
Μελέτη ALLHAT

Η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη παρέμβασης στην υπέρταση απαντά στο ερώτημα ποιο είναι το καλύτερο αντιυπερτασικό φάρμακο

Στις 18 Δεκεμβρίου 2002 δημοσιεύθηκαν στο περιοδικό *JAMA* τα τελικά αποτελέσματα της ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial),¹ της μεγαλύτερης μέχρι σήμερα μελέτης παρέμβασης στην υπέρταση. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα των νεότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων με αυτή των παλαιότερων στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων.^{1,2} Η δημοσίευσή της μπορεί να θεωρηθεί ως η «είδηση της δεκαετίας» στο χώρο της υπέρτασης, αφού τα αποτελέσματά της αναμένεται να επηρεάσουν αποφασιστικά τη στρατηγική αντιυπερτασικής φαρμακοθεραπείας που εφαρμόζουν οι γιατροί στην πράξη.

Προκειμένου να αναδειχθεί η σπουδαιότητα της ALLHAT, είναι χρήσιμη η αναδρομή στα γεγονότα, τα προβλήματα και τα ερωτηματικά στο χώρο της φαρμακοθεραπείας της υπέρτασης, που απασχόλησαν την ιατρική κοινότητα την τελευταία δεκαετία.

1950: Η ιστορία της αντιυπερτασικής θεραπείας άρχισε τη δεκαετία του '50 με τα γαγγλιοπληγικά φάρμακα. Η εισαγωγή των διουρητικών στη θεραπεία της υπέρτασης έγινε λίγο αργότερα και ακολούθησαν οι β-αποκλειστές, στη συνέχεια οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA) και, τέλος, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης.³ Η υπέρταση αποτελεί τυπικό παράδειγμα προβλήματος υγείας, όπου οι ιατρικές αποφάσεις λαμβάνονται με την εφαρμογή της βασισμένης σε ενδείξεις Ιατρικής (evidence-based medicine). Οι ενδείξεις αυτές προέρχονται από τα αποτελέσματα κλινικών μελετών με αδρά καταληκτικά σημεία (hard end-

points), όπως έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατος κ.λπ. Όλες οι μεγάλες μελέτες επιβίωσης μέχρι το 1990, που έδειξαν το όφελος της αντιυπερτασικής θεραπείας, είχαν χρησιμοποιήσει τα διουρητικά και τα ανταδρενεργικά φάρμακα (κυρίως β-αποκλειστές, κεντρικώς δρώντα και ρεζεργίνη).

1990: Μια μετα-ανάλυση όλων των μέχρι το 1990 μεγάλων προοπτικών μελετών παρέμβασης στην υπέρταση, από τους Collins et al,⁴ επιβεβαίωσε ότι η αντιυπερτασική θεραπεία εξουδετερώνει πλήρως τον αποδιδόμενο στην υπέρταση κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ για τα στεφανιαία επεισόδια η εξουδετέρωση του αποδιδόμενου στην υπέρταση κινδύνου, αν και σημαντική, δεν είναι πλήρης. Η σχετική αυτή αδυναμία της αντιυπερτασικής θεραπείας στην προστασία από στεφανιαία επεισόδια αποτέλεσε αντικείμενο ευρείας συζήτησης τα επόμενα χρόνια. Βασιζόμενοι σε επιμέρους αποτελέσματα της μεγάλης αμερικανικής μελέτης πολλαπλών κινδύνων (MRFIT)⁵ και καταφεύγοντας στη συμπερασματική λογική (inferential reasoning), αρκετοί βιάστηκαν να αποδώσουν τη σχετική αυτή αποτυχία στις δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις των διουρητικών φαρμάκων (υποκαλιαιμία, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη). Με βάση δε τις ενδείξεις για το ότι τα νεότερα φάρμακα δεν έχουν δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις ή, ακόμα περισσότερο, δρουν ευεργετικά ως προς το μεταβολικό σκέλος (π.χ. βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με τους α-MEA ή τους α-αποκλειστές) και παρά την έλλειψη δεδομένων αναφορικά με την αποτελεσματικότητά τους στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, η συνταγογράφηση μετακινήθηκε σταθερά από τα διουρητικά και τους β-αποκλειστές προς τους ανταγωνιστές ασβεστίου και τους α-MEA.

1995: Στο μεταξύ, μια άλλη ενδιαφέρουσα εξέλιξη συγκλόνισε τον επιστημονικό κόσμο. Σειρά αναδρομικών μελετών έδειξε ότι οι ανταγωνιστές ασβεστίου αυξάνουν τον κίνδυνο για έμφραγμα μυοκαρδίου, καρκίνο και αιμορραγία.^{6,7} Παρά το γεγονός ότι αυτού του είδους η ανάλυση έχει γενικά μικρή αξιοπιστία, δοθέ-

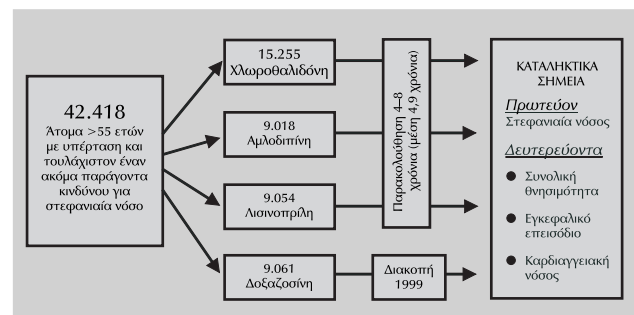
ντος ότι προορισμός της είναι να διαμορφώνει και όχι να επιβεβαιώνει υποθέσεις, τίτλοι άρθρων σε έγκυρα περιοδικά, όπως “Nifedipine and mortality: Grave deficits in the dossier” στο περιοδικό *Circulation* (1995), έθεσαν σε αμφισβήτηση την αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών ασβεστίου στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

1996–2002: Τα ερωτηματικά που προέκυψαν για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μακροχρόνιας χορήγησης των ανταγωνιστών ασβεστίου οδήγησαν στο σχεδιασμό και την εκτέλεση ενός μεγάλου προγράμματος προοπτικών μελετών επιβίωσης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των νεότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι μελέτες αυτές έγιναν κυρίως με τη χρηματοδότηση μεγάλων φαρμακευτικών εταιρειών, οι οποίες έκριναν, έστω και καθυστερημένα, ότι είναι απαραίτητο να υποστηρίξουν τα προϊόντα τους με τέτοια δεδομένα. Έτσι, μέσα στο χρονικό αυτό διάστημα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μιας σειράς μεγάλων προοπτικών μελετών επιβίωσης στην υπέρταση, με ανταγωνιστές ασβεστίου (STONE 1996, Syst-Eur 1997, Syst-China 1998, HOT 1998, STOP-2 1999, NORDIL 2000, INSIGHT 2000, ELSA 2002),⁸⁻¹⁶ α-MEA (CAPPP 1998, STOP-2 1999, HOPE 2000, PROGRESS 2001, ANBP-2 2002),¹³⁻¹⁸ ακόμα και με τους νεότερους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (LIFE 2002).¹⁹ Οι μελέτες αυτές περιέλαβαν συνολικά πάνω από 80.000 αρρώστους, με μέση παρακολούθηση περίπου 5 χρόνια (μερικές απ’ αυτές βρίσκονται ακόμα σε εξέλιξη). Αν και διέφεραν μεταξύ τους ως προς το σχεδιασμό, οι μελέτες αυτές έδειξαν γενικά ότι και τα νεότερα αντιυπερτασικά φάρμακα ασκούν αποτελεσματική καρδιαγγειακή προστασία. Στις περισσότερες από τις μελέτες στις οποίες έγινε σύγκριση διουρητικών με ανταγωνιστές ασβεστίου (STOP-2, NORDIL, INSIGHT) ή α-MEA (CAPPP, STOP-2, ANBP-2) δεν βρέθηκαν διαφορές ή οι διαφορές δεν ήταν αξιόλογες (με εξαίρεση τη μελέτη ANBP-2, τα αποτελέσματα της οποίας δεν έχουν ακόμα δημοσιευθεί σε πλήρες άρθρο). Πρέπει, όμως, να σημειωθεί ότι μερικές απ’ αυτές τις μελέτες είχαν προβλήματα σχεδιασμού (προβλήματα στην τυχαιοποίηση, ανοικτές μελέτες κ.λπ.), ενώ οι περισσότερες δεν είχαν την απαιτούμενη στατιστική ισχύ για να αναδείξουν πιθανές διαφορές μεταξύ των φαρμάκων. Κατά συνέπεια, η μη ανάδειξη διαφορών μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων ως προς την καρδιαγγειακή προστασία δεν μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο να υπάρχουν στην πραγματικότητα σημαντικές διαφορές, των οποίων η κατάδειξη δεν έγινε δυνατή λόγω ανεπαρκούς σχεδιασμού.

2002: Είναι το έτος της δημοσίευσης των τελικών αποτελεσμάτων της μελέτης ALLHAT.¹ Η ALLHAT σχεδιάστηκε για να απαντήσει στο ερώτημα αν τα νεότερα αντιυπερτασικά φάρμακα (α-MEA, ανταγωνιστές ασβεστίου και α-αποκλειστές) είναι εξίσου, περισσότερο ή λιγότερο αποτελεσματικά σε σύγκριση με τα παλαιότερα και φθηνά θειαζιδικά διουρητικά στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων.^{1,2} Η μελέτη ξεκίνησε στις αρχές του 1994, πραγματοποιήθηκε με τη χρηματοδότηση και επίβλεψη του National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) των ΗΠΑ και περιέλαβε συνολικά 42.418 υπερτασικά άτομα.¹ Τα άτομα αυτά χωρίστηκαν τυχαία σε 4 ομάδες, καθεμιά απ’ τις οποίες υποβλήθηκε, με διπλά τυφλό τρόπο, σε θεραπεία με θειαζιδικό διουρητικό (χλωροθαλιδόνη, 1η ομάδα), ανταγωνιστή ασβεστίου (αμλοδιπίνη, 2η ομάδα), α-MEA (λισινοπρίλη, 3η ομάδα) ή α-αποκλειστή (δοξαζοσίνη, 4η ομάδα) (εικ. 1). Το σκέλος της δοξαζοσίνης διακόπηκε πρόωρα (1999), επειδή διαπιστώθηκε αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος (κυρίως από καρδιακή ανεπάρκεια) συγκριτικά με το σκέλος του θειαζιδικού διουρητικού.²⁰ Οι υπόλοιπες τρεις ομάδες (συνολικά 33.357 άτομα) παρακολούθηθηκαν επί 4–8 χρόνια (μέση παρακολούθηση 4,9 χρόνια), μέχρι τις αρχές του 2002.¹

Στο χρονικό διάστημα της πραγματοποίησης της μελέτης (1994–2002), 2.956 άρρωστοι (σχεδόν ένας στους δέκα καταληκτικό σημείο της μελέτης). Τα σημαντικότερα αποτελέσματα της μελέτης είναι τα εξής:¹

- α. *Κύριο καταληκτικό σημείο:* Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων (διουρητικό, ανταγωνιστής ασβεστίου, α-MEA) ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο (επεισόδιο στεφανιαίας νόσου).
- β. *Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία:* Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των τριών φαρμάκων στη συνολική θνησιμότητα. Σε σύγκριση με τον ανταγωνιστή ασβεστίου, το διουρητικό ήταν κατά περίπου 25% α-



Εικόνα 1. Σχεδιασμός μελέτης ALLHAT.

ποτελεσματικότερο στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας (38% συχνότερη καρδιακή ανεπάρκεια στην ομάδα του ανταγωνιστή ασβεστίου). Το διουρητικό ήταν πιο αποτελεσματικό από όσο ο α-MEA στην πρόληψη των εγκεφαλικών επεισοδίων (15% περισσότερα στη ομάδα του α-MEA), των καρδιαγγειακών επεισοδίων συνολικά (10% περισσότερα στην ομάδα του α-MEA), αλλά και της καρδιακής ανεπάρκειας (19% περισσότερες περιπτώσεις), στην οποία, όπως είναι γνωστό, έχει καταδειχθεί η δευτερογενής προστασία που παρέχουν οι α-MEA.

γ. *Αντιυπερτασική δράση-ανεκτικότητα*: Σε σύγκριση με τον α-MEA, το διουρητικό ήταν πιο αποτελεσματικό στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, ενώ μεταξύ ανταγωνιστή ασβεστίου και διουρητικού οι διαφορές αυτές ήταν, από κλινική άποψη, μη σημαντικές. Επιπλέον, το διουρητικό ήταν καλύτερα ανεκτό από όσο ο α-MEA (10% περισσότεροι άρρωστοι παρέμειναν σε θεραπεία με διουρητικό καθόλη τη διάρκεια της μελέτης), ενώ ως προς το σημείο αυτό δεν υπήρχε τέτοια διαφορά μεταξύ διουρητικού και ανταγωνιστή ασβεστίου.

Η πιο σημαντική διαπίστωση από τη μελέτη των αποτελεσμάτων της ALLHAT είναι ότι τα όρια αξιοπιστίας της μελέτης απέκλεισαν την πιθανότητα να υπάρχει διαφορά μεταξύ διουρητικού και ανταγωνιστή ασβεστίου ή μεταξύ διουρητικού και α-MEA μεγαλύτερη από 10% ως προς το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης, που ήταν η στεφανιαία νόσος.¹ Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκε διαφορά ανάμεσα στις τρεις κατηγορίες φαρμάκων ως προς το σημαντικότερο καταληκτικό σημείο, που είναι η συνολική θνησιμότητα.¹

Η υπεροχή των διουρητικών συγκριτικά με τους ανταγωνιστές ασβεστίου στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας είναι σύμφωνη με τα ευρήματα των μελετών SHEP²¹ (σύγκριση διουρητικού με placebo) και Syst-Eur¹¹ (σύγκριση ανταγωνιστή ασβεστίου με placebo) για τη μεμονωμένη συστολική υπέρταση στους ηλικιωμένους. Στην πρώτη μελέτη, το διουρητικό μείωσε σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (κατά 49% συγκριτικά με το placebo), ενώ στη δεύτερη ο ανταγωνιστής ασβεστίου πέτυχε μικρότερη μείωση (κατά 29%), που δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Απ' την άλλη πλευρά, το πλεονέκτημα των διουρητικών συγκριτικά με τους α-MEA δεν είναι εύκολο να εξηγηθεί με βάση όσα ήταν μέχρι σήμερα γνωστά για τις δύο αυτές κατηγορίες αντιυπερτασικών παραγόντων. Μέρος της καλύτερης καρδιαγγειακής προστασίας με

τα διουρητικά θα πρέπει να αποδοθεί στη μεγαλύτερη μείωση της πίεσης που επιτεύχθηκε στην ομάδα αυτή. Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι όλες οι γνωστές δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις των διουρητικών στο κάλιο, τη χοληστερόλη και το σάκχαρο επιβεβαιώθηκαν και από την ALLHAT.¹ Παρόλα αυτά, το διουρητικό αποδείχθηκε πιο αποτελεσματικό από τον α-MEA στην καρδιαγγειακή προστασία, τόσο στους μη διαβητικούς όσο και στους διαβητικούς υπερτασικούς, που αποτελούσαν το 36% του πληθυσμού της μελέτης.¹ Έτσι λοιπόν, η ALLHAT αμφισβητεί σοβαρά την άποψη ότι στο διαβήτη οι α-MEA υπερτερούν έναντι των άλλων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων. Επιπλέον, δεν επιβεβαιώνει την πολύ συζητημένη υπόθεση ότι οι ανταγωνιστές ασβεστίου έχουν δυσμενή επίδραση στην πρόληψη των διαβητικών.²²

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι α-MEA αλλά και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης έχουν αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματικά φάρμακα στη βελτίωση της πρόγνωσης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ή διαβητική νεφροπάθεια.^{23,24} Πώς είναι, λοιπόν, δυνατό τα φάρμακα αυτά να μην πλεονεκτούν και ως προς την πρωτογενή πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας ή της διαβητικής νεφρικής βλάβης; Το ερώτημα αυτό θυμίζει αντίστοιχα προβλήματα από το παρελθόν, όταν οι β-αποκλειστές, ενώ είχαν αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματικοί στη δευτερογενή πρόληψη του εμφράγματος, δεν φάνηκε να πλεονεκτούν στην πρωτογενή πρόληψη σε σύγκριση με τα διουρητικά.^{13,14,16} Είναι πιθανό, ειδικοί μηχανισμοί δράσης κάποιων φαρμάκων (π.χ. αποκλεισμός του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης στην καρδιακή ανεπάρκεια ή αποκλεισμός του συμπαθητικού συστήματος μετά από έμφραγμα) να αποκτούν σημασία μόνο κάτω από συνθήκες καρδιαγγειακής βλάβης, ενώ όταν η υπέρταση δεν έχει προκαλέσει βλάβη σε όργανα-στόχους, οι δράσεις αυτές να μην έχουν αξία πέραν του αμιγούς αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

Μια επιπλέον σημαντική παρατήρηση από τα δεδομένα της ALLHAT είναι το ότι τα ευρήματα αναδρομικών μελετών, που έδειξαν αύξηση του κινδύνου για θανατηφόρο επεισόδιο, έμφραγμα, καρκίνο ή αιμορραγία με τους ανταγωνιστές ασβεστίου, αποδείχθηκαν λανθασμένα.⁶⁻⁹

Αρκετά από τα ευρήματα της ALLHAT χρειάζονται περισσότερη ανάλυση και διευκρίνιση. Για παράδειγμα, η επίδραση των διουρητικών συγκριτικά με τους α-MEA στην πρόληψη της καρδιακής ανεπάρκειας στην υποομάδα των αρρώστων της μελέτης με δυσλειτουργία της

αριστερής κοιλίας χρειάζεται διερεύνηση. Επιπλέον, απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες για τους αρρώστους με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στις τρεις ομάδες φαρμάκων ως προς τις τιμές της αρτηριακής πίεσης, τον τύπο των επεισοδίων, την παρουσία αθηρωματικής βλάβης της καρωτίδας κ.λπ.

Συμπέρασμα

Το πρόβλημα της επιλογής των αντιυπερτασικών φαρμάκων απασχόλησε την ιατρική κοινότητα, αφότου διετίθεντο περισσότεροι από ένας αντιυπερτασικοί παράγοντες για εφαρμογή στην κλινική πράξη. Με την επικράτηση της αντίληψης της εξατομίκευσης της αντιυπερτασικής αγωγής, η αρχικά προταθείσα «κατά βαθμίδες αγωγή» (stepped care) αντικαταστάθηκε βαθμιαία από την ταξινόμηση σε φάρμακα πρώτης και δεύτερης γραμμής. Τα τελευταία χρόνια, δεδομένα από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες επιβίωσης έδειξαν ότι όχι μόνο τα διουρητικά και οι β-αποκλειστές, αλλά και τα νεότερα φάρμακα, α-ΜΕΑ και ανταγωνιστές ασβεστίου, παρέχουν σημαντική καρδιαγγειακή προστασία σε αρρώστους με υπέρταση. Έτσι, με τη λογική της βασισμένης σε ενδείξεις Ιατρικής, οι τέσσερις αυτές κατηγορίες φαρμάκων μπορούν να προταθούν ως φαρμακοθεραπεία πρώτης γραμμής στην υπέρταση.

Ωστόσο, σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης ALLHAT, τα διουρητικά καταλαμβάνουν μεταξύ ίσων την πρώτη θέση.¹ Αν δεν χρησιμοποιηθούν ως πρώτης γραμμής θεραπεία (που είναι λογικό να συμβεί σε αρκετές περιπτώσεις), πρέπει οπωσδήποτε να συμμετέχουν στους συνδυασμούς. Ο αρχικός φόβος για τις «δυσμενείς επιδράσεις» των διουρητικών, που είχε οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι τα φάρμακα αυτά πρέπει να χρησιμοποιούνται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, δεν υποστηρίχθηκε ποτέ από ικανές ενδείξεις. Είναι χαρακτηριστικό ότι καμιά επιστημονική εταιρεία στην Ευρώπη, τις ΗΠΑ ή αλλού δεν πρότεινε ποτέ τα διουρητικά ως δεύτερης γραμμής αντιυπερτασική θεραπεία. Δεν θα πρέπει, άλλωστε, να αγνοείται ένα επιπλέον σημαντικό πλεονέκτημα των διουρητικών, που είναι το πολύ μικρό τους κόστος.

Θα πρέπει, όμως, στο σημείο αυτό να επισημανθεί ότι τα θειαζιδικά διουρητικά έχουν μια αξιόλογη και όχι σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία συχνά παραβλέπεται. Είναι η διαταραχή της σεξουαλικής λειτουργίας, που μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και με τις μικρές δόσεις των φαρμάκων αυτών (12,5 mg χλωροθαλιδόνης ή υδροχλωροθειαζίδης ημερησίως), σε ποσοστό περίπου 10% των ανδρών.^{25,26} Ενδεικτικά αναφέρεται ότι

στις τελευταίες κατευθυντήριες συστάσεις της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης, ως «σχετική» αντένδειξη για τη χορήγηση των διουρητικών αναφέρονται οι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες.²⁷

Για τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης, υπάρχουν ήδη ικανές ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά τους στη διαβητική νεφροπάθεια και την καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και μια θετική μελέτη σε υπερτασικούς ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.^{19,24,28,29} Ως εκ τούτου, τα φάρμακα αυτά μπορεί να θεωρηθούν ότι λίγο απέχουν από το να αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής. Πάντως, η οριστική απάντηση για τη θέση των φαρμάκων αυτών στην υπέρταση αναμένεται το 2004, όταν θα είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα της μελέτης VALUE.³⁰ Όσο για τους α-αποκλειστές, τα δεδομένα της μελέτης ALLHAT δεν υποστηρίζουν τη χρήση τους ως αντιυπερτασική θεραπεία πρώτης γραμμής.²⁰ Τα φάρμακα αυτά είναι χρήσιμα και πρέπει να χρησιμοποιούνται όπως και τα υπόλοιπα (κεντρικά δρώντα αντιαδρενεργικά, αμέσως δρώντα αγγειοδιασταλτικά), όταν τα φάρμακα πρώτης γραμμής έχουν αποτύχει ή δεν επαρκούν.

Η σημασία της «επιθετικής» αντιμετώπισης της υπέρτασης και της επίτευξης της «πίεσης-στόχου» έχει τονιστεί επανειλημμένως τα τελευταία χρόνια.^{10,27} Για την πλήρη εξουδετέρωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που αποδίδεται στην υπέρταση, δεν αρκεί η χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων, αλλά απαιτείται η επίτευξη της «πίεσης-στόχου» (<130/85 mmHg στους αρρώστους ηλικίας <65 ετών ή ανεξαρτήτως ηλικίας αν συνυπάρχει διαβήτης, νεφρική βλάβη ή ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου και <140/90 mmHg στους μη διαβητικούς ηλικιωμένους με υπέρταση που δεν έχει προκαλέσει βλάβη σε όργανα-στόχους και δεν συνδυάζεται με διαβήτη).²⁷ Δυστυχώς, συγχρονικές (cross-sectional) επιδημιολογικές μελέτες στις ΗΠΑ, την Ευρώπη και την Ελλάδα έχουν δείξει ότι επαρκής ρύθμιση της πίεσης επιτυγχάνεται μόνο στο 20–25% των υπερτασικών αρρώστων (περίπου στους μισούς από αυτούς που υποβάλλονται σε αντιυπερτασική θεραπεία).^{31,32}

Η «άριστη», όμως, ρύθμιση της πίεσης επιτυγχάνεται πολύ πιο δύσκολα από όσο γενικά πιστεύεται. Είναι ενδεικτικό το ότι επίτευξη της πίεσης-στόχου έγινε εφικτή μόλις στο 50% των αρρώστων στη μελέτη HOT,¹⁰ στο 60% περίπου των αρρώστων στη μελέτη VALUE²⁸ και στο 65% των αρρώστων στη μελέτη ALLHAT.¹ Για την επίτευξη της πίεσης-στόχου, περισσότεροι από τους μισούς υπερτασικούς ασθενείς χρειάζονται συνδυασμό δύο ή περισσότερων φαρμάκων.^{1,10,27,30} Είναι προφανές ότι η

ανάγκη χρησιμοποίησης περισσότερων από μία κατηγοριών φαρμάκων σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις υπέρτασης περιορίζει σε μεγάλο βαθμό τη σημασία των διαφορών ανάμεσα στις διάφορες κατηγορίες φαρμάκων. Οι διαφορές μεταξύ των κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης γραμμής ως προς την επίτευξη καρδιαγγειακής προστασίας είναι μικρές, σε σύγκριση με το μεγάλο όφελος που αναμένεται από αυτή καθαυτή τη μείωση της πίεσης.

Σύμφωνα με τις σύγχρονες αρχές αντιμετώπισης της υπέρτασης, οι στρατηγικοί στόχοι για την αποτελεσματικότερη καρδιαγγειακή προστασία είναι (α) η επιλογή του κατάλληλου συνδυασμού φαρμάκων (συνήθως 2-3), ώστε σε κάθε περίπτωση να επιτευχθεί η πίεση-στόχος χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες και (β) η παράλληλη αντιμετώπιση όλων των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ. καπνίσματος, υπερκολληστεριναιμίας, διαβήτη).²⁷

Γ.Σ. Στεργίου, Θ.Δ. Μουντοκαθάκης
Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
Νοσοκομείο «Σωτηρία»

1. 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 Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002, 288:2981-2997
2. DAVIS BR, CUTLER JA, GORDON DJ, FURBERG CD, WRIGHT JT Jr, CUSHMAN WC ET AL. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996, 9:342-360
3. ΜΟΥΝΤΟΚΑΛΑΚΗΣ Θ. Φάρμακα για την υπέρταση: μια ιστορία τεσσάρων δεκαετιών. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 1990, 7:282-290
4. COLLINS R, PETO R, MACMAHON S, HEBERT P, FIEBACH NH, EBERLEIN KA ET AL. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990, 335:827-838
5. MULTIPLE RISK FACTOR INTERVENTION TRIAL RESEARCH GROUP. Base line rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1985, 55:1-15
6. FURBERG CD, PSATY BM, MEYER JV. Nifedipine: dose related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995, 92:1326-1331
7. PSATY BM, HECKBERT SR, KOEPSSELL TD, SISCOVICK DS, RAGHUNATHAN TE, WEISS NS ET AL. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995, 274:620-625
8. PAHOR M, PSATY BM, ALDERMAN MH, APPLIGATE WB, WILLIAMSON JD, CAVAZZINI C ET AL. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2000, 356:1949-1954
9. ALDERMAN MH, COHEN H, ROQUE R, MADHAVAN S. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997, 349:594-598
10. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG, DAHLOF B, ELMFELDT D, JULIUS S ET AL, FOR THE HOT STUDY GROUP. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998, 351:1755-1782
11. STAESSEN JA, FAGARD R, THijs L, CELIS H, ARABIDZE GG, BIRKENHAGER WH ET AL. Randomized 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, 350:757-764
12. HANSSON L, HEDNER T, LUND-JOHANSEN P, KJELDSSEN SE, LINDHOLM LH, SYVERTSEN JO ET AL. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and α -blockers on cardiovascular and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000, 356:359-365
13. HANSSON L, LINDHOLM LH, EKBOM T, DAHLOF B, LANKE J, SCHERSTEN B ET AL. Randomized 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, 354:1751-1756
14. NEAL B, MACMAHON S, CHAPMAN N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials: Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000, 356:1955-1964
15. WORLD HEALTH ORGANIZATION-INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION BLOOD PRESSURE LOWERING TREATMENT TRIALISTS' COLLABORATION. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood pressure lowering treatments. *J Hypertens* 1998, 16:127-137
16. KAPLAN N. *Clinical hypertension*. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002
17. HANSSON L, LINDHOLM LH, NISKANEN L, LANKE J, HEDNER T, NIKLASON A ET AL. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999, 353:611-616
18. HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000, 355:253-259
19. DAHLOF B, DEVEREUX RB, KJELDSSEN SE, JULIUS S, BEEVERS G, FAIRE U ET AL. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002, 359:995-1003

20. THE 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, 283:1967–1975
21. SHEP COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991, 265:3255–3264
22. TATTI P, PAHOR M, BYINGTON RP, DI MAURO, GUARISCO R, STROLLO F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998, 21:597–603
23. GARG R, YUSUF S, FOR THE COLLABORATIVE GROUP ON ACE INHIBITOR TRIALS. Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995, 273:1450–1456
24. ΣΤΕΡΓΙΟΥ ΓΣ, ΜΟΥΝΤΟΚΑΛΑΚΗΣ ΘΔ. Ποια είναι η καταλληλότερη αντιυπερτασική αγωγή στη διαβητική νεφροπάθεια; *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2002, 19:16–21
25. THE TREATMENT OF MILD HYPERTENSION STUDY. A randomized placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies. *Arch Intern Med* 1991, 151:1413–1423
26. CHANG SW, FINE R, SIEGEL D, CHESNEY M, BLACK D, HULLEY SB. The impact of diuretic therapy on reported sexual function. *Arch Intern Med* 1991, 151:2402–2408
27. 1999 WORLD HEALTH ORGANISATION-INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION. *J Hypertens* 1999, 17:151–183
28. PITT B, POOLE LR, SEGAL R, MARTINEZ FA, DICKSTEIN K, CAMM AJ ET AL. Effects of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial, the Losartan Heart Failure Survival Study, ELITE II. *Lancet* 2000, 355:1582–1587
29. COHN JN, TOGNONI G, FOR THE VAL-HEFT INVESTIGATORS. Effect of the angiotensin blocker valsartan on morbidity and mortality in heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *N Engl J Med* 2001, 345:1667–1675
30. MANN J, JULIUS S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. Rationale and design. *Blood Press* 1998, 7:176–183
31. BURT VL, WELTON P, ROCELLA EJ, BROWN C, CUTLER JA, HIGGINS M ET AL. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1991. *Hypertension* 1995, 25:305–313
32. ΣΤΕΡΓΙΟΥ ΓΣ, ΘΟΜΟΠΟΥΛΟΥ ΓΚ, ΣΚΕΒΑ ΙΙ, ΜΟΥΝΤΟΚΑΛΑΚΗΣ ΤΔ. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Greece: The Didima Study. *Am J Hypertens* 1999, 12:959–965