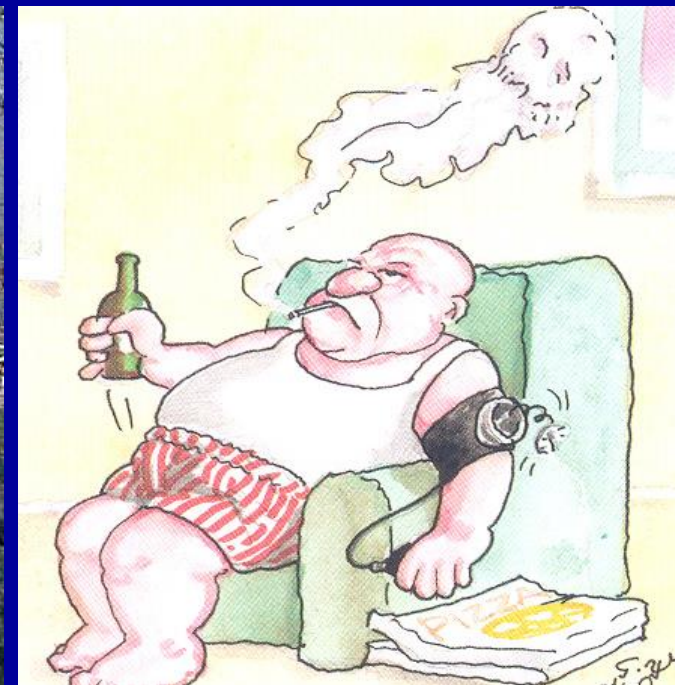
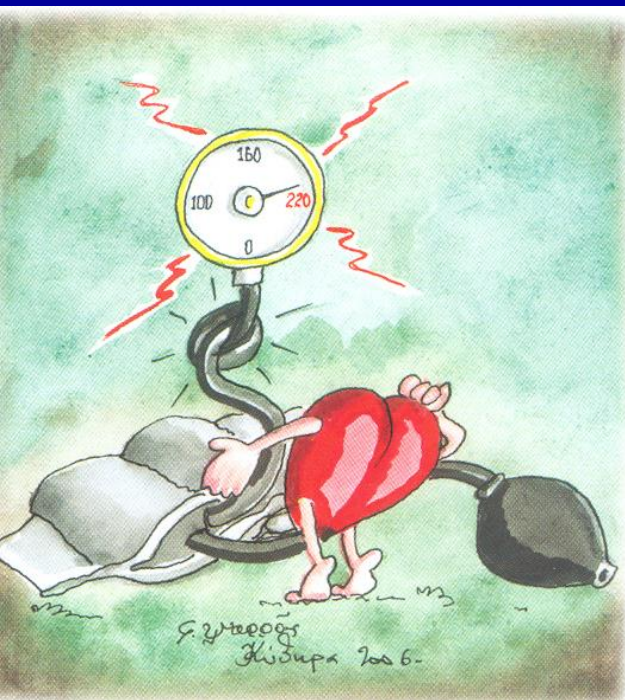


ΛΑΘΗ ΠΑΡΑΛΕΙΨΕΙΣ ΚΑΙ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ – Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ



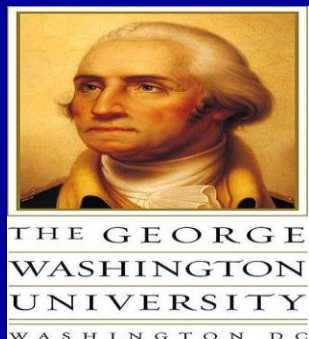
Ανδρέας Πιτταράς

Καρδιολόγος - Hypertension Specialist ESH

Ass. Prof. George Washington University USA

Υπερτασικό ιατρείο Ασκληπιείο Βούλας

Υπερηχ/κό εργαστήριο ΝΜΥΑ ΙΚΑ, **MEDITON**



ΕΛΛΗΝΙΚΟΣ ΣΥΛΛΟΓΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΦΑΣΙΑ ΤΗΛ./FAX 2022404

Υπέρταση δεν
είναι νόσος
του... βραχίονα!!!

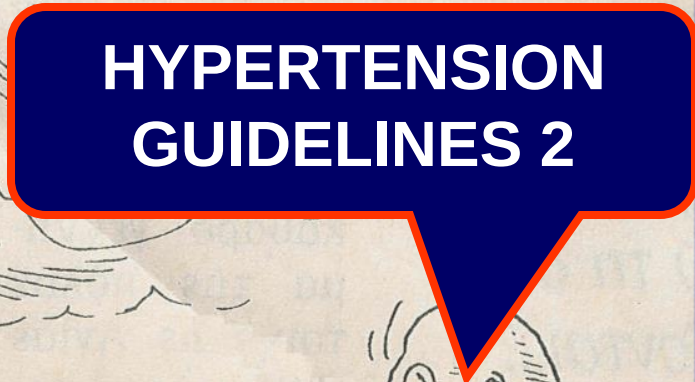
**NINE OUT OF TEN
DOCTORS AGREE.**

**BUSH'S HEAD
IS UP HIS ASS.**

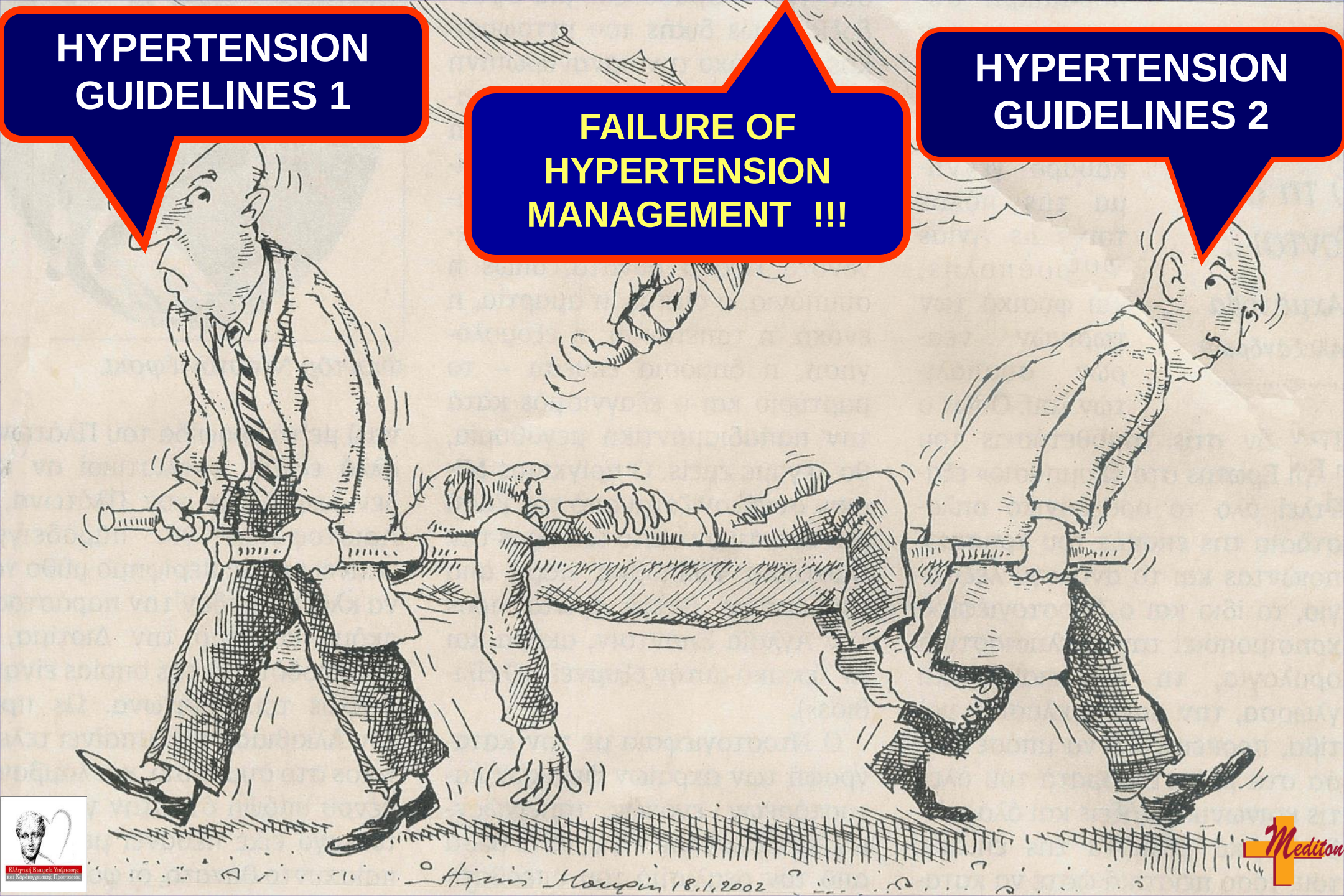


HYPERTENSION GUIDELINES 1

**FAILURE OF
HYPERTENSION
MANAGEMENT !!!**



HYPERTENSION GUIDELINES 2

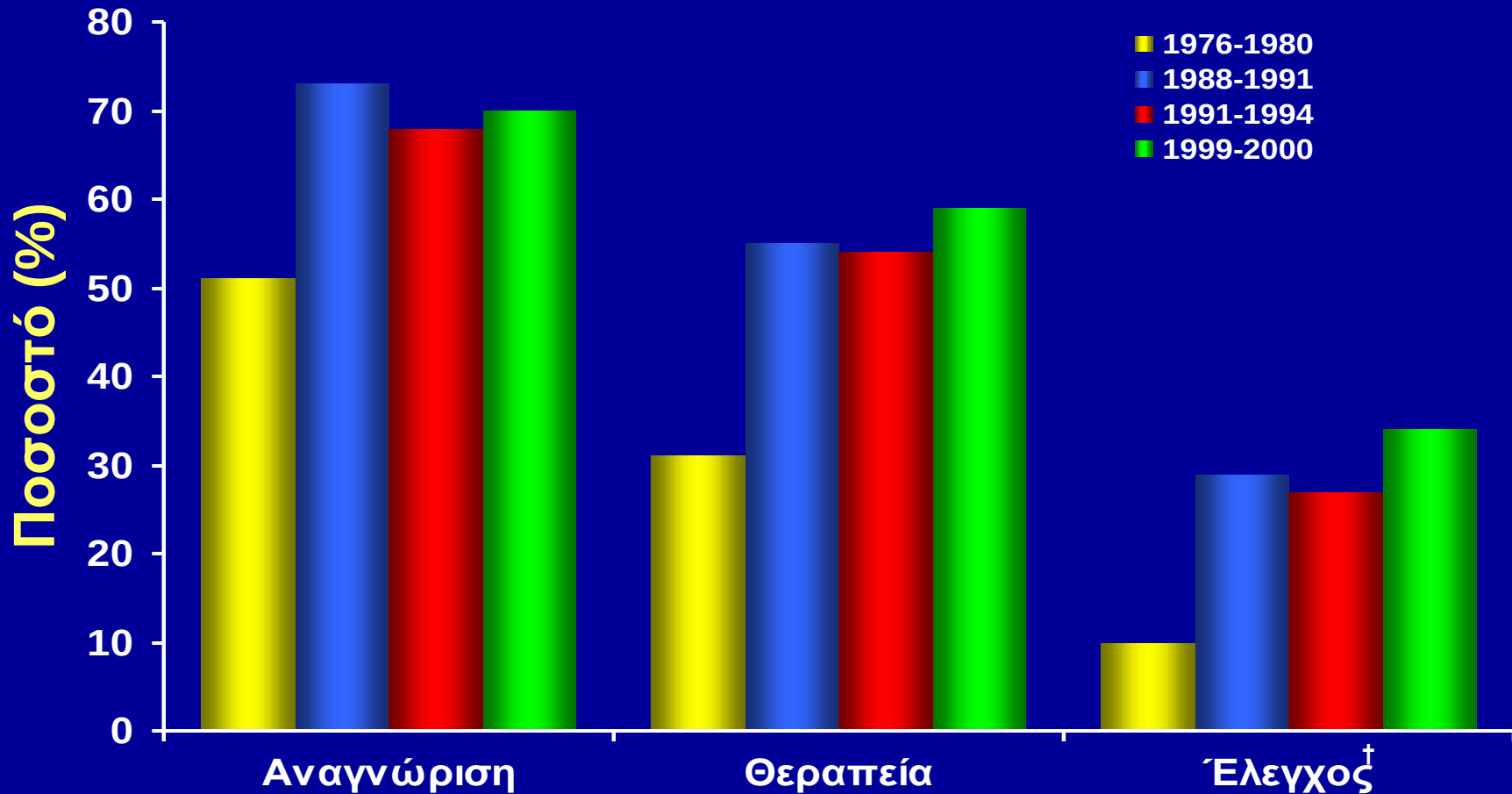


Özgür Karpın 18.1.2002

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΑ Η ΥΠΕΡΤΑΣΗ?



Τάσεις στην αναγνώριση, τη θεραπεία και τον έλεγχο της υψηλής αρτηριακής πίεσης από την περίοδο 1976-2000*



*Ποσοστό ενηλίκων ηλικίας 18-74 ετών που έχουν συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 140 mm Hg, διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 90 mm Hg ή λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία

[†]Συστολική αρτηριακή πίεση < 140 mm Hg και διαστολική αρτηριακή πίεση < 90 mm Hg, και υπό αντιυπερτασική φαρμακοθεραπεία

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII).
Available at: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf.



Επιπολασμός και Έλεγχος της ΑΠ σε παγκόσμιο επίπεδο

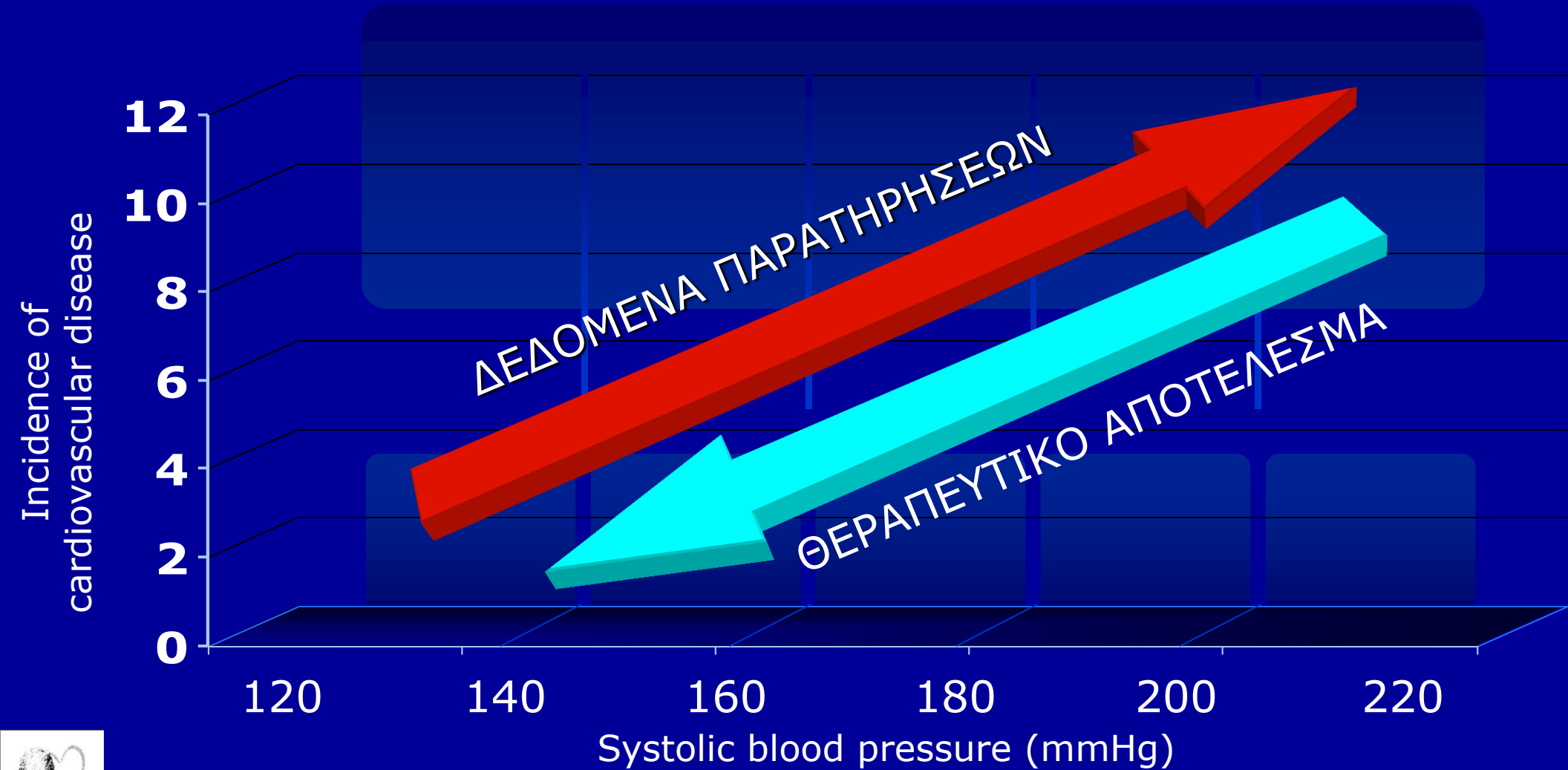


■ Νορμοτασικοί ■ Υπερτασικοί

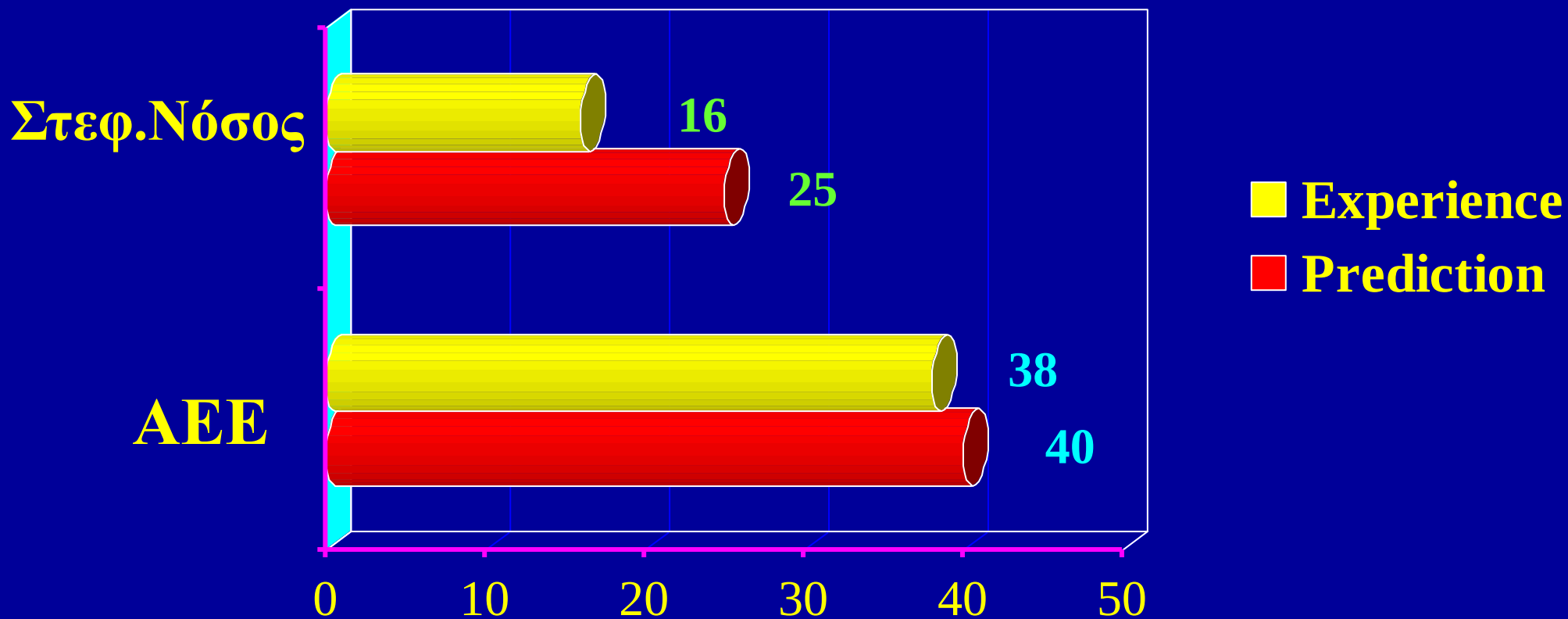


■ Ρυθμιζόμενοι ■ Αρρυθμιστοί

ΤΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΑΝΤΙΚΑΤΟΠΤΡΙΖΕΙ ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΩΝ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΩΝ ?



ΤΟ ΠΑΡΑΔΟΞΟ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΡΟΣΔΟΚΙΕΣ & ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ



% reduction in events for 6 mm Hg fall in diastolic BP

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΙΚΡΟΤΕΡΟ ΟΦΕΛΟΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΣΤΕΦ. ΝΟΣΟΥ ΣΤΙΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

- **Ανεπαρκής διάρκεια θεραπείας – Θεραπευτική αποτυχία**
- **Καθυστερημένη έναρξη θεραπείας**
- **Μεταβολικές ανεπιθύμητες δράσεις που σχετίζονται με τα φάρμακα**
- **Αποτυχία συνεκτίμησης πολλαπλών παραγόντων κινδύνου**
- **Υποεκτίμηση του ΣΡΑΑ – Ενδοθηλίου**
- **Επιμονή στη μονοθεραπεία, μη εξοικείωση σε συνδυασμό φαρμάκων**





ESH/ESC 2007 Guidelines: Lifestyle Measures

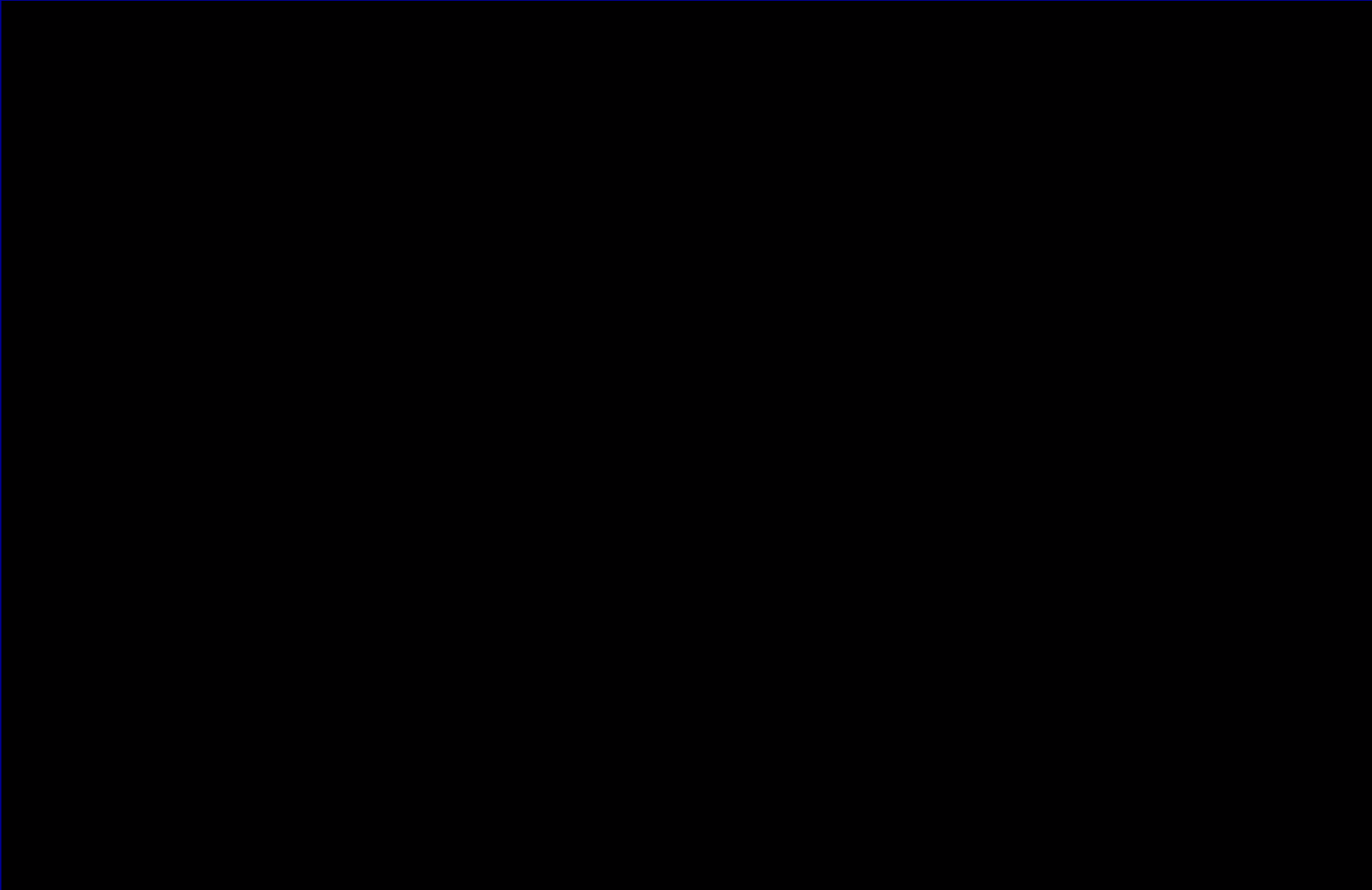
● Physical exercise

- Weight ↓ (and stabilization)
- ↓ Excessive alcohol intake
- Smoking cessation
- ↓ Salt intake
- ↑ Fruit / vegetable intake
- ↓ Saturated / total fat intake



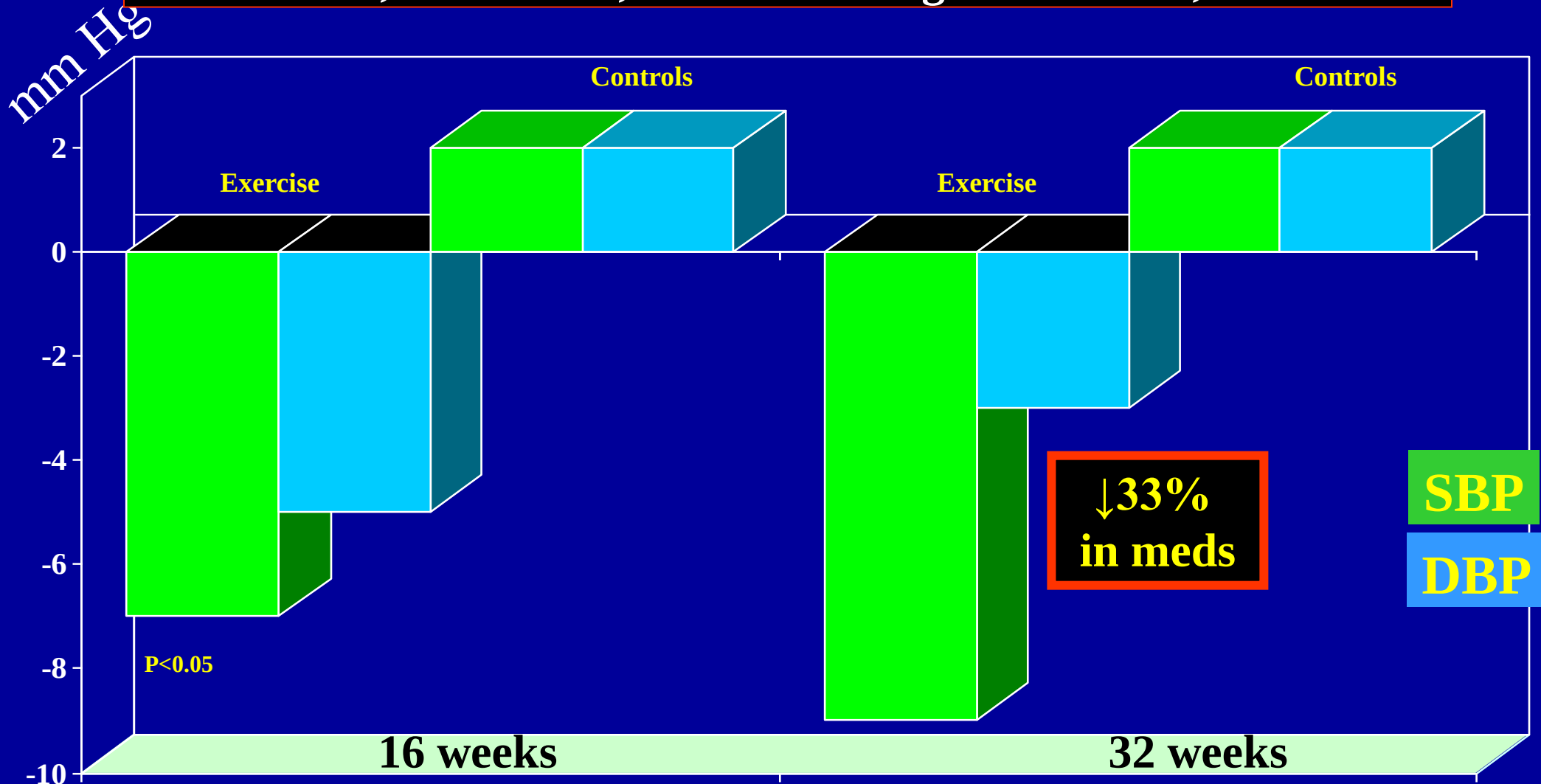






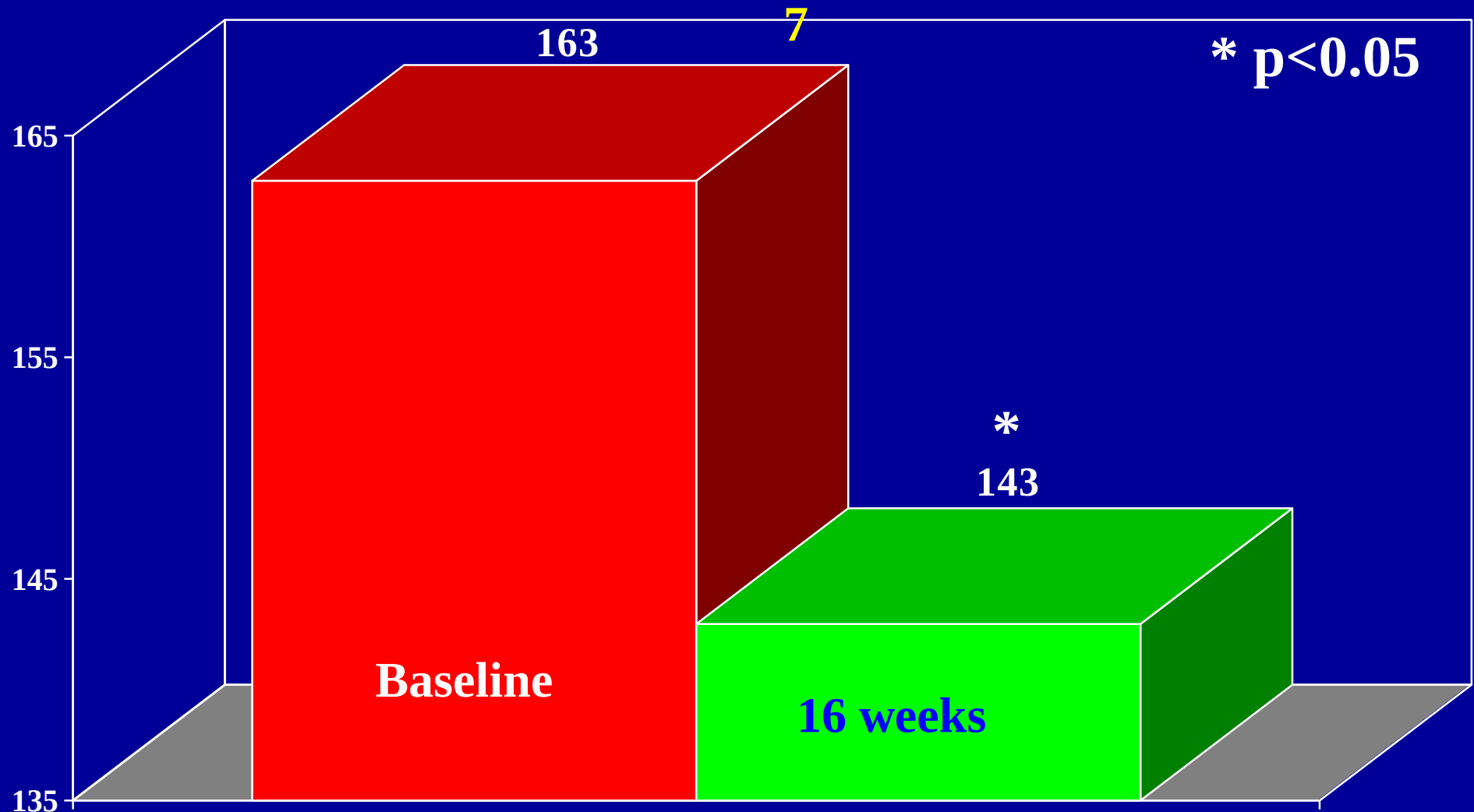
BP Changes with Exercise in Individuals with Stage 2 Hypertension

Kokkinos P, Pittaras A., et al. New Eng J Med 1995;333:1462-7

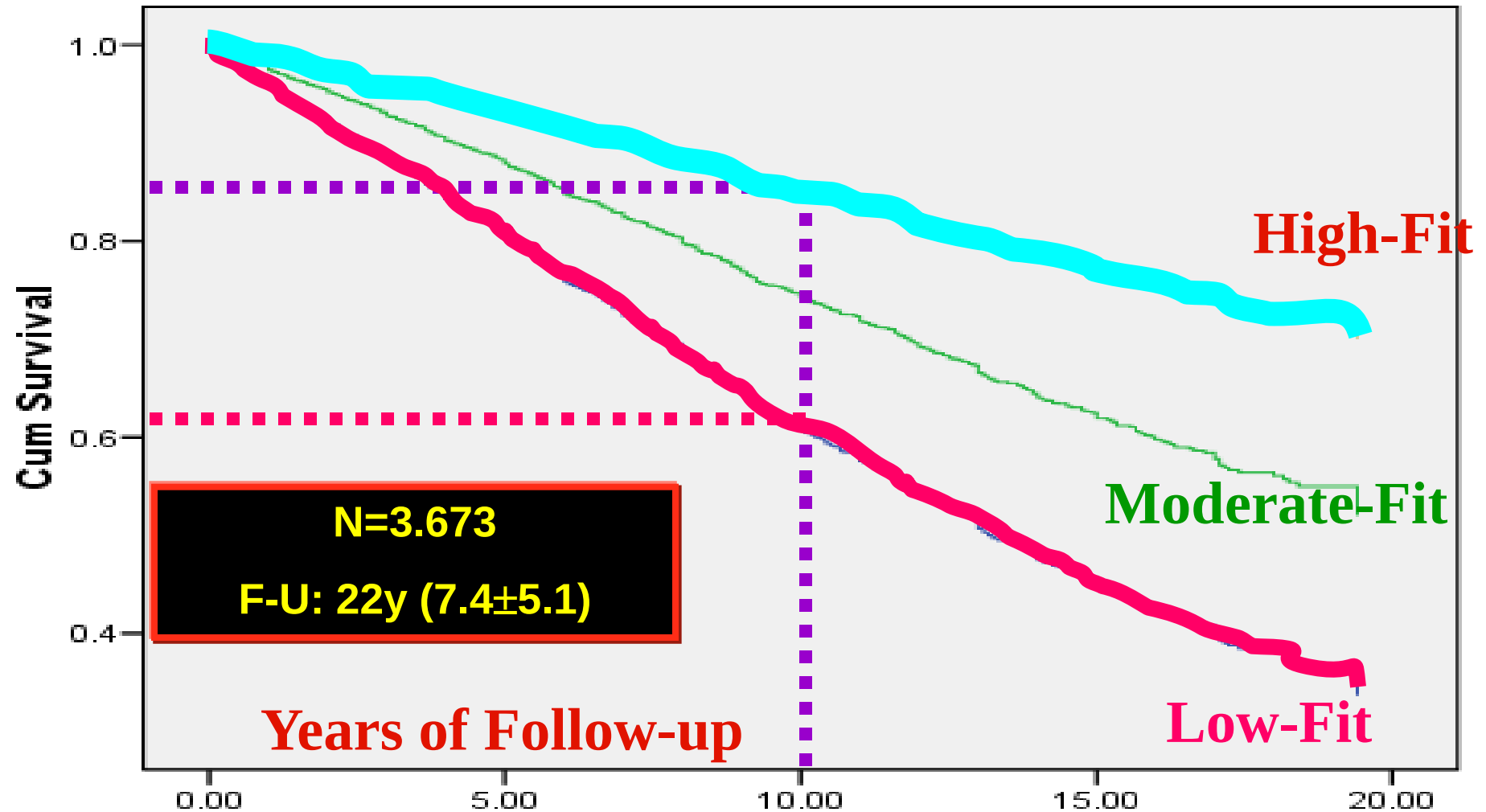


LVMI at Baseline and 16 Weeks

Kokkinos P., ..Pittaras A., et al. NEJM 1995;333:1462-



Exercise Capacity & Mortality in Hypertensive men with & without risk factors



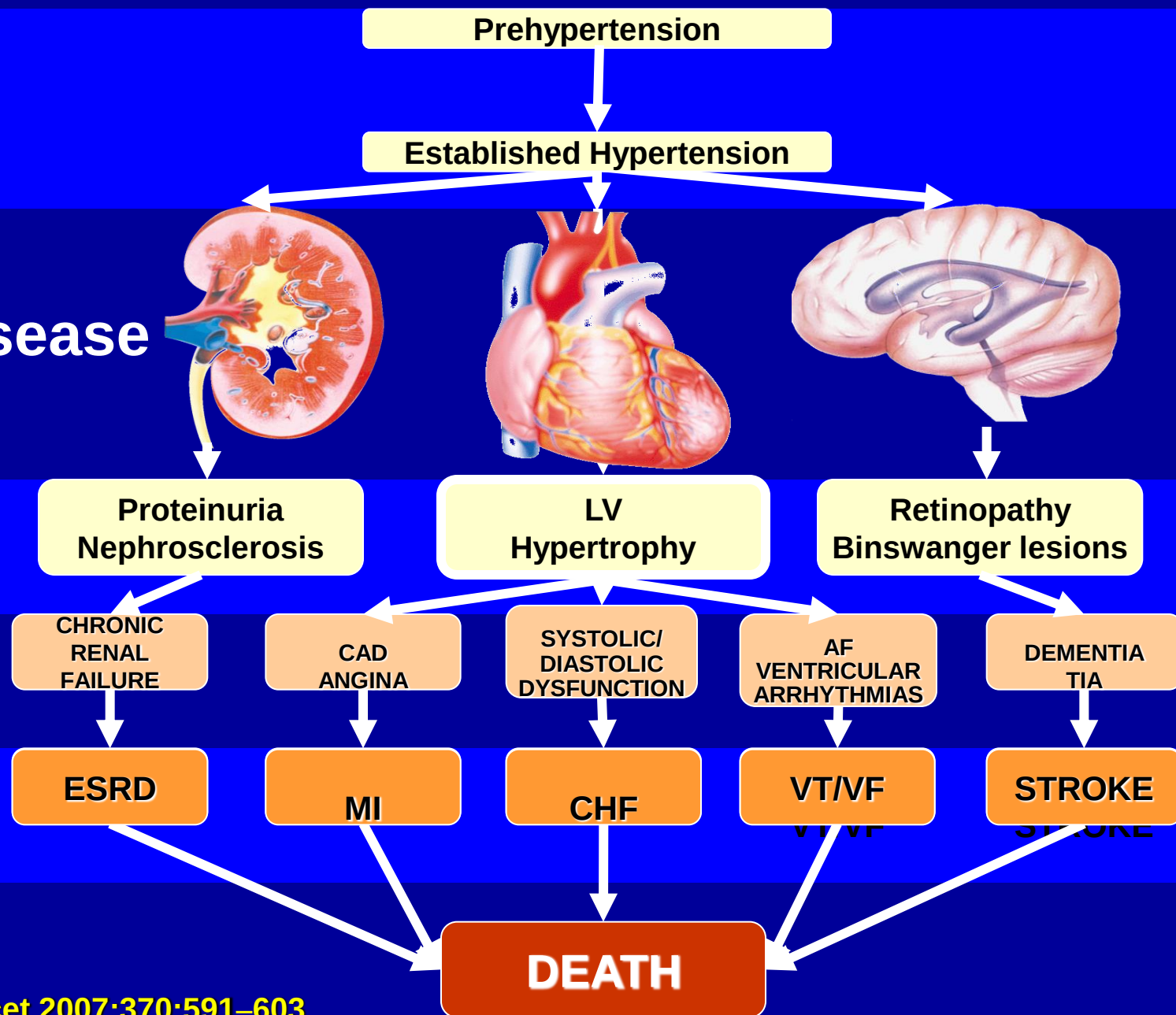
Asymptomatic

Target Organ Disease

Oligosymptomatic

Symptomatic

Polysymptomatic/
end-stage disease



Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση του υπερτασικού ατόμου

Παράγοντες κινδύνου

- Systolic and diastolic **BP levels**
- Levels of **pulse pressure** (in the elderly)
- **Ηλικία** (M>55 years; W>65 years)
- **Κάπνισμα**
- **Δυσλιπιδαιμία**
- **TC**>5.0 mmol/l (190 mg/dl) or
- **LDL**>3.0 mmol/l (115 mg/dl) or
- **HDL**: M<1.0 mmol/l (40 mg/dl),
W<1.2 mmol/l (46 mg/dl) or
- **TG**>1.7 mmol/l (150 mg/dl)
- **Γλυκόζη** πλάσματος νηστείας 5.6-6.9 mmol/L (102-125 mg/dl)
- Παθολογική **δοκιμασία ανοχής Γλυκόζης**
- Κοιλιακή **Παχυσαρκία**
(Waist circumference >102cm (M), 88cm (W))
- **Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΚΑ νόσου**
(M at age<55 years, W at age<65 years)

Υποκλινική βλάβη οργάνου στόχου

- Electrocardiographic **LVH**
(Sokolow-Lyon >38mm; Cornell >2440mm*ms) or
- Echocardiographic **LVH**
(LVMI M≥ 125g/m², W≥110g/m²)
- Carotid wall thickening (**IMT>0.9mm**) or plaque
- Carotid-femoral **pulse wave velocity** >12m/sec
- **Slight increase in plasma creatinine:**
M: 115-133 μmol/l (1.3-1.5 mg/dl);
W: 107-124 μmol/l (1.2-1.4 mg/dl)
- **Low estimated glomerular filtration rate (GFR)**
(<60 ml/min/1.73m²) or **creatinine clearance**
(<60ml/min)
- **Ankle/Brachial BP index** <0.9
- **Microalbuminuria** 30-300mg/24h or
albumin-creatinine ratio: ≥17 (M); or ≥ 25 (W) mg/g creatinine

Διαστρωμάτωση Καρδ/κού Κινδύνου σε 4 Κατηγορίες

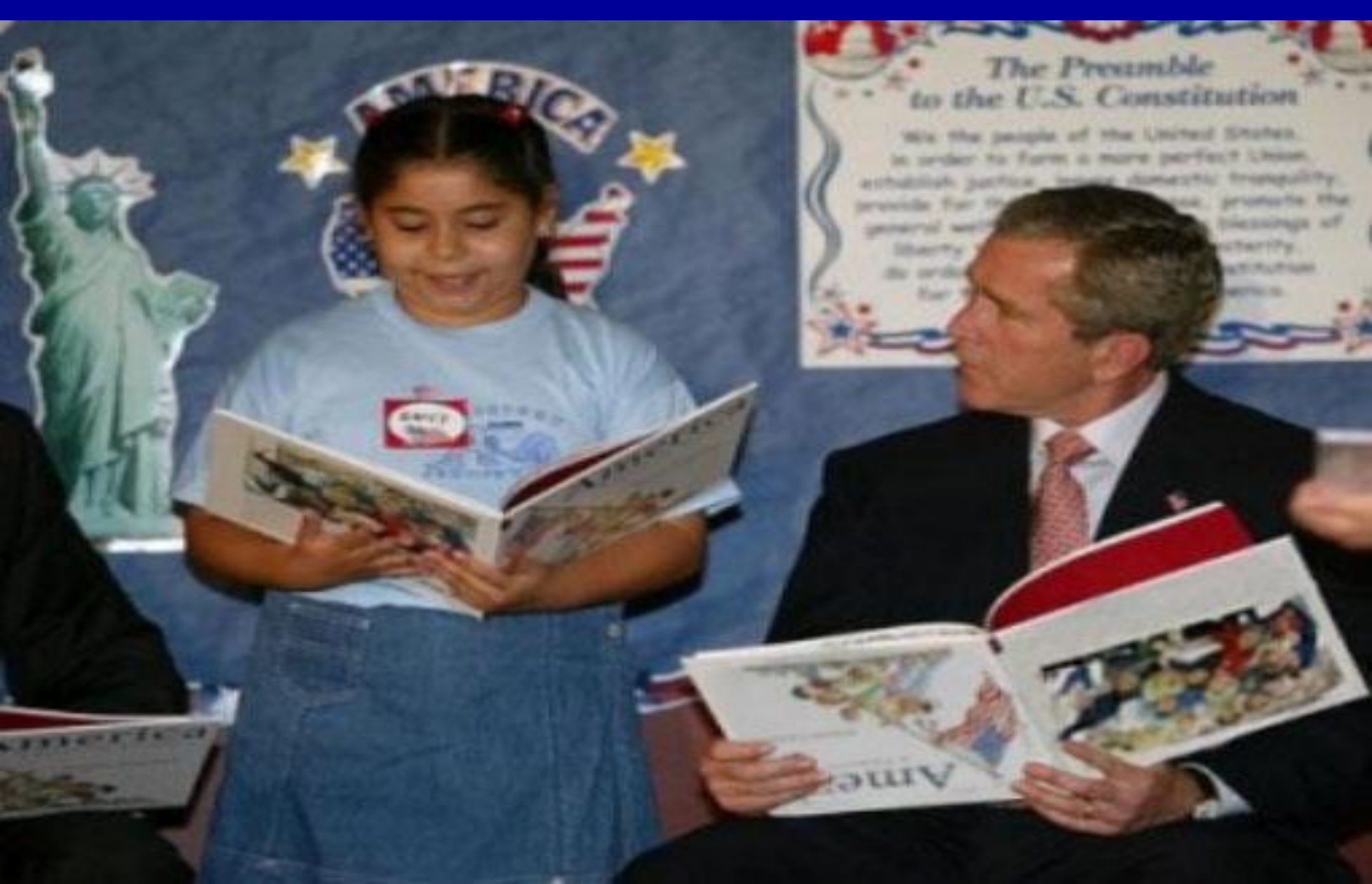


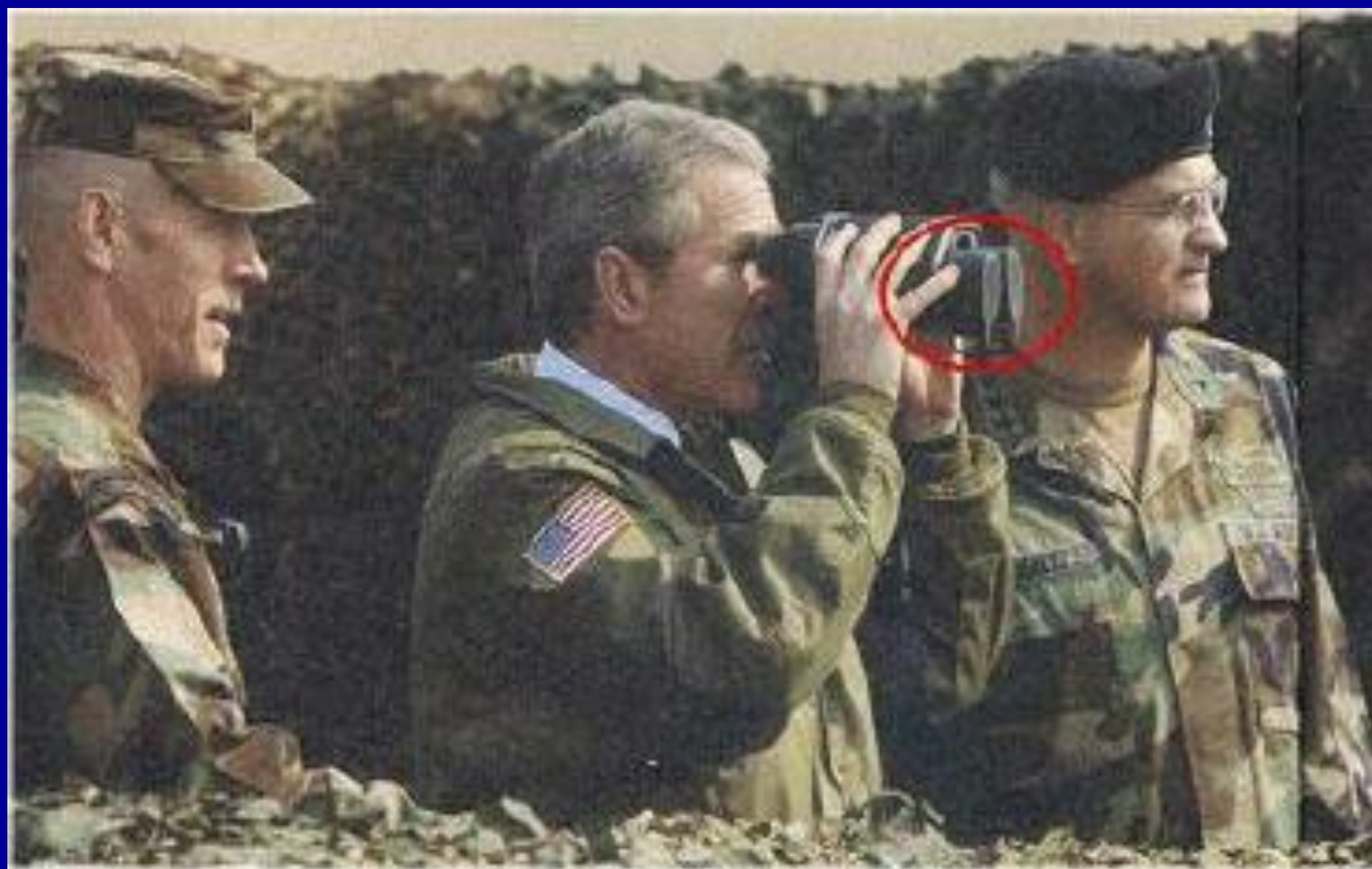
Αρτηριακή Πίεση (mmHg)

Other Risk Factors, OD or Disease	Normal SBP 120-129 or DBP 80-84	High Normal SBP 130-139 or DBP 85-89	Grade 1 HT SBP 140-159 or DBP 90-99	Grade 2 HT SBP 160-179 or DBP 100-109	Grade 3 HT SBP ≥ 180 or DBP ≥ 110
No other risk factors	Average risk	Average risk	Low added risk	Moderate added risk	High added risk
1-2 risk factors	Low added risk	Low added risk	Moderate added risk	Moderate added risk	Very high added risk
3 or more RF, MS, OD or Diabetes	Moderate added risk	High added risk	High added risk	High added risk	Very high added risk
Established CV or renal disease	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk	Very high added risk

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; CV: cardiovascular; HT: hypertension. Low, moderate, high, very high risk refer to 10-year risk of a CV fatal or non-fatal event. The term "added" indicates that in all categories risk is greater than average. OD: subclinical organ damage; MS: metabolic syndrome.





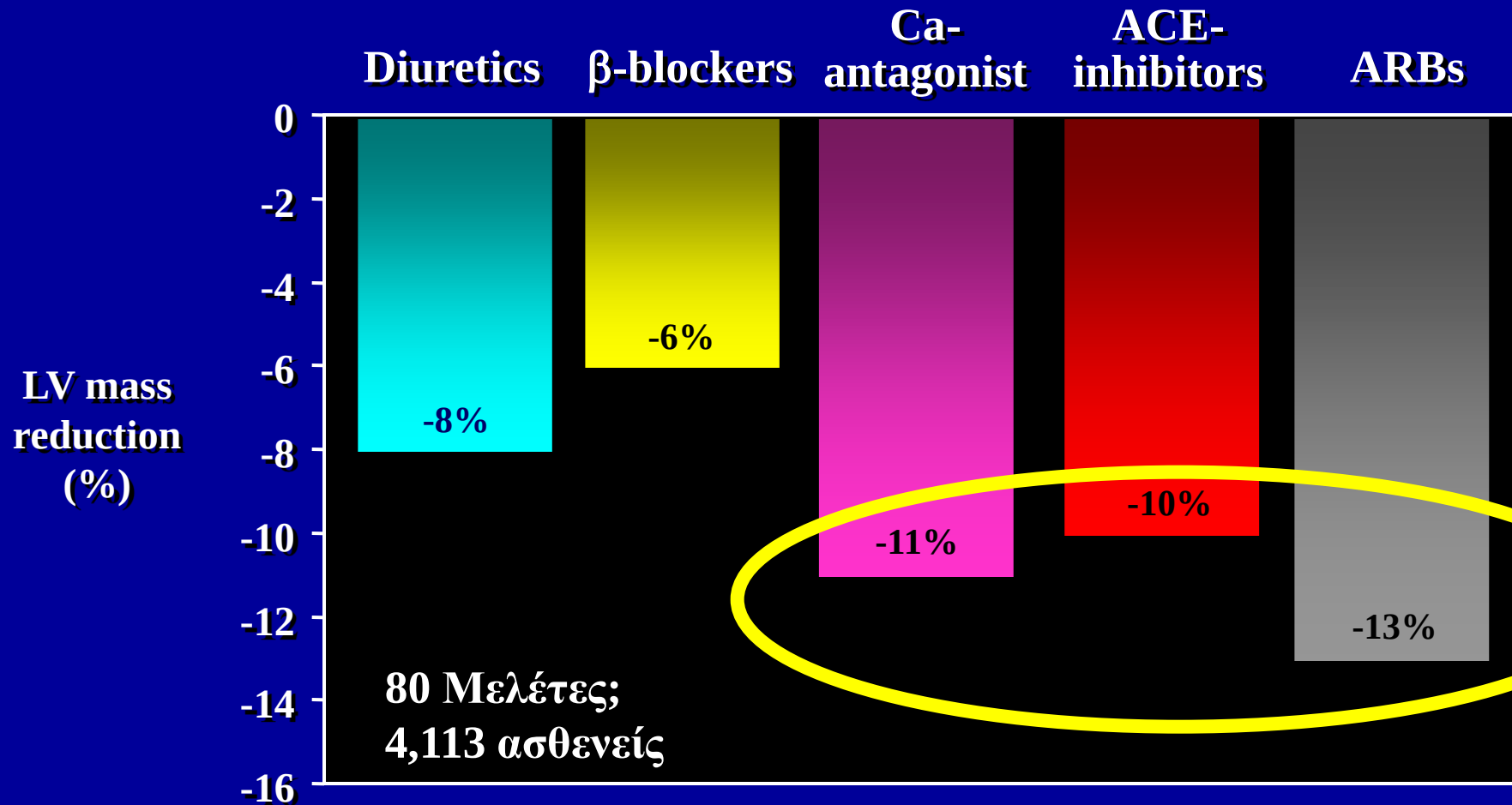






AP PHOTO/OLIVIER BERNARD

Μετα-ανάλυση μελετών υποστροφής Υπερτροφίας Αρ. Κοιλίας στην υπέρταση



Ορισμός του πάχους του έσω –μεσου χιτώνα (IMT)

CBM_{max}

Μέσος όρος του μέγιστου IMT
από 4 μακρινά τοιχώματα (+ 4
κοντινά τοιχώματα)
σε CC και Bif, αμφοτερόπλευρα

Δέρμα

Έξω καρωτίδα (EC) Έσω καρωτίδα (IC)

Διχασμός (Bif)

Κοινή
καρωτίδα (CC)

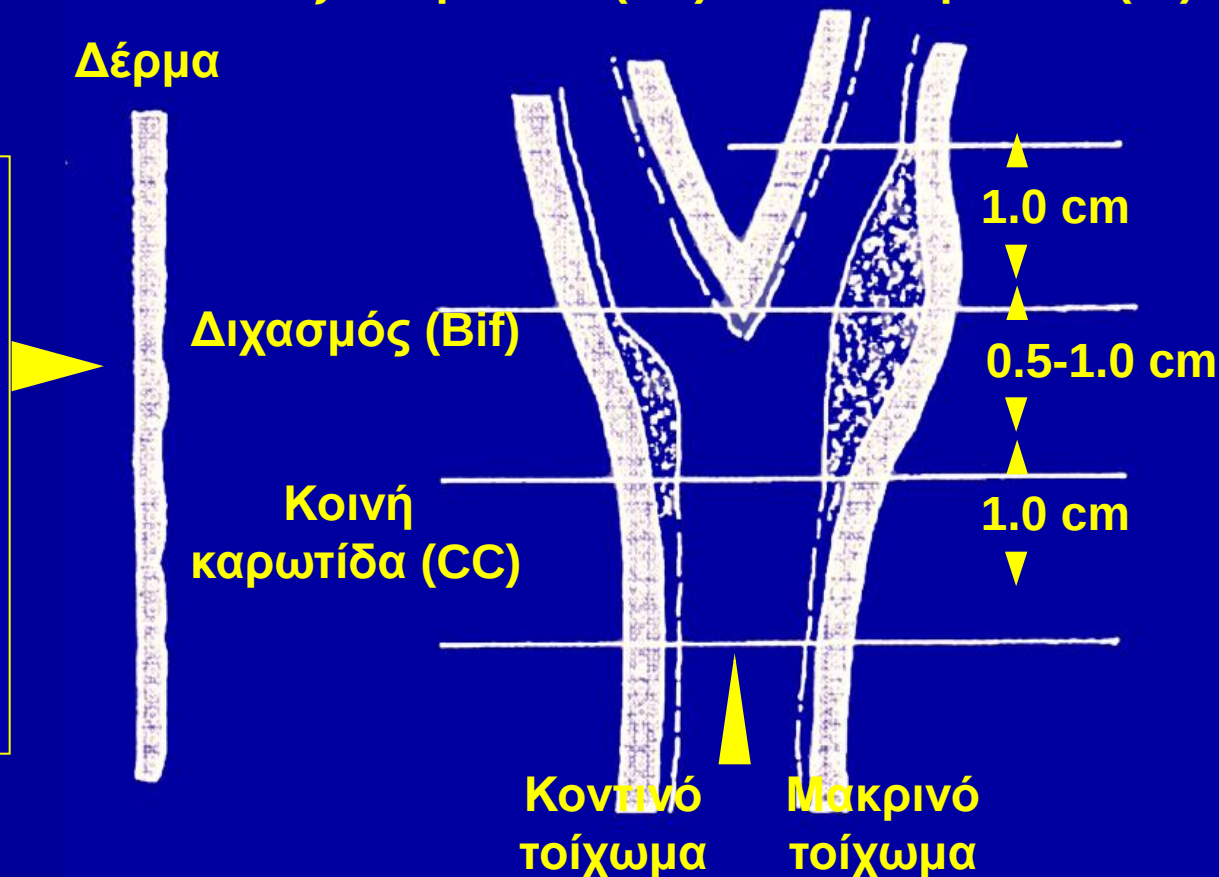
Κοντινό
τοιχώμα

Μακρινό
τοιχώμα

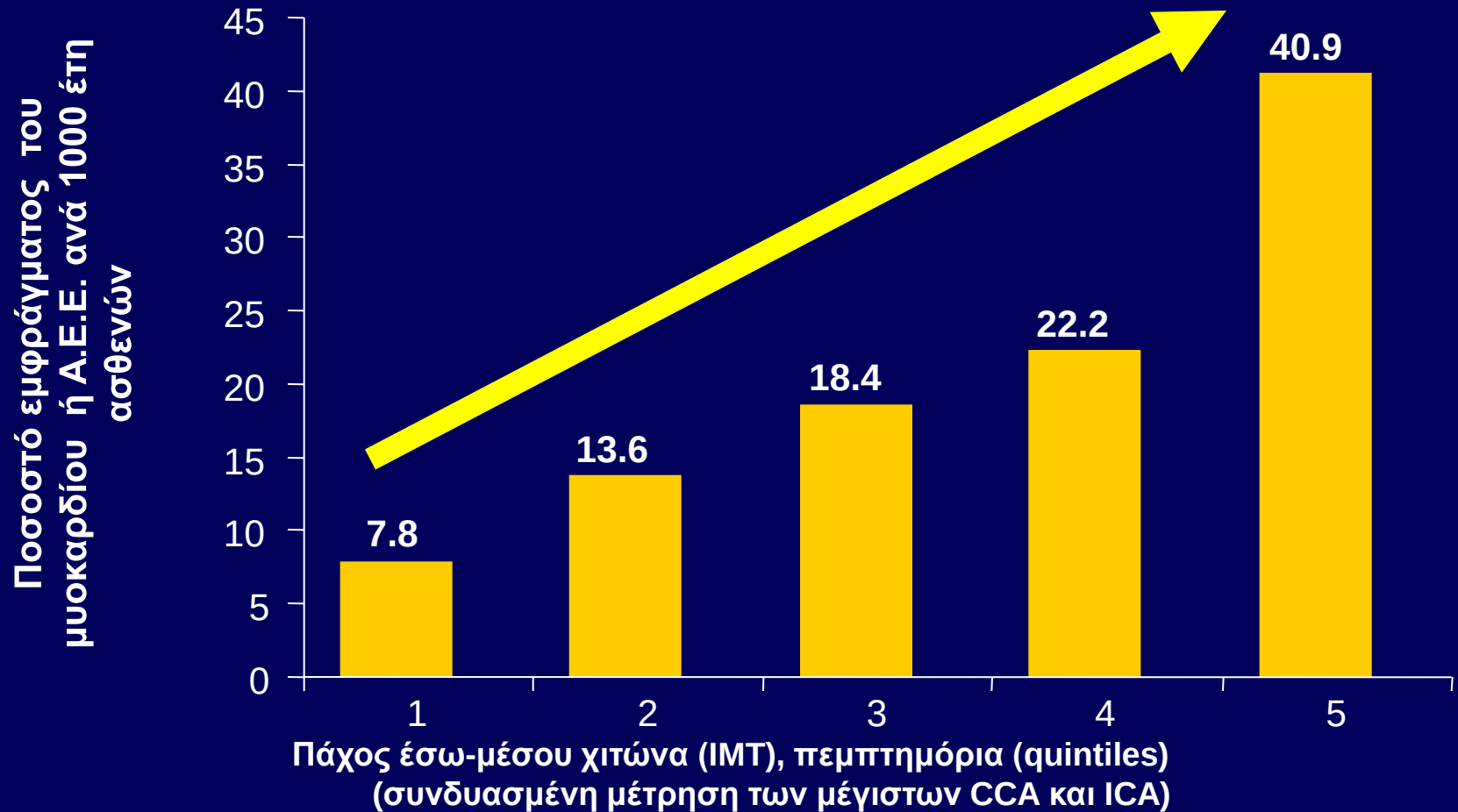
1.0 cm

0.5-1.0 cm

1.0 cm



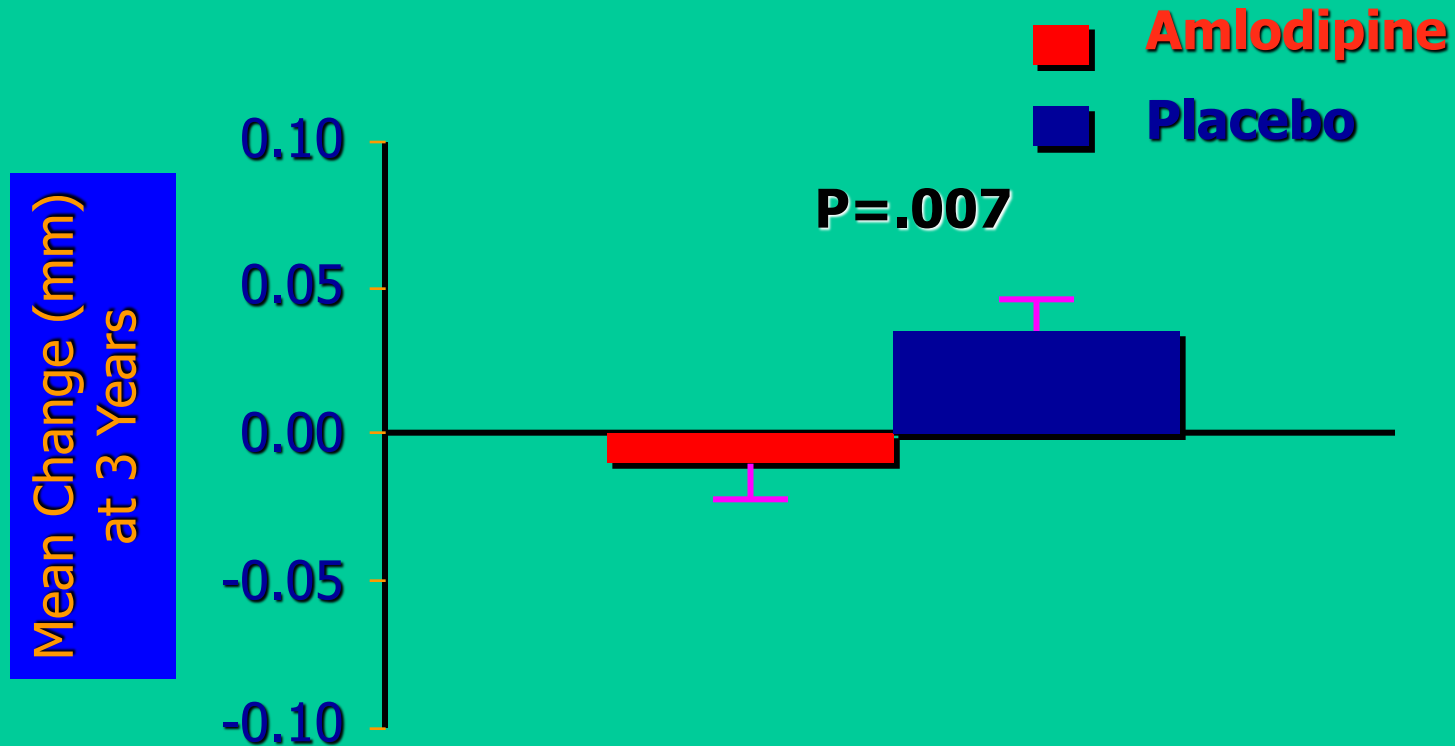
Συσχέτιση μεταξύ ΟΕΜ ή ΑΕΕ και πάχους της καρωτίδας



Πρόσφατες Μελέτες Αντιυπερτασικών Παραγόντων στο Καρωτιδικό IMT

Μελέτη	Ασθένεια	Θεραπευτικές αγωγές	Μέτρηση IMT	Ασθενείς (n)
PREVENT *	CHD	Αμλοδιπίνη έναντι Placebo	M _{max}	373
PART-2	VD	Ραμιπρίλη έναντι Placebo	CC-IMT	617
SECURE *	Υψ.Κίνδ.	Ραμιπρίλη έναντι Placebo	M _{max}	732
BCAPS *	VD	Μετοπρολόλη έναντι Placebo	Bif	793
MIDAS ns	HT	Ισραδιπίνη έναντι HCTZ	M _{max}	833
VHAS ns	HT	Βεραπαμίλη έναντι Χλωροθαλιδόνης	M _{max}	498
INSIGHT *	HT	Νιφεδιπίνη GITS έναντι Αμιλοζίδης	Co- CC-IMT	324
DAPHNE	HT	Δοξαζοσίνη έναντι HCTZ	C + Fem	80
ELSA *	HT	Λασιδιπίνη - Ατενολολη	IMT-CBM	2255

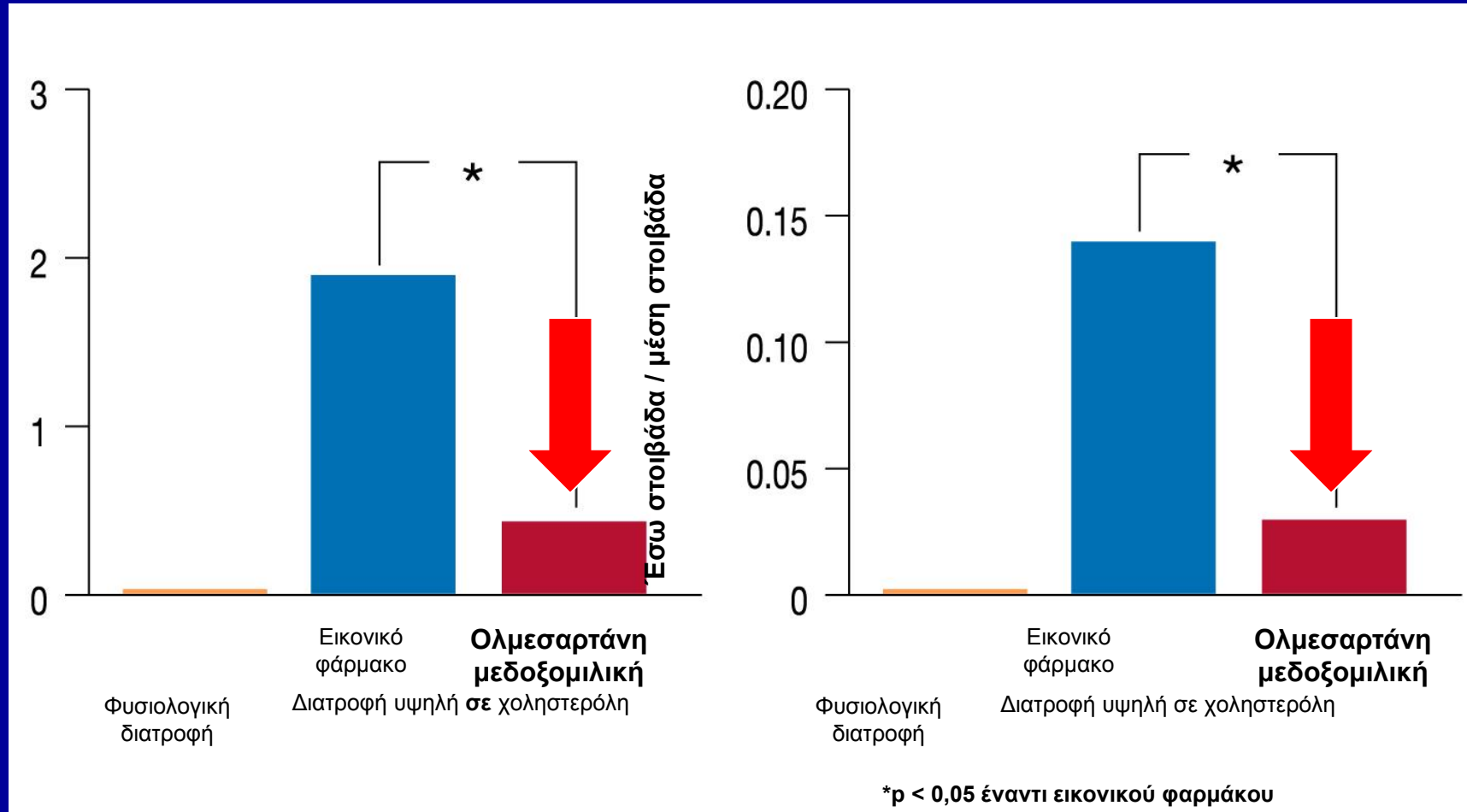
PREVENT: Επίδραση Αμλοδιπίνης στο IMT των Καρωτίδων



Pitt et al. *Circulation*. 2000;102:1503-1510.

Αντιαθηροσκληρωτική δράση

Έσω στοιβάδα (mm²)



The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study

Stumpe et al., Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease
December 2007

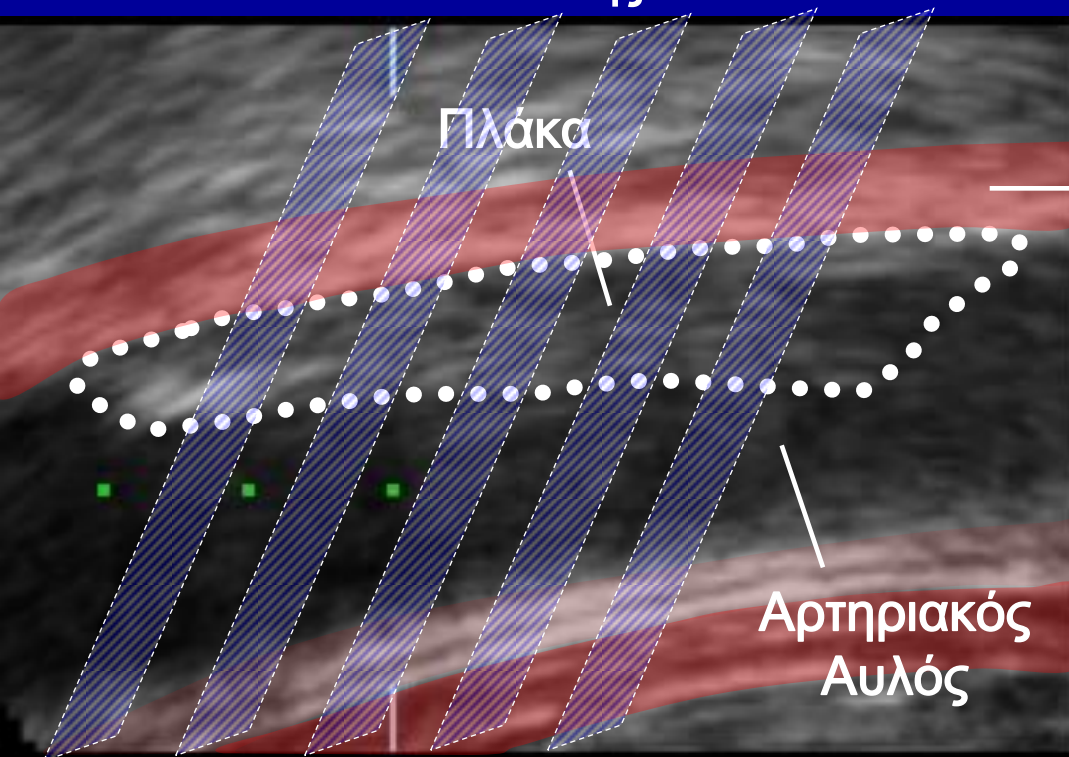
Σκοπός της Μελέτης

Η σύγκριση των επιδράσεων μίας θεραπείας διάρκειας 2 ετών με μεδοξομλική **ολμεσαρτάνη** ή με ατενολόλη στο **πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) της κοινής καρωτίδας και στον όγκο της αθηρωματικής πλάκας (PV),**

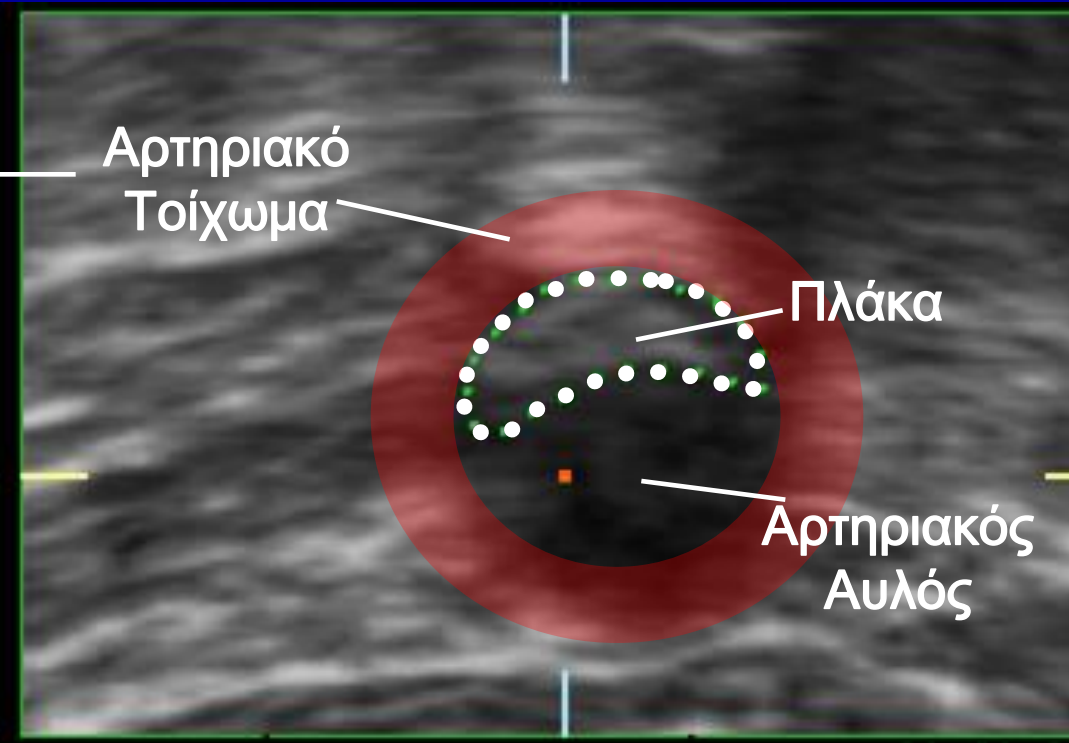
σε ασθενείς με υπέρταση που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, με πάχυνση του τοιχώματος των καρωτίδων και μία καθορισμένη αθηρωματική πλάκα, με τη χρήση δισδιάστατης (2D) και τρισδιάστατης (3D) υπερηχογραφίας.

Οι μετρήσεις του PV στη μελέτη MORE συντίθενται από επιμήκεις και εγκάρσιες υπερηχογραφικές (US) απεικονίσεις

Όψη μίας επιμήκους υπερηχογραφικής απεικόνισης



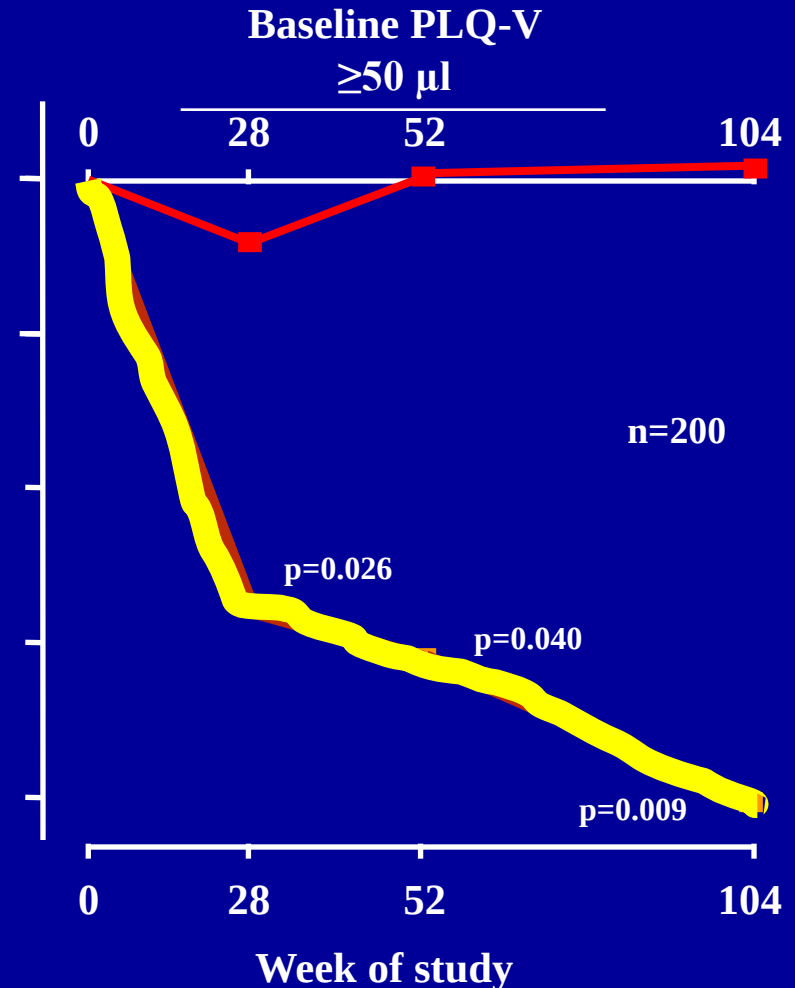
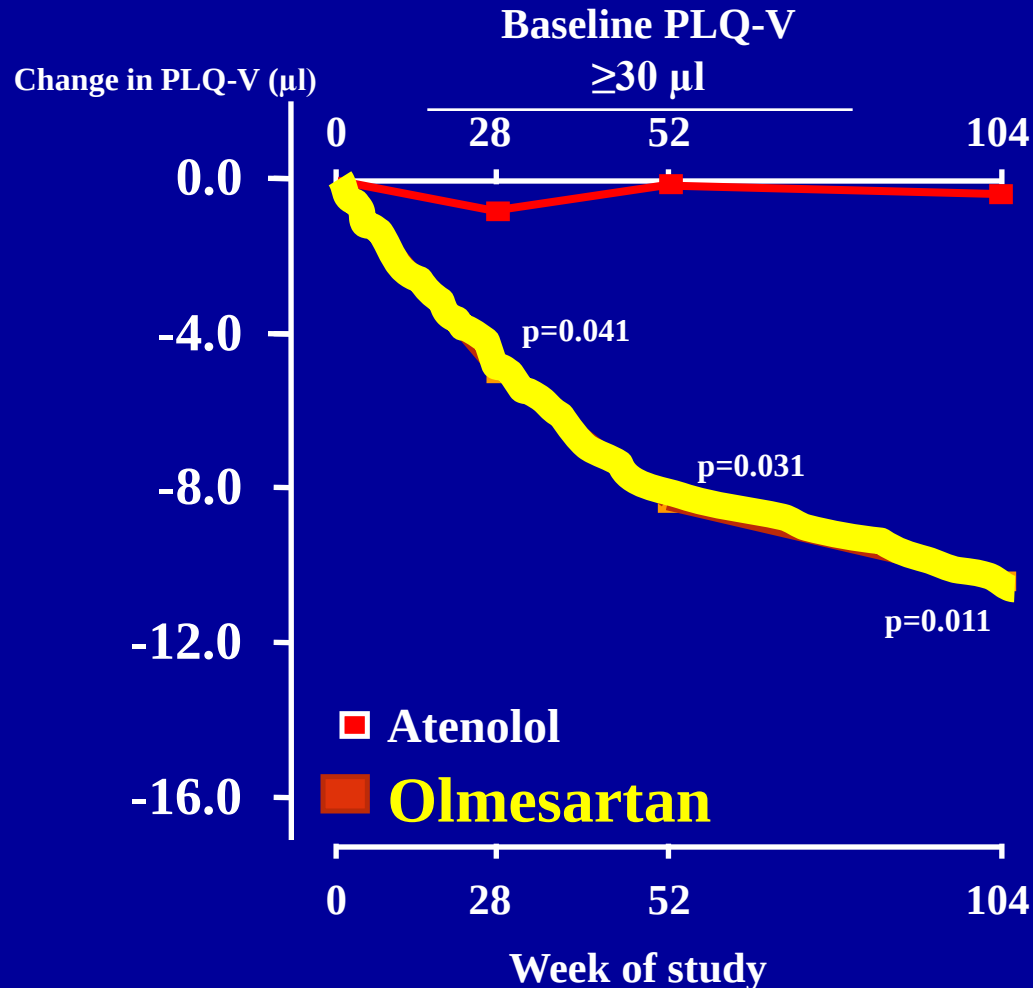
Όψη μίας εγκάρσιας υπερηχογραφικής απεικόνισης



Μία επιμήκης υπερηχογραφική απεικόνιση μίας πλάκας συντίθεται από μία σειρά εγκάρσιων τομών για την πραγματοποίηση μίας 3D μέτρησης του PV

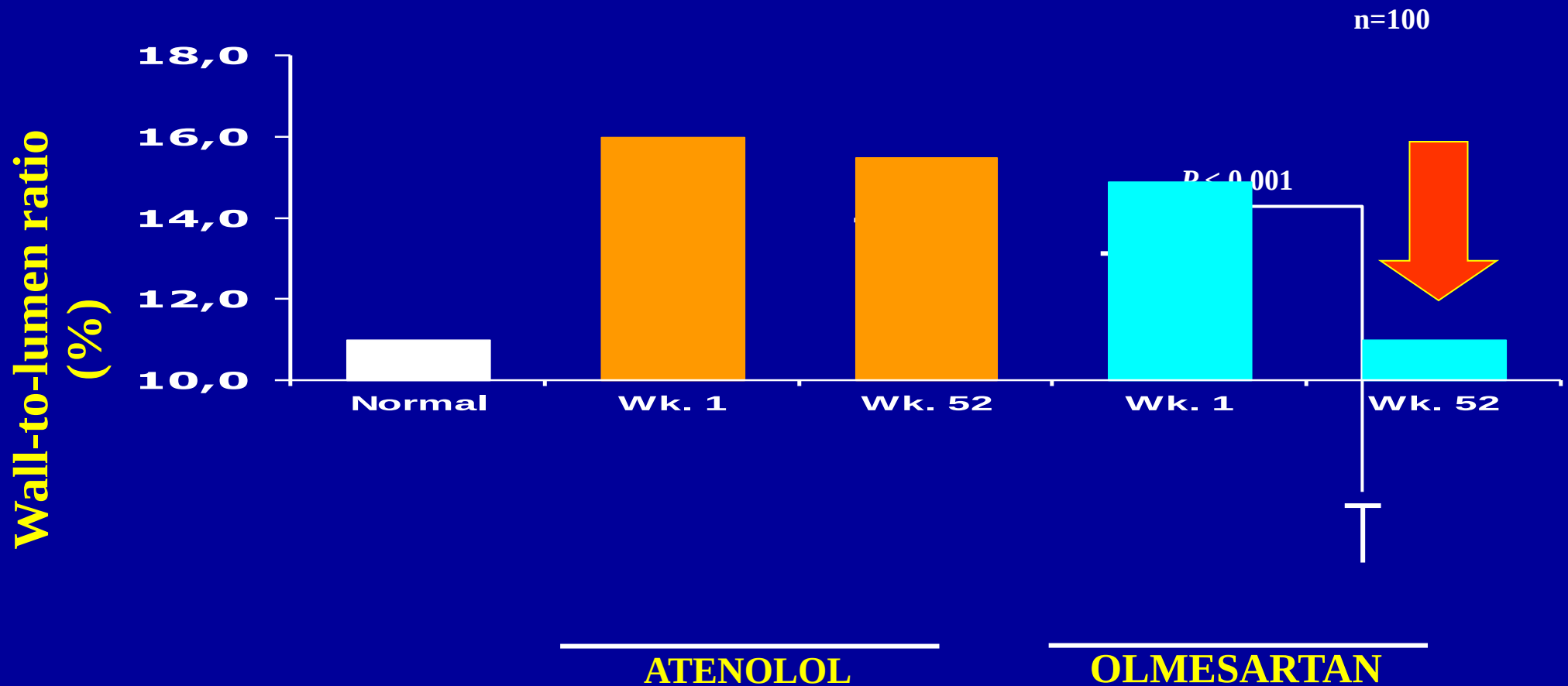
VASCULAR PROTECTION – MORE Study

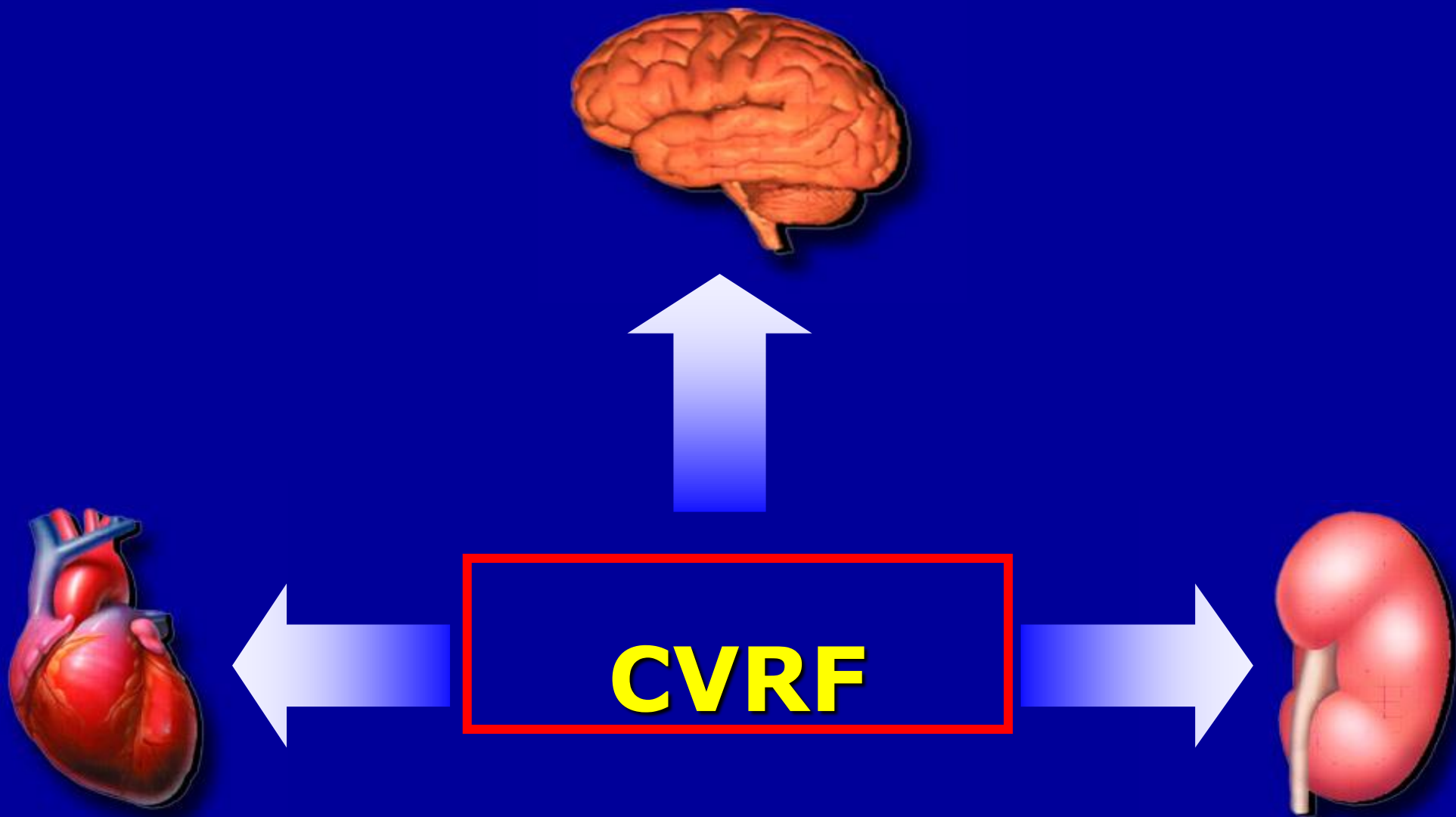
Mean changes in Plaque Volume from baseline at 28-, 52- and 104-week follow-up



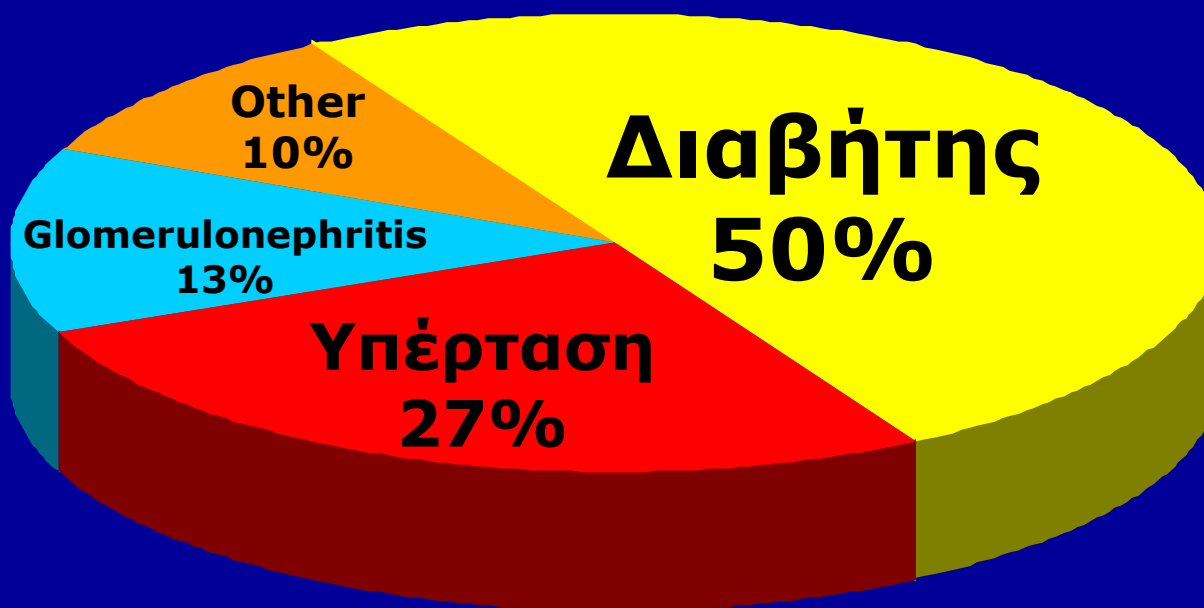
VASCULAR PROTECTION – VIOS Study

Olmesartan but not Atenolol Reverses Vascular Hypertrophy



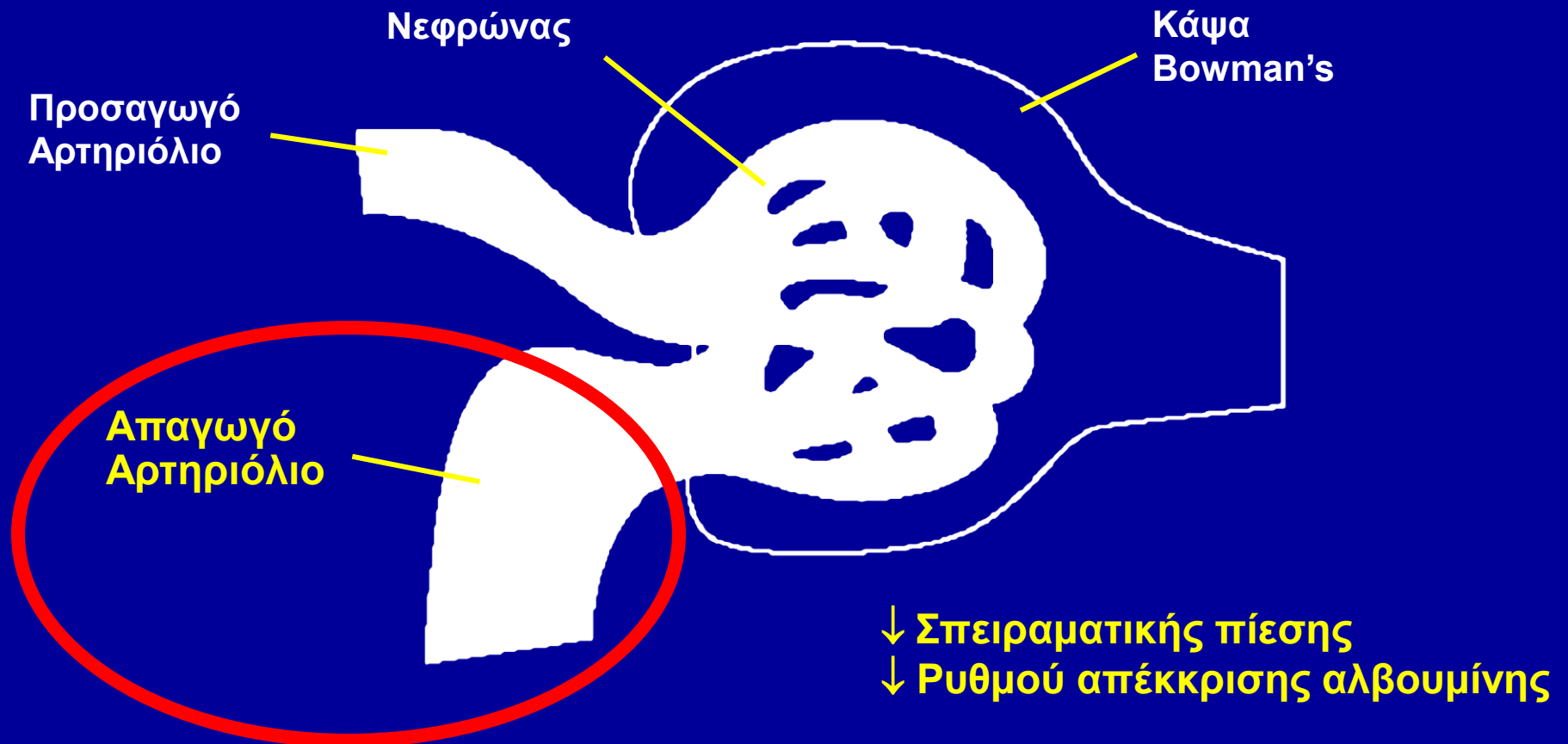


Αρχικές διαγνώσεις σε ασθενείς που αρχίζουν αιμοκάθαρση



Μηχανισμός αποκλεισμού ΣΡΑΑ στη Διαβητική νεφροπάθεια

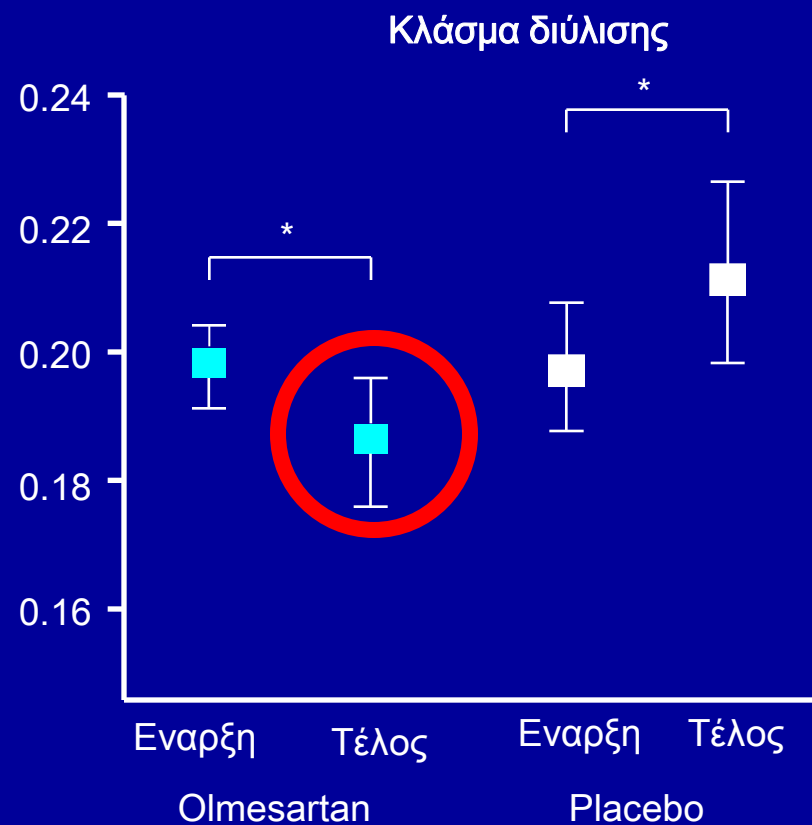
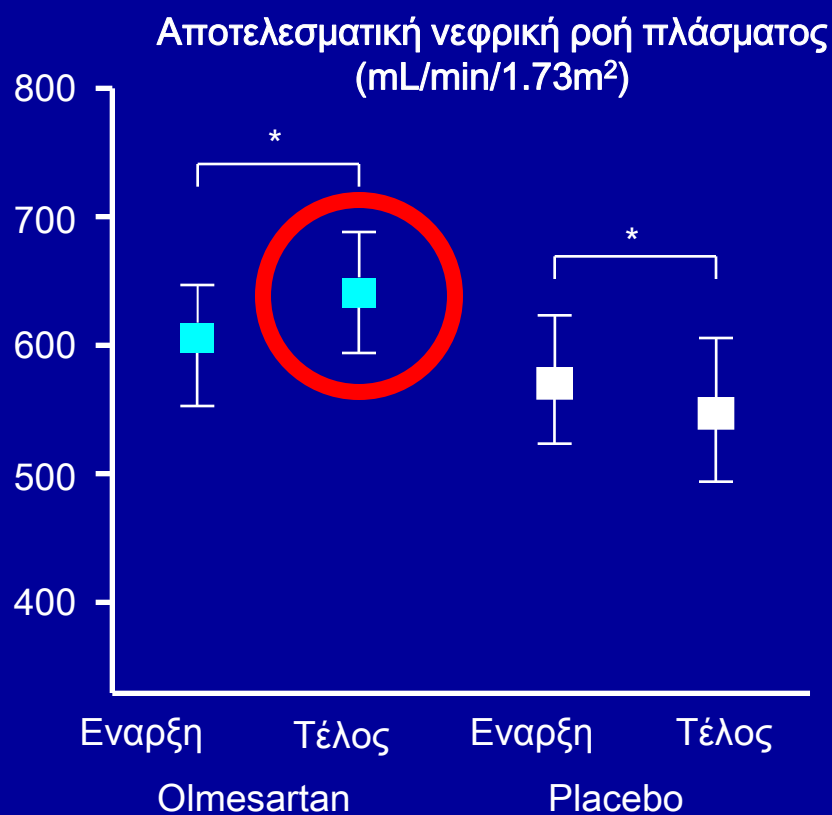
Διάταση του απαγωγού αρτηριόλιου μόνο



Ολμεσαρτάνη και νεφραγγειακές αντιστάσεις

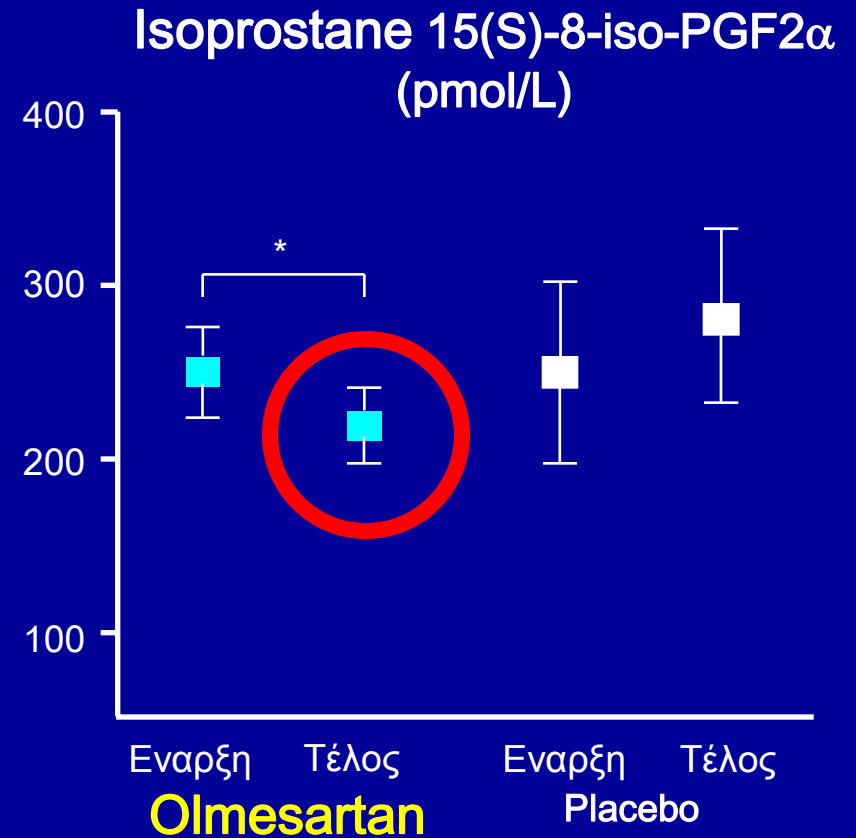
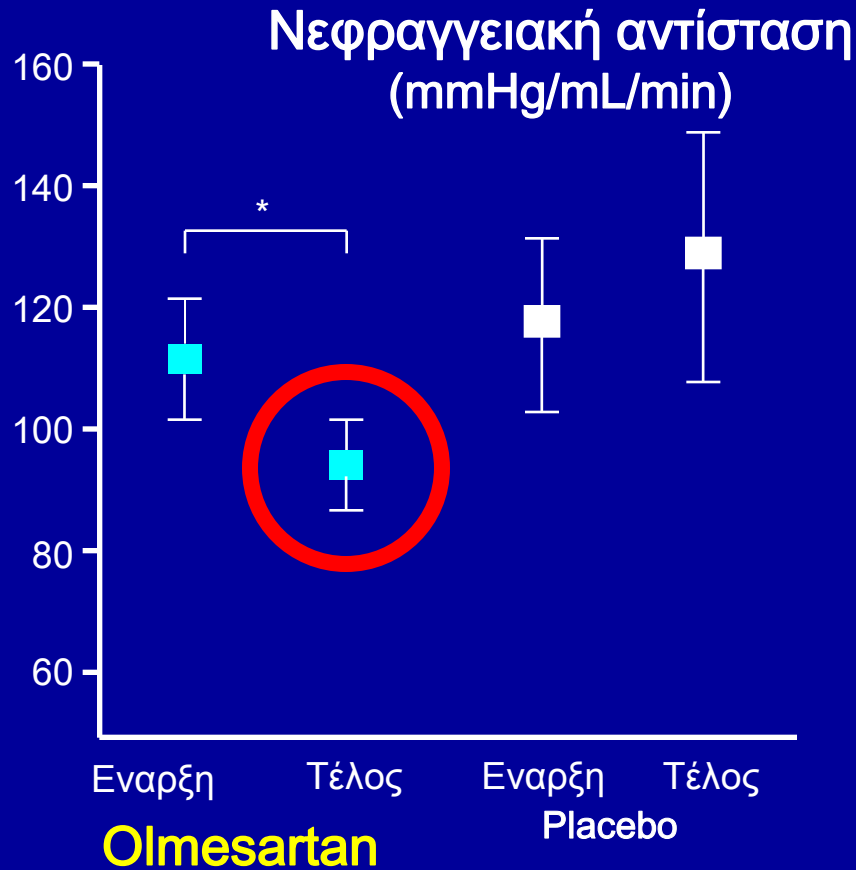
Chronic Angiotensin II Blockade reduces (Intra)Renal
Vascular Resistance in Patients with Type 2 Diabetes

Η Ολμεσαρτάνη αύξησε αποτελεσματικά τη νεφρική ροή και μείωσε το κλάσμα διύλισης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II

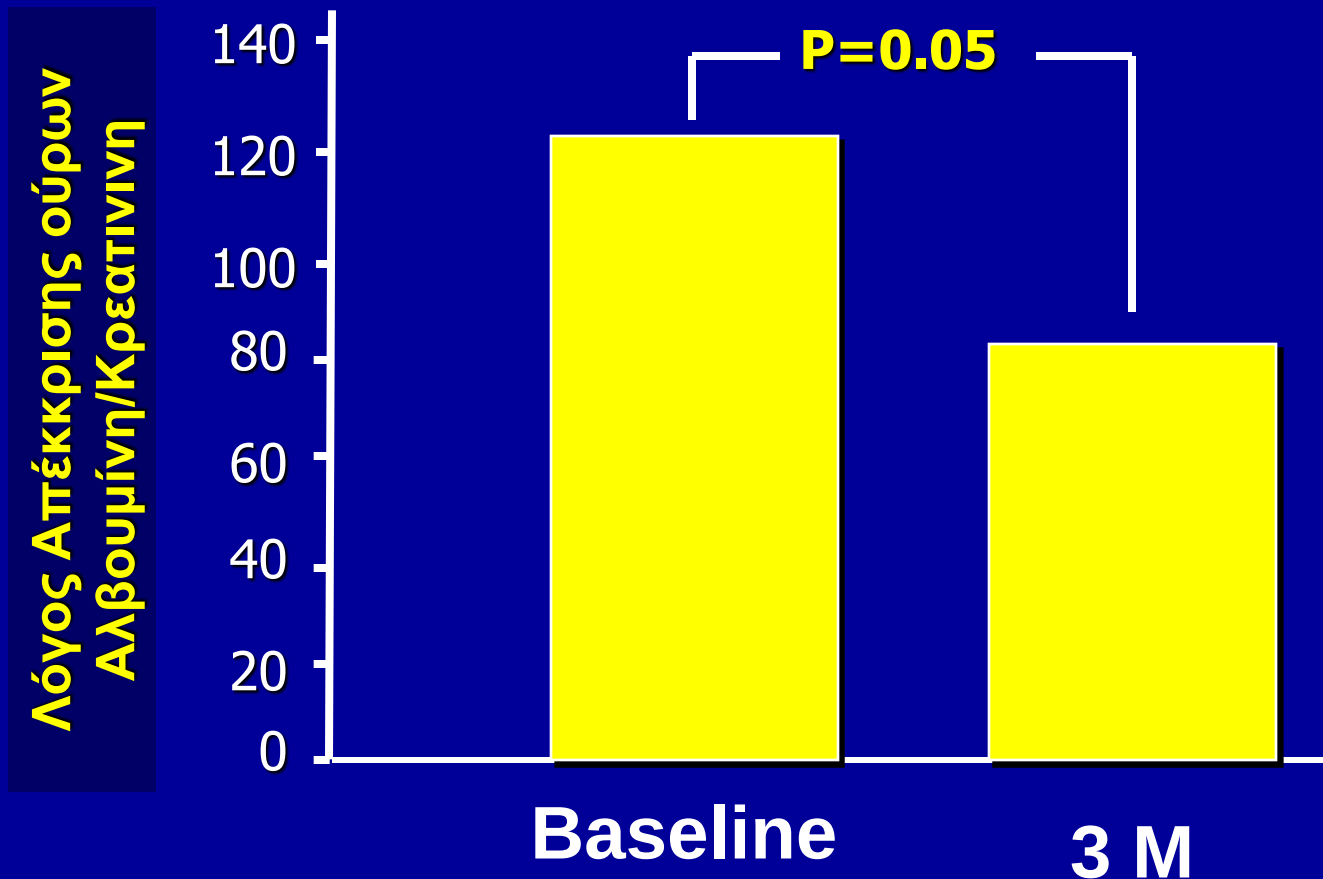


*p<0.05 versus baseline

Η Olmesartan μείωσε τη νεφραγγειακή αντίσταση και το οξειδωτικό stress σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II



Η Ολμεσартάνη μειώνει την μικρολευκωματοουρία σε Διαβητικούς τύπου 2



Χρόνια νεφροπάθεια: Θεραπεία πρώτης γραμμής

Renal Insufficiency
 $\text{Cl}_{\text{cr}} < 60 \text{ mL/min}$
 $\text{Cr}_{\text{Serum}} > 1.4 \text{ mg/dL}^*$

$\geq 130/80$

**Μικρολευκωματι-
νουρία**

$\geq 130/80$

Λευκωματινουρία

Σακχαρώδης διαβήτης

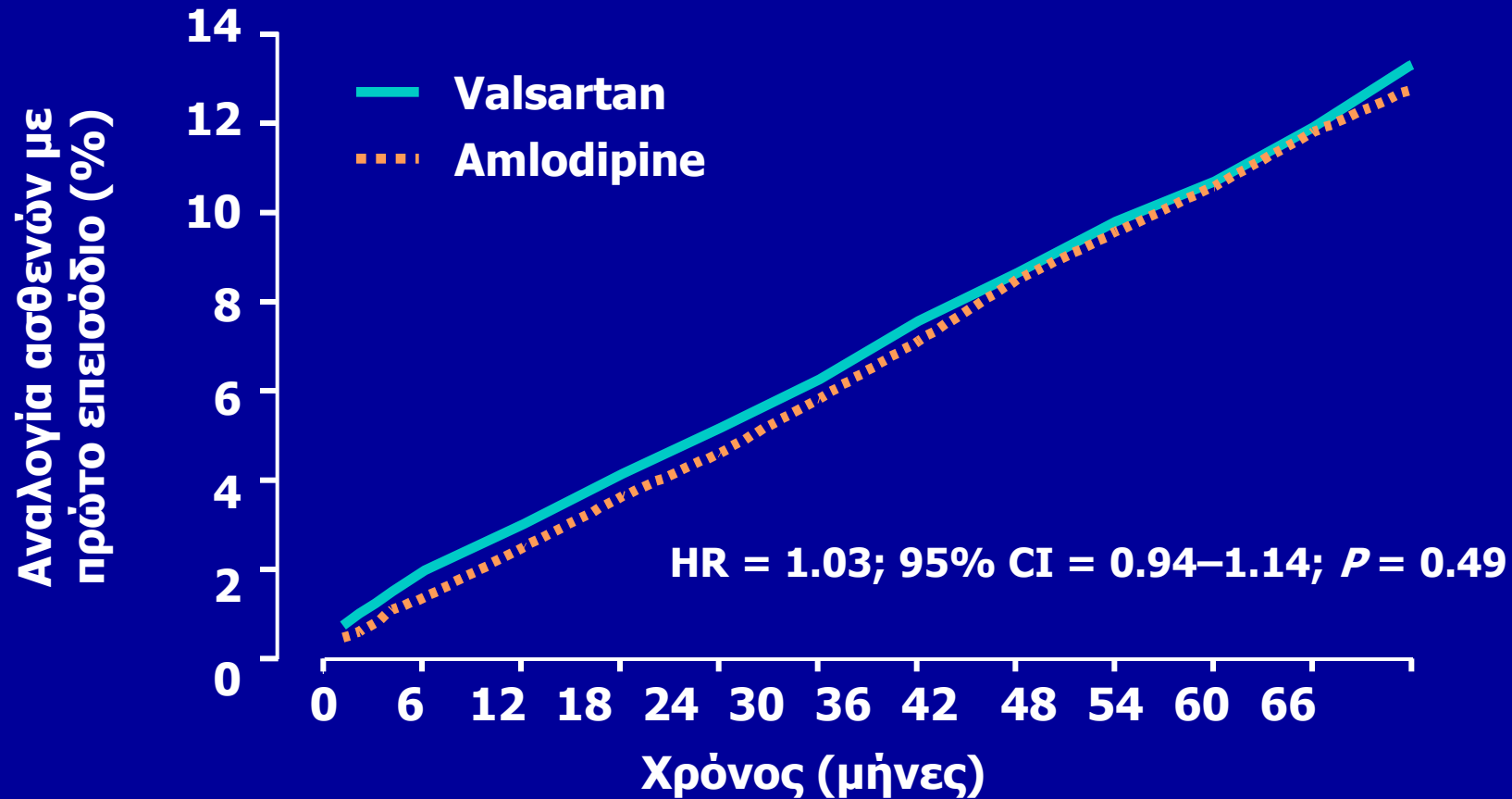
ΑΙΙ ή ΑΜΕΑ

Εναρξη και
Προοδευτική
Τιτλοποίηση
Δόσης στη
μέγιστη
ανεκτή

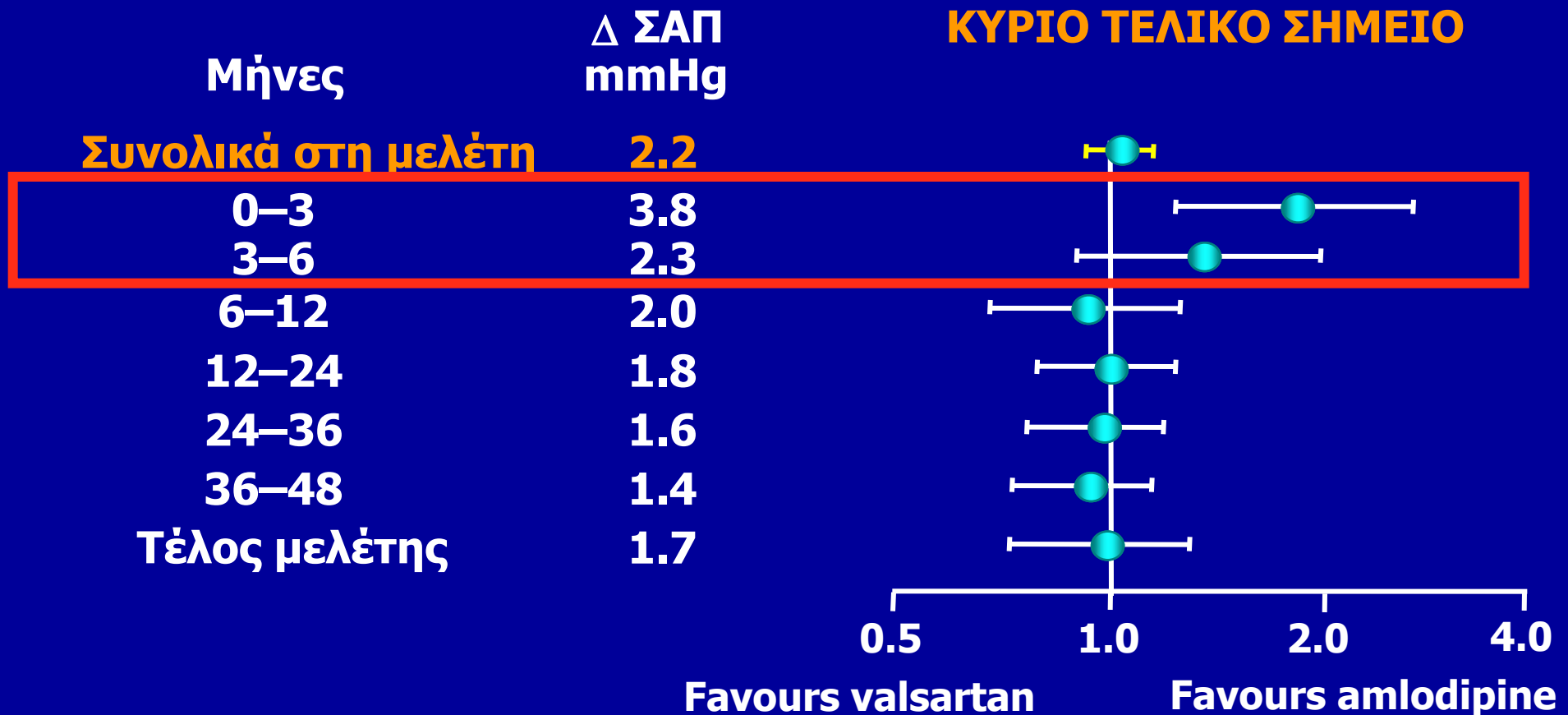
***for women, $\text{CR}_{\text{Serum}} > 1.2 \text{ mg/dL}$**

**Πόσο επιθετικοί ή «ανυπόμονοι» θα πρέπει
να είμαστε για την ρύθμιση του ασθενούς
?**

VALUE: Κύριο Τελικό Σημείο



VALUE: Κύριο Τελικό Σημείο και διαφορές στη ΣΑΠ, χρονικά

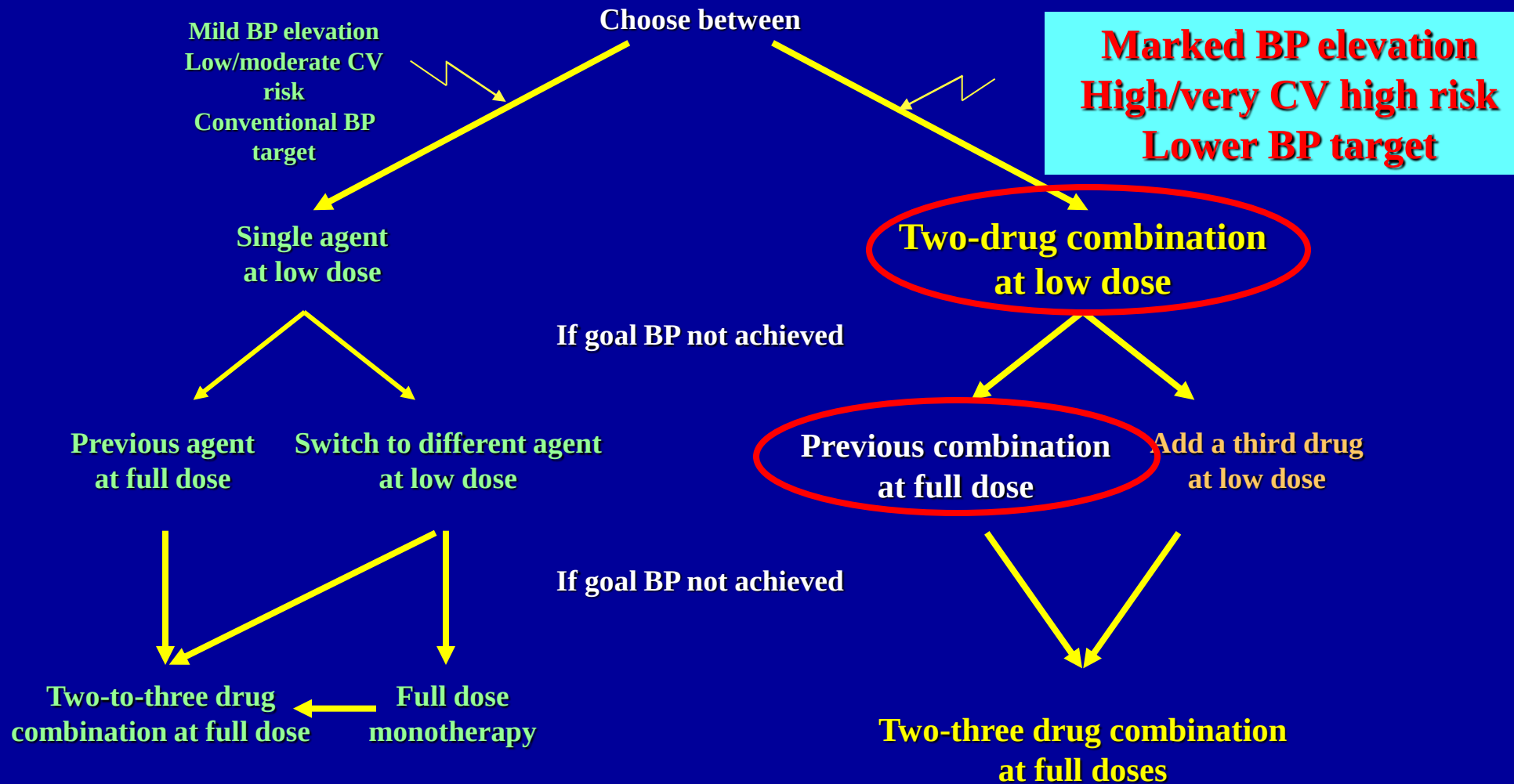


THE LOWER THE BETTER



THE EARLIER THE BETTER

Monotherapy versus Combination Therapy Strategies



ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Thiazide diuretics

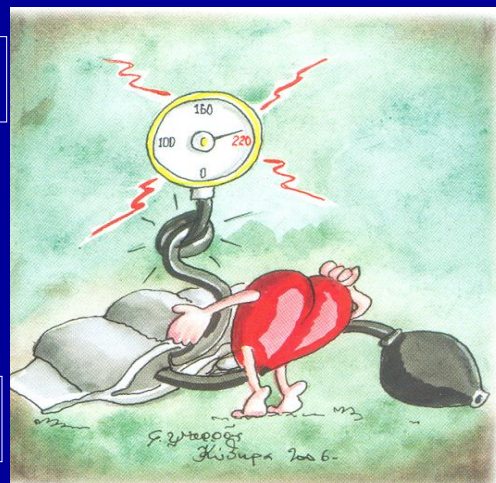
β -blockers

α -blockers

ACE inhibitors

AT₁-receptor
antagonists

Calcium
antagonists



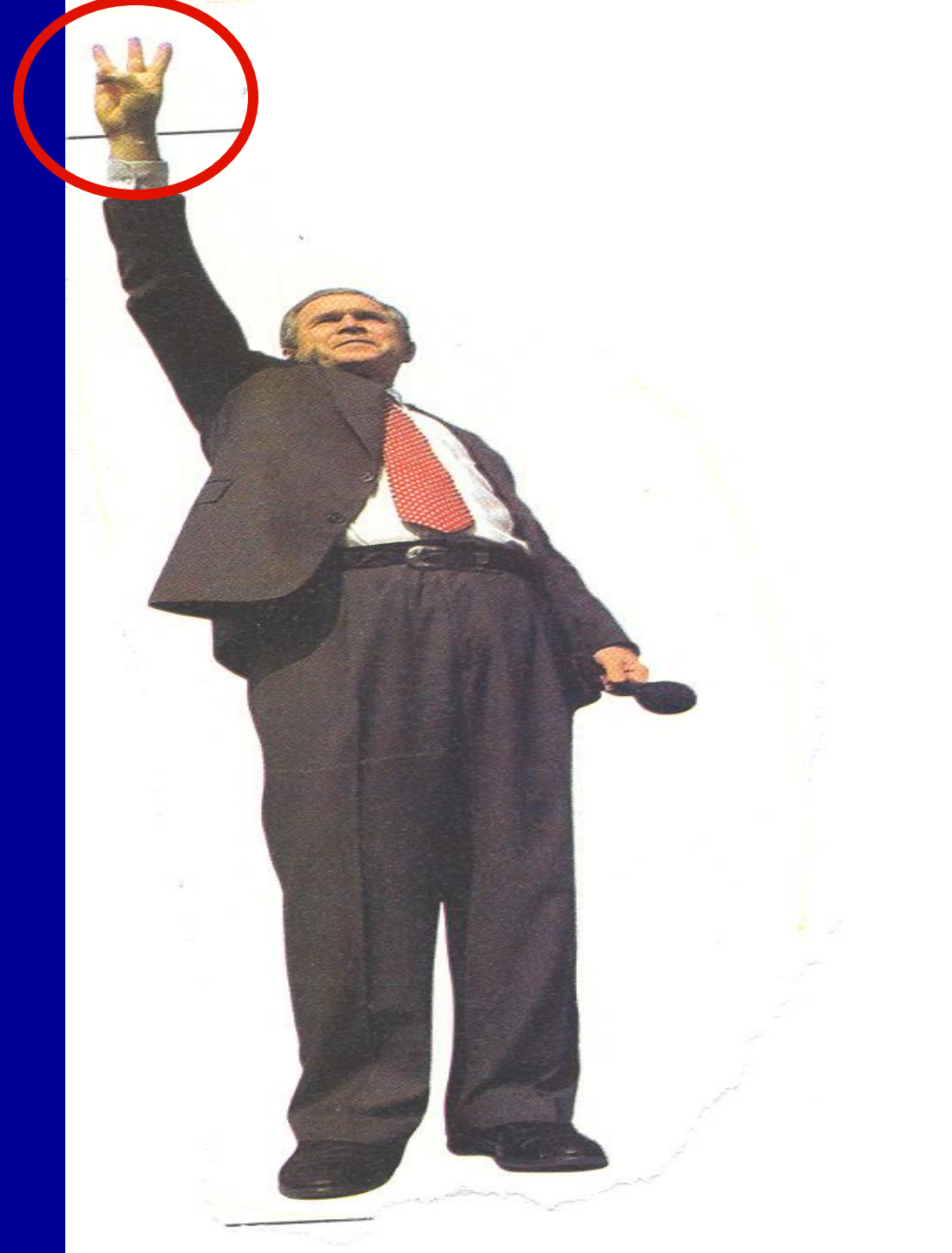
Thiazide diuretics

AT₁-receptor
antagonists

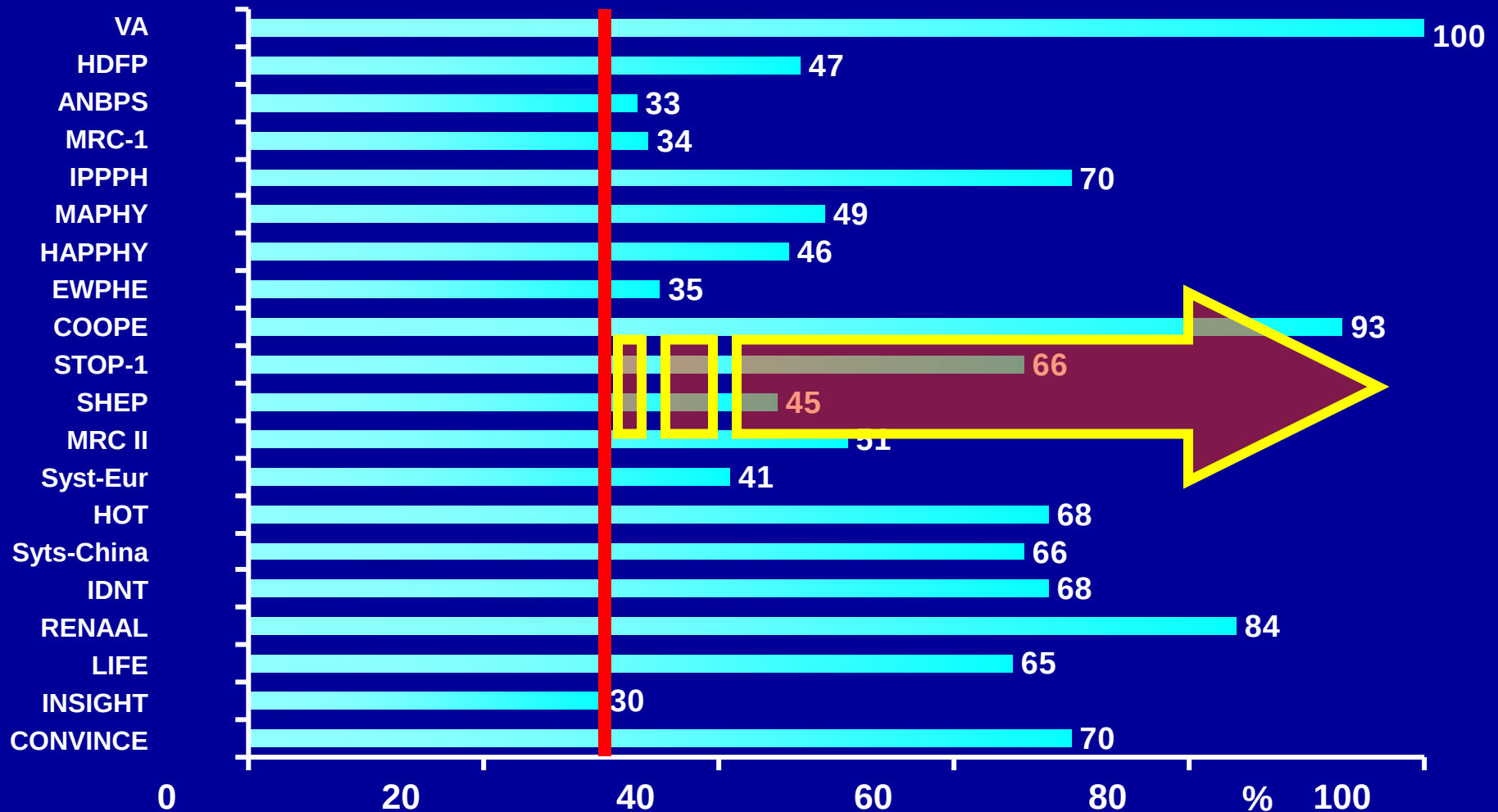
Calcium
antagonists

ACE inhibitors

**Πόσα φάρμακα
χρειάζονται για την
αποτελεσματική
ρύθμιση της
αρτηριακής πίεσης?**



Percentage of Hypertensive Patients under Combination Treatment in Clinical Trials



Need for pluritherapy

Συνδυασμοί φαρμάκων

ΑΜΕΑ + ARB ?

AMEA



ARB



AMEA + ARB ?

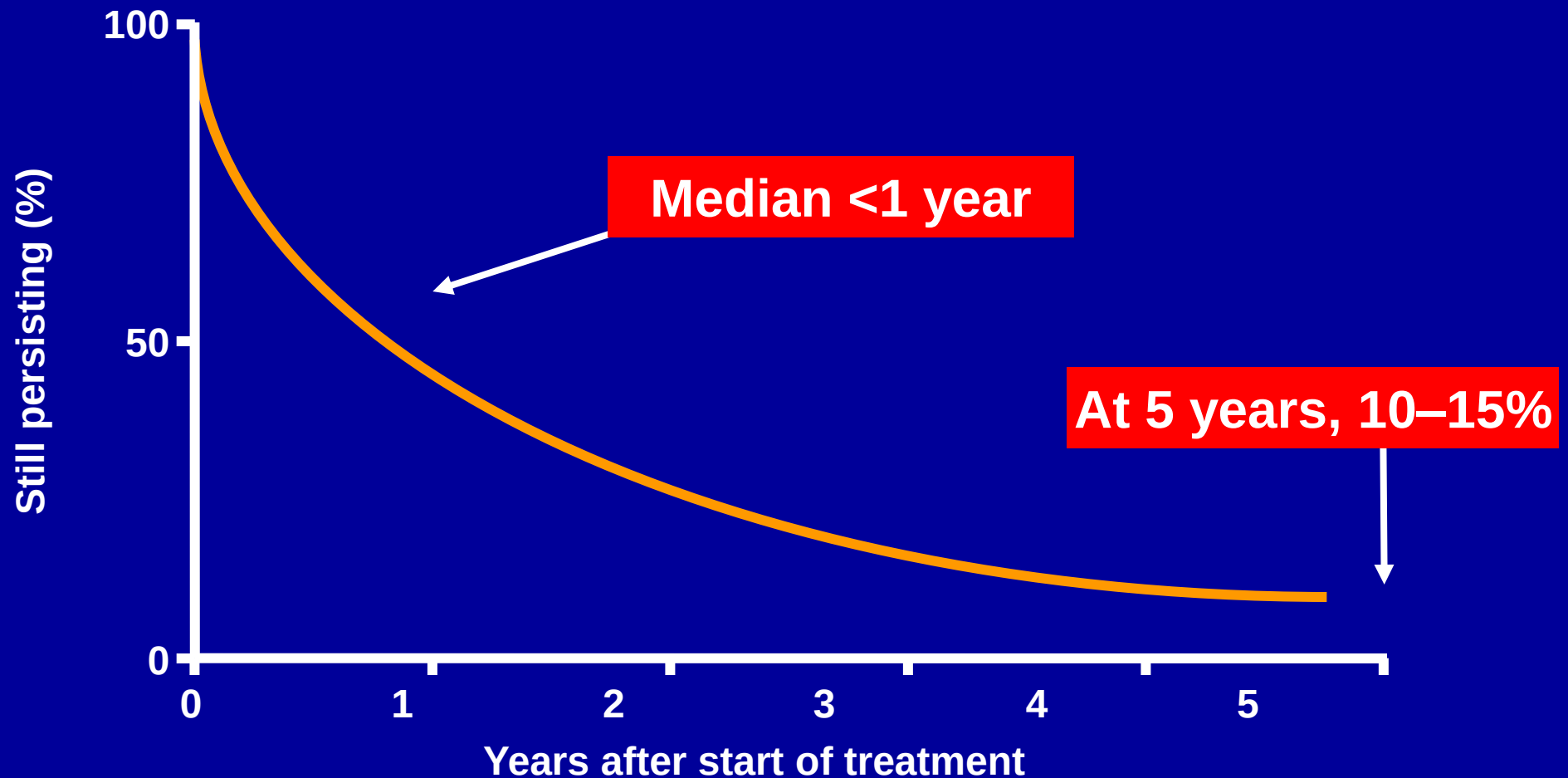


A person wearing a brown jacket and a light-colored headscarf is sitting on a white plastic chair, fishing by a lake. They are holding a fishing rod. The lake is surrounded by tall reeds and grass. In the background, a densely populated town with many colorful buildings is built on a hillside. The sky is overcast and grey. The word "Συνδυασμός" is written in white Greek text on a red rectangular background in the lower right area of the image.

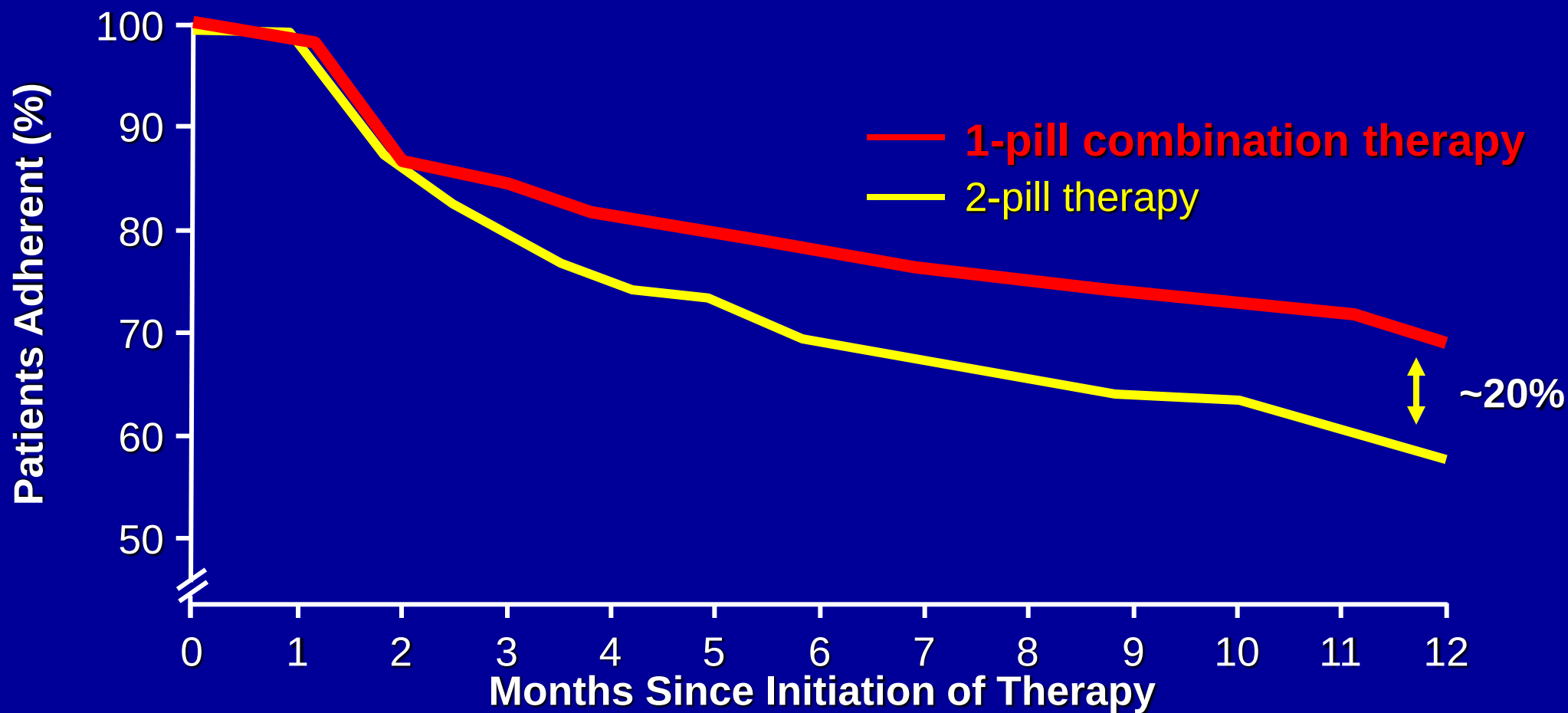
Συνδυασμός

Σταθεροί Συνδυασμοί

Typical Persistence Data for a Chronic Drug Regimen in Everyday Practice



Απλοποιώντας το σχήμα βελτιώνουμε τη συμμόρφωση



Retrospective, database-based study of members of a national commercial pharmacy benefit manager (N=3942).

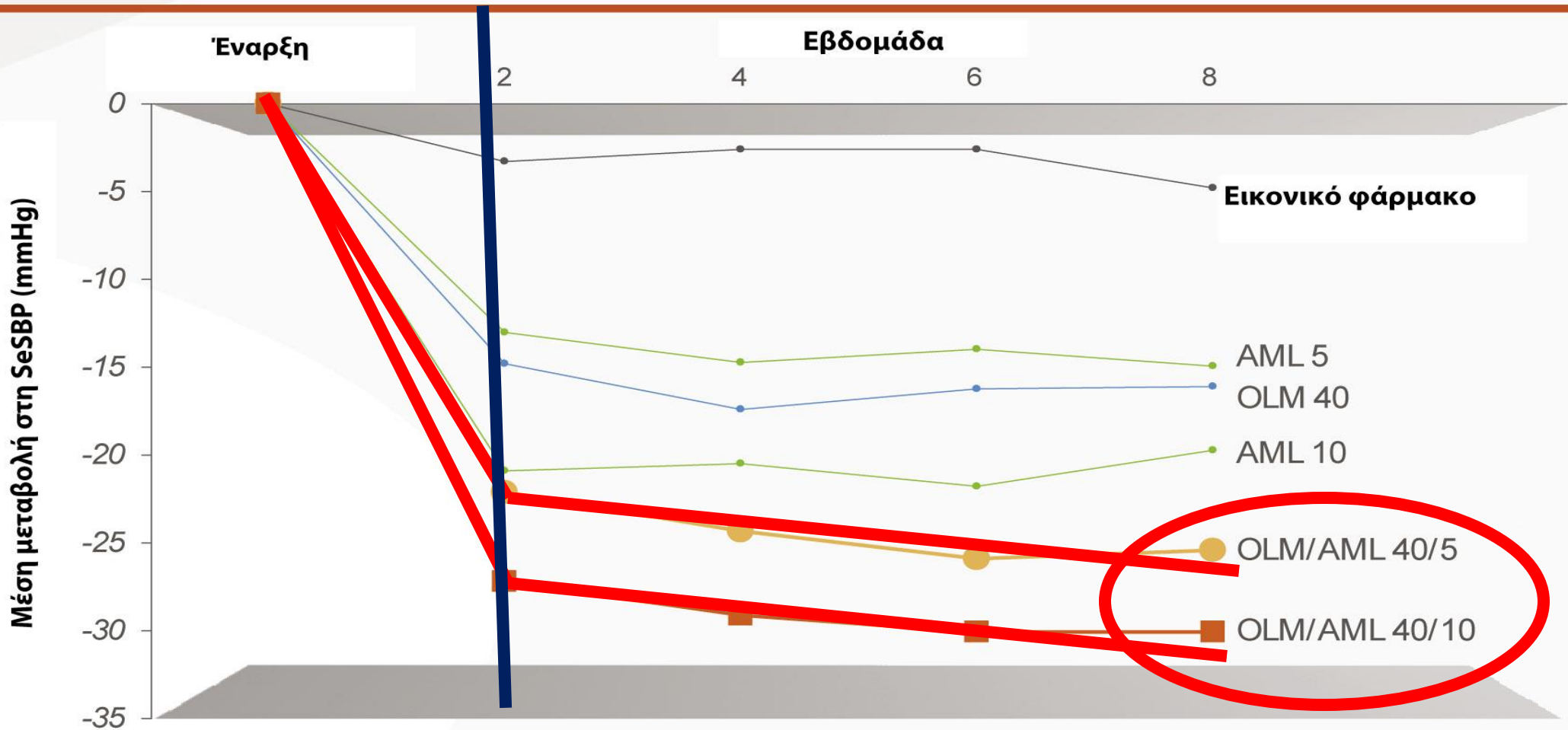
Dezii. *Manag Care*. 2000;9(suppl):S2-S6.

Πόσος χρόνος χρειάζεται για την σταδιακή ρύθμιση της ΑΠ;

■ Αν ένας ασθενής ήθελε 3 φάρμακα σε μέγιστες δοσολογίες για να ρυθμίσει την ΑΠ και έκανε αναπροσαρμογή της δόσης του κάθε φαρμάκου ανά 1 μήνα τότε **θα χρειαζόταν περίπου 1 έτος**

Μπορούμε να περιμένουμε τόσο πολύ;

TAXEIA ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ Α.Π



* $P < 0,0001$ για όλες τις ομάδες δραστικής θεραπείας μέσω ANCOVA σε σύγκριση με την έναρξη
Πληθυσμός πρόθεσης-προς-θεραπεία ως συνολικός πληθυσμός, με LOCF (μόνο κατά την εβδομάδα 8)
Chrysant, et al. Clin Ther 2008;30:587-604

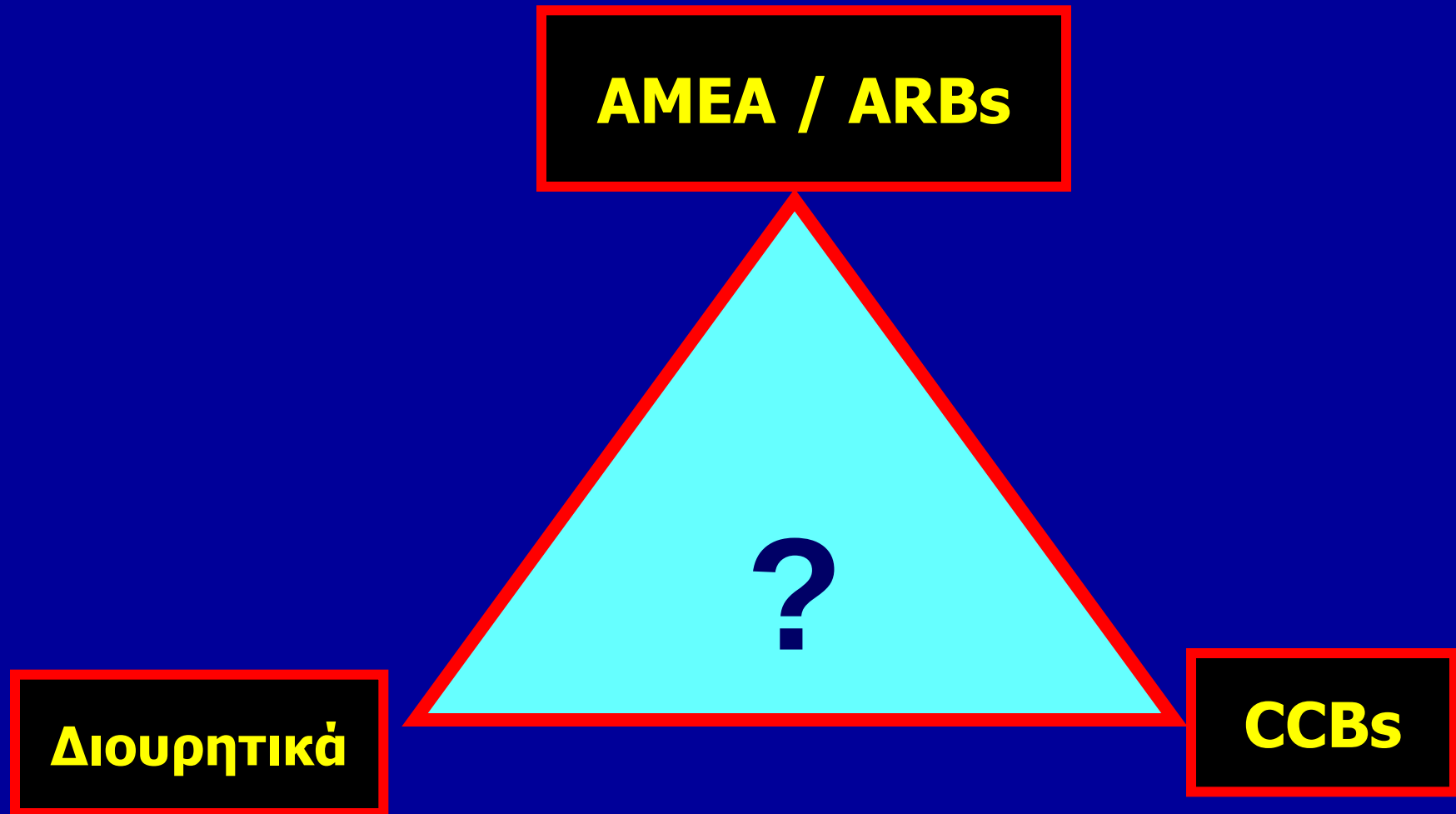
COACH

ΣΤΑΘΕΡΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ

ΚΥΡΙΑ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- ❖ αποτελεσματικότητα στην ρύθμιση της Α.Π
- ❖ προσθετική/συνεργική δράση
- ❖ πιο έγκαιρη επίτευξη του στόχου
- ❖ αντιστάθμιση ανεπιθύμητων ενεργειών
- ❖ καλύτερη συμμόρφωση
- ❖ απλότητα χρήσης
- ❖ μείωση κόστους

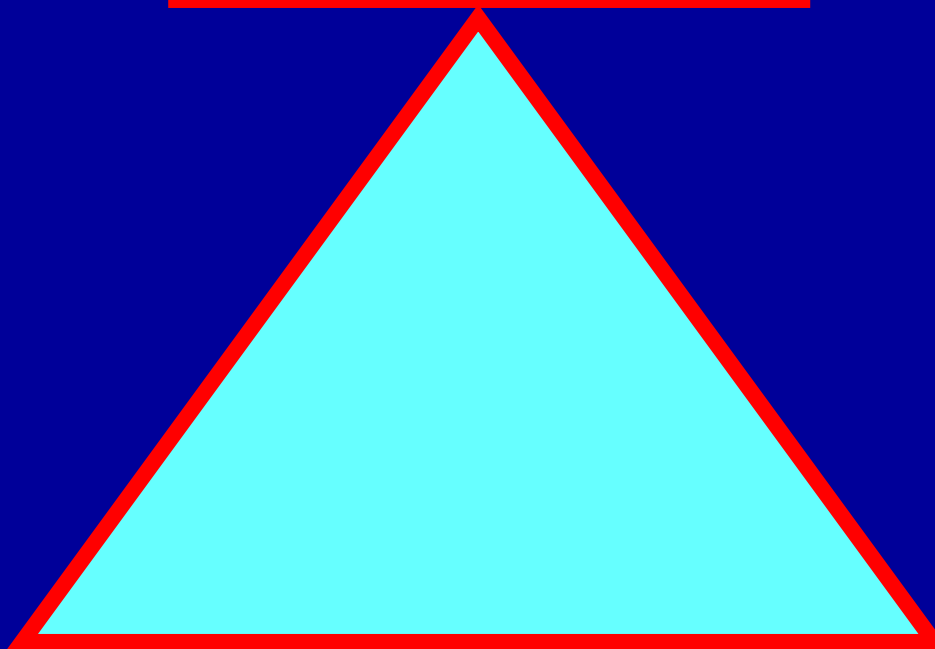
Προτεινόμενοι αρχικοί συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων (σε απουσία ειδικών ενδείξεων)



ΟΛΜΕΣΑΡΤΑΝΗ

ΗCΤΗ

ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗ



**Γιατί συνδυασμός
Ολμεσαρτάνης + Αμλοδιπίνης
+ ΗCΤΗ ?**

Optimization is a complex process!

Come on! It can't go wrong every time...

PERSCHÉID



ΧΡΕΙΑΖΟΜΑΣΤΕ ΕΝΑ ΔΕΛΕΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ !!!

?
CCB
DIURETIC

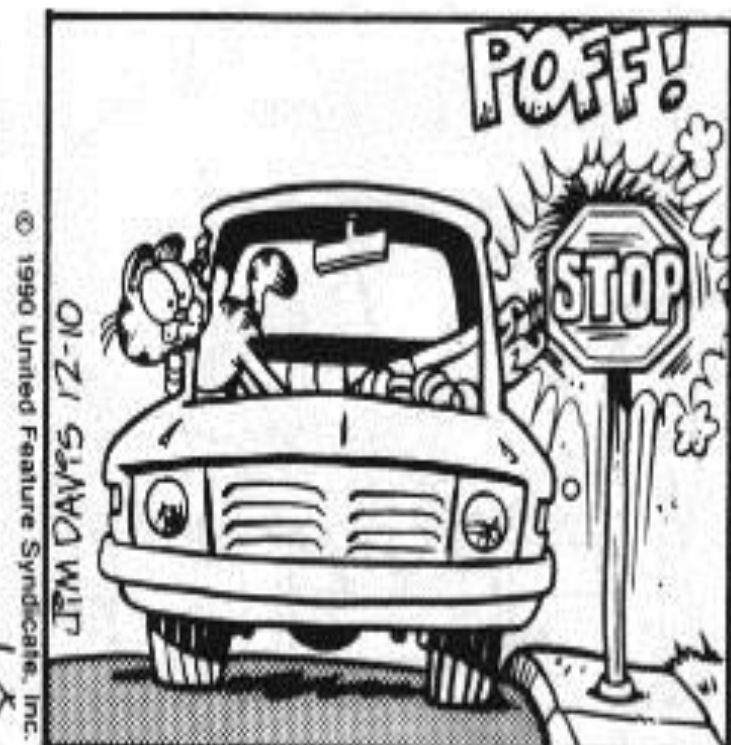
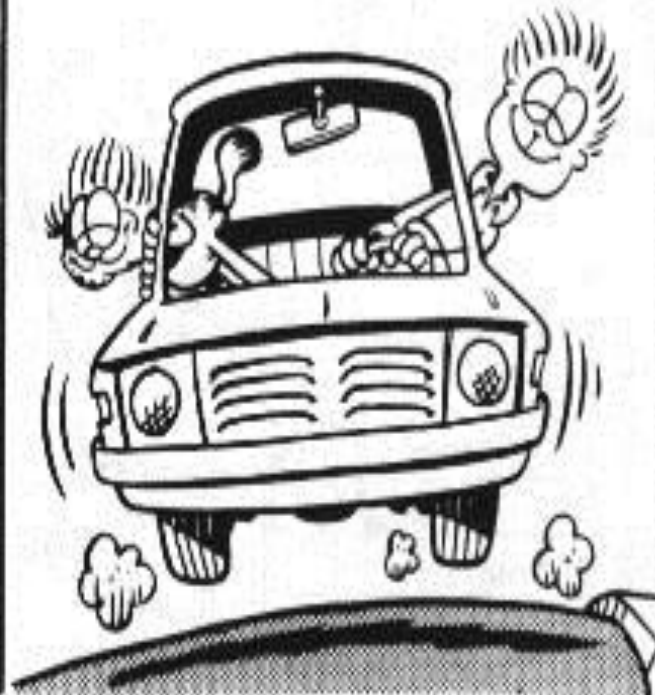
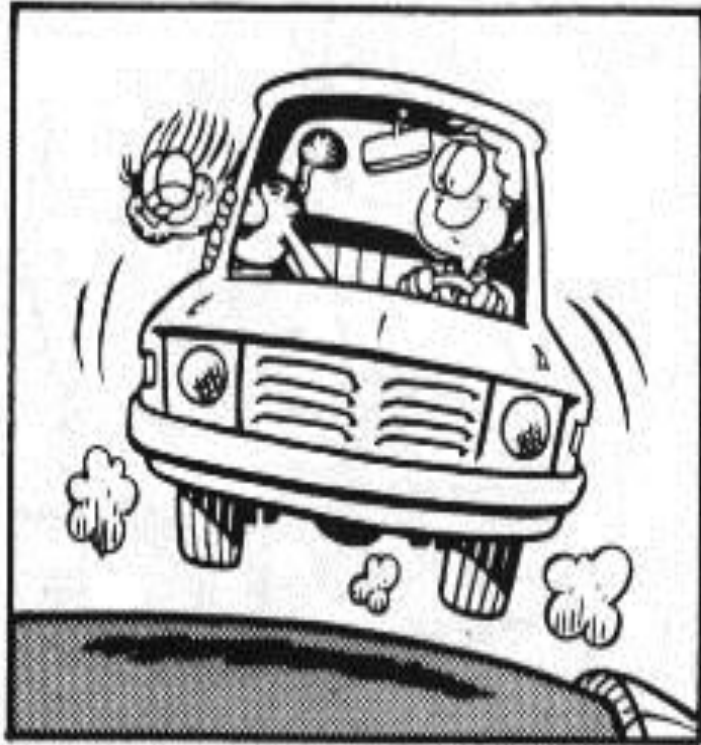
OLMESARTAN



Select specific strategies for specific situations!



**What suits one patient
might not suit the next one!**



Ρύθμιση ΑΠ: Τα δύο συστήματα «κλειδιά»



Mutually reinforcing actions combine to regulate BP

ΑΔΑ/ΑΤ1: Συνέργεια στην Αντιρροπιστική Ρύθμιση

CCB

- Αρτηριοδιαστολή
- Περιφερικό Οίδημα
- Αποτελεσματικός σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης
- Ελαττώνει την καρδιακή ισχαιμία

ΑΥΑ (ARB)

- Αποκλεισμός ΣΡΑ
- Οφέλη στους νεφρούς και στη χρόνια ΚΑ

ΑΠ

ΑΥΑ (ARB)

- Φλεβοδιαστολή
- Ελαττώνει το περιφερικό οίδημα
- Αποτελεσματικό σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα ρενίνης
- Καμία δράση στην καρδιακή ισχαιμία

CCB

- Ενεργοποίηση ΣΡΑ
- Όχι οφέλη στους νεφρούς και στη χρόνια ΚΑ

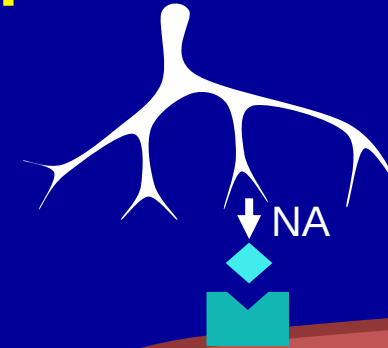
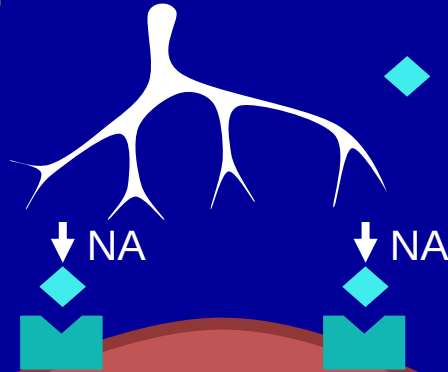
Συνεργική
μείωση της ΑΠ
Συμπληρωματικά
κλινικά οφέλη

CCBs block the vasoconstrictory effects of SNS

Sympathetic nerve

Sympathetic nerve

NA = noradrenaline



Vasoconstriction ← Ca^{++}

Ca^{++} → Contraction

Smooth muscle cell

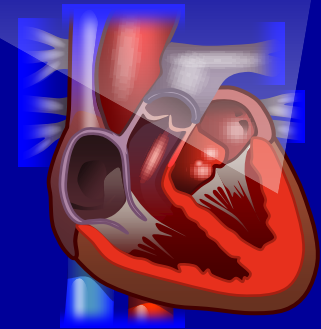
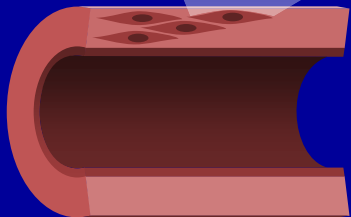
Cardiac muscle cell

CCB



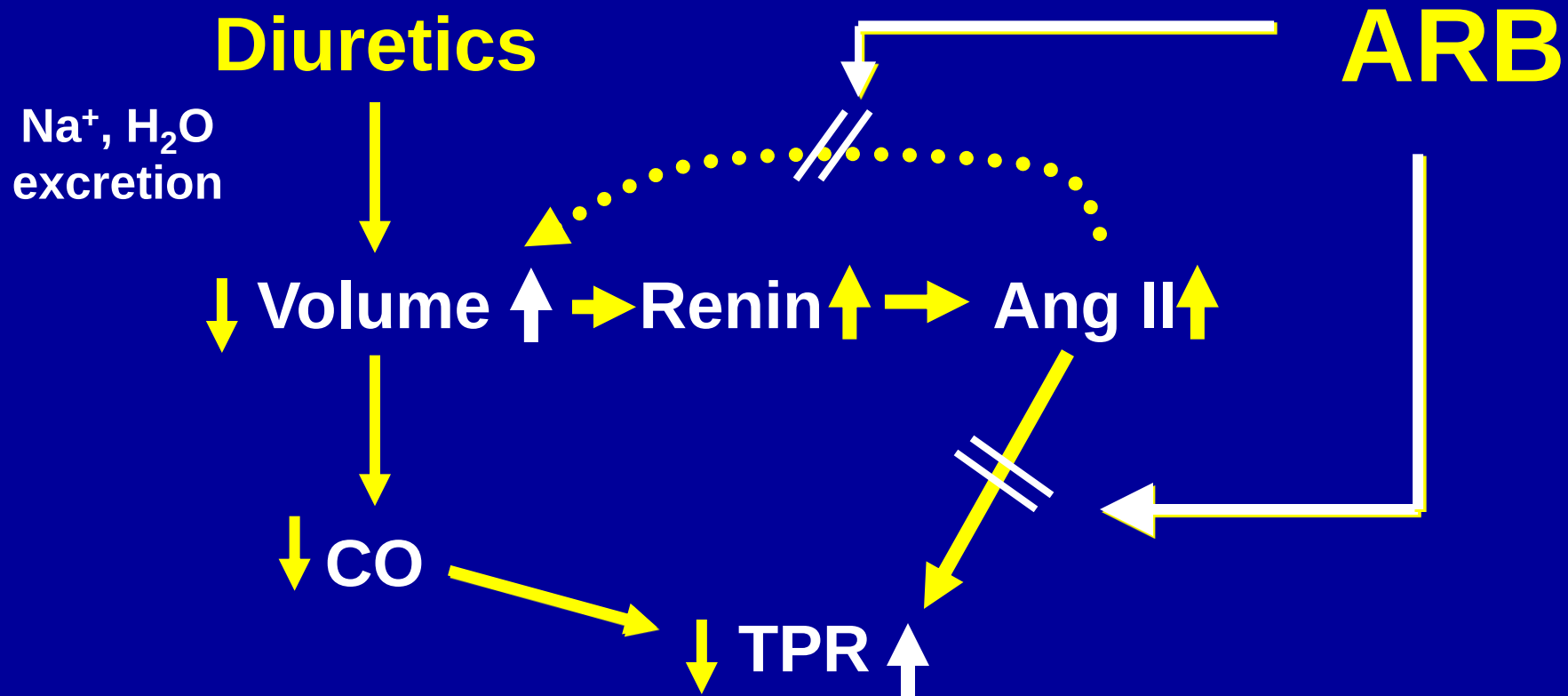
Effect: relaxation of smooth muscle cells in blood vessels (less vascular resistance)

Effect: slower heart rate (decreased cardiac output)



Diuretics and AT₁ Receptor Blockers

Complementary Mechanisms of Action



Ρύθμιση αρτηριακής πίεσης

Κανόνας των 3 δακτύλων

1/3 μονοθεραπεία

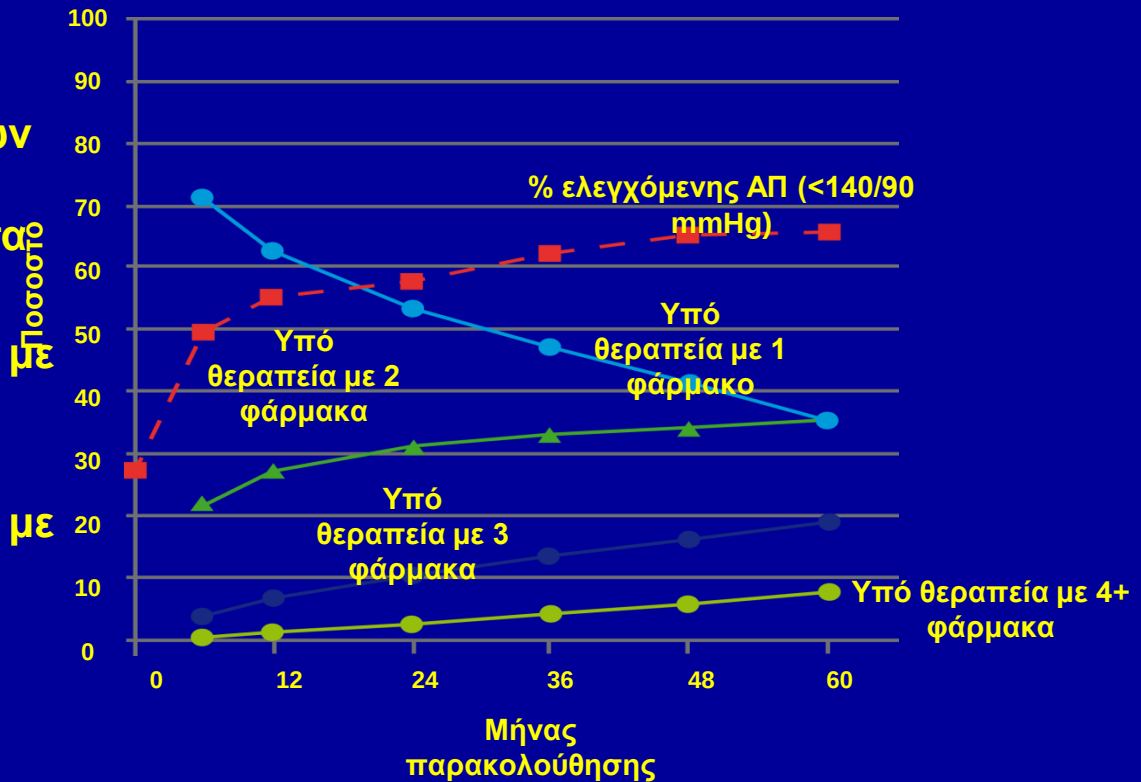
1/3 διπλή θεραπεία

1/3 τριπλή θεραπεία

Η εμπειρία από τη μελέτη ALLHAT

Cushman W.C. *et al.*;
J Clin Hypertens.
2002; 4 (6): 393-404

- Το 40 % των υπερτασικών ασθενών ακολουθούσε θεραπεία με 1 παράγοντα
- Το 35% έχρηζε θεραπειάς με 2 παράγοντες
- Το 23% έχρηζε θεραπειάς με 3 ή περισσότερους παράγοντες

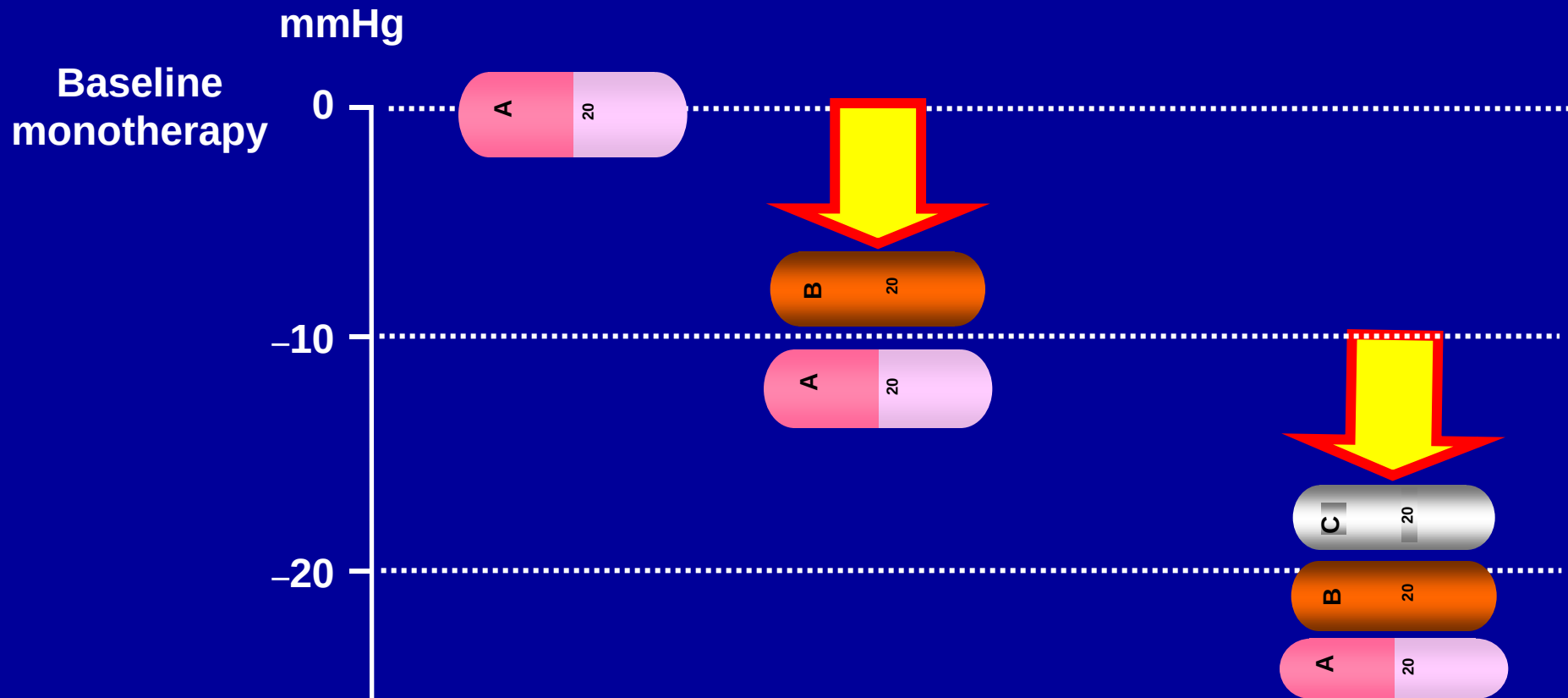


Στη μελέτη ALLHAT, το ποσοστό των συμμετεχόντων που έλαβε θεραπεία με δύο ή περισσότερα φάρμακα αυξήθηκε από 26% στους 6 μήνες σε 62% στα 5 έτη

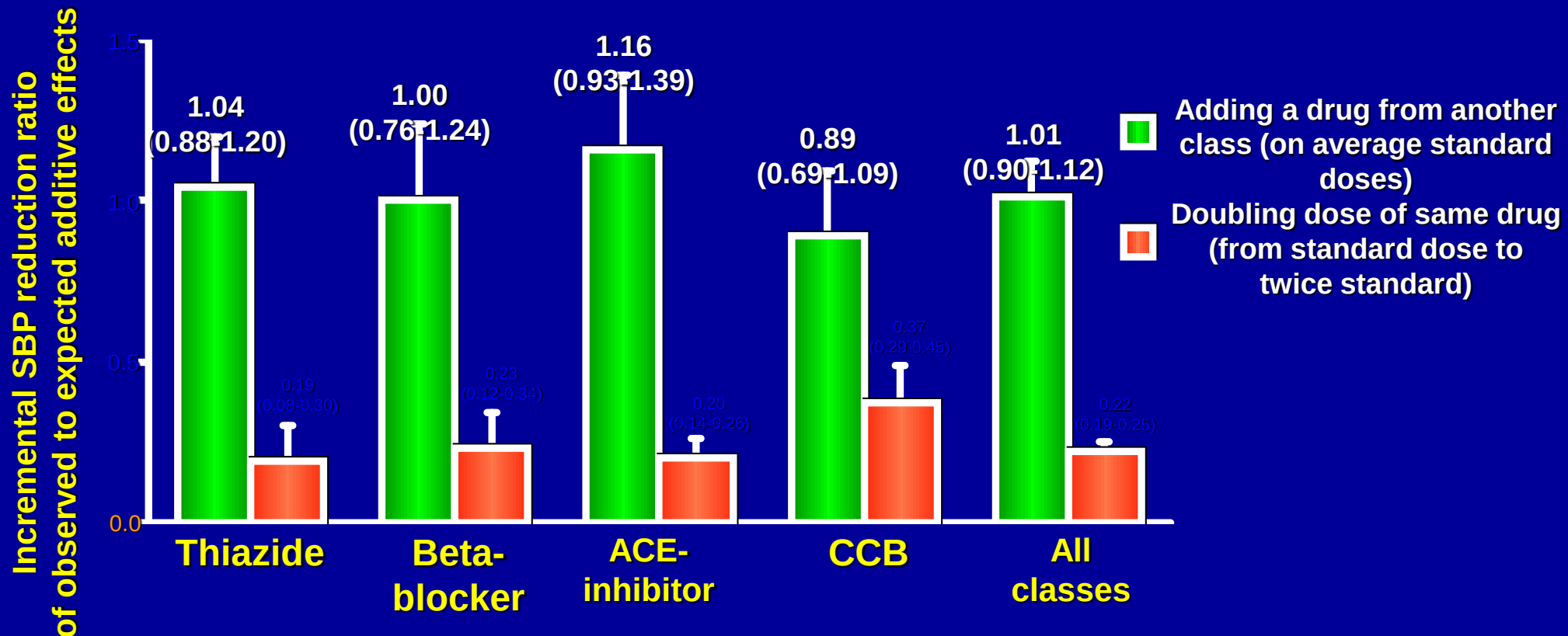
Το ποσοστό των συμμετεχόντων στη μελέτη ALLHAT που πέτυχε τον στόχο της αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ/ΔΑΠ < 140/90 mmHg) μεταξύ των ατόμων που προσήλθαν στις επισκέψεις παρακολούθησης (διακεκομμένη γραμμή) και ποσοστά συνταγογράφησης 1, 2, 3 ή 4+ αντιυπερτασικών φαρμάκων (συμπαγής γραμμή) στις εν λόγω επισκέψεις.

"Rule of TENS"

1 additional drug for every additional 10 mmHg reduction in BP



Ratio of observed to expected incremental blood pressure-lowering effects* of adding a drug or doubling the dose according to the class of drug



* The expected incremental effect is the incremental blood pressure reduction of the added (or doubled drug), assuming an additive effect and allowing for the smaller reduction from 1 drug (or dose of 1 drug) given the lower pretreatment blood pressure because of the other

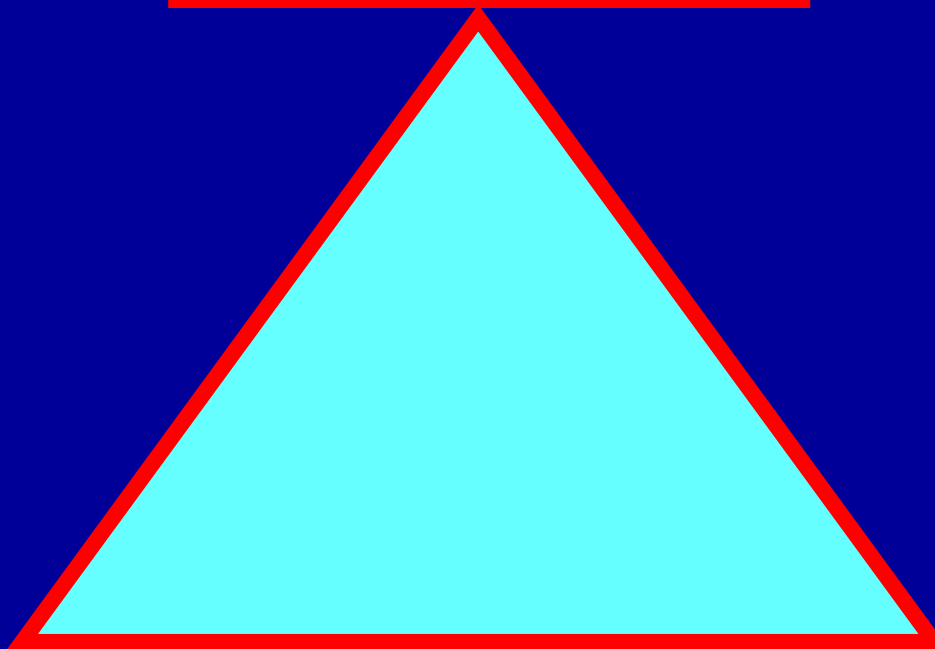
RAAS BLOCKADE + CCB
VS
RAAS BLOCKADE + diuretics

For whom?

ΟΛΜΕΣΑΡΤΑΝΗ

ΗCΤΗ

ΑΜΛΟΔΙΠΙΝΗ



?

OLMESARTAN

+

CCB

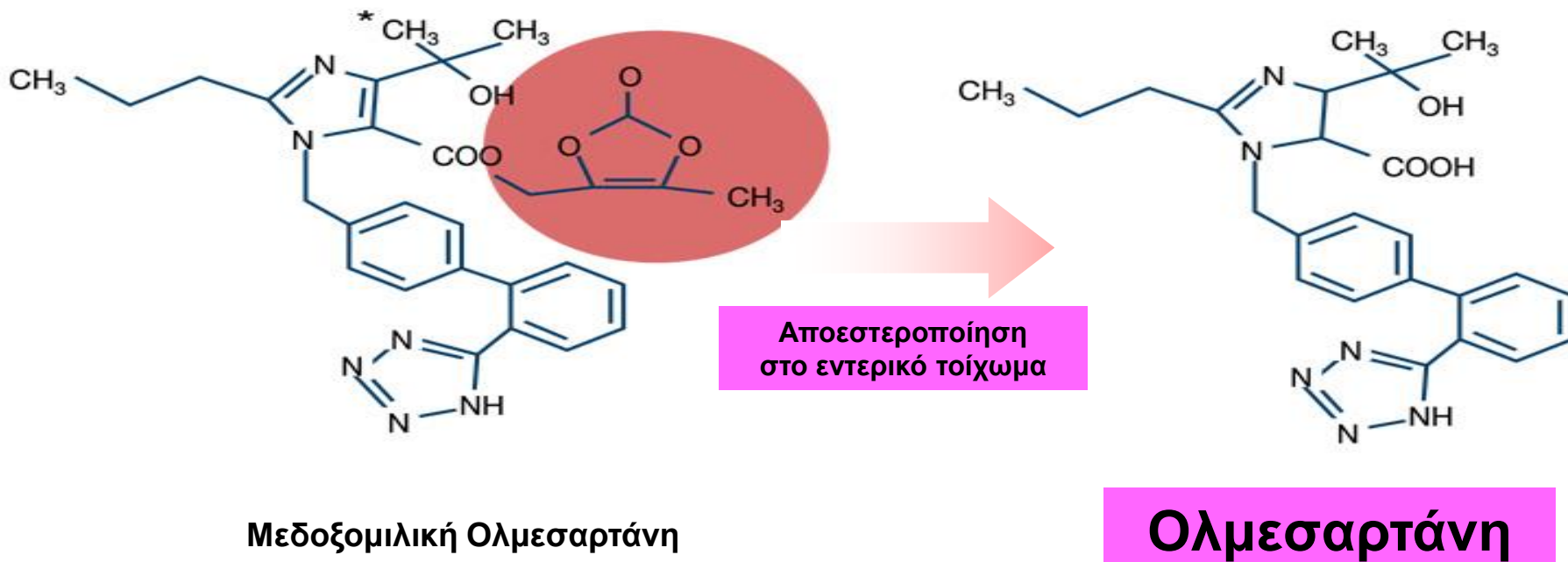
+

DIURETIC



Μεδοξομιλική Ολμεσαρτάνη

Μετατροπή σε Ολμεσαρτάνη



Φαρμακοκινητικές παράμετροι

- ❑ Δεν μεταβολίζεται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450
- ❑ Καμία αλληλεπίδραση με
 - Τροφή
 - Διγοξίνη
 - Βαρφαρίνη
 - Αντιόξινα που περιέχουν Mg και Al
- ❑ Απέκκριση:
 - 40% νεφρική
 - 60% ηπατοχολική

Απαιτήσεις Αντιυπερτασικής Θεραπείας

- Αποτελεσματική μείωση ΑΠ

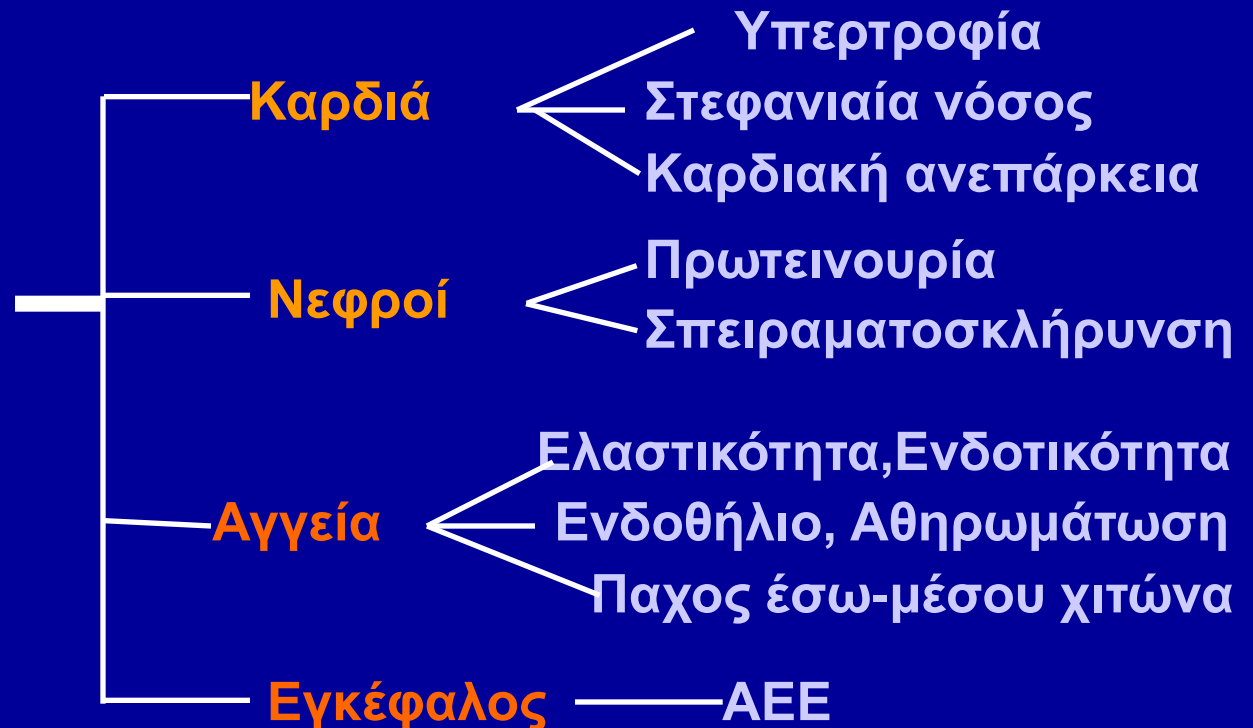
- 24-ωρη δράση

- Ελάχιστες παρενέργειες

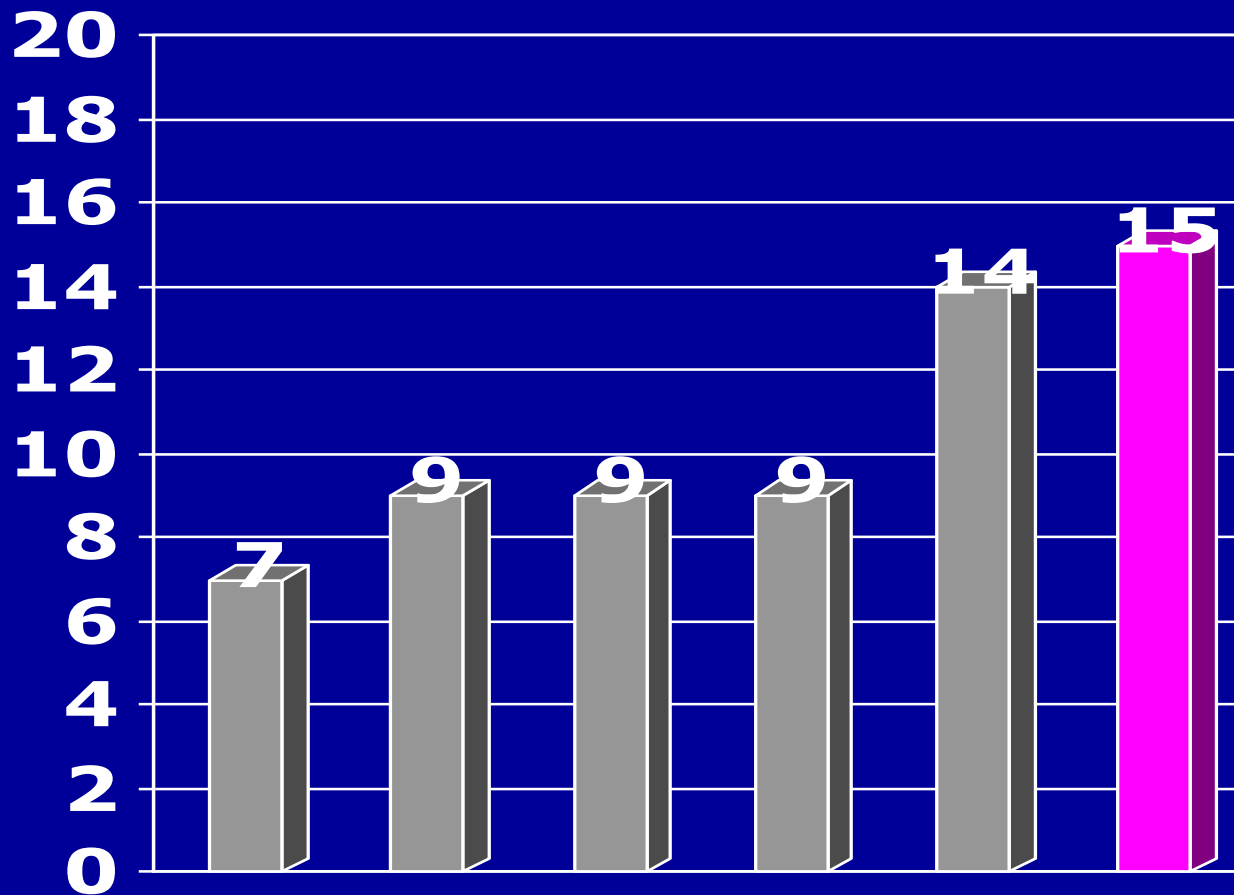
- Ουδέτερη μεταβολικά

- Οργανοπροστασία

- Μείωση θνητότητας



Χρόνος ημισείας ζωής T1/2 αποκλειστών AT1 υποδοχέων



Ολμεσαρτάνη
T/P: ~80%

- Επροσαρτάνη
- Λοσαρτάνη
- Βαλσαρτάνη
- Καντεσαρτάνη
- Ιρμπεσαρτάνη
- Ολμεσαρτάνη

Burnier M., Lancet 2000;355:637-645

Brunner HR., J Hum Hypertens 2002;16(Suppl 2):S13-S16

Calcium Antagonist Trough/Peak Ratios⁴⁰

Calcium Antagonists	No. Studies	Mean (range)	
Amlodipine	6	63	(50-100)
Diltiazem SR	4	51	(20-80)
Felodipine ER	3	38	(30-45)
Iseradipine SR	7	44	(10-80)
Lacidipine	2	62	(40-100)
Nifedipine CC	1	60	(50-69)
Nifedipine GITS	1	77	(60-94)
Nitrendipine	7	47	(10-80)

MEΛETH COACH

COACH: The Combination of Olmesartan and Amlodipine Besilate in Controlling High Blood Pressure

A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Factorial, Efficacy and Safety Study
(CS8663-A-U301)

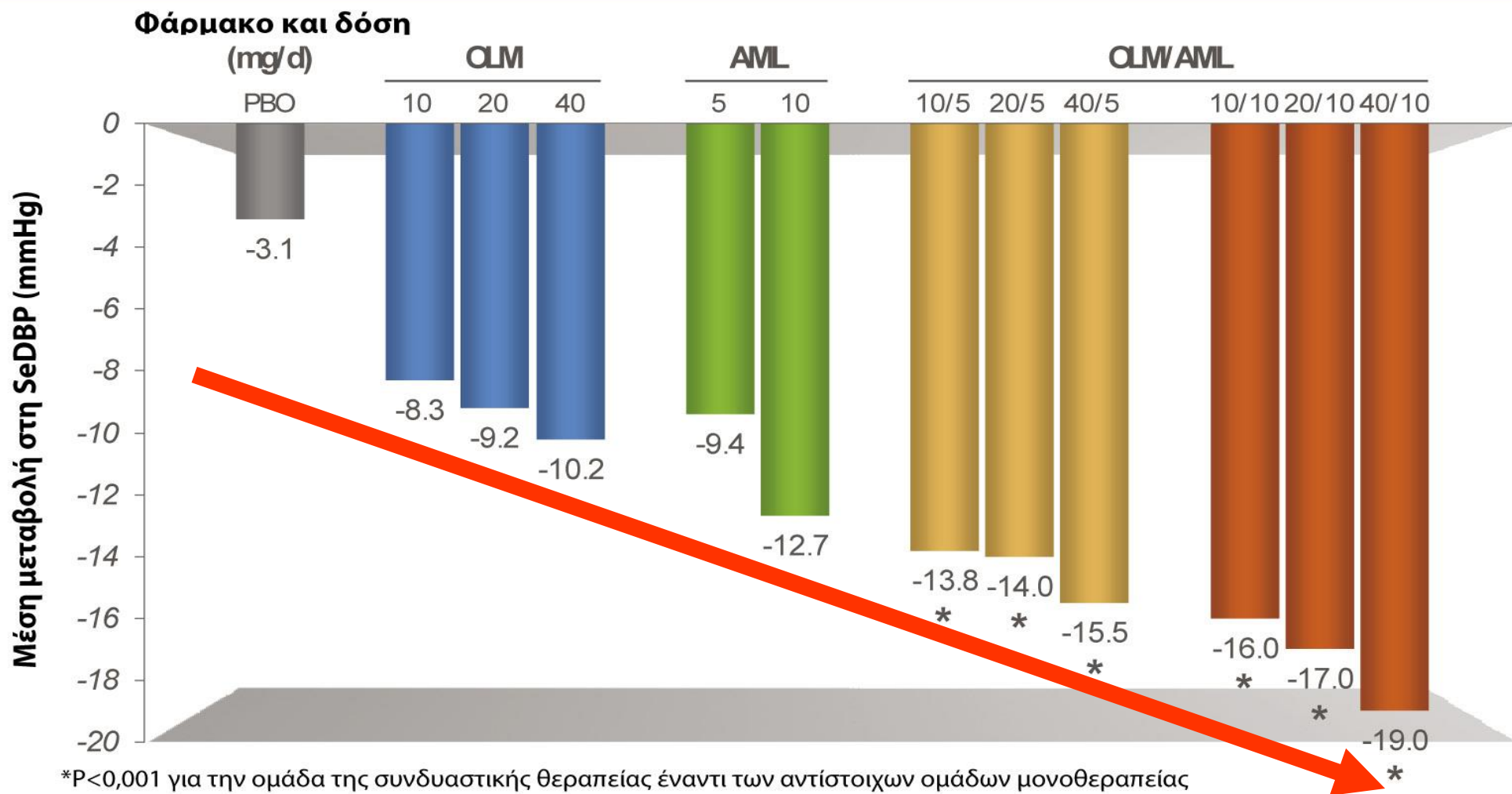
Chrysant, S.G., et al.,

Πληθυσμός ασθενών

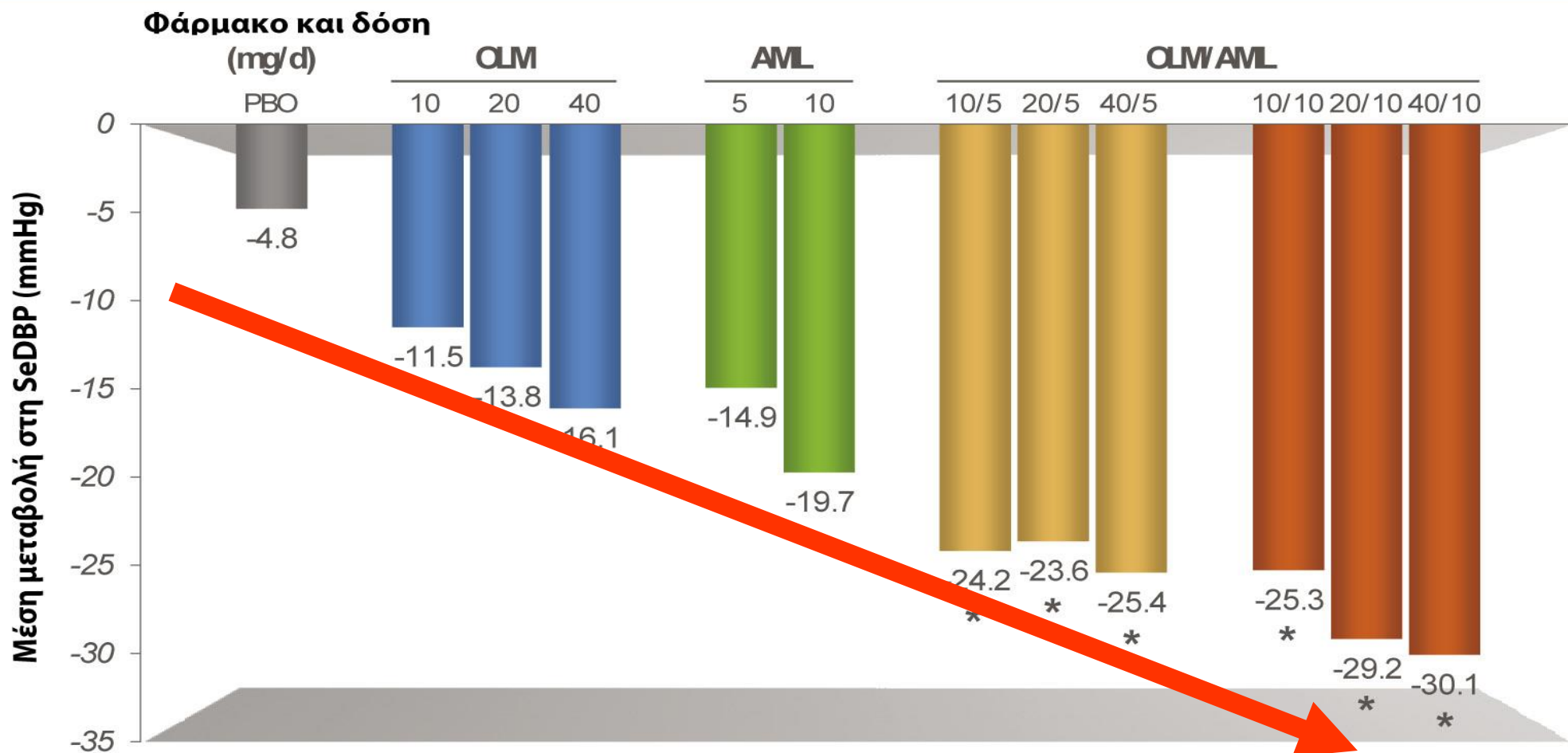
Συνολικά, **1940** ασθενείς
τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία.

Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν
ηλικίας κάτω των **65** ετών.

ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ Α.Π



ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ Α.Π

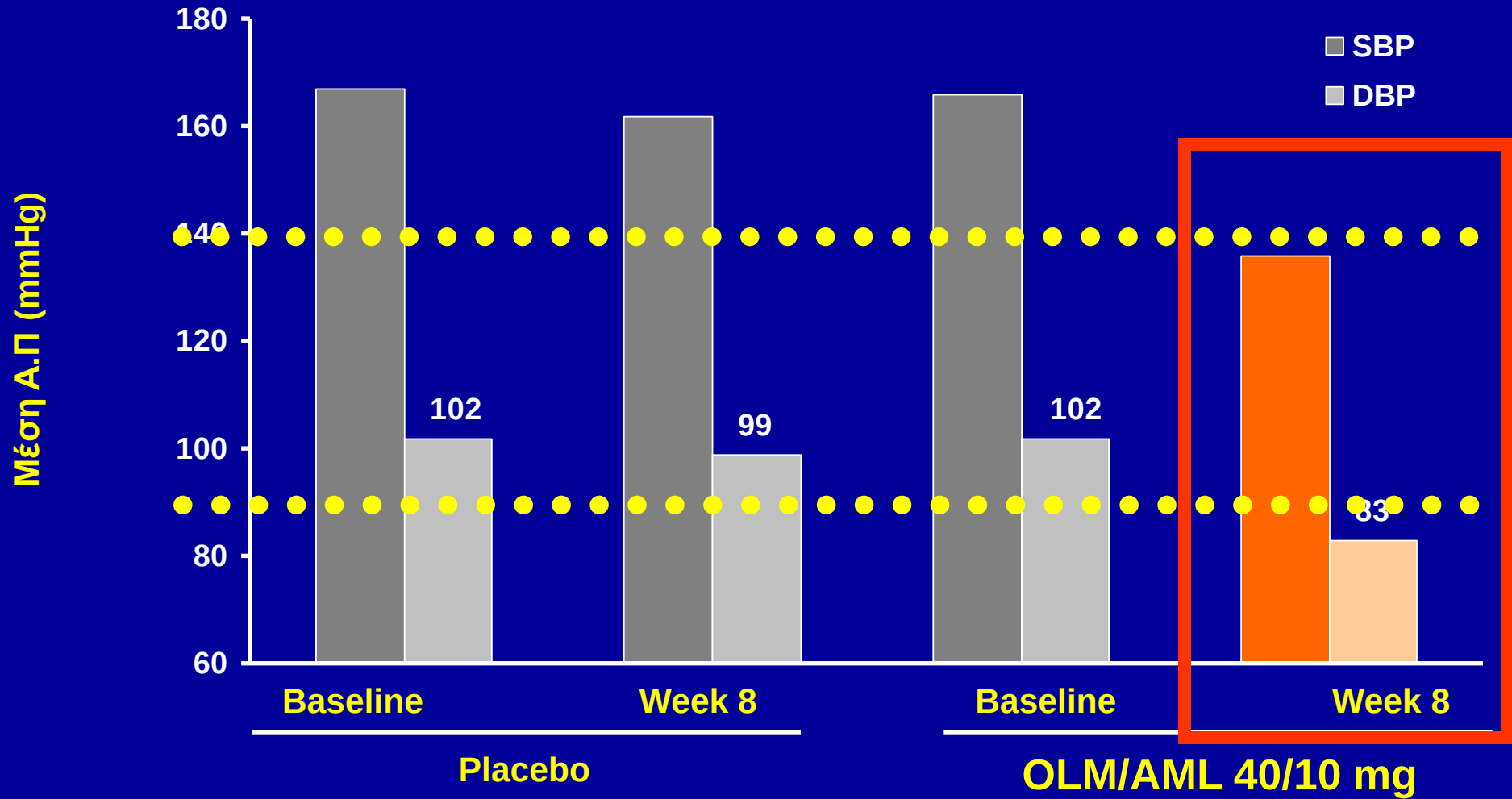


* $P < 0,001$ για την ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας έναντι των αντίστοιχων ομάδων μονοθεραπείας (οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση των ελάχιστων μέσων τετραγώνων)

OLM = Ολμεσαρτάνη, AML = Αμλοδιπίνη

Chrysant, et al. Clin Ther 2008;30:587-604

Η Μέση Α.Π με OLM/AML 40/10 mg κάτω από το στόχο την 8^η εβδομάδα



Στόχος Α.Π <140/90 mmHg

Μείωση της Α.Π ανάλογα με την αρχική τιμή

Μείωση από την
Αρχική Τιμή Α.Π

Αρχική Τιμή Α.Π
(mmHg)

≤ 15 mmHg

17%

153

15.1–30 mmHg

34%

163

30.1–45 mmHg

36%

169

≥ 45 mmHg

14%

179

0

10

20

30

40

Ασθενείς (%)

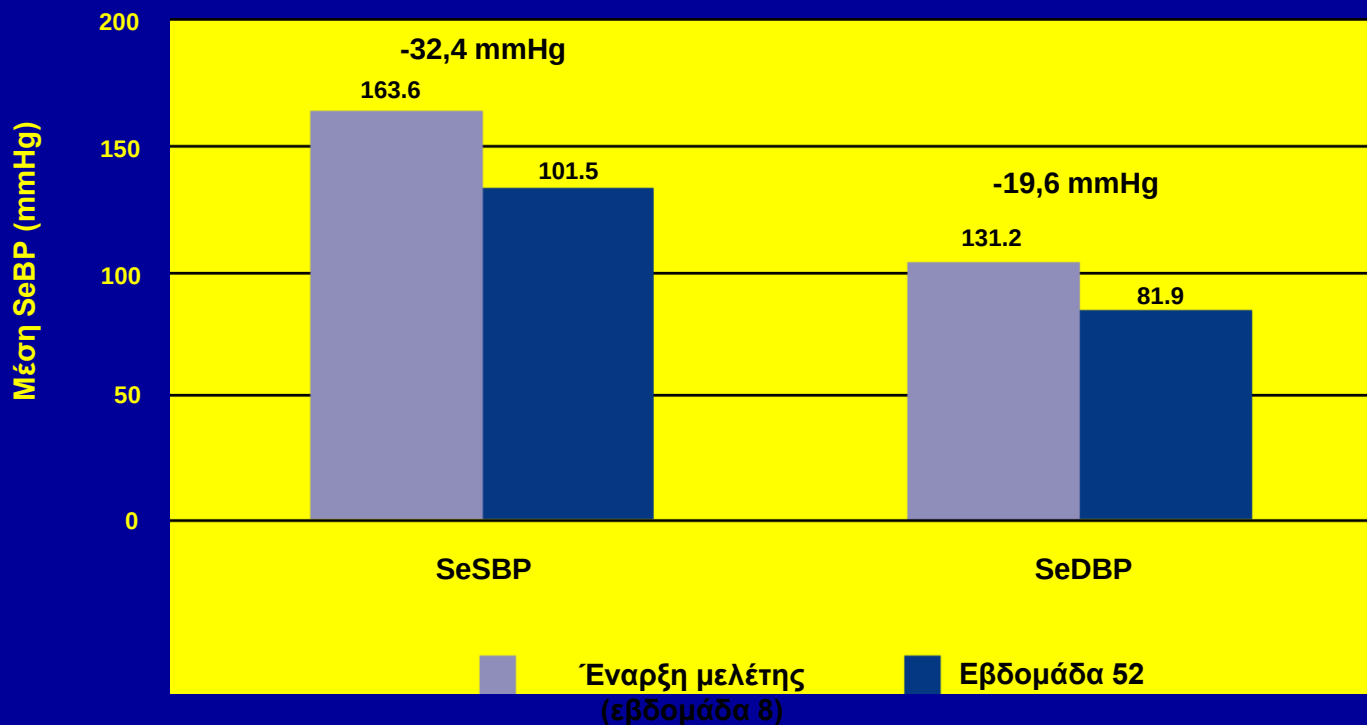
Τριπλός συνδυασμός ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/HCTZ

Υποστηρικτικά κλινικά στοιχεία

Μελέτη COACH

Αποτελέσματα

Μείωση στη μέση αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση (SeBP)
στον συνολικό πληθυσμό



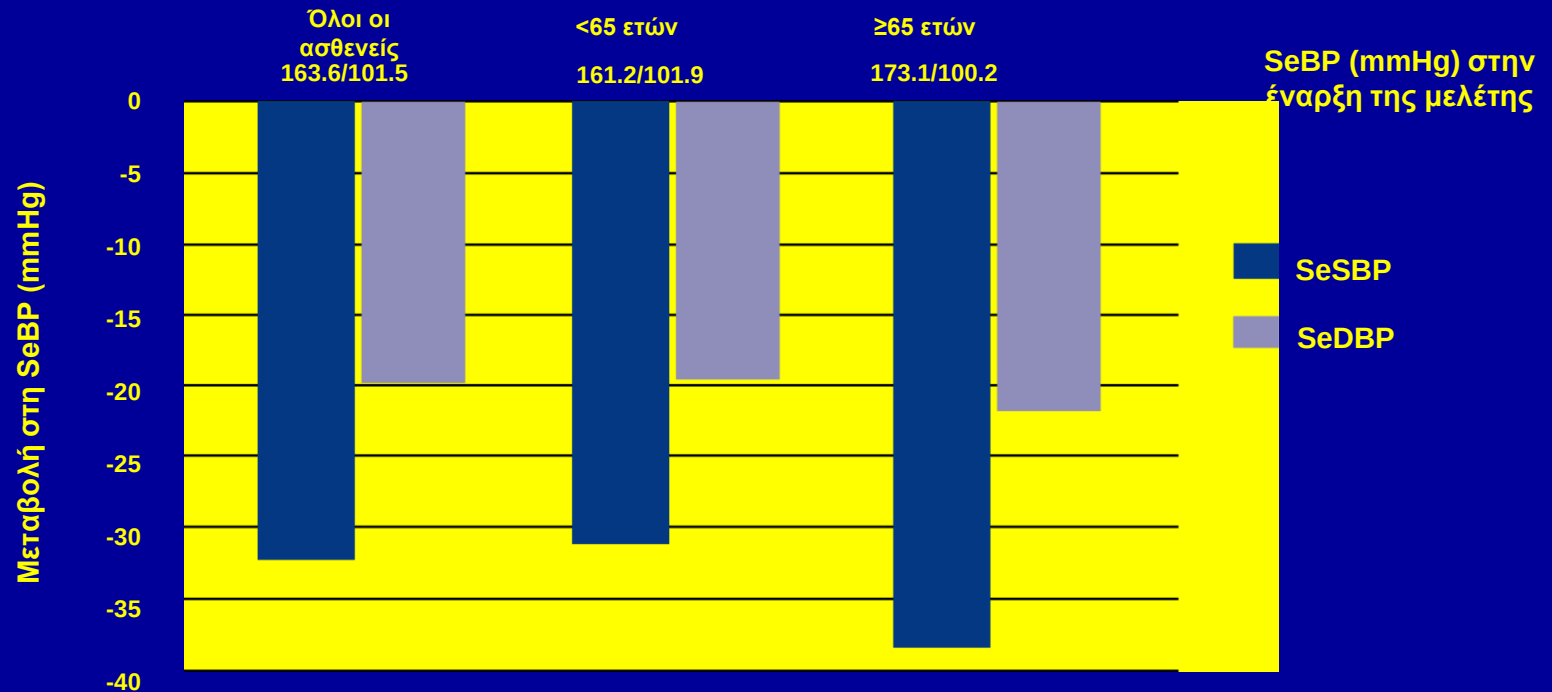
Μείωση στη μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση στον συνολικό πληθυσμό (n = 1.684) στην εβδομάδα 52 της ανοιχτής μελέτης επέκτασης. SeSBP = Συστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση. SeDBP = Διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση.

Μελέτη COACH

Αποτελέσματα

Oparil S. et al,
J Hum Hypertens. 2010;
24 (12): 831-838

Μείωση στη μέση αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση (SeBP) ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα



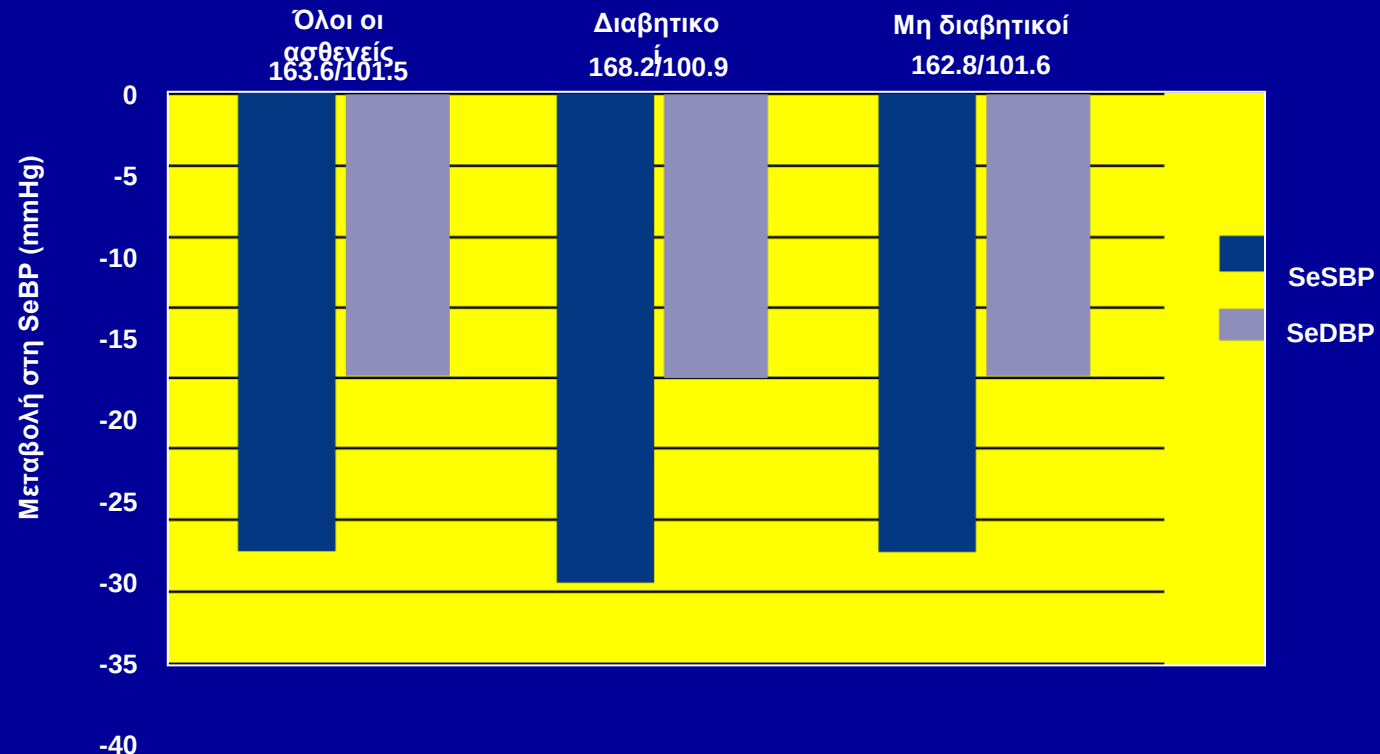
Μειώσεις στην αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση (SeBP) στην Εβδομάδα 52/πρώιμος τερματισμός για όλους τους ασθενείς και τους ηλικιωμένους ασθενείς. SeDBP: διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση, SeSBP: συστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση.

Μελέτη COACH

Αποτελέσματα

Oparil S. et al,
J Hum Hypertens. 2010;
24 (12): 831-838

Μείωση στη μέση αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση (SeBP) σε
διαβητικούς ασθενείς



Μειώσεις στην αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση (SeBP) στην Εβδομάδα 52/πρώιμος τερματισμός για όλους τους ασθενείς και τους διαβητικούς ασθενείς. SeDBP: διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση, SeSBP: συστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση.

Oparil S. et al,
Clin Ther. 2010;
32 (7): 1252-69

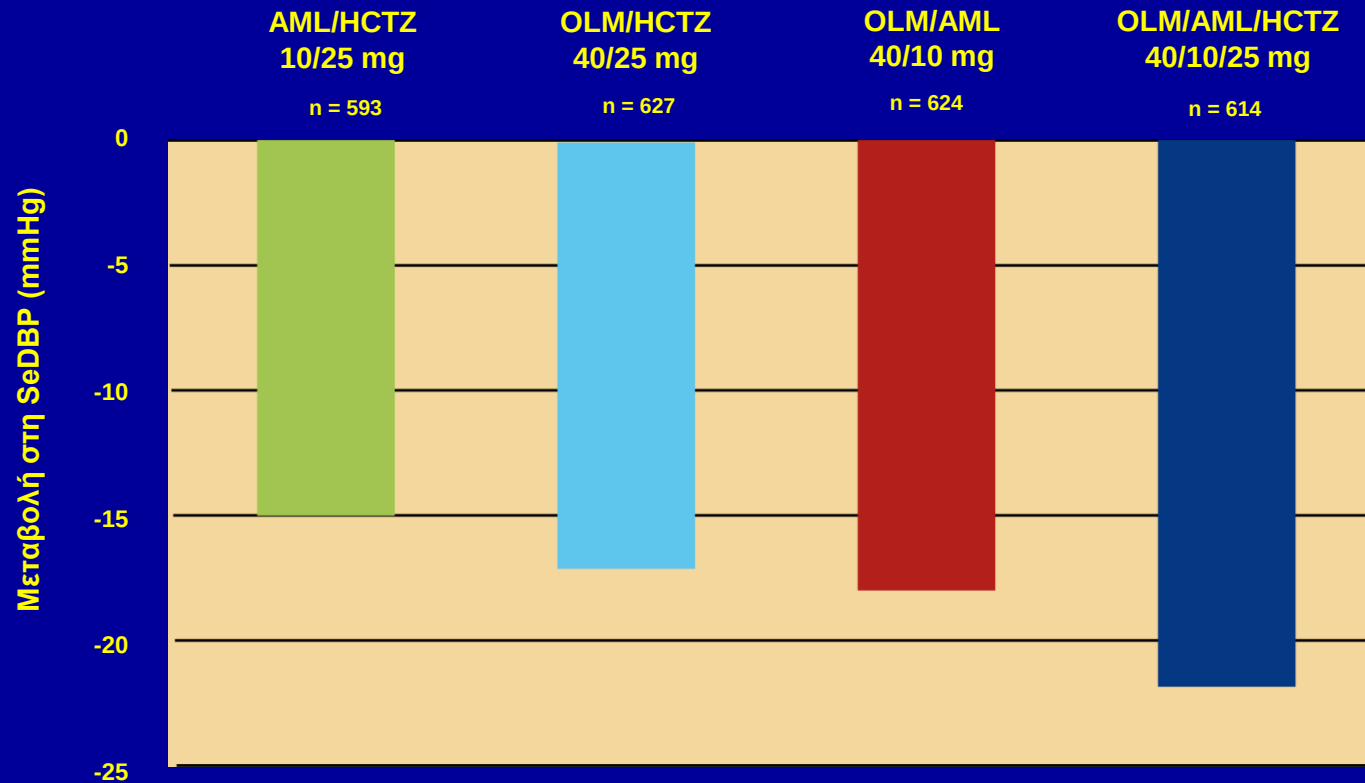
Τριπλός συνδυασμός Ολμεσαρτάνης/Αμλοδιπίνης/HCTZ

Μελέτη TRINITY

Η μελέτη TRINITY

Μεταβολή στη διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση (SeDBP) (κύριο καταληκτικό σημείο)

Oparil S. et al,
Clin Ther. 2010;
32 (7): 1252-69.



* $P < 0,0001$ έναντι έναρξης μελέτης.

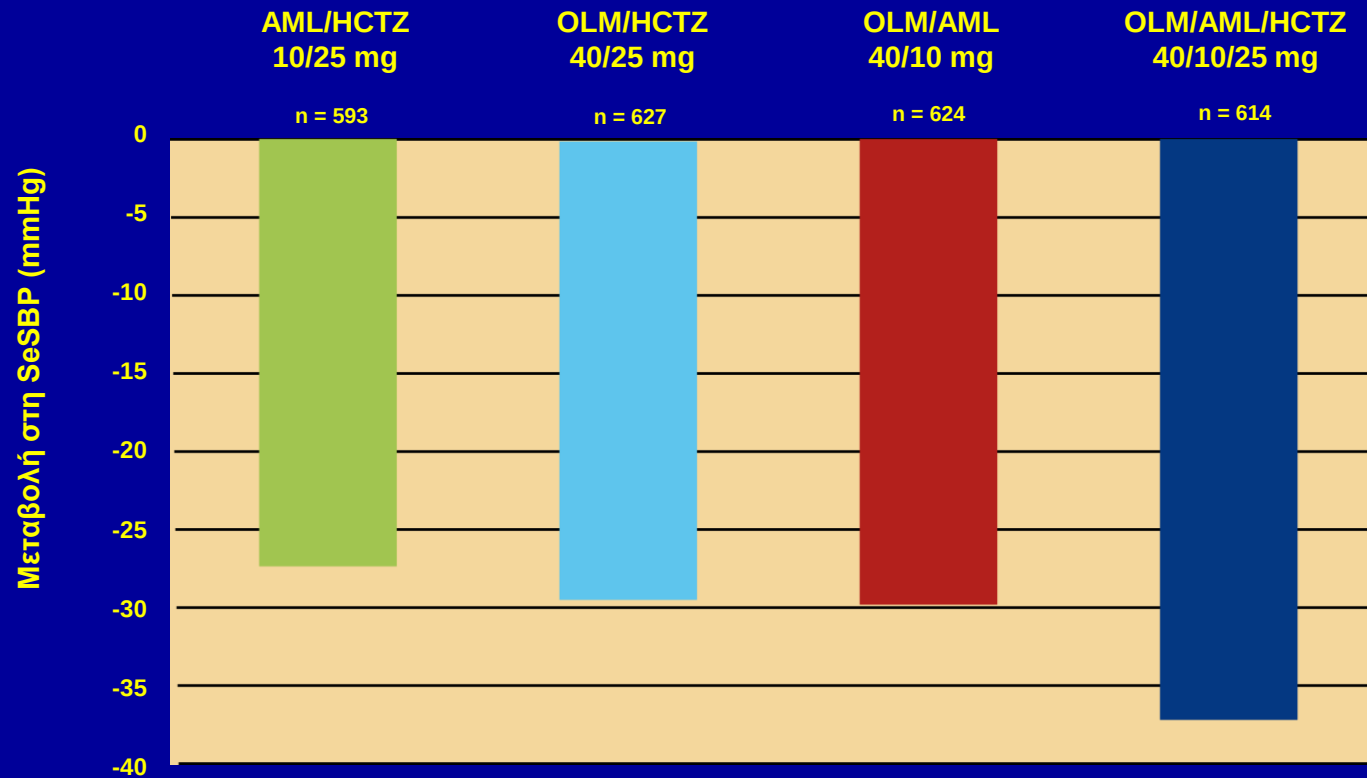
† $P < 0,0001$ έναντι διπλού συνδυασμού

AML: Αμλοδιπίνη, OLM: Ολμεσαρτάνη

Η μελέτη TRINITY

Μεταβολή στη συστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση (SeSBP)

Oparil S. et al,
Clin Ther. 2010 ;
32 (7): 1252-69.

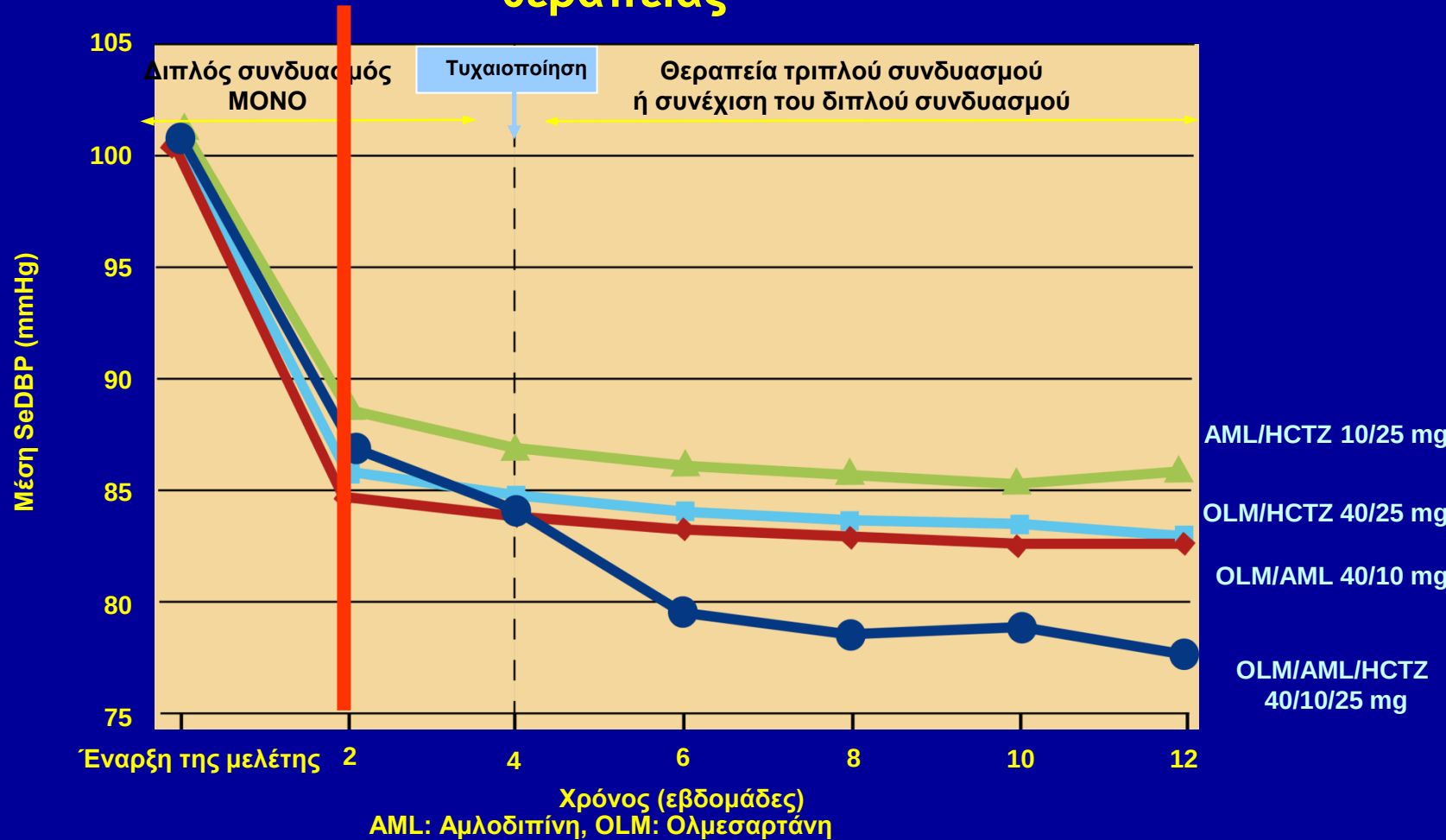


* $P < 0,0001$ έναντι έναρξης μελέτης
† $P < 0,0001$ έναντι διπλού συνδυασμού
AML: Αμλοδιπίνη, OLM: Ολμεσαρτάνη

Η μελέτη TRINITY

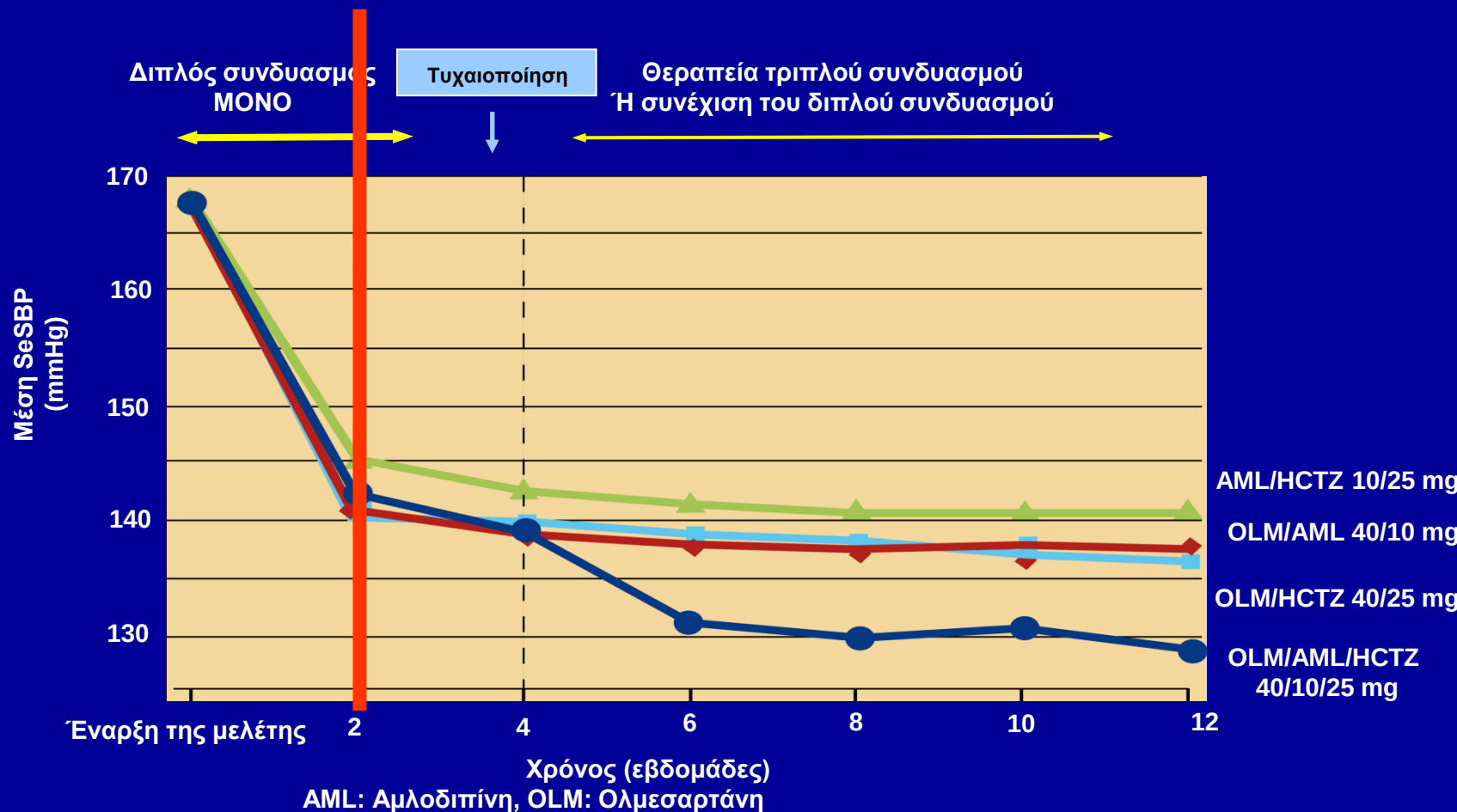
Μεταβολή στη διαστολική αρτηριακή πίεση σε καθιστή θέση (SeDBP) υπό σχήμα τριπλής θεραπείας

Oparil S. et al,
Clin Ther. 2010 ;
32 (7): 1252-69.



Η μελέτη TRINITY

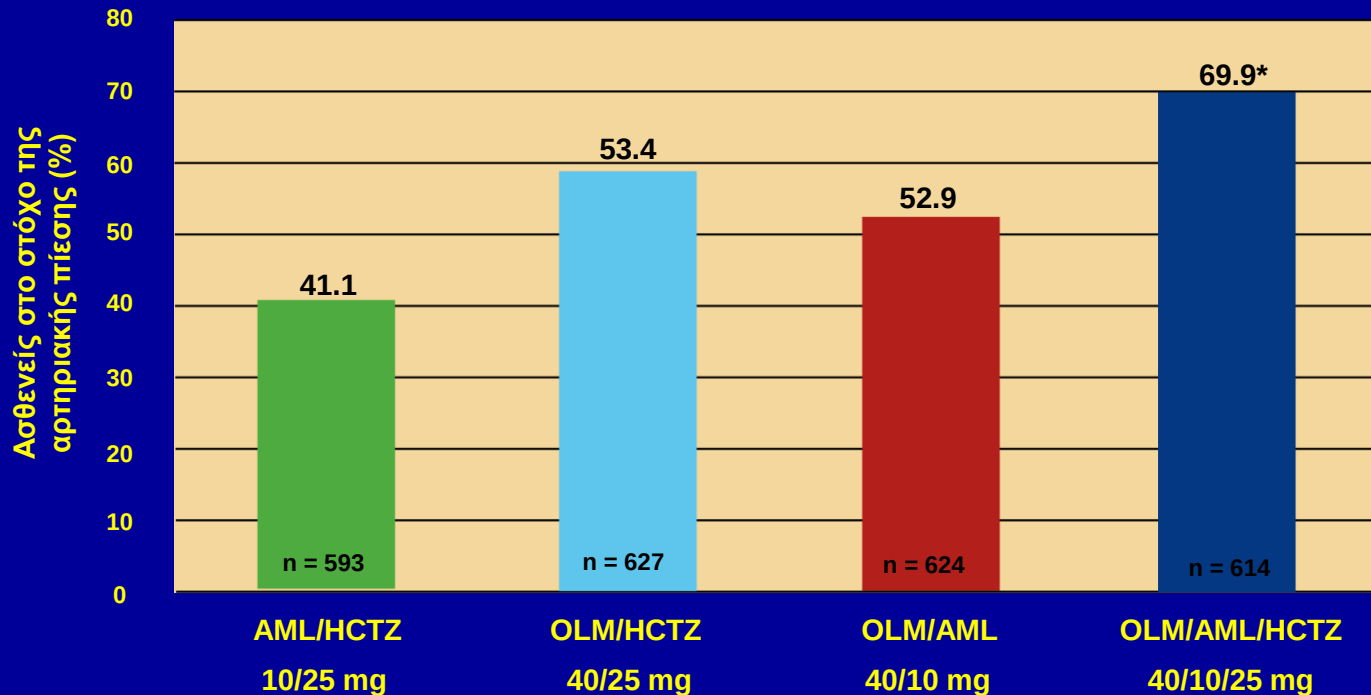
Μεταβολή στη συστολική αρτηριακή πίεση σε
καθιστή θέση (SeSBP) υπό σχήμα τριπλής
θεραπείας



Η μελέτη TRINITY

Έλεγχος αρτηριακής πίεσης

*



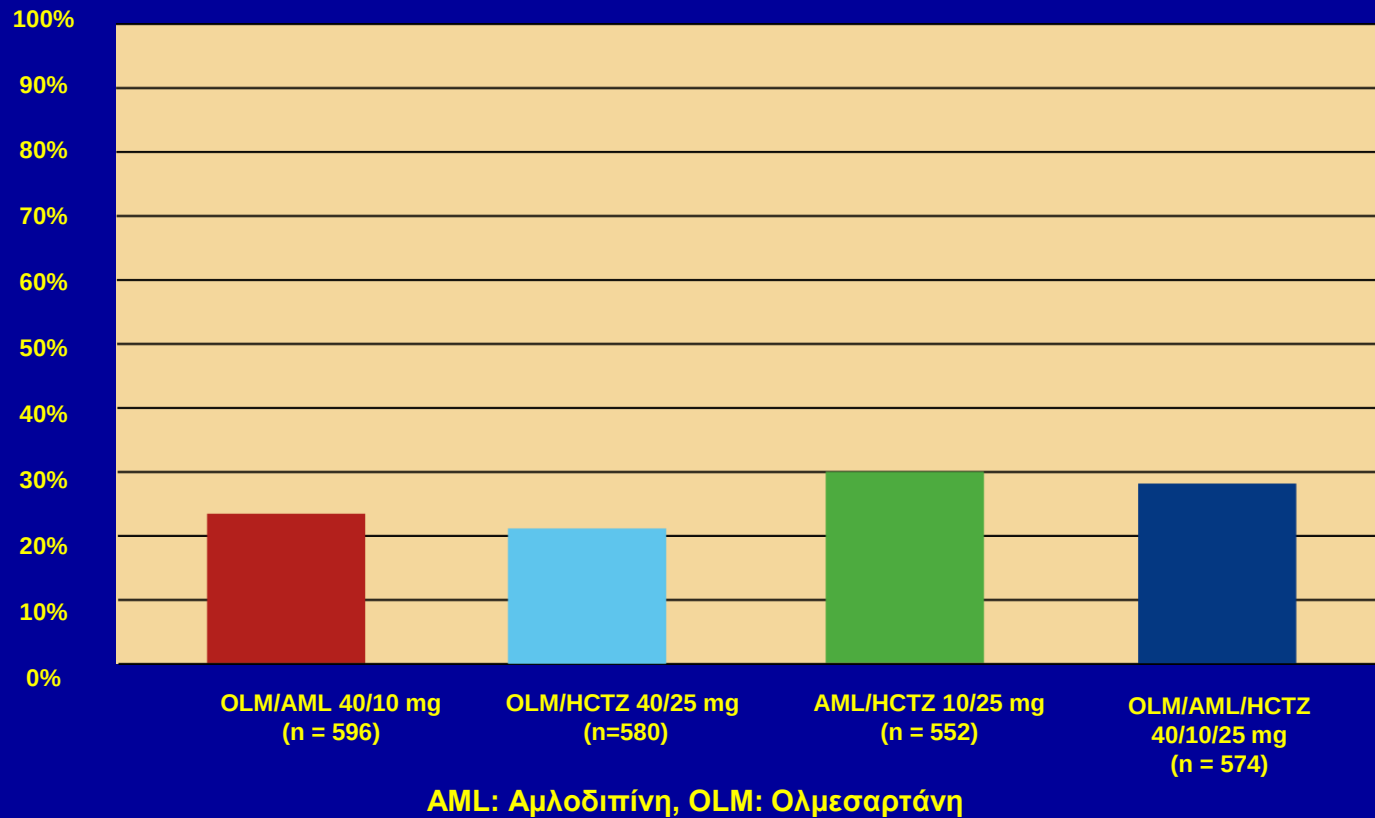
* $P < 0,0001$ έναντι διπλού συνδυασμού. Ο στόχος της αρτηριακής πίεσης ορίζεται ως $<140/90$ ή $<130/80$ mmHg για τους ασθενείς με διαβήτη/χρόνια νεφρική νόσο

AML: Αμλοδιπίνη, OLM: Ολμεσαρτάνη

Oparil S. et al,
Clin Ther. 2010;
32 (7): 1252-69.

Η μελέτη TRINITY

Επίπτωση των σχετιζόμενων με το
φάρμακο ανεπιθύμητων συμβάντων



Η μελέτη TRINITY

Συμπεράσματα

Oparil S. et al,
Clin Ther. 2010 ;
32 (7): 1252-69.

- Η τριπλή συνδυαστική θεραπεία με ολμεσαρτάνη + αμλοδιπίνη + HCTZ σχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις στην αρτηριακή πίεση συγκριτικά με τον διπλό συνδυασμό μεμονωμένων παραγόντων.
- Οι μειώσεις στην αρτηριακή πίεση μεταφράστηκαν σε υψηλότερο ποσοστό ασθενών που πέτυχε τον στόχο της αρτηριακής πίεσης.
- Όλες οι θεραπείες ήταν γενικά καλά ανεκτές.

Ασφάλεια

- Το σχήμα AmlOImeHCT ήταν γενικά καλά ανεκτό σε ενήλικες με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση, με τα οφειλόμενα στη θεραπεία ανεπιθύμητα συμβάντα να είναι σε γενικές γραμμές ήπια ή μέτρια σε βαρύτητα.
- Το τριπλό και διπλό σχήμα θεραπείας δεν διέφερε σε κλινικά σχετικό επίπεδο όσον αφορά την επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων, ανεξάρτητα από το αν η υπέρταση ήταν μέτρια ή σοβαρή.
- Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα σημειώθηκαν στο 1,5% των ασθενών στις τέσσερις ομάδες θεραπείας.
- Λίγοι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω οφειλόμενων στη θεραπεία ανεπιθύμητων συμβάντων στις ομάδες θεραπείας τριπλού ή διπλού συνδυασμού.

Απαιτήσεις Αντιυπερτασικής Θεραπείας

- Αποτελεσματική μείωση ΑΠ

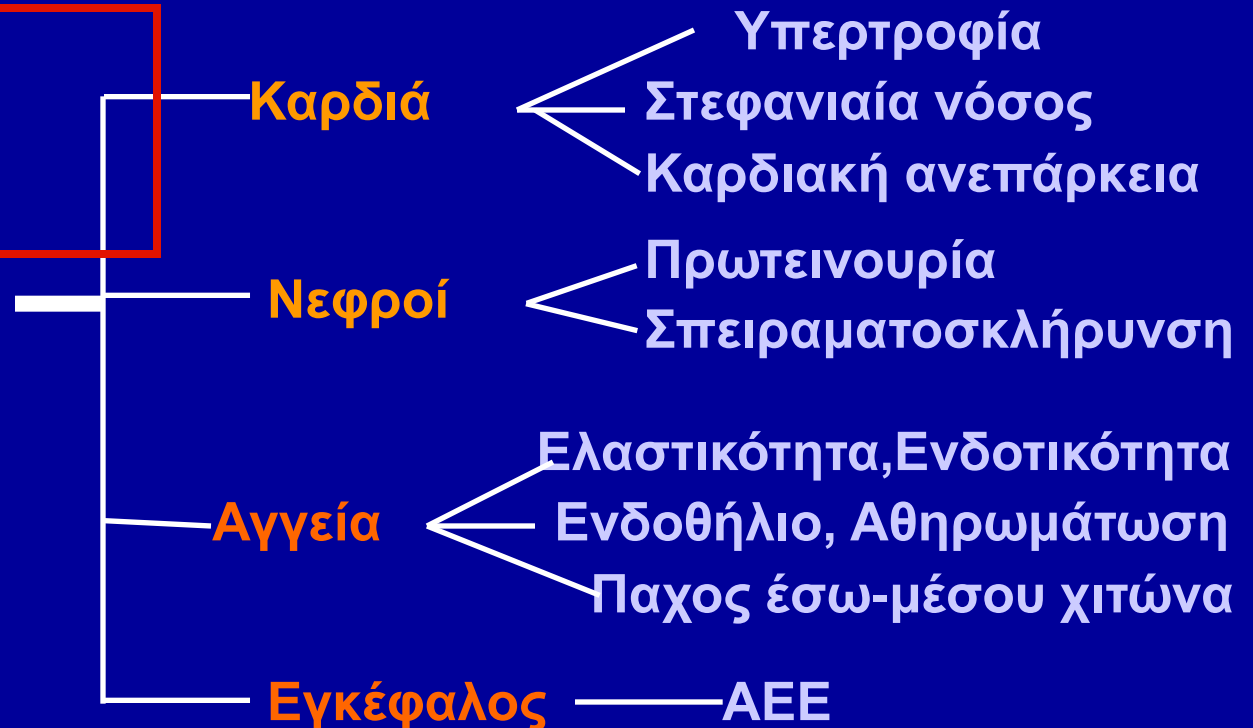
- 24-ωρη δράση

- Ελάχιστες παρενέργειες

- Ουδέτερη μεταβολικά

- Οργανοπροστασία

- Μείωση θνητότητας







Tolerability and Risk Factor Modification: CCB-induced Peripheral Edema Minimized by the ARB

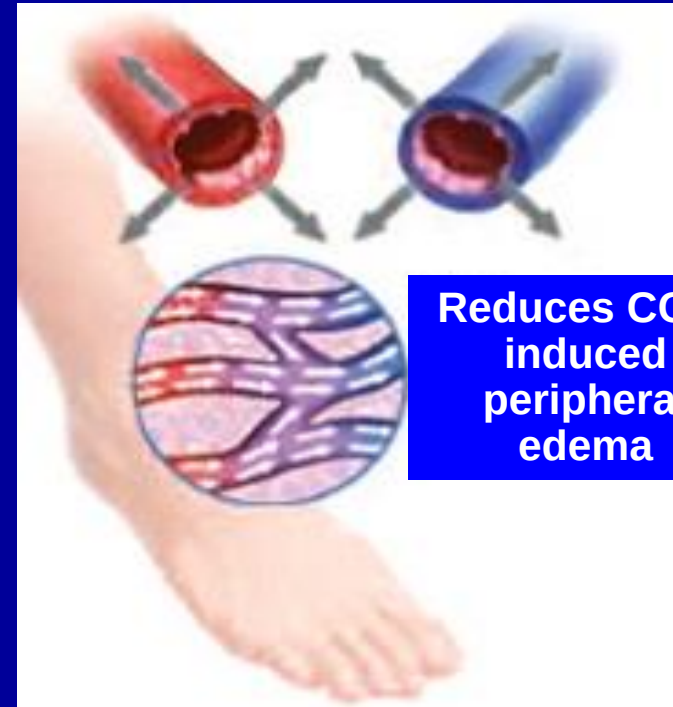
CCB Διαστέλλει
αρτηρίες



Capillary overload
forces fluid into
surrounding tissue

Single mode of action of the CCB

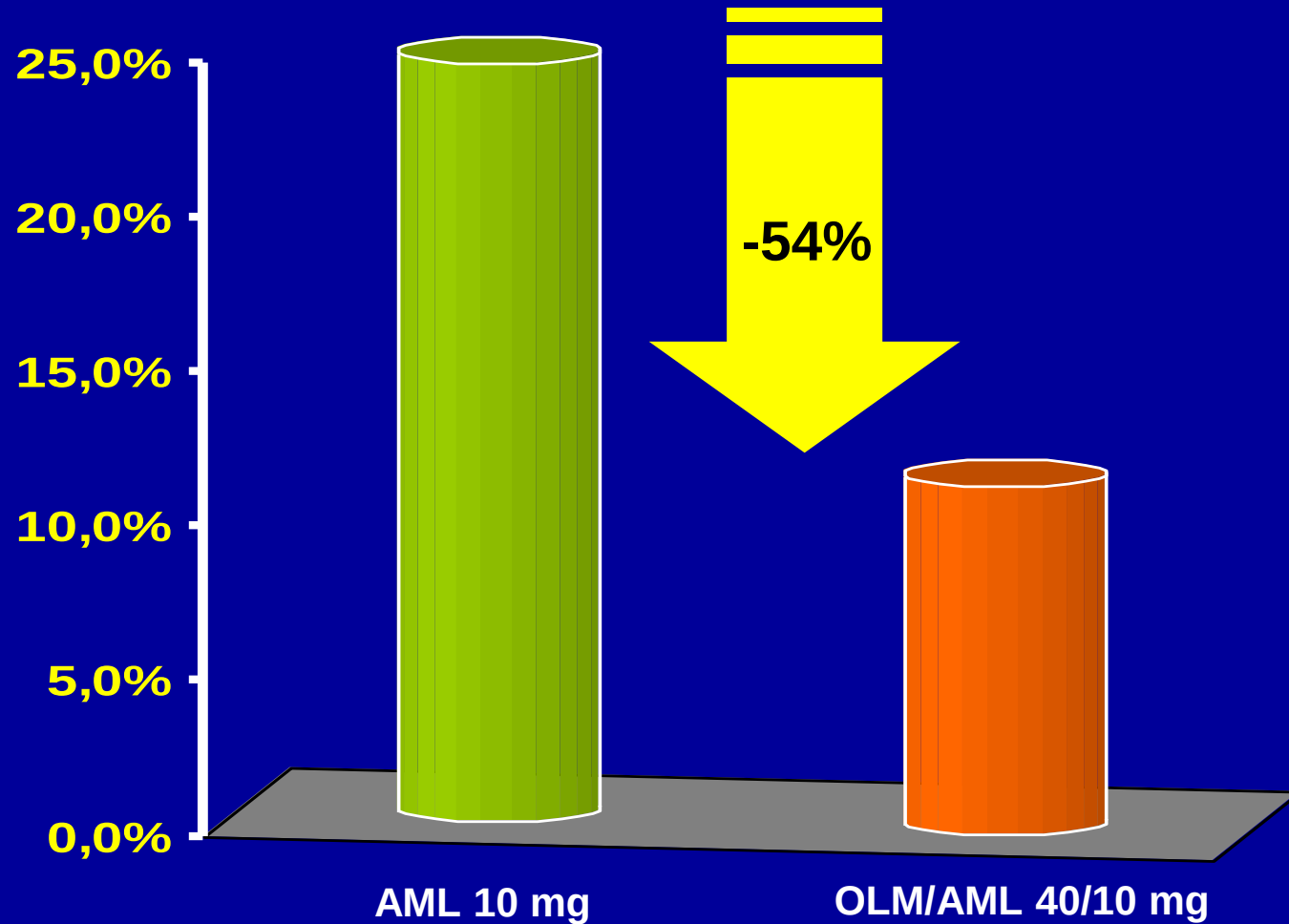
ARB Διαστέλλει
Αρτηρίες & Φλέβες



Reduces CCB-
induced
peripheral
edema

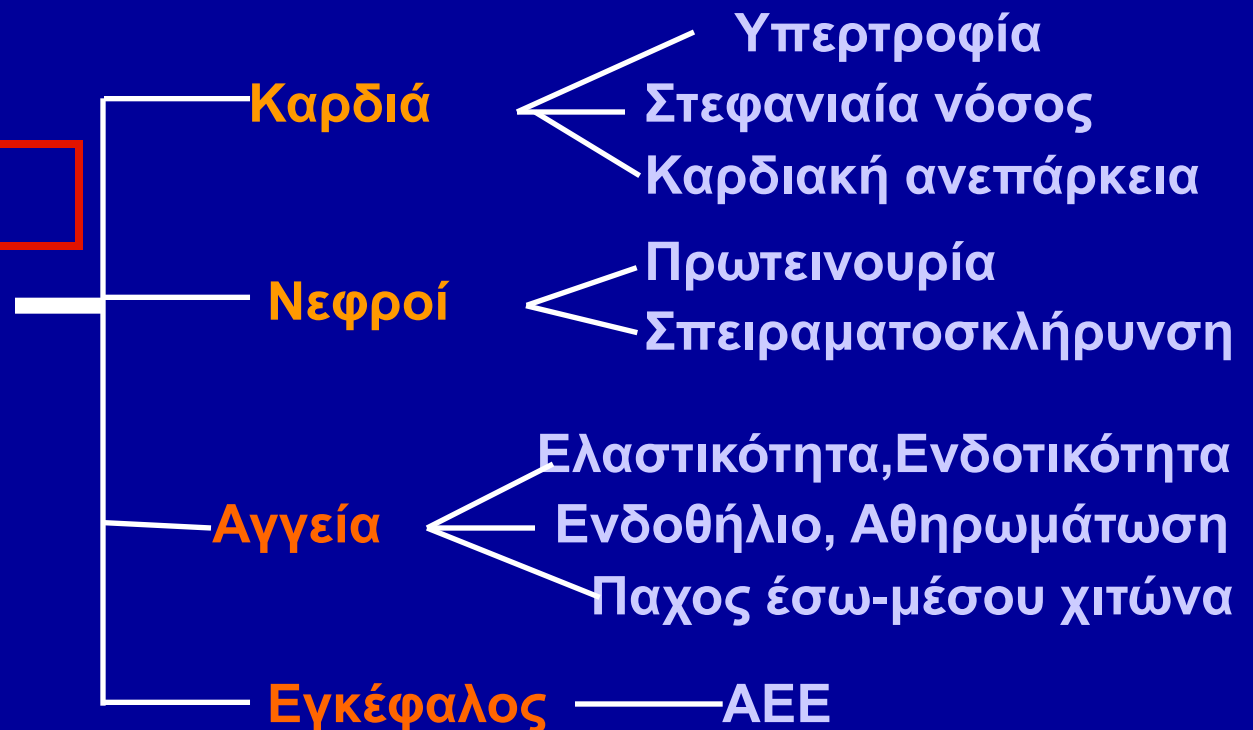
Dual mode of action of the
CCB-ARB

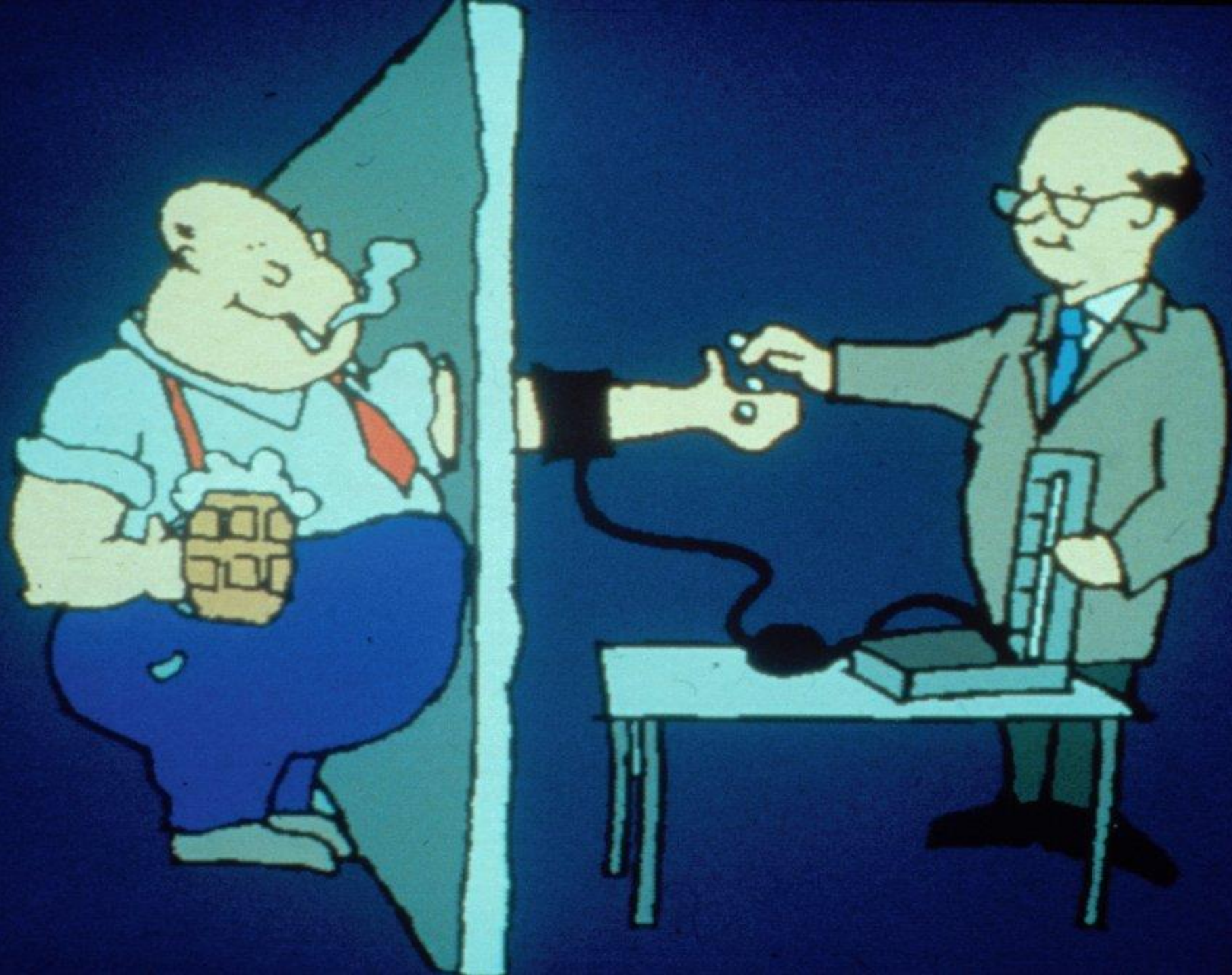
Μείωση του οιδήματος με Αμλοδιπίνη/Ολμεσартάνη έναντι μονοθεραπείας με Αμλοδιπίνη



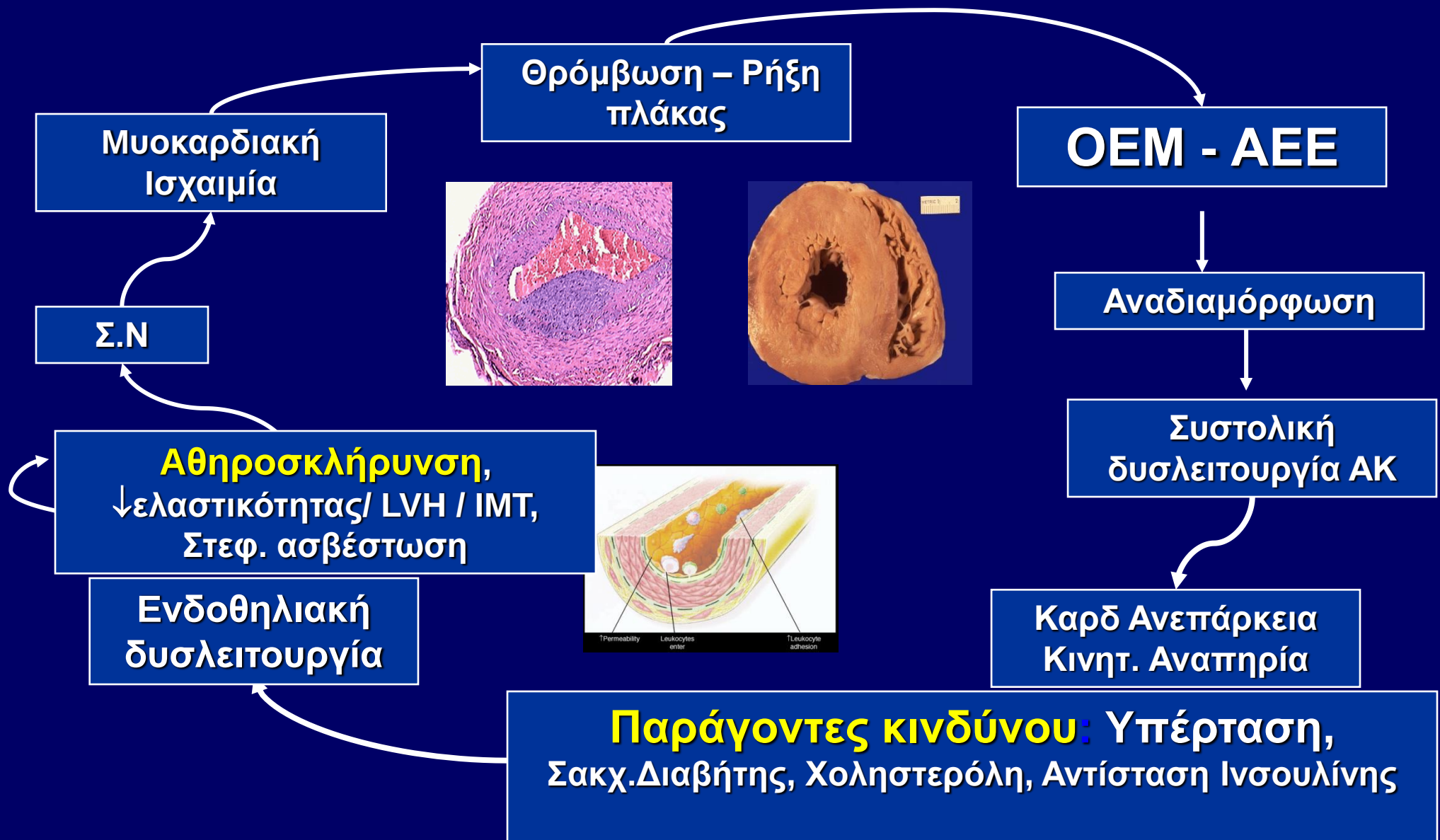
Απαιτήσεις Αντιυπερτασικής Θεραπείας

- Αποτελεσματική μείωση ΑΠ
- 24-ωρη δράση
- Ελάχιστες παρενέργειες
- Ουδέτερη μεταβολικά
- Οργανοπροστασία
- Μείωση θνητότητας

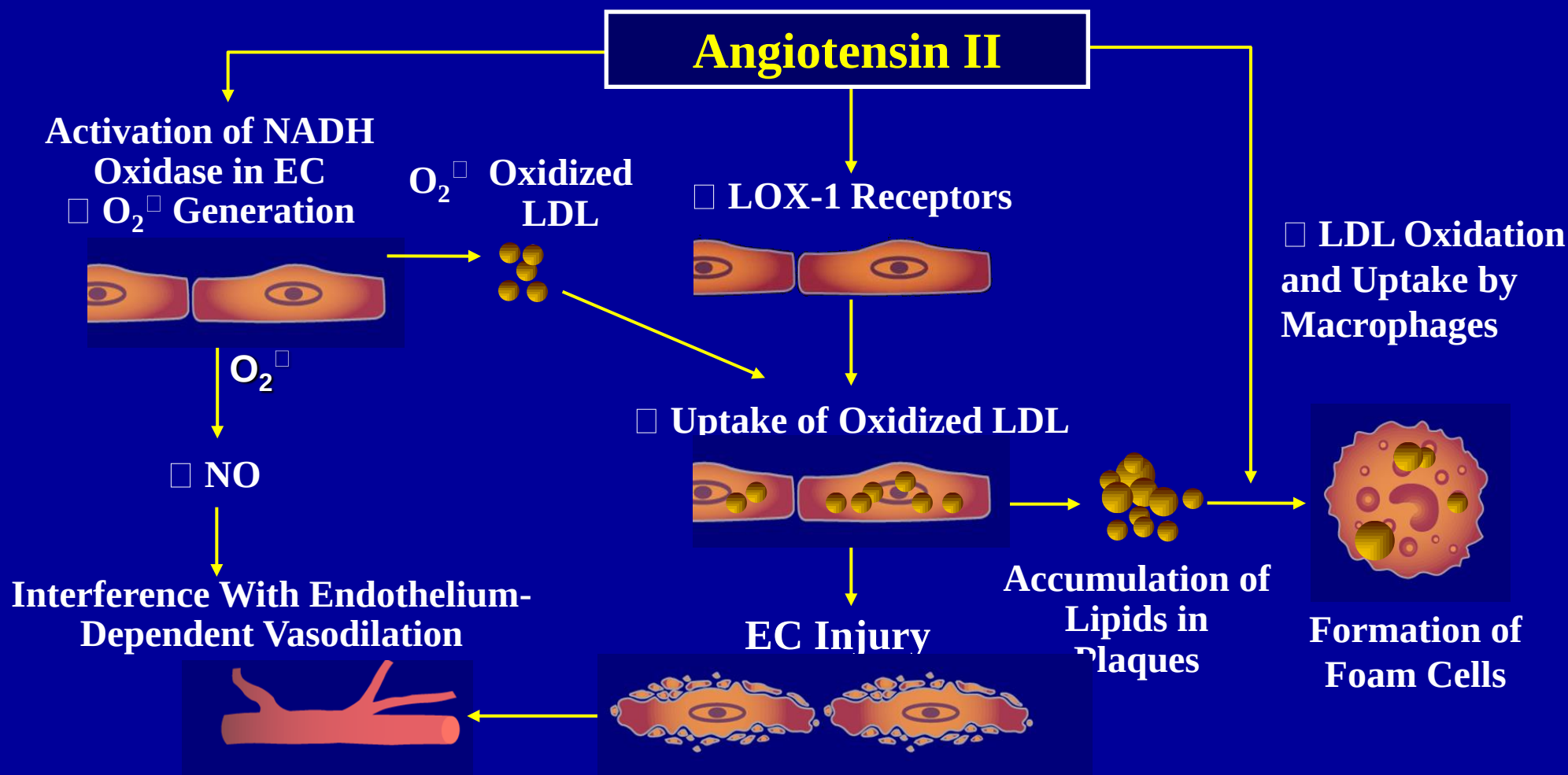




Από την Υπέρταση στις Καρδιαγγειακές Νόσους

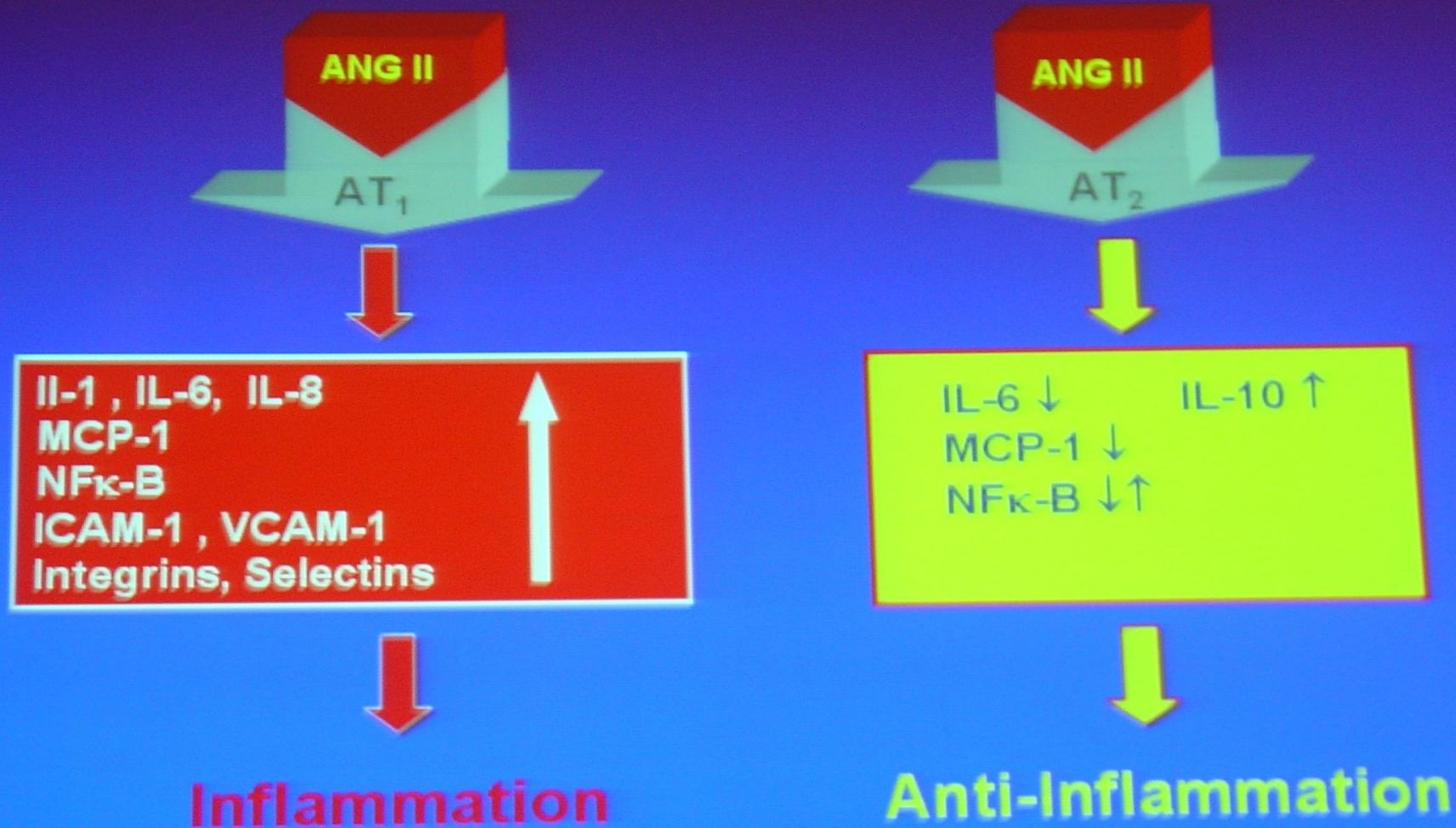


Ο ρόλος της αγγειοτασίνης II στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης

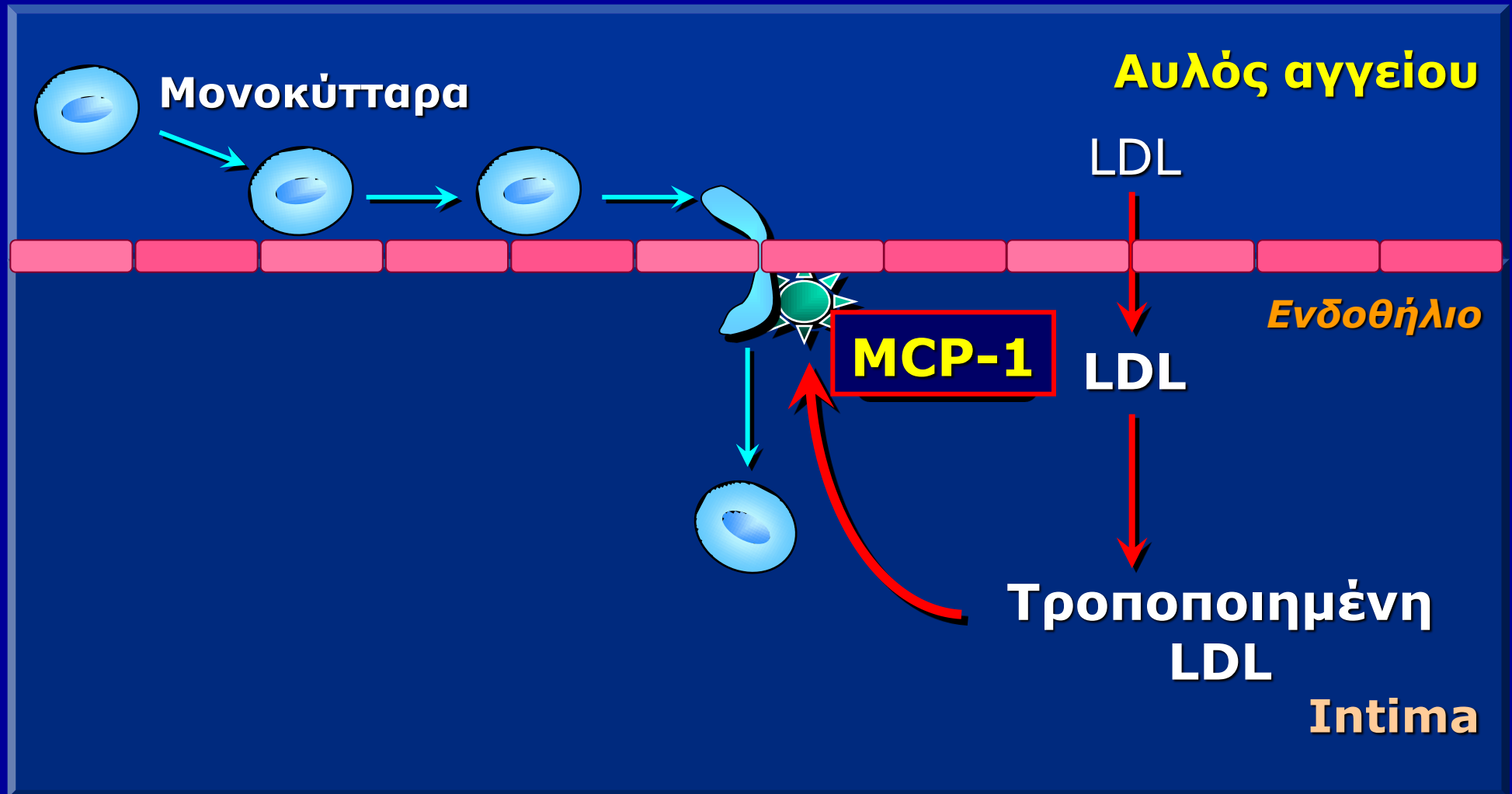


NADH=nicotinamide adenine dinucleotide; EC=endothelial cell.

Angiotensin Receptors and Inflammation



Τροποποιημένη LDL διεγείρει την έκφραση της MCP-1* στα ενδοθηλιακά κύτταρα

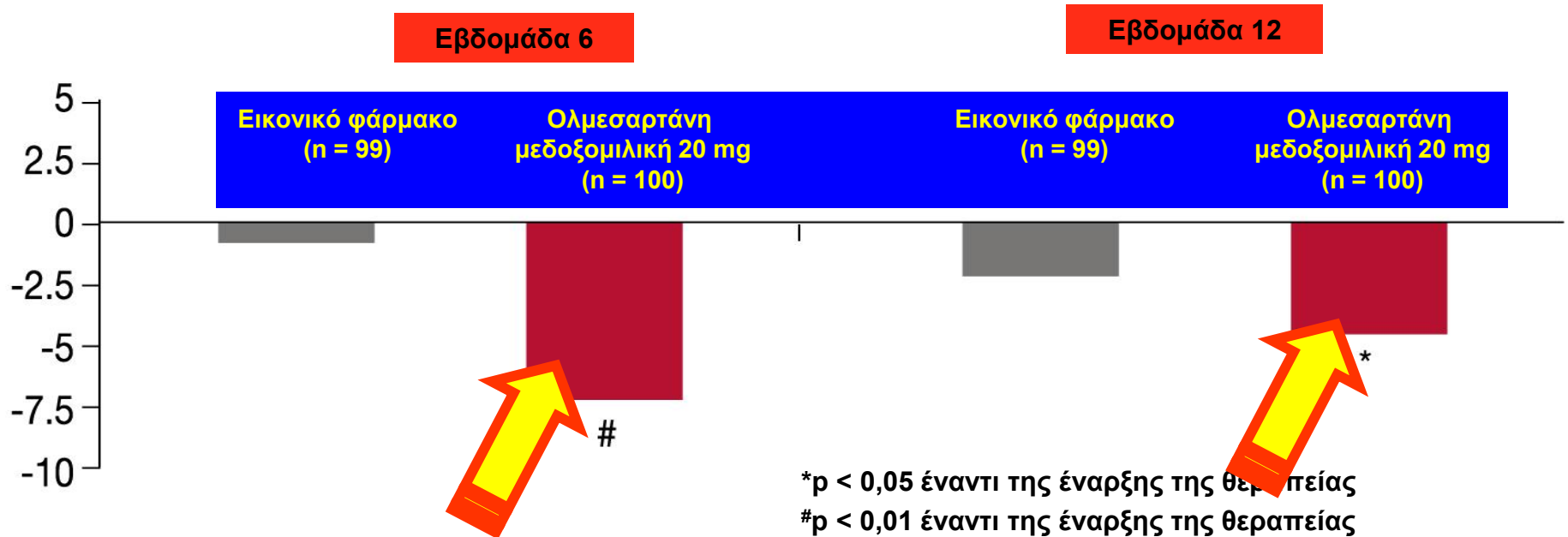


Αγγειακή προστασία

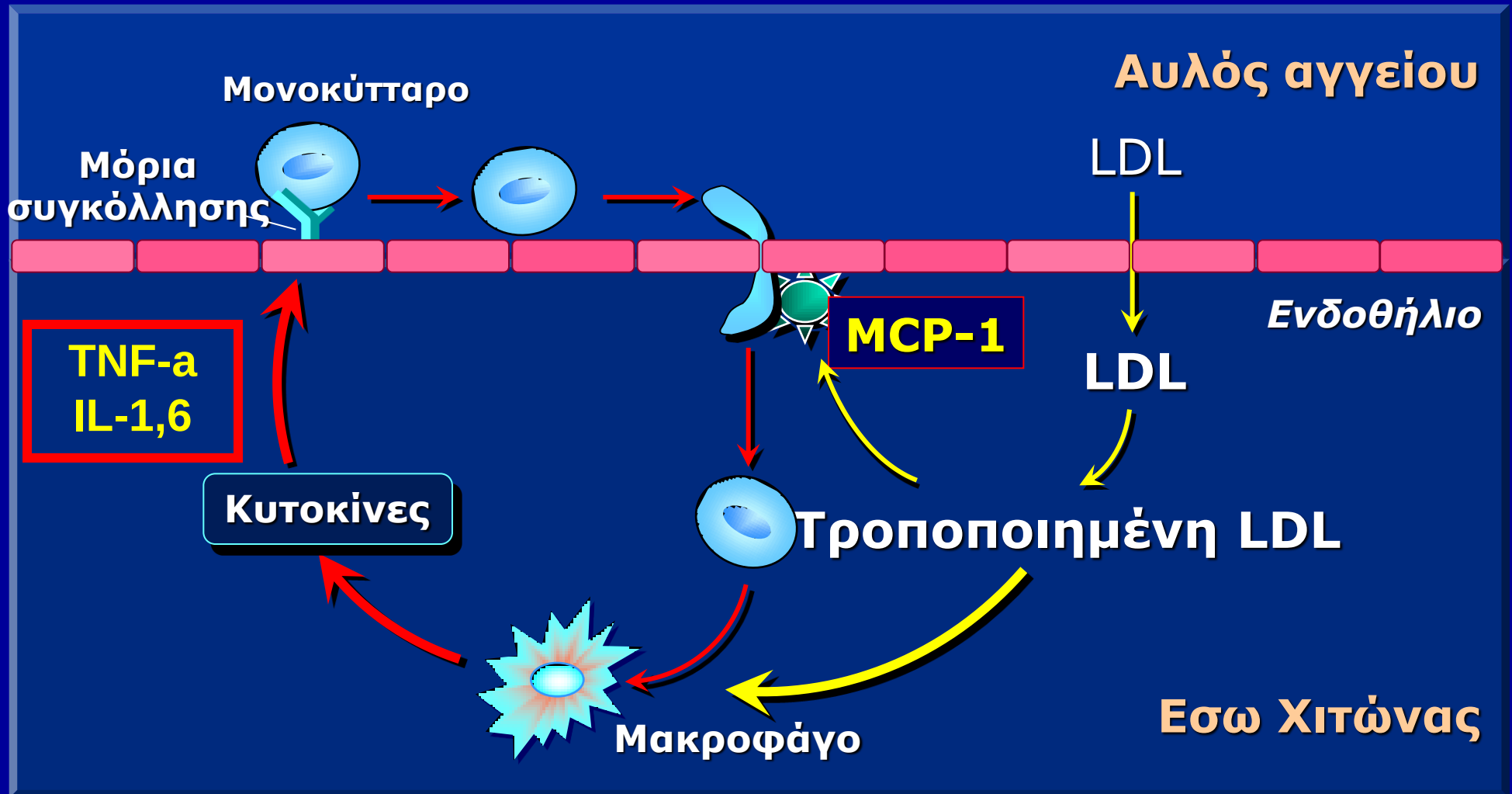
Αντιφλεγμονώδης δράση σε ανθρώπους

MCP-1

% μεταβολή της MCP-1 ορού



**Τροποποιημένη LDL προκαλεί από τα Μακροφάγα την
απελευθέρωση κυτοκινών που ενεργοποιούν την έκφραση μορίων
συγκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα**

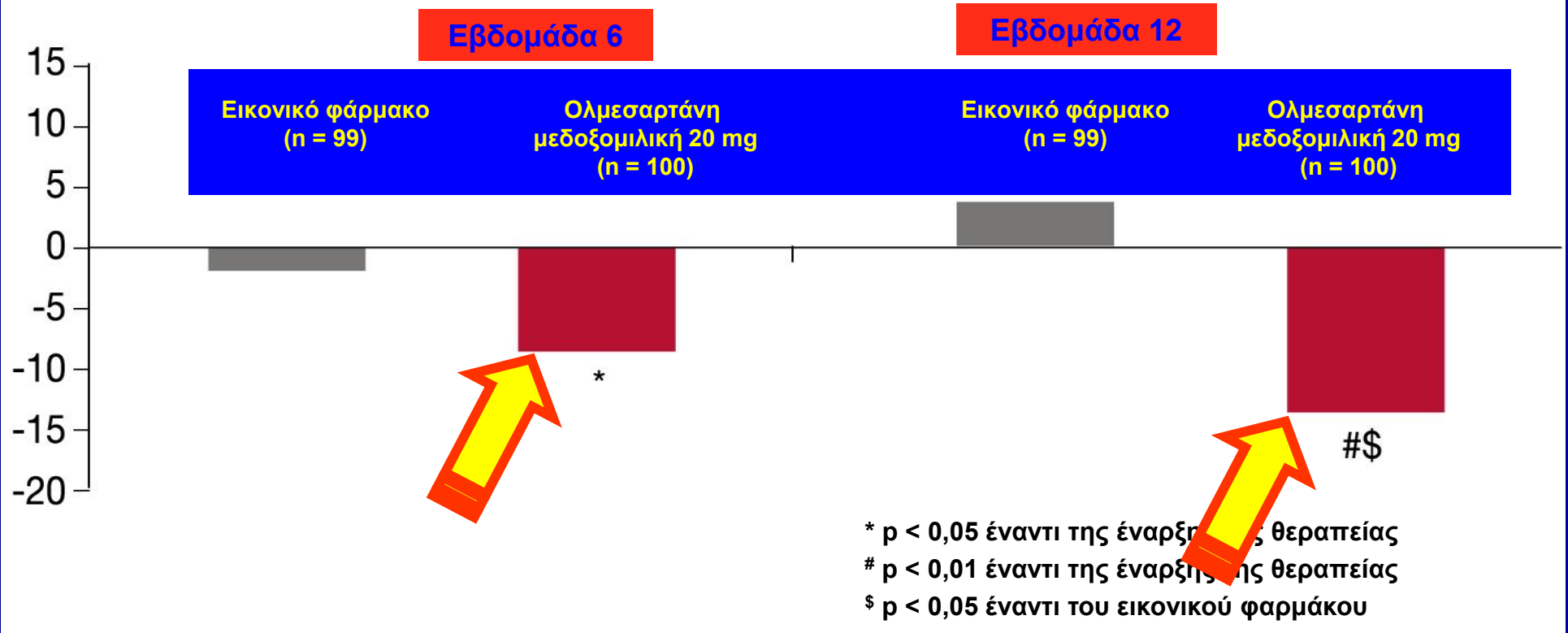


Αγγειακή προστασία

Αντιφλεγμονώδης δράση σε ανθρώπους

TNF-α

% μεταβολή του hsTNF-α ορού

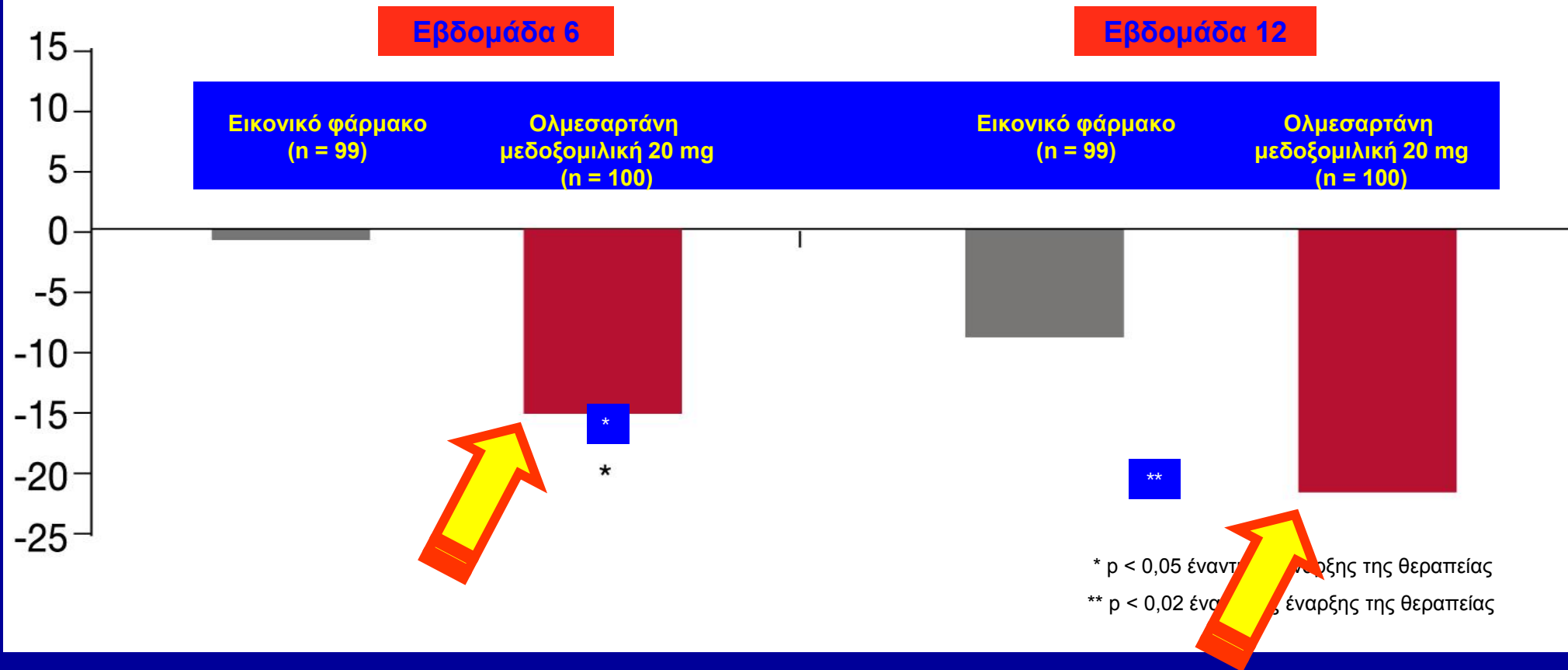


Αγγειακή προστασία

Αντιφλεγμονώδης δράση σε ανθρώπους

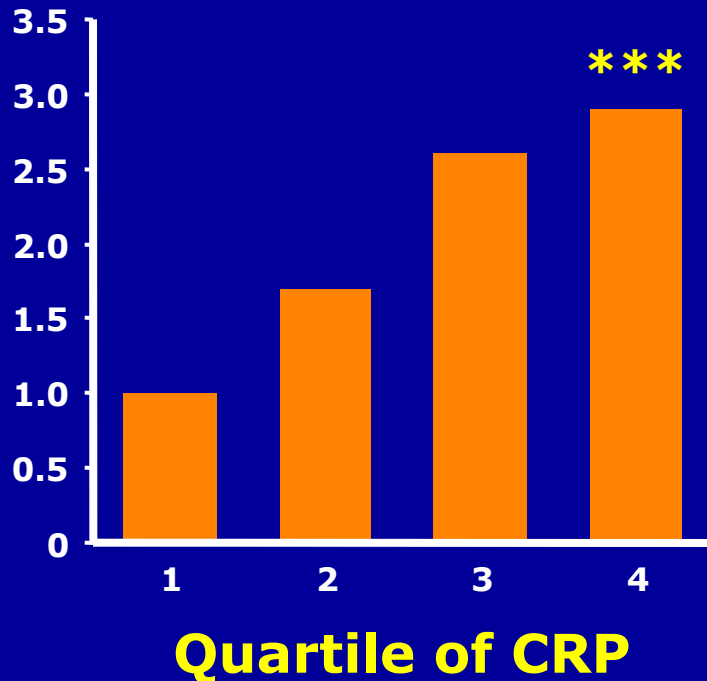
IL-6

% μεταβολή της IL-6 ορού

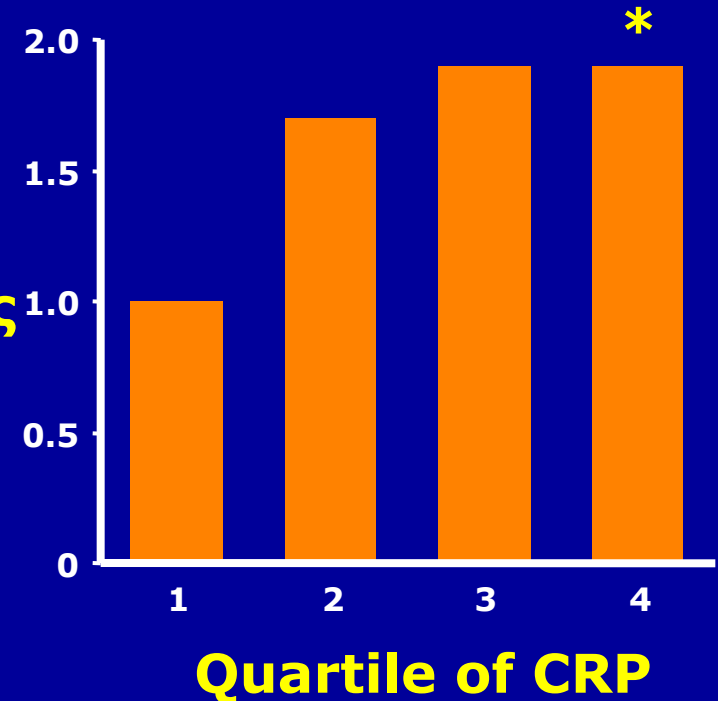


CRP: προβλέπει τον κίνδυνο για ΟΕΜ & ΑΕΕ σε υγιείς άνδρες

Σχετικός
κίνδυνος
ΟΕΜ



Σχετικός
κίνδυνος
ΑΕΕ



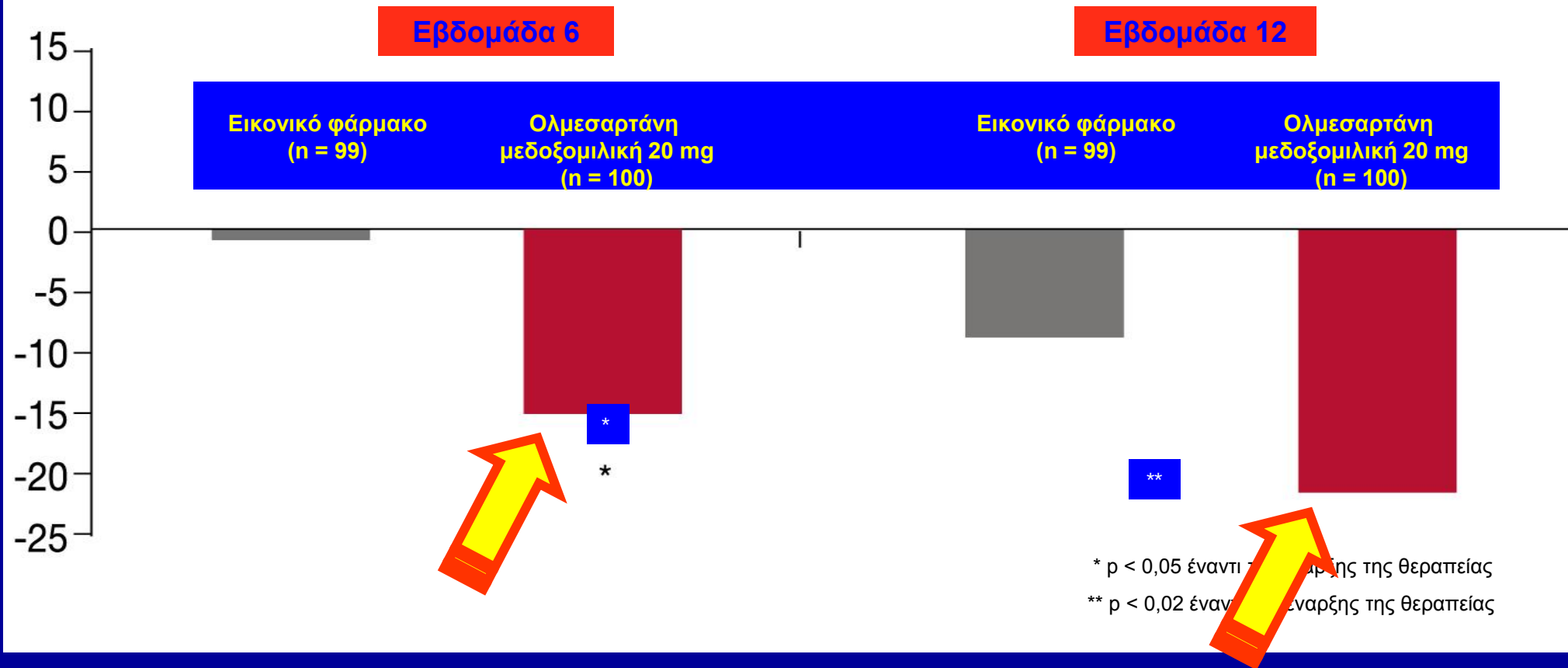
CRP=C-reactive protein; MI=myocardial infarction
*p=0.02 versus quartile 1; ***p<0.001 versus
quartile 1

Αγγειακή προστασία

Αντιφλεγμονώδης δράση σε ανθρώπους

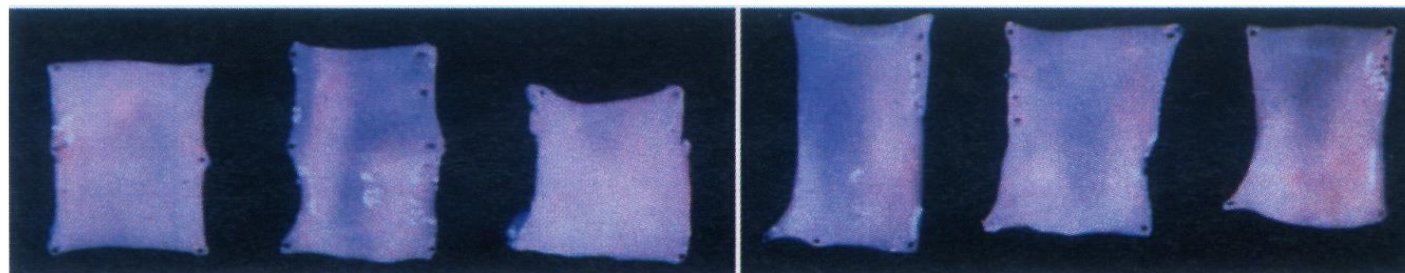
hsCRP

% μεταβολή της hsCRP ορού

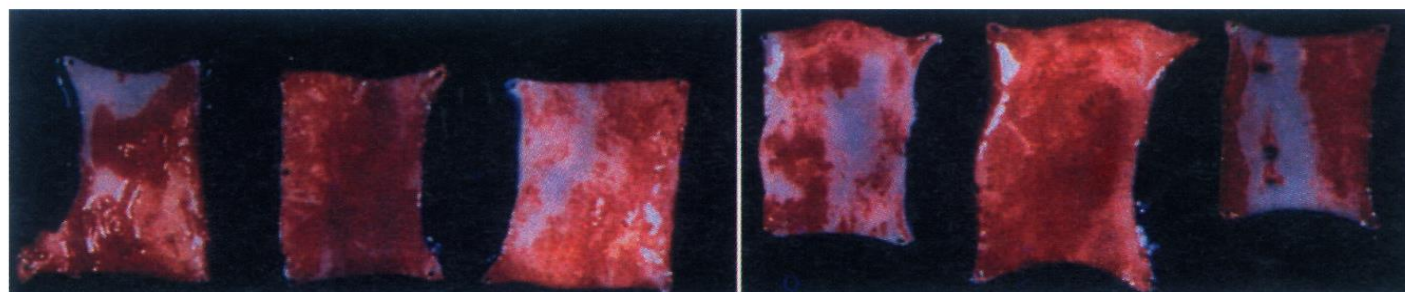


Αντιαθηροσκληρωτική δράση

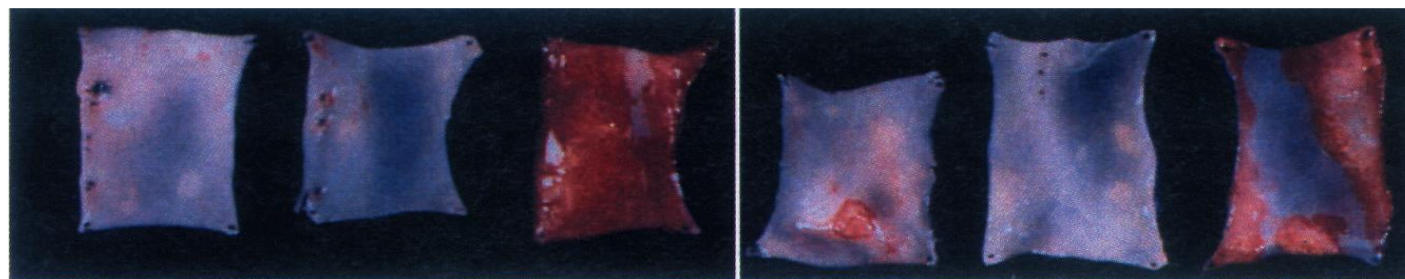
Πίθηκοι σε διατροφή υψηλή σε χοληστερόλη



Φυσιολογική
διατροφή



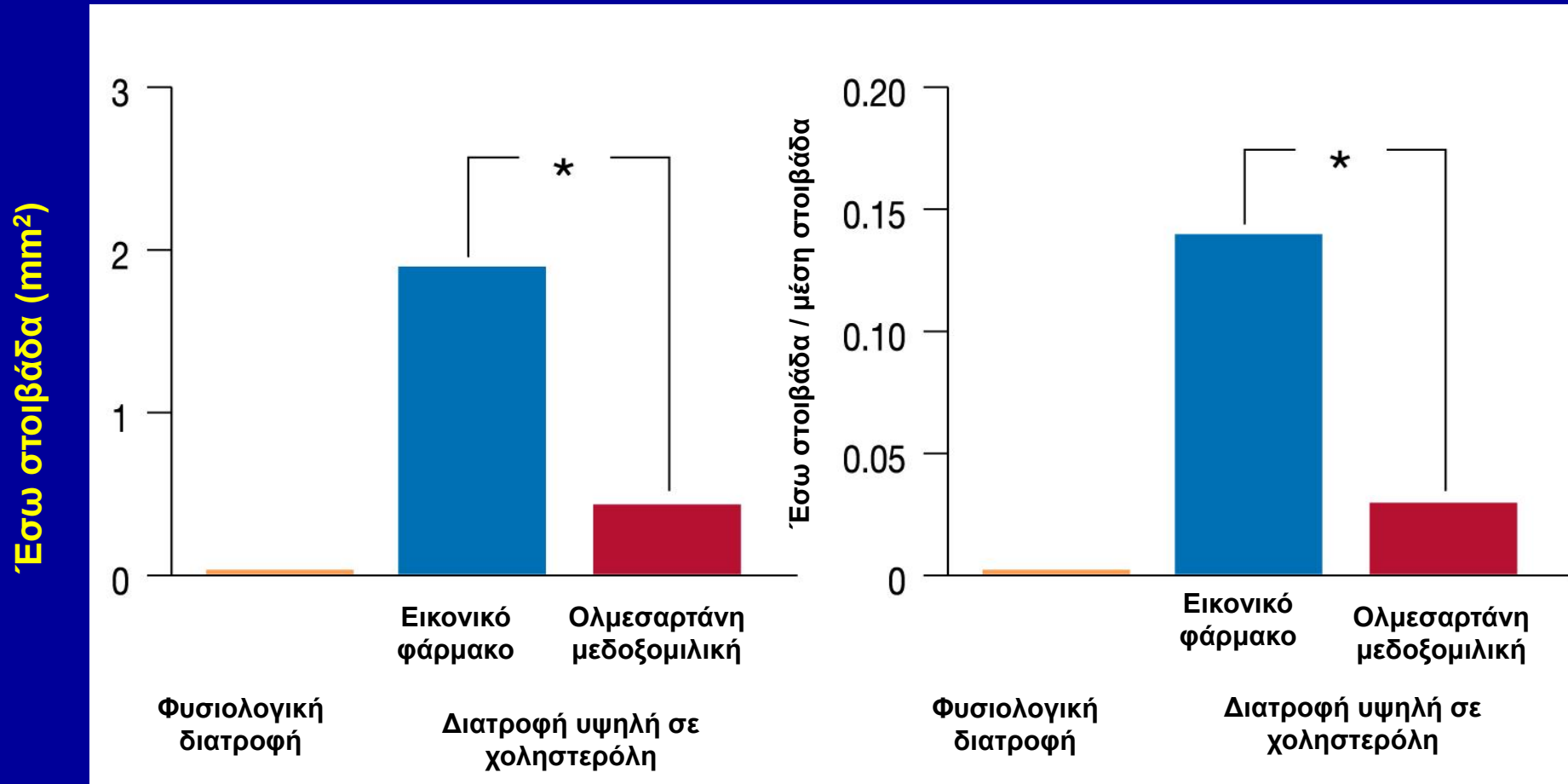
Διατροφή υψηλή σε
χοληστερόλη



Διατροφή υψηλή σε
χοληστερόλη +
Ολμεσαρτάνη
μεδοξομική
(10 mg/kg/ημέρα)

Αντιαθηροσκληρωτική δράση

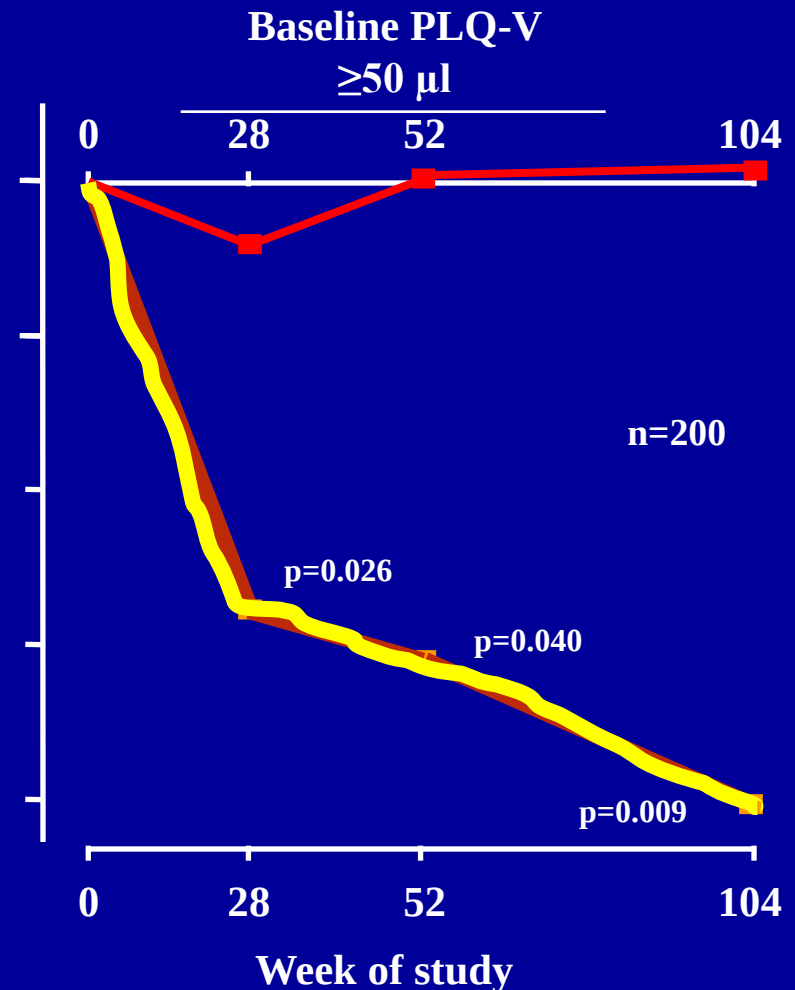
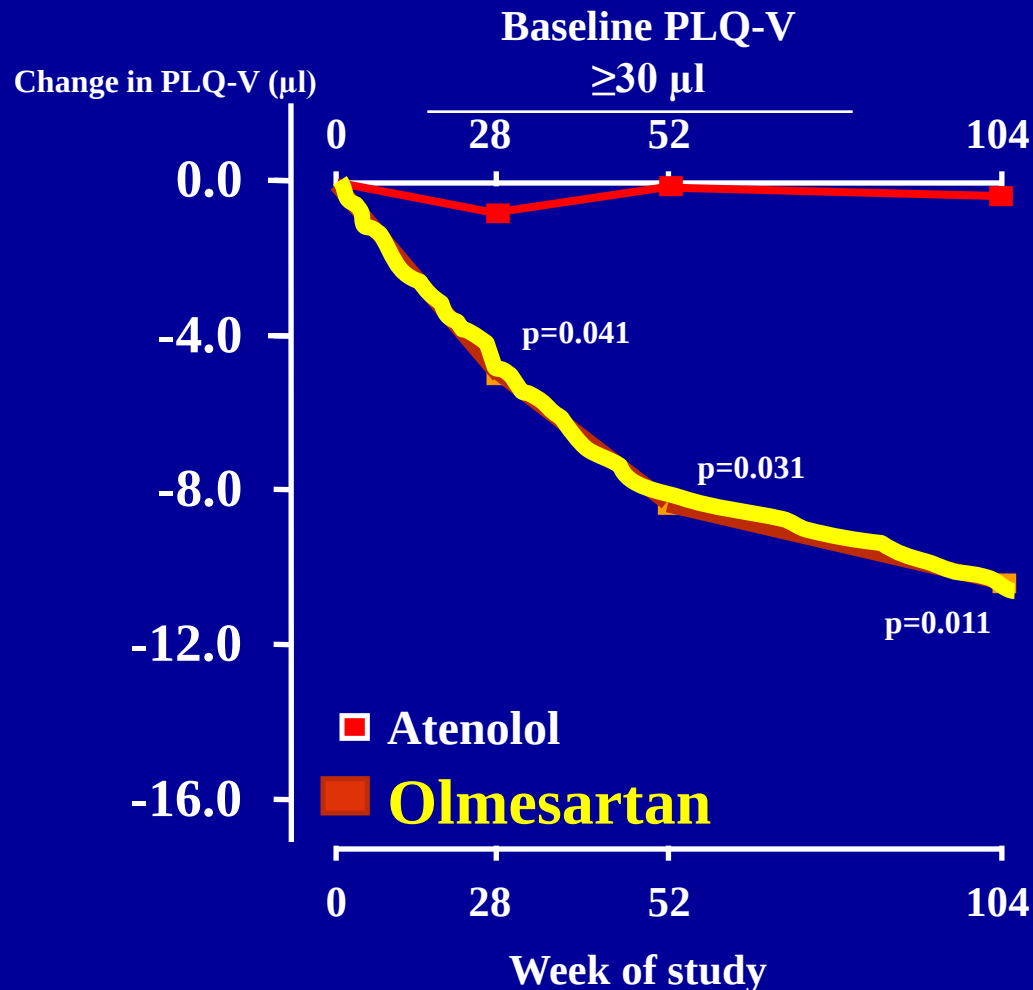
Πίθηκοι σε διατροφή υψηλή σε χοληστερόλη



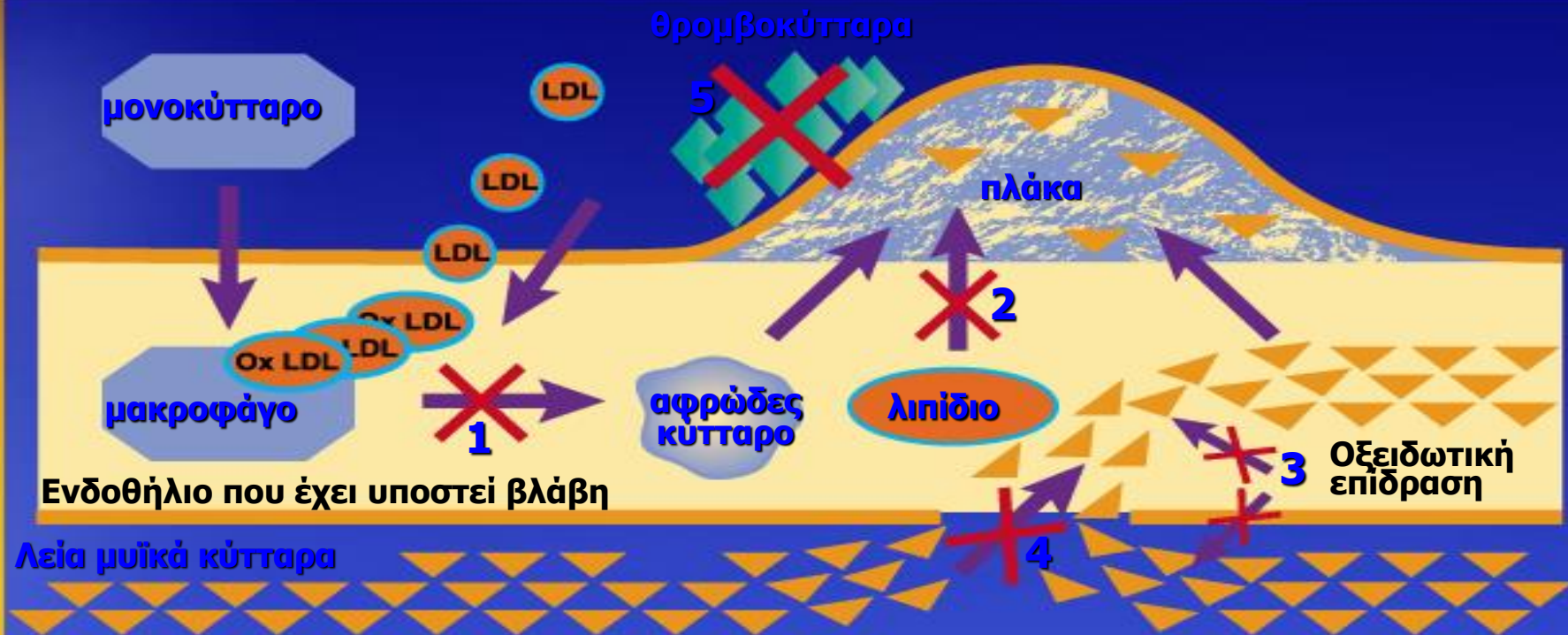
* $p < 0,05$ έναντι εικονικού φαρμάκου

VASCULAR PROTECTION – MORE Study

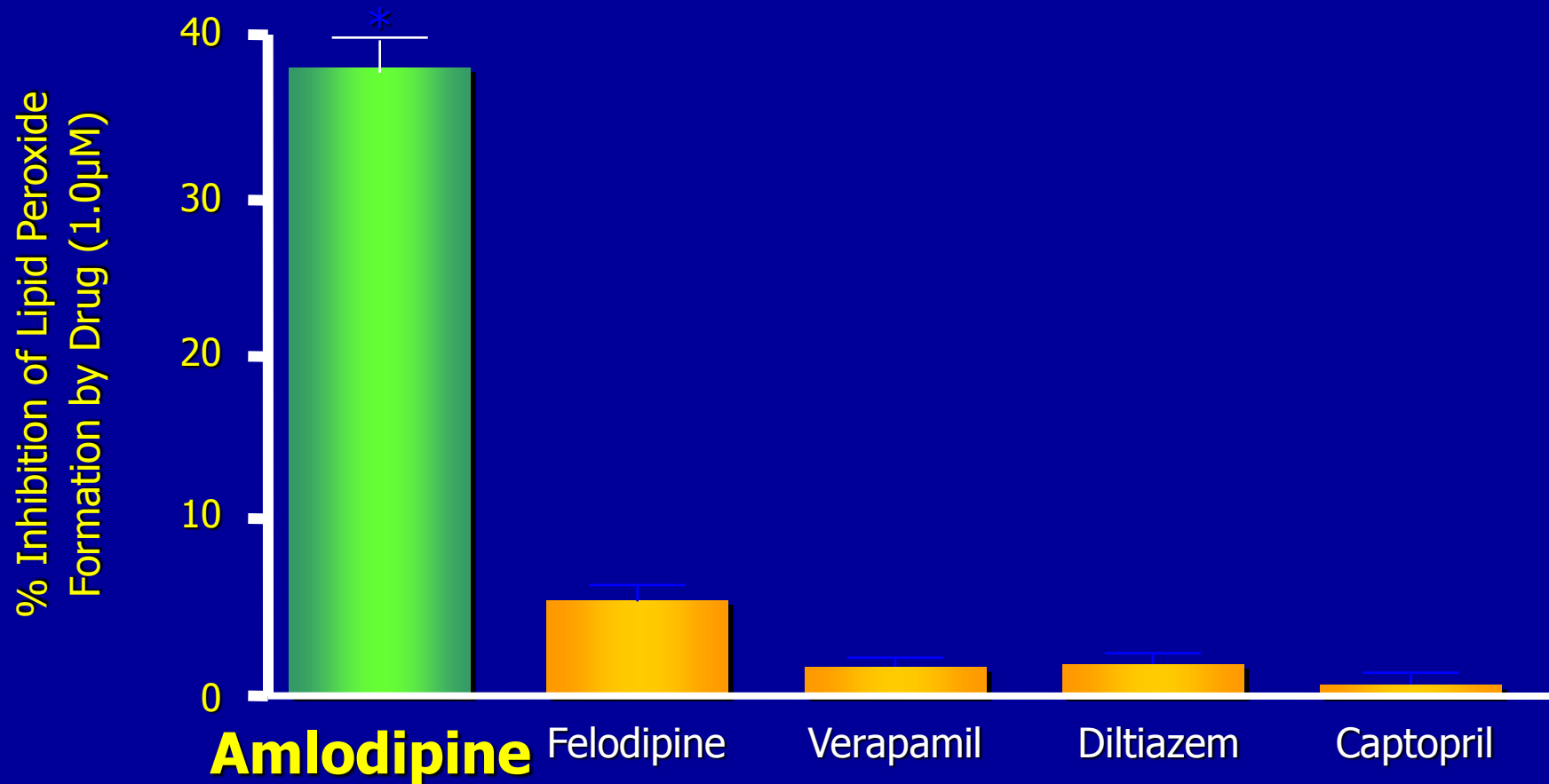
Mean changes in Plaque Volume from baseline at 28-, 52- and 104-week follow-up



Η αντιαθηρωματική δράση των ανταγωνιστών ασβεστίου στον σχηματισμό της πλάκας



Η Αμλοδιπίνη Παρουσιάζει In Vitro Αναστολή της Οξειδωσης των Λιπιδίων



Mean $\pm$ SD

* $P < .001$ vs control.

Mason et al. J Mol Cell Cardiol. 1999;31:275-281

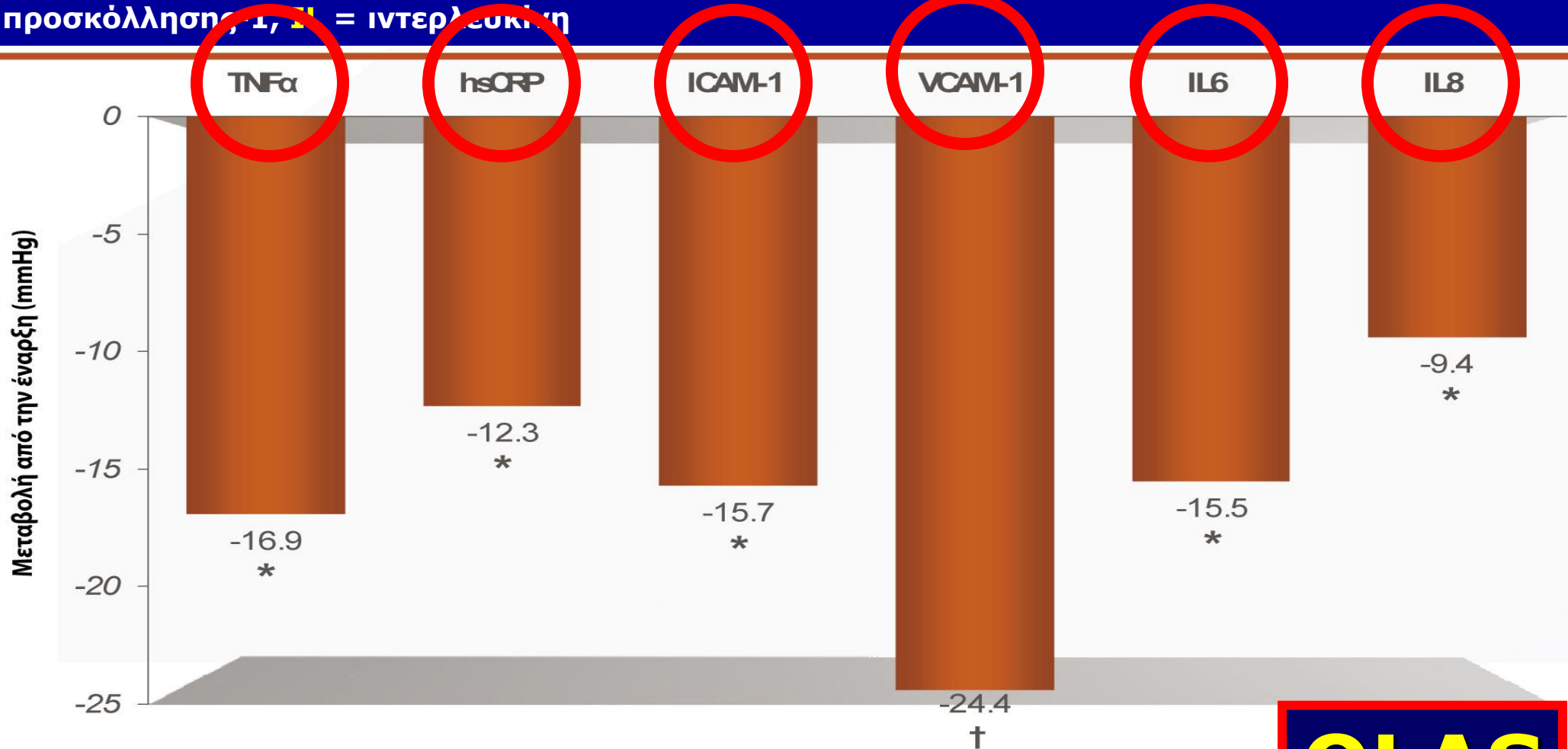
OLAS: Αποτελέσματα πέρα από τη μείωση της Α.Π

Η θεραπεία ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης
σχετίστηκε επίσης με **σημαντικές μειώσεις**
από την έναρξη της μελέτης σε ένα φάσμα
φλεγμονωδών δεικτών

OLAS

Μεταβολή στους φλεγμονώδεις δείκτες μετά από 26 εβδομάδες θεραπείας με ολμεσαρτάνη/αμλοδιπίνη

TNF α = παράγοντας νέκρωσης του όγκου- α , **hsCRP** = C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας, **ICAM1** = μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης-1, **VCAM1** = αγγειακό μόριο κυτταρικής προσκόλλησης-1, **IL** = ιντερλευκίνη



*P<0,05 έναντι της τιμής αναφοράς, †P<0,01, έναντι της τιμής αναφοράς.
Martinez-Martin ICTHD 2008.

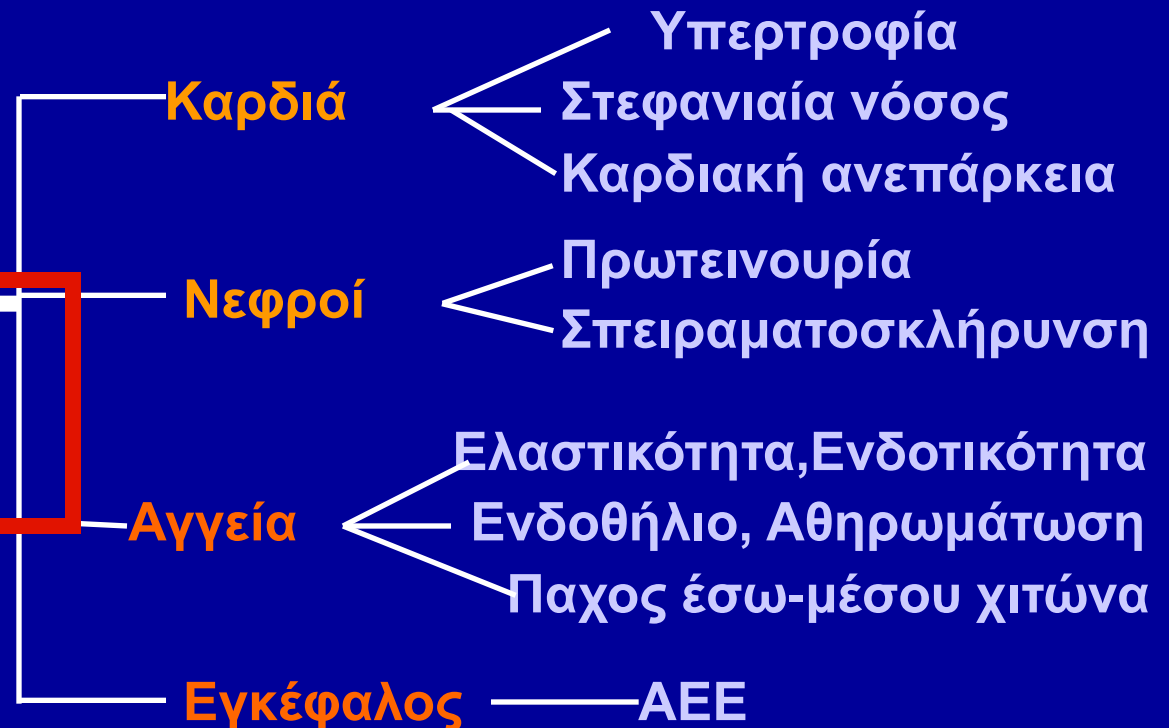
OLAS

Απαιτήσεις Αντιυπερτασικής Θεραπείας

- Αποτελεσματική μείωση ΑΠ
- 24-ωρη δράση
- Ελάχιστες παρενέργειες
- Ουδέτερη μεταβολικά

■ **Οργανοπροστασία**

■ **Μείωση θνητότητας**



Amlodipine: Wealth of CV Outcome Data

PREVENT¹

825 CAD patients (≥30%): Multicenter, randomized, placebo controlled

Primary outcome: No difference in mean 3 yr coronary angiographic changes vs. placebo

35%↓ hospitalization for heart failure + angina

33%↓ revascularization procedures

CAMELOT²

1,991 CAD patients (>20%): Double-blind, randomized study vs. placebo and enalapril 20 mg

Primary outcome: 31% ↓ in CV events vs. placebo

41%↓ hospitalization for angina

27%↓ coronary revascularization

ASCOT-BPLA/CAFE^{3,4}

19,257 HTN patients: Multicenter, randomized, prospective study vs. atenolol

Primary outcome: 10% ↓ in non-fatal MI & fatal CHD

16%↓ total CV events and procedures

30%↓ new-onset diabetes

27%↓ stroke

11%↓ all-cause mortality

↓ central aortic pressure by 4.3 mmHg

ALLHAT⁵

18,102 HTN patients: Randomized, prospective study vs. lisinopril

Primary outcome: No difference in composite of fatal CHD + non-fatal MI vs. lisinopril

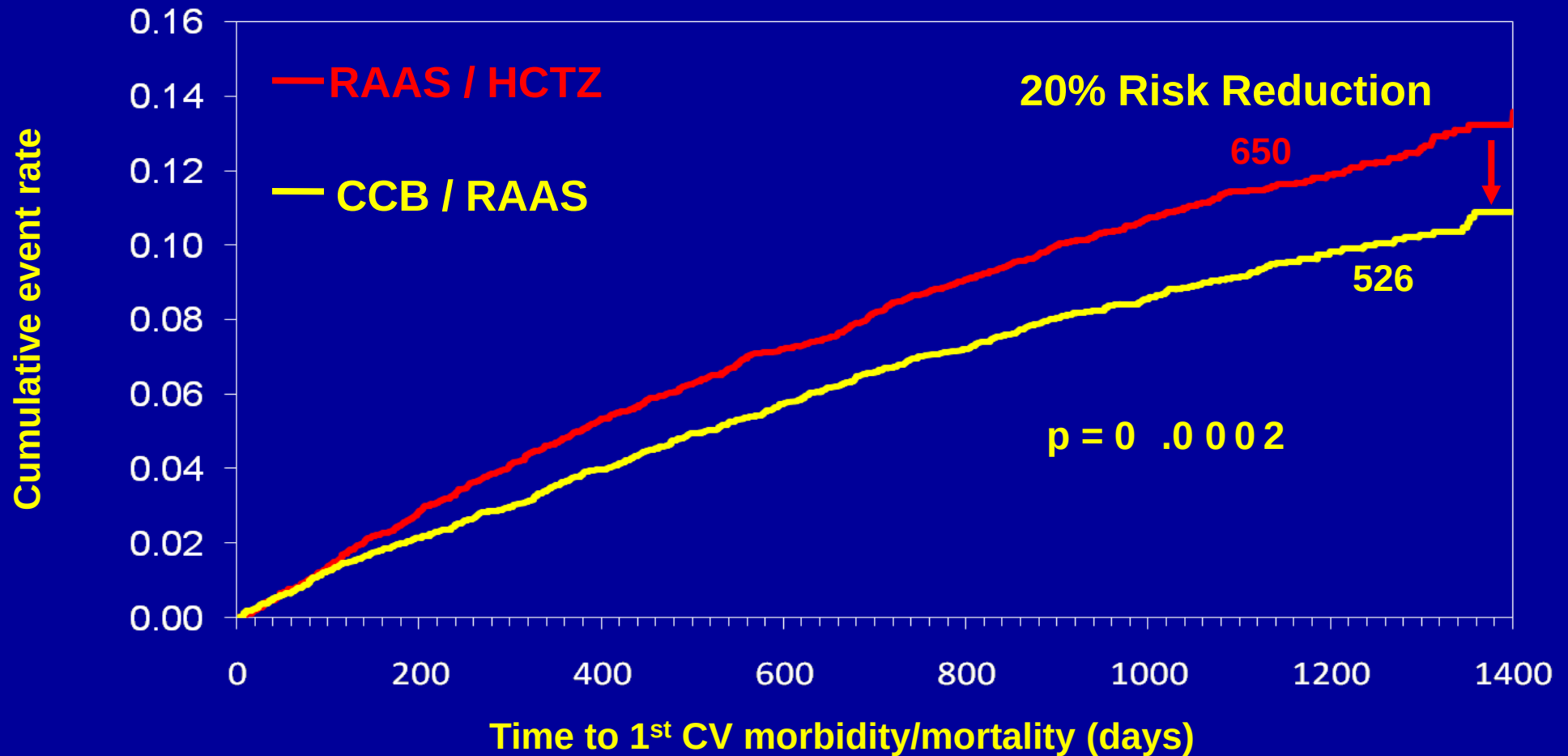
6% ↓ combined CVD

23% ↓ stroke

¹Pitt et al. Circulation 2000;102:1503–10; ²Nissen et al. JAMA 2004;292:2217–26; ³Dahlof et al. Lancet 2005;366:895–906 ⁴Williams et al. Circulation 2006;113:1213–25; ⁵Leenen et al. Hypertension 2006;48:374–84

ACCOMPLISH Study

Kaplan Meier for Primary Endpoint



HR (95% CI): 0.80 (0.72, 0.90)

INTERIM RESULTS ACC Mar 08

Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial.

*Initial antihypertensive treatment with **RAS inhibitor plus amlodipine** should be considered in preference to RAS inhibitor plus hydrochlorothiazide since it **slows progression of nephropathy to a greater extent.***

Bakris G. et. al. LANCET 17 FEB. 2010.

ΓΙΑΤΙ ARBs
?

Ενδείξεις και αντενδείξεις αναστολέων AT1 υποδοχέων αγγειοτασίνης II

Αντενδείξεις

Ενδείξεις που ευνοούν τη χρήση

- Ανεπίπλεκτη υπέρταση
- Διαβητική τύπου 2 νεφροπάθεια,
- Διαβητική μικροαλβουμινουρία-πρωτεϊνουρία
- Υπερτροφία αριστερής κοιλίας,
- Ηλικιωμένοι,
- Καρδιακή ανεπάρκεια,
- Κολπική μαρμαρυγή
- βήχας λόγω ΑΜΕΑ
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Μετά OEM

Υποχρεωτικές

Κύηση,
υπερκαλιαιμία,
αμφίπλευρη
στένωση νεφρικής
αρτηρίας

Πιθανές

ΓΙΑΤΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗ Ca^{++}
?

Ενδείξεις και αντενδείξεις CCBs

Ενδείξεις που ευνοούν τη χρήση	Αντενδείξεις	
	Υποχρεωτικές	Πιθανές
■ Ανεπίπλεκτη υπέρταση ■ Μεμονωμένη συστολική HTN ■ Υπερτροφία αριστερής κοιλίας ■ Ηλικιωμένοι, ■ Μεταβολικό σύνδρομο ■ Στηθάγχη ■ Καρωτιδική/Στρωφανιαία Αθηροσκλήρωση ■ Εγκυμοσύνη ■ Υπέρταση Μαύρων		■ Καρδιακή ανεπάρκεια ■ Ταχυαρρυθμίες



Προτιμώμενα Φάρμακα

Κλινική κατάσταση

ISH (elderly)	→ D / CA
MS (or risk of incident DM)	→ ACEI / ARB (+CA / low dose D)
DM	→ ACEI / ARB
Pregnancy	→ CA / MD / BB
Blacks	→ D / CA

Υποκλινική βλάβη οργάνου

LVH	→ ACEI / CA / ARB
Asympt. atherosclerosis	→ CA / ACEI
MA	→ ACEI / ARB
Renal dysfunction	→ ACEI / ARB

Κλινικό συμβάν

Previous stroke	→ any BP lowering agent
Previous MI	→ BB / ACEI / ARB
Angina pectoris	→ BB / CA
CHF	→ D / BB / ACEI / ARB / antialdo agents
AF (recurrent)	→ ARB / ACEI
AF (permanent)	→ BB / nonDHCA
ESRF/proteinuria	→ ACEI / ARB / loop D
PAD	→ CA

Τριπλός συνδυασμός ολμεσαρτάνης/αμλοδιπίνης/HCTZ

**Ως θεραπεία αντικατάστασης σε ενήλικες ασθενείς των
οποίων η αρτηριακή πίεση ελέγχεται επαρκώς με τη
συνδυαστική θεραπεία μεδοξομιλικής ολμεσαρτάνης,
αμλοδιπίνης και HCTZ.**

Θεραπευτική ένδειξη

- Το Orizal plus® ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς HTN.
- Ως Αντικείμενο
Περίληψη
Χαρακτηριστικών
Προϊόντος επιπρόσθετη θεραπεία, Orizal plus® ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται επαρκώς με χορήγηση του συνδυασμού της ολμεσαρτάνης και αμλοδιπίνης ο οποίος λαμβάνεται ως συνδυασμός δύο συστατικών.
- Τέλος, ως *θεραπεία υποκατάστασης* το Orizal plus® ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση ρυθμίζεται επαρκώς με το συνδυασμό ολμεσαρτάνη μεδοξομίλη, αμλοδιπίνη και υδροχλωροθειαζίδη, που λαμβάνεται ως σκεύασμα δύο-συστατικών (ολμεσαρτάνη μεδοξομίλη και αμλοδιπίνη ή ολμεσαρτάνη μεδοξομίλη και υδροχλωροθειαζίδη) και σκεύασμα ενός συστατικού (υδροχλωροθειαζίδη ή αμλοδιπίνη).

Orizal plus® – διαθέσιμες περιεκτικότητες

Περίληψη Χαρακτηριστικών
Προϊόντος



Orizal plus 20 / 5 / 12,5 mg

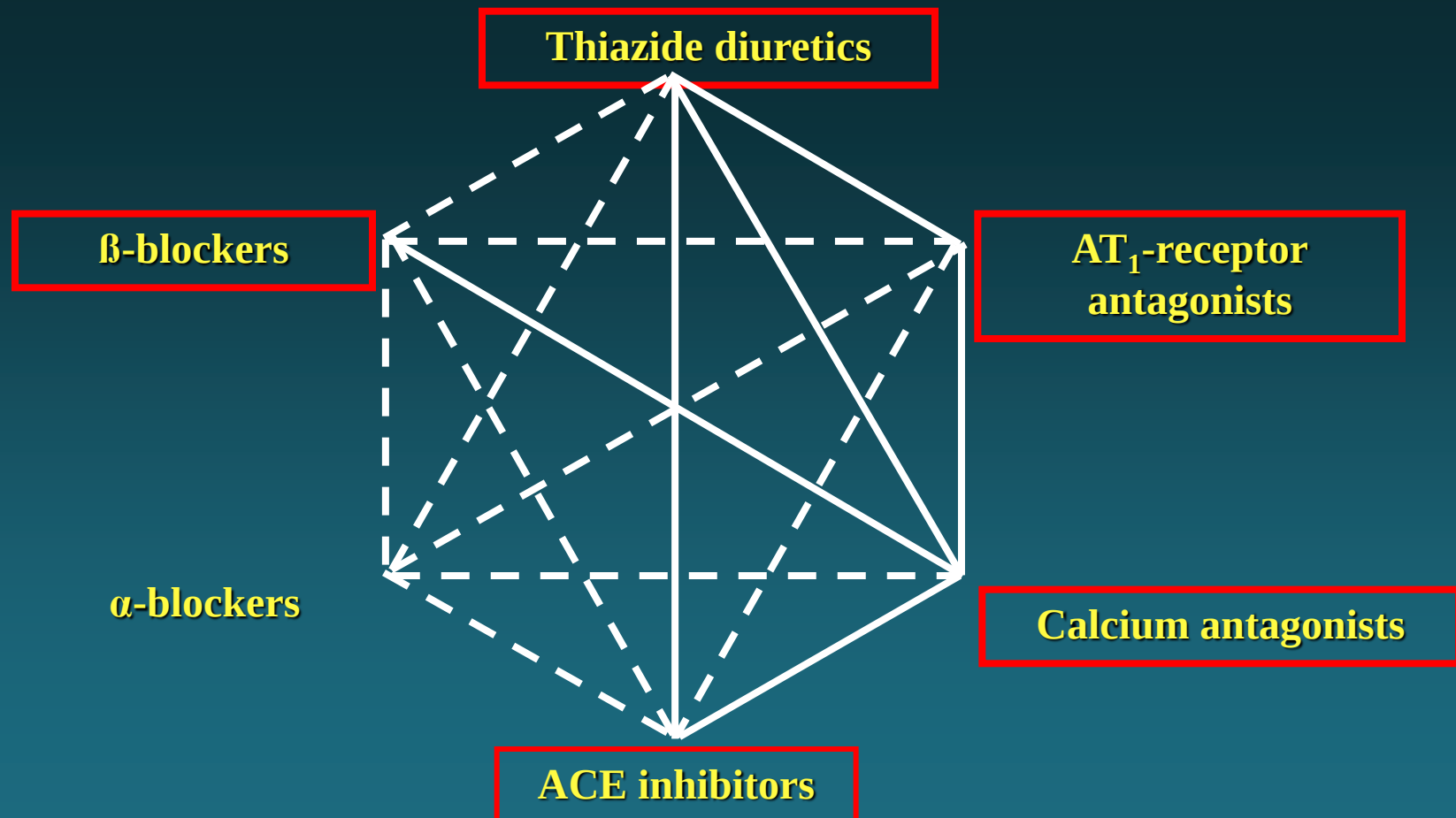
Orizal plus 40 / 5 / 12,5 mg

TIMEΣ Orizal plus	Λ.Τ. €
-------------------	--------

Orizal plus 20/5/12,5mg	25,69
-------------------------	-------

Orizal plus 40/5/12,5mg	28,41
-------------------------	-------

Combinations between Some Classes of Antihypertensive Drugs

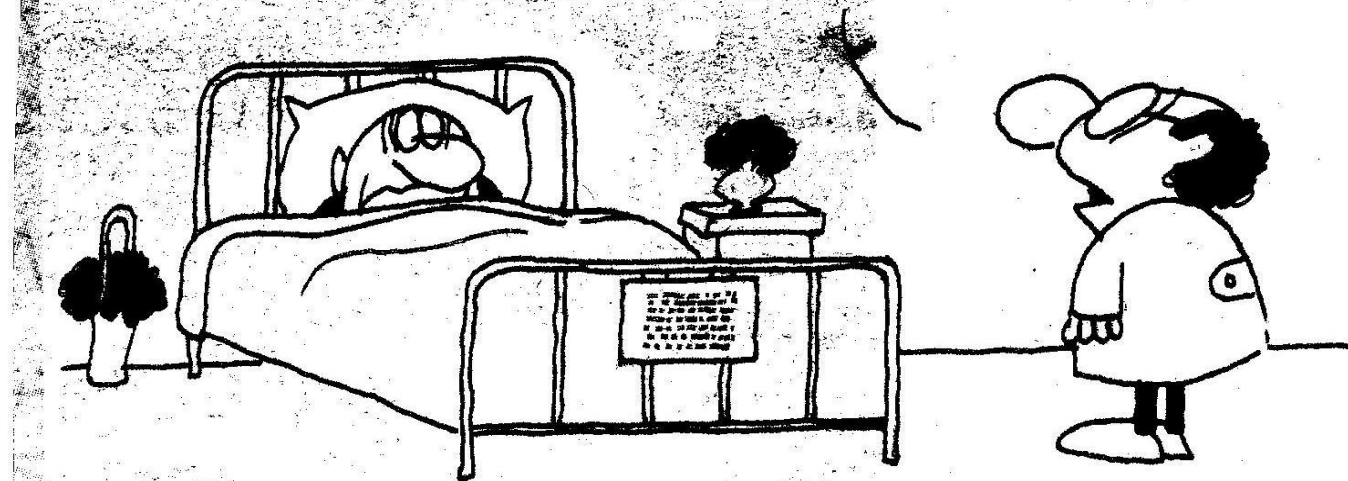


The preferred combinations in the general hypertensive population are represented as thick lines.
The frames indicate classes of agents proven to be beneficial in controlled intervention trials.





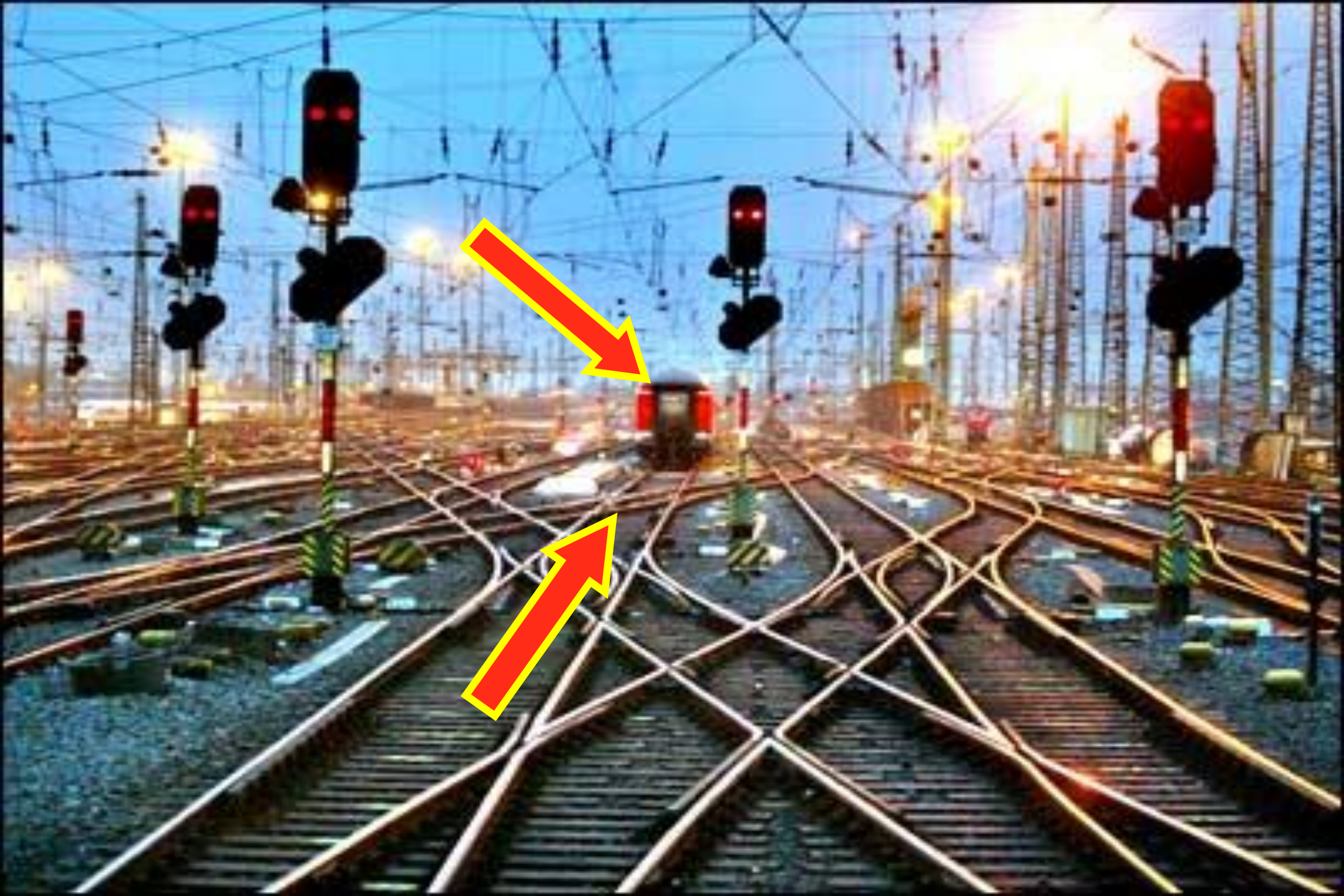
ΛΥΠΑΜΑΙ...ΑΜΑ Η ΕΓΧΕΙΡΗΣΗ ΑΠΕΤΥΧΕ!
ΕΧΕΙΣ ΑΚΟΜΗ ΛΙΓΕΣ ΜΕΡΕΣ ΖΩΗΣ! ΑΜΑ ΜΗΝ ΑΝΗΣΥΧΕΙΣ.
ΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟ ΤΟ ΠΟΛΙΤΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ.!





**Try this. If it doesn't work, come back
and I will give you something else.
Wouldn't it be better if you gave me something
else right from the start?**





ypertasi.gr

Ολμεσαρτάνη ± Διουρητικό ± CCB

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

