

Κανόνες και Σφάλματα στον Σχεδιασμό Συνδυασμένης Αντιυπερτασικής Θεραπείας

Μ.Β.ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ¹

Μ.Σ. ΚΑΛΛΙΣΤΡΑΤΟΣ²

Θ. ΜΑΚΡΗΣ³

¹ ΓΝΑ «Σισμανογλείου», Καρδιολογικό τμήμα, Αθήνα

² ΓΝΑ «Ασκληπιείο Βούλας», Καρδιολογικό τμήμα, Αθήνα.

³ ΓΝΑ – Μαιευτήριο «Ελενας Βενιζέλου», Καρδιολογικό τμήμα, Αθήνα.

Λέξεις Ευρητηρίου:

Συνδυασμένη αντιυπερτασική θεραπεία, αρτηριακή υπέρταση, συμμόρφωση, πρόγνωση

Καλλίστρατος Μανώλης

MD,PhD,FESC,EHS

Ιατρείο Υπέρτασης

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Καρδιολογική κλινική και Ιατρείο Καρδιαγγειακής Προστασίας

Γενικό Νοσοκομείο Ασκληπιείο Βούλας

Βασιλέως Παύλου 1, 166 73, Βούλα, Ελλάδα

E-mail: kallistrat1972@gmail.com

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί την κύρια αιτία καρδιαγγειακού θανάτου παγκοσμίως καθώς μόνο το 2010, περισσότεροι από 9.000.000 θάνατοι, αποδόθηκαν σε αίτια που σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με την υπέρταση.¹ Η ρύθμιση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης μειώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και η χρήση της συνδυασμένης αντιυπερτασικής αγωγής, εξασφαλίζει την άμεση και σημαντική μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (ΕΕΥ)² ο συνδυασμός δύο φαρμάκων θεωρείται σαν αρχικό βήμα όταν οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν πολύ υψηλή αρχική ΑΠ ή/και έχουν ταξινομηθεί σαν υψηλού /πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς σε αυτούς τους ασθενείς, η άμεση μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης μεταφράζεται και σε προγνωστικά οφέλη.³ Επιπλέον, είναι γνωστό, ότι η μονοθεραπεία μειώνει τα επίπεδα της ΑΠ μόνο σε ένα περιορισμένο αριθμό υπερτασικών ασθενών, ενώ η πλειοψηφία των ασθενών θα χρειαστεί τουλάχιστον δύο αντιυπερτασικά φάρμακα για να επιτύχουν το στόχο της ΑΠ.² Η συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή επιτυγχάνει μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της ΑΠ καθώς αποκλείει περισσότερους του ενός, υπευθύνους για την ΑΥ παθοφυσιολογικούς ή αντιρροπιστικούς στην θεραπεία μηχανισμούς. Ως εκ τούτου είναι πιο αποτελεσματική η χορήγηση συνδυασμού, από την τιτλοποίηση της δοσολογίας ενός μόνο φαρμάκου.⁴ Τέλος η αρχική συνδυασμένη θεραπεία μπορεί να συνοδεύεται με μικρότερου βαθμού διακοπή της θεραπείας, καθώς επιτυγχάνει υψηλότερα ποσοστά ρύθμισης των επιπέδων της ΑΠ, μειώνει τον αριθμό των χορηγούμενων φαρμάκων απλοποιώντας έτσι το δοσολογικό σχήμα ενώ επιπλέον παρατηρούνται και μικρότερα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών βελτιώνοντας έτσι και τη συμμόρφωση των ασθενών στην αντιυπερτασική αγωγή.²

Φυσικά απαραίτητη προϋπόθεση για την χρήση συνδυασμού αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι: η γνώση των σχετικών και απολύτων αντενδείξεων καθώς και των αλληλεπιδράσεων των αντιυπερτασικών φαρμάκων, η γνώση των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιυπερτασικών φαρμάκων καθώς και των αντιρροπιστικών μηχανισμών που η μακροχρόνια χορήγηση των φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει.

Δόκιμοι φαρμακευτικοί συνδυασμοί

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα πρώτης γραμμής που προτείνονται από την Ευρωπαϊκή Αντιυπερτασική Εταιρεία² (διουρητικά: θειαζιδικά για την ανεπίπλεκτη ΑΥ) (ΘΔ), β-αποκλειστές (β-B), αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης II (ΑΜΕΑ), ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ΑΤ1Α, ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου –διυδροπυριδίνες και μη διυδροπυριδίνες, (ΑΔΑ), μπορεί να συνδυαστούν μεταξύ τους, ώστε να επιτυγχάνεται μεγαλύτερη και ταχύτερη

μείωση της ΑΠ. Φυσικά δεν είναι όλοι οι συνδυασμοί λογικοί από φαρμακοδυναμική ή αιμοδυναμική άποψη, δεν έχουν όλοι οι συνδυασμοί ευνοϊκό αποτέλεσμα στην προστασία των οργάνων στόχων, ούτε είναι όλοι οι συνδυασμοί εξίσου αποτελεσματικοί ή καλά ανεκτοί.

Η επιθυμητή μείωση της ΑΠ ταχύτερα και αποτελεσματικότερα επέρχεται, εφ' όσον τα συνδυαζόμενα φάρμακα έχουν γενικώς μία επιπρόσθετη (συnergική, όχι αθροιστική) δράση μεταξύ τους. Έτσι συστήνονται συνδυασμοί: ΑΜΕΑ-ΑΤ1Α με ΘΔ ή ΑΔΑ, ΑΔΑ/ΘΔ σαν κύρια επιλογή επιθυμητών συνδυασμών ή β-Β/ΘΔ, β-Β/ΑΔΑ διυδροπυριδίνη σαν χρήσιμος συνδυασμός με κάποιους περιορισμούς.

Υπάρχουν τρεις τυχαίοποιημένες μελέτες, καρδιαγγειακής έκβασης, στις οποίες χορηγήθηκε τουλάχιστον στο ένα σκέλος εξ αρχής σταθερός συνδυασμός αντιυπερτασικών φαρμάκων. Στην μελέτη ADVANCE⁵ σε ασθενείς με ΣΔ ΙΙ το ένα σκέλος της φαρμακευτικής αγωγής περιελάμβανε σταθερό συνδυασμό ΑΜΕΑ/ΘΔ έναντι εικονικού φαρμάκου, επί πλέον της χορηγούμενης προηγούμενης συμβατικής θεραπείας, με τα αποτελέσματα να δείχνουν 28% μείωση των θανάτων και 12% των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ομάδα του συνδυασμού. Στην μελέτη FEVER⁶ όπου σε 10000 υπερτασικούς Κινέζους ασθενείς με επιπλέον παράγοντες κινδύνου, χορηγήθηκε συνδυασμός ΘΔ/ΑΔΑ έναντι ΘΔ και εικονικού φαρμάκου φάνηκε ότι και η μικρή διαφορά της μεγαλύτερης μείωσης της ΑΠ στην ομάδα του συνδυασμού (κατά 4/2 mmHg), συνοδεύτηκε από ουσιώδη μείωση των περισσότερων επιμέρους καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τέλος στην μελέτη ACCOMPLISH⁷ συμπεριλήφθησαν περισσότεροι από 11.000 υπερτασικοί ασθενείς με σχετικά υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, οι οποίοι τυχαίοποιήθηκαν μετά την διακοπή της προηγούμενης θεραπείας, να λάβουν έναν συνδυασμό ΑΜΕΑ/ΑΔΑ ή ΑΜΕΑ/ΘΔ. Στα τρία χρόνια της παρακολούθησης και οι δύο θεραπείες μείωσαν αποτελεσματικά την ΑΠ, οι μέσες τιμές ΑΠ με θεραπεία ήταν 132,5/74,4 mmHg στην ομάδα της υδροχλωροθειαζίδης (ΥΧΘ) και 131,6/73,3 mmHg στην ομάδα του ΑΔΑ. Οι συχνότητες των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν περιορισμένες και παρόμοιες στις δύο ομάδες. Παρόλα αυτά στην ομάδα του συνδυασμού ΑΜΕΑ/ΑΔΑ η επίπτωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου αξιολόγησης (συνδυασμός των επιμέρους καρδιαγγειακών θανατηφόρων και μη θανατηφόρων συμβαμάτων) ήταν 20% λιγότερο απ' ό,τι στην ομάδα που έλαβε συνδυασμό ΑΜΕΑ/ΘΔ, με μια σημαντική επίσης μείωση στα συγκεκριμένης αιτίας συμβάματα όπως έμφραγμα μυοκαρδίου (ΕΜ), αν και όχι ΚΑ. Σε άλλες πολλές μελέτες (VALUE,

ASCOT, LIFE, ALLHAT)^{3,8-10} η θεραπεία ξεκινούσε μεν σαν μονοθεραπεία, αλλά στην πορεία, προσετέθητε, εφ' όσον δεν είχε επιτευχθεί ο στόχος ΑΠ και άλλο αντιυπερτασικό φάρμακο και έτσι χρειάστηκαν 2-3 ή και 4 φάρμακα για να επιτευχθεί ο στόχος ΑΠ.

Όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πρακτική και σε μελέτες και έδειξαν ότι κάποιοι υπερτερούν έναντι άλλων, όπως στην μελέτη ASCOTBPLA⁸ όπου ο συνδυασμός ΑΜΕΑ/ΑΔΑ υπερτερούσε του συνδυασμού β-Β/ΘΔ στην έκβαση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων υπερτασικών, υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών. Για παρόμοια μείωση της ΑΠ υπήρξε σημαντική μεγαλύτερη μείωση των θανατηφόρων και μη ΑΕΕ, ολικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και επεμβάσεων και όλων των αιτιών θνητότητας στην ομάδα του συνδυασμού ΑΜΕΑ/ΑΔΑ.

Στην άλλη σημαντική κλινική μελέτη LIFE,⁹ επίσης σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ηλεκτροκαρδιογραφική ΥΑΚ, η ομάδα της λοσαρτάνης (ΛΟΣ) έδειξε σημαντικά καλύτερα κλινικά αποτελέσματα έναντι της ομάδας της στενελόλης, για επίσης αντίστοιχη μείωση ΑΠ και στις δύο ομάδες, αφού υπήρξε σημαντική μικρότερη επίπτωση του πρωτογενούς σημείου αξιολόγησης (καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στην ομάδα της ΛΟΣ) έναντι της ομάδας της στενολόλης (RR 0.87 p=0.021) και μείωση των θανατηφόρων και μη ΑΕΕ (RR 0.75 p=0.001).

Μεγάλες όμως μεταanalύσεις παλαιότερες ή πολύ πρόσφατες, δεν έδειξαν κανένα πλεονέκτημα μεταξύ των διαφόρων κατηγοριών των κυρίων αντιυπερτασικών ομάδων φαρμάκων σε σχέση με την μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και για όλες τις ηλικίες, ενώ φάνηκε ότι η επίπτωση των συμβαμάτων σχετιζόταν με τον βαθμό μείωσης της ΑΠ.¹¹⁻¹³

Δόκιμοι φαρμακευτικοί συνδυασμοί υπό προϋποθέσεις

Ο συνδυασμός β-Β /ΘΔ (πολύ κοινός και για δεκαετίες χρησιμοποιημένος), παρόλο ότι δεν μπορεί να χαρακτηριστεί από αιμοδυναμική και φαρμακολογική άποψη ιδανικός, παρουσιάζει πρόσθετο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα από τα επιμέρους συστατικά του σε μονοθεραπεία και προκαλεί αναίρεση της αντιρροπιστικής ενεργοποίησης του ΣΡΑΑ που προκαλούν τα ΘΔ, με την δράση του β-Β, καθώς επίσης και αντιρρόπηση της υποκαλιαιμίας που τα ΘΔ προκαλούν, μέσω της ήπιας αντι-αλδοστερονικής δράσης των β-Β. Οι β-Β καταστέλλουν την έκκριση ρενίνης και ως εκ τούτου την παραγωγή της ΑII, κα-

ταστάσεις που βοηθούν στην περαιτέρω μείωση της ΑΠ που προκαλείται από τα ΘΔ, αφού μετριάζονται οι αντιδράσεις στην ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου και την συνολική απώλεια του νατρίου του σώματος, που τα ΘΔ προκαλούν. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε πολλές κλινικές μελέτες (ALLHAT, CAPPP, INVEST, NORDIL)^{10,14-16} και φάνηκε εξίσου αποτελεσματικός με άλλους συνδυασμούς στην μείωση τόσο της ΑΠ όσο και των συμβαμάτων, σε κάποιες από αυτές, με μειονέκτημα όμως ως προς την αύξηση των περιπτώσεων νεοεμφανιζόμενου ΣΔ σε επιρρεπείς υπερτασικούς ασθενείς. Βέβαια πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν πάντοτε, στην επιλογή για χορήγηση β-B/ΘΔ, εκτός των κυρίων αντενδείξεων τόσο των β-B, όσο και των ΘΔ, ότι τόσο παλαιότερες μεταanalύσεις^{17,18} όσο και μία πολύ πρόσφατη¹⁹ έδειξαν αύξηση των ΑΕΕ (κυρίως σε μελέτες με χορήγηση Ατενολόλης ή γενικώς β-B καθώς επίσης δυσμενή επίδραση στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Αυτά τα δεδομένα οδήγησαν πολλούς επιστημονικούς οργανισμούς να δώσουν συστάσεις για την μη χορήγηση των β-B σαν πρώτη επιλογή στην ανεπίπλεκτα ΑΥ, κάτι όμως που δεν ισχύει για τις Ευρωπαϊκές συστάσεις για την διαχείριση της ΑΥ του 2013, με αδιαμφισβήτητο βέβαια όφελος στην δευτερογενή πρόληψη των β-B, μετά από ΕΜ, ασταθή σπληνική και ΚΑ, όπου εκεί η χορήγηση τους αποτελεί πρώτη επιλογή²⁰⁻²² και κανόνα επιλογής. Σε αυτές τις οδηγίες, γίνεται ιδιαίτερη επισήμανση στην χρήση β-B με αγγειοδιασταλτική δράση καθώς η νεμπιβολόλη και η καρβεντιλόλη έχουν δείξει σε μελέτες ότι δεν επηρεάζουν δυσμενώς την ανοχή της γλυκόζης όταν προστίθενται σε ΘΔ. Ως εκ τούτου δεν αποτελεί 1^η επιλογή ο συνδυασμός β-B/ΘΔ σε υπερτασικούς ασθενείς με : μεταβολικό σύνδρομο, παθολογική ανοχή γλυκόζης, οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, διαταραχή λιπιδαιμικού προφίλ, ανάγκη αποφυγής υποκαλιαϊμίας, βρογχικό άσθμα, ουρική αρθρίτιδα και 2ου-3ου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Σχετικά δε με την χρήση διουρητικών της αγκύλης επίσης αποτελεί σφάλμα η χορήγηση τους σαν συνήθη αντιυπερτασική θεραπεία, πλην των περιπτώσεων ΧΝΑ με e-GFR<30 ml/min/1.73m² και ΚΑ, περιπτώσεις κατά τις οποίες η χρήση τους αποτελεί κανόνα.

Μη δόκιμοι φαρμακευτικοί συνδυασμοί

Σε ότι αφορά τον διπλό συνδυασμό με φάρμακα που αποκλείουν το ΣΡΑΑ (ΑΜΕΑ/ΑΤ1Α) όπως έδειξαν οι μελέτες ONTARGET²³, (ραμιπρίλη /τελμισαρτάνη) και ALTITUDE²⁴, σε ασθενείς με ΣΔ και διαβητική

νεφροπάθεια, (αλισκιρένη/ΑΜΕΑ-ΑΤ1Α), υπήρξε σημαντική αύξηση της επίπτωσης τελικού σταδίου ΝΝ και ως εκ τούτου πλέον δεν συιστώνται για χορήγηση (ένδειξη ΙΙΙ Α Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες 2013). Στην δε ALTITUDE η οποία διεκόπη νωρίς λόγω των αρνητικών αποτελεσμάτων υπήρξε και αύξηση των ΑΕΕ.

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες 2013, με ένδειξη ΙΙα C όλοι οι συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων θα πρέπει να εξετάζονται, ωστόσο οι συνδυασμοί που έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε μελέτες προτιμούνται. Η ανάγκη χορήγησης συνδυασμένης αντιυπερτασικής θεραπείας θα λάβει ακόμη μεγαλύτερη σημασία μετά τα αποτελέσματα της πρόσφατης μελέτης SPRINT²⁵, στην οποία η μείωση της ΑΠ <120 mmHg έδειξε σημαντική μείωση κατά 28% της ολικής θνητότητας και μείωση κατά 25% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων συγκριτικά με την ποιά συντηρητική φαρμακευτική αγωγή (μείωση ΑΠ<140 mmHg) σε υπερτασικούς ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (όχι διαβητικούς) και μάλιστα και για μεγαλύτερες ηλικίες > 75 ετών ασθενών και τα αποτελέσματα της οποίας θα επηρεάσουν αναμφισβήτητα τις συστάσεις για διαχείριση αντιστοίχου καρδιαγγειακού κινδύνου υπερτασικών ασθενών, μη διαβητικών και θα διαφοροποιήσει (μειώσει) τα ποσοστά ρυθμισμένων υπερτασικών ατόμων που ούτως ή άλλως δεν φαίνεται να είναι ικανοποιητικά σε όλο το πλάτος της Γής (NHANES 2010 : 55%²⁶, SHARE : 43,2%²⁷, PURE 32,5%²⁸. Κανόνας για την επιλογή χρήσης συνδυασμένης αντιυπερτασικής αγωγής: Να μειώνεται να είναι ικανοποιητικά την ΑΠ, να παρέχει καλή ανοχή, να χορηγείται σε απλό δοσολογικό σχήμα, να εξυπηρετεί τόσο καθημερινή όσο και μακροχρόνια συμμόρφωση και να επιτυγχάνει θεραπευτικό στόχο.

Προτιμώμενοι συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων

Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες από το 2009²⁹ συστήνουν σαν λογικούς και αποτελεσματικούς συνδυασμούς αυτούς, μεταξύ φαρμάκων που αναστέλλουν το ΣΡΑΑ και ενός ΘΔ ή με ΑΔΑ σαν συνδυασμούς προτεραιότητας βασιζόμενες σε δεδομένα κλινικών μελετών οι οποίες απέδειξαν σαφές αντιυπερτασικό αποτέλεσμα, καρδιαγγειακή προστασία και άριστη ανεκτικότητα κατά την χορήγησή τους, λαμβάνοντας πάντα υπ' όψιν τις σχετικές και απόλυτες αντενδείξεις χορήγησης των επιμέρους φαρμακευτικών ουσιών των συνδυαζόμενων φαρμάκων. Φυσικά οι υποχρεωτικές ενδείξεις επί συνυπάρξεως άλλων παραγόντων κινδύνου, υπο-

κλινικών βλαβών οργάνων στόχων, ή κλινικών καρδιαγγειακών παθήσεων, για την επιλογή χορήγησης των αντιυπερτασικών φαρμάκων, πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπ' όψιν και οι αντίστοιχες προτεινόμενες θεραπείες αποτελούν κανόνα.

Συνδυασμός ΑΜΕΑ με ΘΔ

Διάφορες πολυκεντρικές μελέτες απέδειξαν το σημαντικό όφελος που προκύπτει από τη χορήγηση αυτού του συνδυασμού όσον αφορά τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Ο συνδυασμός ενός ΑΜΕΑ/ΘΔ (περινδροπρίλης / ινδαπαμίδης Π/Ι), έχει ήδη δείξει στην μελέτη δευτερογενούς πρόληψης μετά από ΑΕΕ, PROGRESS ότι έχει μια μεγαλύτερη δράση στην μείωση της ΑΠ από ότι ο ΑΜΕΑ μόνος του και παράλληλα μια πολύ μεγαλύτερη προληπτική δράση στην επανεμφάνιση του ΑΕΕ.³⁰

Στην μελέτη ADVANCE³¹ ο ίδιος σταθερός συνδυασμός ο οποίος εδόθη σε ασθενείς με ΣΔΙΙ (επιπλέον της συνεχιζόμενης προηγούμενης – προϋπαρχούσας θεραπείας) για περισσότερο από 4 χρόνια, ακολουθήθηκε από μια σημαντικά μεγαλύτερη αντιυπερτασική δράση από ότι η χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Αυτό συσχετίστηκε με μια μείωση της ολικής θνητότητας κατά 14%, της καρδιαγγειακής θνητότητας κατά 18%, των συμβαμάτων των συνδεομένων με τις επιπλοκές του ΣΔ (με σύνθετο τελικό σημείο τις μακρο- και μικροαγγειακές εκβάσεις) κατά 9%, των νεφρικών συμβαμάτων κατά 21% και της νεοεμφανιζόμενης μικροαλβουμινουρίας κατά 21%, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Σε αυτήν την μελέτη περιελήφθησαν υπερτασικοί και μη υπερτασικοί διαβητικοί ασθενείς και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, στους διαβητικούς ασθενείς ανεξαρτήτως του επιπέδου της ΑΠ τους η χορήγηση ΑΜΕΑ/ΘΔ έχει μακροχρόνια σημαντικό κλινικό όφελος. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από την υποστροφή ενδεχομένως των βλαβών στα όργανα στόχους³¹. Στην άλλη σημαντική μελέτη στην οποία, η μεγάλη πλειοψηφία των πολύ ηλικιωμένων υπερτασικών ασθενών (>80 ετών, ΜΣ/ΔΑΠ ιατρείου καθιστής θέσεως 173,0/90,8 mmHg, κατά την ένταξη στην μελέτη) της ΗΥΝΕΤ,³² έλαβε συνδυασμό Π/Ι, σε δύο χρόνια παρακολούθησης, οδήγησε σε μια μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ καθώς επίσης και σε σημαντική κατά 30% μείωση των θανατηφόρων και μη ΑΕΕ, σε 39% μείωση των θανάτων από ΑΕΕ, αλλά και μείωση θανάτων οποιασδήποτε αιτιολογίας κατά 21%, με μικρότερη επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων δράσεων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Αντίθετα στην μελέτη ACCOMPLISH⁷, σε υπερτασικούς ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, όπου εξ' αρχής στο ένα σκέλος της μελέτης χορηγήθηκε συνδυασμός μπεναζεπρίλης/ΥΧΘ,

έναντι συνδυασμού μπεναζεπρίλης/ΑΜΛ, δεν φάνηκε να υπερτερεί η χορήγηση συνδυασμού ΑΜΕΑ/ΘΔ έναντι ΑΜΕΑ/ΑΔΑ σε ότι αφορούσε την καρδιαγγειακή έκβαση.

Συνδυασμός ΑΤ1Α-ΘΔ

Ο συνδυασμός ΑΤ1Α/ΘΔ έχει σε πολλές μελέτες δείξει, ταχεία και αποτελεσματική μείωση της ΑΠ σε όλες τις κατηγορίες υπερτασικών ασθενών, καθώς επίσης και σε μελέτες καρδιαγγειακής έκβασης και επιβίωσης, όφελος ως προς την σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Διάφορες πολυκεντρικές μελέτες όπως η μελέτη INCLUSIVE (ο σταθερός συνδυασμός ιρμπεσαρτάνης(ΙΡΜ) / ΘΔ)³³, η μελέτη RAPIHD³⁴ και μεταanalύσεις,³⁵ απέδειξαν ότι ο συνδυασμός ΑΤ1Α/ΘΔ μειώνει άμεσα και σημαντικά τα επίπεδα της ΑΠ. Επιπλέον, μελέτες επιβίωσης και καρδιαγγειακών καταληκτικών σημείων με χορήγηση ΑΤ1Α/ΘΔ όπως η LIFE,⁹ και η SCOPE³⁶ απέδειξαν ότι εκτός από τη μείωση των επιπέδων της ΑΠ, η χρήση του συγκεκριμένου συνδυασμού βελτιώνει και την πρόγνωση καθώς μειώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Επιπλέον και στη δευτερογενή πρόληψη, στη μελέτη MOSES,³⁷ το σκέλος που ελάμβανε ΑΤ1Α/ΘΔ παρουσίασε σημαντικά λιγότερα καρδιαγγειακά και εγκεφαλοαγγειακά συμβαματα. Χορηγήσεις ΑΤ1Α συνδυαζόμενων και με ΘΔ, έχουν εφαρμοστεί σε υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς με υπερτασική διαβητική νεφροπάθεια (μικρο ή μακρο αλβουμινουρία) με μεγάλη επιτυχία ως προς την έκβαση, σε αρκετές και σημαντικές μελέτες. Στις τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες MARVAL,³⁸ IRMA2³⁹ και με το ερώτημα αν ένας ΑΤ1Α παρεμβαίνει στην φυσική πορεία εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας με τρόπο μη εξαρτώμενο από την ΑΠ, η χορήγηση ΒΑΛ έναντι ΑΜΛ (συνδυαζόμενες θεραπείες με ΘΔ) στην πρώτη, και η χορήγηση ΙΡΜ στην δεύτερη έδειξαν: Στην μελέτη MARVAL³⁸ για το ίδιο επίπεδο επίτευξης ΑΠ και τον ίδιο βαθμό μείωσης της ΑΠ, ότι η ΒΑΛ μείωσε, τόσο στους υπερτασικούς της μελέτης όσο και στους μη υπερτασικούς, περισσότερο την μικροαλβουμινουρία (p=0.001) έναντι της ΑΜΛ, (δείχνοντας έτσι μία ανεξάρτητη της ΑΠ, αντιπρωτεϊνουρική δράση της ΒΑΛ), ενώ περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της ΒΑΛ έναντι της ομάδας της ΑΜΛ, είχαν φυσιολογική αποβολή λευκώματος στα ούρα στο τέλος της μελέτης (29,9% έναντι 14,5%; P=0.001). Στην μελέτη IRMA2³⁹, η χορήγηση ΙΡΜ (συνδυαζόμενη και με ΘΔ για την επίτευξη του στόχου ΑΠ <135/85mmHg), έδειξε πρόληψη ή επιβράδυνση (πρωτογενές σημείο αξιολόγησης) της εξέλιξης της μικρολευκωματουρίας σε διαβητική νεφροπάθεια, (σημαντική, κατά 70%, στην ομάδα χορήγησης ΙΡΜ 300 mg- μέγιστη δόση χορήγη-

σης, έναντι της ομάδας ελέγχου), καθώς επίσης και (δευτερογενές σημείο αξιολόγησης) βελτίωση διαφόρων παραμέτρων νεφρικής λειτουργίας, δράσεις ανεξάρτητες από την μείωση της ΑΠ. Η χορήγηση ΑΤ1Α /ΘΔ επιφέρει και άλλα οφέλη, αφού φάνηκε σε διάφορες μελέτες να προφυλάσσει και από την ανάπτυξη ΚΑ αλλά και από την ανάγκη νοσηλείας για ΚΑ. Στην μελέτη VALUE 66,3 % των ασθενών έλαβε συνδυασμό ΒΑΛ/ ΥΧΘ³ με πλεονέκτημα έναντι της ομάδας της ΑΜΛ (για το ίδιο αποτέλεσμα σε ότι αφορά το πρωτογενές σημείο αξιολόγησης) στην σημαντική μείωση των εισαγωγών για απορρύθμιση ΚΑ.⁴⁰

Συνδυασμός ΑΜΕΑ-ΑΔΑ

Ο συνδυασμός ενός ΑΜΕΑ και μιας διυδροπυριδίνης (ΑΔΑ) ήταν ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος συνδυασμός θεραπείας στην Syst-Eur⁴¹ (σε ασθενείς >60 ετών με ΜΣΑΥ και οδήγησε σε σημαντική μείωση (42%) των ΑΕΕ και όλων των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (26%)) στην ομάδα της θεραπείας με Νιτρεδιπίνη και εναλαπρίλη, έναντι της ομάδας ελέγχου. Στη μελέτη Syst – China⁴², σε υπερτασικούς Κινέζους ασθενείς >60 ετών με ΜΣΑΥ, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 3 χρόνια, η χορήγηση Νιτρεδιπίνης και καπτοπρίλης μείωσε σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάματα καθώς επίσης και την ολική θνητότητα, σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου και κυρίως στους διαβητικούς. Ο συνδυασμός ΑΜΕΑ/ΑΔΑ (ΑΜΛ/Π), χρησιμοποιήθηκε ευρέως στην μελέτη ASCOT⁸ και ήταν πιο αποτελεσματικός στην μείωση της ΑΠ και στα καρδιαγγειακά συμβάματα από ότι ο συνδυασμός β-Β (ατενολόλης)/ΘΔ. Στην μελέτη μάλιστα CAFI⁴³ ο συνδυασμός ΑΜΕΑ/ΑΔΑ μείωσε σημαντικά την κεντρική ΑΠ στην αορτή, δράση στην οποία αποδόθηκε εν μέρει και το τελικό όφελος του συνδυασμού στην έκβαση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Στην μελέτη ACCOMPLISH⁴⁴ περισσότεροι από 11.000 υπερτασικοί ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, τυχαιοποιήθηκαν μετά την διακοπή της προηγούμενης θεραπείας, να λάβουν για πρώτη φορά σε μελέτες, έναν σταθερό συνδυασμό ΑΜΕΑ/ΑΔΑ (μπεναζεπρίλη/ ΑΜΛ) ή σταθερό συνδυασμό ΑΜΕΑ/ΘΔ (μπεναζεπρίλη/ΘΔ). Στα τρία χρόνια της παρακολούθησης (η μελέτη διεκόπη νωρίτερα) και οι δύο θεραπείες μείωσαν πολύ αποτελεσματικά την ΑΠ (μέσες τιμές σε θεραπεία: 132,5/74,4 mmHg ΑΜΕΑ/ΘΔ και 131,6/73,3 mmHg ΑΜΕΑ/ΑΔΑ). Οι συχνότητες των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν περιορισμένες, και παρόμοιες στις δύο ομάδες. Στην ομάδα όμως του συνδυασμού ΑΜΕΑ/ΑΔΑ η επίπτωση του πρωτογενούς σημείου αξιολόγησης (συνδυασμός των επιμέρους καρδιαγγει-

κών θανατηφόρων και μη θανατηφόρων συμβαμάτων) ήταν 20% λιγότερο απ' ό,τι στην ομάδα που έλαβε συνδυασμό ΑΜΕΑ/ΘΔ, με μείωση του απόλυτου καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 2,2% με την χορήγηση ΑΜΕΑ/ΑΔΑ και του σχετικού κινδύνου κατά 19,6% (p=0.002). Το δευτερεύον σημείο αξιολόγησης (θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο ΕΜ και μη θανατηφόρο ΑΕΕ, ήταν επίσης σημαντικά μειωμένο στον σταθερό συνδυασμό ΑΜΕΑ/ΑΔΑ (HR 0.79 (95% CI, 0.67 0.92; p=0.002). Αυτά τα αποτελέσματα παρέχουν δεδομένα ευνοϊκής έκβασης για την σύγχρονη χορήγηση σε σταθερό συνδυασμό ενός ΑΜΕΑ/ΑΔΑ. Όμως θα ήταν πρώιμο να βγει συμπέρασμα από αυτήν την μελέτη ότι ο συνδυασμός ενός ΑΜΕΑ / ΑΔΑ είναι σύμφυτα και κατά κανόνα ανώτερος από έναν ΑΜΕΑ /ΘΔ. Στην ACCOMPLISH⁷ η συχνότητα των καρδιαγγειακών εκβάσεων ήταν χαμηλότερη από το αναμενόμενο στους ασθενείς υψηλού κινδύνου, πιθανώς λόγω της εκτεταμένης χρήσης στατινών (68%), αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (65%) και διαδικασιών επαναιμάτωσης (18-20%). Τα ευρήματα της ACCOMPLISH μπορεί επίσης να εξαρτώνται από το μεγάλο ποσοστό συμμετοχής διαβητικών ασθενών (60%). Άλλη σημαντική μελέτη, τυχαιοποιημένη δευτερογενούς πρόληψης αυτήν την φορά, σε 22.576 υπερτασικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο \geq 50 ετών, η μελέτη INVEST¹⁵, στην οποία χορηγήθηκε συνδυασμός μιας μη διυδροπυριδίνης, βεραπαμίλη, με τον ΑΜΕΑ τραντολαπρίλη σε σύγκριση, με συνδυασμό ενός β-Β (ατενολόλη με προσθήκη τραντολαπρίλης και ΥΧΘ εφ' όσον χρειαζόταν για επίτευξη συγκρίσιμων στόχων ΑΠ στις δύο ομάδες), έδειξε ισοδύναμη έκβαση στα 2,7 έτη παρακολούθησης των ασθενών, μεταξύ των δύο ομάδων, υπογραμμίζοντας την αξία της βεραπαμίλης στην δευτερογενή πρόληψη υπερτασικών ασθενών με ΣΝ.

Συνδυασμός ΑΤ1Α/ΑΔΑ

Ο συνδυασμός ΑΤ1Α/ΑΔΑ χορηγήθηκε στην μελέτη RENAAL (μαζί με ΘΔ) για επίτευξη συγκεκριμένου στόχου ΑΠ, με τα γνωστά αποτελέσματα: αποτελεσματική μείωση ΑΠ, υψηλά ποσοστά ρύθμισης ΑΠ, ευνοϊκό προφίλ ανεκτικότητας, παρέχει προστασία στα όργανα στόχους. Έχει επίσης ελεγχθεί στην πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, προοπτική, ανοιχτή μελέτη OSCAR⁴⁴ στην οποία 1.164 Ιάπωνες υπερτασικοί ασθενείς με ΣΔΙΙ ή με καρδιαγγειακή νόσο, ηλικίας 65-84 ετών. Οι ασθενείς έλαβαν ΟΛΜ σε μονοθεραπεία (υψηλές δόσεις) ή συνδυασμό ΟΛΜ/ΑΔΑ αντιστοίχου δοσολογίας, για 3 χρόνια παρακολούθησης, με πρωτογενές σημείο αξιολόγησης τα καρδιαγγειακά συμβάματα και θάνατο κάθε αιτιολογίας. Η μέση τιμή ΣΑΠ/ΔΑΠ ήταν 135.0/74.3

mmHg στην ομάδα της ΟΛΜ υψηλής δοσολογίας και 132,6/72,6 mmHg στην ομάδα του συνδυασμού. Στην ομάδα της μονοθεραπείας υπήρξαν περισσότερα αλλά όχι στατιστικά σημαντικά συμβάματα έναντι της ομάδας του συνδυασμού. Σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου στην ένταξη της μελέτης, συνέβησαν περισσότερα συμβάματα στην ομάδα ΟΛΜ υψηλής δοσολογίας (HR, 1.63, $p=0.03$); σε αντίθεση με λιγότερα συμβάματα στην ομάδα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (HR, 0.52, $p=0.14$). Σε υποανάλυση της πρωταρχικής μελέτης φάνηκε ότι ωφελούνται περισσότερο, για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, με τον συνδυασμό φαρμάκων έναντι μονοθεραπείας σε υψηλή δοσολογία, οι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και με eGFR <60 ml min⁻¹ 1.73 m⁻².⁴⁵

Μηχανισμοί δράσης συνδυαζόμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων ΣΡΑΑ/ΘΔ ή ΑΔΑ και κλινικά οφέλη

Συνδυάζοντας φάρμακα που αποκλείουν το ΣΡΑΑ με ΘΔ το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα είναι συνεργικό, αφού η υποογκαιμία που προκαλείται από τα ΘΔ, μέσω της νατριουρητικής τους δράσης, διεγείρει κυρίως το ΣΡΑΑ και λιγότερο το ΣΝΣ, με συνέπεια την μείωση μακροχρόνια του αντιυπερτασικού αποτελέσματος, ενώ η προσθήκη ΑΜΕΑ-ΑΤ1Α ανταγωνίζεται την συγκεκριμένη αντιρροπιστική δράση και αυξάνει το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα, καταστέλλοντας τόσο το ΣΡΑΑ όσο και το ΣΝΣ. Παρόλο που οι αναστολείς του ΣΡΑΑ προκαλούν αγγειοδιαστολή, μειώνοντας τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις, δεν προκαλούν αντανακλαστική διέγερση του ΣΝΣ, πιθανώς λόγω αναστολής της συμπαθητικής δραστηριότητας στην προσυναπτική απελευθέρωση των νευρομεταβιβαστών αλλά και μέσω βελτίωσης της λειτουργίας των τασεοϋποδοχέων. Ο συνδυασμός ΑΜΕΑ-ΑΤ1Α/ΘΔ προλαμβάνει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα ΘΔ (αποβολή καλίου στα ούρα), αποκαθιστά την ομοιοστασία του καλίου με πολύ σημαντικό όφελος, αφού η υποκαλιαιμία μπορεί να ακυρώσει τα κλινικά οφέλη που επέρχονται από την μείωση της ΑΠ στους υπερτασικούς ασθενείς, όπως φάνηκε στην μελέτη SHEP.⁴⁶ Επίσης έχει δείξει ότι ο κίνδυνος αιφνίδιου θανάτου αυξάνεται όσο αυξάνει η δόση του ΘΔ, ενώ ελαττώνεται με την προσθήκη ενός καλιοσυντηρητικού παράγοντα όπως τα ΑΜΕΑ-ΑΤ1Α. Η υπερου-

ρική αιμία που είναι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια των ΘΔ, αντιρροπείται επίσης από την προσθήκη ενός ΑΜΕΑ-ΑΤ1Α, οι οποίοι αυξάνοντας την αιματική ροή στους νεφρούς (καθοριστικός παράγων για την απέκκριση ουρικού οξέος) προκαλούν μικρή υποουρική αιμία. Μάλιστα συγχορήγηση ΑΤ1Α όπως κυρίως η ΛΟΣ αλλά και η ΙΡΜ με ΘΔ, απαλείφει την προκαλούμενη από το ΘΔ υπερουρική αιμία.^{47,48} Είναι επίσης γνωστό ότι τα ΘΔ προκαλούν μακροχρόνια, κάποιου βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσανεξία στην γλυκόζη και νεοεμφανιζόμενο ΣΔ,⁴⁹ χωρίς βέβαια να έχει αποσαφηνιστεί ο υποκείμενος μηχανισμός, αλλά η προκαλούμενη από τα ΘΔ υποκαλιαιμία φαίνεται να σχετίζεται με τον νεοεμφανιζόμενο ΣΔ και η διόρθωση της, πιθανόν να προλαμβάνει αυτήν την δυσμενή εξέλιξη και ενδεχομένως, πλην των άλλων, οι μηχανισμοί αυτοί φαίνεται να αντιρροπούνται από τα φάρμακα που αποκλείουν το ΣΡΑΑ, όπως καταγράφηκε σε μεγάλη μεταανάλυση.⁵⁰

Σε μία μεγάλη προοπτική πολυκεντρική μελέτη σε 14.200 υπερτασικούς αρρυθμιστικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο από τους Kintscher U και συν 2007⁵¹ η χορήγηση συνδυασμού ΙΡΜ/ΘΔ 12.5 mg για 9 μήνες εκτός της μείωσης της ΑΠ, βελτίωσε τα επίπεδα τόσο της HDL –χοληστερόλης, όσο και τα επίπεδα σακχάρου αίματος και τριγλυκεριδίων, παράμετροι που παρατηρήθηκαν και στην μονοθεραπεία με ΙΡΜ. Στην επέκταση της Ιαπωνικής μελέτης CASE-J Ex⁵² στην ομάδα της καντεσαρτάνης/ΘΔ παρατηρήθηκε σημαντική μείωση κατά 29% της επίπτωσης του νεοεμφανιζόμενου ΣΔ, έναντι της ομάδας ΑΔΑ/ΘΔ, για την ίδια επίπτωση στην καρδιαγγειακή έκβαση μεταξύ των δύο ομάδων, για τα επιπλέον 3 έτη παρακολούθησης των ασθενών.

Συνδυάζοντας φάρμακα που αποκλείουν το ΣΡΑΑ με ΑΔΑ προκαλείται συνεργική αντιυπερτασική δράση και συμπληρωματικά κλινικά οφέλη.

Οι ΑΔΑ (όπως και οι αποκλειστές του ΣΡΑΑ) προκαλώντας αγγειοδιαστολή και νατριούρηση σε μικρότερο βαθμό, ενεργοποιούν το ΣΡΑΑ (κυρίως οι διϋδροπυριδίνες) και το ΣΝΣ, τα οποία καταστέλλει η προσθήκη ενός φαρμάκου που αποκλείει το ΣΡΑΑ. Παράλληλα η προκαλούμενη διαστολή στο αρτηριακό δίκτυο από τους ΑΔΑ και η πρόκληση περιφερικού οιδήματος αντιρροπείται από την φλεβοδιαστολή που επιφέρουν οι αποκλειστές του ΣΡΑΑ, με αποτέλεσμα την μείωση αυτών. Οι ΑΔΑ είναι κατάλληλα φάρμακα για ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης πλάσματος αντίθετως οι αποκλειστές του ΣΡΑΑ είναι κατάλληλα φάρμακα για ασθενείς με υψηλά επίπεδα ρενίνης πλάσματος, συμπληρώνοντας το ένα το άλλο και έτσι ο συνδυασμός του

είναι κατάλληλος για αποτελεσματική δράση σε μεγαλύτερο εύρος υπερτασικών ασθενών.⁵³ Αυτός ο συνδυασμός παρέχει μεγαλύτερη προστασία στα όργανα στόχους, αφού οι αποκλειστές του ΣΡΑΑ παρέχουν νεφροπροστασία (μείωση πρωτεϊνουρίας, αναστολή εξέλιξης προς τελικά στάδια νεφρικής ανεπάρκειας)⁵⁴ και καρδιοπροστασία (ΚΑ) και οι ΑΔΑ παρέχουν καρδιοπροστασία (EM, στηθάγχη) και προστασία στα αγγεία (αντιαθηρωματική δράση, βελτίωση διατασιμότητας αγγείων, βελτίωση ενδοθηλιακής λειτουργίας). Παράλληλα δεν προκαλούν ένδεια καλίου και υποκαλιαιμία, δεν προκαλούν διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων και της γλυκόζης και έτσι δεν αυξάνουν τον κίνδυνο νεοεμφανιζόμενου ΣΔ.

Όλοι οι ανωτέρω αναφερόμενοι συνδυασμοί αυξάνουν την σχέση ύφεσης /αιχμής της αντιυπερτασικής δράσης των φαρμάκων.⁵⁵

Συνδυασμός ΑΔΑ/ΘΔ

Δεν αποτελεί πολύ λογικό συνδυασμό, καθόσον τόσο οι ΑΔΑ όσο και τα ΘΔ έχουν διουρητική δράση και δρουν και οι δύο κατηγορίες, καλύτερα σε ασθενείς χαμηλής ρενίνης (Αφροαμερικανοί, σε αλδοστερονισμό, ηλικιωμένους, με ΧΝΑ, με ανθεκτική ΑΥ, διαβητικούς, παχύσαρκους, με ΜΣΑΥ, με ογκοεξαρτώμενο τύπο ΑΥ, στο 20% της ιδιοπαθούς ΑΥ). Ως εκ τούτου δεν αναμένεται πρόσθετο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα με αυτόν τον συνδυασμό. Παρόλα αυτά υπάρχουν μελέτες που δείχνουν, όπως η FEVER 6, στους ασθενείς της οποίας χορηγήθηκε ο συνδυασμός, σημαντική μείωση κατά 27% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ($p < 0.001$) στην ομάδα χορήγησης του συνδυασμού ΑΔΑ/ΘΔ, έναντι της ομάδας ελέγχου και για σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ στην ομάδα του συνδυασμού. Ο συνδυασμός ΑΔΑ/ΘΔ, έχει επίσης χορηγηθεί σε ασθενείς των μελετών ELSA,⁵⁶ CONVINCENCE.⁵⁷ Στην μελέτη VALUE,³ η προσθήκη ΥΧΘ στην αμλοδιπίνη σαν δεύτερο βήμα, πέτυχε παρόμοια μείωση της ΑΠ συγκριτικά με αυτήν της ομάδας της βαλσαρτάνης, καλή ανοχή και παρόμοια αποτελέσματα στην μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.

Συνδυασμός β-B/ΑΔΑ

Αποτελεί λογικό συνδυασμό σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα, αφού δρουν σε διαφορετικούς αλλά συμπληρωματικούς μηχανισμούς. Οι β-B καταστέλλουν την έκκριση ρενίνης, την οποία ενισχύουν οι ΑΔΑ. Έχει χορηγηθεί σε ασθενείς της μελέτης HOT⁵⁸ στην οποία αποτελούσε τον δεύτερο συνδυασμό για την επίτευξη στόχου ΑΠ, με καλή ανοχή και αποτελεσματικότητα. Σε ασθενείς με ΑΥ και ΣΝ-

στηθάγχη αποτελεί κανόνα η επιλογή (1η επιλογή) αυτού του συνδυασμού. Η χρήση όμως β-B/ΑΔΑ μη διυδροπυριδίνες, αποτελεί σφάλμα επιλογής καθότι με αυτόν τον συνδυασμό ο κίνδυνος σοβαρής συμπτωματικής βραδυκαρδίας ή κολποκοιλιακού αποκλεισμού είναι μεγάλος.

Συνδυασμός β-B/ΑΜΕΑ-ΑΤ1Α

Παρέχουν πτωχό πρόσθετο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα, καθότι οι β-B μειώνουν την έκκριση ρενίνης, προκαλούν κατακράτηση νατρίου, μειώνουν το ΣΝΣ. Οι αναστολείς του ΣΡΑΑ είναι λιγότερο δραστικοί σε αυτές τις ορμονολογικές συνθήκες. Αυτός ο συνδυασμός σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς καρδιακή νόσο (στην περίπτωση αυτή αποτελεί υποχρεωτική ένδειξη και κανόνα η επιλογή τους), αποτελεί λανθασμένη επιλογή.

Συνδυασμός ΑΔΑ διυδροπυριδίνη /ΑΔΑ μη διυδροπυριδίνη

Είναι συνδυασμός που προσθέτει πρόσθετο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα, έναντι της μονοθεραπείας και καλά ανεκτός χωρίς μεγάλες μελέτες που να τον υποστηρίζουν με τα δεδομένα τους.

Πλεονεκτήματα σταθερών συνδυασμών αντιυπερτασικών φαρμάκων

Κατά πόσο η χορήγηση σταθερών συνδυασμών, δηλαδή η προκαθορισμένη δοσολογία ενός συνδυασμού ουσιών σε ένα δισκίο, έναντι της ξεχωριστής χορήγησης των συνδυαζόμενων ουσιών, είναι προτιμότεα ή όχι απασχολεί την ιατρική κοινότητα επί μακρόν, με τα υπέρ και τα κατά της εκάστοτε επιλογής. Τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της χρήσης των σταθερών συνδυασμών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Συμμόρφωση

Μελέτες έχουν δείξει ότι μόνο το 15% των ασθενών συμμορφώνονται στην φαρμακευτική τους αγωγή, 35% έχουν πλημμελή συμμόρφωση, 50% διακόπτουν την θεραπεία στον πρώτο χρόνο και το 75% στην πενταετία.⁵⁹ Τα αίτια της μη συμμόρφωσης στην θεραπεία είναι πολλά: Μακράς διάρκειας θεραπεία και ασυμπτωματική νόσος, ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, περίπλοκα φαρμακευτικά σχήματα, μεγάλος αριθμός δισκίων ημερησίως

Πίνακας 1. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα στη χρήση των σταθερών συνδυασμών.

Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Χρειάζονται 2 φάρμακα για τον έλεγχο της ΑΥ σταδίου 2	Η ΑΠ μπορεί σε μερικούς λίγους ασθενείς να ρυθμιστεί με ένα μόνο φάρμακο
Χαμηλές θεραπευτικές δόσεις, καλύτερα ανεκτές, περισσότερο αποτελεσματικές	Ο συνδυασμός μπορεί να είναι πολύ δραστικός και να προκαλέσει υπόταση
Απλοποίηση θεραπευτικού σχήματος	Ανεπιθύμητες δράσεις που οδηγούν σε διακοπή όλων των περιλαμβανομένων ουσιών στον συνδυασμό
Καλύτερη συμμόρφωση και παραμονή στην φαρμακευτική αγωγή	Δύσκολα αναγνωρίσιμες ανεπιθύμητες δράσεις όταν δεν πρόκειται για τις συνήθεις ανά κατηγορία φαρμάκων αναμενόμενες.
Μικρότερο κόστος	Δυσκολότερη διαχείριση της εξατομικευμένης βέλτιστης δοσολογίας των επιμέρους απαιτούμενων φαρμάκων (έλλειψη ευελιξίας στην αυξομείωση των δοσολογιών)
Καλύτερη οργανοπροστασία	Ακατάλληλη θεραπευτική επιλογή όταν δεν υπάρχει σαφής γνώση του θεράποντος ιατρού για τις περιεχόμενες φαρμακευτικές ουσίες του συνδυασμού.
Προβλέψιμη απάντηση στην θεραπεία	Η διάρκεια δράσης των διαφορετικών φαρμάκων του συνδυασμού μπορεί να μην είναι ισοδύναμη και αυτό να μην δικαιολογεί εφ' άπαξ χορήγηση ημερησίως.
Μεγαλύτερα ποσοστά ομαλοποίησης ΑΠ	
Λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα	
Καλύτερη ποιότητα ζωής	

ΑΥ: Αρτηριακή υπέρταση, ΑΠ: Αρτηριακή πίεση

(όσο αυξάνεται ο αριθμός των δισκίων ημερησίως, μειώνεται η πιθανότητα συμμόρφωσης στην θεραπεία),⁶⁰ η συχνότητα δόσεων φαρμακευτικής αγωγής (Ελαχιστοποιώντας τον συνολικό αριθμό των ημερησίων δόσεων των φαρμάκων, έχει βρεθεί ότι βελτιώνει την συμμόρφωση),⁶¹ η μη κατανόηση της σπουδαιότητας της θεραπείας και το οικονομικό κόστος.⁶² Οι συνέπειες της μη συμμόρφωσης στην θεραπεία είναι επίσης πολλές και οδηγούν στην μη επίτευξη του στόχου της ΑΠ, στη μειωμένη καρδιαγγειακή προστασία και στο αυξημένο οικονομικό κόστος. Σε ότι δε αφορά την χρήση των σταθερών συνδυασμών πρέπει να προτιμάται διότι η απλοποίηση της θεραπείας και η μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών προσφέρει πλεονεκτήματα για καλύτερη συμμόρφωση στην θεραπεία.⁶³

Επιλογή φαρμάκων και συνδυασμών

Η επιλογή των συνδυασμένων αντιυπερτασικών φαρμάκων, εξαρτάται πολύ από τις συνυπάρχουσες με την ΑΥ νοσολογικές καταστάσεις, παραγόντων κινδύνου, ή υποκλινικών βλαβών των οργάνων στόχων, στο πλαίσιο της προϋπόθεσης για 24ωρη

αποτελεσματικότητα και ρύθμιση της ΑΠ, αφού είναι γνωστό ότι οι τιμές της ΑΠ του 24ώρου, έχουν ποιά ισχυρή προγνωστική αξία από ότι οι τιμές ΑΠ του ιατρείου.⁶⁴ Αν και μελέτες δείχνουν και τους δύο συνδυασμούς αποκλειστών ΣΡΑΑ/ΘΔ ή ΑΔΑ, να έχουν ανταπόκριση σε μεγάλο φάσμα υπερτασικών ασθενών και σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με δύσκολα ρυθμιζόμενη ΑΥ. Οι προτινόμενοι ασθενείς που μπορούν να λάβουν τους συνδυασμούς ΣΡΑΑ/ΘΔ ή ΣΡΑΑ/ΑΔΑ αναφέρονται στον πίνακα 2.

Τριπλός συνδυασμός

Σε ποσοστό τουλάχιστον 24-32% υπερτασικών ασθενών, όπως καταγράφηκε σε μεγάλες μελέτες (HOT,⁵⁸ ACCOMPLISH⁷) η ρύθμιση της ΑΠ δεν μπορεί να επιτευχθεί με διπλό συνδυασμό φαρμάκων. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με δύσκολα ρυθμιζόμενη ΑΥ είναι: Πολύ αυξημένη ΑΠ πριν την έναρξη θεραπευτικής παρέμβασης, η μεγάλη ηλικία, η παχυσαρκία, η αυξημένη πρόσληψη αλατιού με την τροφή, συνυπάρχουσα χρόνια ΝΝ και συνυπάρχων ΣΔ οπότε και θα απαιτηθούν τρία αντιυπερτασικά φάρμακα.

Πίνακας 2. Προτεινόμενοι ασθενείς για τους συνδυασμούς ΣΡΑΑ/ΘΔ ή ΣΡΑΑ/ΑΔΑ

ΣΡΑΑ/ΘΔ	ΣΡΑΑ/ΑΔΑ
Χωρίς μεταβολικές διαταραχές	Ανεπίπλεκτη ΑΥ 2ου σταδίου
Χαμηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ	Μεταβολικό σύνδρομο
Με υπερφόρτωση όγκου αίματος	Σοβαρή προδιάθεση για ανάπτυξη ΣΔ:
Με ήπια και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια	Παχυσαρκία
Με νατριοεξαρτώμενη ΑΥ (Na-dependent)	Διαταραχή ανοχής γλυκόζης
Με μεγάλη πρόσληψη διατροφικού Να	Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ
Ηλικιωμένοι κυρίως γυναίκες (μείωση απώλειας οστικής μάζας)	Ουρική αρθρίτιδα
Με ΣΔ	Αθηροσκλήρωση
Με 2ου σταδίου ΑΥ	Διαταραγμένο προφίλ λιπιδίων
Με ΚΑ	Ηλικιωμένους με σοβαρό κίνδυνο υποκαλιαιμίας από ΘΔ
Με κολπική μαρμαρυγή	Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια eGFR<30ml/min/1.73m ²

ΣΡΑΑ: Σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης αλδοστερόνης, ΘΔ: Θειαζιδικά διουρητικά, ΑΔΑ: ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου, ΑΥ: Αρτηριακή υπέρταση, ΑΠ:Αρτηριακή πίεση, ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, ΚΑ: Καρδιακή ανεπάρκεια.

Όταν απαιτούνται τρία φάρμακα, ο λογικότερος συνδυασμός φαίνεται να είναι χορήγηση ΑΜΕΑ-ΑΤ1Α/ΘΔ/ΑΔΑ, που βασίζεται στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς στους οποίους δρουν οι επί μέρους χορηγούμενες φαρμακευτικές ουσίες και στην καλή ανοχή τους. Έτσι αποτελεί κανόνα η επιλογή ΑΜΕΑ-ΑΤ1Α/ΑΔΑ/ΘΔ, (εκτός αν υπάρχουν υποχρεωτικές ενδείξεις για χρήση β-Β), αφού έχουν δείξει σε μεγάλες μελέτες σημαντικό αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και καλή ανοχή.⁶⁵⁻⁶⁹ Πολλοί από αυτούς τους συνδυασμούς διατίθενται και σε σταθερό συνδυασμό ενός δισκίου, όπως ΒΑΛ/ΑΜΛ/ ΥΧΘ, (ΟΛΜ/ΑΜΛ/ΥΧΘ), Π/ΑΜΛ /Ι και σε ποικίλα δοσολογικά σχήματα, για μεγαλύτερη ευελιξία στην εξατομικευμένη εφαρμογή. Αυτές οι μελέτες έδειξαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των σταθερών τριπλών συνδυασμών στους υπερτασικούς ασθενείς και απομένει να δείξουν και το όφελος, ενδεχομένως σε μελλοντικές προοπτικές μελέτες στην καρδιαγγειακή έκβαση. Λαμβανομένων υπ' όψιν των πλεονεκτημάτων που παρέχει η χορήγησή τους, αποτελούν μία σημαντική συνεισφορά στην διαχείριση των δύσκολα ρυθμιζόμενων ασθενών, καθώς και των ασθενών με ανθεκτική ΑΥ.

Βιβλιογραφία

1. Kintscher U. The burden of hypertension. EuroIntervention. 2013; 9 Suppl R:R12-5. doi: 10.4244/EIJV9SRA3
2. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension

(ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2013 Oct;31(10):1925-38.

3. Di Somma S. Importance of Rapid and Effective Reduction of Blood Pressure in Treating Hypertension for the Prevention of Cardiovascular Diseases : A Lesson from the VALUE Study. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2005 Sep;12(3):135-40
4. Wald DS, Law M, Morris JK, et al Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med. 2009 Mar;122(3):290-300
5. John Chalmers, Hisatomi Arima, Mark Woodward. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial Hypertension. 2014;63:259-264.)
6. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. J Hypertens. 2005 Dec;23(12):2157-72.
7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008 Dec 4;359(23):2417-28
8. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005 Sep 10;366(9489):895-906
9. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al; LIFE

- Study Group Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.
10. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.
 11. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al; Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1121-3. doi: 10.1136/bmj.39548.738368.BE. Epub 2008 May 14.
 12. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003 Nov 8;362(9395):1527-35.
 13. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015 Jul;33(7):1321-41.
 14. Hansson L, Lindholm LH, 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 Feb 20;353(9153):611-6
 15. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Dec 3;290(21):2805-16.
 16. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):359-65
 17. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet*. 2004 Nov 6-12;364(9446):1684-9.
 18. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009 May 19;338:b1665
 19. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):957-67. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8. Epub 2015 Dec 24.
 20. Hanes DS, Weir MR. The beta blockers: are they as protective in hypertension as in other cardiovascular conditions? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001 Jul-Aug;3(4):236-43.
 21. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials *BMC Cardiovasc Disord*. 2013; 13: 52.
 22. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation*. 1998 Sep 22;98(12):1184-91.
 23. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al; Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events *N Engl J Med*. 2008 Apr 10;358(15):1547-59
 24. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2204-13.
 25. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al; A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control.
 26. Egan BM, Li J, Shatat IF, Fuller JM, Sinopoli A. Closing the gap in hypertension control between younger and older adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988 to 2010. *Circulation*. 2014 May 20;129(20):2052-61
 27. Erdine S, Redon J, Böhm M, Ferri C, et al; SHARE Steering Committee. Are physicians underestimating the challenges of hypertension management? Results from the Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-wide (SHARE) survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Oct;20(5):786-92.
 28. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al; PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013 Sep 4;310(9):959-68
 29. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document *J Hypertens*. 2009 Nov;27(11):2121-58.
 30. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. PROGRESS Collaborative Group. *Lancet*. 2001 Sep 29;358(9287):1033-41.
 31. Mancia G1, Grassi G. Protection of patients with diabetes, with or without hypertension: implications of ADVANCE for clinical practice. *J Hypertens Suppl*. 2009 May;27(1):S19-23
 32. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1887-98
 33. Neutel JM, Saunders E, Bakris GL, et al; INCLUSIVE Investigators. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005 Oct;7(10):578-86.
 34. Bramlage P. Fixed combination of irbesartan and hydrochlorothiazide in the management of hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):213-24. Epub 2009 Apr 8.
 35. Ram CV. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers in combination with hydrochlorothiazide: a review of the factorial-design studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004 Oct;6(10):569-77.

36. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003 May;21(5):875-86.
37. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005 Jun;36(6):1218-26
38. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002 Aug 6;106(6):672-8.
39. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):870-8.
40. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*. 2004 Jun 19;363(9426):2049-51.
41. Fagard RH, Staessen JA. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: the Syst-Eur trial. Systolic Hypertension in Europe(Syst-Eur) Trial Investigators. *Clin Exp Hypertens*. 1999 Jul-Aug;21(5-6):491-7.
42. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med*. 2000 Jan 24;160(2):211-20.
43. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006 Mar 7;113(9):1213-25.
44. Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Matsui K, Jinnouchi T, Jinnouchi H, Arakawa K; OlmeSartan and Calcium Antagonists Randomized (OSCAR) Study Group. Angiotensin II receptor blocker-based therapy in Japanese elderly, high-risk, hypertensive patients. *Am J Med*. 2012 Oct;125(10):981-90.
45. Kim-Mitsuyama S, Ogawa H, Matsui K, Jinnouchi T, Jinnouchi H, Arakawa K; OSCAR Study Group. Differential effectiveness of ARB plus CCB therapy and high-dose ARB therapy in high-risk elderly hypertensive patients: subanalysis of the OSCAR study. *Hypertens Res*. 2015 Mar;38(3):199-207.
46. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, Somes GW, Cushman WC, Applegate WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension*. 2000 May;35(5):1025-30.
47. Khan M, Khan RA, Islam F, Laghari J, Jamali SN. To study the efficacy of Losartan on urinary uric acid excretion in Thiazide induced hyperuricemic and hypertensive patients. *Pak J Pharm Sci*. 2011 Oct;24(4):583-7.
48. Dang A, Zhang Y, Liu G, Chen G, Song W, Wang B. Effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population. *J Hum Hypertens*. 2006 Jan;20(1):45-50.
49. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension*. 2006 Aug;48(2):219-24
50. Liou YS, Ma T, Tien L, Lin CM, Jong GP. The relationship between antihypertensive combination therapies comprising diuretics and/or beta-blockers and the risk of new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study. *Hypertens Res*. 2009 Jun;32(6):496-9. doi: 10.1038/hr.2009.45.
51. Kintscher U, Bramlage P, Paar WD, Thoenes M, Unger T. Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a sub analysis of the Treat to Target post authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14,200 patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2007 Apr 3;6:12.
52. Ogihara T, Ueshima K, Nakao K, et al; CASE-J Ex Study Group. Long-term effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular morbidity and mortality in Japanese high-risk hypertensive patients: the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Extension Study (CASE-J Ex). *Hypertens Res*. 2011 Dec;34(12):1295-301. doi: 10.1038/hr.2011.120.
53. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *Eur Heart J*. 2011 Oct;32(20):2499-506. doi: 10.1093/eurheartj/ehr177.
54. Escobar C, Echarrri R, Barrios V. Emerging drug combinations to optimize renovascular protection and blood pressure goals. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2012.;69-80.
55. John M Flack and Samar A Nasser. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7: 777-787.
56. Ruilope LM, Rodicio JL. Hypertension, atherosclerosis and microalbuminuria in ELSA. European Lacidipine Study of Atherosclerosis. *Blood Press Suppl*. 1996;4:48-52
57. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al; CONVINCENCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003 Apr 23-30;289(16):2073-82.
58. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62.
59. J A Cramer, A Benedict, N Muszbek, A Keskinaslan, and Z M Khan. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review *Int J Clin Pract*. 2008 Jan; 62(1): 76-87.
60. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005 May 23;165(10):1147-52.
61. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):487-97.
62. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*. 2006 Apr;12(3):239-45.
63. Sanz G and Fuster V. Fixed-dose combination therapy

- and secondary cardiovascular prevention: rationale, selection of drugs and target population. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009 Feb;6(2):101-10.
64. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation.* 2005 Apr 12;111(14):1777-83.
65. Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension.* 2009;54(1):32-39.
66. Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyrman R. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Clin Ther.* 2010;32(7):1252-1269.
67. Lacourcière Y, Crikelair N, Glazer RD, Yen J, Calhoun DA. 24-Hour ambulatory blood pressure control with triple-therapy amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. *J Hum Hypertens.* 2011;25(10):615-622.
68. Izzo JL, Jr, Chrysant SG, Kereiakes DJ, et al. 24-hour efficacy and safety of triple-combination therapy with olmesartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide: the TRINITY ambulatory blood pressure substudy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13(12):873-880.
69. Ferdinand KC, Weitzman R, Israel M, Lee J, Purkayastha D, Jaimes EA. Efficacy and safety of aliskiren-based dual and triple combination therapies in US minority patients with stage 2 hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2011;5(2):102-113.

Directions and errors in the design of the combined antihypertensive therapy

M.V. Papavasiliou¹, M.S. Kallistratos², T. Makris³

¹ Department of Cardiology, Sismanoglio General Hospital, Athens, Greece.

² Department of Cardiology, Asklepeion General Hospital, Athens, Greece

³ Department of Cardiology, Helena Venizelou General Hospital, Athens, Greece

Abstract

Hypertension is the leading cause of cardiovascular death worldwide. Early diagnosis and treatment is a prerequisite for the reduction of cardiovascular morbidity and mortality. In high cardiovascular risk patients and / or patients with high blood pressure, the prompt reduction and control of blood pressure levels improves prognosis. Therefore, current ESH guidelines for the management of arterial hypertension encourage the use of combination antihypertensive treatment when faster blood pressure response, better blood pressure control and better patient adherence are needed. In this review we are going to analyze the directions and errors in the design of the combined antihypertensive therapy.

KEYWORDS: Combination therapy, Arterial Hypertension, Adherence, Prognosis