

## Θεραπευτικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση της Αρτηριακής Υπέρτασης\*

**Κ. Σταυρόπουλος<sup>1</sup>**  
**Ε. Σαμπάνη<sup>2</sup>**  
**Χ. Μπουτάρη<sup>1</sup>**  
**Κ. Ιμπριάλος<sup>1</sup>**  
**Ν. Σταυρόπουλος<sup>1</sup>**  
**Κ. Πετίδης<sup>1</sup>**  
**Μ. Δούμας<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

<sup>2</sup> Νεφρολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί ένα κοινό πρόβλημα, που καλείται να αντιμετωπίσει ο κλινικός ιατρός σε όλες τις βαθμίδες του συστήματος υγείας. Η ΑΥ καταγράφει υψηλό επιπολασμό σε ολόκληρο τον κόσμο και αποτελεί σταθερά καθοριστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Η θεραπεία της ΑΥ δεν αποτελεί απλή υπόθεση. Από τα μέχρι τώρα δεδομένα μόλις το 30-40% των υπερτασικών ασθενών ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) με μονοθεραπεία. Επιπλέον, ο ιατρός καλείται να αντιμετωπίσει μια πολυπαραγοντική νόσο, η οποία εξελίσσεται και επιπλέκεται και είναι πολύ πιθανό να απαιτηθεί εντατικοποίηση, προσθήκη και/ή αντικατάσταση της αντιυπερτασικής αγωγής. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τις διαθέσιμες στρατηγικές (σταδιακή κλιμάκωση, διαδοχική μονοθεραπεία, βασιζόμενη στη ρενίνη, αιμοδυναμική, εξατομικευμένη) που υπάρχουν στη φαρέτρα για την αντιμετώπιση της ΑΥ και να αναλύσει κριτικά τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της κάθε μιας.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ΑΥ αποτελεί ένα τεράστιο πρόβλημα της δημόσιας υγείας, καθώς περισσότερα από 1 δισεκατομμύριο άτομα εμφανίζουν αυξημένη ΑΠ<sup>1</sup>. Η ΑΥ αποτελεί μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς η αύξηση της ΑΠ συνοδεύεται από βλάβες στην καρδιά (στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια), τον εγκέφαλο (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό), τους νεφρούς (χρόνια νεφρική νόσος) και τους οφθαλμούς (υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια).

Η αντιυπερτασική αγωγή συνέβαλε στη σημαντική ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΑΥ. Παρά όμως την πληθώρα των αντιυπερτασικών φαρμάκων που είναι διαθέσιμα (πάνω από 100 ουσίες σε 10 κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων), η ρύθμιση της ΑΠ παραμένει σε απογοητευτικά επίπεδα στις περισσότερες χώρες του κόσμου. Είναι λοιπόν εμφανές ότι χρειάζεται μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση της ιατρικής κοινότητας ως προς το συγκεκριμένο θέμα, ώστε να βελτιωθεί το ποσοστό ρύθμισης της ΑΠ και συνεπακόλουθα να ελαττωθούν τα καρδιαγγειακά επεισόδια.

\* Το πρωτόκολλο έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι η παρουσίαση των κύριων θεραπευτικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση του υπερτασικού ασθενή, εστιάζοντας με κριτική ματιά στα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της κάθε μιας ξεχωριστά, βοηθώντας τον κλινικό γιατρό να επιλέξει την βέλτιστη δυνατή θεραπευτική προσέγγιση.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΥ

Στόχος της αντιυπερτασικής αγωγής είναι η ρύθμιση της ΑΠ και ελάττωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Υπάρχουν πολλές θεραπευτικές στρατηγικές που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΑΥ, οι κυριότερες από τις οποίες είναι:

- Σταδιακή κλιμάκωση (stepped-care)
- Διαδοχική μονοθεραπεία (sequential monotherapy)
- Βασιζόμενη στη θεραπεία με ρενίνη
- Αιμοδυναμική
- Εξατομικευμένη

## Η ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΤΗΣ ΣΤΑΔΙΑΚΗΣ ΚΛΙΜΑΚΩΣΗΣ

Η σταδιακή κλιμάκωση είναι η θεραπευτική στρατηγική κατά την οποία όταν το πρώτο αντιυπερτασικό φάρμακο, που έχει τιτλοποιηθεί στη μέγιστη δόση, αποτυγχάνει να ελαττώσει ικανοποιητικά την αρτηριακή πίεση (ΑΠ), ένα δεύτερο φάρμακο προστίθεται και σταδιακά τιτλοποιείται στη μέγιστη δόση. Εάν η ρύθμιση της ΑΠ δεν επιτευχθεί ούτε με το δεύτερο φάρμακο προστίθεται ένα τρίτο, συνεχίζοντας την κλιμάκωση της θεραπείας τιτλοποιώντας και ακολούθως προσθέτοντας με τον ίδιο τρόπο το επόμενο φάρμακο, έως ότου επιτευχθεί η ρύθμιση της ΑΠ. Η απλή αυτή στρατηγική χρησιμοποιείται ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη και αποτελεί τη δημοφιλέστερη προσέγγιση για τη θεραπεία της ΑΥ.

Η αποτελεσματικότητα της στρατηγικής της σταδιακής κλιμάκωσης αποτέλεσε από νωρίς το επίκεντρο του ενδιαφέροντος μεγάλων κλινικών μελετών. Ειδικότερα, οι μελέτες VA, USPHS, Australian και Oslo απέδειξαν ότι η εφαρμογή της στρατηγικής είναι αποτελεσματική στην ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ με συνακόλουθη ελάττωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας<sup>2-6</sup>. Επιπλέον, το

1979 η μελέτη HDFP συνέκρινε υπερτασικούς ασθενείς που λάμβαναν τη συνήθη αντιυπερτασική θεραπεία (για τα δεδομένα της αμερικάνικης κοινωνίας της εποχής) με ασθενείς που έλαβαν αγωγή εναρμονισμένη με τις αρχές της σταδιακής κλιμάκωσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν υπεροχή της θεραπευτικής στρατηγικής της σταδιακής κλιμάκωσης, σε όλα τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης<sup>7</sup>.

Η σταδιακή κλιμάκωση της αγωγής προκαλεί σημαντική ελάττωση της ΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς, βασιζόμενη σε έναν απλό αλγόριθμο που εγγυάται στο μέτρο του δυνατού την εύκολη εφαρμογή της. Αναλυτικότερα, με την εφαρμογή της συγκεκριμένης θεραπευτικής στρατηγικής επιτυγχάνεται μέση ελάττωση 10/5 και 20/10 mmHg της ΑΠ, σε ασθενείς με ήπιας και μέτριας βαρύτητας ΑΥ αντίστοιχα<sup>8</sup>. Σημαντική συμβολή στη διάδοση της εφαρμογής της συγκεκριμένης στρατηγικής προσέφερε η Κοινή Εθνική Επιτροπή των Η.Π.Α. (Joint National Committee), όταν υιοθέτησε αυτήν τη θεραπευτική στρατηγική κατά την έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση της ΑΥ το 1977, 1980, 1984 και 1988<sup>9-11</sup>.

Όπως συμβαίνει με κάθε θεραπευτική στρατηγική, η σταδιακή κλιμάκωση παρουσιάζει μια σειρά από πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, τα οποία πρέπει να γνωρίζει ο κλινικός ιατρός πριν την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής. Από την μία πλευρά, ο απλός σχεδιασμός της διευκολύνει την ακέραιη εφαρμογή ακόμη και από λιγότερο έμπειρο και εξειδικευμένο προσωπικό, ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση διαφορετικών αντιυπερτασικών μπορεί να αποδώσει οφέλη από τη συνεργική τους δράση. Επιπλέον, η σταδιακή τιτλοποίηση της αγωγής βοηθάει στον καθορισμό της μέγιστης ανεκτής δόσης και στην πρώιμη αναγνώριση δοσοεξαρτωμένων ανεπιθύμητων ενεργειών. Στον αντίποδα, την αχίλλειο πέτρα της σταδιακής κλιμάκωσης αποτελεί η αδυναμία της να προσαρμοστεί στην ετερογένεια της ΑΥ, καθώς στο σταθερό θεραπευτικό αλγόριθμο δεν περιλαμβάνονται παράμετροι, όπως ο υπεύθυνος παθογενετικός μηχανισμός, οι αιμοδυναμικές και ορμονικές διαταραχές της νόσου. Επιπλέον, η θεραπευτική αυτή στρατηγική δεν αξιολογεί παραμέτρους όπως η βλάβη των οργάνων στόχων, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος, τα συνυπάρχοντα νοσήματα, η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων, οι μεταβολικές επιπτώσεις και οι αλληλεπιδράσεις των αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Συνοψίζοντας, η σταδιακή κλιμάκωση αποτελεί γόνο της αρχικής αναζήτησης για αποτελεσματική αντιυπερτασική αγωγή, μετά από τη διαπίστωση του κλινικού οφέλους της ελάττωσης της ΑΠ στους υπερτασικούς ασθενείς. Με κύριο όπλο στη φαρέτρα της τον απλό αλγόριθμο, αποτελεί ένα πρότυπο σχέδιο αντιμετώπισης της ΑΠ κατάλληλο για εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη σε μεγάλους πληθυσμούς. Οι Βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες αποτελούν μια παραλλαγή της θεραπευτικής αυτής προσέγγισης. Εφαρμόζουν ένα σταθερό αλγόριθμο σταδιακής κλιμάκωσης της αντιυπερτασικής αγωγής, με μόνη διαφορά ότι η αρχική επιλογή δεν είναι σταθερή αλλά βασίζεται στη φυλή και την ηλικία του ασθενή.

## Η ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΤΗΣ ΔΙΑΔΟΧΙΚΗΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Με την πάροδο του χρόνου διαπιστώθηκε ότι αφενός η επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων ΑΠ (<140/90 mmHg) με μία μόνο αντιυπερτασική κατηγορία περιορίζεται στο 30-40% των ασθενών, αφετέρου ο κάθε ασθενής ανταποκρίνεται με διαφορετικό τρόπο στις επιμέρους φαρμακευτικές κατηγορίες, επιτυγχάνοντας ρύθμιση με ένα συγκεκριμένο φάρμακο και όχι με ένα διαφορετικό. Αξιολογώντας τα παραπάνω, η στρατηγική της διαδοχικής μονοθεραπείας προτείνει τη διαδοχική χορήγηση όλων των αντιυπερτασικών κατηγοριών, προκειμένου να καθοριστεί η θεραπεία εκλογής για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Εκ πρώτης όψεως, η λογική της στρατηγικής αυτής φαίνεται ιδιαίτερα ελκυστική. Δεδομένου ότι ο υπερτασικός ασθενής κατά κανόνα χρήζει αγωγής εφ' όρου ζωής, ο καθορισμός της ανταπόκρισης στην κάθε κατηγορία είναι ζωτικής σημασίας για την ορθή αντιμετώπιση της νόσου μακροχρόνια. Με μια πιο προσεκτική ανάλυση όμως, μπορούμε να διαπιστώσουμε μια σειρά από μειονεκτήματα στην εφαρμογή της διαδοχικής μονοθεραπείας. Σημαντικότερο όλων είναι το παρατεταμένο διάστημα, που χρειάζεται για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας του συνόλου των αντιυπερτασικών κατηγοριών. Ειδικότερα, απαιτείται διάστημα 4-6 εβδομάδων για κάθε φάρμακο και μεγαλύτερο για τα διουρητικά, προκειμένου να αξιολογηθεί η πλήρης επίδραση της αντιυπερτασικής δράσης. Στο διάστημα αυτό θα πρέπει να συνυπολογιστούν και οι 3-4 εβδομάδες που πρέπει να μεσολαβήσουν, πριν την

χορήγηση του επόμενου φαρμάκου, ώστε να αποφύγουμε την ταυτόχρονη επίδραση της προηγούμενης αγωγής. Συνολικά απαιτείται 1-1.5 χρόνος για να ελεγχθεί η επίδραση των 4 κύριων αντιυπερτασικών κατηγοριών (διουρητικά, β-αδρενεργικοί αποκλειστές, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης) και αρκετά περισσότερος χρόνος για τον έλεγχο των αντιυπερτασικών δεύτερης εκλογής (α-αδρενεργικοί αποκλειστές, κεντρικώς δρώντα, άμεσα αγγειοδιασταλτικά, ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών).

Το χρονοβόρο πλάνο της διαδοχικής μονοθεραπείας φαίνεται να επάγει σημαντικές επιπτώσεις. Ο ασθενής κουράζεται και θεωρεί τον εαυτό του πειραματόζωο, γεγονός που μεταφράζεται σε χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης και υψηλά ποσοστά διακοπής της αγωγής. Επιπλέον, το κόστος των ιατρικών επισκέψεων είναι μεγάλο τόσο για τον ασθενή, όσο και για το ασφαλιστικό σύστημα, ενώ η ανταπόκριση σε ένα συγκεκριμένο φάρμακο δεν μπορεί να θεωρηθεί δεδομένη στο μέλλον, καθώς η ΑΥ είναι μια νόσος που εξελίσσεται και επιπλέκεται. Ένα ακόμη σημαντικό μειονέκτημα της στρατηγικής είναι το ζήτημα της ασφαλούς χορήγησης συγκεκριμένων φαρμάκων σε ασθενείς με συνοδά νοσήματα (καρδιαγγειακή νόσος, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, χρόνια νεφρική νόσο κ.α.) και δευτεροπαθείς περιπτώσεις ΑΥ (νεφροαγγειακή υπέρταση, φαιοχρωμοκύττωμα). Μια ακόμη παράμετρος που πρέπει να συνυπολογίσουμε είναι η ρύθμιση της ΑΠ στα επιθυμητά επίπεδα στον συντομότερο δυνατό χρόνο. Ειδικότερα, στη μελέτη VALUE διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, στους ασθενείς που πέτυχαν ρύθμιση της ΑΠ στους πρώτους 6 μήνες, συγκριτικά με αυτούς που πέτυχαν ρύθμιση της ΑΠ αργότερα, ανεξαρτήτως του χορηγούμενου φαρμάκου<sup>12</sup>. Είναι εμφανές ότι η διαδοχική μονοθεραπεία δεν προσφέρει άμεση και έγκαιρη ρύθμιση της ΑΠ στους υπερτασικούς ασθενείς.

Καταλήγοντας, θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι η συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική είναι αποτελεσματική για περιπτώσεις μεγαλύτερης βαρύτητας από την ήπια ΑΥ, καθώς είναι σχεδόν αδύνατον να επιτύχουμε ρύθμιση της ΑΠ, με τη χορήγηση μονοθεραπείας σε ασθενείς με μέτριας και σοβαρής βαρύτητας ΑΥ.

## Η ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΤΗΣ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΗΣ ΣΤΗΝ ΡΕΝΙΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ιστορική διαδρομή της ρενίνης ξεκινάει στα τέλη του 19ου αιώνα, όταν ο Σκανδιναβός φυσιολόγος Tigerstedt απομόνωσε τη ρενίνη από νεφρό κουνελιών και την περιέγραψε ως ένα μόριο με ισχυρή υπερασιόγόνου δράση<sup>18</sup>. Τρεις δεκαετίες αργότερα, ο Goldblatt μελέτησε την ΑΥ σε πειραματόζωα, στα οποία προκαλούσε ελάττωση της αιματικής ροής στη νεφρική αρτηρία, συμπιέζοντάς την εξωτερικά με την χρήση κλιπ. Τα αποτελέσματα των πειραματικών μοντέλων του Goldblatt οδήγησαν στη διατύπωση της θεωρίας που αναφέρει ότι η νεφρική ισχαιμία οδηγεί το νεφρό σε έκκριση μιας έντονα δραστηκής ουσίας (ρενίνη), που η επίδραση της επάγει σημαντική αύξηση στην ΑΠ<sup>19</sup>. Ωστόσο, η καθοριστική εξέλιξη σημειώθηκε 2 δεκαετίες μετέπειτα, όταν περιγράφηκε το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ)<sup>20</sup> και αποσαφηνίστηκε ο ρόλος του ως ρυθμιστικό σύστημα, με καθοριστικές επιδράσεις στα επίπεδα της ΑΠ και στο ισοζύγιο ύδατος, νατρίου και καλίου<sup>21-25</sup>. Παράλληλα, ο Conn ανακάλυψε τον πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό και περιέγραψε τα χαρακτηριστικά του<sup>26,27</sup>, ενώ το 1964 εφαρμόστηκαν οι πρώτες κλινικές δοκιμασίες που αξιολογούσαν τη ρενίνη και την αλδοστερόνη πλάσματος.

Ενώ ο ρόλος του ΣΡΑ σε δευτεροπαθείς περιπτώσεις ΑΥ (νεφραγγειακή υπέρταση, υπεραλδοστερονισμός) έχει τεκμηριωθεί με σαφήνεια, δεν συμβαίνει το ίδιο με την ιδιοπαθή ΑΥ, όπου ο ρόλος του παραμένει υπό διερεύνηση. Θερμός υποστηρικτής της συμβολής της ρενίνης στην ιδιοπαθή υπέρταση υπήρξε ο John Laragh, ο οποίος πρότεινε τη στρατηγική της βασιζόμενης στη ρενίνη θεραπείας. Η στρατηγική αυτή διακρίνει τους υπερασθικούς ασθενείς σε δύο ομάδες, τους ασθενείς με χαμηλή και υψηλή ρενίνη πλάσματος αντίστοιχα. Επιπλέον, διακρίνει τις επιμέρους κατηγορίες αντιυπερασθικών φαρμάκων ανάλογα με την αποτελεσματικότητά τους ως προς τις δύο ομάδες των ασθενών (Πίν. 1).

Ουσιαστικά, η ρενίνη αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο του σημαντικότερου ρυθμιστικού μηχανισμού στον έλεγχο της ΑΠ, του ΣΡΑ. Καταγράφοντας τη δραστηκότητα της ρενίνης πλάσματος (ΔΡΠ) σε υπερασθικούς ασθενείς προέκυψαν ενδιαφέροντα δεδομένα. Συγκεκριμένα, ένας στους τρεις ασθενείς εμφανίζει ελαττωμένη ΔΡΠ, ενώ

**Πίνακας 1.** Θεραπευτικός Αλγόριθμος της βασιζόμενης στη ρενίνη αντιυπερασθικής αγωγής.

Χαμηλά επίπεδα ρενίνης	Φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα ρενίνης
PRA < 0.65 ngAI/ml/hr	PRA > 0.65 ngAI/ml/hr
Αυξημένος ενδαγγειακός όγκος	Αυξημένη δραστηριότητα ΣΡΑ
Δραστικά φάρμακα	Δραστικά φάρμακα
Θειαζίδες	α-MEA
Ανταγωνιστές διαύλων Ca	Αποκλειστές υποδοχέων Αγγειοτενσίνης
Σπειρονολακτόνη	B-αποκλειστές

δύο στους τρεις εμφανίζουν φυσιολογική (περίπου 50% των ασθενών) ή αυξημένη (περίπου 15% των ασθενών) ΔΡΠ<sup>28-30</sup>. Ερμηνεύοντας τα δεδομένα αυτά, με τη βοήθεια της παθοφυσιολογίας διαπιστώνεται ότι περίπου στο 33% των υπερασθικών παρατηρείται ελάττωση της σύνθεσης ρενίνης από τους νεφρούς ως αποτέλεσμα του αυξημένου ενδαγγειακού όγκου και του ολικού νατρίου, ενώ περίπου στο 67% των υπερασθικών παρατηρείται διέγερση του ΣΡΑ.

Με αυτό τον τρόπο, η στρατηγική της βασιζόμενης στη ρενίνη θεραπείας προτείνει την επιλογή της κατάλληλης αντιυπερασθικής αγωγής ανάλογα με τα επίπεδα της ΔΡΠ του κάθε ασθενή. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς με φυσιολογική ή υψηλή ΔΡΠ η θεραπευτική στρατηγική στοχεύοντας στην καταστολή του ΣΡΑ προτείνει τη χορήγηση φαρμάκων, όπως β-αποκλειστές, κεντρικώς δρώντα, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) και αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Από την άλλη πλευρά, στους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ΔΡΠ, προτείνει τη χορήγηση φαρμάκων όπως θειαζιδικά διουρητικά, σπειρονολακτόνη, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και α-αποκλειστές στοχεύοντας κυρίως στην ενίσχυση της νατριούρησης και στην επακόλουθη μείωση του κυκλοφορούντος όγκου.

Σε επίπεδο κλινικών δοκιμών, η αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου θεραπευτικού μοντέλου στην αντιμετώπιση της ΑΥ επιβεβαιώθηκε από την ερευνητική ομάδα του Laragh, στη Νέα Υόρκη. Επιπλέον, κατά τη δεκαετία του 1970, μια πλειάδα μελετών απέδειξε ότι οι β-αποκλειστές είναι περισσότερο αποτελεσματικοί στη ρύθμιση της ΑΠ σε ασθενείς με φυσιολογική και αυξημένη ΔΡΠ, ενώ τα διουρητικά σε ασθενείς με χαμηλή

ΔΡΠ<sup>31-43</sup>. Μάλιστα, άξιο αναφοράς είναι το αποτέλεσμα δύο ακόμη μελετών, που κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση διουρητικών σε υπερτασικούς με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα ΔΡΠ και αντίστοιχα η χρήση β-αποκλειστών σε υπερτασικούς με χαμηλά επίπεδα ΔΡΠ, μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση της ΑΠ<sup>44,45</sup>.

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης στρατηγικής είναι η ευελιξία της να εφαρμόζεται τόσο σε υπερτασικούς χωρίς προηγούμενη θεραπεία, όσο και σε ασθενείς που ενώ λαμβάνουν αγωγή, δεν επιτυγχάνουν τις τιμές-στόχους ΑΠ. Συγκεκριμένα, σε μια μικρή κλινική μελέτη 73 ατόμων, όπου συμμετείχαν υπερτασικοί ασθενείς με αρρυθμιστή ΑΠ, ενώ λάμβαναν τουλάχιστον ένα αντιυπερτασικό σκεύασμα, διαπιστώθηκε ότι η εφαρμογή της βασιζόμενης στη ρενίνη θεραπείας επιτυγχάνει σημαντική ελάττωση της ΑΠ. Μάλιστα, σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατό να μειωθεί ο αριθμός των χορηγούμενων φαρμάκων και το οικονομικό κόστος της αγωγής<sup>46</sup>.

Πιο πρόσφατα, σε ακόμη μια μικρή κλινική μελέτη 84 ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, έγινε σύγκριση της βασιζόμενης στη ρενίνη θεραπείας με τη θεραπεία που εφαρμόζεται από ειδήμονες στην ΑΥ<sup>47</sup>. Οι ερευνητές της μελέτης διαπίστωσαν ότι και με τις δύο μεθόδους επιτυγχάνεται παρόμοια ελάττωση της ΑΠ. Ωστόσο, η εφαρμογή της βασιζόμενης στη ρενίνη θεραπείας υπερτερούσε στη μείωση των χορηγούμενων φαρμάκων ή/και της δόσης αυτών προκειμένου να επιτευχθεί ρύθμιση της ΑΠ, ενώ σημειώθηκε στατιστικά μη σημαντική τάση για ευκολότερη ρύθμιση με τη στρατηγική αυτή σε σύγκριση με την αντιυπερτασική φροντίδα των ειδικών.

Νεότερα δεδομένα που υποστηρίζουν τη λογική της στρατηγικής αυτής δημοσιεύτηκαν στο τέλος του 2015, με την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της μελέτης PATHWAY-2. Σε αυτή την τυχαίοποιημένη, διασταυρούμενη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, έγινε σύγκριση της σπειρονολακτόνης με α- και β-αποκλειστή σε 335 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση<sup>48</sup>. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της μελέτης σημείωσαν ότι η ανταπόκριση της ΑΠ στην κάθε θεραπεία εξαρτάται καθοριστικά από τα αρχικά επίπεδα ρενίνης. Ειδικότερα, διαπιστώθηκε ότι η σπειρονολακτόνη είναι το αποτελεσματικότερο από τα εξεταζόμενα φάρμακα στην ελάττωση της ΑΠ. Η σπειρονολακτόνη

πετυχαίνει καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με χαμηλή και φυσιολογική ρενίνη πλάσματος, ενώ από την πλευρά του εξεταζόμενου β-αποκλειστή (βισοπρολόλη), η μεγαλύτερη ελάττωση της ΑΠ σημειώθηκε σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα ρενίνης. Μάλιστα, στους συγκεκριμένους ασθενείς, η επίδραση της βισοπρολόλης και της σπειρονολακτόνης επιφέρουν παρόμοια ελάττωση της ΑΠ.

Ωστόσο, η βασιζόμενη στη ρενίνη θεραπεία της ΑΥ δεν τυγχάνει ευρείας εφαρμογής για διάφορους λόγους<sup>49,50</sup>. Ο προσδιορισμός της ΔΡΠ απαιτεί εξειδικευμένο εργαστήριο και προσωπικό, ενώ συνυπολογίζοντας και το παρατεταμένο χρονικό διάστημα που απαιτείται για τη λήψη αποτελέσματος, γίνεται αντιληπτό ότι η συγκεκριμένη στρατηγική είναι δύσκολο να εφαρμοστεί στην καθημερινή κλινική πράξη. Επιπλέον, το αποτέλεσμα μπορεί εύκολα να αμφισβητηθεί, η ερμηνεία του επηρεάζεται από αρκετούς παραμέτρους, ενώ είναι δύσκολη η επανάληψη της δοκιμασίας, η οποία συχνά αποδίδει διαφορετικό αποτέλεσμα<sup>51-53</sup>. Στην πραγματικότητα, ένας στους τέσσερις υπερτασικούς ασθενείς, που με βάση την αρχική μέτρηση της ΔΡΠ κατατάσσεται σε μία ομάδα (χαμηλή, φυσιολογική ή αυξημένη ΔΡΠ), στην επόμενη μέτρηση θα καταταχθεί σε μια διαφορετική<sup>49</sup>. Επιπλέον, η τιμή της ΔΡΠ πρέπει να προσαρμοστεί ως προς την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, και πολλές άλλες παραμέτρους, προκειμένου να διασφαλιστεί η ακρίβεια και η αξιόπιστη σύγκριση τιμών διαφορετικών εργαστηρίων<sup>49,51,52</sup>. Ένα ακόμη πρόβλημα είναι η διακύμανση των τιμών της ΔΡΠ ανάλογα με την πρόσληψη νατρίου, τα επίπεδα καλίου στο πλάσμα, τη θέση του σώματος και τη χρονική στιγμή της ημέρας. Εξίσου σημαντικό είναι το πρόβλημα που προκύπτει από την συγχροήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων. Με τη χορήγηση σκευασμάτων όπως β-αποκλειστές και κεντρικώς δρώντα, προκαλείται ελάττωση των επιπέδων της ρενίνης, από την άλλη με την χορήγηση φαρμάκων όπως τα διουρητικά, προκαλείται αύξηση των επιπέδων της. Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι και άλλα φάρμακα, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και η φθοριούδροκορτιζόνη επηρεάζουν επίσης τη ΔΡΠ, ενώ υπό διερεύνηση είναι η επίδραση φαρμάκων όπως τα αγγολυτικά και τα αντικαταθλιπτικά, που με τη δράση τους ελαττώνουν το συμπαθητικό τόνο.

Επί του παρόντος, η επίτευξη ρύθμισης της ΑΠ, επιλέγοντας αντιυπερτασική αγωγή ανάλογα

με την κατηγοριοποίηση των υπερτασικών ασθενών βάσει της ΔΡΠ, υπολογίζεται σε χαμηλά επίπεδα (της τάξεως του 50%)<sup>52,54</sup>. Η στρατηγική της βασιζόμενη στη ρενίνη θεραπείας της ΑΥ, φαίνεται ένα ενδιαφέρον μοντέλο που μπορεί να προσφέρει λύσεις σε ειδικές καταστάσεις. Ωστόσο, υπάρχουν πολλά ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν γύρω από το σχεδιασμό, την εφαρμογή και την αποτελεσματικότητά της. Περαιτέρω διερεύνηση, με τον σχεδιασμό και τη διεξαγωγή νέων κλινικών μελετών θα μπορούσε να δώσει απαντήσεις που θα συμβάλλουν στην ορθότερη εφαρμογή ή/και επιλογή των ασθενών, προσδίδοντας όφελος στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της ΑΥ.

## Η ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

Η ΑΠ υπολογίζεται ως το γινόμενο της καρδιακής παροχής (ΚΠ) που εξαρτάται από την καρδιακή συχνότητα και τον όγκο παλμού, επί της αντίστασης των αγγείων της συστηματικής κυκλοφορίας (ΠΑ). Με την πάροδο του χρόνου, η εξέλιξη της ΑΥ ως νόσος επιφέρει σημαντικές αλλαγές στο αιμοδυναμικό προφίλ των υπερτασικών ασθενών. Αναλυτικότερα, στα αρχικά στάδια της ΑΥ σημειώνεται αύξηση της ΚΠ, εξαιτίας της αύξησης του καρδιακού ρυθμού που προκαλεί η συνεχής διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς και σχετική αύξηση των ΠΑ<sup>55-58</sup>. Αργότερα, όταν η ΑΥ έχει εγκατασταθεί πλήρως, παρατηρείται ελάττωση της καρδιακής παροχής κατά 10-15% και αύξηση των ΠΑ κατά 15-20%, ενώ στα προχωρημένα στάδια της νόσου, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, η ΚΠ ελαττώνεται πάνω από 25% και ΠΑ αυξάνονται πάνω από 25-30%<sup>54,59,60</sup>. Όπως γίνεται αντιληπτό οι ΠΑ είναι σταθερά αυξημένες στους υπερτασικούς ασθενείς, αποτελώντας την πρωταρχική αιμοδυναμική διαταραχή της ΑΥ.

Προσεγγίζοντας τον υπερτασικό ασθενή από αυτήν την οπτική, η ιδανική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της ΑΥ αποσκοπεί σε ελάττωση των ΠΑ, ενώ θα είναι καλό να διατηρεί ανεπηρέαστη την ΚΠ, προκειμένου να εξασφαλίζεται ικανοποιητική αιμάτωση των νεφρών και των υπόλοιπων οργάνων. Μάλιστα, η παρέμβαση αυτή δεν θα πρέπει να συνοδεύεται από ενεργοποίηση αντιοροπιστικών μηχανισμών, όπως κατακράτηση νατρίου και ύδατος, αντανακλαστική ταχυκαρδία ή αγγειοσύσπαση.

Με κριτήριο τις αιμοδυναμικές τους επιδράσεις, τα αντιυπερτασικά φάρμακα μπορούν να διακριθούν σε 5 κατηγορίες, ανάλογα με τις μεταβολές που προκαλούν στην ΚΠ, τις ΠΑ, την αιμάτωση των οργάνων και την αρτηριακή ευενδοτότητα (Πίν. 2)<sup>61-73</sup>. Συγκεκριμένα, οι αναστολείς του ΣΡΑ (α-ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης, αναστολείς ρενίνης), οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και οι β-αποκλειστές με αγγειοδιασταλτική δράση ελαττώνουν τις ΠΑ, ενώ διατηρούν σταθερή την ΚΠ και βελτιώνουν την αιμάτωση των οργάνων και την ευενδοτότητα των αρτηριών. Οι α-αποκλειστές και τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα ελαττώνουν τις ΠΑ και διατηρούν ανεπηρέαστη την ΚΠ και αιμάτωση, ενώ η επίδραση τους στην αρτηριακή ευενδοτότητα δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Από την άλλη, τα αμέσως αγγειοδιασταλτικά καθώς και οι β-αποκλειστές με ενδογενή συμπαθη-

**Πίνακας 2.** Αιμοδυναμικές επιδράσεις των αντιυπερτασικών φαρμάκων.

---

### Κατηγορία Α

*Ελάττωση ΠΑ, ανεπηρέαστη ΚΠ, βελτίωση αιμάτωσης οργάνων & αρτηριακής ευενδοτότητας*

- Αναστολείς ΣΡΑ (α-ΜΕΑ, αποκλειστές υποδοχέων Αγγειοτενσίνης)
- Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου
- Β-αποκλειστές με αγγειοδιασταλτική δράση

### Κατηγορία Β

*Ελάττωση ΠΑ, ανεπηρέαστη ΚΠ & αιμάτωση οργάνων, αδιευκρίνιστη επίδραση στην αρτηριακή ευενδοτότητα*

- Α-αποκλειστές
- Κεντρικώς Δρώντα

### Κατηγορία Γ

*Ελάττωση ΠΑ, ανεπηρέαστη ΚΠ & αιμάτωση οργάνων, επιδείνωση της αρτηριακής ευενδοτότητας*

- Αγγειοδιασταλτικά (υδραλαζίνη, μινοξιδίνη)
- Β-αποκλειστές με ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση

### Κατηγορία Δ

*Ελάττωση ΠΑ & ΚΠ & αιμάτωση οργάνων, επιδείνωση της αρτηριακής ευενδοτότητας*

- Διουρητικά
- Γαγγλιακοί αποκλειστές

### Κατηγορία Ε

*Αύξηση ΠΑ, ελάττωση ΚΠ & αιμάτωση οργάνων, επιδείνωση της αρτηριακής ευενδοτότητας*

- Μη εκλεκτικοί β-αποκλειστές
-

τικομιμητική δράση μειώνουν τις ΠΑ, δεν μεταβάλλουν την ΚΠ και την αιμάτωση των οργάνων, ενώ ασκούν δυσμενή επίδραση στην ευενδοτότητα των αρτηριών. Τα διουρητικά και τα γαγγλιοπληγικά μειώνουν τις ΠΑ, την ΚΠ και την αιμάτωση, ενώ επιδεινώνουν την αρτηριακή ευενδοτότητα. Από την πλευρά τους οι μη εκλεκτικοί β-αποκλειστές αυξάνουν τις ΠΑ, ενώ ελαττώνουν την ΚΠ, την αιμάτωση των οργάνων και επιδεινώνουν την ευενδοτότητα των αρτηριών.

Με ανάλυση των παραπάνω δεδομένων γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι τα φάρμακα με τις βέλτιστες αιμοδυναμικές επιδράσεις είναι οι αναστολείς του ΣΡΑ και οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Αντίθετα, τα διουρητικά και οι β-αποκλειστές φαίνεται να ασκούν τις δυσμενέστερες αιμοδυναμικές επιπτώσεις. Εδώ θα πρέπει να αναφερθεί ότι η αιμοδυναμική επίδραση των διουρητικών εξαρτάται από το διάστημα χορήγησής τους. Ειδικότερα, κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, τα διουρητικά δρουν αυξάνοντας την νεφρική απέκκριση νατρίου και ύδατος με συνέπεια την ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου, ήπια ελάττωση της ΚΠ (περίπου 5%) και της νεφρικής αιμάτωσης, που οδηγεί σε μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και πτώση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, καθώς και ήπια αύξηση του καρδιακού ρυθμού<sup>63-66,68,74</sup>. Αργότερα, συνήθως μετά τη χορήγηση 8-12 εβδομάδων, επισυμβαίνει ελάττωση των ΠΑ, επάνοδος της ΚΠ στα αρχικά επίπεδα και ήπια αύξηση του ενδαγγειακού όγκου, παραμένοντας όμως ελαττωμένος κατά περίπου 5% σε σύγκριση με τον ενδαγγειακό όγκο πριν την έναρξη της αγωγής<sup>63-65,67</sup>.

Ο προσδιορισμός της αιμοδυναμικής κατάστασης του υπέρτασικού ασθενή παρέχει πολύτιμες πληροφορίες, οι οποίες με τη σειρά τους θα μπορούσαν να καθοδηγήσουν την επιλογή της αντιυπερτασικής θεραπείας, με βάση τα προαναφερθέντα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Ωστόσο, η αξιολόγηση της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενή μπορούσε μέχρι πρόσφατα να γίνει μόνο με επεμβατικές μεθόδους, που ελλοχεύουν κινδύνους και μπορούν να εφαρμοστούν σε πειραματικές μελέτες αλλά όχι στην καθημερινή κλινική πράξη. Η τεχνολογική πρόοδος προσπαθεί να αντιμετωπίσει τα προβλήματα αυτά, καθώς με τη μέθοδο της θωρακικής βιο-αντίστασης (bio-impedance) δίνεται η δυνατότητα για μη-επεμβατικό, υψηλής ακρίβειας,

φθινό προσδιορισμό της αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενή, με μια μέθοδο εύκολα εφαρμόσιμη στην καθημερινή κλινική πράξη<sup>75-80</sup>.

Η στρατηγική της θεραπείας της ΑΥ με βάση την αιμοδυναμική κατάσταση του υπέρτασικού ασθενή, η οποία προσδιορίζεται με την παραπάνω μη-επεμβατική μέθοδο σχεδιάστηκε από τους Taler και Textor της κλινικής Mayo και υιοθετήθηκε από τον Ferrario και άλλους. Η στρατηγική αυτή έχει ελεγχθεί σε τρεις μικρές μονοκεντρικές κλινικές μελέτες. Στην πρώτη από αυτές, 104 ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν θεραπεία με βάση την αιμοδυναμική στρατηγική ή θεραπεία από ειδικούς στην ΑΥ<sup>81</sup>. Διαπιστώθηκε ότι η αιμοδυναμική προσέγγιση συνδέθηκε με χαμηλότερες τιμές ΑΠ, υψηλότερα ποσοστά ελέγχου και χαμηλότερες ΠΑ, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν φροντίδα από τους ειδικούς στην υπέρταση. Στην δεύτερη μελέτη συμμετείχαν 164 ασθενείς με αρρυθμιστη ΑΥ, ενώ λάμβαναν αγωγή με 3 κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων<sup>82</sup>. Για άλλη μια φορά, η αιμοδυναμική θεραπευτική προσέγγιση συνδέθηκε με χαμηλότερη ΑΠ, μεγαλύτερο ποσοστό ρύθμισης (77% έναντι 57%,  $p < 0,01$ ) και χαμηλότερες ΠΑ. Στην τρίτη μελέτη, 128 ασθενείς με αρρυθμιστη ΑΥ, οι οποίοι είτε λάμβαναν ήδη αγωγή είτε όχι, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν θεραπεία με βάση την αιμοδυναμική προσέγγιση ή τη συνήθη, εμπειρική θεραπεία<sup>83</sup>. Παρόμοια με τις παραπάνω μελέτες, η ΑΠ υπολογιζόμενη με μετρήσεις στο ιατρείο και με 24ωρη καταγραφή, ήταν χαμηλότερη με την εφαρμογή της αιμοδυναμικής στρατηγικής. Τέλος, πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέδειξε όφελος από την εφαρμογή της αιμοδυναμικής στρατηγικής με σχετικό λόγο πιθανοτήτων (odds ratio) 2,4 και ποσοστό ρύθμισης στο 67%, από τα δεδομένα των τυχαιοποιημένων μελετών. Ανάλογα ήταν το ποσοστό της ρύθμισης (68%) στην μοναδική μελέτη ενός-σκέλους<sup>84</sup>.

## ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι πρόσφατες θεραπευτικές στρατηγικές για τον έλεγχο της ΑΥ έχουν την τάση να εστιάζουν στην εξατομικευμένη αντιμετώπιση του κάθε υπέρτασικού ασθενή. Μάλιστα, η εξατομικευμένη θεραπεία αποτελεί το βασικό στοιχείο των τελευταίων Ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών για

**Πίνακας 3.** Παράγοντες που καθορίζουν την επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής με βάση την εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση.

1. Δημογραφικά στοιχεία	<i>Ηλικία, φύλο, φυλή, δείκτης μάζας σώματος</i>
2. Καρδιακός ρυθμός	
3. Τύπος ΑΥ	<i>Μεμονωμένη συστολική υπέρταση, non-dippers</i>
4. Βλάβη οργάνων στόχων	<i>Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, αρτηριοσκληρόνωση, αλβουμινουρία, πάχος τοιχώματος καρωτίδων</i>
5. Συνοδά νοσήματα	<i>Σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, περιφερική αρτηριακή νόσος, χρόνια νεφρική νόσος</i>
6. Συγχορηγούμενη αγωγή	<i>Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων</i>
7. Χαρακτηριστικά αντιυπερτασικών φαρμάκων	<i>Ενδείξεις, αντενδείξεις, ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταβολικές επιδράσεις</i>
8. Συμμόρφωση στη θεραπεία	
9. Καθημερινές συνήθειες	<i>Πρόσληψη νατρίου, σωματική άσκηση</i>
10. Ποιότητα ζωής	<i>Κυρίως σεξουαλική δραστηριότητα</i>
11. Κόστος	<i>άμεσο και έμμεσο</i>
12. Προτιμήσεις-δραστηριότητες ασθενή	
13. Γενετικοί, γονιδιακοί	

την αντιμετώπιση της ΑΥ<sup>13-16</sup> (Πίν. 3). Σύμφωνα με την προσέγγιση αυτή, η επιλογή της κατάλληλης αγωγής πρέπει να γίνεται για κάθε ασθενή ξεχωριστά ανάλογα με: α) δημογραφικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία, φυλή, δείκτη μάζας σώματος) και τον καρδιακό ρυθμό, β) την παρουσία βλάβης στα όργανα στόχους και το είδος της, γ) την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου και τον τύπο της, δ) την παρουσία και το είδος συνοδών νοσημάτων.

Επιπλέον, η επιλογή της βέλτιστης αντιυπερτασικής αγωγής καθορίζεται από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κάθε φαρμακευτικής κατηγορίας και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις με την λοιπή αγωγή του ασθενή (φαρμακοκινητική, φαρμακοδυναμική, ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταβολικές επιδράσεις). Επιπλέον, η αντιυπερτασική αγωγή θα

πρέπει να προσαρμόζεται σε μια σειρά από σημαντικούς παράγοντες όπως: α) προηγούμενη λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων (αποτελεσματικότητα, ασφάλεια), β) ποιότητα ζωής με ιδιαίτερη έμφαση στη σεξουαλική δραστηριότητα, στη συμμόρφωση και το ποσοστό διακοπής της αγωγής, γ) το είδος της ΑΥ (μεμονωμένη συστολική, non-dippers) και δ) τις καθημερινές συνήθειες του ασθενούς (πρόσληψη νατρίου, σωματική άσκηση). Ακόμη, εξαιτίας της δύσκολης οικονομικής συγκυρίας σε όλη την Ευρώπη, το συνολικό κόστος μιας θεραπείας θα είναι καλό να συμπεριλαμβάνεται στα κριτήρια επιλογής της αγωγής.

Ένας ακόμη παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν από τον θεράποντα ιατρό, είναι η καθημερινή δραστηριότητα του ασθενή. Για παράδειγμα, η χορήγηση διουρητικών δεν θα ήταν καλή επιλογή για ένα νέο υπερτασικό με έντονη δραστηριότητα και πολλές ασχολίες και παρομοίως οι β-αποκλειστές δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε έναν ασθενή που ασχολείται με τον αθλητισμό<sup>17</sup>.

Συνοψίζοντας, όταν θέλουμε να εφαρμόσουμε την εξατομικευμένη στρατηγική για την αντιμετώπιση της ΑΥ θα πρέπει να επιδιώκουμε τα εξής: α) να είναι αποτελεσματική, β) να είναι ασφαλής και καλά ανεκτή, γ) να ελαττώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, δ) να βελτιώνει τη βλάβη των οργάνων στόχων, ε) να ασκεί ευεργετική ή τουλάχιστον ουδέτερη επίδραση στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και άλλων συνοδών νοσημάτων (σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική νόσος, μεταβολικό σύνδρομο).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Σε κάθε περίπτωση έναρξης αντιυπερτασικής αγωγής, η θεραπεία θα πρέπει να σχεδιαστεί και να εφαρμοστεί ώστε να ικανοποιεί τα ακόλουθα:

1. Έλεγχο των επιπέδων ΑΠ στο μικρότερο χρονικό διάστημα.
2. Συνυπολογισμό των συνοδών νοσημάτων και προσπάθεια για αντιμετώπιση των συμπτωμάτων τους.
3. Βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης και του βιοτικού επιπέδου του ασθενή.

Τα δεδομένα δείχνουν ότι η ρύθμιση της ΑΥ με τη χορήγηση μονοθεραπείας κυμαίνεται περίπου στο 30%, επομένως απαιτείται συχνά η χορή-

γηση περισσότερων φαρμάκων για την αντιμετώπιση της νόσου. Ουσιαστικά, το σημαντικό όφελος της αντιυπερτασικής θεραπείας προκύπτει από την ίδια την ελάττωση των επιπέδων της ΑΠ και όχι από την επιλογή των φαρμάκων που θα την επιτύχουν. Η πρόσφατη μελέτη SPRINT ήρθε να δώσει νέα δεδομένα στη θεραπεία της ΑΥ, καθώς κατεβάζοντας την ΑΠ σε επίπεδα χαμηλότερα από αυτά που προτείνουν οι κατευθυντήριες οδηγίες (<120 mmHg) οδήγησε σε ελάττωση της νοσηρότητας και της θνητότητας, έναντι των ασθενών που ρυθμίσθηκαν στα προτεινόμενα επίπεδα ΑΠ (<140 mmHg). Επιπρόσθετα, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι και σε αυτή την περίπτωση το όφελος ήταν ανεξάρτητο από την κατηγορία των χορηγούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Συνοψίζοντας, οι διαθέσιμες θεραπευτικές στρατηγικές για τη θεραπεία της ΑΥ αποτελούν ένα χρήσιμο εργαλείο για την αντιμετώπιση της νόσου. Ο κλινικός ιατρός αξιολογώντας τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της καθεμίας, έχει τη δυνατότητα να επέμβει δραστικά, συνυπολογίζοντας την πολυπλοκότητα της νόσου και τις ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενή ξεχωριστά.

## SUMMARY

**Stavropoulos K, Sampani E, Boutari C, Imprialos K, Stavropoulos N, Petidis K, Doumas M. Therapeutic strategies for the management of arterial hypertension. *Arterial Hypertension* 2016; 25: 26-37.**

SArterial hypertension is a common health problem for the physicians to deal with, at all levels of the health system. Hypertension displays high prevalence all over the world, and constitutes a serious risk factor of cardiovascular disease, morbidity and mortality. Treatment of hypertension presents with a lot of challenges. Recent data suggests that only 30-40% of hypertensive patients regulate their blood pressure (BP) levels with the use of only one antihypertensive agent. Moreover, physicians are requested to manage a multifactorial progressive disease, for the management of which several changes/additions to the treatment may be necessary. The purpose of this review is to present all the available treatment options (stepped-care, sequential monotherapy, renin-based, hemodynamic and individualized approach) for the management of hypertension and to critically analyze their advantages and disadvantages.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease 2001. *Lancet* 2008; 371(9623): 1513-1518.
2. Smith WM. Treatment of mild hypertension: results of a ten-year interaction trial. US-PHS Hospital Cooperative Study Group. *Circ Res* 1997; 40 (suppl 1): 98-105.
3. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti hypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaged 115-129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 1028-1034.
4. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet* 1967; I: 1261.
5. Helgeland A. Treatment of mild hypertension; a 5-year controlled drug trial. The Oslo Study. *Am J Med* 1980; 69: 725-732.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti hypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213: 1143-1151.
7. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program: I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562-2571.
8. Whitworth JA, P Kincaid-Smith. Diuretics or beta blockers first for hypertension? *Practical Ther Section Drugs* 1982; 23: 394-402.
9. Moser M, JR Guyther, F Finnerty. Joint National Committee report on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 1977; 237: 255-261.
10. The 1980 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure *Arch Intern Med* 1980; 140: 1280-1285.
11. The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure *Arch Intern Med* 1988; 148: 1023-1038.
12. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. VALUE trial group Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
13. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
14. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, 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: 1105-1187.
15. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Re-appraisal of Euro-

- pean guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-2158.
16. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
  17. *Szlachcic J, AT Hirsch, JF Tubau, C Vollmer, S Henderson, BM Massie*. Diltiazem versus propranolol in essential hypertension: responses of rest and exercise blood pressure and effects on exercise capacity. *Am J Cardiol* 1987; 59: 393-399.
  18. *Tigerstedt R, PG Bergman*. Niere und Kreislauf. *Scand Arch Physiol* 1898; 8: 223-271.
  19. *Goldblatt JH, RF Lynch, RF Hanzal, et al*. Studies on experimental hypertension. Production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59: 347-379.
  20. *Skeggs LT, Marsh WH, Kahn JR, Shumway NP*. The existence of two forms of hypertension. *J Exp Med* 1954; 99: 275-282.
  21. *Laragh JH*. Interrelationships between angiotensin, norepinephrine, epinephrine, aldosterone secretion, and electrolyte metabolism in men. *Circulation* 1962; 25: 203-211.
  22. *Laragh JH, Ulick S, Januszewicz V, Deming QB, Kelly WG, Lieberman S*. Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. *J Clin Invest* 1960; 39: 1091-1106.
  23. *Laragh JH, Ulick S, Januszewicz V, Kelly WG, Lieberman S*. Electrolyte metabolism and aldosterone secretion in benign and malignant hypertension. *Ann Intern Med* 1960; 53: 259-272.
  24. *Laragh JH, Angers M, Kelly WG, Lieberman S*. Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man. *JAMA* 1960; 174: 234-240.
  25. *Laragh JH*. The role of aldosterone in man: evidence for regulation of electrolyte balance and arterial pressure by renal-adrenal system which may be involved in malignant hypertension. *JAMA* 1960; 174: 293-295.
  26. *Conn J.W*. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J. Lab. Clin Med* 1955; 45: 6-17.
  27. *Conn J.W*. The evolution of primary aldosteronism: 1954-1967. *Harvey Lect* 1996-97; 62: 257-291.
  28. *Brunner HR, Laragh JH, Baer L, et al*. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *NEJM* 1972; 286: 441-449.
  29. *Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, et al*. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction volume relationship. *J Hypertens* 1988; 6: 763-767.
  30. *Blumenfeld JD, Mann SJ, Laragh JH*. Clinical evaluation and differential diagnosis of the individual hypertensive patient. In Laragh JH, Brenner BM (eds). *Hypertension*. Raven Press, New York 1995: 1897-1912.
  31. *Buhler FR, Laragh JH, Vaughan ED, et al*. Antihypertensive action of propranolol. Specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension. *Am J Cardiol* 1973; 32: 511-522.
  32. *Pettinger WA, Mitchell HC*. Renin release, saralasin and the vasodilator-beta-blocker drug interaction in men. *NEJM* 1975; 292: 1214-1217.
  33. *Hollifield JW, Sherman K, Zwagg RV, Shand DG*. Proposed mechanisms of propranolol's antihypertensive effect in essential hypertension. *NEJM* 1976; 295: 68-73.
  34. *Stumpe KO, Kolloch R, Vetter H, et al*. Acute and long-term studies of the mechanisms of action of beta-blocking drugs in lowering blood pressure. *Am J Med* 1976; 60: 853-865.
  35. *Menard J, Bertagna X, Nguyen PT, et al*. Rapid identification of patients with essential hypertension sensitive to acebutolol. *Am J Med* 1976; 60: 886-890.
  36. *Moore SB, Goodwin FJ*. Effect of beta adrenergic blockade on plasma renin activity and intractable hypertension in patients receiving regular dialysis treatment. *Lancet* 1976; 2: 67-70.
  37. *Crane MG, Hams JJ, Johns VJ*. Hyporeninemic hypertension. *Am J Med* 1972; 52: 457-466.
  38. *Vaughan ED, Laragh JH, Gavras I, et al*. Volume factor in low and normal renin essential hypertension. Treatment with either spironolactone or chlorthalidone. *Am J Cardiol* 1973; 32: 523-532.
  39. *Carey RM, Douglas JG, Liddle GW*. The syndrome of essential hypertension and suppressed plasma renin activity. Normalization of blood pressure with spironolactone. *Arch Intern Med* 1972; 130: 849-854.
  40. *Adlin EV, Marks AD, Channick BJ*. Spironolactone and hydrochlorothiazide in essential hypertension. Blood pressure response and plasma renin activity. *Arch Intern Med* 1972; 130: 855-858.
  41. *Crane MG, Harris JJ*. Effect of spironolactone in hypertensive patients. *Am J Med Sci* 1970; 260: 311-330.
  42. *Douglas JG, Hollifield JW, Liddle GW*. Treatment of low-renin essential hypertension. *JAMA* 1974; 227: 518-521.
  43. *Karlberg BE, Kagedal B, Tegler L, et al*. A crossover study with special reference to initial plasma renin activity. *Am J Cardiol* 1976; 37: 642-649.
  44. *Baer L, Parra JZ, Williams GS*. Detection of renovascular hypertension with angiotensin II blockade. *Ann Intern Med* 1977; 86: 257-260.
  45. *Drayer JJ, Keim HJ, Weber MA, Case DB, Laragh JH*. Unexpected pressor responses to propranolol in essential hypertension. An interaction between renin, aldosterone and sympathetic activity. *Am J Med* 1976; 60: 897-903.
  46. *Blumenfeld JD, Laragh JH*. Renin system analysis: a rational method for the diagnosis and treatment of the individual patient with hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 894-896.
  47. *Egan B, Basile J, Rehman S, et al*. Plasma Renin Test-Guided Drug Treatment Algorithm for Correcting Patients With Treated but Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Am J Hypertension*. 2009; 22: 792-801.

48. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spiromolactone vs placebo, bisoprolol and doxazosin to determine the optimal treatment for drug resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomized, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386 (10008): 2059-2068.
49. Moser M. Stepped-care approach to hypertension: is it still useful? *Prim Cardiol* 1985; 11: 186-198.
50. Freis ED, Materson BJ, Flamenbaum V. Comparison of propranolol or hydrochlorothiazide alone for treatment of hypertension. III. Evaluation of the renin-angiotensin system. *Am J Med* 1983; 74: 1029-1041.
51. Esler M, Zweifler A, Randall O, Julius S, DeQuattro V. The determinants of plasma-renin activity in essential hypertension. *Ann Intern Med* 1978; 88: 746-752.
52. Holland OB, Gomez-Sanchez C, Fairchild C, Kaplan NM. Role of renin classification for diuretic treatment of black hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1979; 139: 1365-1370.
53. Preibsz JJ, Sealey JE, Aceto RM, Laragh J. Renin. Clinical aspects of essential hypertension. *Cardiovasc Rev Rep* 1982; 3: 787-804.
54. Woods JW, Pittman AW, Pulliam CC, Werf EE, Walder W, Allen A. Renin profiling in hypertension and its use in treatment with propranolol and chlorthalidone. *N Engl J Med* 1976; 294: 1137-1143.
55. Lund-Johansen P. The hemodynamics of essential hypertension. JIS Robertson (Ed.), *Handbook of hypertension* (3rd ed.), vol. 1 Elsevier Scientific Publications, New York 1983: 151-172.
56. Julius S, Pascual AV, Sannerstedt R, Mitchell C. Relationship between cardiac output and peripheral resistance in borderline hypertension. *Circulation* 1971; 43: 382-390.
57. Julius S, Esler M. Autonomic nervous cardiovascular regulation in borderline hypertension. *Am J Cardiol* 1975; 36: 685-696.
58. Tarazi RC. Hemodynamic role of extracellular fluid in hypertension. *Circ Res* 1976; 38 (Suppl 2): 73-83.
59. Messerli FH, Frohlich ED, Suarez DH, et al. Borderline hypertension: relationship between age, hemodynamics and circulating catecholamines. *Circulation* 1981; 64: 760-764.
60. Mehta SK, Walsh JT, Goldberg AD, Topham WS. Increasing daytime vascular resistance with progressive hypertension in ambulant patients. *Am Heart J* 1987; 113: 156-162.
61. Letcher RL, Chien S, Laragh JH. Changes in blood viscosity accompanying the response to prazosin in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1979; 1 (Suppl 6): S8-S20.
62. Lund-Johansen P. Advances in medicine: selective  $\alpha$  blockade for managing hypertension. *Advanced Therapeutics Communications, Inc., Secaucus, N.J.*, 1984.
63. Hansen J. Hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. The effects on blood volume, exchangeable sodium and blood pressure. *Acta Med Scand* 1968; 183: 317-321.
64. Leth A. Changes in plasma and extracellular fluid volumes in patients with essential hypertension during long-term treatment with hydrochlorothiazide. *Circulation* 1970; 42: 479-485.
65. Conway J, Lauwers P. Hemodynamic and hypotensive effects of long-term therapy with chlorothiazide. *Circulation* 1960; 21: 21-27.
66. Lund-Johansen P. Hemodynamic changes in long-term diuretic therapy of essential hypertension. A comparative study of chlorthalidone, polythiazide and hydrochlorothiazide. *Acta Med Scand* 1970; 187: 509-518.
67. DeLeeuw PW, Wester A, Stienstra R. Hemodynamic and endocrinological studies with prazosin in essential hypertension. In P Lund-Johansen, DT Mason (Eds.), *Recent advances in hypertension and congestive heart failure—prazosin*, Excerpta Medica, Amsterdam 1978: 11-23.
68. Lowenthal DT. Hypertension and exercise physiology: clinical and therapeutic applications. In DT Lowenthal, K Bharadwaja, WW Oaks (Eds.), *Therapeutics through exercise*, Grune & Stratton, Inc, New York 1979.
69. Trap-Jensen J, Clausen JP, Noer I, Larsen OA, Krosgaard AR, Christensen NJ. The effects of beta-adrenoceptor blockers on cardiac output, liver blood flow and skeletal muscle blood flow in hypertensive patients. *Acta Physiol Scand* 1976; 440: 30-39.
70. Smith IS, Fernandes M, Kim KE, et al. A three-phase clinical evaluation of prazosin. *Postgrad Med* 1975; Special No: 53-60.
71. Lund-Johansen P. Central haemodynamic effects of beta blockers in hypertension. A comparison between atenolol, metoprolol, timolol, penbutolol, alprenolol, pindolol and bunitrolol. *Eur Heart J* 1983; 4 (Suppl D): 1-12.
72. Okun R. Effectiveness of prazosin as initial antihypertensive therapy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 644-650.
73. Itskovitz HD. Hemodynamic effects of antihypertensive drugs. *Am Fam Physician* 1983; 27: 137-142.
74. Tarazi RC, Dustan HP, Frohlich E. Long-term thiazide therapy in essential hypertension. *Circulation* 1970; 41: 709-717.
75. Ventura H, Taler SJ, Strobeck J. Hypertension as a hemodynamic disease: The role of impedance cardiography in diagnostic, prognostic, and therapeutic decision making. *Am J Hypertension*. 2005; 18: 26-43.
76. Buell JC. A practical, cost effective, noninvasive system for cardiac output and hemodynamic analysis. *Am Heart J* 1988; 116: 657-666.
77. Verhoeve PE, Cadwell CA, Tsadok S. Reproducibility of noninvasive bioimpedance measurements of cardiac function. *J Card Fail* 1998; 4: 53-54.
78. Treister N, Wagner K, Jansen P. Reproducibility of impedance cardiography parameters in outpatients with clinically stable coronary artery disease. *Am J Hypertens* 2005; 18: 44-50.
79. Fuller HD. The validity of cardiac output measurement by thoracic impedance: a meta-analysis. *Clin Invest Med* 1992; 15: 103-112.
80. Van de Water JM, Miller TW, Vogel RL, et al. Impedance cardiography: the next vital sign technology? *Chest* 2003; 123: 2028-2033.
81. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant Hyper-

- tension: Comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension*. 2002; 39: 982-988.
82. *Smith R, Levy P, Ferrario C*. For the Consideration of Noninvasive Hemodynamic Monitoring to Target Reduction of Blood Pressure Levels Study Group. Value of Noninvasive Hemodynamics to Achieve Blood Pressure Control in Hypertensive Subjects. *Hypertension*. 2006; 47: 771-777.
83. *Krzysi ski P, Gielerak G, Kowal J*. A “patient-tailored” treatment of hypertension with use of impedance cardiography: A randomized, prospective and controlled trial. *Medical Science Monitor*. 2013; 19: 242-250.
84. *Ferrario C, Flack J, Strobeck J, Smits G, Peters C*. Individualizing hypertension treatment with impedance cardiography: a meta-analysis of published trials. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2010; 4: 5-16.