

Αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

**Α.Ι. Χατζητόλιος
Μ.Σ. Μπαλτατζή
Χ.Γ. Σαββόπουλος**

Περίληψη

Η Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ) εμφανίζει σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) συχνότητα 1,5-3 φορές υψηλότερη από αυτή των μη διαβητικών ασθενών. Η συνύπαρξη ΑΥ και ΣΔ αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μακρο- αλλά και μικροαγγειοπάθειας, ενώ αντίστροφα η επιθετική αντιμετώπιση της ΑΥ στους διαβητικούς ασθενείς μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο αυτόν. Σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες, οι διαβητικοί ασθενείς έχουν ως στόχο αυστηρότερη ρύθμιση ΑΠ $\leq 130/80$ mmHg. Ο έλεγχος μάλιστα της ΑΥ πρέπει να είναι αυστηρότερος με άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής όταν συνυπάρχει αλβουμινουρία. Σε περιπτώσεις λευκωματουρίας $>1g$ το 24ωρο, η ΑΠ δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 120/75 mmHg. Η μείωση της ΑΠ είναι επωφελής ανεξάρτητα από την κατηγορία του αντιυπερτασικού φαρμάκου. Ωστόσο, οι αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (α -ΜΕΑ) και/ή οι Ανταγωνιστές των Τύπου 1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (ΑΤ₂) αποτελούν θεραπεία εκλογής λόγω του αποδεδειγμένου οφέλους που έχουν αποδείξει στη μείωση της λευκωματουρίας και την επιβράδυνση εξέλιξης της νεφρικής νόσου, γεγονός που αποτελεί στους διαβητικούς ασθενείς πρωταρχικό στόχο, πέραν της μείωσης της ΑΠ. Προσθήκη μικρών δόσεων θειαζιδικών διουρητικών και στη συνέχεια β-αποκλειστών (σε ιστορικό ΣΝ) ή ανταγωνιστών Ca συνιστάται επί αδυναμίας επίτευξης των τιμών-στόχων της ΑΠ. Στην πλειονότητα των διαβητικών υπερτασικών, απαιτείται συνδυασμός δύο ή και περισσότερων φαρμάκων για τη ρύθμιση της ΑΠ. Δόκιμοι είναι όλοι οι συνδυασμοί εκτός από τον συνδυασμό β-αποκλειστών και διουρητικών που επιδεινώνει το μεταβολικό προφίλ και αντενδείκνυται.

Συνύπαρξη Αρτηριακής Υπέρτασης και Σακχαρώδους Διαβήτη

Η Αρτηριακή Υπέρταση (ΑΥ) ανευρίσκεται σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) σε ποσοστό μεγαλύτερο απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Ειδικότερα, η επίπτωσή της στον διαβητικό πληθυσμό είναι 1,5-3 φορές υψηλότερη από τους μη διαβητικούς ασθενείς, δηλαδή έως και 60%. Η συνύπαρξη ΑΥ με τον ΣΔ αποτελεί στους ασθενείς αυτούς μείζονα παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων μακροαγγειοπάθειας (έμφραγμα μυοκαρδίου-ΕΜ, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο-ΑΕΕ), αλλά και

**Α' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ**

μικροαγγειακών επιπλοκών (νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια), ενώ είναι γνωστό ότι η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για 86% των θανάτων των διαβητικών ασθενών^{1,2}. Η εμφάνιση και η αιτιολογία της ΑΥ διαφέρει μεταξύ ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2. Στον ΣΔ τύπου 1 εμφανίζεται στο 30% των ασθενών περίπου αρκετά χρόνια μετά την εμφάνιση της νόσου³ και συνήθως δηλώνει ύπαρξη διαβητικής νεφροπάθειας (ΔΝ). Στον ΣΔ τύπου 2 εμφανίζεται στο 20-60% των ασθενών, μπορεί να υπάρχει κατά την εμφάνιση του διαβήτη ή και συχνά να προηγείται αυτού^{4,5}, ενώ ποικίλλει ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι νεφρικής βλάβης. Μάλιστα, στη μελέτη του Tarpow και συν. αναφέρεται συνύπαρξη ΣΔ τύπου 2 και ΑΥ σε ποσοστό 51-71% χωρίς συνύπαρξη νεφρικής βλάβης, ενώ το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 73-90% όταν συνυπάρχει μικροαλβουμινουρία και σε 82-93% σε μακροαλβουμινουρία⁶. Εξάλλου, η επίπτωση της ΑΥ στις ανεπτυγμένες χώρες αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας και του σωματικού βάρους, κάτι που κάνει την εκτίμηση του ποσοστού της ΑΥ που οφείλεται στον ΣΔ τύπου 2 δύσκολη, καθώς αυτή μπορεί να οφείλεται στη γήρανση ή αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) του πληθυσμού. Ωστόσο, και μετά από αναπροσαρμογή ανάλογα με την ηλικία και τον ΔΜΣ, ο επιπολασμός της ΑΥ στον ΣΔ τύπου 2 υπερβαίνει 1,5 φορές τον αντίστοιχο του μη διαβητικού πληθυσμού ανάλογης ηλικίας και ΔΜΣ^{1,4,7,8}.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση της Διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) κατά 5 mmHg σχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 20-30%⁹. Εξάλλου, η συνύπαρξη της ΑΥ αυξάνει εκθετικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ αντίστροφα η επιθετική μείωση της ΑΠ στους διαβητικούς μειώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και την εμφάνιση νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (NNTΣ)^{10,11}. Εμφανές όφελος, εν προκειμένω, παρατηρήθηκε τόσο σε μελέτες φαρμακευτικής παρέμβασης έναντι placebo (SHEP- Systolic Hypertension in the Elderly Program, Syst-Eur- Systolic Hypertension in Europe Trial, MICRO HOPE- The diabetic population of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study) όσο και σε μελέτες φαρμακευτικής παρέμβασης με εντατική έναντι λιγότερο εντατικής ρύθμισης της ΑΠ (HOT- Hypertension Optimal Treatment, UKPDS-United Kingdom Prospective Diabetes Study, ABCD-Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes, ALLHAT-Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial)^{1,10,12-17}.

Έτσι, στη μελέτη UKPDS, οι ασθενείς στην ομάδα της εντατικής θεραπείας της ΑΥ (επιτευχθείσα μέση τιμή ΑΠ 144/82 mmHg) εμφάνισαν σημαντική μείωση των αγγειακών επιπλοκών και της θνητότητας από τον ΣΔ, σε σύγκριση με την ομάδα της συμβατικής αντιμετώπισης (επιτευχθείσα μέση τιμή ΑΠ 154/87 mmHg)¹⁰. Επίσης στη μελέτη HOT, η ομάδα των διαβητικών ασθενών με επιθετική μείωση της ΔΑΠ <80 mmHg, παρουσίασε μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 51%, συγκριτικά με την ομάδα συμβατικής μείωσης της ΔΑΠ <90 mmHg¹⁵. Τέλος, στη μελέτη Steno-2 οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που υποβλήθηκαν σε πολύ επιθετική θεραπεία που περιελάμβανε μείωση της ΣΑΠ και ΔΑΠ, καθώς και ρύθμιση των λιπιδίων και της γλυκόζης, παρουσίασαν πολύ σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, καθώς και >50% μείωση της νεφροπάθειας, της αμφιβληστροειδοπάθειας και της περιφερικής νευροπάθειας^{18,19}.

Εξάλλου, από τις μελέτες UKPDS και PRO-CAM (PROspective Cardiovascular Munster study) διαπιστώθηκε ότι ειδικά η ΣΑΠ αποτελεί μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους διαβητικούς ασθενείς^{10,20}. Έτσι στη μελέτη UKPDS αποδείχθηκε γραμμική σχέση μεταξύ της ΣΑΠ και του κινδύνου τόσο για ΕΜ, όσο και για μικροαγγειακές επιπλοκές¹⁰. Το ίδιο διαπιστώθηκε και στη μελέτη ALLHAT, ιδιαίτερα μάλιστα όσον αφορά τα ισχαιμικά ΑΕΕ²¹. Ειδικότερα στη UKPDS, οι θάνατοι οι σχετιζόμενοι με τον διαβήτη μειώθηκαν κατά 32%, οι επιπλοκές οι σχετιζόμενες με τον διαβήτη κατά 24%, τα ΑΕΕ κατά 44%, η μικροαγγειοπάθεια κατά 37% και ο περιορισμός της όρασης κατά 33%. Υπολογίσθηκε μάλιστα ότι οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν τριπλάσιο κίνδυνο για ΑΕΕ, ενώ το όφελος που παρατηρήθηκε αντιστοιχούσε σε ελάττωση της μέσης ΣΑΠ κατά 10 mmHg¹⁰. Ήδη βέβαια και από τις παλαιότερες μελέτες, Syst-Eur και SHEP, είχε αποδειχθεί η σημασία της μείωσης της ΣΑΠ, με σημαντικότερη ελάττωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, συμπεριλαμβανομένων των ΑΕΕ, στις υποομάδες των διαβητικών ασθενών, σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς^{12,22}.

Ερωτήματα έχουν τεθεί ως προς το εάν υπάρχουν κίνδυνοι από την υπερβολική μείωση της ΑΠ, δεδομένου ότι η ικανότητα αυτορρύθμισης της κυκλοφορίας και ιδιαίτερα στους νεφρούς και τον εγκέφαλο είναι μειωμένη, όταν υπάρχει μακρο-

χρόνιος διαβήτης με μικροαγγειοπάθεια και νευροπάθεια του ΑΝΣ, οπότε η μεγάλη πτώση της πίεσης μπορεί να έχει δυσμενείς συνέπειες. Αναφορικά με τη μείωση της ΣΑΠ, σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης Framingham, όσο χαμηλότερη είναι αυτή, τόσο χαμηλότερος είναι και ο κίνδυνος, αφού ακόμη και άτομα με πολύ ήπια αύξησή της στο επίπεδο των 120 έως 130 mmHg έχουν ήδη αυξημένο κίνδυνο τόσο για μακρο- όσο και για μικροαγγειακά επεισόδια. Επίσης, δεν παρατηρήθηκε επιβλαβής επίδραση από τη μείωση της ΔΑΠ, τουλάχιστον μέχρι τα 70 mmHg²³. Το ίδιο υποστηρίζουν και τα αποτελέσματα της μελέτης HOT, σύμφωνα με τα οποία στους ασθενείς με ΣΔ απαιτούνται χαμηλές τιμές ΔΑΠ για τη μείωση των ΑΕΕ¹⁵. Με βάση τα ευρήματα αυτά, φαίνεται ότι μέχρι τα 70 mmHg δεν υφίσταται το φαινόμενο J, κατά το οποίο αυξάνεται ο κίνδυνος καρδιαγγειακού επεισοδίου μετά από την πέραν ενός ορίου υπερβολική πτώση της ΔΑΠ. Ωστόσο, οι παραπάνω μελέτες δεν αίρουν την αξία παλαιότερων παρατηρήσεων, σύμφωνα με τις οποίες η υπερβολική πτώση της ΑΠ μπορεί να οδηγήσει σε θρομβωτικά ΑΕΕ και επιδείνωση της νεφροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας²⁴. Φαίνεται, εν προκειμένω, ότι ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην αποφυγή μεγάλης και απότομης πτώσης της ΔΑΠ, ιδίως στους ηλικιωμένους διαβητικούς ασθενείς, στους οποίους, λόγω της μεγάλης ηλικίας, παρατηρείται επιπρόσθετη διαταραχή των καρδιαγγειακών αντανάκλαστικών του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μετατόπιση της αυτορρυθμικής της εγκεφαλικής κυκλοφορίας σε υψηλότερα επίπεδα ΑΠ λόγω της αυξημένης αγγειακής σκλήρυνσης, ενώ και η αιμάτωση του μυοκαρδίου σε μεγάλο βαθμό εξαρτάται από τη ΔΑΠ²⁵.

Έλεγχος και εκτίμηση ΑΥ σε διαβητικό ασθενή

Κάθε διαβητικός ασθενής πρέπει να ελέγχεται για την ύπαρξη ΑΥ. Απαραίτητη είναι η μέτρηση της ΑΠ κατά τη διάγνωση του ΣΔ, καθώς και σε κάθε επανέλεγχο. Υπερτασικοί χαρακτηρίζονται όσοι εμφανίζουν σε δύο μετρήσεις, με απόσταση τουλάχιστον μίας εβδομάδας, ΑΠ >130/80 mmHg (δηλαδή το όριο είναι χαμηλότερο των 140/90 mmHg, που ισχύει στον γενικό πληθυσμό). Η μέτρηση της ΑΠ γίνεται οπωσδήποτε και σε όρθια θέση, για την αποκάλυψη τυχόν ορθοστατικής υπότασης. Εικοσιτετράωρη καταγραφή απαιτείται για την αξιολόγηση ΑΥ της λευκής μπλούζας (πιο συ-

χνή σε διαβητικούς ασθενείς), καθώς και των dippers και non dippers ασθενών (dippers όσοι εμφανίζουν πτώση της ΑΠ >10% κατά τη διάρκεια της νύχτας, ενώ non dippers όσοι δεν εμφανίζουν πτώση ή ενίοτε εμφανίζουν και αύξηση: raisers). Οι non dippers και βέβαια οι raisers (συχνότεροι στον διαβητικό πληθυσμό) έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και βλάβες σε όργανα-στόχους²⁶. Για την ικανοποιητική τους ρύθμιση απαιτούν κατάλληλη κατανομή των δόσεων των αντιυπερτασικών φαρμάκων (δόση προ της κατάκλισης). Επίσης 24ωρη καταγραφή της ΑΠ απαιτείται ενίοτε για την αποκάλυψη ασθενών με συγκεκλυμμένη ΑΥ που εμφανίζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο^{8,27}.

Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να λαμβάνεται για την εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου πλήρες ιατρικό ιστορικό επιπλοκών του διαβήτη, συνυπαρχόντων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ή σημείων καρδιαγγειακής νόσου. Η φυσική εξέταση περιλαμβάνει οπωσδήποτε μέτρηση του ΒΜΙ και περιμέτρου μέσης για την ύπαρξη ή μη κεντρικής παχυσαρκίας, εξέταση περιφερικών αγγείων, συμπεριλαμβανομένου και του σφυροβραχιόνιου δείκτη (Ankle Branchial Index-ABI)²⁸, και ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Το ΗΚΓ είναι απαραίτητο για την ανίχνευση αρρυθμιών, ισχαιμίας και υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας. Το υπερηχοκαρδιογράφημα είναι περισσότερο αξιόπιστο από το ΗΚΓ για την ανίχνευση υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας και συνιστάται επί ενδείξεων για περαιτέρω διερεύνησή της, σύμφωνα με τις οδηγίες της European Society of Hypertension/European Society of Cardiovascular disease-ESH/ESC²⁹.

Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει οπωσδήποτε προσδιορισμό των παραμέτρων νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών, των λιπιδίων, της HbA_{1c} και της μικρο- ή μακροαλβουμινουρίας. Επιπρόσθετη διερεύνηση για δευτεροπαθή ΑΥ απαιτείται σε ασθενείς <20 ή >50 ετών με πρόσφατη έναρξη ΑΥ, σε ασθενείς με επιμονή της ΑΥ παρά τη λήψη τριπλής θεραπευτικής αγωγής που περιλαμβάνει και διουρητικό (ανθεκτική υπέρταση), σε παρουσία συμπτωμάτων ύπωσης για υπερθυρεοειδισμό ή φαιοχρωμοκύττωμα (κεφαλαλγία, εφιδρώσεις, αίσθημα παλμών), σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, σε υπερασβεστιαμία ή και νεφρολιθίαση, καθώς και σε ασθενείς που εύκολα εμφανίζουν υποκαλιαιμία²⁶.

Στον πίνακα 1 φαίνεται ο αλγόριθμος της παρακολούθησης και αντιμετώπισης της ΑΠ σε δια-

Πίνακας 1. Αλγόριθμος παρακολούθησης και αντιμετώπισης της Αρτηριακής Πίεσης σε διαβητικούς ασθενείς

ΑΠ \leq 130/80 mmHg (στόχος σε ανεπίπλεκτη ΑΥ)	Παρακολούθηση σε κάθε επίσκεψη.
ΑΠ > 130/80 mmHg και ύπαρξη μικρο- ή μακροαλβουμινουρίας	Έναρξη φαρμακευτικής αγωγής.
130/80 mmHg < ΑΠ < 140/90 mmHg, χωρίς μικρο- ή μακροαλβουμινουρία	Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και επανεκτίμηση σε τρεις μήνες.
ΑΠ \geq 140/90 mmHg	Έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε ΑΠ > 130/80 mmHg. Φαρμακευτική αγωγή (σε συνδυασμό πάντα με υγιεινοδιαιτητικά μέτρα).
Αλβουμίνη ούρων > 1g/24ωρο	Στόχος ΑΠ < 120/70 mmHg.

βητικούς ασθενείς, σύμφωνα με τις Διεθνείς Οδηγίες: (American Heart Association-AHA/American Diabetes Association-ADA 2006, Joint National Committee VII-JNC VII, International Society of Hypertension/World Health Organization-ISH/WHO, ESH/ESC)²⁹⁻³².

Η αλβουμινουρία αποτελεί βασικό κριτήριο για την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής, γιατί αποτελεί εκτός από δείκτη εξέλιξης της ΔΝ και δείκτη κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου (ΣΝ και ΑΕΕ)³³⁻³⁶. Η διάγνωση της αλβουμινουρίας γίνεται μετά από επιβεβαίωση σε δύο διαδοχικές μετρήσεις ούρων. Ως μικροαλβουμινουρία ορίζονται τα 30-300 mg αλβουμίνης/24ωρο, ή τα > 20 mg αλβουμίνης/1 g κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ή τα 20-200 μg αλβουμίνης/min, ενώ ως μακροαλβουμινουρία τα επίπεδα αλβουμίνης > 300 mg/24ωρο³⁷.

Θεραπεία ΑΥ

Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα. Στους διαβητικούς ασθενείς ισχύουν οι ίδιες οδηγίες με τη γενικότερη μάλιστα σύσταση της αυστηρότερης τήρησής τους, λόγω του δυσμενέστερου μεταβολικού προφίλ και του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου σ' αυτούς⁸.

1. Μείωση της κατανάλωσης άλατος.

Παρ' ότι δεν υπάρχουν εμπεριστατωμένες μελέτες σε αποκλειστικά διαβητικό πληθυσμό, οι μελέτες αποδεικνύουν μείωση της ΣΑΠ κατά 5 και της ΔΑΠ κατά 2-3 mmHg, μετά από μείωση του προσλαμβανόμενου Na ακόμα και από 200 σε 100 mmol την ημέρα^{38,39}. Σύμφωνα με τις οδηγίες της JNC VI, απαραίτητη θεωρείται η μείωση του άλατος της τροφής σε 50-100 mmol (3-6 g Na Cl) την ημέρα⁴⁰.

2. Μείωση του βάρους σώματος. Η απώλεια βάρους μπορεί να μειώσει την ΑΥ ανεξάρτητα από τη μείωση του άλατος. Απώλεια ενός Kg υπολογίζεται ότι οδηγεί σε μείωση της ΑΠ κατά ένα mmHg⁴¹. Σύμφωνα με τις οδηγίες της JNC VII, προτείνονται ως ενδεδειγμένες οι διαιτητικές συστάσεις της

DASH, για κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών σε λιπαρά και μείωση των ολικών και κορεσμένων λιπαρών⁴².

3. Αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Από την JNC VI συνιστώνται 30-45 λεπτά αεροβικής γυμναστικής την ημέρα (γρήγορο περπάτημα, τρέξιμο, ποδήλατο, κολύμπι), τουλάχιστον πέντε ημέρες την εβδομάδα. Λαμβάνεται πάντα υπόψη η ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου, που καθορίζει και την ένταση της άσκησης⁴⁰.

4. Διακοπή του καπνίσματος και μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ σε λιγότερα από δύο ποτά την ημέρα^{33,40}.

5. Αύξηση της πρόσληψης ασβεστίου, μαγνησίου και καλίου. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες σε υπερτασικούς δείχνουν μείωση της ΑΠ^{35,43}, αν και γενικά δεν συνιστάται η χορήγηση των Ca, K, Mg σε σκευάσματα, αλλά μόνο ως στοιχείων της διατροφής.

Φαρμακευτική αγωγή

Στόχος της αντιυπερτασικής αγωγής είναι να μειωθεί η νοσηρότητα και θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο (ΣΝ, καρδιακή ανεπάρκεια, ΑΕΕ), καθώς και οι επιπλοκές από μικροαγγειακή νόσο (νεφροπάθεια, νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια). Τα αντιυπερτασικά φάρμακα που χορηγούνται σε διαβητικούς ασθενείς πρέπει, εκτός από την αποτελεσματική ρύθμιση της ΑΠ που παραμένει ο κύριος στόχος, να μην επηρεάζουν τον μεταβολισμό, να μην εμποδίζουν την αντίληψη / αντιρρόπηση της υπογλυκαιμίας, να μην προκαλούν ορθοστατική υπόταση και επίταση των συμπτωμάτων της νευροπάθειας του ΑΝΣ, να μην επιδεινώνουν την περιφερική αγγειοπάθεια, να μην επιδεινώνουν αλλά αντιθέτως να βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία, να μην επιδεινώνουν αλλά να βελτιώνουν την πρόγνωση της καρδιαγγειακής νόσου και, τέλος, να μην επηρεάζουν δυσμενώς τη σεξουαλική λειτουργία⁴⁴.

Θειαζιδικά διουρητικά

Μειώνουν το Na και τον όγκο του πλάσματος. Είναι αποτελεσματικά στην υπέρταση των διαβητικών ασθενών, αφού έχει παρατηρηθεί ότι διαβητικοί ασθενείς υπό δίαιτα με άφθονο νάτριο (250 mEq/ ημερησίως), έστω και για λίγες ημέρες, κατακρατούν περισσότερο νάτριο από ό,τι οι μη διαβητικοί ασθενείς υπό την ίδια δίαιτα^{45,46}. Ενδεχόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί η ορθοστατική υπόταση. Οι θειαζίδες σε μικρές δόσεις (12,5-25 mg) εμφανίζουν μικρή επίδραση στο μεταβολικό προφίλ (υπεργλυκαιμία, υπερούριχαιμία, δυσλιπιδαιμία), οι παρενέργειες όμως αυτές καθίστανται εμφανέστερες σε άτομα με παθολογικό μεταβολισμό υδατανθράκων⁴⁷. Έτσι, σε μη ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί ότι αγωγή με 25-50 mg υδροχλωροθειαζίδης αύξησε την HbA1c από 7,5 σε 8,2%⁴⁸. Στους ινσουλινοθεραπευόμενους βέβαια διαβητικούς ασθενείς, αυτό δεν αποτελεί πρόβλημα, αφού η υπεργλυκαιμική δράση από τη χορήγηση διουρητικών μπορεί να διορθώνεται με προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης. Οι θειαζίδες μπορεί επίσης να προκαλούν ηλεκτρολυτικές διαταραχές (ελάττωση K, Na και αύξηση Ca), γι' αυτό και απαιτείται τακτικός έλεγχος αυτών⁴⁹. Πρέπει εξάλλου να σημειωθεί ότι μικρό σχετικά ποσοστό ασθενών ρυθμίζεται ικανοποιητικά με μονοθεραπεία με μικρές δόσεις διουρητικών, όπως φάνηκε τόσο σε μελέτη με 25 mg υδροχλωροθειαζίδης, αλλά και στη μελέτη του Όσλο με 50 mg υδροχλωροθειαζίδης, όπου μόνο 35% των ασθενών επέτυχε ΑΠ <140/90 mmHg⁵⁰.

Από την άλλη, οι θειαζίδες μειώνουν περισσότερο τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ομάδες ασθενών με ογκοεξαρτώμενη ΑΥ. Σε αυτή την ομάδα περιλαμβάνονται οι ηλικιωμένοι ασθενείς, ιδιαίτερα δε η υποομάδα των διαβητικών ασθενών, όπως αποδείχθηκε στη μελέτη SHEP. Το όφελος, εν προκειμένω, ήταν περισσότερο εμφανές στην πρόληψη των ΑΕΕ, ενώ η μείωση της συχνότητας της ΣΝ ήταν μικρότερη του αναμενομένου και η συνολική ελάττωση του απόλυτου καρδιαγγειακού κινδύνου ήταν διπλάσια στους διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς⁵¹. Αντίθετα, οι θειαζίδες δεν έχουν αντίστοιχη ευνοϊκή επίδραση στη νεφροπάθεια, δεν δρουν σε GFR <30 ml/min/1.73 m², ενώ προκαλούν και στυτική δυσλειτουργία⁵².

Ανάλογο των θειαζιδών διουρητικό, που χορηγείται αποκλειστικά για την αντιυπερτασική του

δράση, είναι η ινδαπαμίδα, που εμφανίζει σε μικρότερο βαθμό ανεπιθύμητες μεταβολικές ενέργειες⁵³. Έχει αναφερθεί μάλιστα ότι η μείωση της μικρολευκωματινουρίας, που επιφέρει η χορήγησή της, είναι συγκρίσιμη με αυτή της καπτοπρίλης⁵⁴.

Τόσο οι οδηγίες της ADA (30), όσο και οι πρόσφατες οδηγίες της ESH/ESC 2007²⁹ συνιστούν χαμηλές δόσεις θειαζιδικών διουρητικών (υδροχλωροθειαζίδη 12,5 mg) ως το πρώτο απαραίτητο συστατικό επί συνδυασμένης φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της ΑΥ των διαβητικών ασθενών. Από την άλλη, οι ίδιες οδηγίες συνιστούν την αποφυγή του συνδυασμού των διουρητικών με β-αποκλειστές στη θεραπεία της ΑΥ των διαβητικών, αλλά και στη θεραπεία υπέρτασικών ασθενών με δυσλιπιδαιμία και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ, λόγω των αθροιστικών δυσμενών μεταβολικών επιδράσεων, που μπορούν να εμφανίσουν οι δύο αυτές κατηγορίες αντιυπερτασικών ουσιών, ιδίως όταν χορηγούνται μαζί.

Διουρητικά της αγκύλης

Έχουν ένδειξη σε GFR <30 ml/min/1.73 m², μειώνουν τον όγκο του πλάσματος και χορηγούνται σε πνευμονικό οίδημα και συμφροητική καρδιακή ανεπάρκεια. Προκαλούν ελάττωση των K, Na και Ca. Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας είναι η φουροσεμίδα, με διάρκεια δράσης 6 ώρες, έτσι ώστε για 24ωρη κάλυψη να πρέπει να χορηγείται ανά εξάωρο ή οκτάωρο⁵⁵. Έχει αναφερθεί ότι η φουροσεμίδα σε συνδυασμό με β-αναστολείς μείωσε την επιδείνωση της GFR σε ΣΔ τύπου 1 με νεφροπάθεια⁵⁶.

Αδρενεργικοί αναστολείς

Κεντρικώς δρώντα

Μειώνουν την ΑΠ μέσω διέγερσης των ανασταλτικών α₂ αδρενεργικών υποδοχέων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) και ελάττωσης της έκκρισης κατεχολαμινών. Η μοξονιδίνη έχει την ίδια δράση, μέσω διέγερσης των I₁ μιταζολινικών υποδοχέων στο ΚΝΣ. Δεν έχει αποδειχθεί καρδιο- και νεφροπροστατευτική δράση τους, ενώ προκαλούν ορθοστατική υπόταση, γι' αυτό χρειάζεται προσοχή σε ύπαρξη βλάβης του αυτόνομου νευρικού συστήματος με δυσαντονομία και ταχυκαρδία, όπως στους διαβητικούς ασθενείς.

Από την άλλη, η α-μεθυλντόπα δεν επηρεάζει τη γλυκόζη και μπορεί να χορηγηθεί σε διαβητική νεφροπάθεια, ενώ αποτελεί θεραπεία εκλογής της

ΑΥ στην κύηση, προκαλεί όμως ορθοστατική υπόταση, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, δυσλειτουργία στύσης και αιμολυτική αναιμία.

Η κλονιδίνη δεν προκαλεί σοβαρή ορθοστατική υπόταση, επειδή δεν καταστέλλει τα συμπαθητικά αγγειοκινητικά κέντρα, προκαλεί όμως ξηροστομία, στυτική δυσλειτουργία και rebound φαινόμενο μετά απότομη διακοπή της. Χορηγείται με καλά αποτελέσματα όταν συνυπάρχουν διαβητικές διάρροιες⁵⁷.

α₁-αποκλειστές

Η πραζοσίνη καθώς και οι νεότεροι, δοξαζοσίνη και τεραζοσίνη, δρουν στην περιφέρεια και αποκλείουν τους α₁ μετασυναπτικούς αδρενεργικούς υποδοχείς, προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Προκαλούν (ιδιαίτερα η πραζοσίνη) ορθοστατική υπόταση, φαινόμενο πρώτης δόσης και ταχυφυλαξία. Έχουν όμως ευνοϊκό μεταβολικό προφίλ στα λιπίδια και τους υδατάνθρακες⁵⁸⁻⁶⁰.

Ωστόσο, στη μελέτη ALLHAT παρατηρήθηκε υπό αγωγή με δοξαζοσίνη αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια), που οδήγησε σε πρόωμη διακοπή της¹⁶. Δεν αποτελούν γενικά φάρμακα πρώτης επιλογής, ωστόσο προστίθενται όταν υπάρχει δυσκολία ρύθμισης της ΑΥ, ως τρίτο ή τέταρτο φάρμακο, ενώ έχουν ιδιαίτερη ένδειξη επί συνυπάρξεως υπερωφίας του προστάτη.

β-αποκλειστές

Διακρίνονται σε μη καρδιοεκλεκτικούς, που χαρακτηρίζονται από μη ειδική αναστολή των β₁ και β₂ αδρενεργικών υποδοχέων, με κύριο εκπρόσωπο την προπρανολόλη, και σε καρδιοεκλεκτικούς με αναστολή κύρια των β₁ αδρενεργικών υποδοχέων (ατενολόλη, μετοπρολόλη, βηταξολόλη).

Έχουν ιδιαίτερη ένδειξη στη ΣΝ, σε ύπαρξη και μόνο της οποίας αποτελούν αντιυπερτασικό πρώτης εκλογής στους διαβητικούς ασθενείς λόγω των ενδεχόμενων δυσμενών μεταβολικών επιδράσεών τους. Ωστόσο, έχουν επιδειξει ευνοϊκή επίδραση στην εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας (η ατενολόλη είχε παρόμοια ποσοστά εμφάνισης μακροαλβουμινουρίας με την εναλαπρίλη στη UKPDS)⁶¹ και των καρδιαγγειακών επεισοδίων^{1,61-63}. Προκαλούν μικρή αύξηση του βάρους και εμφανίζουν αθηρωματογόνο δράση, με επιδείνωση των δυσλιπιδαιμιών, αύξηση των VLDL και μείωση της HDL⁶⁴. Στη μελέτη του Όσλο, παρατηρήθηκε, εν προκειμένω, αύξηση των τριγλυκερι-

δίων κατά 25% και μείωση της HDL κατά 15%⁶⁵. Οι μη καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές επηρεάζουν περισσότερο τα λιπίδια, ενώ οι καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές με ενδογενή συμπαθητικομμητική δράση (οξπρενολόλη, πινδολόλη) δεν επηρεάζουν δυσμενώς τα λιπίδια, αλλά, αντίθετα, μπορεί και να αυξήσουν την HDL-χοληστερόλη⁶⁶.

Αναφορικά με τον μεταβολισμό της γλυκόζης, οι β-αποκλειστές μειώνουν την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, ενώ συγχρόνως αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη λόγω μείωσης της αιμάτωσης του μυϊκού ιστού⁴⁹, με συνέπεια την προβληματική χρήση τους σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ. Έτσι, έχει περιγραφεί ότι ευρέως χρησιμοποιούμενοι β-αποκλειστές, όπως η μετοπρολόλη και η ατενολόλη, προκαλούν αύξηση της περιφερικής αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης κατά 20%⁶⁷, αν και σε μελέτη με ευγλυκαιμικό ινσουλινικό αποκλεισμό (clamp) δεν βρέθηκε ανάλογη δυσμενής επίδραση της προπρανολόλης⁶⁸. Η αυξημένη πάντως εμφάνιση ΣΔ 5,7 φορές περισσότερο σε υπερτασικές γυναίκες που έπαιρναν β-αναστολείς, σε σύγκριση με αυτές που δεν έπαιρναν, σε 12ετή μελέτη στη Σουηδία, φαίνεται να συνδέει τη χρήση τους με δυσμενή επίδραση στο γλυκαιμικό προφίλ⁶⁹. Επίσης, σε πρόσφατη μεγάλη προοπτική επιδημιολογική μελέτη διάρκειας 6 ετών από τις Η.Π.Α, σε μεσήλικες υπερτασικούς ασθενείς, ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη υπό αγωγή με β-αναστολείς ήταν 28%, ενώ ανάλογος κίνδυνος δεν παρατηρήθηκε υπό αγωγή με α-MEA, ανταγωνιστές ασβεστίου ή και διουρητικά⁶⁸. Πάντως, σε διαγνωσμένους διαβητικούς ασθενείς, εμφανίζεται κλινικά σημαντική υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών, με τους μη καρδιοεκλεκτικούς να έχουν σχετικά δυσμενέστερη επίδραση απ' ό,τι οι καρδιοεκλεκτικοί (διαφορά εκλεκτικών και μη β-αποκλειστών 0,3% στη HbA1 και 5,4 mg/dl στη γλυκόζη)^{20,67}.

Γενικά, η χρήση των β-αποκλειστών αυξάνει μεν τον κίνδυνο εμφάνισης ή απορρύθμισης του ΣΔ, αλλά η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια θα πρέπει να σταθμίζεται στην απόφαση για συνταγογράφηση, με το αποδεδειγμένο όφελός τους στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων, ιδίως δε της ΣΝ⁷⁰.

Οι β-αποκλειστές μειώνουν την ικανότητα αντίληψης της υπογλυκαιμίας και καλύπτουν τα αδρενεργικά συμπτώματα (ο ιδρώτας συνήθως διατηρείται), ενώ και η αντιρρόπηση είναι βραδεία, λόγω αναστολής της ηπατικής γλυκογονόλυ-

σης⁷¹. Μπορεί επιπλέον να προκαλέσουν υπερτασική κρίση (κυρίως διαστολική), διότι οι κατεχολαμίνες που εκλύονται κατά το υπογλυκαιμικό επεισόδιο δρουν στους α υποδοχείς που βρίσκονται ελεύθεροι, χωρίς την προστατευτική αγγειοδιαστολή από τη β διεγερση⁷².

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των β-αποκλειστών είναι η υπερκαλιαμία, η επιδείνωση της περιφερικής αγγειοπάθειας, η στυτική δυσλειτουργία, ο βρογχόσπασμος και η βραδυκαρδία.

Δεδομένου ότι η αντιυπερτασική δράση των β-αποκλειστών ασκείται κυρίως μέσω ελάττωσης της καρδιακής παροχής ή και μείωσης της έκκρισης ρενίνης πλάσματος, χωρίς ευνοϊκή δράση στις περιφερικές αντιστάσεις, νεότεροι β-αποκλειστές, που παρουσιάζουν σύνθετη δράση με παράλληλη αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων μέσω πρόσθετων μηχανισμών, δυνατόν να πλεονεκτούν έναντι των παλαιότερων στην αντιμετώπιση της ΑΥ. Σ' αυτούς ανήκουν η νεμιπιβολόλη, λόγω αυξημένης σύνθεσης NO από το αγγειακό ενδοθήλιο, η σελιπρολόλη λόγω ταυτόχρονης β₂ διεγερσης και ο α₁-β αποκλειστής καρβεδιλόλη⁷³⁻⁷⁵. Μελέτη με σύγχρονο αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοστενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) απέδειξε ότι η καρβεδιλόλη δεν επηρέασε σε άτομα με ΣΔ και ΑΥ τον γλυκαιμικό έλεγχο και βελτίωσε τις λιπιδαιμικές παραμέτρους συγκριτικά με έναν καρδιοεκλεκτικό β-αποκλειστή, όπως η μετοπρολόλη⁷⁵.

Περιφερικά αγγειοδιασταλτικά

Η υδραλαζίνη, που προκαλεί αγγειοδιαστολή με άμεση δράση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, χορηγούνταν ειδικώς στην προεκλαμψία⁵⁷. Οι νεότερες οδηγίες της ESH/ESC προτείνουν να χρησιμοποιείται με επιφύλαξη λόγω αυξημένων περιγεννητικών κινδύνων^{29,76}.

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου

Δινδροπυριδινικοί αποκλειστές ασβεστίου (ΔΑΑ)

Οι ΔΑΑ προκαλούν αγγειοδιαστολή, αποκλείοντας την είσοδο εξωκυτταρίου ασβεστίου στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Αποτελούν ισχυρά αντιυπερτασικά φάρμακα, με ουδέτερη δράση στο μεταβολικό προφίλ, γεγονός που αποτελεί πλεονέκτημα κατά τη χορήγησή τους σε διαβητικούς ασθενείς. Τα νεότερα φάρμακα της κατηγορίας αυτής συνδυάζουν και ασφαλή αντισηθαιχική δράση που συχνά είναι επιθυμητή.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδίως αυτών της α'

γενεάς, είναι η αντανάκλαστική ταχυκαρδία, το περιφερικό οίδημα, το ερυθήμα προσώπου (flush) και η κεφαλαλγία.

Διφορούμενα είναι τα αποτελέσματα των μελετών που αφορούν στη δράση των ΔΑΑ στον καρδιαγγειακό κίνδυνο: Ευνοϊκά αποτελέσματα έδειξαν οι μελέτες Syst-Eur και HOT (στην οποία όμως οι περισσότεροι ασθενείς, για να επιτύχουν τον στόχο της ΑΠ, ελάμβαναν ταυτόχρονα β-αποκλειστές ή α-MEA)⁷⁷. Αντίθετα, παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της σύγκρισης στις μελέτες INSIGHT (International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment –νιφεδιπίνη βραδείας αποδέσμευσης-SR έναντι συμβατικής αγωγής) και ALLHAT (χλωροθαλιδόνη έναντι αμιλοδιπίνης)⁷⁸⁻⁸⁰, ενώ η μελέτη ABCD (νισολδιπίνη έναντι εναλαπριλίου) όπως και η μικρή μελέτη FACET (Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial– με 380 μόνο άτομα) έδειξαν, με τη λήψη α-MEA, μεγαλύτερο όφελος όσον αφορά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο έναντι ΔΑΑ^{1,2,81,82}. Μη ευνοϊκά αποτελέσματα, παρατηρήθηκαν και στη μελέτη MIDAS (Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study) με ισραδιπίνη, όπου αυξήθηκε η συχνότητα των αγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με ομάδα ασθενών που ελάμβανε διουρητικά⁴⁵. Στη μελέτη ASCOT (αμιλοδιπίνη + περινδοπριλίου έναντι ατενολόλης + διουρητικό) η ομάδα της αμιλοδιπίνης + περινδοπριλίου εμφάνισε μειωμένα καρδιαγγειακά συμβάματα και νεοεμφανισθέντα ΣΔ⁸³.

Σε μετα-ανάλυση μελετών, οι ΔΑΑ φαίνεται να έχουν για την ίδια μείωση της ΑΠ, ίδια αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των ΑΕΕ, μικρότερη όμως στην πρόληψη των καρδιακών συμβαμάτων σε σχέση με α-MEA, διουρητικά και β-αποκλειστές. Στην ίδια μετα-ανάλυση η μείωση της συνολικής θνητότητας βρέθηκε όμοια για όλες τις κατηγορίες φαρμάκων, ανεξάρτητα μάλιστα από την ύπαρξη ΣΔ⁸⁴.

Αναφορικά με τη νεφρική λειτουργία, οι ΔΑΑ, κυρίως οι βραχείας διάρκειας, δυνατόν να επηρεάζουν δυσμενώς τη νεφρική αυτορρύθμιση, λόγω αιφνιδίων μεταβολών της συστηματικής και άρα της ενδοσπειραματικής πίεσης. Οι αιφνίδιες αυτές μεταβολές μπορούν να οδηγήσουν σε επιδείνωση της νεφροπάθειας. Ωστόσο, στην αρχόμενη τουλάχιστον ΔΝ, οι σχετικές μελέτες δεν απέδειξαν διαφορές, σε σχέση με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, ενώ στην έκδηλη νεφροπάθεια, η μείωση της λευκωματουρίας, που παρατηρήθηκε με τους

ΔΑΑ, ήταν συγκριτικά μικρότερη αναλογικά με την προκαλούμενη μείωση της ΑΠ^{85,86}. Χαρακτηριστικό είναι ότι αναφορικά με την εξέλιξη της ΔΝ, όπως φάνηκε σε σχετική μελέτη, η αμλοδιπίνη είχε παρόμοια επίδραση με το placebo και σαφώς μικρότερη από την ιμπεσαρτάνη⁸⁷. Ειδικότερα, στον ΣΔ τύπου 1, σε μελέτη σύγκρισης ενός ΔΑΑ 1^{ης} γενιάς, της συμβατικής φαρμακοτεχνικής μορφής της νιφεδιπίνης, με τον α-MEA λισινοπρίλη, η λισινοπρίλη αποδείχθηκε περισσότερο αποτελεσματική στη μείωση της αλβουμινουρίας^{88,89}. Παρά ταύτα σε άλλη μελέτη, η χορήγηση σε ΣΔ τύπου 1 με αρχόμενη νεφρική βλάβη ενός 2^{ης} γενιάς ΔΑΑ, της νιτρενδιπίνης, που δεν προκαλεί διακύμανση της ΑΠ και της ενδοσπειραματικής πίεσης και αιμάτωσης, έδειξε ίδια μείωση της αλβουμινουρίας σε σύγκριση με τον α-MEA εναλαπρίλη μετά έναν χρόνο χορήγησής της^{90,91}. Σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 που εμφάνισαν έκδηλη νεφροπάθεια, η σύγκριση ΔΑΑ με α-MEA σε αρκετές μελέτες^{85,92}, απέτυχε να δείξει βελτίωση της αλβουμινουρίας με ΔΑΑ, παρ' ότι σε μία⁸⁵ η διατήρηση του GFR ήταν αρχικά καλύτερη με χορήγηση του ΔΑΑ νισολδιπίνη έναντι α-MEA, ενώ, μετά τέσσερα χρόνια παρακολούθησης, η μείωση του GFR και η αύξηση της αλβουμινουρίας ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες.

Επίσης σε μελέτη στον ΣΔ τύπου 2, σε αρχόμενη νεφροπάθεια, έδειξε ότι το όφελος από τη χορήγηση νικαρδιπίνης και εναλαπρίλης ήταν παρόμοιο⁹³, αν και, όπως και στον ΣΔ τύπου 1 και στον ΣΔ τύπου 2 με έκδηλη νεφροπάθεια, οι ΔΑΑ απέτυχαν να μειώσουν την αλβουμινουρία^{94,95}. Ενδεικτικά, σε συγκριτική μελέτη με α-MEA, παρατηρήθηκε αύξηση της αλβουμινουρίας κατά 50% με την ισοραδιπίνη, ενώ μείωση κατά 30% με την καπτοπρίλη^{77,94}.

Μη Διυδροπυριδινικοί αποκλειστές ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη)

Αποτελούν κυρίως αντιαρρυθμικά φάρμακα με αρνητική ινότροπη και χρονότροπη δράση και μικρότερη αγγειοδιασταλτική δράση. Έχουν σαφή ευνοϊκή επίδραση στη μείωση της λευκωματουρίας και στην εξέλιξη της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ασθενών με ΣΔ τύπου 2 και έκδηλη νεφροπάθεια λόγω της ταυτόχρονης αγγειοδιασταλτικής δράσης που ασκούν τόσο στο προσαγωγό, όσο και στο απαγωγό αρτηρίδιο του σπειράματος⁹⁶. Ιδιαίτερα επωφελής αποδείχθηκε ο συνδυασμός βεραπαμίλης με φάρμακα που δρουν στο ΣΡΑΑ στην αθροιστική μείωση της μικρο- ή μα-

κρολευκωματουρίας. Έτσι, σε μελέτη συγχορήγησης τραντολαπρίλης με βεραπαμίλη, παρατηρήθηκε μείωση κατά 62% στη λευκωματουρία σε σχέση με τα αρχικά της επίπεδα⁹⁷. Επίσης και σε άλλες μελέτες ασθενών με έκδηλη ΔΝ, αποδείχθηκε μείωση της λευκωματουρίας και σταθεροποίηση του GFR, μετά από λήψη μη ΔΑΑ^{98,99}.

Όσον αφορά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, παρατηρήθηκαν ανάλογα αποτελέσματα με τη χορήγηση μη ΔΑΑ και συμβατικής αγωγής, με παρόμοια μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, τόσο στη μελέτη NORDIL (NORdic DILtiazem study σε μη διαβητικούς με διλτιαζέμη έναντι β-αποκλειστή), όσο και σε διαβητικούς ασθενείς της μελέτης INVEST (28,3% των ασθενών διαβητικοί, με βεραπαμίλη έναντι β-αποκλειστή)^{63,100}.

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της Αγγιοτενσίνης (α-MEA)

Οι α-MEA αναστέλλουν το μετατρεπτικό ένζυμο της Αγγιοτενσίνης I σε II, προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Συγχρόνως εμφανίζουν ειδικά πλεονεκτήματα στην προστασία από εξέλιξη της σπειραματοσκλήρυνσης, δεδομένου ότι δρουν όχι μόνο μέσω της μείωσης της ΑΠ, αλλά και επειδή προκαλούν αγγειοδιαστολή στο απαγωγό κυρίως αρτηρίδιο του σπειράματος, μειώνοντας έτσι ακόμα περισσότερο την ενδοσπειραματική πίεση^{101,102}. Μειώνουν επίσης τα καρδιαγγειακά επεισόδια, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου (Πίν. 2), την αμφιβληστροειδοπάθεια^{9,10,61}, τη νευροπάθεια του ΑΝΣ^{103,104}, πιθανώς δε και την περιφερική νευροπάθεια¹⁰⁵. Για τους διαβητικούς ασθενείς, όπως προέκυψε από τις μελέτες CAPP (CAptopril Prevention Project), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) και ALLHAT, επιπρόσθετο πλεονέκτημα είναι ότι οι α-MEA δεν εμφανίζουν δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις, ενώ αντίθετα μειώνουν την επίπτωση ΣΔ τύπου 2 σε σύγκριση με τους β-αποκλειστές του συμπαθητικού και τα διουρητικά^{19,33,60}. Επιπλέον φαίνεται ότι ευνοούν τη δράση της ινσουλίνης στην απομάκρυνση της γλυκόζης από την κυκλοφορία (Glucose disposal)¹⁰⁶.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα κλινικών μελετών, οι α-MEA ελαττώνουν σε μονοθεραπεία περί τα 11-15 mmHg τη ΣΑΠ και 7-12 mmHg τη ΔΑΠ, αποτελώντας έτσι αποδεδειγμένα αποτελεσματικά φάρμακα¹⁰⁷. Παρά το ότι οι διαβητικοί ασθενείς δεν διακρίνονται για υψηλή δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (Plasma Renin Activity-PRA), αφού η

Πίνακας 2. Μελέτες της επίδρασης των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, σε σύγκριση με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες, στον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Φαρμακευτική αγωγή α-MEA vs ΔΑΑ	Μελέτη ABCD FACET	Μείωση Καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ΣΔ τύπου 2 49% μεγαλύτερη μείωση με α-MEA
α-MEA vs ΔΑΑ vs διουρητικό ή b-blocker	STOP-2	Χωρίς διαφορά μεταξύ των ομάδων, αύξηση των OEM με τους ΔΑΑ
α-MEA vs b-blocker	UKPDS	Χωρίς διαφορά
Διουρητικό vs α-MEA vs ΔΑΑ vs a-blocker	ALLHAT (η μεγαλύτερη μελέτη στην ΑΥ)	Χωρίς διαφορά, μείωση των επεισοδίων καρδιακής ανεπάρκειας με διουρητικό Πρώιμη διακοπή α-blocker λόγω αυξημένης επίπτωσης καρδιακής ανεπάρκειας

υπέρταση που εμφανίζουν είναι κυρίως ογκοεξαρτώμενη, οι α-MEA ελαττώνουν την ΑΠ εξίσου με τα διουρητικά και τους β-αποκλειστές. Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα των α-MEA, μελέτες ενδεικτικά έχουν δείξει μείωση της ΣΑΠ κατά 15,3 και της ΔΑΠ κατά 11,9 mmHg με χορήγηση περινδοπρίλης¹⁰⁸, ίση μείωση της ΑΠ σε διαβητικούς ασθενείς και μη υπερτασικούς ασθενείς με χορήγηση καπτοπρίλης¹⁰⁹, καθώς και παρόμοια μείωση της ΑΠ με χορήγηση περινδοπρίλης και ατενολόλης¹¹⁰.

Ως προς τη νεφροπροστασία που παρέχουν τα φάρμακα αυτά, στη μελέτη BENEDICT (Bergamo NEphrologic Diabetes Complications Trial) σε υπερτασικά άτομα με ΣΔ τύπου 2, μετά από παρατήρηση 4 ετών περίπου, εμφανίσθηκε λευκωματουρία μόνο σε 6% των περιπτώσεων ασθενών που έλαβαν τραντολαπρίλη, έναντι 16% των ασθενών που έλαβαν βεραπαμίλη βραδείας αποδέσμευσης¹¹¹. Πρέπει να σημειωθεί ότι αρκετοί α-MEA, όπως, π.χ., η καπτοπρίλη, αλλά και νεότεροι, όπως η περινδοπρίλη, έχουν χορηγηθεί και σε νορμοτασικούς διαβητικούς ασθενείς που είχαν αρχόμενη νεφροπάθεια, με επίσης ευνοϊκά αποτελέσματα στη μικρολευκωματινουρία¹¹². Έτσι, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, μία μακροχρόνια μελέτη έδειξε ότι οι α-MEA προλαμβάνουν την ανάπτυξη έκδηλης νεφροπάθειας και επιβραδύνουν την εξέλιξη της μικρολευκωματινουρίας, ακόμη και σε νορμοτασικά άτομα^{102,113}. Επίσης, σε νεφροπαθείς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η χορήγηση α-MEA ελάττωσε τον κίνδυνο διπλασιασμού της τιμής της κρεατινίνης του πλάσματος, ως δείκτη εξέλιξης της ΔΝ¹¹⁴. Με βάση τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών, η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association-ADA) συνιστά τους α-MEA ως φάρμακα εκλογής σε υπερτασικά άτομα με ΣΔ τύπου 1, που εμφανίζουν μικρολευκωματινουρία ή λευκωματουρία^{8,115}.

Ωστόσο, σε μελέτη διάρκειας δύο ετών, η εντατική αντιυπερτασική αγωγή οδήγησε στη σταθεροποίηση της σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με κλινική νεφροπάθεια, ανεξάρτητα εάν χρησιμοποιήθηκε α-MEA (ραμπριλίλη), αναστολέας Ca⁺⁺ (φελοδιπίνη) ή β-αποκλειστής (μετοπρολόλη)¹¹⁶. Ενδεικτικά διατυπώνεται κυρίως η άποψη ότι ο αποτελεσματικός έλεγχος της ΑΥ έχει πρωτεύουσα σημασία, ανεξάρτητα από ποια φάρμακα επιτυγχάνεται. Συμπληρωματικά, ωστόσο, με την άποψη ότι βασική σημασία έχει η μείωση της ΑΠ, γίνεται αποδεκτό και από τις διεθνείς οδηγίες ότι οι α-MEA πλεονεκτούν στην αντιμετώπιση της υπέρτασης των διαβητικών ασθενών, αφού έχει αποδειχθεί ότι η έγκαιρη χορήγηση τους ελαττώνει τη συχνότητα της τελικού σταδίου ΧΝΑ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και ΔΝ^{29,117}.

Φαίνεται, εν προκειμένω, ότι με χορήγηση α-MEA υπάρχουν επιπρόσθετες ευνοϊκές επιδράσεις πέραν του αντιυπερτασικού αποτελέσματος, αφού μειώνουν την υπερτροφία των αγγειακών λείων μυϊκών ινών, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη θρομβογόνο διάθεση και σταθεροποιούν την αθηρωματική πλάκα¹¹⁸.

Ανταγωνιστές υποδοχέων τύπου 1 της Αγγειοτενσίνης II (AT1)

Οι AT₁ δρουν απ' ευθείας στους υποδοχείς τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θέση των α-MEA όταν προκληθεί βήχας που απαιτεί διακοπή τους (119), δεδομένου ότι δεν αυξάνουν τη βραδυκινίνη όπως συμβαίνει με τους α-MEA. Σε υπερτασικά άτομα με ΣΔ τύπου 2 και μικρολευκωματινουρία, ελαττώνουν την αποβολή λευκωματίνης και επιβραδύνουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, με τρόπο ανάλογο των α-MEA¹⁰². Ενδεικτικά στη μελέτη DETAIL-Diabetics Exposed to Telmisartan and enalapril study,

παρόμοια νεφροπροστασία επιτεύχθηκε με τελμισαρτάνη και εναλαπρίλη¹²⁰. Με βάση τα αποτελέσματα και άλλων μελετών, η ADA συνιστά, παράλληλα με τους α-MEA, τη χορήγηση AT₁ σε ΣΔ τύπου 2 (Πίν. 3). Μάλιστα σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές, οι AT₁ αποτελούν αποκλειστική ένδειξη σε υπερτασικά άτομα με ΣΔ τύπου 2, με μακρολευκωματινουρία και νεφρική ανεπάρκεια^{1,8,43,87,113,116,121-125}.

Όσον αφορά στην επίδραση των AT₁ στο καρδιαγγειακό σύστημα, αυτοί μειώνουν την καρδιακή ανεπάρκεια και την κολπική μαρμαρυγή, όπως φάνηκε και στην υποομάδα των διαβητικών ασθενών της μελέτης LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study), στην οποία συγκρίθηκαν η λοσαρτάνη με την ατενολόλη σε υπερτασικά άτομα με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Στην ίδια μελέτη αποδείχθηκε και μειωμένη θνητότητα από όλα τα αίτια στην ομάδα της λοσαρτάνης σε σχέση με την ομάδα της ατενολόλης¹²⁶. Οι AT₁ εμφανίζουν ευνοϊκό μεταβολικό προφίλ και μειώνουν την επίπτωση του ΣΔ τύπου 2, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών LIFE και VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation –βαλσαρτάνη έναντι αμιλοδιπίνης), στις οποίες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου

κατά 25%, και 23% αντίστοιχα, αλλά και της μελέτης SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly – καντεσαρτάνη έναντι placebo), στην οποία όμως η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική¹²⁷. Η δράση αυτή των AT₁ ερμηνεύεται πιθανώς μέσω βελτίωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και διέγερσης των πυρηνικών PPAR-γ υποδοχέων¹²⁸.

Ιδιαίτερη προσοχή και ρύθμιση της δόσης τόσο των α-MEA, όσο και των AT₁, απαιτείται επίσης όταν χορηγούνται σε υπερήλικες με ελαττωμένη νεφρική και καρδιακή λειτουργία και κυρίως όταν συγχρηγούνται με διουρητικά, καθώς αυξάνει το ενδεχόμενο δυσμενούς επίδρασής τους στους νεφρούς¹²⁹. Απότομη πτώση της ΑΠ κατά την πρώτη δόση, μείωση της GFR και αύξηση του καλίου του πλάσματος μπορεί να εμφανισθεί σε άτομα που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών ή υπορενιναιμικό υποαλδοστερονισμό. Ο υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός, τον οποίο εμφανίζουν συχνά άτομα με ΣΔ από ετών, αποδίδεται στην κακή λειτουργία της παρασπειραματικής συσκευής, την αύξηση του όγκου του πλάσματος, τη νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος, τη μειωμένη μετατροπή της προρενίνης σε ρενίνη και την ανεπάρκεια των προσταγλανδινών E2 και E2a^{129,130}. Για την ασφαλή

Πίνακας 3. Μελέτες δράσης των ανταγωνιστών των υποδοχέων τύπου 1 της Αγγειοτενσίνης II στη νεφρική νόσο

Μελέτη	Νεφρική λειτουργία	Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
RENAAL, με Λοσαρτάνη	Alb ούρων >300 mg Cr 1.3-3 mg/dl	Θνητότητα Διπλασιασμός Cre Τελικού Σταδίου Νεφρική Ανεπάρκεια (ΤΣΝΑ)	Η λοσαρτάνη καλύτερη από placebo Μείωση αλβουμινουρίας Διατήρηση νεφρικής λειτουργίας Μείωση 1ου καρδιαγγειακού επεισοδίου
IDNT με Ιζμπεσαρτάνη	αλβ. 900 mg/ ημέρα Cr 1.0 -3.0 mg/dl γυναίκες 1.2-3.0 mg/dl άνδρες	Θνητότητα Διπλασιασμός Cre ΤΣΝΑ	Ιζμπεσαρτάνη καλύτερη από placebo και αμιλοδιπίνη 24% and 21% βραδύτερη αύξηση της Cre από placebo και αμιλοδιπίνη αντίστοιχα Όχι επίδραση στην καρδιαγγειακή θνητότητα Παρόμοια μείωση της ΑΠ
MARVAL με Βαλσαρτάνη	AY AY-Μικροαλβου- μινουρία Cre κφ	AY Αλβουμινουρία	Η Βαλσαρτάνη μείωσε την αλβουμινουρία, η αμιλοδιπίνη την αύξησε Ίδια μείωση ΑΠ
IRMA-2 με Ιζμπεσαρτάνη	AY AY-Μικροαλβου- μινουρία Cre κφ AY	AY Αλβουμινουρία	Ιζμπεσαρτάνη 150 και 300 mg έναντι placebo Στατιστικά σημαντική μείωση της λευκωματινουρίας μόνο στην ομάδα των 300 mg ιζμπεσαρτάνης

Πίνακας 4. Ενδείξεις χορήγησης φαρμάκων που δρουν στο Σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης- Αλδοστερόνης

α-MEA	AT₁
Καρδιακή Ανεπάρκεια	Καρδιακή Ανεπάρκεια
Δυσλειτουργία Αριστεράς Κοιλίας	Μετεμφραγματική Περίοδος
Μετεμφραγματική Περίοδος	Διαβητική Νεφροπάθεια
Διαβητική Νεφροπάθεια	Πρωτεϊνουρία/Μικροαλβουμινουρία
Μη διαβητική νεφροπάθεια	Υπερτροφία Αριστεράς Κοιλίας
Υπερτροφία Αριστεράς Κοιλίας	Κολπική Μαρμαρυγή
Αθηροσκληρωτική στένωση Καρωτίδων	Μεταβολικό Σύνδρομο
Πρωτεϊνουρία/Μικροαλβουμινουρία	Βήχας μετά από χορήγηση α-MEA
Κολπική Μαρμαρυγή	
Μεταβολικό Σύνδρομο	

χρήση των φαρμάκων που δρουν στο ΣΡΑΑ απαιτούνται καταμετρήσεις κρεατινίνης και καλίου πλάσματος κατά την έναρξη της αγωγής, δύο εβδομάδες μετά και σε τακτικά διαστήματα στη συνέχεια. Η κρεατινίνη μπορεί να αυξηθεί φυσιολογικά έως 30% από την αρχική τιμή και συνήθως σταθεροποιείται σε 2-4 εβδομάδες. Επιπλέον έλεγχος ή και διακοπή του φαρμάκου απαιτείται σε επίμονη υπερχαλιαιμία, αύξηση της κρεατινίνης >30% και κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min. Η αυστηρή ρύθμιση της ΑΠ μπορεί να μειώσει μεν τη νεφρική λειτουργία πρόσκαιρα, αλλά προσφέρει μακροπρόθεσμα οφέλη από πλευράς επιβράδυνσης της εξέλιξης της νεφρικής νόσου¹³¹.

Διεθνείς οδηγίες ρύθμισης ΑΥ στον ΣΔ

Με βάση και τα αποτελέσματα μελετών που προαναφέρθηκαν, οι διεθνείς οδηγίες για τη ρύθμιση της ΑΠ στον ΣΔ σύμφωνα με την ADA είναι: α-MEA ή AT₁ πρώτη επιλογή, με πρώτη προσθήκη τα διουρητικά, και στη συνέχεια β-αποκλειστές (σε ιστορικό OEM ή ΣΝ) ή ανταγωνιστές Ca¹¹⁵. Παρόμοιες είναι και οι οδηγίες της JNC VII, με τους α-MEA/AT₁ να αποτελούν την πρώτη επιλογή και να ακολουθούν τα διουρητικά, οι β-αποκλειστές (σε ιστορικό ΣΝ) ή οι ανταγωνιστές Ca³¹. Ειδικότερες οδηγίες της ADA αναφέρουν ότι στον ΣΔ τύπου 1 οι α-MEA αποτελούν φαρμακευτική αγωγή εκλογής σε ασθενείς με μακροαλβουμινουρία και ΑΥ.

Αντίστοιχα οι α-MEA αποτελούν φάρμακο εκλογής σε μικροαλβουμινουρία και ΑΥ καθώς και σε μικροαλβουμινουρία χωρίς ΑΥ^{86,132,133}. Εξάλλου, στον ΣΔ τύπου 2 οι α-MEA ή οι AT₁ αποτελούν φάρμακα εκλογής σε ΑΥ και μικροαλβουμινουρία, ενώ οι AT₁ σε ΑΥ, μακροαλβουμινουρία και νεφρική ανεπάρκεια^{87,115,121,122,134-136}. Τέλος, στον πίνακα 4 φαίνονται οι ενδείξεις χορήγησης των φαρμάκων που δρουν στο ΣΡΑΑ σύμφωνα και

με τις πρόσφατες οδηγίες της ESH/ESC που αφορούν σε διαβητικούς ασθενείς, αλλά και σε άλλες καταστάσεις που συνυπάρχουν συχνά με ΣΔ²⁹.

Ρύθμιση της ΑΥ σε ΣΔ και κύηση

Κατά την κύηση, στόχος είναι η ΑΠ να κυμαίνεται μεταξύ 110-129 mmHg η ΣΑΠ και 65-79 mmHg η ΔΑΠ, όρια ιδανικά για τη διατήρηση της εμβρυομητρικής κυκλοφορίας και την ανάπτυξη του εμβρύου. Οι α-MEA και οι AT₁ αντενδείκνυνται, ενώ οι μεθυλντόπα, κλονιδίνη και νιφεδιπίνη αποτελούν φάρμακα εκλογής. Οι β-αποκλειστές χορηγούνται με επιφύλαξη γιατί μειώνουν την αιμάτωση του πλακούντα και προκαλούν βραδυκαρδία, ενώ απαγορεύονται στις αρχές της εγκυμοσύνης γιατί μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα στη διαμόρφωση του νευρικού συστήματος. Τα διουρητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο σε ανάγκη και στη δυνατόν χαμηλότερη δόση, λόγω του κινδύνου ελάττωσης της εμβρυομητρικής κυκλοφορίας και πιθανότητας γέννησης ελλιποβαρούς εμβρύου¹³⁷.

Ορθοστατική υπόταση

Ορθοστατική υπόταση ορίζεται η μείωση της ΣΑΠ >20 mmHg, με ζάλη/λιποθυμία, μετά από ένα min ορθοστασίας. Επιδεινώνεται από φάρμακα όπως τα διουρητικά, αγγειοδιασταλτικά και νευροληπτικά και είναι συχνή σε ηλικιωμένα άτομα και σε ασθενείς με νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Οι διαβητικοί ασθενείς, πριν την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής, πρέπει να ελέγχονται πάντα για τυχόν ύπαρξη νευροπάθειας του ΑΝΣ και ορθοστατικής υπότασης, με έλεγχο της ΑΠ και σε όρθια θέση. Γενική αρχή αποτελεί η έναρξη αγωγής με μικρές δόσεις και προσοχή στη μείωση του όγκου πλάσματος¹³⁸.

Συνδυασμός αντιυπερτασικών φαρμάκων

Δεδομένου ότι σε μονοθεραπεία η πτώση της ΣΑΠ συνήθως είναι μόνο 12-15 mmHg και της ΔΑΠ 6-8 mmHg και ότι οι θεραπευτικοί στόχοι ελέγχου της ΑΥ σε διαβητικά άτομα είναι αυστηρότεροι, είναι προφανές ότι στις περισσότερες περιπτώσεις υπερτασικών διαβητικών ατόμων απαιτούνται συνδυασμοί δύο ή περισσότερων διαφορετικών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, γεγονός που έχει αποδειχθεί και σε όλες τις μεγάλες μελέτες (Πίν. 5)²⁹. Ειδικότερα, η μελέτη HOT έδειξε ότι για την επίτευξη της ΔΑΠ-στόχου (<80 mmHg) απαιτήθηκαν κατά μέσο όρο περισσότερα από τρία φάρμακα¹⁵, ενώ στη μελέτη UKPDS ο συνδυασμός τριών ή και περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων ήταν απαραίτητος για την επίτευξη του στόχου της ΑΠ σε περισσότερο από 20% των ασθενών¹⁰. Παράγοντες, που συνδέονται με δυσκολία στην επίτευξη ικανοποιητικού ελέγχου της ΑΠ, αποτελούν η μεγάλη ηλικία, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος και η μικρολευκωματινουρία⁷.

Η συγχροήγηση εμφανίζει πλεονεκτήματα, καθώς μειώνει την ΑΠ σε μεγαλύτερο βαθμό και αυξάνει το ποσοστό 24ωρης ρύθμισης, λόγω της συνέργειας διαφορετικών μηχανισμών δράσεων, ενώ απαιτούνται μικρότερες δόσεις φαρμάκων έτσι ώστε να μειώνονται οι επιμέρους ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Εξάλλου, ο συνδυασμός σε

έτοιμες, σταθερές δόσεις οδηγεί και σε βελτίωση της συμμόρφωσης του ασθενούς. Λαμβανομένων υπόψη των ευνοϊκών δράσεων των φαρμάκων που δρουν στο ΣΡΑΑ, αναφορικά με τη χρήση τους σε άτομα με ΣΔ, ο συνδυασμός α-MEA με ΑΤ₁, εμφανίζεται ελκυστικός, καθώς κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι μπορεί να ενισχύσει τόσο το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα, όσο και τα πλεονεκτήματα των δύο κατηγοριών στη νεφρική και καρδιακή λειτουργία, αλλά ακόμη πιθανώς και στη νευροπάθεια του ΑΝΣ^{103,128}, αν και απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την τεκμηρίωση του οφέλους αυτού. Στη μελέτη COOPERATE (Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease) εν προκειμένω σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια χωρίς όμως ΣΔ, διαπιστώθηκε ευνοϊκό αποτέλεσμα της συνδυασμένης θεραπείας με α-MEA και ΑΤ₁ έναντι συμβατικής αγωγής, αναφορικά με το τελικό σημείο που ήταν ο διπλασιασμός της κρεατινίνης του ορού ως δείκτης εξέλιξης της νεφρικής νόσου σε άτομα με ΣΔ¹³⁹. Η μελέτη CALM (Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study) σε διαβητικούς ασθενείς, αν και αποτελεί μικρή σχετικά μελέτη (μόνο 199 ασθενείς), έδειξε μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ και της μικροαλβουμινουρίας με τον συνδυασμό α-MEA/ΑΤ₁ έναντι της κάθε κατηγορίας χωριστά¹⁴⁰. Τα αποτελέσματα της μεγάλης μελέτης

Πίνακας 5. Επιλογή αντιυπερτασικών φαρμάκων ανάλογα με συνυπάρχουσες καταστάσεις

Υποκλινική βλάβη σε όργανα – στόχους

Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας	α-MEA, ΑΤ ₁ , ΑΑ
Ασυμπτωματική αθηροσκληρώση	α-MEA, ΑΑ
Μικρολευκωματινουρία	α-MEA, ΑΤ ₁
Νεφρική δυσλειτουργία	α-MEA, ΑΤ ₁

Διάφορες κλινικές καταστάσεις

Μεμονωμένη Συστολική ΑΥ (ηλικιωμένοι)	Διουρητικά, ΑΑ
Μεταβολικό Σύνδρομο	α-MEA, ΑΤ ₁ , ΑΑ
Σακχαρώδης διαβήτης	α-MEA, ΑΤ ₁
Κύηση	ΑΑ, ΒΒ, μεθυλντόπα

Καρδιαγγειακή νόσος

Ιστορικό ΑΕΕ	Όλα
Ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου	α-MEA, ΑΤ ₁ , ΒΒ
Στεφανιαία νόσος	ΒΒ, ΑΑ
Καρδιακή ανεπάρκεια	Διουρητικά, ΒΒ, α-MEA, ΑΤ ₁ , ανταγωνιστές αλδοστερόνης
Κολπική μαρμαρυγή	
Υποτροπιάζουσα	α-MEA, ΑΤ ₁
Μόνιμη	ΒΒ, ΜΔΑΑ
ΧΝΑ/λευκωματινουρία	α-MEA, ΑΤ ₁ , διουρητικά αγκύλης
Περιφερική αρτηριακή νόσος	ΑΑ

ONTARGET που ανακοινώθηκε μόλις πρόσφατα στο ετήσιο συνέδριο του Αμερικάνικου Κολεγίου Καρδιολογίας στις 31 Μαρτίου 2008, στο Σικάγο των ΗΠΑ, έδειξαν ισοδυναμία τερμιοσαράνης με την εναλαπρίλη, χωρίς πρόσθετο όφελος από τον συνδυασμό τους, ενώ ο συνδυασμός αυτός συνδυεύτηκε από αυξημένο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών¹⁴¹. Η επιπρόσθετη χορήγηση ανταγωνιστών αλδοστερόνης (τριπλός αποκλεισμός του ΣΡΑΑ) ερευνάται επίσης σε μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη, ενέχει όμως σοβαρό κίνδυνο υπερχαλιαιμίας¹⁴².

Όπως προειπώθηκε, αν, παρά την τήρηση των οδηγιών, η ΑΠ δεν επιτυγχάνει τον επιδιωκόμενο στόχο, τότε χαρακτηρίζεται ως ανθεκτική υπέρταση. Στην περίπτωση αυτή, που αποτελεί συχνό φαινόμενο στους διαβητικούς ασθενείς, ο γιατρός πρέπει οπωσδήποτε να ελέγξει εάν ο ασθενής εφαρμόζει τις ενδεικνυόμενες υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες, ιδιαίτερα από πλευράς σωματικού βάρους και πρόσληψης άλατος. Επίσης, εάν συμμορφώνεται στην κανονική λήψη των αντιυπερτασικών ή λαμβάνει τυχόν ταυτόχρονα φάρμακα που ανταγωνίζονται τα αντιυπερτασικά και αυξάνουν την ΑΠ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κορτικοστεροειδή, συμπαθητικομιμητικά, αντισυλληπτικά). Τέλος να ελέγξει την πιθανότητα η ΑΥ να είναι ή να εξελίχθηκε σε δευτεροπαθή (π.χ., αθηροσκληρωτική στένωση νεφρικής αρτηρίας, συχνή στους διαβητικούς ασθενείς λόγω αγγειοπάθειας). Επίσης να ελέγξει την πιθανότητα ύπαρξης λανθάνοντος υπεραλδοστερονισμού, που αποτελεί συχνό ενδεχόμενο σε ανθεκτική ΑΥ, οπότε η προσθήκη ανταγωνιστή της αλδοστερόνης (σπειρονολακτόνη, επλερενόνη) θα οδηγήσει σε ρύθμιση της ΑΠ¹⁴³.

Abstract

Chatsitolios AI, Baltatzi MS, Savopoulos Ch.G. Treatment of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus. *Hell Diabetol Chron* 2008; 1: 65-82.

The incidence rate of arterial hypertension (AH) in diabetic patients is 1,5-3 times higher than in non diabetics. Co-existence of AH and Diabetes Mellitus (DM) is a major risk factor for the development of macro- and microvascular disease, a risk that is significantly reduced by aggressive antihypertensive treatment. According to the international guidelines, the target of Blood Pressure (BP) in diabetics with uncomplicated AH is <130/80 mmHg. Treatment of AH should be more strict with immediate drug therapy

when albuminuria exists. In albuminuria >1 gr/24 h, BP should not exceed 120/75 mmHg. What is important is BP reduction independently of antihypertensive drug category. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors and/or Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) are treatment of choice because of their proven benefit in albuminuria reduction and in renal function decline delay, targets equally important to BP treatment in diabetic patients. Low doses of diuretics and then b-blockers (in coronary artery disease) or calcium channel blockers are recommended if the goal of BP is not achieved, since the majority of diabetics needs combination of two or more drugs to achieve goal. All combinations are approved except b-blockers with diuretics which impair metabolic profile and are contradicted.

Βιβλιογραφία

1. Arauz-Pacheco C, Parrott M, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 134-147.
2. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and diabetes type 2. *Diabetes Care* 2000; 23: B54-B64.
3. Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, Becker D, Orchard TJ. Mortality trends in type 1 diabetes. The Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965-1999. *Diabetes Care*. 2001; 24: 823-7.
4. *Hypertension in Diabetes Study (HDS)*: I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*. 1993; 11: 309-17.
5. Καραμήτσος Δ, Διδάγγελος Τ, Πασχάλιδου Ε, et al. Αρτηριακή υπέρταση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*. 2003; 16: 34-38.
6. Tarnow L, Rossing P, Gall A, et al. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care*. 1994; 17: 1247-51.
7. Διδάγγελος Τ, Σουγιουλτζόγλου Φ, Γκαλιαγκούση Ε, et al. Αποτελεσματικότητα αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*, 2002 ; 15: 45-9.
8. Sampanis C, Zamboulis C. Arterial hypertension in diabetes mellitus: from theory to clinical practice. *Hippokratia* 2008; 12: 74-80.
9. Mac Mahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged difference in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74.
10. *UK Prospective Diabetes Study Group*. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.

11. Χατζητόλιος Α, Σαββόπουλος Χ, Μπαλτατζή Μ, Σμαραγδή Μ. Αρτηριακή Υπέρταση και πρόκληση νεφρικής νόσου. Ελληνική Νεφρολογία 2008. Υπό δημοσίευση.
12. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group JAMA 1997; 278: 212-6.
13. Birkenhager WH, Staessen JA, Gasowski J, de Leeuw PW. Effects of antihypertensive treatment on endpoints in the diabetic patients randomized in the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. J Nephrol 2000; 13: 232-7.
14. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators Lancet. 2000; 355: 253-9.
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial Lancet 1998; 351: 1755-62.
16. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Lancet 2000; 355: 863-4.
17. Estacio RO, Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. Am J Cardiol. 1998; 82: 9R-14R.
18. Gaede PH, Jepsen PV, Larsen JN, Jensen GV, Parving HH, Pedersen OB. The Steno-2 study. Intensive multifactorial intervention reduces the occurrence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Ugeskr Laeger 2003; 165: 2658-61.
19. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358: 580-91.
20. Asman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation. 2002; 105: 310-5.
21. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-97.
22. Hatzitolios AI, Didangelos TP, Zantidis AT, Tziomalos K, Giannakoulas GA, Karamitsos DT. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease: which are the actual data? J Diabetes Complications. 2008; 8 [Epub ahead of print].
23. Fuller JH, Stevens LK. Epidemiology of hypertension in diabetic patients and implications for treatment. Diabetes Care 1991; 14: 8-12.
24. Parving HH. Hypertension and diabetes. The Diabetes Annual 1993; 7: 127-145.
25. Kannel WB. Prevalence and implications of uncontrolled systolic hypertension. Drugs Aging 2003; 20: 277-86.
26. Kaplan N.M. Measurement of Blood Pressure. In: Clinical Hypertension. 9th Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, USA 2006: 25-44.
27. Kotsis V, Stabouli S, Toumanidis S, et al. Target organ damage in “white coat hypertension” and “masked hypertension”. Am J Hypertens 2008; 21: 393-9.
28. Zhao F, Mao JP, Yang LF, Ding R, Chen B. Relationship between ankle-brachial index and metabolic index in early diabetic foot patients. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2005; 30: 616-7.
29. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1751-62.
30. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2007; 115: 114-26.
31. Clobanian A, Bakris G, Black H, et al. The Seventh National Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure (JNC VII). JAMA 2003; 289: 2560-72.
32. Whitworth JA, Chalmers J. World health organization – international society of hypertension (WHO/ISH) hypertension guidelines. Clin Exp Hypertens 2004; 26: 747-52.
33. Sowers J. Treatment of hypertension in patients with diabetes. Arch Intern Med 2004; 164: 1850-57.
34. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Am J Kidney Dis. 2000; 36: 646-61.
35. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigators. Diabetes Care. 2000; 23: B35-9.
36. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. Hypertension. 2000; 35: 898-903.
37. Καραμήτσος Δ. Διαβητική νεφροπάθεια-Μικρολευκοματουρία. Διαβητολογία. Δ.Καραμήτσος. Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης και Καραμήτσος. Θεσσαλονίκη 2000: 237.
38. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview..Am J Clin Nutr 1997; 65: 643S-651S.
39. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a

- meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 275: 1590-7.
40. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of high blood pressure: The sixth report.(JNC VI). *Arch Int Med* 1997; 157: 2413-2446.
 41. *Staessen J, Fagard R, Lijnen P, Amery A.* Body weight, sodium intake and blood pressure. *J Hypertens Suppl.* 1989; 7: S19-23.
 42. *Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.* DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001; 344: 3-10.
 43. *Sica DA, Bakris GL.* Type 2 diabetes: RENAAL and IDNT- the emergence of new treatment options. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2002 ; 4: 52-7.
 44. *Καραμήτσος Δ.* Θεραπευτική αντιμετώπιση της ΑΠ στον ΣΔ. *Διαβητολογία. Εκδόσεις Σιώκης και Καραμήτσος, Θεσσαλονίκη* 2000: 401.
 45. *Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al.* Final outcome results of the multicenter isradipine diuretic atherosclerosis study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785-91.
 46. *Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Keusch G, et al.* Sodium-volume factor, cardiovascular reactivity and hypotensive mechanism of diuretic therapy in mild hypertension associated with diabetes mellitus. *Am J Med* 1979; 67: 779-84.
 47. *Goldner M, Zarowitz H, Akgun S.* Hyperglycemia and glycosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1960; 262: 403-5.
 48. *Gall M, Rossing P, Hommel E, Methiesen E, Gerdes U, Parving H.* Metabolic and hemodynamic effects of captopril, metoprolol, and hydrochlorthiazide in hypertensive non-insulin dependent diabetic (NIDDM) patients (Abstract). *Diabetes* 1990; 39: 124A.
 49. *Stein PP, Black HR.* Drug treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 425-48.
 50. *Helgeland A.* Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial: the Oslo study. *Am J Med* 1980; 69: 725-32.
 51. *Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al.* Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996 276: 1886-92.
 52. *Kaplan NM.* Θεραπεία της Υπέρτασης. Φαρμακευτική αντιμετώπιση - Θειαζιδικά διουρητικά. *Kaplan NM. Κλινική Υπέρταση. 7η Έκδοση. Εκδόσεις Αρχιπέλαγος. Αθήνα* 2000; 229-36.
 53. *Raggi U, Palumbro P, Moro B, Bevilacqua M, Norbiato G.* Indapamide in the treatment of hypertension in non-insulin dependent diabetes. *Hypertension* 1985; 7: 157-60.
 54. *Flack JR, Molyneaux L, Willey K, Yue DK.* Regression of microalbuminuria: results of a controlled study, indapamide versus captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 75-7.
 55. *Kaplan NM.* Θεραπεία της Υπέρτασης. Φαρμακευτική αντιμετώπιση - Φουροσεμίδη. *Kaplan NM. Κλινική Υπέρταση. 7η Έκδοση. Εκδόσεις Αρχιπέλαγος. Αθήνα* 2000; 237.
 56. *Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA.* Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987; 294: 1443-7.
 57. *Καραμήτσος Δ.* Θεραπευτική αντιμετώπιση της ΑΠ στον ΣΔ. *Διαβητολογία. Εκδόσεις Σιώκης και Καραμήτσος, Θεσσαλονίκη,* 2000: 405.
 58. *Sever S.* Alpha1-blockers in hypertension. *Curr Med Res Opin.* 1999; 15; 95-103.
 59. *Feher D, Henderson D, Wadsworth J, et al.* Alpha-blocker therapy: a possible advance in the treatment of diabetic hypertension-results of a crossover study of doxazosin and atenolol monotherapy in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *J Hum Hypertens* 1990; 4: 571-77.
 60. *Huupponen R, Lehtonen A, Vahatalo M.* Effect of doxazosin on insulin sensitivity in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 365-8.
 61. *UK Prospective Diabetes Study Group.* Efficacy of atenolol and captopril in reducing the risk of macro and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
 62. *Hansson L, Lindhol 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 (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
 63. *Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al.* Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem Study. *Lancet* 2000; 356: 359-64.
 64. *Veterans Cooperative Administration Study Group on Anti-Hypertensive Agents.* Comparison of propranolol and hydrochlorthiazide for the initial treatment of hypertension. II. Results of long-term therapy. *JAMA* 1982; 248: 2004-11.
 65. *Leren P, Helgeland A, Holme I, Foss P, Hjermann I, Lund-Larsin P.* Effect of propranolol and prazosin on blood lipids: the Oslo study. *Lancet* 1980; 2: 4-6.
 66. *Ames RP.* The effects of anti-hypertensive drugs on serum lipid and lipoproteins. II. Non-diuretic drugs. *Drugs* 1986; 32: 335-7.
 67. *Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C.* Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1989; 298: 1152-7.
 68. *Ferrara L, Capaldo B, Rivellesse A, et al.* Effects of β -receptor blockade on carbo-hydrate metabolism. *J*

- Hypertens 1985; 3: 199-201.
69. *Bengtsson C.* Impairment of glucose metabolism during treatment with antihypertensive drugs. *Acta Med Scand Suppl* 1979; 628: 63-7.
 70. *Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME.* Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23: 463-73.
 71. *Lager L, Blohme G, Smith U.* Effect of cardioselective and non-selective β -blockade on the hypoglycemia response in insulin dependent diabetics. *Lancet* 1979; 1: 458-62.
 72. *Καραμήτσος Δ.* Θεραπευτική αντιμετώπιση της ΑΠ στον ΣΔ. *Διαβητολογία. Εξδόσεις Σιώκης και Καραμήτσος, Θεσσαλονίκη*, 2000: 404-5.
 73. *Von Fallois J, Faulhaber HD.* Nebivolol, a beta blocker of the 3rd generation: modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study *Schweiz Rundsch Med Prax.* 2001; 90: 435-41.
 74. *Hayashi T, Juliet PA, Miyazaki-Akita A, et al.* Beta1 antagonist and beta2 agonist, celiprolol, restores the impaired endothelial dependent and independent responses and decreased TNFalpha in rat with type II diabetes. *Life Sci.* 2007; 80: 592-9.
 75. *Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al.* GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292: 2227-36.
 76. *Magee LA, Omstein MP, von Dadelszen P.* Management of hypertension in pregnancy. *Br Med J* 1999; 318: 1332-6.
 77. *Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al.* Effects of calcium channel blockage in older patients with diabetes and systolic hypertension. *NEJM* 1999; 340: 677-84.
 78. *Mancia G, Brown M, Castaigne A, et al.* INSIGHT Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension.* 2003; 41: 431-6.
 79. *Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al.* Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) *Lancet* 2000; 356: 366-72.
 80. *Berecek KH, Farag A, Bahtiyar G, Rothman J, McFarlane SI.* The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT) Trial: focus on the diabetic patient. *Curr Hypertens Rep.* 2004; 6: 212-4.
 81. *Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW.* The effect of nifedipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *NEJM* 1998; 338: 645-54.
 82. *Tatti P, Paahron M, Byington RP, DiMauro P, Strollo G, Strollo F.* Outcome results of fosinopril vs amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
 83. *Dahlof 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; 366: 895-906.
 84. *Neal B, MacMahon S, Chapman N.* Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.* *Lancet.* 2000; 356: 1955-64.
 85. *Rossing P, Tarnow L, Boelskifte S, Jensen BR, Nielsen FS, Parving HH.* Differences between nisoldipine and lisinopril on glomerular filtration rates and albuminuria in hypertensive IDDM patients with diabetic nephropathy during the first year of treatment. *Diabetes.* 1997; 46: 481-7.
 86. *Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group.* Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1991; 302: 210-6.
 87. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.* Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851-60.
 88. *Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G, et al.* Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM. *Diabetes Care.* 1998; 21: 104.
 89. *Holdaas H, Hartmann A, Lien MG, et al.* Contrasting effects of lisinopril and nifedipine on albuminuria and tubular transport functions in insulin dependent diabetics with nephropathy. *J Intern Med.* 1991; 229: 163-70.
 90. *Nielsen B, Flyvbjerg A.* Calcium channel blockers - the effect on renal changes in clinical and experimental diabetes: an overview. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 581-5.
 91. *Jungmann E, Malanyan M, Mortasawi N, et al.* Effect of 1-year treatment with nitrendipine versus enalapril on urinary albumin and alpha 1-microglobulin excretion in microalbuminuric patients with type 1 diabetes mellitus. A randomized, single-blind comparative study. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 313-7.
 92. *Tarnow L, Rossing P, Jensen C, Hansen BV, Parving HH.* Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1725-30.
 93. *Baba T, Murabayashi S, Takebe K.* Comparison of the renal effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium antagonist in hypertensive type 2

- (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 1989; 32: 40-4.
94. *Guasch A, Parham M, Zayas CF, Campbell O, Nzerue C, Macon E.* Contrasting effects of calcium channel blockade versus converting enzyme inhibition on proteinuria in African Americans with non-insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8: 793-8.
 95. *Fogari R, Zoppi A, Pasotti C, et al.* Comparative effects of ramipril and nitrendipine on albuminuria in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired renal function. *J Hum Hypertens.* 1995; 9: 131-5.
 96. *Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S.* Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1641-1650.
 97. *Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG.* Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1998; 54: 1283-9.
 98. *Bakris G.* Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1990; 112: 707-8.
 99. *Derwa A, Peeters P, Vanholder R.* Calcium channel blockers in the prevention of end stage renal disease: a review. *Acta Clin Belg.* 2004; 59: 44-56.
 100. *Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al.* INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension.* 2004; 44: 637-42.
 101. *Suki WN.* Renal hemodynamic consequences of angiotensin converting enzyme inhibition in congestive heart failure. *Arch Int Med* 1989; 149: 669-73.
 102. *Τσακνίδου Ε, Χατζητόλιος Α, Αργυρίου Κ, Σαββόπουλος Χ.* Πρόληψη και αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου της διαβητικής νεφροπάθειας. *Ελληνική Νεφρολογία* 2007; 19: 121-34.
 103. *Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Georga SD, Karatzas ND.* Effect of quinapril or losartan alone and in combination on left ventricular systolic and diastolic functions in asymptomatic patients with diabetic autonomic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 1-7.
 104. *Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TP, et al.* Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1997; 20: 355-61.
 105. *Malik RA, Williamson S, Abbott C, et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998; 352: 1978-81.
 106. *Ferriere M, Jachkar H, Richard JL, Bringer J, Orsetti A, Miaouze J.* Captopril and insulin sensitivity. *Ann Intern Med* 1985; 102: 134-5.
 107. *Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Ret al.* Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61.
 108. *Μπακατσέλος Σ, Σάτσογλου Α, Κούρτογλου Γ, Διδάγγελος Τ, Χατζηκωνσταντίνου Χ, Καραμήτσος Δ.* Αποτελεσματικότητα, ανοχή και ασφάλεια της περινδοπρίλης στην αντιμετώπιση της υπέρτασης των διαβητικών τύπου 2. *Ανακ. στο 5ο συνέδρ. ΔΕΒΕ* 1991. Περίληψη στα πρακτικά, σελ 7.
 109. *Mogensen E, Hansen W, Pedersen M, Christensen K.* Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 13-26.
 110. *Morgan TO, Louis WJ, MacDonald GJ, et al.* Antihypertensive efficacy and safety of perindopril in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind multicenter study versus atenolol. *Am J Med* 1992; 92: 73S-78S.
 111. *Remuzzi G, Macia M, Ruggenti P.* Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: S90-7.
 112. *Melbourn Diabetic Nephropathy Study Group.* Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 1991; 302: 210-6.
 113. *Ravid M, Lang R, Rachmani R, et al.* Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286-9.
 114. *Maschio G, Alberti D, Janin G, et al.* Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The angiotensin-converting-enzyme inhibition in progressive renal insufficiency study group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
 115. *American Diabetes Association.* Standards of medical care in diabetes: 2006. *Diabetes Care* 2006; 29: S4-S42.
 116. *Sawicki PT.* Stabilization of glomerular filtration rate over 2 years in patients with diabetic nephropathy under intensified therapy regimens. Diabetes Treatment and Teaching Programmes Working Group. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1890-19.
 117. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD.* The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1456-62.
 118. *Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Pepi P, Mazzeletti A, Visioli O.* Cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 639-47.
 119. *Van der Meulen J, Cleophas TJ, Zwinderman AH.* Replacement of angiotensin-converting enzyme inhibitors by angio-tensin-II-receptor antagonists in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: metabolic and hemodynamic consequences. *Am J Ther* 1999; 6: 123-7.
 120. *Barnett AH.* Preventing renal complications in diabetic patients: the Diabetics Exposed to Telmisartan And

- enalapril (DETAIL) study. *Acta Diabetol* 2005; 42: S42-9.
121. *Parving HH, Lehnert H, Brochner-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; 345: 870-8.
 122. *Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.* RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *NEJM.* 2001; 345: 861-9.
 123. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.* Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *NEJM* 2001; 345: 851-60.
 124. *Zanella MT, Ribeiro AB.* The role of angiotensin II antagonism in type 2 diabetes mellitus: a review of renoprotection studies *Clin Ther* 2002; 24: 1019-34.
 125. *Viberti G, Wheeldon NM.* MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672-8.
 126. *Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; 359: 1004-10.
 127. *Scheen AJ.* Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004; 64: 2537-65.
 128. *Nilsson PM, Cifkova R, Kjeldsen SE, Mancina G.* Prevention of type 2 diabetes mellitus with antihypertensive drugs. *Blood press* 2006; 15: 253-4.
 129. *Vaamonde A, Perez O.* Tubular function in diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 1990; 10: 203-18.
 130. *Dunn J, Greely P, Valtin H, Kintner LB, Beeuwkes R.* Renal excretion of prostaglandins E2 and F2alpha in diabetes insipidus rats. *Am J Physiol.* 1978; 235: E624-7.
 131. *Hasslacher S.* Protektion der Nierenfunktion bei Diabetikern. *Internist* 2007; 48: 686-97.
 132. *Hermans MP, Brichard SM, Colin I, Borgies P, Ketelslegers JM, Lambert AE.* Long-term reduction of microalbuminuria after 3 years of angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in hypertensive insulin-treated diabetic patients. *Am J Med* 1992; 92: 102S-107S.
 133. *Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH.* Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ.* 1991; 303: 81-7.
 134. *Ruilope LM, Simpson RL, Toh J, Arcuri KE, Goldberg AI, Sweet CS.* Controlled trial of losartan given concomitantly with different doses of hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *Blood Pres.* 1996; 5: 32-40.
 135. *Andersen S, Tarnow L, Cambien F, et al.* Renoprotective effects of losartan in diabetic nephropathy: interaction with ACE insertion/deletion genotype? *Kidney Int.* 2002; 62: 192-8.
 136. *Lacourcière Y, Bélanger A, Godin C et al.* Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 762-9.
 137. *Cífková R.* Hypertension in pregnancy. *Vnitr Lek.* 2006; 52(3): 263-70.
 138. *Kaplan NM.* Προτοπαθής υπέρταση: φυσική πορεία, ειδικές ομάδες πληθυσμού, αξιολόγηση. Kaplan NM. Κλινική Υπέρταση. Πιτσιλίδης Μ ΕΠΕ, Αθήνα 2000: 137.
 139. *Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T.* Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
 140. *Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al.* Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-4.
 141. *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; 358: 1547-59.
 142. *Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen B, Parving H.* Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 1874-80.
 143. *Brennan BJ, Martin NE.* Eplerenone: selective aldosterone antagonism in management of cardiovascular and renal disease. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2004; 44: 604-10.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης Διαβήτης
Αρτηριακή Υπέρταση
Μακρο- μικροαγγειοπάθεια
Αλβουμινουρία
Φάρμακα που δρουν στο Σύστημα Ρενίνης-
Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)
Συνδυασμός αντιυπερτασικών φαρμάκων

Key-words:

Diabetes Melitus
Arterial Hypertension
Macro- microvascular disease
Albuminuria
Drugs acting in Renin-Angiotensin-
Aldosterone System (SRAA)
Antihypertensive drug combination