης της συστολικής πίεσης και μείωσης των επεισοδίων, εγκεφαλικών, στεφανιαίων, μειζόνων καρδιαγγειακών, θανατηφόρων καρδιαγγειακών αλλά και συνολικών θανατηφόρων επεισοδίων [5,38]. Εξαίρεση αποτέλεσε η καρδιακή ανεπάρκεια, της οποίας η πρόληψη εξαρτάται περισσότερο από το είδος των φαρμάκων [5,38]. Φαίνεται λοιπόν ότι, αν τελικά υπάρχουν κάποιες διαφορές στο όφελος των αντιυπερτασικών φαρμάκων που δεν αναδείχθηκαν στις συγκριτικές μελέτες, τότε αυτές αναμένεται να είναι μικρές συγκριτικά με το όφελος που αποδίδεται στη μείωση της πίεσης. Βέβαια, σε συνθήκες καρδιαγγειακής βλάβης, μελέτες δευτερογενούς πρόληψης έδειξαν ότι κάποιες κατηγορίες φαρμάκων υπερτερούν (π.χ. αναστολείς MEA, β -αποκλειστές και ανταγωνιστές αγγειοτασίνης σε καρδιακή ανεπάρκεια, αναστολείς MEA και ανταγωνιστές αγγειοτασίνης σε διαβητική νεφροπάθεια, β -αποκλειστές, αναστολείς MEA και ανταγωνιστές αγγειοτασίνης μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Περιγραφή μελετών επιβίωσης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων στην καρδιαγγειακή προστασία [6-37].

ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΛΕΤΩΝ	30 ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ
Σχεδιασμός μελετών	Προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, διπλές-τυφλές ή ανοικτές με τυφλή αξιολόγηση καταληκτικών σημείων
Κύρια καταληκτικά σημεία	Θανατηφόρα ή μη, στεφανιαία επεισόδια και/ή εγκεφαλικά επεισόδια και/ή καρδιακή ανεπάρκεια ή συνδυασμός μειζόνων καρδιαγγειακών επεισοδίων.
Αριθμός αρρώστων	180.956 άτομα
Ποσοστό ανδρών	53% (48-74%)
Χαρακτηριστικά	Κατά κανόνα με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο
Ηλικία αρρώστων	Μέση τιμή 65,7 έτη (50% άνω των 65 ετών)
Διάρκεια παρακολούθησης	Μέση 4,3 χρόνια (2-8,5 χρόνια)
Δεδομένα ανάλυσης	>750.000 ασθενείς/χρόνια παρακολούθησης
Αρτηριακή πίεση	159/89 mmHg (μέση τιμή κατά την ένταξη στις μελέτες)
Άρρωστοι υπό σταθερή τυχαιοποιημένη θεραπεία	68% (μέχρι το τέλος των μελετών)
Άρρωστοι υπό συνδυασμένη θεραπεία	>50% (34-62%) στο τέλος των μελετών
Καρδιαγγειακά επεισόδια	19.550 μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Περιγραφή μελετών επιβίωσης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων στην καρδιαγγειακή προστασία.

ΣΥΓΚΡΙΝΟΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ	Αριθμός* Μελετών	Αριθμός Αρρώστων	Αριθμός Καρδιαγγειακών Επεισοδίων
Αναστολείς ΜΕΑ – Ανταγωνιστές Ασβεστίου – Εικονικό φάρμακο [6-14]	9	25.711	3.548
Αναστολείς ΜΕΑ – Ανταγωνιστές Ca – β-Αποκλειστές ή Διουρητικά [15-30]	16	101.228	10.131
Ανταγωνιστές Αγγειοτασίνης – Άλλα φάρμακα [14,31-34]	5	32.036	4.680
Ομάδες με διαφορετική πίεση-στόχο [17,26,27,35,36]	5	21.982	1.191
ΣΥΝΟΛΟ	30	180.956	19.550

* Μερικές μελέτες περιέλαβαν ομάδες αρρώστων που αντιστοιχούν σε περισσότερες από μια κατηγορίες

ΜΗΠΩΣ ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΑΝΑΔΕΙΧΘΗΚΑΝ ΣΤΙΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ;

Οι μελέτες επιβίωσης παρουσιάζουν ενδογενείς αδυναμίες και προβλήματα που δυσχεραίνουν την ανάδειξη διαφορών μεταξύ φαρμάκων. Πρώτον, στις μελέτες αυτές σχεδόν το 1/3 των αρρώστων διέκοψαν την τυχαιοποιημένης θεραπεία λόγω παρενεργειών, απόσυρσης της συγκατάθεσης για συμμετοχή στη μελέτη, ή λόγω άλλων ποικίλων αιτιών [6-37]. Δεύτερον, στη ομάδες σύγκρισης (σε μερικές μελέτες ήταν εικονικό φάρμακο) για λόγους δεοντολογίας (αρρυθμιστή πίεση) συχνά χορηγήθηκαν φάρμακα σε ποσοστό που σε μερικές μελέτες ξεπέρασε το 50% [6-14,31]. Όμως, με τη λογική της «intention to treat» προσέγγισης, η ανάλυση σύγκρινε τις ομάδες όπως αρχικά τυχαιοποιήθηκαν ανεξάρτητα από το αν η αρχική θεραπεία στην συνέχεια τροποποιήθηκε. Είναι προφανές, ότι οι συχνές αυτές αλλαγές στην τυχαιοποιημένη θεραπεία μπορεί να ευθύνονται για σημαντική υποεκτίμηση του οφέλους της θεραπείας και στη μη αποκάλυψη σημαντικών διαφορών μεταξύ φαρμάκων. Άλλοι παράγοντες, όπως η παλινδρόμηση προς της μέση τιμή (regression to the mean) και η συχνά κακή συνεργασιμότητα των αρρώστων, επίσης έχουν αρνητική επίδραση στην ανάδειξη διαφοράς μεταξύ συγκρινόμενων ομάδων.

Ένα επιπρόσθετο σημαντικό πρόβλημα των μελετών επιβίωσης που συχνά παραβλέπεται είναι το ότι οι μελέτες αυτές δεν συγκρίνουν μονοθεραπείες αλλά θεραπευτικές γραμμές. Είναι αυτονόητο ότι, για λόγους δεοντολογίας, δεν είναι εφικτή η σύγκριση μονοθεραπειών σε μελέτες με διάρκεια μεγαλύτερη από μερικές εβδομάδες, δεδομένου σε πολλούς αρρώστους για τη ρύθμιση της πίεσης χρειάζονται δύο ή περισσότερα φάρμακα. Έτσι, μετά τη αρχική τυχαιοποίηση στα συγκρινόμενα φάρμακα, κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση στα πλαίσια της διεξαγωγής της μελέτης (συχνά πάνω από 5 χρόνια), στους περισσότερους αρρώστους προστέθηκαν άλλα φάρμακα (συχνά περισσότερα από ένα) ώστε να επιτευχθεί αποδεκτή ρύθμιση της πίεσης. Είναι προφανές ότι, η προσθήκη επιπλέον φαρμάκων αποδυναμώνει τη δυνατότητα ανάδειξης πιθανών διαφορών μεταξύ των αρχικών φαρμάκων.

Ενδεικτική είναι η σύγκριση των πρόσφατων μελετών στην υπέρταση με τις πρώτες μελέτες πρωτογενούς πρόληψης στην υπερχοληστερολαιμία. Ως παράδειγμα αναφέρεται η μελέτη WOSCOPS [39] σε 6.695 άτομα με υπερχοληστερολαιμία, στην οποία (α) σχεδόν όλοι οι συμμετέχοντες παρέμειναν στην τυχαιοποιημένη θεραπεία με στατίνη, (β) κανένας από την ομάδα υπό εικονικό φάρμακο δεν πήρε θεραπεία με στατίνη και (γ) κανένα άλλο υπολιπιδαιμικό φάρμακο δεν χρησιμοποιήθηκε και στις δύο ομάδες στα πέντε χρόνια παρακολούθησης της μελέτης.

ΔΟΥΡΗΤΙΚΑ: ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΜΕ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

Τα διουρητικά παραμένουν αντιϋπερτασική θεραπεία πρώτης γραμμής σε όλες της κατευθυντήριες οδηγίες από την πρώτη δημοσίευσή τους μέχρι σήμερα [40-44]. Δυστυχώς, παρά την πληθώρα θετικών μελετών επιβίωσης και τη σταθερή τοποθέτηση των επιστημονικών εταιρειών για τη χρησιμότητα και την αποτελεσματικότητά τους, την προηγούμενη δεκαετία τα διουρητικά

κατηγορήθηκαν με βάση δευτερεύοντα (ενδιάμεσα ή υποκατάστατα) καταληκτικά σημεία και η συνταγογράφηση τους στην υπέρταση μειώθηκε. Μετά τα αποτελέσματα της μελέτης ALLHAT [23], που έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των διουρητικών, των ανταγωνιστών ασβεστίου και των αναστολέων MEA στην πρόληψη των στεφανιαίων επεισοδίων, ο ρόλος των διουρητικών αναβαθμίστηκε. Είναι χαρακτηριστικό το ότι το 2003 η Εθνική Επιτροπή των ΗΠΑ JNC-7 [40] πρότεινε ως πρώτη επιλογή για την υπέρταση τα διουρητικά «για τους περισσότερους». Αντίθετα, τόσο στις Ευρωπαϊκές [41], όσο και τις Διεθνείς [42] και τις Ελληνικές [43] οδηγίες για την υπέρταση δεν δόθηκε τέτοιο προβάδισμα στα διουρητικά. Υπάρχει όμως συμφωνία μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών ότι για πολλούς αρρώστους τα διουρητικά είναι φάρμακα πρώτης γραμμής και για τους περισσότερους είναι απαραίτητα στη συνδυασμένη θεραπεία [44].

Μετά από μισό αιώνα ευρείας χρήσης των θειαζιδικών διουρητικών, εκτός από τις γνωστές μεταβολικές διαταραχές που παρατηρούνται με τη χρήση τους, οι οποίες είναι λιγότερο συχνές και λιγότερο έντονες με τις μικρές δόσεις που χρησιμοποιούνται σήμερα, νέες πληροφορίες με κλινική σημασία έχουν προκύψει. Μια σημαντική και όχι σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια των θειαζιδικών διουρητικών η οποία συχνά παραβλέπεται είναι η διαταραχή της σεξουαλικής λειτουργίας που μπορεί να παρατηρηθεί, ακόμη και με μικρές δόσεις (12,5 mg χλωρθαλιδόνης ή υδροχλωροθειαζιδης ημερησίως) σε ποσοστό περίπου 10% των ανδρών [45-46]. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στις κατευθυντήριες οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης (1997) ως «σχετική» αντένδειξη για τη χορήγηση των διουρητικών αναφέρονται οι σεξουαλικά ενεργείς άνδρες [47].

Ένα επιπλέον σημαντικό θέμα προέκυψε από αναλύσεις για την αξιολόγηση της επίδρασης των αντιυπερτασικών φαρμάκων στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη στις τελευταίες μελέτες επιβίωσης. Οι μελέτες έδειξαν ότι αναστολείς MEA και οι ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης μειώνουν κατά περίπου 25% τη πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη συγκριτικά με τα διουρητικά και τους β-αποκλειστές, ενώ οι ανταγωνιστές ασβεστίου φαίνεται να έχουν ουδέτερη δράση [7,20,21,23,31,33,34]. Πρέπει να σημειωθεί ότι παρατηρήσεις αυτές προέρχονται από μη προσχεδιασμένες αναλύσεις των δεδομένων. Είναι όμως σταθερό εύρημα σε πολλές μελέτες και επομένως δεν μπορεί να αγνοηθεί. Αν και στις μελέτες επιβίωσης οι διαφορές αυτές δεν μεταφράστηκαν σε διαφορές στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, μακροπρόθεσμα αναμένεται να έχουν σημαντικές επιπτώσεις.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΑΝΤΙΎΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Με βάση τα ευρήματα των μελετών επιβίωσης, ο κύριος στόχος της αντιυπερτασικής θεραπείας (που συχνά παραμελείται) είναι η επίτευξη ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης. Δυστυχώς, με οποιαδήποτε μονοθεραπεία, λιγότεροι από το 50% των αρρώστων επιτυγχάνουν άριστη ρύθμιση της πίεσης. Στις τελευταίες μελέτες επιβίωσης, όπου εφαρμόστηκαν οι σύγχρονοι στόχοι ως προς τη ρύθμιση της πίεσης, σε ποσοστό πάνω από το 50% των αρρώστων χορηγήθηκε συνδυασμός δύο ή περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων [23,34]. Ειδικά σε αρρώστους με διαβήτη ή νεφρική βλάβη, όπου ο στόχος πίεση είναι χαμηλότερος (<130/80 mmHg), συνήθως χρειάστηκαν 2-4 φάρμακα για τη επίτευξη άριστης ρύθμισης [14,32,35]. Πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμα και στις μελέτες επιβίωσης που έγιναν σε εξειδικευμένα κέντρα υπό ελεγχόμενες συνθήκες, σε πάνω από το 1/3 των αρρώστων δεν επιτεύχθηκε άριστη ρύθμιση (κυρίως της συστολικής πίεσης). Είναι εμφανές ότι συχνά η ρύθμιση της πίεσης δεν είναι εύκολη υπόθεση και ότι η συνδυασμένη φαρμακοθεραπεία είναι ο κανόνας. Η ανάδειξη της πρωταρχικής σημασίας της άριστης ρύθμισης της πίεσης και της ανάγκης για συνδυασμένη θεραπεία στις περισσότερες περιπτώσεις υποδηλώνουν ότι η αρχική επιλογή του φαρμάκου συχνά έχει δευτερεύουσα σημασία.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η ανάλυση των δεδομένων των μελετών επιβίωσης υποστηρίζει τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης-Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (2003) [41], της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης - Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (2003) [42] και τις πρόσφατες οδηγίες (2005) της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης της Υπέρτασης [43]. Διουρητικά, β-αποκλειστές, ανταγωνιστές ασβεστίου, αναστολείς MEA και ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης προτείνονται ως θεραπεία πρώτης γραμμής στην υπέρταση. Άλλες κατηγορίες φαρμάκων, όπως οι α₁-αποκλειστές, τα αντιαδρενεργικά φάρμακα κεντρικής δράσης και τα αγγειοδιασταλτικά άμεσης δράσης (στο αγγειακό τοίχωμα), χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία όταν τα φάρμακα πρώτης γραμμής δεν επαρκούν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η θεραπευτικές αποφάσεις στη υπέρταση βασίζονται σε μια εντυπωσιακή βάση δεδομένων με πολλές, μεγάλες και μακροχρόνιες μελέτες επιβίωσης.
2. Οι μελέτες έδειξαν ότι η αντιϋπερτασική φαρμακοθεραπεία είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στη πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων.
3. Το όφελος της αντιϋπερτασικής θεραπείας προέρχεται κυρίως από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Διαφορές μεταξύ αντιϋπερτασικών φαρμάκων ως προς τη καρδιαγγειακή προστασία, αν υπάρχουν, φαίνεται να είναι μικρές συγκριτικά με το όφελος της μείωσης της πίεσης.
4. Σε συνθήκες εγκατεστημένης καρδιαγγειακής βλάβης (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, νεφροπάθεια) κάποιες κατηγορίες αντιϋπερτασικών φαρμάκων πλεονεκτούν και, ως εκ τούτου, υπάρχει απόλυτη ένδειξη για τη χορήγησή τους.
5. Για την επίτευξη άριστης ρύθμισης της πίεσης στα περισσότερα υπερτασικά άτομα χρειάζεται συνδυασμός αντιϋπερτασικών φαρμάκων. Στην ανεπίπλεκτη υπέρταση ο γιατρός πρέπει να επικεντρωθεί όχι τόσο στην επιλογή του καλύτερου φαρμάκου, αλλά στη επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας (συνήθως συνδυασμού) ώστε να επιτευχθεί άριστη ρύθμιση της πίεσης χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.
6. Η γνώση των συμπερασμάτων των μελετών και η ελεύθερη κρίση του γιατρού εξασφαλίζουν την εξατομικευμένη εφαρμογή των δεδομένων της έρευνας σε κάθε άρρωστο ξεχωριστά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272-98.
2. 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.
3. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291-7.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-39.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527-35.
6. Staessen J, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension in Europe. *Lancet* 1997; 350:757-64.
7. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
8. Pitt B, Byington R, Furberg C, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102:1503-10.
9. Teo K, Burton J, Buller C, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000; 102:1748-54.
10. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomised, placebo controlled trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:438-43.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-41.
12. Dens J, Desmet W, Coussement P, et al. Usefulness of nisoldipine for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (results of the NICOLE study). *Am J Cardiol* 2001; 87:28-33.
13. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. The QUinapril Ischaemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischaemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1058-63.
14. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, 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.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317:713-20.
16. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Dal Palu C, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomised treatment with either verapamil or chlorthalidone on intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16:1667-76.
17. Estacio R, Jeffers B, Hiatt W, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338:645-52.
18. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999;34:1129-33.
19. Hansson L, Lindholm L, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354:1751-56.
20. Hansson L, Lindholm L, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353:611-16.
21. Brown M, Palmer C, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366-72.
22. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium-antagonists compared with diuretics and β blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356:359-65.
23. 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. *JAMA* 2002; 288:2981-97.
24. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K. Long-term effects of nifedipine retard vs ACE inhibitors in hypertension with coronary heart disease: final report of JMIC-B. *Circ J* 2002; 66 (suppl):357.

25. Zanchetti A, Bond M, Hennig M, et al. Calcium-antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Circulation* 2002; 106:2422-27.
26. Schrier R, Estacio R, 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.
27. Wright J, Bakris G, Green T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002; 288:2421-31.
28. Wing L, Reid C, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
29. Black H, Elliot W, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289:2073-82.
30. Malacco E, Marcia G, Rapelli A, et al for the Shell Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003; 12:160-67.
31. Lithell H, Hansson L, Skogg I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21:875-86.
32. Brenner B, Cooper M, 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; 345:861-69.
33. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. 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.
34. Julius S, Kjeldsen S, 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.
35. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62.
36. 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.
37. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967-75.
38. Staessen J, Wang J, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:1305-15.
39. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-7.
40. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
41. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53.
42. 2003 World Health Organization-International Society of Hypertension Statement on Management of Hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983-92.
43. Στεργίου Γ, Αχείμαστος Α, Βαρσαμής Ε, Βλαχάκος Δ, Ελισάφ Μ, Καρατζάς Ν, Μουντοκαλάκης Θ, Παπαδογιάννης Δ, Σιαμόπουλος Κ. Πρακτικές Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Υπέρταση 2005. Ελληνική Εταιρεία Μελέτης της Υπέρτασης (www.hypertension.gr). Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2005, υπό εκτύπωση.
44. Stergiou GS, Salgami E. New European, American and International guidelines for hypertension management: agreement and disagreement. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2:359-68
45. The Treatment of Mild Hypertension Study (THOMS): a randomised placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. *Arch Intern Med* 1991, 151:1413-23.
46. Chang SW, Fine R, Siegel D, et al. The impact of diuretic therapy on reported sexual function. *Arch Intern Med* 1991, 151:2402-8.
47. 1999 World Health Organisation - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-183.