

Ναι ή όχι στη φαρμακευτική θεραπεία της προϋπέρτασης;

**P. Καλαϊτζίδης
Κ.Χ. Σιαμόπουλος**

Περίληψη

Η συχνότητα της προϋπέρτασης, από τα δεδομένα της μελέτης NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), φαίνεται ότι είναι περίπου 31%. Η προϋπέρταση δεν είναι παρά ο προπομπός για την εμφάνιση της υπέρτασης, παρουσιάζει αυξημένη νοσηρότητα και συσχετίζεται με πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα αποτελέσματα της μελέτης TROPHY σε ασθενείς με προϋπέρταση υποστηρίζουν ότι η φαρμακευτική θεραπεία της μπορεί να προλαμβάνει ή να επιβραδύνει την εμφάνιση της υπέρτασης. Από την άλλη μεριά, πολλοί πιστεύουν πως η προϋπέρταση δεν πρέπει να θεραπεύεται φαρμακευτικά διότι, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι με τη φαρμακευτική αγωγή θα μειωθεί η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα αυτών των ατόμων. Με τα σημερινά δεδομένα, η πιθανή χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων στην προϋπέρταση πρέπει να εφαρμοσθεί σε περισσότερο από το 30% του πληθυσμού των ενηλίκων παγκοσμίως. Αυτό και μόνο κάνει τη φαρμακευτική αγωγή υπερβολικά δαπανηρή. Η αντιμετώπιση της προϋπέρτασης πρέπει να γίνεται με τη μεταβολή του τρόπου ζωής. Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις πρέπει να περιλαμβάνουν την εφαρμογή της γνωστής δίαιτας DASH, την απώλεια βάρους, τη μειωμένη πρόσληψη άλατος, την έναρξη αυξημένης φυσικής δραστηριότητας και τη μείωση της πρόσληψης αλκοόλης. Η ρύθμιση αυτών των συνοδών παραγόντων κινδύνου φαίνεται ότι μπορεί να επιβραδύνει ικανοποιητικά την εμφάνιση της υπέρτασης.

Λέξεις κλειδιά: αντιϋπερτασική θεραπεία, προϋπέρταση, υπέρταση.

Εισαγωγή

Μακροχρόνιες μελέτες παρατήρησης έδειξαν πως στα άτομα που προορίζονται να εμφανίσουν ιδιοπαθή υπέρταση, τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης αυξάνονται βαθμιαία. Στην αρχή, τα άτομα αυτά έχουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση (ΑΠ), στη συνέχεια εμφανίζεται προϋπέρταση (Πίν. 1) και, τελικά, εγκαθίσταται υπέρταση¹⁻³. Επίσης, είναι γνωστό ότι άτομα με οριακή (borderline) υπέρταση βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ΑΠ, ενώ υπάρχουν ενδείξεις για ύπαρξη βλάβης σε όργανα στόχους⁴.

Στο παρελθόν, υπήρξαν αρκετά συνώνυμα της προϋπέρτασης

Πίνακας 1. Ορισμός και ταξινόμηση των επιπέδων ΑΠ (JCN 7)

	ΣΑΠ (mmHg)	ΔΑΠ (mmHg)
Φυσιολογική	<120	και <80
Προϋπέρταση	120-139	ή 80-89
Υπέρταση σταδίου 1	140-159	ή 90-99
Υπέρταση σταδίου 2	≥160	ή ≥100

η οποία φαίνεται ότι, από πολύ παλαιά, απασχόλησε τους ερευνητές (Πίν. 2). Ήδη από το 1944, εμφανίστηκε ο ορισμός της παροδικής (transient) υπέρτασης, στη δεκαετία του '70 ο ορισμός της οριακής (borderline) υπέρτασης⁵ και στη δεκαετία του '90 εκείνος της υψηλής φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης⁶. Το 2003, η Μικτή Εθνική Επιτροπή των Η.Π.Α.⁷ (JNC-7, Joint National Committee), βασιζόμενη στην ανάγκη να απλοποιηθεί περισσότερο η ταξινόμηση και να δοθούν σαφείς και συνοπτικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΑΠ, πρότεινε τον τελευταίο ορισμό (Πίν. 1) και την ταξινόμηση, που βασίζεται στο μέσο όρο δύο η περισσότερων μετρήσεων, σε δύο ή περισσότερες επισκέψεις μετά τον αρχικό έλεγχο. Ο όρος προϋπέρταση στον ορισμό της JNC-7 συμπεριλαμβάνει ότι είχε συμπεριληφθεί στον προηγούμενο ορισμό της JNC-6 ως φυσιολογική και ως υψηλή φυσιολογική ΑΠ, ενώ ότι είχε χαρακτηριστεί ιδανική, χαρακτηρίζεται, τώρα, ως φυσιολογική ΑΠ.

Η συχνότητα της προϋπέρτασης, από τα δεδομένα της μελέτης NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), φαίνεται ότι είναι περίπου στο 31% και ειδικότερα 40% στους άνδρες και 23% στις γυναίκες⁸. Στις διάφορες μελέτες, οι γυναίκες καθώς, επίσης, και τα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών είναι λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν προϋπέρταση⁸⁻¹⁰.

Στις Η.Π.Α. 50 εκατομμύρια άτομα έχουν υπέρταση και 70 εκατομμύρια άτομα έχουν προϋπέρταση⁸. Μελέτες έδειξαν ότι η προϋπέρταση δεν είναι παρά ο προπομπός της εμφάνισης της υπέρτασης^{11,12}. Στη μελέτη Framingham¹², το 19% των ατόμων με προϋπέρταση παρουσίασε υπέρταση σε 4 χρόνια¹¹, ενώ παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και οι μελέτες Nijmegen¹³ και HALS (Health and Lifestyle Surveys 1 και 2)¹⁴. Σε σύγκριση με το νορμοτασικό πληθυσμό, τα άτομα με προϋπέρταση έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν υπέρταση κατά την διάρκεια της παρακολούθησης¹⁵. Έχει δειχθεί παλαιότερα¹⁶ πως η συσχέτιση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβα-

Πίνακας 2. Συνώνυμα προϋπέρτασης

Παροδική ΑΠ (transient)	Levy et al, JAMA, 1944
Οριακή ΑΠ (borderline)	Julius and Schork, J Chronic Dis, 1971
Υψηλή φυσιολογική ΑΠ Προϋπέρταση	The 6th Report of NC, 1997 The 7th Report of JNC, 2003

μάτων (συμπεριλαμβανομένου και του θανάτου) και των επιπέδων της ΑΠ είναι μια συνεχής μεταβλητή, στην οποία υπάρχει μια διαρκώς αυξανόμενη επίπτωση των δυσμενέστερων εκβάσεων, καθώς ο κίνδυνος αυξάνεται ακόμη και σε επίπεδα ΑΠ, που αναφέρονται ως «φυσιολογική» ΑΠ. Από τη μελέτη MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)¹⁷, έχει δειχθεί ότι η συσχέτιση του κινδύνου για θάνατο από στεφανιαία νόσο ή από εγκεφαλικό επεισόδιο είναι συνεχής, ακόμη και σε πολύ χαμηλά επίπεδα ΑΠ, δηλαδή επίπεδα ΑΠ τα οποία χαρακτηρίζουν την προϋπέρταση. Η υψηλή φυσιολογική ΑΠ, όπως οριζόταν σε προηγούμενη κατάταξη, έδειξε, επίσης, αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, σε σύγκριση με τα επίπεδα της φυσιολογικής ή ιδανικής ΑΠ τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες¹⁸. Πρόσφατα, στην προοπτική μελέτη MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease)¹⁹, έχει δειχθεί ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σε 10 περίπου έτη παρακολούθησης αυξάνεται από 5,1% για την ιδανική ή την υψηλή φυσιολογική ΑΠ χωρίς εξέλιξη, σε 11,1% και 13,9%, όταν υπάρχει εξέλιξη από την ιδανική-φυσιολογική σε υψηλή φυσιολογική ή υπέρταση αντίστοιχα. Τέλος, ο σχετικός κίνδυνος και για την εμφάνιση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας φαίνεται να διπλασιάζεται σχεδόν σε επίπεδα υψηλής φυσιολογικής ΑΠ, σε σύγκριση με τα επίπεδα της ιδανικής ΑΠ²⁰.

Έχει δειχθεί ότι η προϋπέρταση συνυπάρχει με αυξημένη νοσηρότητα. Συσχετίζεται με πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ανάμεσα στους οποίους, σημαντικό ρόλο παίζουν η δυσλιπιδαιμία, το αυξημένο σωματικό βάρος, η παχυσαρκία²¹, η διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης²², το μεταβολικό σύνδρομο²³, ο σακχαρώδης διαβήτης, η μικροαλβουμινουρία, η υπερομοκυστεϊναιμία καθώς και πολλοί άλλοι δείκτες φλεγμονής²². Πρόσφατα, έχει δειχθεί πως τόσο η υπέρταση όσο και η προϋπέρταση σε Αμερικανο-Ινδιάνους συσχετίζονται με αυξήσεις της καρδιακής παροχής και των περιφερικών αντιστάσεων. Οι ασθενείς αυτοί έχουν, επίσης, προκλινικά προγνώ-

στικά καρδιαγγειακά προβλήματα, αυξημένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και μειωμένη ενδοτικότητα των αγγείων²⁴. Από την μελέτη NHANES III φάνηκε ότι στα άτομα με προϋπέρταση, ποσοστό 59,1% έχει επίπεδα χοληστερόλης >200 mg/dL, ενώ ποσοστό 63,9% έχει δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) >25 Kg/m^{2,8}. Τέλος, το 88% έχει έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου⁸.

Στα υπερτασικά άτομα, η χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας μειώνει σημαντικά τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα²⁵. Επίσης, είναι γνωστό ότι σε καταστάσεις, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρόνια νεφρική νόσος, τα επιθυμητά επίπεδα της ΑΠ πρέπει να είναι πολύ χαμηλότερα απ' ότι τα επίπεδα της ΑΠ στην ιδιοπαθή υπέρταση²⁶ και ότι, τελικά, αυτά τα επίπεδα πρέπει να τροποποιούνται, με βάση την υπάρχουσα λευκωματουρία²⁷.

Από την άλλη μεριά, υποστηρίζεται ότι ο σκοπός της θεραπείας της προϋπέρτασης είναι να μειωθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος, που υπάρχει και σε αυτά τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, να μειωθεί η ΑΠ στα φυσιολογικά όρια και να προληφθεί η αύξηση της ΑΠ με την ηλικία.

Το ερώτημα που τίθεται είναι εάν στην προϋπέρταση η μείωση της ΑΠ πρέπει να γίνει με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής ή με την εφαρμογή των οδηγιών της JNC-7, με μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις⁶.

Μια πρόσφατη μελέτη, που ασχολήθηκε εκτεταμένα με το θέμα αυτό είναι η μελέτη TROPHY (The Trial of Preventing Hypertension)²⁸. Ο πρωταρχικός σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διαπιστωθεί εάν σε ασθενείς με προϋπέρταση, η θεραπεία για 2 χρόνια με Candesartan (αποκλειστής των ΑΤ₁ υποδοχέων της AngII), σε δόση 16 mg την ημέρα, μειώνει την επίπτωση της υπέρτασης για 2 χρόνια μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο δευτερεύων σκοπός της μελέτης TROPHY ήταν να διαπιστωθεί η επίπτωση της υπέρτασης στα 2 χρόνια θεραπείας με Candesartan ή εικονικό φάρμακο (placebo). Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη περιλαμβάναν ηλικία από 30-65 έτη, ΣΑΠ 130-139 και ΔΑΠ 85-89 mmHg ή ΔΑΠ <89 και ΣΑΠ <139 mmHg. Καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επέλευση υπέρτασης σταδίου 1 σε 3 μετρήσεις, ή σταδίου 2 μια φορά στη διάρκεια της μελέτης²⁸. Στη μελέτη αυτή, το 96% των ατόμων είχαν τουλάχιστον έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου, το 81% δύο και το 13% πέντε ή περισσότερους. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποστηρίζουν την πρωτογενή υπόθεση των ερευνητών ότι η φαρμακευτική θεραπεία της προ-

υπέρτασης μπορεί να προλαμβάνει ή να επιβραδύνει την εμφάνιση της υπέρτασης. Μετά από 4 χρόνια (2 μετά τη διακοπή της θεραπείας), οι ασθενείς της ομάδας της Candesartan που ήταν ελεύθεροι υπέρτασης ήταν κατά 26,5% περισσότεροι από εκείνους που πήραν εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα των δύο πρώτων ετών υποστηρίζουν, επίσης, τη δευτερογενή υπόθεση ότι η φαρμακευτική θεραπεία της προϋπέρτασης μπορεί να επιβραδύνει την εμφάνιση της υπέρτασης. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η θεραπεία τεσσάρων ατόμων με προϋπέρταση προλαμβάνει την εμφάνιση υπέρτασης σε έναν ασθενή μέσα στα δύο χρόνια της θεραπείας²⁷. Τέλος, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης στην ομάδα που έλαβε φαρμακευτική αγωγή, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο, μειώθηκε κατά 15,6%. Ωστόσο, ο προβληματισμός που υπάρχει είναι εάν παρόμοια μείωση του σχετικού κινδύνου μπορεί να γίνει και με μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Υπάρχει ένας έντονος αντίλογος ανάμεσα στους ερευνητές που ασχολούνται με την υπέρταση, για την ευεργετική δράση της φαρμακευτικής αγωγής στην προϋπέρταση. Στη μελέτη TROPHY, 9 μήνες μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής, τα επίπεδα της ΑΠ, συστολικής και διαστολικής, ήταν παρόμοια σχεδόν με τα επίπεδα των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης, που έγινε με τη βοήθεια 24ωρης καταγραφής της ΑΠ σε άτομα με κληρονομικό ιστορικό και αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης. Στη μελέτη αυτή, η διακοπή της θεραπείας με candesartan επανέφερε την ΑΠ στα αρχικά της επίπεδα²⁹.

Η μελέτη TROPHY έχει δεχθεί κριτική³⁰, επειδή ένα από τα 4 κριτήρια που επιλέχθηκε (μέσος όρος ΑΠ, συστολική >140 ή διαστολική >90 mmHg σε τρεις διαφορετικές επισκέψεις στη διάρκεια των 4 ετών παρακολούθησης και όχι αναγκαία διαδοχικές) για τη διάγνωση της υπέρτασης, και που είχε τελικά και τη στατιστική σημαντικότητα, ήταν αρκετά ασυνήθιστο. Επίσης, οι ασθενείς της μελέτης είχαν κατά μέσο όρο αυξημένο σωματικό βάρος ≈89.9 Kg, ΔΜΣ ≈30 Kg/m², δυσλιπιδαιμία και ήταν, τελικά, πληθυσμός όχι και τόσο συγκρίσιμος με τις προηγούμενες μελέτες Framingham¹² ή TOHP (The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group)³¹. Στην μελέτη TROPHY, πολύ μεγαλύτερα ποσοστά (63% στη ομάδα ελέγχου, 56% στην ομάδα της candesartan) μετέπεσαν σε υπέρταση σε 4 χρόνια, σε σύ-

γκριση με 37% στη μελέτη Framingham¹² και παρόμοιο ποσοστό στη μελέτη TOHP³¹. Ανάμεσα στα ερωτήματα που δημιουργήθηκαν από την ίδια τη μελέτη TROPHY ήταν αν τα αποτελέσματα είναι καλύτερα στα νεότερα άτομα, αν μεγαλύτερη περίοδος θεραπείας ή μεγαλύτερη πτώση της ΑΠ θα έδινε καλύτερα αποτελέσματα, αν το αποτέλεσμα θα ήταν ίδιο και με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα και, τέλος, αν η πρόωμη θεραπεία θα μπορούσε να μειώσει τις βλάβες σε όργανα στόχους και να βελτιώσει τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Ο αντίλογος για τη μη φαρμακευτική θεραπεία της προϋπέρτασης στηρίζεται στο γεγονός ότι πρέπει να δοθεί σε >30% του πληθυσμού των ενηλίκων παγκοσμίως και ότι, για το λόγο αυτό, είναι απαγορευτικά δαπανηρή. Επίσης, μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες και βιοχημικές μεταβολές που πιθανώς να αντισταθμίζουν το ευεργετικό αποτέλεσμα της θεραπείας, ενώ, τέλος, δεν υπάρχουν μελέτες με δεδομένα μείωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Από την άλλη μεριά, υπάρχουν μελέτες, που δείχνουν ότι ο συνδυασμός διαιτητικής παρέμβασης, που περιλαμβάνει απώλεια βάρους, δίαιτα χαμηλή σε νάτριο και αποφυγή αυξημένης πρόσληψης αλκοόλης μπορεί να διατηρήσει σε ποσοστό >30% την ΑΠ σε φυσιολογικά επίπεδα σε υπερτασικούς ασθενείς, μετά τη διακοπή της αντιυπερτασικής φαρμακευτικής θεραπείας³².

Είναι γνωστό ότι η αύξηση του ΔΜΣ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας νόσου, όπως σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου και χολολιθίασης, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες³³. Επιπλέον, έχει δείχθει πως όσο αυξάνεται η παχυσαρκία, θα αυξάνεται και η επίπτωση της προϋπέρτασης^{34,35}. Σε άτομα με προϋπέρταση που υποβλήθηκαν στην γνωστή δίαιτα DASH (Determinants of Adolescent Social well-being and Health), που είναι δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και μειωμένης πρόσληψης λευκωμάτων, η μείωση της συστολικής αλλά και της διαστολικής ΑΠ κατά 3,5 mmHg οδήγησε σε μείωση του επιπολασμού της ΑΠ κατά 62%³⁶. Επίσης, η απώλεια βάρους είναι γνωστό ότι μειώνει τα αρχικά επίπεδα της ΑΠ³⁷. Στα άτομα με προϋπέρταση, η απώλεια βάρους ενός κιλού μειώνει την ΑΠ κατά 1 mmHg και την επίπτωση της υπέρτασης κατά 42%³⁸. Είναι, επίσης, γνωστό πως η μείωση της πρόσληψης του νατρίου οδηγεί στη μείωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής ΑΠ. Ειδικότερα σε άτομα με προϋπέρταση, η μείωση της πρόσληψης του νατρίου κατά 76 mEq την ημέρα θα

οδηγήσει σε μείωση της επίπτωσης της υπέρτασης κατά 38%³⁹. Τέλος, η συστηματική φυσική άσκηση μπορεί να μειώσει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική πίεση σε υπερτασικούς, αλλά και σε προϋπερτασικούς, ασθενείς^{40,41}.

Από τα δεδομένα αυτά φαίνεται ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής μπορεί να έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα, παρά το γεγονός ότι είναι πολύ δύσκολη η εφαρμογή της. Με τον τρόπο αυτό, επιβραδύνεται η επέλευση της υπέρτασης, η οποία, τελικά, είναι γενετικά καθορισμένη. Πρόσφατα, η μελέτη Premier έδειξε πως σε άτομα με προϋπέρταση και υπέρταση σταδίου 1, σε 18μηνη παρακολούθηση, η αλλαγή του τρόπου ζωής με δίαιτα, μείωση του σωματικού βάρους και άσκηση βελτιώνει την αρτηριακή πίεση και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας νόσου⁴².

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι το ευεργετικό αποτέλεσμα της φαρμακευτικής θεραπείας της προϋπέρτασης δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένο. Η θεραπεία πρέπει να βασίζεται σε μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, ενώ η ρύθμιση των συνοδών παραγόντων κινδύνου (π.χ. του σωματικού βάρους) επιβραδύνει την εμφάνιση της υπέρτασης. Ωστόσο, σε ειδικές ομάδες πληθυσμού, όπως, ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη, σύμφωνα με τα δεδομένα της JNC-7, επιβάλλεται φαρμακευτική θεραπεία⁷.

Επιπρόσθετα, πρέπει να λάβουμε σοβαρά υπ' όψη το γεγονός ότι, ακόμη και για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης, το ποσοστό της επιτυχούς ρύθμισης δεν ξεπερνά το 27%, ενώ είναι ακόμη χαμηλότερο στις ειδικές ομάδες πληθυσμού⁶. Έτσι, η προσπάθειά μας πρέπει μάλλον να εστιαστεί κατά κύριο λόγο, σ' αυτές τις ομάδες του πληθυσμού, όπου και ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος αλλά και έχει αποδειχθεί το όφελος της θεραπείας.

Summary

R. Kalaitzidis, K.C. Siamopoulos. Yes or no to pharmacotherapy in prehypertension? *Hellen Nephrol* 2007; 19 (3): 216-221.

The prevalence of prehypertension in the NHANES study seems to be 31%. Prehypertension is a precursor of hypertension, coexists with increased morbidity and is correlated with great number of risk factors for cardiovascular disease. The results of the TROPHY study for prehypertension support that drug treatment can delay the onset of hypertension. On the other hand, many people believe that prehypertension

should not be treated with pharmacotherapy, because until now there is no evidence that drug treatment will reduce cardiovascular morbidity and mortality. According to the evidence, drug treatment must be given to >30% of the grownup population worldwide and therefore is very expensive. Current guidelines for treating prehypertension recommended lifestyle modifications, such as DASH diet, weight loss, exercise, sodium retention and moderation of alcohol intake. The adjustment of all these risk factors may delay the onset of hypertension.

Key words: antihypertensive treatment, hypertension, prehypertension.

Βιβλιογραφία

1. Borghi C, Costa FV, Boschi S, et al. Factors associated with the development of stable hypertension in young borderline hypertensives. *J Hypertens* 1996; 14: 509-517.
2. Horan MJ, Kennedy HL, Padgett NE. Do borderline hypertensive patients have labile blood pressure? *Ann Intern Med* 1981; 94: 466-468.
3. Thomas RJ, Liu K, Jacobs DR, Jr, Bild DE, Kiefe CI, Hulley SB. Positional change in blood pressure and 8-year risk of hypertension: The CARDIA Study. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 951-958.
4. Julius S, Jamerson K, Mejia A, Krause L, Schork N, Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure Study. *JAMA* 1990; 264: 354-358.
5. Julius S, Schork MA. Borderline hypertension—a critical review. *J Chronic Dis* 1971; 23: 723-754.
6. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, Evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
8. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2113-2118.
9. Choi KM, Park HS, Han JH, et al. Prevalence of prehypertension and hypertension in a Korean population: Korean National Health and Nutrition Survey 2001. *J Hypertens* 2006; 24: 1515-1521.
10. Grotto I, Grossman E, Huerta M, Sharabi Y. Prevalence of prehypertension and associated cardiovascular risk profiles among young Israeli adults. *Hypertension* 2006; 48: 254-259.
11. Leitschuh M, Cupples LA, Kannel W, Gagnon D, Chobanian A. High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1991; 17: 22-27.
12. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682-1686.
13. Bakx JC, van den Hoogen HJ, van den Bosch WJ, et al. Development of blood pressure and the incidence of hypertension in men and women over an 18-year period: Results of the Nijmegen Cohort Study. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 531-538.
14. Winegarden CR. From “prehypertension” to hypertension? Additional evidence. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 720-725.
15. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA, Mohammad Y. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke* 2005; 36: 1859-1863.
16. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
17. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: Overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *Am Heart J* 1999; 138: 211-219.
18. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-1297.
19. Hansen TW, Staessen JA, Zhang H, et al. Cardiovascular outcome in relation to progression to hypertension in the Copenhagen MONICA Cohort. *Am J Hypertens* 2007; 20: 483-491.
20. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18.
21. Israeli E, Schochat T, Korzets Z, Tekes-Manova D, Bernheim J, Golan E. Prehypertension and obesity in adolescents: A population study. *Am J Hypertens* 2006; 19: 708-712.
22. Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, et al. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: The Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47: 410-414.
23. Cordero A, Laclaustra M, Leon M, et al. Prehypertension is associated with insulin resistance state and not with an initial renal function impairment. A Metabolic Syndrome in Active Subjects in Spain (MESYAS) Registry substudy. *Am J Hypertens* 2006; 19: 189-196.
24. Drukeinis JS, Roman MJ, Fabsitz RR, et al. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: The Strong Heart Study. *Circulation* 2007; 115: 221-227.
25. Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213: 1143-1152.
26. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of

- aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61: 1086-1097.
27. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-252.
28. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685-1697.
29. Skov K, Eiskiaer H, Hansen HE, et al. Treatment of young subjects at high familial risk of future hypertension with an angiotensin-receptor blocker. *Hypertension* 2007; 50: 89-95.
30. Meltzer JJ. A Specialist in clinical hypertension critiques the Trophy Trial. *Am J Hypertens* 2006; 19:1098-1100.
31. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high normal blood pressure: The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 657-667.
32. Stamler R, Stamler J, Grimm R, et al. Nutritional therapy for high blood pressure. Final report of a four-year randomized controlled trial—the Hypertension Control Program. *JAMA* 1987; 257: 1484-1491.
33. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999; 341: 427-434.
34. Greenland P. A new editorial team for archives of internal medicine: the choices we make. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1480-1481.
35. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: New challenges of the old problem. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2126-2134.
36. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). A multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 108-118.
37. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: Results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1-11.
38. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878-884.
39. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. 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.
40. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000; 35: 838-843.
41. Park S, Rink LD, Wallace JP. Accumulation of physical activity leads to a greater blood pressure reduction than a single continuous session, in prehypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 1761-1770.
42. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 485-495.

ΝΑΙ Ή ΟΧΙ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΫΠΕΡΤΑΣΗΣ;

* Παρελήφθη στις 1/6/07

Έγινε αποδεκτή μετά από τροποποιήσεις στις 27/8/07.

Αλληλογραφία:

Κ.Χ. Σιαμόπουλος
Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας
Τομέας Παθολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
451 10 Ιωάννινα
Τηλ.: 26510 97507
Fax: 26510 97016
e-mail: ksiamop@cc.uoi.gr