

# Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στην υπέρταση: Εκτιμώντας τις διαθέσιμες ενδείξεις

ΠΗΝΕΛΟΠΗ ΝΤΙΝΟΠΟΥΛΟΥ, ΗΛΙΑΣ ΣΑΝΙΔΑΣ,  
ΗΛΕΚΤΡΑ ΟΙΚΟΝΟΜΟΠΟΥΛΟΥ, ΕΥΤΥΧΙΑ ΜΙΧΑΛΑΚΗ,  
ΡΑΦΑΕΛΑ ΠΑΠΑΡΙΔΟΥ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ  
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ, ΚΩΣΤΑΣ ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ  
Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών ΛΑΪΚΟ

### Λέξεις ευρετηρίου

αρτηριακή υπέρταση, αρτηριακή πίεση, αντιυπερτασική θεραπεία, μετα-ανάλυση

### Επικοινωνία

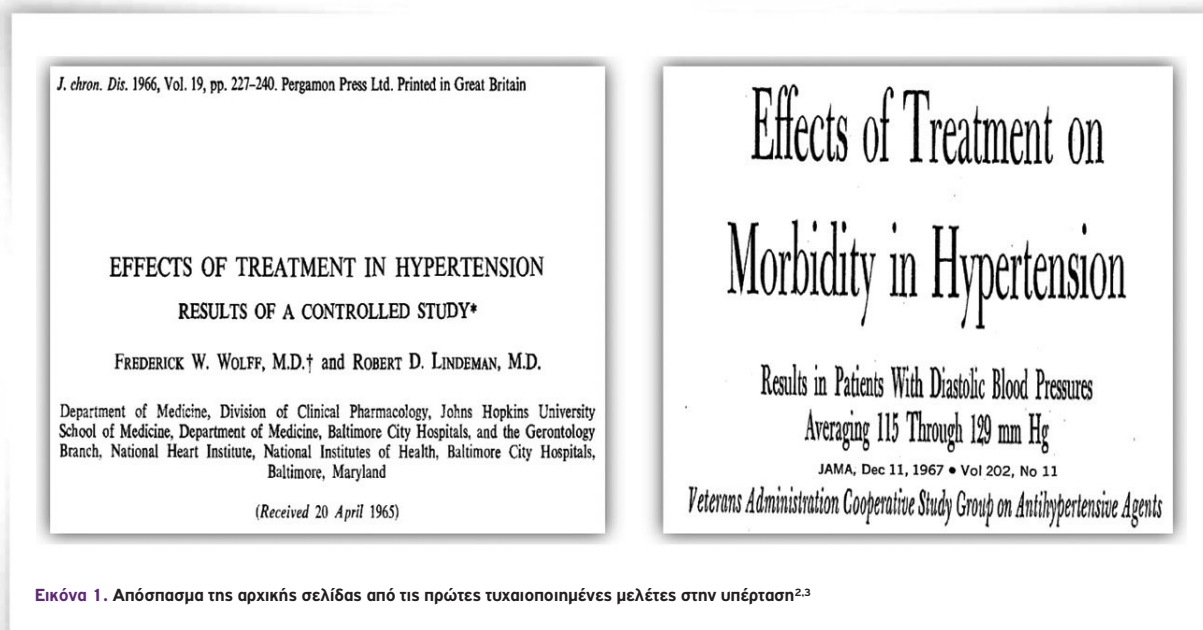
Κώστας Θωμόπουλος  
Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ ΛΑΪΚΟ  
Αγίου Θωμά 17, 11527, Αθήνα  
τηλ: 2132061032, thokos@otenet.gr

**Ο**ι μελέτες της υπέρτασης είναι οι πρώτες στην καρδιαγγειακή ιατρική που έχουν χρησιμοποιήσει τη μέθοδο της τυχαιοποίησης. Για το λόγο αυτό οι ενασχολούμενοι με την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) θα πρέπει να νοιώθουν υπερήφανοι που μελετούν ένα νόσημα που ιστορικά στηρίζεται σε υψηλής ποιότητας κλινικές ενδείξεις.<sup>1</sup> Γιατί όμως οι μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες κλινικών εκβάσεων που μελετούν την μείωση της αρτηριακής πίεσης αποτελούν την καλύτερη, επιστημονικά τεκμηριωμένη, πληροφορία για τον κλινικό ιατρό;

Αυτό συμβαίνει γιατί η τυχαιοποίηση εξασφαλίζει την ισότητα μεταξύ των δοκιμαζόμενων σκελών, όπου δηλαδή οι συγκρινόμενοι πληθυσμοί διαφέρουν μόνο στο είδος της παρέμβασης που δοκιμάζεται στο πλαίσιο της κλινικής μελέτης. Ένα άλλο καίριο σημείο που κάνει μια μελέτη σημαντική είναι ότι στηρίζεται στην μέτρηση θανάτων ή των λεγόμενων σκληρών καταληκτικών σημείων τα οποία διέπονται από αυστηρούς κανόνες ορισμού. Άρα λοιπόν, αν και οι θάνατοι δεν μπορούν να αμφισβητηθούν και αποτελούν το ιδανικό καταληκτικό σημείο, τα μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα που απαιτούν εκ νέου εισαγωγή στο νοσοκομείο αφήνουν πολύ μικρό χώρο για αμφισβήτηση. Οι πρώτες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (**Εικόνα 1**) στην ΑΥ έγιναν στις Ηνωμένες Πολιτείες και δημοσιεύτηκαν το 1966-1967.<sup>2,3</sup> Η μελέτη των Βετεράνων ίσως είναι η πιο σημαντική ιστορικά αφού έδειξε ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού διαστολική υπέρταση μπορεί να προλάβει την εκδήλωση 24 καρδιαγγειακών συμβαμάτων για κάθε 100 ασθενείς που θεραπεύονται επί ένα έτος.<sup>3</sup>

## Πρώτη γενιά τυχαιοποιημένων μελετών

Από το 1966 μέχρι το 1992 οι μελέτες της ΑΥ γίνονταν σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρ-



Εικόνα 1. Απόσπασμα της αρχικής σελίδας από τις πρώτες τυχαιοποιημένες μελέτες στην υπέρταση<sup>2,3</sup>

κεια της στρατολόγησής τους. Στην περίοδο αυτή έγιναν 17 τυχαιοποιημένες μελέτες (47.653 υπερτασικοί ασθενείς) όπου η ενεργή φαρμακευτική αγωγή δοκιμάστηκε έναντι του εικονικού φαρμάκου ή χωρίς φάρμακο με το κλινικό ερώτημα εάν η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι πράγματι ευεργετική για τις καρδιαγγειακές εκβάσεις. Οι 17 αυτές μελέτες μετα-αναλύθηκαν από τους Collins και McMahon το 1994,<sup>4</sup> όπου καταδείχθηκε ότι για μέση μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 5 mmHg υπήρχε σχετική μείωση κατά 38% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, κατά 16% των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και κατά 21% της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Αν και μέχρι το 1985 τα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνταν για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης ήταν η α-μεθύλ-ντόπα, η υδραλαζίνη, οι β αποκλειστές, τα θειαζιδικά διουρητικά και η ρεζερπίνη, μετά το 1985 νέα φάρμακα δοκιμάστηκαν (αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και αποκλειστές του υποδοχέων της αγγειοτασίνης II).

## Δεύτερη γενιά τυχαιοποιημένων μελετών

Εφόσον η πρώτη γενιά μελετών ΑΥ έδειξε ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης σε πρώην μη θεραπευόμενους ασθενείς εξασφαλίζει καρδιαγ-

γειακή προστασία, τα νέα φάρμακα θα έπρεπε να δοκιμαστούν στο πλαίσιο κάποιου διαφορετικού κλινικού ερωτήματος ή πλαισίου. Άρα λοιπόν οι νέες κατηγορίες φαρμάκων δοκιμάστηκαν στις κάτωθι κλινικές καταστάσεις - κατηγορίες:

- A.** Μη προηγούμενα θεραπευόμενοι ασθενείς, αλλά σε ειδικές καταστάσεις. Παραδείγματα ειδικών καταστάσεων ήταν η μεμονωμένη συστολική υπέρταση (π.χ. μελέτη Syst-Eur),<sup>5</sup> οι πολύ ηλικιωμένοι ασθενείς (π.χ. μελέτη HYVET)<sup>6</sup> και οι ασθενείς με υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση (π.χ. μελέτη PHARAO ή μελέτη PREVER).<sup>7,8</sup> Στην κατηγορία αυτή των μελετών, το κλινικό ερώτημα ήταν το ίδιο με τις μελέτες υπέρτασης της πρώτης γενιάς. Ο στόχος των ερευνητών ήταν η σκοπούμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης μεταξύ των σκελών της μελέτης και άρα ενεργές φαρμακευτικές ουσίες δοκιμάζονταν έναντι του εικονικού φαρμάκου.
- B.** Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών που ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή κατά την είσοδό τους στη μελέτη. Τέτοιοι πληθυσμοί ασθενών ήταν αυτοί με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (π.χ. μελέτες HOPE, PEACE, ProFess),<sup>9-11</sup> ή χρόνιας νεφρικής νόσου (π.χ. μελέτη IRMA).<sup>12</sup> Σε αυτήν την κατηγορία μελετών το ερώτημα ήταν αν κάποια συγκεκριμένη κατηγορία αντιυπερτασικού φαρμάκου (π.χ. αναστολείς

του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιωτασίνης) έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.<sup>9</sup> Ο σκοπός των ερευνητών δεν ήταν να μελετήσουν την επίδραση της διαφοράς πίεσης μεταξύ των σκελών των μελετών, όμως επειδή τα δοκιμαζόμενα σκέλη διέφεραν μεταξύ τους μόνο κατά την δοκιμαζόμενη φαρμακευτική ουσία, μια μικρή διαφορά πίεσης στις περισσότερες περιπτώσεις καταγράφονταν (μελέτες με μη σκοπούμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης). Έτσι, για παράδειγμα, στη μελέτη HOPE<sup>9</sup> η διαφορά της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ ραμιπρίλης και εικονικού φαρμάκου που προέκυψε ακούσια ήταν -4,4/-1,7 mmHg (το αρνητικό πρόσημο της διαφοράς δείχνει ότι η ομάδα της ραμιπρίλης μείωσε την συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση περισσότερο από το εικονικό φάρμακο).

- Γ. Διαφορετικοί στόχοι φαρμακευτικής αγωγής.** Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται μελέτες που μελετούν διαφορετικούς στόχους μείωσης της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ειδικές συννοσηρότητες ή συγκεκριμένου εύρους ηλικίας (π.χ. μελέτη SPSS, SPRINT, AASK, JATOS).<sup>13-16</sup> Και στην περίπτωση των μελετών αυτών υπάρχει σκοπούμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε προηγούμενα θεραπευόμενους ασθενείς, με τη διαφορά ότι η ανακύπτουσα διαφορά της αρτηριακής πίεσης ανάμεσα στα σκέλη της μελέτης γίνεται μέσω της χορήγησης περισσότερο ή λιγότερο επιθετικής αγωγής για την επίτευξη περισσότερο ή λιγότερο επιθετικών στόχων. Στη μελέτη SPRINT<sup>14</sup> ο περισσότερο επιθετικός στόχος για τη συστολική αρτηριακή πίεση (<120 mmHg) τυχαιοποιήθηκε έναντι του λιγότερου επιθετικού στόχου (<140 mmHg). Το κλινικό ερώτημα σε αυτήν την υποκατηγορία μελετών δεύτερης γενιάς ήταν το εάν η περισσότερο επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσης θα είναι περισσότερο ευεργετική σε σχέση με πιο συντηρητικό στόχο μείωσης της αρτηριακής πίεσης.
- Δ. Μελέτες σύγκρισης διαφορετικών φαρμάκων σε μονοθεραπεία ή σύγκρισης διαφορετικών συνδυασμών φαρμάκων.** Στις μελέτες σύγκρισης οι ερευνητές μελετούσαν τις συνέπειες διαφορετικών φαρμάκων στις καρδιαγγειακές

εκβάσεις ανεξάρτητα από την μείωση της αρτηριακής πίεσης. Με άλλα λόγια ο σκοπός των ερευνητών ήταν να υπάρχει διαφορά συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης της τάξης του 0/0 mmHg. Παραδείγματα τέτοιων μελετών ήταν η ACCOMPLISH, η CONVINCENCE και η ALLHAT.<sup>17-19</sup> Στις μελέτες σύγκρισης η προϋπάρχουσα αντιυπερτασική αγωγή επιτρέπονταν, ενώ για την εξασφάλιση της μη διαφοράς αρτηριακής πίεσης, επιπρόσθετα φάρμακα μπορούσαν να χορηγηθούν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Όλες οι παραπάνω κατηγορίες μελετών δεύτερης γενιάς που άλλοτε συμπεριλαμβάνονταν και τις μελέτες πρώτης γενιάς, μετα-αναλύθηκαν από διαφορετικές ομάδες ερευνητών μετά το 2000. Οι κύριες ερευνητικές ομάδες που έχουν επιχειρήσει κλινικά σημαντικές μετα-αναλύσεις υπέρτασης είναι η ομάδα της Οξφόρδης (Ηνωμένο Βασίλειο), η ομάδα της Umeå (Σουηδία) και η ομάδα του Μιλάνο (Ιταλία) που αργότερα μετέφερε την έδρα της στην Αθήνα (Ελλάδα).

### Κλινικά σημαντικές μετα-αναλύσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης

Η ιστορικά σημαντική μετα-ανάλυση μελετών μείωσης αρτηριακής πίεσης από τους Collins και McMahon (ομάδα της Οξφόρδης)<sup>4</sup> συμπεριέλαβε μελέτες που είχαν παρόμοιο σχεδιασμό (σκοπούμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης με ομάδα ελέγχου εικονικό φάρμακο ή μη λήψη θεραπείας), δημοσιεύθηκαν πριν το 1994 και όλοι οι ασθενείς ήταν υπέρτασικοί και δεν ελάμβαναν αγωγή κατά την έναρξη της μελέτης. Αυτή η μετα-ανάλυση των μελετών υπέρτασης πρώτης γενιάς έδειξε ότι μειώνοντας την αρτηριακή πίεση παρέχεται στους ασθενείς καρδιαγγειακή προστασία ανάλογη του εύρους της μείωσης της αρτηριακής πίεσης που επιτυγχάνεται.<sup>4</sup>

Η ομάδα της Οξφόρδης προσπάθησε και κατάφερε να έχει τα πρωτογενή δεδομένα αρκετών (όχι όλων) μελετών ΑΥ που δημοσιεύονταν μετά το 1995 δημιουργώντας ένα δίκτυο συνεργατών που την τροφοδοτούσαν με δεδομένα. Έτσι λοιπόν, η ομάδα της Οξφόρδης μετονομάστηκε σε Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Col-

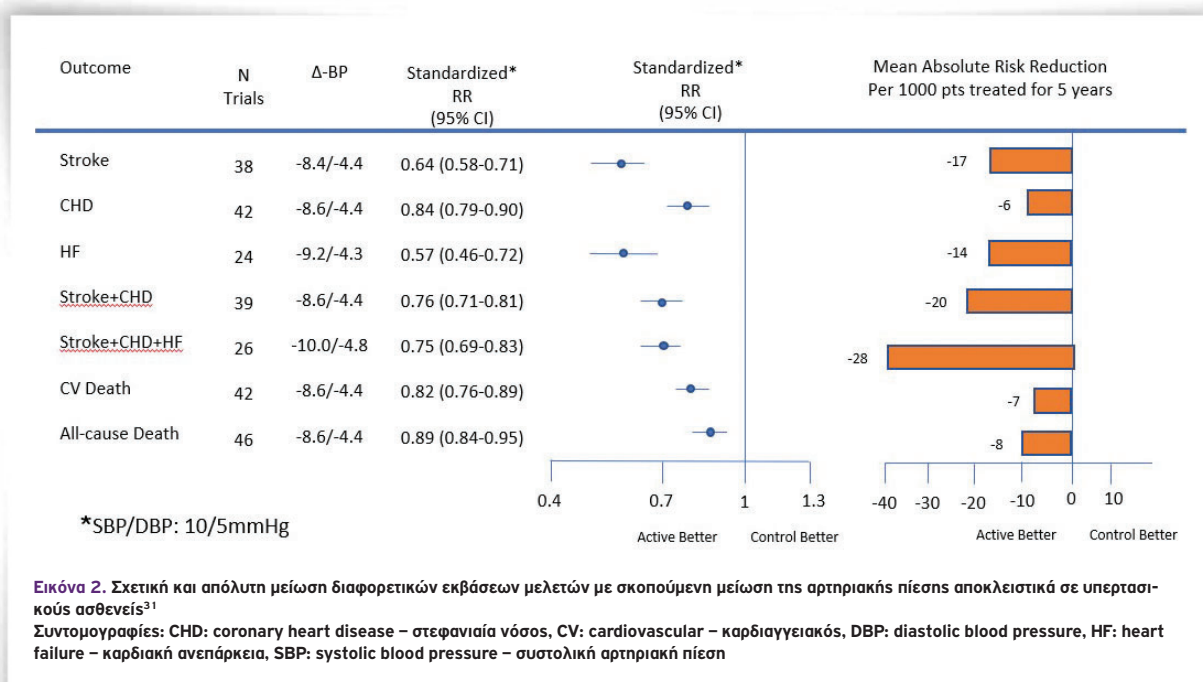
laboration (BPLTTC).<sup>20</sup> Οι μετα-αναλύσεις της BPLTTC γίνονταν με δεδομένα σε επίπεδο ασθενών για αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες που υπήρχαν δεδομένα, ενώ χρησιμοποίησε και δεδομένα σε επίπεδο μελέτης όταν δεν υπήρχαν δεδομένα σε επίπεδο ασθενών. Γενικά, οι μετα-αναλύσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης που δημοσιεύτηκαν μετά το 2000 συμπεριέλαβαν πέραν των υπερτασικών ασθενών και ασθενείς που δεν έπασχαν από ΑΥ. Για παράδειγμα, στη μελέτη HOPE μόνο το 47% του πληθυσμού της είχε ΑΥ κατά τη στρατολόγηση, ενώ οι υπόλοιποι είχαν μη υπερτασικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης χωρίς να λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία κατά την έναρξη της μελέτης.<sup>9</sup>

Η πρώτη σημαντική μετα-ανάλυση μείωσης της αρτηριακής πίεσης από τη BPLTTC έγινε από τους Law και συνεργάτες.<sup>21</sup> Συμπεριέλαβε 147 μελέτες (464000 ασθενείς) που δημοσιεύτηκαν μέχρι το τέλος του 2007. Η μετα-ανάλυση αυτή είχε σκοπό να ερευνήσει τα οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας σε ασθενείς με ή χωρίς ΑΥ. Μάλιστα ο πληθυσμός των ασθενών ήταν μικτός, καθώς συμπεριέλαβε σταθερούς ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση και ασταθείς ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ή καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Είναι προφανές ότι σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς τα αντιυπερτασικά φάρμακα δεν χορηγούνται με σκοπό να μειωθεί η αρτηριακή πίεση, αλλά για την μελέτη των ιδιοτήτων τους στην καρδιαγγειακή προστασία που είναι ανεξάρτητες από την μείωση της αρτηριακής πίεσης. Επίσης, η μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασταθείς ασθενείς μπορεί να αυξήσει και όχι να μειώσει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Στη μετα-ανάλυση αυτή<sup>21</sup> φάνηκε ότι (1) οι β αποκλειστές έχουν ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς άμεσα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, (2) οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου υπερέρχουν στην προστασία έναντι της εκδήλωσης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε σχέση με τις λοιπές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων και (3) όλες οι κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων προσφέρουν καρδιαγγειακή προστασία που σχετίζεται με την μείωση της αρτηριακής πίεσης και δεν οφείλεται στις ιδιαίτερες ιδιότητες του εκάστοτε φαρμά-

κου. Οι Law και συνεργάτες<sup>21</sup> έδειξαν επίσης ότι υπάρχει αναλογική συσχέτιση της μείωσης της αρτηριακής πίεσης με το εύρος μείωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ανεξάρτητα από το αρχικό επίπεδο της αρτηριακής πίεσης. Τέλος, οι ερευνητές της BPLTTC<sup>21</sup> θεώρησαν σκόπιμο να δηλώσουν ότι μετά από κάποια ηλικία (που δεν προσδιορίζουν) θα πρέπει να μειώνουμε σε όλους την αρτηριακή πίεση, παρά να την μετράμε και να δίνουμε θεραπεία σε κάποιους μόνο ασθενείς.

Μια δεύτερη σημαντική μετα-ανάλυση σε επίπεδο μελετών δημοσιεύτηκε το 2016 από την Ettehad και συνεργάτες,<sup>22</sup> όπου ερευνητές από την ομάδα της Οξφόρδης ήταν επίσης μέλη της συγγραφικής ομάδας, αν και αμιγώς δεν θεωρείται μια μετα-ανάλυση της BPLTTC.<sup>20</sup> Στη μετα-ανάλυση αυτή<sup>22</sup> συμπεριλήφθηκαν μελέτες μείωσης της αρτηριακής πίεσης ανεξάρτητα από την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών κατά τη στρατολόγηση (123 μελέτες με 613.000 ασθενείς). Ξανά λοιπόν, στη μετα-ανάλυση αυτή 30 μελέτες (100.000 ασθενείς) αφορούσαν ασθενείς είτε μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σε αιμοδιάλυση ή με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Παρά την προβληματική επιλογή των μελετών, η μείωση της αρτηριακής πίεσης ελάττωνε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε κάθε επίπεδο αρτηριακής πίεσης κατά την έναρξη των μελετών και σε κάθε βασική συννοσηρότητα. Επίσης, η μετα-ανάλυση αυτή καταλήγει ότι θα πρέπει να μειώνουμε τη συστολική αρτηριακή πίεση <130 mmHg και να θεραπεύουμε όλους στους ασθενείς στη δευτερογενή πρόληψη ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης.

Σε επίπεδο ασθενών (individual patient data) μια νέα μετα-ανάλυση δημοσιεύτηκε από την BPLTTC (49 μελέτες με δεδομένα από 350.000 ασθενείς),<sup>23</sup> η οποία όμως είχε πολλά μεθοδολογικά προβλήματα που απαντήθηκαν από μέλη της Επιτροπής των Κατευθυντήριων Οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης.<sup>24-26</sup> Η μετα-ανάλυση αυτή υποστήριζε ότι θα πρέπει να μειώνουμε την αρτηριακή πίεση σε όλους τους ασθενείς είτε στην πρωτογενή είτε στη δευτερογενή πρόληψη, ακόμη και όταν η αρχική τους συστολική πίεση είναι <120 mmHg. Δεδομένων των μεθοδολογικών προβλημάτων αλλά και της ακραίας τοποθέ-



τησης της BPLTTC υπέρ της αντιυπερτασικής αγωγής σε όλους ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, η μετα-ανάλυση θεωρήθηκε ως μη γενόμενη ή τουλάχιστον μη κλινικά σημαντική.<sup>23-27</sup>

Η ομάδα ερευνητών από τη Σουηδία από το 2016 έως το 2018 δημοσίευσε τρεις σημαντικές μετα-αναλύσεις<sup>28-30</sup> που επικεντρώθηκαν στο εάν η προσέγγιση για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να είναι διαφορετική σε ασθενείς στα πλαίσια της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης, το πώς θα πρέπει να θεραπεύονται οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και το ποιοι θα πρέπει να είναι οι στόχοι της αρτηριακής πίεσης ώστε να μεγιστοποιούνται τα οφέλη της θεραπείας.

Η ομάδα των ερευνητών από το Μιλάνο μεταξύ του 2014 και 2018 δημοσίευσε μια σειρά 14 μετα-αναλύσεων (130 μελέτες, 533.974 ασθενείς) που απαντούν σε σημαντικά θεραπευτικά ερωτήματα στην υπέρταση (Εικόνα 2).<sup>31-44</sup> Οι μετα-αναλύσεις αυτές αποτέλεσαν την βάση για τις ενδείξεις των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης που εκδόθηκαν το 2018 και το 2023. Μετά το 2018, η Ελληνο-Ιταλική ομάδα μετέφερε τη βάση της στην Αθήνα και δημοσίευσε επιπρόσθετες μετα-αναλύσεις που

σκοπό είχαν να απαντήσουν σε κλινικά ερωτήματα που δεν είχαν απαντηθεί επαρκώς στο παρελθόν,<sup>45-49</sup> όπως για παράδειγμα ο σύγχρονος ρόλος των β αποκλειστών στη θεραπευτική της ΑΥ, του ρόλου της περισσότερο σύμπλοκης αντιυπερτασικής συνδυαστικής θεραπείας έναντι της λιγότερο επιθετικής αγωγής, του αντιυπερτασικού αποτελέσματος των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών και της βέλτιστης διαχείρισης του υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου κατά την μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς στα πλαίσια της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης.

## Μελλοντικές προοπτικές

Πολλά θεραπευτικά δилήματα στην ΑΥ παραμένουν αναπάντητα γιατί δεν έχουν υπάρξει τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για να τα απαντήσουν. Για παράδειγμα, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να απαντήσουμε το πώς θα πρέπει να θεραπεύουμε ασθενείς νεότερης ηλικίας, όπως ασθενείς κάτω των 50 ετών. Επίσης, δεν έχουμε δεδομένα για την βέλτιστη θεραπεία της μεμονωμένης διαστολικής υπέρτασης ή τέλος εάν η αντιυπερτασική αγωγή θα πρέπει να κατευθύνεται θεραπευτικά από τις μετρήσεις της





**Alberto Zanchetti**  
1926-2018

"I am still grateful to my past teachers for having provided me with the methods for critically assessing information, a lasting heritage"

Εικόνα 3. Alberto Zanchetti (1926-2018)<sup>49</sup>

24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης. Οι μετα-αναλύσεις αποτελούν ένα σημαντικό επιδημιολογικό εργαλείο ενδυνάμωσης των ενδείξεων από κλινικές μελέτες. Οι ερευνητές των μετα-αναλύσεων για να μπορούν να παράγουν σημαντικά δεδομένα θα πρέπει να εφαρμόζουν συστηματικά μια αυστηρή μεθοδολογία που ελαχιστοποιεί την πιθανότητα λάθους ή μεροληψίας.<sup>26</sup> Οι αναγνώστες των μετα-αναλύσεων οφείλουν να γνωρίζουν το πώς γίνεται μια σωστή μετα-ανάλυση για να έχουν τη δυνατότητα να κρίνουν εάν είναι έγκυρη ή μη αξιόπιστη.<sup>26</sup> Οι έγκυρες, μεθοδολογικά ορθές, μετα-αναλύσεις των μελετών ΑΥ μπορούν να αξιολογήσουν τις ενδείξεις και να αποτελέσουν σημαντικό εργαλείο για τις κατευθυντήριες οδηγίες στην καρδιαγγειακή ιατρική, συμπεριλαμβανομένης της ΑΥ (Εικόνα 3).<sup>49</sup>

## Randomized controlled trials in hypertension: weighting the available evidence

**Penelope Dinopoulou, Elias Sanidas, Electra Oikonomopoulou, Eftychia Michalaki, Rafaela Paparidou, Dimitrios Papadopoulos, Costas Thomopoulos**

*Department of Cardiology, General Hospital of Athens, "LAIKO"*

**Keywords:** meta-analyses; hypertension; blood pressure-lowering treatment; antihypertensive drugs.

### Abstract

Randomized controlled hypertension trials represent the best source for drafting guideline recommendations and guiding the usual clinical practice for the management of hypertension. From 1966 to date, almost 140 blood pressure-lowering trials (650.000 clinically stable patients) have been published. If correctly and rigorously conducted, meta-analyses of randomized trials of blood pressure-lowering treatment increase the statistical power of the available evidence. However, meta-analyses cannot replace the quality of evidence from well-conducted clinical trials. To interpret the results of different meta-analyses, the reader should be instructed on the meta-analysis protocol and whether the meta-analysis provides strong evidence according to the GRADE system.

## Βιβλιογραφία

1. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens*. 2005; 23:1113–1120.
2. Wolff FW, Lindeman RD. Effects of treatment in hypertension. Results of a controlled study. *J Chron Dis*. 1966; 19:227–240.
3. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129mmHg. *JAMA*. 1967; 202:1028–1034.
4. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1994; 50:272–298.
5. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997; 350:757–764.
6. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358:1887–1898.
7. Luders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Boehm M, et al., PHARAO Study Group. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens*. 2008; 26:1487–1496.
8. Fuchs FD, Scala LC, Vilela-Martin JF, de Mello RB, Mosele F, et al. Effectiveness of chlorthalidone/amiloride versus losartan in patients with stage I hypertension: results from the PREVERT-treatment randomized trial. *J Hypertens*. 2016 ;34:798–806.
9. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000; 355:253–259.
10. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004; 351:2058–2068.
11. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008; 359:1225–1237.
12. 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; 345:870–878.
13. SPS3 Study Group Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013; 382:507–515.
14. The SPRINT Research Group Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; 373:2103–2116.
15. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002; 288:2421–2431.
16. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese Trial to assess Optimal Systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31:2115–2127.
17. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359:2417–2428.
18. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003; 289:2073–2082.
19. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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; 288:2981–2997.
20. Protocol for prospective collaborative overviews of major randomized trials of blood-pressure-lowering treatments. World Health Organization-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *J Hypertens*. 1998;16:127–137.
21. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular

- disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009; 338:b1665.
22. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387:957–967.
  23. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021;397:1625–1636.
  24. Kreutz R, Brunström M, Thomopoulos C, Carlberg B, Mancia G. Do recent meta-analyses truly prove that treatment with blood pressure-lowering drugs is beneficial at any blood pressure value, no matter how low? A critical review. *J Hypertens*. 2022 May 1;40(5):839–846.
  25. Kreutz R, Brunström M, Thomopoulos C, Carlberg B, Mancia G. Prescribing blood pressure lowering drugs irrespective of blood pressure? *J Hypertens*. 2022;40:1050–1051.
  26. Brunström M, Thomopoulos C, Carlberg B, Kreutz R, Mancia G. Methodological Aspects of Meta-Analyses Assessing the Effect of Blood Pressure-Lowering Treatment on Clinical Outcomes. *Hypertension*. 2022;79:491–504.
  27. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41:1874–2071.
  28. Brunström M, Carlberg B. Benefits and harms of lower blood pressure treatment targets: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open*. 2019;9:e026686.
  29. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178:28–36.
  30. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717.
  31. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285–2295.
  32. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2296–2304.
  33. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2305–2314.
  34. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:195–211.
  35. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:1321–1341.
  36. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure—meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:373–384.
  37. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:613–622.
  38. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events - meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:1451–1463.
  39. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:1921–1932.



40. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35:922–944.
41. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension. 11. Effects of total cardiovascular risk and achieved blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35:2138–2149.
42. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35:2150–2160.
43. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 13 - benefits and adverse events in older and younger patients with hypertension: overview, meta-analyses and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2018;3:1622–1636.
44. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 - effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36:1637–1647.
45. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens.* 2020;38:1669–1681.
46. Thomopoulos C, Bazoukis G, Grassi G, Tsioufis C, Mancia G. Monotherapy vs combination treatments of different complexity: a meta-analysis of blood pressure lowering randomized outcome trials. *J Hypertens.* 2021;39:846–855.
47. Bazoukis G, Thomopoulos C, Tsioufis C. Effect of mineralocorticoid antagonists on blood pressure lowering: overview and meta-analysis of randomized controlled trials in hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:987–994.
48. Manta E, Thomopoulos C, Kariori M, Polyzos D, Mihas C, Konstantinidis D, Farmakis D, Mancia G, Tsioufis K. Revisiting Cardiovascular Benefits of Blood Pressure Reduction in Primary and Secondary Prevention: Focus on Targets and Residual Risk-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2024;81:1076–1086.
49. Zanchetti A. Information, discernment and learning: for I am nothing if not critical. *J Hypertens.* 2012;30:1-2.