

Σακχαρώδης διαβήτης και αρτηριακή υπέρταση: θεραπευτική προσέγγιση

**I. Αβραμίδης
Α. Λάλια**

Περίληψη

Είναι γνωστό ότι περίπου 194 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν σήμερα παγκοσμίως από σακχαρώδη διαβήτη, αριθμός που το 2030 υπολογίζεται να φτάσει τα 366 εκατομμύρια. Μεταξύ αυτών των ασθενών περίπου οι δύο στους τρεις πάσχουν και από αρτηριακή υπέρταση. Είναι καλά τεκμηριωμένο πλέον ότι ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί διπλασιασμό έως και τετραπλασιασμό του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, αποτελεί μάλιστα την κύρια αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας και την κύρια αιτία τύφλωσης στον αναπτυγμένο κόσμο. Το γεγονός ότι η συνύπαρξη του ΣΔ με υπέρταση πολλαπλασιάζει και επιταχύνει τον κίνδυνο μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών, κάνει επιτακτική την ανάγκη της άριστης ρύθμισης και των δύο αυτών παραγόντων κινδύνου. Μετά τα δεδομένα πολλών μεγάλων μελετών που έδειξαν τη σημασία της άριστης ρύθμισης της αρτηριακής υπέρτασης στους διαβητικούς ασθενείς, η Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII), η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης και η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία, καθόρισαν για τους διαβητικούς ασθενείς ως επιθυμητό στόχο τη διατήρηση αρτηριακής πίεσης $\leq 130/80$ mmHg. Όσον αφορά στην επίτευξη αυτού του στόχου, τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών έδειξαν ότι δύσκολα και σε μικρό ποσοστό επιτυγχάνεται. Η χρήση όμως των κατάλληλων φαρμάκων, όπως είναι οι α-MEA και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης ARB, σε συνδυασμό όπου χρειάζεται με διουρητικά και ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου CCB, ασκεί καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική δράση, βελτιώνει το μεταβολικό προφίλ των ασθενών, μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες, προάγει τη συμμόρφωση και βοηθά σημαντικά στη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης.

Περίπου 194 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως, σύμφωνα με στοιχεία της IDF, πάσχουν σήμερα από σακχαρώδη διαβήτη, αριθμός που το 2030 υπολογίζεται να φτάσει στα 366 εκατομμύρια¹. Μεταξύ δε αυτών των ασθενών, περίπου 2 στους 3 πάσχουν και από αρτηριακή υπέρταση.

Είναι γνωστό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί διπλάσια έως τετραπλάσια αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο^{2,3} συμπεριλαμβανομένων του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου⁴, της κολπικής μαρμαρυγής και πτερυγισμού, της στεφανιαίας νό-

**Διαβητολογικό Ιατρείο
Νοσοκομείου “Γ. Παπανικολάου”
Θεσσαλονίκη**

σου (CHD) και της υπερχοληστερόλαιας της αριστεράς κοιλίας⁵. Αποτελεί την πρώτη αιτία τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας, όταν περίπου το 40% των χρονίως αιμοκαθαιρομένων ασθενών σε Ενωμένο Βασίλειο⁶ και ΗΠΑ⁷, είναι διαβητικά άτομα. Είναι επίσης γνωστό ότι ο συνδυασμός αυτών των δύο παραγόντων κινδύνου πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών.

Σε μελέτες παρατήρησης τα άτομα με διαβήτη και υπέρταση έχουν περίπου διπλάσια ολική θνητότητα και κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, τριπλάσιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και σημαντικά επιταχυνόμενες μικροαγγειακές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής νεφροπάθειας⁸, αμφιβληστροειδοπάθειας⁹ και νευροπάθειας, απ' ό,τι τα άτομα μόνο με διαβήτη¹⁰.

Σε αυτούς τους ασθενείς μια αύξηση της συστολικής (SBP) ή της διαστολικής (DBP) αρτηριακής πίεσης κατά 5 mmHg, αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού επεισοδίου και θανάτου κατά 20-30%¹¹.

Επιδημιολογικά στοιχεία από την UKPDS-HDS έδειξαν ότι για κάθε 10 mmHg μείωσης της συστολικής αρτηριακής πίεσης είχαμε μια μείωση κατά 12% του κινδύνου για οποιαδήποτε επιπλοκή σχετιζόμενη με τον διαβήτη, μείωση κατά 15% των θανάτων που σχετιζόνταν με τον διαβήτη, κατά 11% των εμφραγμάτων μυοκαρδίου και κατά 13% των μικροαγγειακών επιπλοκών¹².

Στη μελέτη HOT στην ομάδα των διαβητικών ασθενών που ο στόχος της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν 80 mmHg, εμφανίστηκε μείωση κατά 51% των καρδιαγγειακών επεισοδίων, σε σχέση με την ομάδα η οποία είχε στόχο τα 90 mmHg¹³.

Με τα δεδομένα πολλών αντίστοιχων μελετών, η Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII)¹⁴, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης¹⁵ και η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία¹⁶, καθόρισαν ως επιθυμητό στόχο στους διαβητικούς ασθενείς αρτηριακή πίεση $\leq 130/80$ mmHg.

Για να έχουμε ως γνωστόν τα βέλτιστα ευεργετικά αποτελέσματα από τη μείωση της αρτηριακής υπέρτασης, πρέπει η αγωγή και η καλή ρύθμιση να αρχίζουν πολύ πρώιμα πριν τα όργανα στόχοι της υπέρτασης υποστούν σημαντικές βλάβες και μάλιστα η καλή ρύθμιση πρέπει να διατηρηθεί σε βάθος χρόνου¹².

Δυστυχώς όμως η αρτηριακή υπέρταση φαίνε-

ται ότι υποδιαγιγνώσκεται, με αποτέλεσμα να αρχίζει αρκετά καθυστερημένα η αγωγή, αλλά και τελικά υποθεραπεύεται σε βάθος χρόνου.

Τα δεδομένα από τη μελέτη NHANES III έδειξαν πως μόνο το 11% των υπερχοληστερόλαιων με διαβήτη ήταν μέσα στον επιθυμητό στόχο (JNC VII) αρτηριακής πίεσης $\leq 130/80$ mmHg.¹⁷

Ένας από τους κύριους λόγους ανεπιτυχούς ρύθμισης αποδεικνύεται πως είναι η ανεπαρκής συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία. Είναι γνωστό ότι περισσότεροι από 75% των υπερχοληστερόλαιων ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, χρειάζονται δύο και πλέον φάρμακα για τον αποτελεσματικό έλεγχο της αρτηριακής τους πίεσης¹⁸.

Οι διαβητικοί ασθενείς με υπέρταση χρειάζονται κατά μέσο όρο 3,2 φάρμακα για να πετύχουν τον στόχο της ρύθμισης, κατά συνέπεια η προσήλωση και η συμμόρφωση στο μήκος του χρόνου είναι κάτι σαφώς δύσκολο. Από την άλλη πλευρά οι μικρές ή μεγαλύτερες ανεπιθύμητες επιδράσεις της αντιυπερτασικής αγωγής αποτελούν έναν επιπλέον ανασταλτικό παράγοντα για τη σταθερή συμμόρφωση.

Η θεραπεία με συνδυασμούς φαρμάκων αποτελεί ίσως την καλύτερη επιλογή, διότι μειώνει τις παρενέργειες με τη χρησιμοποίηση περισσότερων του ενός φαρμάκων σε μικρότερες δοσολογίες¹². Επιπλέον όταν οι συνδυασμοί είναι οι κατάλληλοι, υπάρχει προσθετική ενέργεια σε επίπεδο δράσης και αλληλοαναίρεση κάποιων από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, σε σχέση με τη μεμονωμένη χρήση¹⁹.

Η χρησιμοποίηση των έτοιμων συνδυασμών αντιυπερτασικών φαρμάκων αποτελεί μία επιπλέον διευκόλυνση για τους ασθενείς, διότι προάγει τη συμμόρφωση επειδή μειώνει τον συνολικό αριθμό χρησιμοποιούμενων δισκίων, και συμβάλλει στην καλύτερη ρύθμιση της ΑΠ λόγω μικρότερης παράλειψης δόσεων²⁰.

Επιπρόσθετα συμβάλλει και στη μείωση του κόστους για το Σύστημα Υγείας²¹.

Στα αρνητικά των έτοιμων συνδυασμών καταλογίζονται η μείωση της δοσολογικής ευελιξίας και τα σχετικά δύσκολα δισκία, λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους τους^{22,23}.

Όπως έδειξε μια ανάλυση από 354 τυχαιοποιημένες μελέτες, από τις πέντε κύριες κατηγορίες των φαρμάκων για την αρτηριακή υπέρταση, το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των συνδυασμών φαρμάκων ήταν προσθετικό, οι ανεπιθύμητες όμως ενέργειες ήταν λιγότερες από τις αναμενόμενες. Τα μεμονωμένα φάρμακα προκαλούσαν το καθένα κα-

τά μέσο όρο παρενέργειες σε 5,2% των ασθενών, ενώ η συγχορήγηση δύο φαρμάκων εμφάνιζε παρενέργειες σε 7,5% των ασθενών, ποσοστό σημαντικά μικρότερο δηλαδή από το 10,4% (5,2+5,2) του αναμενομένου ($p=0,03$)²⁴.

Σε ό,τι αφορά την ταχύτητα επίτευξης του αντιυπερτασικού αποτελέσματος και τη σημασία που έχει για τον ασθενή, στη μελέτη VALUE 15.245 υπερτασικοί ασθενείς αυξημένου κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με βαλσαρτάνη ή αμλοδιπίνη. Σε έξι μόλις μήνες, τα άτομα με ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση εμφάνισαν μία μείωση κατά 25% των θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών συμβαμάτων, το δε όφελος ήταν εμφανές ήδη από τον πρώτο μήνα²⁵.

Σε παρόμοια κατεύθυνση υπήρξε και η μελέτη SHIELD η οποία διερεύνησε αν η θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης με έναν σταθερό συνδυασμό προάγει τη ρύθμιση καλύτερα και ταχύτερα από ό,τι η συμβατική θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η θεραπεία με σταθερό συνδυασμό πετυχαίνει τον θεραπευτικό στόχο σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ($p=0,0001$) και σημαντικά ταχύτερα ($p=0,001$)¹⁷.

Συνεπώς ο συνδυασμός φαρμάκων επιτυγχάνει το επιθυμητό αντιυπερτασικό αποτέλεσμα ταχύτερα, με λιγότερες ανεπιθύμητες επιδράσεις και με το όφελος των υπαρχουσών πλειοτροπικών δράσεων, όταν χρησιμοποιούνται οι κατάλληλοι για τον ασθενή συνδυασμοί σε σχέση με τη μονοθεραπεία.

Επιπρόσθετα, ο σταθερός συνδυασμός αποτρέπει την παράλειψη δόσεων και προάγει την καλή ρύθμιση, με ό,τι αυτό συνεπάγεται για τον ασθενή αλλά και για το κόστος του Συστήματος Υγείας. Σε ό,τι αφορά την ευελιξία, υπάρχει πλέον μεγάλη δοσολογική ποικιλία σταθερών συνδυασμών η οποία διευκολύνει την εξατομικευμένη θεραπεία, τα δε δισκία δεν είναι πλέον ιδιαίτερα μεγαλύτερα από τα συμβατικά ώστε να καθίστανται δύσχρηστα.

Υπάρχουν δόκιμοι σταθεροί συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων αλλά και άλλοι μη αποδοτικοί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

1. Συνδυασμός αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors) ή αποκλειστών υποδοχών αγγειοτενσίνης (ARB) με διουρητικό

Από πληθώρα μελετών έχει καλά τεκμηριωθεί η πλειοτροπικά ευεργετική δράση των ACE inhibitors και ARB σε διαβητικούς και μη ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση.

Οι ACE inhibitors βελτιώνουν την επιβίωση και μειώνουν τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια και έμφραγμα μυοκαρδίου (μελέτες UKPDS, HOPE, CAPPP, FACET, ABCD, BPLTTC)^{12,26-30}.

Επίσης έχουν νεφροπροστατευτική δράση σε διαβητικούς ασθενείς καθότι μειώνουν την αλβουμινουρία και επιβραδύνουν την εξέλιξη προς κλινική νεφροπάθεια (μελέτες HOPE – MICROHOPE, ADVANCE, PREMIER, ONTARGET)^{26,31-33}.

Έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στον μεταβολισμό της γλυκόζης και μειώνουν την εμφάνιση νέων περιστατικών διαβήτη όταν χορηγούνται σε μη διαβητικά άτομα.

Στη μελέτη HOPE αλλά και στην ALLHAT παρατηρήθηκε μια μείωση 34% και 30% αντίστοιχα σε νέες περιπτώσεις ΣΔ έναντι του εικονικού φαρμάκου και του διουρητικού αντίστοιχα^{26,33}.

Εξίσου καλά αποτελέσματα φαίνεται πως έχουν και οι ARB σε ό,τι αφορά την καρδιαγγειακή προστασία (μελέτες LIFE, CHARM)³⁵⁻³⁷. Έχουν επίσης αντίστοιχη νεφροπροστατευτική δράση, καθότι μειώνουν την αλβουμινουρία και επιβραδύνουν την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας (μελέτη ONTARGET)³³.

Στη μελέτη DATAIL, όπου συγκρίθηκε η τελμισαρτάνη με την εναλαπρίλη, βρέθηκε παρόμοια νεφροπροστατευτική δράση και στα δύο φάρμακα.

Επίσης παρατηρήθηκε αντίστοιχο μεταβολικό προφίλ στον μεταβολισμό της γλυκόζης και στη μείωση των νέων περιστατικών διαβήτη (μελέτες VALUE με τη βαλσαρτάνη και CHARM με καντεσαρτάνη), όπου παρατηρήθηκε 23% και 29% αντίστοιχα μείωση των νέων περιπτώσεων διαβήτη, έναντι της αμλοδιπίνης και του placebo^{25,36}.

Πλεονέκτημα έναντι των ACE inhibitors αποτελεί η μη εμφάνιση της ανεπιθύμητης ενέργειας του βήχα. Κοινή παρενέργεια είναι ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς, όπου η παρουσία υπορενιναμικού υποαλδοστερονισμού είναι συνηθέστερη³⁸.

Τα διουρητικά από την άλλη πλευρά –συνήθως θειαζίδες ή ινδαπαμίδη– παραμένουν μέσα στα πλέον δραστικά φάρμακα για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης¹⁴.

Στην BPLTTC ανάλυση, τα διουρητικά φαίνεται πως μειώνουν τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση σε ποσοστό παρόμοιο με τους ACE inhibitors, τους

Πίνακας 1. Πλεονεκτήματα συνδυασμού ACE inhibitor ή ARB με διουρητικό

1. Συνεργική δράση στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης
2. Εξισορρόπηση του συστήματος ρενίνη-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης το οποίο διεγείρεται από το διουρητικό
3. Μείωση του κινδύνου ηλεκτρολυτικών διαταραχών που προκαλεί το διουρητικό (υποκαλιαιμία ή υπονατρίαemia και υπομαγνησιαιμία)
4. Συνεργική αντιπρωτεϊνουρική δράση, ειδικά σε περιπτώσεις υψηλής πρόσληψης νατρίου
5. Καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε νέγρους ασθενείς
6. Αντιρρόπηση των αρνητικών μεταβολικών δράσεων που προκαλεί το διουρητικό

CCBs και τους β-αναστολείς³⁰. Παρομοίως στη μελέτη ALLHAT σε 13.101 ενήλικες ασθενείς με υπέρταση και ΣΔ τύπου 2, ένα θειαζιδικό διουρητικό μείωσε τις καρδιαγγειακές επιπλοκές σε παρόμοιο ποσοστό με τη λισινοπρίλη και την αμιλοδιπίνη³⁴. Είναι γνωστό επίσης ότι σε μικρές δόσεις τα διουρητικά δεν προκαλούν μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας³⁹ και μπορούν εν γένει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης GFR ≥ 30 ml/min. Σε κάποιο βαθμό βέβαια τα διουρητικά μπορεί να προκαλέσουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υπονατρίαemia και υποκαλιαιμία-υπομαγνησιαιμία. Παράλληλα ενοχοποιούνται για μείωση του ενδαγγειακού όγκου και προνεφρική αξωθαιμία. Λόγω επίσης μείωσης του ενδαγγειακού όγκου και διέγερσης του Συστήματος Ρενίνη-Αλδοστερόνης (RAS) έχουμε μια μείωση της δραστηριότητάς τους^{40,41}.

Επιπλέον στις μη επιθυμητές τους δράσεις, περιλαμβάνεται η αρνητική συμπεριφορά στο μεταβολικό προφίλ των ασθενών, καθώς ελαττώνουν την απέκκριση του ουρικού οξέος, αυξάνουν τα λιπίδια του ορού και μειώνουν την ανοχή γλυκόζης^{42,43}. Σε κάθε περίπτωση όμως, όταν συγχρηγούνται με έναν αναστολέα του RAS, οι αρνητικές αυτές δράσεις στο μεταβολικό προφίλ των ασθενών αναιρούνται^{44,31}, ενώ έχουν συνεργική δράση στη μείωση της πρωτεϊνουρίας (Πίν. 1)⁴⁵.

2. Συνδυασμός ACE inhibitors ή ARB με ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (CCB) με ή χωρίς διουρητικό

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης των φαρμάκων του άξονα RAS τα έχουμε ήδη αναφέρει. Από την άλλη πλευρά, οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου είναι φάρμακα με καταξιωμένο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Όσον αφορά στη χρήση τους ως μονοθεραπεία σε διαβητικούς ασθενείς και τις επιπτώσεις της στο καρδιαγγειακό, τα αποτελέσματα των μελετών ήταν αντιφατικά.

Η μελέτη STOP 2 έδειξε παρόμοια αποτελέσματα στην καρδιαγγειακή θνητότητα σε σύγκριση με τους ACE inhibitors και τους β-αναστολείς⁴⁷.

Αντιθέτως η ABCT Trial (enalapril vs nisoldipine) διακόπηκε πρώιμα λόγω αυξημένης εμφάνισης εμφραγμάτων μυοκαρδίου στην ομάδα της νισολδιπίνης⁴⁸.

Στη μελέτη FACET (ACE inh. vs CCB) επίσης ο CCB υπολειπόταν όσον αφορά στα τελικά σημεία της μελέτης (έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για στηθάγχη)⁴⁹.

Στην μελέτη IDNT (ARB vs CCB) αντιθέτως, είχαμε παρόμοια αποτελέσματα και στις δύο ομάδες όσον αφορά στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, τον καρδιαγγειακό θάνατο και την ολική θνητότητα⁵⁰.

Συμπερασματικά και λαμβάνοντας υπόψη τις αστοχίες σχεδιασμού, φαίνεται πως οι CCBs μειώναν τον κίνδυνο μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου ενδεχομένως μέσω της αντιαθηρωματογόνου⁵¹⁻⁵⁴ και της αντιθρομβογόνου^{55,56} δράσης τους.

Αντιθέτως (κυρίως οι διυδροπυριδίνες) σχετίστηκαν με αύξηση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου μέσω αδρενεργικής διέγερσης⁵¹.

Σε ό,τι αφορά τη νεφρική αιμοδυναμική και την πρωτεϊνουρία είχαμε τα εξής συμπεράσματα:

Οι συμβατικοί διυδροπυριδινικοί CCBs προκαλώντας αγγειοδιαστολή κυρίως του προσαγωγού αρτηριδίου, αύξαναν τη σπειραματική διήθηση και κατά συνέπεια τη λευκωματουρία.

Οι νεότερες διυδροπυριδίνες (μανιδιπίνη-μπενιδιπίνη), προκαλώντας ταυτόχρονη αγγειοδιαστολή και του απαγωγού αρτηριδίου, μειώναν τη λευκωματουρία⁵⁷⁻⁵⁹.

Οι μη διυδροπυριδινικοί CCBs (βεραπαμίλη-διλτιαζέμη) είχαν μια ελαφρά προστατευτική δράση σε επίπεδο λευκωματουρίας⁶⁰.

Σε ό,τι αφορά τον ρυθμό έκπτωσης της σπειραματικής διήθησης (GFR) φαίνεται πως δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των CCBs και των φαρμάκων του άξονα RAS⁶¹.

Στις κύριες παρενέργειες αυτών των φαρμάκων συμπεριλαμβάνονταν το ποικίλο διπλής αγγειακής αιτιολογίας οίδημα και η συμπαθητική διέγερση.

Αυτά συνέβαιναν βέβαια όταν οι CCBs χρησιμοποιούνταν ως μονοθεραπεία. Όταν όμως συν-

Πίνακας 2. Πλεονεκτήματα συνδυασμού ACE inhibitor ή ARB, με CCBs

1. Συνεργική αντιυπερτασική δράση
2. Εξαιρετικό μεταβολικό προφίλ του συνδυασμού στον μεταβολισμό γλυκόζης και λιπιδίων
3. Εξισορρόπηση της αύξησης του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που προκαλείται από τους CCBs
4. Μείωση του περιφερικού αγγειακού οιδήματος των CCBs
5. Διουρητική και νατριουρητική δράση των CCBs
6. Συνεργική δράση στη μείωση της αλβουμινουρίας και του ρυθμού έκπτωσης της σπειραματικής διήθησης (GFR)
7. Αύξηση της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου NO και μείωση της παραγωγής παραγόντων φλεγμονής, όπως TNF- α , Nuclear factor-K β , ιντερλευκίνης 6
8. Βελτίωση της ινωδολυτικής ισορροπίας
9. Μείωση της καρδιακής ισχαιμίας

δυάζονταν με φάρμακα του άξονα RAS, φαίνεται πως είχαμε σημαντικά πλεονεκτήματα (Πίν. 2).

Πρώτον: φαίνεται πως συμβαίνει μια σημαντική επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης⁶²⁻⁷⁰.

Δεύτερον: παρατηρείται ένα επιπρόσθετο όφελος όσον αφορά στο μεταβολικό σκέλος.

Στη μελέτη ASCOT-BPLA όταν συνδυαζόταν ένας ACE inhibitor με βεραπαμίλη συνέβαινε μια επιπρόσθετη βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης^{72,73}.

Ακόμη καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν κατά τον συνδυασμό ενός ACE inhibitor με μια νεότερη διυδροπυριδίνη, τη μανιδιπίνη. Σε αυτόν τον συνδυασμό παρατηρήθηκε μια εντυπωσιακή αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη κατά 59% σε σχέση με τον συνδυασμό ολμεσαρτάνης με διουρητικό⁷⁴.

Τρίτον: η συστηματική αγγειοδιαστολή που προκαλούν οι CCBs και κυρίως οι διυδροπυριδίνες μέσω αύξησης του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, προκαλεί αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της απελευθέρωσης ρενίνης, με αποτέλεσμα τελικά τη μείωση της αντιυπερτασικής τους δράσης⁷⁵.

Φαίνεται ότι η συγχρηγήρηση φαρμάκου που μπλοκάρει τον άξονα RAS, αναιρεί αυτόν τον μηχανισμό και προάγει το καλύτερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Παρομοίως φαίνεται πως μειώνεται και το προαναφερθέν αγγειακής αιτιολογίας οίδημα⁷⁶.

Διπλός αποκλεισμός του άξονα RAS (συνδυασμός ACE inhibitor-ARB)

Τα ευεργετικά αποτελέσματα καθενός χωρι-

στά των φαρμάκων του άξονα RAS είναι γνωστά και καλά τεκμηριωμένα. Σε θεωρητικό πάντα επίπεδο ένας τέτοιος συνδυασμός φαινόταν ιδιαίτερα ελκυστικός. Τα αποτελέσματα μάλιστα κάποιων πιλοτικών μελετών όπως η RESOLV ήταν ενθαρρυντικά⁷⁷. Όταν επιχειρήθηκαν όμως κάποιες μεγάλες σχετικές μελέτες, ακολούθησε ο σκεπτικισμός και η απογοήτευση.

Στη μελέτη VALIANT σε 14.703 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που επιπλεκόταν με καρδιακή ανεπάρκεια (53% εκ των οποίων ήταν και υπερτασικοί) τυχαιοποιήθηκαν σε καπτοπρίλη, βαλσαρτάνη ή σε συνδυασμό τους.

Στην ομάδα των διαβητικών ασθενών, η συνδυασμένη θεραπεία δεν έδειξε καμία επιπρόσθετη μείωση στην ολική θνητότητα ή στα συνδυασμένα καρδιαγγειακά τελικά σημεία σε σχέση με τη μονοθεραπεία με καπτοπρίλη³⁷.

Ακόμη περισσότερο, στη μελέτη ONTARGET, ο συνδυασμός ραμπρίλης-τελμισαρτάνης δεν πρόσφερε κανένα επιπρόσθετο όφελος στους διαβητικούς ασθενείς (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια) σε σχέση με τη ραμπρίλη. Αντιθέτως άξιζε σημαντικά ο κίνδυνος υποτασικών και συγκοπικών επεισοδίων, αλλά και υπερκαλιαιμίας και νεφρικής δυσλειτουργίας⁷⁸.

Ούτε επίσης στα νεφρικά τελικά σημεία (αιμοκάθαρση, διπλασιασμός κρεατινίνης) βρέθηκε κάποια βελτίωση από τον συνδυασμό στους διαβητικούς ασθενείς. Το μόνο ευεργετικό αποτέλεσμα του συνδυασμού ήταν μια επιπρόσθετη μείωση της λευκωματουρίας.

Για όλους αυτούς τους λόγους οι ACE inhibitors και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοστενσίνης ARB, αποτελούν τα φάρμακα πρώτης γραμμής για τους υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη. Παράλληλα όταν συνδυάζονται με τα διουρητικά και τους ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, πέραν του αθροιστικού αποτελέσματος, μετριάζουν αρκετές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των διουρητικών, όπως η αρνητική δράση στον μεταβολισμό της γλυκόζης και η υποκαλιαιμία, καθώς και το περιφερικό οίδημα των ανταγωνιστών ασβεστίου (Πίν. 1, 2)⁴⁶.

Συμπερασματικά, οι συνδυασμοί των συγκεκριμένων φαρμάκων, ειδικά όταν χορηγούνται έτοιμοι σε ένα δισκίο, προάγουν τη συμμόρφωση, ρυθμίζουν γρήγορα και σε βάθος χρόνο την αρτηριακή πίεση, μειώνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες, βελτιώ-

νουν το μεταβολικό προφίλ των ασθενών, προστατεύουν τη νεφρική λειτουργία και δρουν προστατευτικά επίσης στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Abstract

Avramidis I, Lalia A. Diabetes mellitus and arterial hypertension therapeutics approach. *Hellen Diabetol Chron* 2012; 2: 79-87.

It is estimated that approximately 194 million people all over the world suffer from diabetes mellitus, a number which is expected to increase up to 366 million by the year 2030. Among those patients around two to three are found to suffer from arterial hypertension as well. It is well evidenced that diabetes mellitus causes twofold to fourfold of the danger of cardiovascular disease, is the main cause of end point renal failure and the most common cause of blindness in the developing world. Given the fact that coexistence with arterial hypertension multiplies and accelerates the danger for micro and macro vascular complications, makes imperative the need for an excellent control of both of these risk factors. On the ground of a numerous and significant trials' outcome data, which have shown the importance of the excellent control of arterial hypertension in diabetic patients, the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII), the European Society of Hypertension and the American Diabetes Association, have determined as a most desirable goal for arterial hypertension in diabetic patients a BB \leq 130/80 mmHg. This target is proved to be achieved only in a small percentage of the total number of patients. Thus, the use of proper medications, such as ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs), combined with diuretics and calcium channel blockers (CCBs) when necessary, promotes patients' compliance, contributes considerably to the better control of blood pressure, reduces the side effects, improves their metabolic profile, and has a protective effect on their heart and kidneys.

Βιβλιογραφία

1. Wild S, Roglic G, Green A, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
2. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81.
3. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37: 1053-59.
4. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69-171.
5. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005; 105: 315-8.
6. Tomson C, Ford D, Ansell D. The UK Renal Registry: an overview. *Br J Hosp Med (Lond)* 2008; 69: 548-9.
7. MMWR WR. Racial differences in trends of end-stage renal disease, by primary diagnosis – United States, 1994–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 253-6.
8. Thomas MC, Atkins RC. Blood pressure lowering for the prevention and treatment of diabetic kidney disease. *Drugs* 2006; 66: 2213-34.
9. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2540-53.
10. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341-50.
11. 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: 765-74.
12. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
16. American Diabetes Association SG. Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 1: S12-54.
17. Bakris GL, MWeir MR. On behalf of the Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving Goal Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes: Conventional Versus Fixed-Dose Combination Approaches. *The Journal of Clinical Hypertension* 2003; 5: 202-9.
18. 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. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
19. Prisant LM, Weir MR, Papademetriou V, et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line ap-

- proach to hypertension treatment. *Am Heart J* 1995; 130: 359-66.
20. *Epstein M, Bakris G.* Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed-dose combination therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1969-78.
 21. *Taylor AA.* Combination drug treatment of hypertension: have we come full circle? *Curr Cardiol Rep* 2004; 6: 421-26.
 22. *Frank J.* Managing hypertension using combination therapy. *Am Fam Physician* 2008; 77: 1279-86.
 23. *Williams B, Shaw A, Durrant R, Crinson I, Pagliari C, de Lusignan S.* Patient perspectives on multiple medications versus combined pills: a qualitative study. *QJM* 2005; 98: 885-93.
 24. *Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE.* Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427-31.
 25. *Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al.* Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-51.
 26. *HOPE and micro-HOPE, SG.* 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.
 27. *Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A.* Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic / beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24: 2091-96.
 28. *Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al.* Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
 29. *Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW.* The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
 30. *Turnbull F, Neal B, Algert C, et al.* Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-19.
 31. *Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
 32. *Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al.* Effect of Low-Dose Perindopril/Indapamide on Albuminuria in Diabetes: Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063-71.
 33. *Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, et al.* Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 2008; 372: 547-53.
 34. *Allhat SG.* 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.
 35. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. LIFE study group Sahlgrenska University Hospital/Ostra, Gothenburg, Sweden. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
 36. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. CHARM investigators and Committees Division of Cardiology, Duke University Medical Center. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
 37. *Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al.* Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906.
 38. *Palmer BF.* Improving BP control with combined renin-angiotensin system blockade and thiazide diuretics in hypertensive patients with diabetes mellitus or kidney disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8: 9-14.
 39. *Palmer BF.* Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 1256-61.
 40. *Kjeldsen SE, Os I, Hoiegggen A, Beckey K, Gleim GW, Oparil S.* Fixed-dose combinations in the management of hypertension: defining the place of angiotensin receptor antagonists and hydrochlorothiazide. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 17-22.
 41. *Vaughan ED Jr, Carey RM, Peach MJ, Ackerly JA, Ayers CR.* The renin response to diuretic therapy: A limitation of antihypertensive potential. *Circ Res* 1978; 42: 376-81.
 42. *Greenberg A.* Diuretic complications. *Am J Med Sci* 2000; 319: 10-24.
 43. *Wilcox CS.* Metabolic and adverse effects of diuretics. *Semin Nephrol* 1999; 19: 557-568.
 44. *Weinberger MH.* Influence of an angiotensin converting-enzyme inhibitor on diuretic-induced metabolic effects in hypertension. *Hypertension* 1983; 5: 132-8.
 45. *Esnault VL, Ekhlash A, Delcroix C, Moutel MG, Nguyen JM.* Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 474-81.
 46. *Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P.* Choice of ACE inhibitor combinations in hypertensive patients with type 2 diabetes: update after recent clinical trials. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 411-27.
 47. *Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al.* Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-56.
 48. *Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford*

- N, Schrier RW.* The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
49. *Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al.* Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
 50. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.* 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.
 51. *Opie LH.* Calcium channel blockers in hypertension: reappraisal after new trials and major meta analyses. *Am J Hyperten* 2001; 14: 1074-81.
 52. *Avanzini F, Tognoni G.* INSIGHT and NORDIL. International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment. Nordic Diltiazem Study. *Lancet* 2000; 356: 1927-8.
 53. *Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al.* Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102: 1503-10.
 54. *Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A.* The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667-76.
 55. *Folts JD, Schafer AI, Loscalzo J, Willerson JT, Muller JE.* A perspective on the potential problems with aspirin as an antithrombotic agent: a comparison of studies in an animal model with clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 295-303.
 56. *Pumphrey CW, Fuster V, Dewanjee MK, Chesebro JH, Vliestra RE, Kaye MP.* Comparison of the antithrombotic action of calcium antagonist drugs with dipyridamole in dogs. *Am J Cardiol* 1983; 51: 591-95.
 57. *Hayashi K, Nagahama T, Oka K, Epstein M, Saruta T.* Disparate effects of calcium antagonists on renal microcirculation. *Hypertens Res* 1996; 19: 31-6.
 58. *Hayashi K, Ozawa Y, Fujiwara K, Wakino S, Kumagai H, Saruta T.* Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles - with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol* 2003; 23: 229-44.
 59. *Hayashi K, Wakino S, Sugano N, Ozawa Y, Homma K, Saruta T.* Ca²⁺ channel subtypes and pharmacology in the kidney. *Circ Res* 2007; 100: 342-53.
 60. *Harris D, Thomas M, Johnson D, Nicholls K, Gillin A.* The CARI guidelines. Prevention of progression of kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11 (Suppl 1): S2-197.
 61. *Nosadini R, Tonolo G.* Cardiovascular and renal protection in type 2 diabetes mellitus: the role of calcium channel blockers. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl 3): S216-23.
 62. *Brouwer RM, Bolli P, Erne P, Conen D, Kiowski W, Buhler FR.* Antihypertensive treatment using calcium antagonists in combination with captopril rather than diuretics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7 (Suppl 1): S88-91.
 63. *Chrysant SG, Bakris GL.* Amlodipine/benazepril combination therapy for hypertensive patients nonresponsive to benazepril monotherapy. *Am J Hypertens* 2004; 17: 590-96.
 64. *Cushman WC, Cohen JD, Jones RP, Marbury TC, Rhoades RB, Smith LK.* Comparison of the fixed combination of enalapril/diltiazem ER and their monotherapies in stage 1 to 3 essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 23-30.
 65. *Fitscha P, Meisner W, Hitzenberger G.* Evaluation of isradipine and captopril alone or in combination for the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl 3): S12-4.
 66. *Jamerson KA, Nwose O, Jean-Louis L, Schofield L, Purkayastha D, Baron M.* Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 495-501.
 67. *Mancia G, Omboni S, Grassi G.* Combination treatment in hypertension: the VeraTran Study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 153-8.
 68. *Neutel JM, Smith DH, Weber MA, Schofield L, Purkayastha D, Gatlin M.* Efficacy of combination therapy for systolic blood pressure in patients with severe systolic hypertension: the Systolic Evaluation of Lotrel Efficacy and Comparative Therapies (SELECT) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7: 641-6.
 69. *Philipp T, Smith TR, Glazer R, et al.* Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther* 2007; 29: 563-80.
 70. *Tedesco MA, Natale F, Calabro R.* Effects of monotherapy and combination therapy on blood pressure control and target organ damage: a randomized prospective intervention study in a large population of hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 634-41.
 71. *Ferrier C, Ferrari P, Weidmann P, Keller U, Beretta-Piccoli C, Riesen WF.* Antihypertensive therapy with Ca²⁺ antagonist verapamil and/or ACE inhibitor enalapril in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1991; 14: 911-14.
 72. *Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al.* 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.
 73. *Rubio-Guerra AF, Arceo-Navarro A, Vargas-Ayala G, Rodriguez-Lopez L, Lozano-Nuevo JJ, Gomez-Harper CT.* The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on proteinuria in normotensive adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1688-91.
 74. *Fogari R, Derosa G, Zoppi A, et al.* Effect of delapril/ma-

- nidipine vs olmesartan /hydrochlorothiazide combination on insulin sensitivity and fibrinogen in obese hypertensive patients. *Intern Med* 2008; 47: 361-6.
75. *Cheng A, Frishman WH.* Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors as monotherapy and in combination with diuretics and calcium channel blockers. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 477-91.
76. *Frishman WH, Ram CV, McMahon FG, et al.* Comparison of amlodipine and benazepril monotherapy to amlodipine plus benazepril in patients with systemic hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The Benazepril/Amlodipine Study Group. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 1060-66.
77. *McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al.* Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.
78. *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.

Λέξεις-κλειδιά:

Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου
Αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II
Διουρητικά
Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου

Key-words:

ACE inhibitors
ARB (Angiotensin Receptor Blockers)
Diuretics
CCBs (Calcium Channel Blockers)