



Στο πρόσφατο συνέδριο της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA) ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης

SPRINT

(
Systolic
Blood
Pressure
Intervention
Trial

), η οποία και δημοσιεύθηκε ταυτόχρονα στο

NEJM

(New England Journal of Medicine). Η μείωση του στόχου της θεραπείας της υπέρτασης κάτω από 120 mmHg σε ασθενείς υψηλού κινδύνου αλλά μη διαβητικούς, σε σύγκριση με το στόχο κάτω από 140

mmHg

, φάνηκε να ελάττωσε τα συνολικά καρδιαγγειακά επεισόδια. Αυτό με κόστος περισσότερες σοβαρές παρενέργειες και περισσότερα φάρμακα. Είχαν προηγηθεί δημοσιεύσεις από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης για «ευρήματα που σώζουν ζωές». Πολλοί όμως εκφράζουν σοβαρές επιφυλάξεις για την αξιοπιστία της μελέτης, καθώς διεκόπη αδικαιολόγητα πολύ πρόωρα, τα θετικά αποτελέσματα στην τελική τους μορφή δεν εντυπωσιάζουν, ενώ ο στόχος του κάτω από 120 mmHg δεν επιτυγχάνεται ούτε στην ίδια την μελέτη που τον προτείνει!

Εκείνο που σίγουρα πετυχαίνει η μελέτη SPRINT είναι να δικαιώσει τον τίτλο της, καθώς σε χρόνο αγώνα sprint διεκόπη πρόωρα, δημοσιοποιήθηκε άμεσα, ανακοινώθηκε και δημοσιεύθηκε τάχιστα και φιλοδοξεί να αλλάξει σε χρόνο ρεκόρ τα πρόσφατα αμερικανικά και όχι μόνο guidelines της θεραπείας της υπέρτασης! Η υπέρταση όμως απαιτεί συνεχή και μακροχρόνια προσπάθεια, όχι μόνο με φάρμακα, αλλά όπως και ο διαβήτης, με την αντιμετώπιση της «επιδημίας» της παχυσαρκίας, τόσο στην Αμερική όσο και στην πατρίδα μας. Η υπέρταση αν ήταν άθλημα θα ήταν Μαραθώνιος και όχι SPRINT!

Η μελέτη SPRINT

Τα συμπεράσματα της μελέτης SPRINT, όπως διατυπώνονται στη δημοσίευση του NEJM είναι: «Σε ασθενείς υψηλού ρίσκου για καρδιαγγειακά επεισόδια, αλλά χωρίς διαβήτη, η στόχευση μιας συστολικής αρτηριακής πίεσης μικρότερης από 120 mmHg, συγκρινόμενη με την αντίστοιχη της μικρότερης από 140 mmHg, κατέληξε σε χαμηλότερη συχνότητα θανατηφόρων και μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτων από κάθε αιτία, αν και παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα παρενεργειών στην ομάδα των ασθενών σε εντατική θεραπεία».

1

Το NEJM αφιέρωσε στο ίδιο τεύχος δυο άρθρα σύνταξης (editorials) και ένα ξεχωριστό άρθρο άποψης, γεγονός που αν δεν είναι πρωτοφανές, είναι εξαιρετικά ασυνήθιστο. Επίσης εξαιρετικά ασυνήθιστο για άρθρα σύνταξης είναι το ύφος και η διατύπωση των ιδιαίτερα ευνοϊκών σχολίων για τη μελέτη και τη σημασία της, η έλλειψη κάθε κριτικής διάθεσης, και η υπεράσπιση των ερευνητών της μελέτης, στην κριτική που δέχθηκαν για την πρόωρη διακοπή της και την επιλεκτική δημοσιοποίηση στον τύπο των αποτελεσμάτων της! Διατυπώσεις σε άρθρα σύνταξης όπως «αυτή η μελέτη θα αλλάξει την κλινική πρακτική» και «είμαστε υπερήφανοι που την δημοσιεύουμε και υπερασπιζόμαστε τη σπουδαιότητά της», έχω συναντήσει μόνο σε ελληνικά ιατρικά περιοδικά με σαφή προσανατολισμό στην προώθηση και διαφήμιση φαρμακευτικών σκευασμάτων και όχι σε διεθνή περιοδικά του κύρους του NEJM!^{2,3,4}

Που καταλήγουν τα άρθρα σύνταξης του NEJM; Σε αυτό που λέει ο τίτλος του 3ου άρθρου στο ίδιο τεύχος με το ίδιο θέμα: «Είναι καιρός να επαναπροσδιορίσουμε τους στόχους στην αρτηριακή πίεση», δηλαδή να μειώσουμε, με βάση τα «εξαιρετικά» αποτελέσματα της μελέτης SPRINT τους στόχους θεραπείας, σε χαμηλότερα επίπεδα από εκείνα των 140 mmHg και 150 mmHg για τους άνω των 60 ετών, που συστήνουν με βάση όλες τις γνωστές μέχρι σήμερα μελέτες οι πρόσφατες αμερικανικές οδηγίες, που φυσικά επίσης πρέπει να αναθεωρηθούν.

5,6

Πάντως, οι γιατροί αναγνώστες του NEJM δεν φαίνεται καθόλου να συμφωνούν με την προτροπή του περιοδικού, όπως μπορεί να διαπιστώσει κανείς διαβάζοντας τα σχόλια (comments).

Η SPRINT στα Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης (ΜΜΕ)

Δυο μήνες πριν ανακοινωθεί στο συνέδριο της ΑΗΑ και δημοσιευθεί στο NEJM, η μελέτη SPRINT ανακοινώθηκε στα ΜΜΕ(!), από τους ίδιους τους ερευνητές και το National Institute of Health, που χρηματοδότησε τη μελέτη, πρώτα στους New York Times και αμέσως μετά σε όλα τα άλλα μέσα. Το κοινό έπρεπε κατά τη γνώμη τους να ενημερωθεί άμεσα για τα «lifesaving» αποτελέσματα της μελέτης που τους ανάγκασε να την σταματήσουν μετά από εισήγηση της «επιτροπής ηθικής» στα 3.2 έτη, αντί των 5-6 έτη που είχε σχεδιαστεί να διαρκέσει. Τα «ευρήματα που σώζουν ζωές» που ανακοίνωσαν, ήταν πως η μείωση του στόχου της αρτηριακής πίεσης από τα 140 στα 120 mmHg μείωσε κατά 30% τα καρδιαγγειακά επεισόδια και κατά 25% τους θανάτους! Είπαν πάντως στους αναγνώστες να μην πανικοβληθούν (don't panic!) όσοι δεν έχουν πετύχει ακόμα τέτοιους στόχους, αλλά να συμβουλευθούν με την ησυχία τους το γιατρό τους, που πιθανόν θα τους προσθέσει ένα ακόμα χάπι, όπως έγινε και στη μελέτη (προφανώς για να σωθούν και εκείνοι)!⁷

Άλλοι ειδικοί όμως αρθρογράφησαν επίσης στους New York Times, αφού βέβαια η είδηση είχε ήδη κατακλείσει όλα τα ΜΜΕ και διαμαρτυρήθηκαν, πως είναι δυνατόν να δημοσιοποιούνται από μια μελέτη με τόσο μαζικό αντίκτυπο στον γενικό πληθυσμό, στοιχεία επιλεκτικά μόνο για τη μείωση του «σχετικού κινδύνου», που από μόνος του δεν λέει τίποτα, είτε είναι 25 ή 30% ή περισσότερο, για την πραγματική αξία μιας μελέτης, πράγμα όμως που δεν γνωρίζει το «κοινό» και που μάλλον πανικοβλήθηκε περισσότερο με το «don't panic»! Γιατί δεν ανακοινώθηκε τίποτα για τον «απόλυτο κίνδυνο», δηλαδή πόση πιθανότητα έχει ο κάθε ασθενής να ωφεληθεί και τι παρενέργειες και επιπλέον κόστος έχει αυτό; Όπως γράφτηκε, «η αρχή της διαφάνειας επιβάλλει τα δεδομένα που είναι τόσο ισχυρά για να σταματήσουν μια μελέτη να κοινοποιούνται ολοκληρωμένα»!⁸

Τα «life-saving» αποτελέσματα της SPRINT

Δυο μήνες μετά την επιλεκτική δημοσιοποίηση των «σωτήριων» αποτελεσμάτων της SPRINT, για τα οποία είχε ήδη βουίξει ο πλανήτης, δημοσιεύθηκαν και τα αναλυτικά αποτελέσματα, για να επιβεβαιώσουν την ελληνική παροιμία, πιθανόν να υπάρχει και

αμερικανική, «όπου ακούς πολλά κεράσια, κράτα μικρό καλάθι»!

Ας δούμε λοιπόν τα νούμερα:

9.361 ασθενείς άνω των 50 ετών, μη διαβητικοί, αλλά υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακό επεισόδιο, χωρίστηκαν σε δυο ομάδες, εντατικής και συνήθους θεραπείας, με στόχο τη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κάτω από 120 mmHg στην πρώτη και κάτω από 140 mmHg στη δεύτερη. Οι διαβητικοί εξαιρέθηκαν, μιας και σχετική μελέτη (ACCORD) έχει δείξει ότι δεν ωφελούνται από αντίστοιχη μείωση της τιμής στόχου.

9

Η πρώτη ομάδα, όταν η μελέτη διεκόπη στα 3.2 έτη παρακολούθησης αντί για τα 5-6 που είχε σχεδιασθεί, είχε πετύχει μέση τιμή συστολικής ΑΠ 121.5 mmHg, ενώ η δεύτερη 134.6, με τη λήψη 1.8 και 2.8 αντιυπερτασικών φαρμάκων αντίστοιχα. Πρώτο συμπέρασμα: ο προτεινόμενος από τη μελέτη στόχος θεραπείας κάτω των 120 mmHg δεν επετεύχθη, παρά την αύξηση της θεραπείας με ένα ακόμα φάρμακο (κατά μέσο όρο 3 αντιυπερτασικά φάρμακα ανά ασθενή).

Το «σύνθετο καταληκτικό σημείο» ήταν: έμφραγμα μυοκαρδίου, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, εγκεφαλικό επεισόδιο, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατος. Η μελέτη SPRINT χρησιμοποίησε «σύνθετο» καταληκτικό σημείο, δηλαδή όλα τα συμβάματα μαζί στην στατιστική αξιολόγηση, που είναι ένα τέχνασμα στις μελέτες για τη δημιουργία και μεγιστοποίηση στατιστικά σημαντικού αποτελέσματος. Σε όλα τα παραπάνω ως σύνολο, η πρώτη ομάδα είχε επίπτωση 1.65% και η δεύτερη 2.19%. Αυτή η διαφορά του 0.54% σε απόλυτο κίνδυνο κάθε αρρώστου είναι που εμφανίσθηκε ως κατά 30% ή κατά 1/3 μείωση των συμβαμάτων στην πρώτη επιλεκτική και παραπλανητική ανακοίνωση των αποτελεσμάτων! Αυτή η διαφορά μπορεί να έχει στατιστική, αλλά όχι απαραίτητα και κλινική σημασία. Για να ωφεληθεί ένας ασθενής στην προκειμένη περίπτωση πρέπει να πάρουν παραπάνω φάρμακα και άλλοι 61, που θα έχουν μόνο περισσότερες παρενέργειες και αυξημένο κόστος. Ισχύει όμως έστω και αυτό:

Πιο αναλυτικά τα ευρήματα έχουν εξαιρετικό ενδιαφέρον! Η παραπάνω στατιστική διαφορά στις δυο ομάδες προέκυψε κυρίως από τα λιγότερα επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας και μη καρδιαγγειακών θανάτων. Στους τελευταίους δεν εξηγείται η μείωση με τη μείωση της ΑΠ και θα μπορούσε να είναι τυχαία! Τα «life-saving» αποτελέσματα της κατά 27% μείωσης

της θνητότητας στηρίζονται κυρίως στο ότι οι θάνατοι από κάθε αιτία στη μια ομάδα ήταν 1.03 και στην άλλη 1.40. Οι καρδιαγγειακοί θάνατοι μειώθηκαν ελάχιστα, καθώς ο αριθμός των αρρώστων που πρέπει να λάβει περισσότερα φάρμακα για να καταγραφεί στη μελέτη ένας λιγότερος καρδιαγγειακός θάνατος είναι 172!

Το πιο εντυπωσιακό όμως και ανεξήγητο εύρημα είναι ότι δεν μειώθηκαν τα εγκεφαλικά επεισόδια με την εντατική θεραπεία της υπέρτασης σε σχέση με τη συνήθη θεραπεία, το πρώτο και κύριο αποτέλεσμα που θα ανέμενε κανείς από την μείωση της αρτηριακής πίεσης! Επίσης δεν υπήρξε διαφορά ούτε στα εμφράγματα ούτε στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα!

Οι παρενέργειες τώρα, ήταν σημαντικά περισσότερες και σοβαρότερες στην ομάδα υπό εντατική θεραπεία και περιελάμβαναν υπόταση, συγκοπή, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οξεία βλάβη των νεφρών και νεφρική ανεπάρκεια. Όλα τα παραπάνω έχουν ιδιαίτερη σημασία για τα ηλικιωμένα άτομα της μελέτης και αυξάνουν σε βάθος χρόνου θεραπείας. Τέτοιος χρόνος βέβαια δε δόθηκε στη μελέτη με την αδικαιολόγητη από «λόγους ηθικής» όπως φάνηκε διακοπή της και έτσι οι υποστηρικτές της μπορούν να τονίζουν πως «δεν είχαμε περισσότερους τραυματισμούς από πτώσεις» παρ' ότι είχαν περισσότερα συγκοπτικά επεισόδια! Εκτός και αν οι συγκεκριμένοι ασθενείς με τα συγκοπτικά φορούσαν προληπτικά κράνος, χρήσιμος εξοπλισμός των υπερτασικών στο μέλλον, αν επικρατήσουν οι απόψεις της SPRINT!

Πρόωρη λήξη και παρατεταμένη διάρκεια κλινικών μελετών

Οι ανεξάρτητοι αναλυτές των κλινικών μελετών είναι ιδιαίτερα επιφυλακτικοί με την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων όταν οι μελέτες διακόπτονται πρόωρα ή παρατείνονται χρονικά. Ιδιαίτερα σε μελέτες που δεν είναι «τυφλές», που μπορούν δηλαδή οι ερευνητές ανά πάσα στιγμή να βλέπουν την πορεία των αποτελεσμάτων. Παρατεταμένη διάρκεια

είχαμε στην πρόσφατη μελέτη IMPROVE-IT, που θα μπορούσε να αποδοθεί στην προσπάθεια των ερευνητών να εμφανίσουν κάποιο θετικό αποτέλεσμα από την εντατική μείωση της χοληστερίνης, που δεν υπήρχε στην κανονική διάρκεια της μελέτης. Πρόωρη διακοπή μιας μελέτης δικαιολογείται κυρίως όταν παρατηρείται μεγάλη επίπτωση σοβαρών παρενεργειών στην υπό έλεγχο ομάδα ασθενών. Διαφορετικά, μπορεί να ερμηνευθεί ως αποφυγή του ρίσκου να χαθεί στην πορεία κάποιο στατιστικά σημαντικό θετικό αποτέλεσμα και να αυξηθεί ο αριθμός και η σοβαρότητα των επιπλοκών.

Στην περίπτωση της SPRINT καθόλου δεν πείθει η εισήγηση της «επιτροπής ηθικής» με την οποία συμφώνησαν οι ερευνητές, να διακοπεί η μελέτη πρόωρα με τη δικαιολογία ότι τα αποτελέσματα ήταν «life-saving», δηλαδή σωτήρια και έπρεπε άμεσα να κοινοποιηθούν για να σωθούν ζωές! Η θεραπεία της υπέρτασης είναι για δεκαετίες και όχι για 3.2 έτη που διεκόπη η μελέτη. Ποιος εγγυάται πως στα επόμενα 2-3 χρόνια, όπως είχε σχεδιασθεί να συνεχισθεί η μελέτη, δεν χανόταν αυτό το μικρό και περιεργα καταναμημένο όφελος, που βαπτίστηκε life-saving και δεν εμφανίζονταν περισσότερες και σοβαρότερες παρενέργειες; Πόσο ηθικό βρίσκει η «επιτροπή ηθικής» και οι ερευνητές να ενημερώνουν με αυτό τον τρόπο στα ΜΜΕ τον πληθυσμό, αλλά και τους γιατρούς για τα αποτελέσματα μιας μελέτης που αφορά τόσα εκατομμύρια ασθενείς και τους συγγενείς τους;

Προεκτάσεις της μελέτης SPRINT

Η μελέτη SPRINT ξαναέφερε στο προσκήνιο τη θεωρία του «όσο χαμηλότερα τόσο καλύτερα» για τις τιμές της αρτηριακής πίεσης, ότι έκανε δηλαδή πρόσφατα και η μελέτη IMPROVE-IT για τις τιμές της χοληστερίνης. Αυτή η θεωρία έχει καταρρεύσει με τα αποτελέσματα πολλών μελετών και στις δυο περιπτώσεις. Εκείνο που έχει φανεί στις προηγούμενες μελέτες, αλλά και στην κλινική μας εμπειρία, είναι πως η μείωση της αρτηριακής πίεσης στους υπερτασικούς υπό φαρμακευτική θεραπεία εμφανίζει το φαινόμενο J ή U, δηλαδή υπάρχει όφελος με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης μέχρι ενός ορίου που ανέρχεται ο συγκεκριμένος ασθενής και μετά υπάρχει σταδιακή αύξηση του κινδύνου επιπλοκών ή και θανάτου.

Τα ποσοστά επιτυχίας της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης στους ήδη ισχύοντες στόχους του κάτω των 140 και 150 mmHg των guidelines είναι χαμηλά, χαμηλότερα συνήθως από

50%, λόγω παρενεργειών των φαρμάκων, κόστους και κυρίως της μη αντιμετώπισης της παχυσαρκίας. Η μελέτη SPRINT δεν κατάφερε ούτε η ίδια να πετύχει τον προτεινόμενο στόχο του κάτω από 120mm Hg, παρ' ότι οι ασθενείς ήταν υπό στενή ιατρική παρακολούθηση και τα φάρμακα χορηγούντο δωρεάν!

Ένα ακόμα σοβαρό μειονέκτημα που μπορεί να καταλογίσει κανείς στο σχεδιασμό της μελέτης είναι πως προσπάθησε μόνο με αύξηση των φαρμάκων να μειώσει την αρτηριακή πίεση, χωρίς έμφαση και οδηγίες για μείωση του σωματικού βάρους και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, μέτρα που συμβάλλουν καιρία στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, πολλές φορές περισσότερο από την προσθήκη ενός ή περισσότερων επιπλέον φαρμάκων.

Υπολογίζεται πως στην Αμερική υπάρχουν σήμερα σχεδόν 80 εκατομμύρια υπερτασικοί. Το 27% αυτών ανήκουν στην ομάδα που φάνηκε να ωφελείται, έστω και ελάχιστα, στη μελέτη SPRINT από την εντατική θεραπεία της υπέρτασης με 3 φάρμακα κατά μέσο όρο αντί για 2 της συνήθους αγωγής. Αν λάβει κανείς υπόψη του ότι σε όλο τον κόσμο οι υπερτασικοί υπολογίζονται σε ένα δισεκατομμύριο, καταλαβαίνει πόσο εκτοξεύεται η πιθανότητα παρενεργειών, αλλά και το κόστος της αντιυπερτασικής αγωγής σε παγκόσμιο επίπεδο, με δεδομένο μάλιστα ότι το τρίτο φάρμακο θα είναι συνήθως και το ακριβότερο!

Όλα τα παραπάνω στοιχεία και οι αδυναμίες της μελέτης τονίστηκαν σε έντονα επικριτικά άρθρα.^{10,11,12} Στη χώρα μας όμως, η SPRINT τερμάτισε μετά βαΐων και κλάδων και στέφθηκε με δάφνινο στεφάνι από τους δικούς μας KOLs (Key Opinion Leaders), που έσπευσαν πανηγυρικά να υποδεχθούν τη μελέτη που συστήνει 3 φάρμακα κατά μέσο όρο για την υπέρταση! Ξεκίνησαν με μεγαλύτερο ζήλο από τους ερευνητές και το NEJM να ενημερώνουν τους συναδέλφους τους γιατρούς και το κοινό, από επίσημα ιατρικά περιοδικά και συνέδρια, αλλά και όποιο άλλο έντυπο και μέσο, για τα «life-saving» και «guideline-changing» αποτελέσματα της «μνημειώδους» μελέτης!

13 Η SPRINT μαζί με την IMPROVE-IT της χοληστερίνης υπόσχονται, χάρις στις προσπάθειες των με το αζημίωτο συνηγόρων κάθε νέων και ακριβών θεραπειών, πως ο Φαρμαγεδδών στη χώρα μας θα κρατήσει πολύ!

Επίλογος

Η άποψή μου είναι πως στην Αμερική δεν πρέπει να αλλάξουν οι οδηγίες (guidelines) για την υπέρταση μετά τη μελέτη SPRINT. Οι οδηγίες που πρέπει να αλλάξουν άμεσα είναι οι διατροφικές, που ακόμα δίνουν έμφαση στην κατανάλωση τροφών με χαμηλά λιπαρά. Αυτές οι οδηγίες συμβάλλουν σημαντικά στην «επιδημία» της παχυσαρκίας σε όλον τον κόσμο που πυροδοτεί τη συνεχή αύξηση και τη μη ρύθμιση τόσο της υπέρτασης, όσο και του σακχαρώδη διαβήτη.

Η SPRINT λόγω υπερβολικής ταχύτητας και πρόωρου τερματισμού δεν μας βοήθησε να γίνουμε καλύτεροι στη θεραπεία της υπέρτασης, στην οποία αντί να «στοχεύουμε», είναι καλύτερα να «εξατομικεύουμε»! Ο κάθε υπερτασικός είναι ειδική περίπτωση και πρέπει να μειώσει την πίεσή του με φάρμακα, όπου χρειάζεται, αλλά και με αλλαγή του τρόπου ζωής, με την οποία μπορεί να πετύχει εντυπωσιακά καλύτερα αποτελέσματα από κάθε φάρμακο.

15

Η

θεραπεία της υπέρτασης είναι μαραθώνιος και όποιος ξεκινάει με sprint

κινδυνεύει να τερματίσει τελευταίος ή να τον παραλάβει ασθενοφόρο!

Πάντως αν αλλάξουν τα guidelines, δεν αποκλείεται σε όσους παίρνουν τριπλό ή μεγαλύτερο συνδυασμό αντιυπερτασικών φαρμάκων να δίδεται και ένα κράνος δώρο. Είναι σίγουρα cost-effective και life-saving!

Χρήστος Ντέλλος 17/12/2015

Δήλωση οικονομικών συμφερόντων: καμία

Βιβλιογραφία

1. Wright GT, Williamsons PK, Snyder JK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. N Engl J Med 2015
2. Drazen JM, Morrissey S, Campion E, Jarcho J. Editorial: A SPRINT to the Finish. N Engl J Med 2015
3. Percovic V and Rodgers A. Editorial: Redefining Blood-Pressure Targets – SPRINT Starts the Marathon. N Engl J Med 2015
4. Chobanian AV. Perspective: Time to Reassess Blood-Pressure Goals. N Engl J Med 2015
5. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. evidence based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8). JAMA 2014
6. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology and American Society of Hypertension. J Am Coll Card 2015
7. Gina Makola. Lower blood pressure guidelines could be «lifesaving», Federal study says.

New York Times. September 1, 2015

8. Topol EJ, Krumholz HM. Don't delay news of medical breakthroughs. New York Times. September 18, 2015

9. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010 – ACCORD trial

10. Fast and slow thinking on the SPRINT trial. John Mandrola, MD

Medscape Cardiology. November 09, 2015

11. SPRINT will change but not revolutionize blood pressure treatment. Cardiobrief. November 9, 2015

12. Richard Amerling. Not so fast on blood pressure study zeal. Newsmax. November 19, 2015

13. Costas Tsioufis, Dimitris Tousoulis. SPRINT results are life-saving, guideline-changing and hypertension research-intensifying. Hellenic J Card 2015

14. Χρήστος Ντέλλος. Χοληστερόλη: Όσο πιο χαμηλά τόσο πιο καλά; Ενδείξεις και «αποδείξεις». Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση 2015

15. Akesson et al. Low risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: A population-based prospective cohort study. J Am Coll Cardiol 2014

